الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

مقارنة المستويات المصلية لفيتامين (د) عند مرضى التصلب اللويحي المتعدد عند التشخيص مع مرضى الأمراض العصبية الأخرى

Comparison of Serum Levels of Vitamin D in Patients with Multiple Sclerosis at Diagnosis with Patients with Other Neurological Diseases

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية الفرعية في الأمراض العصبية

إعداد طالب الدراسات العليا
أنس أيمن ياسين

إشراف
الأستاذ الدكتور غسان حمزة
كلية الطب البشري – جامعة دمشق

2022 م

قرارلجنة الحكم

تصريح

اسمي **أنس أيمن ياسين** أقدم هذا البحث لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض العصبية بعنوان:

مقارنة المستويات المصلية لفيتامين (د) عند مرضى التصلب اللويحي المتعدد عند التشخيص مع مرضى الأمراض العصبية الأخرى

وأصرّح على مسؤوليتي الكاملة أن البحث الموصوف لا يوجد أي جزء منه قد أُخذ بالكامل من عمل آخر أو أُنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي و أن الأعمال والنتائج المذكورة كافة هي نتيجة مجهود شخصي و بتوجيه من الأستاذ المشرف ، و أن أي معلومات أو نتائج أخرى ذكرت قد نسبت إلى مصادرها و مؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع .

شكر و تقدير

أتقدم بجزيل الشكر **للأستاذ الدكتور غسان حمزة** لتفضله بالإشراف على رسالتي وتشجيعه الدائم لي وملاحظاته البناءة في إعداد هذه الرسالة.

كما أتوجه بشكري لجميع أعضاء الهيئة التدريسية والتعليمية في مشافي جامعة دمشق على ما بذلوه من جهود خلال مدة دراستي.

أنس أيمن ياسين

فهرس المحتويات

فهرس المحتويات III

فهرس الأشكال V

فهرس الجداول VI

الاختصارات VII

ملخص البحث VIII

القسم التمهيدي 1

الباب الثاني: القسم النظري 8

الفصل الأول: التصلب اللويحي المتعدد: مقدمة، تصنيف أنماط المرض، الوبائيات، الآلية الإمراضية، عوامل الخطر، الأعراض السريرية 9

مقدمة: 9

تصنيف أنماط التصلب اللويحي : 10

الوبائيات: 11

الآلية الإمراضية: 12

عوامل الخطر: 15

الأعراض السريرية: 17

الفصل الثاني: التشخيص، العلاج والإنذار في التصلب اللويحي المتعدد 18

أساسيات في التشخيص: 18

التصوير بالرنين المغناطيسي في التصلب اللويحي المتعدد : 20

تحليل السائل الدماغي الشوكي في التصلب اللويحي المتعدد: 23

الاستقصاءات الأخرى في التصلب اللويحي المتعدد: 24

التشخيص التفريقي و الآفات المزيلة للميالين الأخرى: 25

علاج التصلب اللويحي المتعدد: 26

السير و الإنذار في التصلب اللويحي المتعدد: 37

الفصل الثالث: فيتامين د: مقدمة، الاستقلاب والوظائف البيولوجية، دوره في المناعة، المستويات الهدفية، المكملات، السمية 40

مقدمة : 40

الاستقلاب و الوظائف البيولوجية لفيتامين (د) :..... 41
دور فيتامين (د) في المناعة : 44
المستويات الهدفية لفيتامين (د) :..... 45
مكملات فيتامين (د) : 48
سمية فيتامين (د) :..... 51
الباب الثالث: القسم العملي..... 52
الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه 53
أهداف البحث..... 53
خلفية البحث وأهميته..... 53
مناهج البحث وأدواته 54
الفصل الثاني: نتائج البحث Results 58
توزع المرضى وفق الجنس 58
توزع المرضى وفق العمر..... 58
توزع المرضى وفق التدخين 59
توزع المرضى وفق البدانة 59
توزع المرضى وفق الإصابة بفيروس EBV 60
توزع المرضى وفق نمط الإصابة..... 60
توزع المرضى وفق شدة الإصابة..... 60
التقييم المخبري 63
الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية 68
الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات..... 74
المراجع References 76
الملاحق 81
Abstract..... 83

