

Review Paper

Environmental Risk Factors in Multiple Sclerosis: A Narrative Review



Sajjad Saadat¹, *Alia Saberi²

1. Neuroscience Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

2. Department of Neurology, Poursina Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.



Citation Saadat S, Saberi A. [Environmental Risk Factors in Multiple Sclerosis: A Narrative Review (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2022; 31(2):166-179. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.2.1374.2>

doi <https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.2.1374.2>



Received: 09 Jul 2021

Accepted: 22 May 2022

Available Online: 01 Jul 2022

Keywords:

Epidemiology,
Environmental risk
factors, Multiple
Sclerosis

ABSTRACT

Background Multiple sclerosis (MS) is one of the chronic autoimmune diseases and a progressive disease of the central nervous system that have unknown causes.

Objective This study aims to review the environmental risk factors of MS.

Methods In this review study, a search was conducted in databases such as PubMed, Scopus, ScienceDirect, Google Scholar and MagIran on related studies published in Persian and English from 2000 to 2021 using the keywords: Multiple Sclerosis, MS, Environmental risk factors, and Epidemiology.

Results The studies showed that MS is an autoimmune disease with unknown genetic backgrounds. The age of 20-40 years, female gender, distance from the equator, migration, Epstein-Barr virus infection, smoking, air pollution, vitamin D deficiency, alcohol and coffee consumption, circadian disruption, and psychological factors are the environmental risk factors of MS.

Conclusion Given the environmental risk factors of MS, their control is potentially helpful in preventing the disease and its rapid progression. It is necessary for health care providers to pay attention to these risk factors.

*** Corresponding Author:**

Alia Saberi

Address: Department of Neurology, Poursina Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

Tel: +98 (133) 3368646

E-Mail: alia.saberi1@gmail.com

Extended Abstract

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is one of the most common chronic autoimmune diseases and a progressive disease of the central nervous system with a prevalence of more than 2.8 million worldwide [1, 2]. The high and increasing prevalence of this disease is mostly among the people aged 20-40 years [3, 4]. MS is a multidimensional heterogeneous disease with varying clinical manifestations [5] that occurs mainly in the form of sensory and motor symptoms [6] and impairs physical, mental and social functioning [7]. Despite recent advances in epidemiological studies and molecular immunology research on MS, it is still unknown which and how risk factors are involved in the pathogenesis of MS [8]. Although a latitude-related risk variation in MS has been accepted [9], variability in MS risk is a more complex phenomenon that may be associated with interregional variations [10] which possibly results from the interaction between several genetic and unspecified environmental factors [11]. Changes in lifestyle and environmental factors increase the risk of MS [12, 13]. Therefore, knowledge of environmental factors can help develop more effective preventive measures for this disease [14]. This study aims to review the environmental risk factors of MS.

Methods

In this review study, a search was conducted in databases such as PubMed, Scopus, ScienceDirect, Google Scholar and Magiran on articles published in Persian and English from 2000 to 2021 using the keywords Multiple Sclerosis, MS, Environmental Risk Factors and Epidemiology. The case studies, letters to the editor, interventional studies, studies with only available abstracts, studies with unclear methodology and data analysis were excluded. Finally, after reviewing the abstracts and the full texts of the eligible articles, their results were presented in a narrative and analytical manner.

Results

The findings of the studies showed that genetic factors increase the risk of developing MS and when relatives are primarily infected with MS, the risk is even up to 30%. On the other hand, the studies showed that genes with human leukocyte antigen and white people are more susceptible to MS. The risk of developing MS gradually increases with the increase of age and reaches its peak at the age of 30. However, the peak prevalence of MS is shifting

to older ages. It is more common in women globally due to the severe hormonal changes they experience throughout their lives. On the other hand, men have shown faster progression and worse consequences of the disease.

The prevalence of MS is very low in geographical areas close to the equator; with an increase in geographical latitude, the prevalence of MS increases by 5 and 10 times. In recent years, MS in Iran has become more prevalent; Isfahan city has become one of the regions with the highest risk of MS in Asia and the Pacific. Migration-related studies showed that changes in geographical location can significantly affect the risk of MS. Infection with Einstein-Barr virus after adolescence associated with the destruction of myelin in the central nervous system (CNS) can also increase the risk of MS by up to 15 times. Furthermore, the results of studies reported that direct and indirect exposure to tobacco smoke not only increases the risk of developing MS but also increase the risk of developing neutralizing antibodies against the biologics used for the treatment. Moreover, some studies reported that increased exposure to air pollutants may increase the susceptibility to transmissible infections and consequently the risk of MS recurrence in infected individuals. Moreover, the increase in vitamin D (as a strong moderator of the immune system) by exposure to sunlight and supplementation can play a role in preventing and controlling the MS. The consumption of tea, coffee and alcohol have been introduced as factors that reduce the risk and progression of MS. Working night shifts can cause sleep deprivation and suppression of melatonin which can play a role in the pathogenesis of MS. Exposure to stressful and unexpected life events also increases the risk of MS by 17-30%. On the other hand, obesity in adolescence, premature birth, head trauma in childhood, migraine, intestinal inflammation, use of microwave ovens, prolonged exposure to chemicals and industrial solutions, high family economic status, pregnancy and lack of breastfeeding, high salt intake, changes in intestinal microbiota, and child birth in summer and early autumn were some of the risk factors that need to be further investigated.

Discussion

The purpose of this study was to examine the environmental risk factors of MS. The results showed that the age of 20-40 years, female gender, birth season, and air pollution are important risk factors affecting the onset and exacerbation of the disease in MS patients. Moreover, circadian disruption, geographical latitude and distance from the equator, infection to viruses, and metabolic and psychological factors could increase the risk of MS. Immigration, Einstein-Barr virus infection, alcohol and cof-

fat consumption, vitamin D levels, and smoking were also factors that can affect the genetic susceptibility to MS. However, evidence for the other environmental risk factors of MS is limited. The mentioned factors seem to be synergistic, and the risk of developing MS among those exposed to more than one of these factors is higher.

Having Knowledge of important risk factors of MS and understanding how and when these factors are involved can help develop preventive strategies to reduce the MS prevalence. The health care providers are recommended to pay attention to these factors to reduce the prevalence of MS, especially in high-risk areas of Iran, by providing preventive programs. Further studies are recommended on the impact of environmental factors on the course of MS.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

In this study, no experiments on human or animal models were conducted. Therefore, there was no need for ethical clearance.

Funding

This study did not receive any funding from any public, commercial, or nonprofit funding organizations.

Authors' contributions

Study concept and design: Alia Saberi, Sajjad Saadat; Drafting of the manuscript: Sajjad Saadat; Critical revision of the manuscript for important intellectual content, funding acquisition, supervision: Alia Saberi.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors appreciate the support of the Clinical Research Development Unit of Poursina Hospital.

مقاله مروری

عوامل خطر محیطی در مولتیپل اسکلروزیس: یک مرور روایتی

سجاد سعادت^۱، *عالیا صابری^۲

۱. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
 ۲. گروه نورولوژی، بیمارستان پورسینا، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

Use your device to scan and read the article online



Citation Saadat S, Saberi A. [Environmental Risk Factors in Multiple Sclerosis: A Narrative Review (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2022; 31(2):166-179. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.2.1374.2>

doi <https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.2.1374.2>

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۸ تیر ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: ۰۱ خرداد ۱۴۰۱

تاریخ انتشار: ۱۰ تیر ۱۴۰۱

زمینه: مولتیپل اسکلروزیس (ام‌اس) یکی از بیماری‌های مزمن خودایمنی و پیشرونده دستگاه اعصاب مرکزی با علت ناشناخته است.

هدف: پژوهش حاضر با هدف مرور عوامل خطر محیطی بیماری ام‌اس انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه مروری برای مرور عوامل خطر محیطی در ام‌اس، مقاله‌های فارسی و انگلیسی پایگاه‌های اطلاعاتی مانند پاب‌مد، اسکوپوس، ساینس دایرکت، گوگل اسکالر و مگیران از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۱ با استفاده از کلیدواژه‌های مولتیپل اسکلروزیس، ام‌اس، عوامل خطر محیطی و اپیدمیولوژی بررسی شد.

یافته‌ها: ارزیابی مقالات نشان داد ام‌اس یک بیماری خودایمنی با زمینه‌های ژنتیکی ناشناخته است. براین اساس، سنین بین ۲۰ تا ۴۰ سال، جنس زن، فاصله از خط استوا، مهاجرت، عفونت ویروس ایشیتین بار، مصرف سیگار و تنباکو، آلودگی هوا، کمبود ویتامین D، مصرف الکل و قهوه، اختلال در ساعت زیستی، عوامل روان‌شناختی از عوامل خطر محیطی تأثیرگذار در این بیماری است.