فهرس الأشكال

الشكل (1) : الآلية الإمراضية لحدوث التصلب اللويحي المتعدد..... 14
الشكل (2) : عوامل الخطر لحدوث التصلب اللويحي المتعدد 16
الشكل (3) معايير ماكدونالد في تشخيص التصلب اللويحي المتعدد 29
الشكل (4) تصوير الرنين المغناطيسي للدماغ في التصلب اللويحي المتعدد..... 21
الشكل (5) تصوير الرنين المغناطيسي للنخاع الرقبي في التصلب اللويحي المتعدد 22
الشكل (6) علاج الانتكاسات الحادة في التصلب اللويحي المتعدد..... 30
الشكل (7) مؤشر EDSS لتقييم درجة العجز السريري في التصلب اللويحي المتعدد..... 39
الشكل (8) مخطط يوضح الاضطرابات العصبية وآلياتها الكامنة المتعلقة بخلل التوازن في نظام فيتامين (د)..... 50
الشكل (9) مؤشر Kurtzke لتقييم درجة العجز السريري في التصلب اللويحي المتعدد..... 61
الشكل (10) شدة الإصابة عند المرضى وفق مؤشر kurtzke 62
الشكل (11) متوسط مستوى فيتامين (د) بالنانوغرام/مل..... 65
الشكل (12) تبدلات قيم فيتامين (د) بين مرضى التصلب اللويحي وبقية الأمراض في دراسة Carolina 70
االشكل (13) متوسط تبدلات قيم فيتامين (د) بين مرضى التصلب المتعدد وبقية الأمراض في دراسة Gabriele 72

فهرس الجداول

الجدول (1) مقترحات المستويات المصلية لفيتامين (د) من قبل المعهد الطبي IOM و جمعية الغدد الصماء..... 47
الجدول (2) توزع المرضى وفق الجنس 58
الجدول (3) توزع المرضى وفق العمر 59
الجدول (4) توزع المرضى وفق التدخين 59
الجدول (5) توزع المرضى وفق البدانة 59
الجدول (6) توزع المرضى وفق الإصابة بفيروس EBV 60
الجدول (7) توزع المرضى وفق نمط الإصابة 60
الجدول (8) توزع المرضى وفق شدة الإصابة 62
الجدول (9) القيمة المصلية لفيتامين D بالنانوغرام/مل عند مرضى التصلب اللويحي 63
الجدول (10) مقارنة مستويات vit D عند مرضى التصلب اللويحي ومرضى الزهايمر 63
الجدول (11) مقارنة مستويات vit D عند مرضى التصلب اللويحي ومرضى باركنسون 64
الجدول (12) مقارنة مستويات vit D عند مرضى التصلب اللويحي ومرضى العته 64
الجدول (13) مقارنة مستويات vit D عند مرضى التصلب اللويحي ومرضى الأمراض العصبية الأخرى 64
الجدول (14) متوسط مستوى فيتامين (د) بالنانوغرام/مل 65
الجدول (15) الدلالة الإحصائية للعلاقة بين متوسط قيم فيتامين (د) عند مرضى الدراسة 66
الجدول (16) مقارنة النتائج بين دراستنا والدراسات العالمية المشابهة فيما يخص بعض المتغيرات 73

الاختصارات

MS: multiple sclerosis

OCB: oligoclonal bands

RRMS: relapsing-remmitting multiple sclerosis

SPMS: secondary progressive multiple sclerosis

PPMS: primary progressive multiple sclerosis

EBV: Epstein-barr virus

CCSVI: chronic cerebrospinal venous insufficiency

MRI: magnetic resonance imaging

CSF: cerebrospinal fluid

VEP: visual evoked potential

OCT: optical coherence tomography

CT: computed tomography

DMTs: disease modifying therapies

CIS: clinically isolated syndrome

EDSS: expanded disability status scale

ملخص البحث

الخلفية: إن معرفة الآثار الواسعة لفيتامين (د) على الوظائف الهيكلية وغير الهيكلية بما في ذلك وظائف المناعة قد تطورت إلى حد كبير على مدى العقود الثلاثة الماضية. وبما أن التصلب المتعدد يعد من أمراض المناعة الذاتية لذلك من المهم مراجعة الآثار المحتملة لفيتامين (د) ذات الصلة بوظائف المناعة ومقارنتها ببقية الأمراض العصبية الأخرى.

الهدف: إن الهدف من هذه الدراسة هو المقارنة بين المستويات المصلية لفيتامين (د) لدى مرضى التصلب اللويحي المتعدد عند التشخيص مع بقية الأمراض العصبية الأخرى .

المواد و الطرائق : أجريت دراسة حشدية تراجعية Retrospective study شملت مرضى التصلب اللويحي المتعدد عند التشخيص ممن راجعوا عيادة وشعبة الأمراض العصبية في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي) خلال المدة الممتدة من 2018/1/1 وحتى 2020/12/31 . تضمنت البيانات التي جمعت العمر والجنس والعوامل المرافقة (التدخين، البدانة، الإصابة بفيروس EBV) ونمط الإصابة وشدة الإصابة عند القبول والتقييم المخبري حيث حُددت المستويات المصلية لفيتامين (د) لدى مرضى التصلب المتعدد عند التشخيص و مقارنة ذلك ببقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى . وقد حُللت البيانات باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS) و عُد المتغير ذا أهمية إحصائية عندما يكون مستوى الدلالة (P-Value) أصغر من (0.05) .

النتائج : شملت هذه الدراسة 35 مريضاً (9 ذكور، 26 إناث، متوسط العمر 26.9 ± 6.6 سنة). سجلت الفئة العمرية (20-29) سنة الحالات الأكثر شيوعاً بين مرضى الدراسة بنسبة 74.3%. تبين أن متوسط القيمة المصلية لفيتامين (د) بالنانوغرام/مل عند مرضى التصلب اللويحي (12.80) وعند مرضى الزهايمر (18.31) وعند مرضى باركنسون (20.99) وعند مرضى العته (21.75) ، بينما في بقية الأمراض العصبية الأخرى (35.01). إن متوسط قيمة فيتامين (د) عند مرضى التصلب اللويحي كانت أقل من نسب فيتامين (د) عند مرضى كل من الزهايمر وباركنسون والعته وبقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى وذلك بفرق إحصائي مهم P value < 0.0001 . على الرغم من أن متوسط قيمة فيتامين (د) عند مرضى الزهايمر وباركنسون والعته كانت دون المستويات الكافية لفيتامين (د).

الخلاصة: ترتبط المستويات المصلية المنخفضة لفيتامين (د) و بشكل مستقل مع تطور الإصابة بالتصلب اللويحي المتعدد والزهايمر والعته ومرض باركنسون .

الكلمات المفتاحية : التصلب اللويحي المتعدد - فيتامين (د) - الزهايمر - العته - باركنسون – الأمراض العصبية الأخرى.

القسم التمهيدي

القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة

التصلب اللويحي المتعدد MS هو مرض يؤثر على الدماغ والنخاع الشوكي ، وينتج عن أذية الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي .

الالتهاب و إزالة الميالين والتنكس المحوري هي الآليات المرضية الرئيسية التي تسبب المظاهر السريرية. ومع ذلك ، لا يزال سبب المرض مجهولاً. النظرية الأكثر قبولاً على نطاق واسع هي أن مرض التصلب المتعدد يبدأ كاضطراب التهابي بوساطة المناعة عن طريق الخلايا اللمفاوية ذاتية النشاط .