نتیجه‌گیری: با توجه به اهمیت عوامل محیطی در بیماری ام‌اس، کنترل آن‌ها برای جلوگیری از بیماری و پیشرفت سریع و تشدید علائم آن به‌طور بالقوه مفید است. ارائه‌دهندگان خدمات سلامت در حوزه پیشگیری باید به اهمیت این عوامل در بیماری ام‌اس توجه داشته باشند.

کلیدواژه‌ها:

اپیدمیولوژی، عوامل خطر محیطی، مولتیپل اسکلروزیس

* نویسنده مسئول:

عالیا صابری

نشانی: رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دانشکده پزشکی، بیمارستان پورسینا، گروه نورولوژی.

تلفن: ۳۳۶۸۶۴۶ (۱۳۳) +۹۸

رایانامه: alia.saberi1@gmail.com

مقدمه

پاب‌مد^۲، اسکوپوس^۴، ساینس دایرکت^۵، گوگل اسکالر^۶ و مگیران^۷ با کلیدواژه‌های مولتیپل اسکلروزیس، ام‌اس، عوامل خطر محیطی و اپیدمیولوژی به تنهایی یا به صورت ترکیبی بررسی شدند. تمام مقالات به دست آمده در زبان‌های انگلیسی و فارسی بررسی شدند.

مقالاتی که به صورت گزارش موردی، نامه به سردبیر، مطالعات آزمایشی و فرضیات، مطالعاتی که فقط به صورت چکیده در دسترس بودند، مطالعات با روش‌شناسی نامشخص و همچنین مقالاتی که با روش تحلیل نامعین بودند از مطالعه حاضر حذف شدند. برای شناسایی منابعی که در جست‌وجوی مقالات ممکن است از دست رفته باشد، فهرست‌های منابع از مطالعات مرتبط و بررسی‌های موجود جست‌وجو شد. سپس چکیده‌ها و متن کامل مقالات برای شناسایی مطالعات مرتبط توسط دو نفر بررسی شد. سرانجام، نتایج مطالعه متون به شیوه روایتی و تحلیلی در بخش نتایج ارائه شد.

یافته‌ها

عوامل ژنتیکی و نژادی

ام‌اس به عنوان یک بیماری ژنتیکی شناخته نمی‌شود، اما عوامل ژنتیکی نسبت شانس ابتلا به آن را بالا می‌برد و به عنوان یک عامل خطر به حساب می‌آید، به طوری که در یک جمعیت نرمال، شانس ابتلا به ام‌اس حدود ۰/۱ درصد است، در حالی که در خانواده‌هایی که سابقه بیماری ام‌اس وجود دارد، خطر ابتلا به بیماری افزایش پیدا می‌کند. اگر خویشاوندان درجه اول به ام‌اس مبتلا باشند، احتمال بیمار شدن برای دیگر اعضا به ۳ درصد می‌رسد [۲]. اگر اقوام درجه دو به ام‌اس مبتلا باشند، خطر ابتلا به بیماری برای خویشان به ۱ درصد می‌رسد. اگر برحسب اتفاق پدر و مادر هر دو به ام‌اس مبتلا باشند، احتمال خطر به ۲۰ درصد می‌رسد. خطر ابتلا در خواهران و برادران تنی ۱/۵ درصد، برای دوقلوهای غیرهمسان ۳ تا ۴ درصد و برای دوقلوهای همسان تا ۳۰ درصد قابل افزایش است [۱۶، ۱۵].

مطالعات نشان می‌دهد سفیدپوستان نسبت به زردپوستان و سیاه‌پوستان بیشتر در معرض خطر ابتلا به بیماری هستند، اما هنوز هیچ گروه خاصی از ژن‌ها مشخص نشده‌اند که بتوانند این تفاوت را تبیین کنند. همچنین به علت مهاجرت گسترده سیاه‌پوستان به کشورهای اروپایی و آمریکای شمالی، تعامل عوامل محیطی و ژنتیکی بررسی دقیق این عامل را دشوار کرده است [۱۷]. دانش ما در مورد عوامل ژنتیکی بیماری ام‌اس در ۱۰ سال اخیر رشد چشمگیری داشته است. برای مثال، مشخص شده

بیماری ام‌اس با شیوع بیش از ۲/۸ میلیون نفر در سراسر جهان [۱] از شایع‌ترین بیماری‌های عصبی است و درگیر کردن مناطق متعدد سیستم اعصاب مرکزی از مشخصه‌های اصلی این بیماری مزمن است [۲]. نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک با شیوع ۱۰۰ مورد در ۱۰۰ هزار نفر در ایران حاکی از شیوع بالا و رو به افزایش آن است [۳]. از سوی دیگر، این بیماری در جوانان در فاصله سنی ۲۰ تا ۴۰ سال شیوع فراوان دارد [۴].

تظاهرات بالینی در ام‌اس در همه زیرگروه‌های ام‌اس متغیر است، زیرا ضایعات التهابی یا دمیلینه‌کننده می‌توانند بر هر مکانی از سیستم اعصاب مرکزی تأثیر بگذارند [۵]. این بیماری که عمدتاً به صورت علائم حسی و حرکتی ظهور می‌کند [۶]، به طور مزمن ادامه می‌یابد [۴] و با تأثیر متغیری که بر عملکرد فیزیکی، روانی و اجتماعی دارد [۷]، باعث ایجاد مشکلاتی در سلامت فردی و اجتماعی فرد می‌شود [۴].

اگرچه مطالعات اپیدمیولوژی^۱ و تحقیقات ایمونولوژی مولکولی^۲ کلیدهای تشخیصی مهمی را برای این بیماری ارائه کرده‌اند، اما هنوز علت دقیق بیماری در ابهام است [۸]. وجود یک تغییر میزان خطر مرتبط با عرض جغرافیایی در بیماری ام‌اس پذیرفته شده است [۹].

مشاهدات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند تغییرپذیری در خطر ابتلا به بیماری ام‌اس پدیده پیچیده‌تری است که شاید با تغییرات درون منطقه‌ای مرتبط باشد [۱۰] و این اختلال پیچیده احتمالاً از تعامل بین عوامل ژنتیکی متعدد و چندین فاکتور محیطی که هنوز کاملاً مشخص نشده است، ناشی می‌شود [۱۱-۱].

مجموعه عوامل خطر بیماری‌های سیستم ایمنی عمدتاً از سوی عوامل غیرارثی هدایت می‌شود [۱۲] و این دسته از بیماری‌ها در افراد با زمینه وراثتی که بیشتر با عوامل خطر محیطی و سبک زندگی ناسالم مواجه هستند، پیشرفت می‌کند [۱۳]. شناخت عوامل محیطی علاوه بر کمک به توسعه درمان‌های مؤثرتر، ممکن است به پیشگیری از بیماری کمک کند [۱۴]. هدف از بررسی حاضر، به روزرسانی شواهد موجود در مورد متغیرهای محیطی در بیماری ام‌اس است و در ادامه به بررسی مهم‌ترین عوامل خطر پرداخته شده است.

روش‌ها

در نگارش این مقاله مروری، اثرات عوامل محیطی در بیماری ام‌اس با توجه به مرور مطالعات داخلی و خارجی بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ژوئن ۲۰۲۱ بررسی شدند. پایگاه‌های اطلاعاتی

3. PubMed
4. Scopus
5. Science Direct
6. Google Scholar
7. Magiran

1. Epidemiology
2. Molecular Immunology

است که زن‌های حاوی آنتی‌ژن لوکوسیت انسانی خطرپذیری بسیار بالایی در بیماری ام‌اس دارند [۱۸-۱۴].

سن و جنسیت

خطر ابتلا به ام‌اس از دوران کودکی با افزایش سن به تدریج افزایش پیدا می‌کند و در حدود ۳۰ سالگی به اوج خود می‌رسد، سپس رو به کاهش رفته و از ۶۰ سالگی به بالا به حداقل می‌رسد. بالین‌حال، اوج شیوع ام‌اس در حال تغییر به سنین بالاتر است [۱۹]. ۷۰ درصد افراد مبتلا به ام‌اس در فاصله سنی ۲۰ تا ۴۰ سالگی قرار دارند و میانگین ثبت‌شده برای بیماران ام‌اس در حجم وسیع بین ۲۵ تا ۳۰ سال است. فقط ۵ درصد از بیماران ام‌اس در کمتر از ۲۰ سالگی و بالاتر از ۶۰ سال به این بیماری مبتلا شده‌اند [۱۴].

براساس گزارش‌های معتبر، ام‌اس دومین علت ناتوانی پس از تروما در میان جوانان است. در سراسر جهان این بیماری در زنان به دلیل نقش تفاوت‌های پروفایل هورمونی [۲۰] و تغییرات هورمونی شدیدی که در طول زندگی تجربه می‌کنند [۲۱]، شایع‌تر است. این تفاوت از ۱/۸ تا ۳/۶ درصد گزارش شده است [۲۲]. برای مثال، آندروژن‌ها به‌ویژه تستوسترون، نقش ضدالتهابی و سرکوب‌کننده سیستم ایمنی را ایفا می‌کنند، درحالی‌که استروژن‌ها وابسته به میزان غلظت خود اثر دوگانه‌ای از خود نشان می‌دهند [۲۳، ۲۴].