أظهرت عوامل عدة ارتباطاً بين المتغيرات البيئية والوراثية تؤدي إلى سلسلة من الأحداث بما في ذلك تفعيل الجهاز المناعي ، و أذية الحاجز الدموي الدماغي ، و إزالة الميالين من الجهاز العصبي المركزي ، و تنكس الخلايا العصبية .

يختلف حدوث المرض و انتشاره جغرافياً بحسب مناطق العالم .

أحد التفسيرات المقترحة للارتباط المحتمل بين التصلب المتعدد وخطوط العرض هو أن التعرض لأشعة الشمس قد يكون وقائياً إما بسبب تأثير الأشعة فوق البنفسجية أو تواجد فيتامين (د) ، ومن هنا تأتي أهمية هذا البحث لدراسة العلاقة بين المستويات المصلية لفيتامين (د) و احتمال تطور مرض التصلب المتعدد و تفعيله ومقارنة ذلك ببقية الأمراض العصبية الأخرى.

ثانياً: المشكلة البحثية

إن عوز فيتامين (د) يعد شائعاً ويزداد حدوثه مع قلة التعرض لأشعة الشمس ونقص الوارد الفموي سواء عن طريق الطعام أو المكملات الغذائية.

هناك كثير من الدراسات التي تظهر وجود ارتباط مهم بين المستويات المصلية المنخفضة لفيتامين (د) وتفعيل مرض التصلب المتعدد بالإضافة إلى أمراض الزهايمر والعته وباركنسون ، ولكن رغم وجود هذه الدراسات فإن كثيراً من الأطباء لا يزالون يمتنعون عن وصف مركبات فيتامين (د) الفموية ، وذلك إما بسبب قلقهم من تأثيرها السمي التراكمي أو ضعف فاعليتها العلاجية.

ثالثاً: التساؤلات

هل هناك علاقة ما بين المستويات المصلية المنخفضة لفيتامين (د) و تفعيل مرض التصلب المتعدد بالمقارنة مع بقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى؟

رابعاً: هدف البحث وأهميته

إن الهدف من هذه الدراسة هو المقارنة بين المستويات المصلية لفيتامين (د) عند مرضى التصلب اللويحي المتعدد عند التشخيص مع بقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى.

خامساً: مناهج البحث وأدواته

<u>تصميم البحث:</u>

دراسة حشدية تراجعية Retrospective study.

<u>مكان الدراسة وزمنها:</u>

عيادة وشعبة الأمراض العصبية في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي ، مستشفى الأسد الجامعي) في دمشق خلال المدة الممتدة بين 2018/1/1 وحتى 2020/12/31.

معايير الاشتمال والاستبعاد:

1. معايير الاشتمال في الدراسة:

- العمر : 18 سنة على الأقل.
- المرضى الذين لديهم أعراض وعلامات تقترح تشخيص التصلب اللويحي المتعدد.

2. معايير الاستبعاد من الدراسة:

- العمر : أقل من 18 سنة.
- الآفات المزيلة للميالين الأخرى التي تقترح غير تشخيص التصلب اللويحي المتعدد.

طريقة الدراسة:

خضع جميع المرضى المشاركين في البحث لتقييم سريري ومخبري وشعاعي :

- التقييم السريري : شمل أخذ قصة سريرية مفصلة و توثيق المعلومات الآتية : العمر ، الجنس ، نمط الإصابة ، تقييم شدة الإصابة عند القبول ، البدانة ، التدخين ، وجود إصابة فيروسية مرافقة (EBV أو غيره) .
- التقييم المخبري : حيث سُحب دم وريدي من جميع المرضى و عددهم 35 مريضاً و أجري المستوى المصلي لفيتامين (د) و قورن ذلك ببقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى و ذلك عن طريق الأجهزة الموجودة في مخابر مستشفى الأسد الجامعي و مستشفى المواساة الجامعي .
- التقييم الشعاعي : إجراء صورة رنين مغناطيسي للدماغ لكل المرضى .