در دوران بارداری زنان، کاهش سیر بیماری ام‌اس و به‌دنبال آن بازگشت مجدد در سه ماه اول پس از زایمان [۲۵] و افزایش قابل‌توجه شدت بیماری پس از یائستگی مشاهده شده است [۲۶]. در مجموع، می‌توان گفت خطر این بیماری در زنان نسبت به مردان ۳ برابر است [۱۴]. این درحالی است که این بیماری در مردان، پیشرفت سریع‌تر و پیامدهای وخیم‌تری نشان داده است [۲۷].

منطقه جغرافیایی

توزیع بیماری ام‌اس در مناطق مختلف جهان متفاوت است. شیوع این بیماری در مناطق جغرافیایی نزدیک به خط استوا بسیار پایین است. شیوع ام‌اس در این مناطق بین ۶ تا ۲۰ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده است، اما با افزایش عرض جغرافیایی در نیمکره شمالی و جنوبی، میزان شیوع بیماری افزایش پیدا می‌کند، به‌طوری‌که در ایالات متحده آمریکا و اروپای شمالی، استرالیا و نیوزیلند بیشترین شیوع بیماری ام‌اس وجود دارد [۲۸].

ابتلا به بیماری ام‌اس در مناطق ذکرشده ۶۰ تا ۲۰۰ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر است. در مجموع بیشترین شیوع در مناطق با عرض جغرافیایی بالاتر از ۵۰ درجه شمالی یا پایین‌تر از ۵۰ درجه جنوبی وجود دارد. خاورمیانه، هند، اروپای جنوبی، جنوب آمریکا

و آفریقای جنوبی، جزو مناطق با ریسک متوسط و آمریکای لاتین، ژاپن و چین جزو مناطق با ریسک پایین طبقه‌بندی می‌شوند. به‌عبارت‌دیگر، عرض جغرافیایی بین ۵ تا ۱۰ برابر خطر ابتلا به ام‌اس را افزایش می‌دهد [۲۹].

مطالعات مختلف در شهرهای ایران دلالت بر این دارند که در سال‌های اخیر، شیوع بیماری ام‌اس رشد فزاینده‌ای داشته است [۱۱]. در مطالعه‌ای نشان داده شد ایران از ناحیه با شیوع متوسط خارج شده است و در حال تبدیل شدن به مناطق با شیوع بالا است [۳۰]. در مطالعه دیگری با هدف بررسی میزان شیوع بیماری در جنوب شرقی ایران، نشان داده شد شیوع بیماری ام‌اس در سال ۲۰۱۰ به‌ترتیب در زنان و مردان ۱۳/۹۶ و ۲/۶۷ در ۱۰۰ هزار نفر و نسبت شیوع در زنان به مردان ۲/۱۸ گزارش شده است. همچنین براساس گزارش این مطالعه، بیماری ام‌اس در سال‌های اخیر روند رو به افزایش تندی داشته است [۳۱].

در مطالعه دیگری، نتایج نشان داد طی سال‌های گذشته، اصفهان با رشد فزاینده‌ای در کل دنیا شناخته شده است. نزدیک به ۱۹ سال پیش در استان اصفهان شیوع این بیماری ۵ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر بود، اما بین سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۵ شیوع ۳۵/۵ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر ثبت شده و در سال ۲۰۱۰ میزان شیوع ۷۳/۳ مورد در ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده است. طی سال‌های اخیر، اصفهان به‌عنوان یکی از مناطق با بیشترین خطر بیماری در آسیا و اقیانوسیه معرفی شده است [۳۲]. در جدیدترین مطالعات در ایران، شیوع بیماری ام‌اس از سال ۱۹۹۹ تا سال ۲۰۱۵ به‌طور قابل‌توجهی به ۱۱۵/۹۴ مورد در ۱۰۰ هزار نفر افزایش یافته است [۳۳].

نتایج بررسی‌ها دلالت بر این دارد که نه‌تنها در ایران، بلکه در کشورهای خاورمیانه میزان شیوع بیماری ام‌اس در حال نزدیک شدن به عرض‌های جغرافیایی بالا است و نقش عرض جغرافیایی کم‌رنگ‌تر می‌شود و پژوهشگران را به بررسی عوامل خطر دیگری سوق می‌دهد. برای مثال، میزان شیوع بیماری ام‌اس در هر ۱۰۰ هزار نفر در کشورهای امارات متحده عربی ۵۴/۷۷ [۳۴]، کویت ۱۴/۷۷ [۳۵]، عربستان ۴۰ [۳۶] و اردن ۳۹ [۳۷] گزارش شده است.

مهاجرت

تحقیقات نشان می‌دهد اگر شخصی در نوجوانی از کشوری با احتمال خطر کم ام‌اس به کشوری با احتمال بالای ابتلا به ام‌اس مهاجرت کند، از نظر احتمال ابتلا به ام‌اس دقیقاً مانند افراد بومی کشور مقصد است [۱۴]. خطر ابتلا به ام‌اس در مهاجرین با توجه به سن مهاجرت و نهایتاً مدت زمان اقامت فرد در منطقه مبدأ و مهاجرت او به منطقه مقصد ارزیابی می‌شود. به‌طوری‌که اگر فردی در سنین کودکی یا قبل از ۱۵ سالگی به کشور دیگری مهاجرت کند، خطر ابتلا به ام‌اس معادل افرادی می‌شود که

است که تیترا آنتی‌بادی ضدویروس اپشتین بار در افراد مبتلا به ام‌اس بالاتر است [۴۵].

مصرف سیگار و تنباکو

نتایج مطالعات پیشین دلالت بر این دارند که مصرف سیگار و تنباکو از عوامل خطر بیماری ام‌اس است [۴۶]. همچنین مطالعات جدیدتر حاکی از این است که در دوران بیماری، مصرف سیگار موجب تشدید و عود بیماری می‌شود [۴۷]. در مطالعه‌ای که در نروژ انجام شد، نتایج نشان داد سابقه مصرف مداوم سیگار تا دو برابر خطر ابتلا به بیماری ام‌اس را افزایش می‌دهد [۴۸].

مصرف سیگار، تعداد و طول زمان عفونت‌های دستگاه تنفسی را بیشتر می‌کند. از این رو، ممکن است باعث عود و حملات شدید بیماری شود، اما اینکه آیا مصرف سیگار می‌تواند یک عامل خطر قوی باشد و بتوان با جدیت در مورد آن سخن گفت در مطالعات اخیر به چالش کشیده شده است که آیا این اثر مستقیم مصرف دخانیات یا نتیجه بیماری‌های همراه با سیگار کشیدن است [۴۹]. در همه مطالعات در تمام نقاط جهان، شیوع ام‌اس در زنان خیلی بیشتر از مردان است، اما مصرف سیگار در زنان بسیار کمتر از مردان است. بر این اساس، نمی‌توان ارتباط معناداری در این زمینه پیدا کرد [۵۰].

طبق مطالعات انجام‌شده در کشورهای اسکاندیناوی خطر ابتلا به ام‌اس در افراد غیرسیگاری تقریباً ۵ و در افراد سیگاری تقریباً ۱۴ نفر در ۱۰۰ هزار نفر است. همچنین قرار گرفتن غیرمستقیم در معرض سیگار نیز با افزایش خطر ابتلا به ام‌اس همراه است که نشان می‌دهد حتی تحریک جزئی ریه نیز در ابتلا به این بیماری حائز اهمیت است [۵۱].

میزان تأثیر دخانیات در ابتلا به ام‌اس به عواملی نظیر ژنتیک و سایر عوامل ژنتیکی و محیطی بستگی دارد. از سوی دیگر، سیگار کشیدن نه تنها با افزایش خطر ابتلا به ام‌اس مرتبط است، بلکه می‌تواند باعث افزایش خطر ایجاد آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه بیولوژیک‌های مورد استفاده در درمان ام‌اس شود [۴۷].

آلودگی هوا

آلودگی هوا یکی از نگران‌کننده‌ترین مسائل عصر مدرن است که می‌تواند به‌طور جدی به انسان و محیط‌زیست آسیب برساند [۵۲]. مطالعات اخیر ادعا کرده‌اند آلاینده‌های هوا می‌توانند از طریق فرایندهای مختلف تأثیر شدیدی بر سیستم اعصاب مرکزی وارد کنند. در همین راستا، آلودگی هوا در شهرهای بزرگ از دیگر عوامل خطر بیماری ام‌اس محسوب می‌شود. نتایج بررسی‌ها حکایت از این دارد که قرار گرفتن در معرض تک آلاینده‌هایی مانند دی‌اکسیدنیترژن، ازن و میزان غلظت ذرات با خطر وقوع عود بیماری ام‌اس همراه است [۵۳، ۵۴].