- مقارنة بين مرضى التصلب اللويحي المتعدد عند التشخيص وبقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى فيما يخص متغير المستوى المصلي لفيتامين (د) . حيث أُجري تقييم لجميع المظاهر الأساسية على النحو الموصوف في مقياس التصنيف الموحد لمرض باركنسون MDS ، وكذلك وُضعت معايير تشخيص العته والزهايمر من قبل المعهد الوطني للشيخوخة وجمعية الزهايمر NIA-AA والتي حُدثت مؤخراً في عام 2011.
- دراسة وجود ارتباط بين المستوى المصلي لفيتامين (د) و تفعيل مرض التصلب اللويحي المتعدد، ومقارنة ذلك ببقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى .

بعد جمع البيانات قمنا بدراستها إحصائياً و مقارنة نتائج البحث مع دراسات عالمية مشابهة .

سادساً: الدراسات المرجعية

1. دراسة Carolina Di Somma:

عنوان الرسالة:

Vitamin D and Neurological Diseases[65]

وهي دراسة مقارنة متعددة المراكز أجرتها Carolina Di Somma وزملاؤها في 25 مركزاً صحياً في إيطاليا ونشرت عام 2017 . شملت 521 مريضاً لديهم تصلب لويحي متعدد . وقد خلصت هذه الدراسة إلى أن المستويات المصلية المنخفضة لفيتامين (د) تسهم بشكل فعال في تطور الإصابة بالآفات التنكسية العصبية كالتصلب المتعدد والزهايمر ومرض باركنسون.

2. دراسة Rita Moretti:

عنوان الرسالة:

Vitamin D in Neurological Diseases : A Rationale for a Pathogenic Impact[66]

وهي دراسة متعددة المراكز أجرتها Rita Moretti وزملاؤها في مراكز صحية عدة في إسبانيا وإيطاليا وألمانيا ونشرت عام 2018 . شملت 1931 مريضاً لديهم تصلب لويحي جرى تقييمهم ومقارنتهم ببقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى . خلصت هذه الدراسة إلى دور العلاقة بين التأثير الجيني البيئي ونقص

فيتامين (د) طويل المدى كعامل خطر لتطور أنواع مختلفة من الاضطرابات العصبية كالتصلب اللويحي والآفات التنكسية كالزهايمر والعته ومرض باركنسون والسكتات الدماغية الاحتشائية.

3. دراسة Gabriele DeLuca:

عنوان الرسالة:

The role of vitamin D in nervous system health and disease[67]

أجرى هذه الدراسة Gabriele DeLuca وزملاؤه في بريطانيا ، ونشرت عام 2013 . شملت 150 مريضاً لديهم تصلب لويحي. خلصت الدراسة إلى ممارسة فيتامين (د) وظيفته البيولوجية من خلال التأثير على التعبير الجيني والجزيئي عن طريق عناصر استجابة فيتامين (د) والتي تشير إلى مشاركة فيتامين (د) كمرشح قوي في التأثيرعلى القابلية للإصابة بعدد من الأمراض النفسية والعصبية كالفصام والتوحد والزهايمر ومرض باركنسون والتصلب اللويحي المتعدد.

4. دراسة Mpandzou:

عنوان الرسالة:

Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions[68]

أجرى هذه الدراسة Mpandzou وزملاؤه في المغرب ، ونشرت عام 2016. شملت 97 مريضاً لديهم تصلب لويحي متعدد. كان تأثير نقص فيتامين (د) عاملاً مؤثراً في العديد من الأمراض العصبية كالتصلب اللويحي ، والأمراض العصبية التنكسية كالتصلب الجانبي الضموري والزهايمر ومرض باركنسون.