به‌عنوان بومیان آن سرزمین شناخته می‌شوند، اما اگر مهاجرت در سنین بالاتر از ۱۵ سالگی انجام شود، خطر ابتلا به ام‌اس براساس سرزمین مبدأ است [۳۸].

تغییرات در مکان جغرافیایی بروز بیماری ام‌اس را ۲ تا ۷ برابر می‌کند، اما این نمی‌تواند تفاوت‌های قابل‌توجهی را در خطر در میان مردم را تبیین کند. به‌عبارت‌دیگر، مهاجرت به مناطق با شیوع بالای ام‌اس صرفاً براساس این عامل قابل‌توجه نیست، زیرا مهاجرانی که به یک منطقه خاص مهاجرت می‌کنند، به‌دلیل وضعیت اجتماعی، اقتصادی، فرهنگی، نوع تغذیه و... وضعیت ژنتیکی و سلامت آن‌ها تحت تأثیر موقعیت جدید قرار می‌گیرد [۳۹].

عفونت ویروسی اپشتین بار^۸

در دوران اولیه بیماری ام‌اس، دوره‌های عود و بهبود مشاهده می‌شود. از طرف دیگر، فعال شدن دوره‌های بیماری مشخصه برجسته ویروس هرپس انسانی^۹ است. این موضوع نقش ویروس‌ها را در ایجاد بیماری توجیه می‌کند. ویروس‌هایی که بتوانند عفونت پایدار یا نهفته در سیستم عصبی مرکزی یا سیستم ایمنی ایجاد کنند، می‌توانند به‌عنوان عامل احتمالی در ایجاد یک اختلال عصبی مزمن بیماری ام‌اس را ایجاد کنند. عفونت اولیه ناشی از ویروس اپشتین بار با تخریب میلین سیستم اعصاب مرکزی همراه است [۴۰]. بر این اساس، می‌توان از عفونت ویروس اپشتین بار به‌عنوان یک عامل خطر مهم در ایجاد بیماری نام برد [۴۱].

بررسی‌های اپیدمیولوژی بر این مسئله دلالت دارند که ویروس اپشتین بار که از خانواده هرپس ویروس‌ها است و بیماری ام‌اس با یکدیگر رابطه دارند [۴۲] و عفونت ناشی از این ویروس پس از نوجوانی به‌عنوان یکی از عوامل خطر ابتلا به بیماری ام‌اس شناخته می‌شود [۴۳].

عفونت شدید با ویروس اپشتین بار می‌تواند خطر ابتلا به ام‌اس را تا ۱۵ برابر افزایش دهد. افزایشی که در سایر پاتوژن‌های ویروسی مشاهده نمی‌شود [۴۴]. ویروس اپشتین بار پس از ورود، ابتدا سلول‌های ناحیه اروفانکس را آلوده می‌کند، سپس سلول‌های B زیرمخاطی آلوده می‌شوند. سلول‌های B شروع به تکثیر می‌کنند و آنتی‌بادی‌های مختلفی از جمله آنتی‌بادی‌های و آنتی‌بادی‌های هتروفیل تولید می‌کنند. همانند سایر هرپس ویروس‌ها، اپشتین بار می‌تواند مخفی باقی بماند و دی‌ان‌ای خود را به‌صورت اپیزوم (بخشی از دی‌ان‌ای که در زندگی سلول نقش اساسی ندارد) در سلول B حفظ کند. فعالیت مجدد ویروس بدون علامت شایع است که این مسئله به انتقال ویروس در افراد سالم منجر می‌شود و آلودگی را پخش می‌کند. بررسی‌ها حاکی از این

8. Epstein-Barr Virus Infection
9. Human Herpesvirus

مصرف الکل و قهوه

قهوه و چای پرمصرفترین نوشیدنی‌های حاوی متیل گزانتین در جهان هستند و اثر بیولوژیکی آن‌ها با خواص ضدالتهابی محافظت‌کننده عصبی شناخته شده‌اند [۶۹]. مطالعه‌ای در راستای بررسی نقش الکل و قهوه در خطر ابتلا به ام‌اس در مقیاس گسترده انجام نشده است. به همین دلیل نتایج به‌دست‌آمده در این زمینه بسیار دقیق و قابل‌اتکا نیستند [۷۰]. تأثیر قهوه در خطر ابتلا به ام‌اس در دو مطالعه بررسی شده است. طبق این مطالعات، خطر ابتلا به ام‌اس در افرادی که مصرف قهوه بالایی داشتند (بیش از ۹۰۰ میلی‌لیتر در روز) [۷۱]، صرف‌نظر از اینکه مصرف قهوه در زمان شروع بیماری یا ۵ تا ۱۰ سال قبل از شروع بیماری بوده تا ۳۰ درصد کاهش یافته است. در آزمایش‌های جانوری این موضوع به اثبات رسید که میزان مصرف قهوه با خطر ابتلا به ام‌اس رابطه معکوس دارد [۷۲].

در جدیدترین مطالعه، مصرف قهوه به‌عنوان یک عامل کاهشنده نسبت شانس در ابتلا به ام‌اس معرفی شده است [۴۶]. مصرف کنندگان روزانه قهوه مبتلا به بیماری ام‌اس نسبت به افرادی که هرگز قهوه نمی‌نوشند، افزایش زمان بروز پیشرفت ناتوانی این بیماری را تا ۴ سال نیز گزارش کرده‌اند [۷۰]. ازسوی دیگر، مطالعات نشان داده‌اند با تأثیری که الکل بر سیر بیماری ام‌اس دارد، موجب کاهش پیشرفت ناتوانی در این بیماران می‌شود [۷۴]. با توجه به اینکه در برخی از مطالعات اثر مصرف قهوه و الکل در کاهش بیماری ام‌اس تأیید نشده است، لازم است در مطالعات آینده در نمونه‌های وسیع این عامل به‌طور دقیق براساس میزان مصرف و تعدیل سایر عوامل خطر مهم بررسی شود.

تغییر شیفت کاری و اختلال در ساعت زیستی

انقلاب صنعتی و شهرنشینی نه‌تنها عادت‌های غذایی را تغییر داد، بلکه موجب تغییرات گسترده‌ای در سبک زندگی شد که قبلاً هرگز امکان‌پذیر نبود. ظهور برق و در نتیجه روشنایی باعث شد که افراد در زمان‌های غیرطبیعی زیست‌شناختی^{۱۰} در معرض نور قرار گیرند که به اختلال در خواب و ساعت زیستی بدن منجر می‌شود. با ایجاد این تغییرات، شیفت‌های کار شبانه ایجاد و عملاً کار در شب از یک مسئله غیرعادی خارج شد [۷۵]. ازاین‌رو، کار در شیفت شب باعث اختلال شبانه‌روزی، محرومیت از خواب و سرکوب ملاتونین می‌شود که ممکن است به نوبه خود بر عملکرد سیستم ایمنی تأثیر بگذارد [۷۶]. در این زمینه، مطالعات اپیدمیولوژی شواهد قوی‌ای نشان دادند شیفت کاری سنگین و شبانه با شرایط وخیم جسمانی از جمله بیماری‌های قلبی‌عروقی، چاقی، سندرم متابولیک، دیابت نوع ۲، برخی سرطان‌ها و اختلالات دستگاه گوارش در ارتباط است [۷۷].

در مطالعه‌ای که در کاشان در سال ۱۳۹۰ انجام شد، نتایج نشان داد در مجموع ۱۷۷ روز از سال کیفیت هوا در شرایط سالم بوده است، اما در مابقی روزهای سال، کیفیت هوا نامطلوب و خطرناک گزارش شده و یکی از عوامل اصلی آلودگی ذرات معلق بوده است [۵۵]. از این‌رو، با تأثیر ذرات معلق [۵۶] و آلودگی هوا بر میزان شدت بیماری ام‌اس [۵۷]، استان اصفهان به‌عنوان پرخطرترین منطقه در آسیا و اقیانوسیه در شیوع بیماری ام‌اس شناخته شده است [۵۸]. ازسوی دیگر، برخی از مطالعات گزارش کردند شاید افزایش قرار گرفتن در معرض آلودگی هوا باعث حساسیت به عفونت‌های قابل‌انتقال شده است و در نتیجه احتمال عود بیماری ام‌اس را افزایش می‌دهد [۵۹].