سابعاً: مكونات البحث

يتكون البحث من ثلاثة أبواب وفي نهاية البحث أدرجت المراجع التي اعتمدنا عليها في دراستنا:

I. **الباب الأول:** القسم التمهيدي والدراسات المرجعية.

II. **الباب الثاني:** القسم النظري لموضوع دراستنا والتعريفات الأساسية ليكون لدى القارئ فكرة عن المرض، **يتألف من ثلاثة فصول:**

1. **الفصل الأول:** التصلب اللويحي المتعدد: مقدمة، تصنيف أنماط المرض، الوبائيات، الآلية الإمراضية، عوامل الخطر، الأعراض السريرية.
2. **الفصل الثاني:** التشخيص، العلاج والإنذار في التصلب اللويحي المتعدد.
3. **الفصل الثالث:** فيتامين (د): مقدمة، الاستقلاب والوظائف البيولوجية، دوره في المناعة، المستويات الهدفية، المكملات، السمية.

III. **الباب الثالث:** ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى نتائج في هذا البحث، ويتكون من أربعة فصول:

4. **الفصل الأول:** هدف البحث وطريق إجرائه: ويحتوي على خلفية البحث وأهميته، هدف البحث، مواد البحث و طرقه (تصميم الدراسة، عينة البحث، معايير الاشتمال والاستبعاد، طرق العمل) وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت في البحث.
5. **الفصل الثاني:** نتائج البحث: ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي توصلنا إليها في دراستنا.
6. **الفصل الثالث:** المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة: ويحوي مناقشة للنتائج ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية.
7. **الفصل الرابع:** الخلاصة والتوصيات: ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والتوصيات.

الباب الثاني: القسم النظري

يتألف الباب الثاني من ثلاثة فصول:

1) **الفصل الأول:** التصلب اللويحي المتعدد: مقدمة، تصنيف أنماط المرض، الوبائيات، الآلية الإمراضية، عوامل الخطر، الأعراض السريرية.
2) **الفصل الثاني:** التشخيص، العلاج والإنذار في التصلب اللويحي المتعدد.
3) **الفصل الثالث:** فيتامين(د): مقدمة، الاستقلاب والوظائف البيولوجية، دوره في المناعة، المستويات الهدفية، المكملات، السمية.

الفصل الأول: التصلب اللويحي المتعدد: مقدمة، تصنيف أنماط المرض، الوبائيات، الآلية الإمراضية، عوامل الخطر، الأعراض السريرية

مقدمة:

التصلب اللويحي المتعدد MS هو مرض يؤثر على الدماغ والنخاع الشوكي، وينتج عن أذية الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي.

يعد مرض التصلب اللويحي المتعدد مرضاً مزمناً ومسبباً للإعاقة يبدأ عادة في مرحلة الشباب ، وهو أكثر شيوعاً بمعدل مرتين إلى ثلاث مرات بين النساء مقارنة بالرجال.

يستمر مرض التصلب اللويحي المتعدد مدى الحياة ، وقد يتطور إلى إعاقة خطيرة ودائمة ، على الرغم من أنه يمكن أن يكون له أحياناً أعراض خفيفة فقط . تختلف الأعراض الرئيسية للمرض بين المصابين ويمكن أن تؤثر على أي جزء من الجسم . قد يشمل ذلك التعب ، وعدم وضوح الرؤية ، وصعوبات المشي والتوازن والتنسيق ، وفقدان السيطرة على المثانة ، والتنميل في أجزاء مختلفة من الجسم ، وتيبس في العضلات وتشنجاتها إضافة إلى مشاكل في التفكير والتعلم .

تبدي دراسة مرنان الدماغ المغناطيسي MRI دليلاً على حدثية مزيلة للنخاعين متعددة البؤر .

يبدي تحليل السائل الدماغي الشوكي بشكل شائع ارتفاعاً في OCB إضافة إلى ارتفاع في IgG index .