کمبود ویتامین D

ویتامین D گروهی از سکواستروئیدهای محلول در چربی است و عمدتاً پس از قرار گرفتن در معرض نور خورشید توسط پوست سنتز می‌شود [۶۰]. ویتامین D به‌عنوان یک تعدیل‌کننده قوی سیستم ایمنی شناخته شده است و بر مسیرهای پیش‌التهابی سیستم ایمنی و عملکرد سیستم ایمنی اثر زیادی دارد. ویتامین D سلول‌های TH₀ را به سمت تمایز به سلول‌های TH₂ هدایت کرده و از تمایز به سلول‌های TH₁/TH₁₇ ممانعت می‌کند و با افزایش سلول‌های دندریتیک که در تحمل نقش دارند، سیستم ایمنی را به سمت تعدیل و تحمل پیش می‌برد [۶۱].

مصرف غذاهای حاوی مقادیر بالایی از ویتامین D مانند ماهی [۶۲] و قرار گرفتن در معرض نور خورشید می‌تواند شیوع ام‌اس را کاهش دهد [۶۳]. کمبود ویتامین D در بسیاری از نقاط جهان شایع است [۶۴] و تقریباً یک میلیارد نفر در جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۶۵]. بررسی‌های اپیدمیولوژی دلالت بر این دارند که ۲۰ تا ۲۵ درصد از جمعیت ایالات متحده آمریکا، کانادا، اروپا، آسیا و استرالیا با کمبود ویتامین D مواجه هستند [۶۶]. پژوهشگران معتقد هستند که تغییر سبک زندگی افراد (تغذیه، خواب و فعالیت فیزیکی) و دریافت کم نور خورشید از عوامل مؤثر در کمبود این ویتامین در افراد است [۶۷].

از آنجا که نور خورشید حاوی اشعه ماورای بنفش هم است، گاهی تشخیص و تفکیک این دو (تأثیر سطح ویتامین D ناشی از اشعه خورشید و تأثیر اشعه ماورای بنفش) از یکدیگر کار دشواری است، اما براساس تحقیقات انجام‌شده هر دو عامل در مقابله با بیماری ام‌اس مؤثر هستند. قدرت پیشگیرانه اشعه ماورای بنفش هنوز به درستی شناخته شده نیست، اما با آزمایش‌هایی که بر روی موش‌های آزمایشگاهی انجام شد، نتایج نشان داد این اشعه می‌تواند قدرت پیشگیری و کنترل بیماری ام‌اس را داشته باشد [۶۸].

علائم بیماری را کم کنند و بهبود بخشد. برعکس، عود علائم نیز می‌توانند وضعیت روانی بیماران را تحت تأثیر قرار دهند. برای مثال، علائمی مانند درد، خستگی، تغییرات هیجانی و اختلال شناختی با عوامل روان‌شناختی در ارتباط هستند [۹۰].

مطالعات، روش‌های مختلفی برای درک اثرات عوامل روان‌شناختی بر پیشرفت بیماری ام‌اس بررسی کرده‌اند. بیشتر مطالعات نشان داده‌اند استرس کوتاه‌مدت اثرات منفی بر پیشرفت ام‌اس ندارد. با این حال، تنش‌های روانی اجتماعی مزمن مانند درگیری‌های بین‌فردی، از دست دادن دوستان، عدم حمایت اجتماعی، اضطراب و افسردگی به‌عنوان عوامل خطر ساز برای تشدید علائم بیماران مبتلا به ام‌اس شناخته شده است [۹۱].

دیگر عوامل

عواملی که در قالب «دیگر عوامل» معرفی می‌شوند، عوامل خطری هستند که در مطالعات محدودی شناسایی شده‌اند، اما هنوز به‌عنوان یک عامل خطر قوی به رسمیت شناخته نشده‌اند. برای مثال، چاقی در دوران نوجوانی [۴۶]، تولد زودتر از موعد، ضربه به سر در کودکی، میگرن، التهاب روده، استفاده از میکروفر [۹۲]، تماس طولانی‌مدت با مواد شیمیایی و محلول‌های صنعتی [۹۳]، خانواده‌های مرفه «به دلیل اینکه سیستم ایمنی کودکان این خانواده‌ها انطباق کمتری با محیط بیرونی دارد [۳۹]، بارداری و عدم تغذیه از شیر مادر [۷۰]، مصرف بالای نمک [۹۵]، تغییر در فلور میکروبی روده [۹۶، ۹۷] «با ایجاد تغییر در نفوذپذیری روده و تأثیر بر سیستم ایمنی، تولید ترکیبات و متابولیت‌های تعدیل‌کننده سیستم عصبی می‌تواند در ابتلا به بیماری ام‌اس نقش داشته باشد» و تولد در فصل تابستان و اوایل پاییز «به کاهش قرار گرفتن در معرض ویتامین D در طول فصول پاییز و زمستان منجر می‌شوند» [۹۸]. از جمله عوامل خطر هستند که نیاز است بیشتر بررسی شوند.

بحث و نتیجه‌گیری

هدف این مطالعه، مروری بر نقش عوامل خطر محیطی در بیماری ام‌اس بود. نتایج نشان داد سنین بین ۲۰ تا ۴۰ سال، جنسیت (زن)، فاصله از خط استوا، مهاجرت، عفونت ویروس اپشتین بار، مصرف سیگار، تنباکو، الکل و قهوه، آلودگی هوا، کمبود ویتامین D، اختلال در ساعت زیستی، عوامل روان‌شناختی، سطح اقتصادی، عوامل مؤثر در هنگام و پس از تولد، چاقی در نوجوانی، تغییر در فلور میکروبی روده، قرارگیری در معرض عوامل شیمیایی و صنعتی از عوامل خطر محیطی در این بیماری است.

با بررسی پیشینه در زمینه عوامل خطر می‌توان به تغییر ارزش عوامل خطر در نسبت شانس بیماری ام‌اس پی برد. در گذشته شیوع بیماری براساس عرض جغرافیایی توجیه‌پذیری بیشتری داشته است. همان‌گونه که ذکر شد در مطالعات سال‌های

همچنین مطالعات افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های خودایمنی مانند پسوریازیس^{۱۱} [۷۸]، روماتیسم مفصلی^{۱۲} [۷۹]، لوپوس اریتماتوز سیستمیک^{۱۳} [۸۰] و اختلالات تیروئید [۸۱] را با تغییرات شیفت کاری نشان دادند. دو مطالعه به روش آزمایش و کنترل در سوئد، ارتباط بین تغییر شیفت کار و افزایش خطر ابتلا به ام‌اس را نشان دادند [۸۲، ۸۳]. خطر ابتلا به ام‌اس در افراد قبل از ۲۰ سال که حداقل ۳ سال در شیفت شبانه کار کرده‌اند، در مقایسه با افرادی که فقط در شیفت روزانه فعالیت داشته‌اند، بیشتر است. مطالعه دیگری در دانمارک، ارتباط بین کار شیفت شبانه در طول دوره بحرانی بین ۱۵ تا ۱۹ سال و خطر ابتلا به ام‌اس را تأیید کرد [۸۳]. علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهند قرار گرفتن طولانی‌مدت (بیش از ۲۰ سال) در شیفت شب مکرر (۳ شب در ماه) شاید در پاتوژنز ابتلا به بیماری ام‌اس نقش داشته باشند [۸۴].

عوامل خطر روان‌شناختی

در دهه‌های اخیر، بخش قابل توجهی از تحقیقات دانشگاهی در شناسایی عوامل خطر بر عوامل احتمالی عفونت‌ها، سیستم ایمنی، متغیرهای تغذیه‌ای و هورمونی، تروما، نور خورشید و... به‌عنوان عوامل محیطی تمرکز داشتند [۲۹]. اما پژوهشگران به متغیرهای روان‌شناختی به‌عنوان عوامل خطر توجه کرده‌اند. رویدادهای استرس‌زای غیرمنتظره زندگی ممکن است عملکرد سیستم ایمنی را تغییر دهد و حساسیت به آن را تحت تأثیر قرار دهد [۸۵]. بیشتر رویدادهای مهم زندگی به‌طور قابل توجهی خطر ابتلا به بیماری را ۱۷ تا ۳۰ درصد افزایش می‌دهند [۸۶].

در یک گزارش از آکادمی مغز و اعصاب ایالات متحده آمریکا، گزارش شد استرس قبل و بعد از زایمان با شروع بیماری ام‌اس و تشدید علائم در ارتباط است [۸۷]. اما مطالعات دقیق و کنترل شده در این زمینه کم و لازم است با شتاب بیشتری انجام شود. در یک مطالعه فراتحلیل، اندازه اثر نقش استرس در بیماری ام‌اس بررسی شد. نتایج نشان داد اندازه اثر استرس بر ام‌اس در سطح متوسط است [۸۸]. در مطالعات اخیر در بروز بیماری، نقش استرس مقبولیت بیشتری نزد پژوهشگران پیدا کرده و به‌عنوان یک عامل خطر مهم شناخته شده است [۸۹].

نقش عوامل روان‌شناختی در بیماری ام‌اس بسیار پیچیده است. عوامل روان‌شناختی ممکن است پیش‌بینی‌کننده ابتلا به ام‌اس باشند یا نقش مهمی در پیشرفت بیماری داشته باشند. در دوران بیماری، عوامل روان‌شناختی و علائم ام‌اس اغلب با یکدیگر در ارتباط هستند و بر پیشرفت و پیامد بیماری تأثیر می‌گذارند. در نتیجه، همان‌گونه که عوامل روان‌شناختی می‌توانند

11. Psoriasis
12. Rheumatoid Arthritis
13. Systemic Lupus Erythematosus

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت واحد توسعه تحقیقات بالینی پورسینا تشکر و قدردانی می‌کنند.

۲۰۰۰ تا ۲۰۰۸ کشورهای آمریکای شمالی، اروپا و استرالیا جزء مناطق با ریسک بالا طبقه‌بندی می‌شدند، اما در مطالعات اخیر کشورهای نزدیک به خط استوا و کشورهای خاورمیانه در ردیف مناطق پرخطر قرار گرفته‌اند و عملاً نقش عرض جغرافیایی به چالش کشیده شده است. البته این عامل می‌تواند ناشی از رشد علم پزشکی در همه جهان باشد که سرعت تشخیص و مراجعه افراد را به مراکز درمانی تسهیل ساخته است که در گذشته بقیه کشورها از دانش لازم و کافی برخوردار نبودند.

امروزه به دلیل گسترش علم پزشکی حرکت به سمت نقش ویروس‌ها در این بیماری شدت بیشتری گرفته و تلاش‌های بسیاری توسط محققین انجام شده است، اما در کنار عوامل پزشکی، عوامل محیطی مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است.

برخلاف عوامل خطر ژنتیکی، بسیاری از عوامل محیطی و شیوه زندگی می‌توانند تغییر کنند و امکان پیشگیری، به‌ویژه برای افرادی که بیشترین خطر را دارند، فراهم شود. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده نقش عوامل خطری که شواهد پژوهش کمتری دارند با دقت بیشتر و تعدیل سایر عوامل خطر مهم بررسی شود.

همچنین اجرای مطالعات آینده‌نگر در خانواده‌های دچار سابقه ابتلا به بیماری پیشنهاد می‌شود تا اثرات عوامل محیطی با دقت بیشتر بررسی شود. با توجه به نتایج این مطالعه، مدیریت عوامل خطر محیطی قابل‌اصلاح در بیماری ام‌اس شاید به‌عنوان یک روش معقول و منطقی برای درمان بیماران مبتلا به ام‌اس در نظر گرفته شود. بنابراین پیشنهاد می‌شود ارائه‌دهندگان خدمات سلامت در حوزه پیشگیری به نقش و اهمیت این عوامل توجه داشته باشند و با ارائه برنامه‌های پیشگیرانه شیوع این بیماری را به‌ویژه در مناطق پرخطر ایران تعدیل کنند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در این مطالعه، هیچ آزمایشی بر روی مدل‌های انسانی یا حیوانی انجام نشد. بنابراین نیازی به تأیید اخلاقی نبود.

حامی مالی

این تحقیق هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی، طراحی مطالعه و حمایت اداری، فنی یا موادی: عالیا صابری و سجاد سعادت؛ تهیه پیش‌نویس دست‌نوشته: سجاد سعادت؛ بازبینی نقادانه دست‌نوشته برای محتوای فکری مهم، جذب منابع مالی و نظارت بر مطالعه: عالیا صابری.

References

- [1] Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2018; 391(10130):1622-36. [DOI:10.1016/S0140-6736(18)30481-1]
- [2] Mashinchi S, Mashinchi S, Arefhosseini S, Ebrahimi Mameghani M, Yousefzadeh S, Saberi A. [Pattern of diet and supplement consumption among multiple sclerotic patients pre and post diagnosis and their attitudes toward the effects of these parameters on disease progression(Persain)] *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2012; 21(84):1-14. [Link]
- [3] Mirmosayyeb O, Shaygannejad V, Bagherieh S, Hosseinabadi AM, Ghajarzadeh M. Prevalence of multiple sclerosis (MS) in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*. 2022; 43:233-41. [Link]
- [4] Karimi S, Andayeshgar B, Khatony A. Prevalence of anxiety, depression, and stress in patients with multiple sclerosis in Kermanshah-Iran: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2020; 20(1):166. [DOI:10.1186/s12888-020-02579-z] [PMID] [PMCID]
- [5] Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. The need for a strategic therapeutic approach: Multiple sclerosis in check. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2022; 13:20406223211063032. [DOI:10.1177/20406223211063032] [PMID] [PMCID]
- [6] Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *European Journal of Neurology*. 2019; 26(1):27-40. [DOI:10.1111/ene.13819] [PMID]
- [7] Podda J, Tacchino A, Pedullà L, Monti Bragadin M, Battaglia MA, Brichetto G, et al. Mind wandering in people with Multiple Sclerosis: A psychometric study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022; 58:103521. [DOI:10.1016/j.msard.2022.103521] [PMID]
- [8] Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: Revisions to the 2007 definitions. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013; 19(10):1261-7. [DOI:10.1177/1352458513484547] [PMID]
- [9] Compston A, Confavreux C. The distribution of multiple sclerosis. In: Compston A, Lassmann H, Miller D, Smith K, Confavreux C, McDonald I, et al, editors. *McAlpine's multiple sclerosis*. Amsterdam: Elsevier; 2006. [DOI:10.1016/B978-0-443-07271-0.50004-5] [PMCID]
- [10] Puthenparampil M, Perini P, Bergamaschi R, Capobianco M, Filippi M, Gallo P. Multiple sclerosis epidemiological trends in Italy highlight the environmental risk factors. *Journal of Neurology* volume. 2022; 269(4):1817-24. [DOI:10.1007/s00415-021-10782-5] [PMID] [PMCID]
- [11] Hosseini-zhad M, Saadat S, Bakhshipour H, Nasiri P. [Prevalence and incidence of multiple sclerosis (MS) in Guilan Province (Persian)]. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2021; 29 (1):3438-47. [Link]
- [12] Brodin P, Jojic V, Gao T, Bhattacharya S, Angel CJ, Furman D, et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell*. 2015; 160(1-2):37-47. [DOI:10.1016/j.cell.2014.12.020] [PMID] [PMCID]
- [13] Bergamaschi R, Monti MC, Trivelli L, Mallucci G, Gerosa L, Pisoni E, et al. PM_{2.5} exposure as a risk factor for multiple sclerosis. An ecological study with a Bayesian mapping approach. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021; 28(3):2804-9. [DOI:10.1007/s11356-020-10595-5] [PMID] [PMCID]
- [14] Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2017; 13(1):25-36. [DOI:10.1038/nrneurol.2016.187] [PMID]
- [15] Cuccaro ML, Manrique CP, Quintero MA, Martinez R, McCauley JL. Understanding participation in genetic research among patients with multiple sclerosis: The influences of ethnicity, gender, education, and age. *Frontiers in Genetics*. 2020; 11:120. [DOI:10.3389/fgene.2020.00120] [PMID] [PMCID]
- [16] Hughes AM, Lucas RM, McMichael AJ, Dwyer T, Pender MP, van der Mei I, et al. Early-life hygiene-related factors affect risk of central nervous system demyelination and asthma differentially. *Clinical & Experimental Immunology*. 2013; 172(3):466-74. [DOI:10.1111/cei.12077] [PMID] [PMCID]
- [17] Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: Risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *The Lancet Neurology*. 2010; 9(7):727-39. [DOI:10.1016/S1474-4422(10)70094-6] [PMID]
- [18] Wang J, Jelcic I, Mühlenbruch L, Haunerding V, Toussaint NC, Zhao Y, et al. HLA-DR15 molecules jointly shape an autoreactive t cell repertoire in multiple sclerosis. *Cell*. 2020; 183(5):1264-1281.e20. [DOI:10.1016/j.cell.2020.09.054] [PMID] [PMCID]
- [19] Hua LH, Hersh CM, Tian F, Mowry EM, Fitzgerald KC. Clinical characteristics of a large multi-center cohort of people with multiple sclerosis over age 60. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021; 47:102637. [DOI:10.1016/j.msard.2020.102637] [PMID] [PMCID]
- [20] Gilli F, DiSano KD, Pachner AR. SexX matters in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2020; 11:616. [DOI:10.3389/fneur.2020.00616] [PMID] [PMCID]
- [21] Chitnis T. Role of puberty in multiple sclerosis risk and course. *Clinical Immunology*. 2013; 149(2):192-200. [DOI:10.1016/j.clim.2013.03.014] [PMID]
- [22] Khodaveisi M, Ashtarani F, Beikmoradi A, Mohammadi N, Mahjub H, Mazdeh M, et al. The effect of continuous care on the lifestyle of patients with multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*. 2017; 22(3):225-31. [PMID][PMCID]
- [23] Trigunaite A, Dimo J, Jørgensen TN. Suppressing effects of androgens on the immune system. *Cellular Immunology*. 2015; 294(2):87-94. [DOI:10.1016/j.cellimm.2015.02.004] [PMID]
- [24] Gubbels Bupp MR, Jørgensen TN. Androgen-induced immunosuppression. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9:794. [PMID] [DOI:10.3389/fimmu.2018.00794]

- [25] Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology*. 2018; 90(10):e840-6. [DOI:10.1212/WNL.0000000000005065] [PMID]
- [26] Bove R, Healy BC, Secor E, Vaughan T, Katic B, Chitnis T, et al. Patients report worse MS symptoms after menopause: Findings from an online cohort. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2015; 4(1):18-24. [DOI:10.1016/j.msard.2014.11.009] [PMID]
- [27] SSchoonheim MM, Popescu V, Rueda Lopes FC, Wiebenga OT, Vrenken H, Douw L, et al. Subcortical atrophy and cognition: Sex effects in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012; 79(17):1754-61. [DOI:10.1212/WNL.0b013e3182703f46] [PMID]
- [28] Magyari M, Sorensen PS. The changing course of multiple sclerosis: Rising incidence, change in geographic distribution, disease course, and prognosis. *Current Opinion in Neurology*. 2019; 32(3):320-6. [PMID]
- [29] Kalb R, Brown TR, Coote S, Costello K, Dalgas U, Garmon E, et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020; 26(12):1459-69. [DOI:10.1177/1352458520915629] [PMID] [PMCID]
- [30] Sahraian MA, Khorramnia S, Ebrahim MM, Moinfar Z, Lotfi J, Pakdaman H. Multiple sclerosis in Iran: A demographic study of 8,000 patients and changes over time. *European Neurology*. 2010; 64(6):331-6. [DOI:10.1159/000321649] [PMID]
- [31] Moghtaderi A, Rakhshanizadeh F, Shahraki-Ibrahimi S. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in southeastern Iran. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013; 115(3):304-8. [DOI:10.1016/j.clineuro.2012.05.032] [PMID]
- [32] Etemadifar M, Abtahi SH. Multiple sclerosis in Isfahan, Iran: Past, present and future. *International Journal of Preventive Medicine*. 2012; 3(5):301-2. [PMID]
- [33] Eskandarieh S, Allahabadi NS, Sadeghi M, Sahraian MA. Increasing prevalence of familial recurrence of multiple sclerosis in Iran: A population based study of Tehran registry 1999-2015. *BMC Neurology*. 2018; 18(1):15. [DOI:10.1186/s12883-018-1019-2] [PMID] [PMCID]
- [34] Inshasi J, Thakre M. Prevalence of multiple sclerosis in Dubai, United Arab Emirates. *International Journal of Neuroscience*. 2011; 121(7):393-8. [DOI:10.3109/00207454.2011.565893] [PMID]
- [35] Al-Hashel J, Besterman AD, Wolfson C. The prevalence of multiple sclerosis in the Middle East. *Neuroepidemiology*. 2008; 31(2):129-37. [DOI:10.1159/000151514] [PMID]
- [36] Bohlega S, Inshasi J, Al Tahan AR, Madani AB, Qahtani H, Rieckmann P. Multiple sclerosis in the Arabian Gulf countries: A consensus statement. *Journal of Neurology*. 2013; 260(12):2959-63. [DOI:10.1007/s00415-013-6876-4] [PMID] [PMCID]
- [37] El-Salem K, Al-Shimmery E, Horany K, Al-Refai A, Al-Hayk K, Khader Y. Multiple sclerosis in Jordan: A clinical and epidemiological study. *Journal of Neurology*. 2006; 253(9):1210-6. [DOI:10.1007/s00415-006-0203-2] [PMID]
- [38] Correa-Díaz EP, Jácome-Sánchez EC, Torres Herrán GE, Buestán Zumba ME, Altamirano-Brito MJ, Caiza-Zambrano FJ, et al. [The clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in Ecuador (Spanish)]. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2019; 28(2):59-70. [DOI:10.1007/s00415-013-6876-4]
- [39] Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Annals of Neurology*. 2007; 61(4):288-99. [DOI:10.1002/ana.21117] [PMID]
- [40] Bordon Y. Linking Epstein-Barr virus infection to multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*. 2022; 22(3):143. [DOI:10.1038/s41577-022-00686-4] [PMID]
- [41] Taherkhani R, Farshadpour F, Mirjalili A, Amirinejad R. Determination of the association between Epstein-Barr virus (EBV) infection and Multiple sclerosis (MS) disease. *Iranian South Medical Journal*. 2014; 17(4):666-75. [DOI:10.1038/s41577-022-00686-4]
- [42] Jacobs BM, Giovannoni G, Cuzick J, Dobson R. Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein-Barr virus, multiple sclerosis and other risk factors. *Multiple Sclerosis*. 2020; 26(11):1281-97. [DOI:10.1177/1352458520907901] [PMID] [PMCID]
- [43] Biström M, Jons D, Engdahl E, Gustafsson R, Huang J, Brenner N, et al. Epstein-Barr virus infection after adolescence and human herpesvirus 6A as risk factors for multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2021; 28(2):579-86. [PMID] [PMCID]
- [44] Afrasiabi A, Fewings NL, Schibeci SD, Keane JT, Booth DR, Parnell GP, et al. The Interaction of human and Epstein-Barr virus mirnas with multiple sclerosis risk loci. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(6):2927. [DOI:10.3390/ijms22062927] [PMID] [PMCID]
- [45] Abdollahi M, Haghshenas M, Rafiei A, Abedini M. [Serologic Evaluation of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis (Persian)]. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2016; 26(140):71-7. [DOI:10.1177/1352458513515086]
- [46] Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and environmental factors in multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2019; 9(4):a028944. [DOI:10.1101/cshperspect.a028944] [PMID] [PMCID]
- [47] Hedström AK, Alfredsson L, Lundkvist Ryner M, Fogdell-Hahn A, Hillert J, Olsson T. Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(8):1081-5. [DOI:10.1177/1352458513515086] [PMID]
- [48] Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*. 2003; 61(8):1122-4. [DOI:10.1212/01.WNL.0000081305.66687.D2] [PMID]
- [49] Kvistad S, Myhr KM, Holmøy T, Benth JS, Løken-Amsrud KI, Wergeland S, et al. No association of tobacco use and disease activity in multiple sclerosis. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2016; 3(4):e260. [PMID] [PMCID]
- [50] Maghzi AH, Ghazavi H, Ahsan M, Etemadifar M, Mousavi S, Khorvash F, et al. Increasing female preponderance of multiple sclerosis in Isfahan, Iran: A population-based study. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(3):359-61. [PMID]

- [51] Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(7):788-93. [DOI:10.1177/1352458511399610] [PMID]
- [52] Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and health impacts of air pollution: A review. *Frontiers in Public Health*. 2020; 8:14. [PMID] [PMCID]
- [53] Jeanjean M, Bind MA, Roux J, Ongagna JC, de Sèze J, Bard D, et al. Ozone, NO₂ and PM₁₀ are associated with the occurrence of multiple sclerosis relapses. Evidence from seasonal multi-pollutant analyses. *Environmental Research*. 2018; 163:43-52. [DOI:10.1016/j.envres.2018.01.040] [PMID] [PMCID]
- [54] Kelishadi R, Poursafa P. Air pollution and non-respiratory health hazards for children. *Archives of Medical Science*. 2010; 6(4):483-95. [PMID] [PMCID]
- [55] Dehghani R. [Human, environment and disease (Persian)]. Tehran: Farmanesh; 2014. [Link]
- [56] Azami M, YektaKooshali MH, Shohani M, Khorshidi A, Mahmudi L. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14(4):e0214738. [PMID] [PMCID]
- [57] Ashtari F, Esmail N, Mansourian M, Poursafa P, Mirmosayyeb O, Barzegar M, et al. An 8-year study of people with multiple sclerosis in Isfahan, Iran: Association between environmental air pollutants and severity of disease. *Journal of Neuroimmunology*. 2018; 319:106-11. [PMID]
- [58] Etemadifar M, Maghzi AH. Sharp increase in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17(8):1022-7. [DOI:10.1177/1352458511401460] [PMID]
- [59] Angelici L, Piola M, Cavalleri T, Randi G, Cortini F, Bergamaschi R, et al. Effects of particulate matter exposure on multiple sclerosis hospital admission in Lombardy region, Italy. *Environmental Research*. 2016; 145:68-73. [PMID]
- [60] Lee WT, Jiang J. The resurgence of the importance of vitamin D in bone health. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 17(Suppl 1):138-42. [PMID]
- [61] Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2015; 28(3):206-19. [DOI:10.1097/WCO.000000000000205] [PMID]
- [62] Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014; 20(6):726-32 [DOI:10.1177/1352458513509508] [PMID]
- [63] Kakalacheva K, Lünemann JD. Environmental triggers of multiple sclerosis. *FEBS Letters*. 2011; 585(23):3724-9. [DOI:10.1016/j.febslet.2011.04.006] [PMID]
- [64] Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020; 74(11):1498-1513. [DOI:10.1038/s41430-020-0558-y] [PMID] [PMCID]
- [65] Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The "sunshine" vitamin. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2012; 3(2):118-26. [PMID][PMCID] [DOI:10.1038/s41430-020-0558-y]
- [66] Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017; 18(2):153-165. [DOI:10.1007/s11154-017-9424-1] [PMID]
- [67] Fields J, Trivedi NJ, Horton E, Mechanick JI. Vitamin D in the Persian Gulf: integrative physiology and socioeconomic factors. *Current Osteoporosis Reports*. 2011; 9(4):243-50. [DOI:10.1007/s11914-011-0071-2] [PMID]
- [68] Barnett MH, McLeod JG, Hammond SR, Kurtzke JF. Migration and multiple sclerosis in immigrants from United Kingdom and Ireland to Australia: a reassessment. III: Risk of multiple sclerosis in UKI immigrants and Australian-born in Hobart, Tasmania. *Journal of Neurology* volume. 2016; 263(4):792-8. DOI:10.1007/s00415-016-8059-6] [PMID]
- [69] Kolahdouzan M, Hamadeh MJ. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2017; 23(4):272-290. [DOI:10.1111/cns.12684] [PMID] [PMCID]
- [70] D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, De Keyser J. Alcohol, coffee, fish, smoking and disease progression in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2012; 19(4):616-24. [DOI:10.1111/j.1468-1331.2011.03596.x] [PMID]
- [71] Hedström AK, Mowry EM, Gianfrancesco MA, Shao X, Schaefer CA, Shen L, et al. High consumption of coffee is associated with decreased multiple sclerosis risk; results from two independent studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2016; 87(5):454-60. [DOI:10.1136/jnnp-2015-312176] [PMID] [PMCID]
- [72] Herden L, Weissert R. The impact of coffee and caffeine on multiple sclerosis compared to other neurodegenerative diseases. *Frontiers in Nutrition*. 2018; 5:133. [DOI:10.3389/fnut.2018.00133] [PMID] [PMCID]
- [73] Paz-Ballesteros WC, Monterrubio-Flores EA, de Jesús Flores-Rivera J, Corona-Vázquez T, Hernández-Girón C. Cigarette smoking, alcohol consumption and overweight in multiple sclerosis: disability progression. *Archives of Medical Research* 2017; 48(1):113-120. [DOI:10.1016/j.arcmed.2017.03.002] [PMID]
- [74] Diaz-Cruz C, Chua AS, Malik MT, Kaplan T, Glanz BI, Egorova S, Guttman CRG, Bakshi R, Weiner HL, Healy BC, Chitnis T. The effect of alcohol and red wine consumption on clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017; 17:47-53. [DOI:10.1016/j.msard.2017.06.011] [PMID]
- [75] Costa G, Akerstedt T, Nachreiner F, Baltieri F, Carvalhais J, Folkard S, et al. Flexible working hours, health, and well-being in Europe: Some considerations from a SALTSA project. *Chronobiology International*. 2004; 21(6):831-44. [DOI:10.1081/CBI-200035935] [PMID]
- [76] Buenafe AC. Diurnal rhythms are altered in a mouse model of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 2012; 243(1-2):12-7. [DOI:10.1016/j.jneuroim.2011.12.002] [PMID]

- [77] Costa G. Shift work and health: Current problems and preventive actions. *Safety and Health at Work*. 2010; 1(2):112-23. [DOI:10.5491/SHAW.2010.1.2.112] [PMID] [PMCID]
- [78] Li WQ, Qureshi AA, Schernhammer ES, Han J. Rotating night-shift work and risk of psoriasis in US women. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013; 133(2):565-7. [DOI:10.1038/jid.2012.285] [PMID] [PMCID]
- [79] Puttonen S, Oksanen T, Vahtera J, Pentti J, Virtanen M, Salo P, et al. Is shift work a risk factor for rheumatoid arthritis? The Finnish public sector study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69(4):779-80. [DOI:10.1136/ard.2008.099184] [PMID]
- [80] Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Dooley MA. Occupational risk factors for the development of systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 2004; 31(10):1928-33. [PMID] [DOI:10.5491/SHAW.2010.1.2.112]
- [81] Quaglino P, Comessatti A, Ponti R, Peroni A, Mola F, Fierro MT, et al. Reciprocal modulation of circulating CD4+CD25+bright T cells induced by extracorporeal photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host-disease patients. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2009; 22(2):353-62. [DOI:10.1177/039463200902200212] [PMID]
- [82] Hedström AK, Åkerstedt T, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2011; 70(5):733-41. [DOI:10.1002/ana.22597] [PMID]
- [83] Hedström AK, Åkerstedt T, Olsson T, Alfredsson L. Shift work influences multiple sclerosis risk. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015; 21(9):1195-9. [DOI:10.1177/1352458514563592] [PMID]
- [84] Papantoniou K, Massa J, Devore E, Munger KL, Chitnis T, Ascherio A, Schernhammer ES. Rotating night shift work and risk of multiple sclerosis in the Nurses' Health Studies. *Occupational & Environmental Medicine*. 2019; 76(10):733-738. [DOI:10.1136/oemed-2019-106016] [PMID] [PMCID]
- [85] Jiang X, Olsson T, Hillert J, Kockum I, Alfredsson L. Stressful life events are associated with the risk of multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2020; 27(12):2539-2548. [DOI:10.1111/ene.14458] [PMID] [PMCID]
- [86] Song H, Fang F, Tomasson G, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, et al. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *Journal of American Medical Association*. 2018; 319(23):2388-2400. [DOI:10.1001/jama.2018.7028] [PMID] [PMCID]
- [87] Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Alexopoulos EC. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: A systematic review. *Neuroepidemiology*. 2011; 36(2):109-20. [DOI:10.1159/000323953] [PMID]
- [88] Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *British Medical Journal*. 2004; 328(7442):731. [DOI:10.1136/bmj.38041.724421.55] [PMID] [PMCID]
- [89] Lovera J, Reza T. Stress in multiple sclerosis: review of new developments and future directions. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2013; 13(11):398. [DOI:10.1007/s11910-013-0398-4] [PMID]
- [90] Arewasikporn A, Ehde DM, Alschuler KN, Turner AP, Jensen MP. Positive factors, pain, and function in adults with multiple sclerosis. *Rehabilitation Psychology*. 2018; 63(4):612-620. [DOI:10.1037/rep0000242] [PMID] [PMCID]
- [91] Streng H. [The relationship between psychological stress and the clinical course of multiple sclerosis. An update (German)]. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 2001; 51(3-4):166-75. [DOI:10.1055/s-2001-12378] [PMID]
- [92] Abbasi M, Nabavi SM, Fereshtehnejad SM, Jou NZ, Ansari I, Shayegannejad V, et al. Multiple sclerosis and environmental risk factors: a case-control study in Iran. *Neurological Sciences*. 2017; 38(11):1941-1951. [DOI:10.1007/s10072-017-3080-9] [PMID]
- [93] Koch MW, Metz LM, Agrawal SM, Yong VW. Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. *Journal of The Neurological Sciences*. 2013; 324(1-2):10-6. [DOI:10.1016/j.jns.2012.10.021] [PMID] [PMCID]
- [94] Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, Quintana FJ, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2015; 86(1):26-31. [DOI:10.1136/jnnp-2014-307928] [PMID]
- [95] Matveeva O, Bogie JFJ, Hendriks JJA, Linker RA, Haghikia A, Kleinewietfeld M. Western lifestyle and immunopathology of multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018; 1417(1):71-86. [DOI:10.1111/nyas.13583] [PMID] [PMCID]
- [96] Chen J, Chia N, Kalari KR, Yao JZ, Novotna M, Paz Soldan MM, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Scientific Reports*. 2016; 27;6:28484. [PMID] [PMCID]
- [97] Tremlett H, Fadrosch DW, Faruqi AA, Zhu F, Hart J, Roalstad S, et al. US Network of Pediatric MS Centers. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: A case-control study. *European Journal of Neurology*. 2016; 23(8):1308-21. [DOI:10.1111/ene.13026] [PMID] [PMCID]
- [98] Stridh P, Huang J, Hedström AK, Alfredsson L, Olsson T, Hillert J, et al. Season of birth is associated with multiple sclerosis and disease severity. *Multiple Sclerosis Journal Experimental, Translational and Clinical*. 2021; 7(4):205521732111065730. [PMID]