يكون التدبير الطبي الأمثل لمرضى MS على مرحلتين الأولى بعلاج الانتكاسات الحادة والثانية بالعلاجات المعدلة للمناعة ، و من ثم فإن معظم المرضى يتعافون بشكل جيد جداً .[1,2,3]

تصنيف أنماط التصلب اللويحي :

- **النمط الناكس الهاجع RRMS :** وهو الشكل الأكثر شيوعاً ممثلاً ما يقارب (85-90)% من الحالات عند البداية . يعتمد تشخيص هذا النمط على إظهار دليل على وجود خلل وظيفي في أجزاء منفصلة من الجهاز العصبي المركزي في مدتين منفصلتين . عادة ما تصل الأعراض والعلامات المرتبطة بالانتكاس إلى ذروتها في أيام إلى أسابيع ، تليها مدة هدأة تختفي خلالها الأعراض والعلامات إلى حد متغير . حُدد الحد الأدنى لمدة الانتكاس عند 24 ساعة ، على الرغم من أن معظمها أطول من ذلك بكثير .[4]
- **النمط المترقي ثانوياً SPMS :** يتميز هذا النمط بدورة أولية للمرض من النمط الناكس-الهاجع ، يليه تفاقم تدريجي للإصابة مع أو من دون انتكاسات عرضية ، وفترات هجوع طفيفة، يحدث بعد ذلك ثبات في المنحنى. عادة يحدث الانتقال من النمط الناكس-الهاجع إلى النمط المترقي ثانوياً للمرض بعد (10-20) عام من ظهور المرض .[5]
- **النمط المترقي بدئياً PPMS :** يمثل حوالي (10)% من الحالات عند ظهور المرض. يتميز هذا النمط بالتراكم التدريجي للعجز منذ بداية المرض مع ثبات المنحنى، أو التحسينات الطفيفة المؤقتة أو الانتكاسات الحادة. يبلغ متوسط العمر عند بداية الإصابة في هذا النمط حوالي 40 عاماً، أي أكبر بحوالي 10 سنوات من متوسط عمر المرضى الذين يعانون من النمط الناكس - الهاجع للمرض .[6]

الوبائيات:

التصلب المتعدد هو أكثر الأمراض المزيلة للنخاعين شيوعاً ، مع انتشار يتفاوت بشكل كبير من مستويات عالية في أمريكا الشمالية وأوروبا (أكثرمن 100 لكل 100,000 نسمة) إلى معدلات منخفضة في شرق آسيا و إفريقيا (2 لكل 100,000 نسمة) ، مع نسبة شيوع بمعدل مرتين إلى ثلاث مرات بين النساء مقارنة بالرجال .

قد يعكس النطاق الواسع لمعدلات الإصابة و الانتشار الاختلافات في التأكد من الحالة المرضية و كذلك التباين العرقي والجغرافي .

إن المرضى الذين يعانون من اضطرابات المناعة الذاتية هم أكثر عرضة للإصابة بمرض التصلب المتعدد،

وكذلك فإن المرضى المصابين بالتصلب المتعدد هم أكثر عرضة للإصابة باضطرابات المناعة الذاتية الأخرى ، وهذا ما يدعم أساس المناعة الذاتية المحتمل لتطور المرض .

يتراوح متوسط عمر ظهور مرض التصلب المتعدد من 28 إلى 31 سنة في دراسات مختلفة . يظهر المرض السريري عادة بين (15-45) سنة ، على الرغم من أن البداية السريرية نادراً ما تحدث في وقت مبكر من السنوات الأولى من العمر أو في وقت متأخر من العقد السابع .

تُشخص معظم الإصابات بين عمر (20-50) سنة ، و متوسط عمر ظهور المرض يكون أبكر ببضع سنوات عند النساء مقارنة بالرجال .[7]

الآلية الإمراضية:

مرض التصلب اللويحي المتعدد هو اضطراب يتصف بسمات سريرية و مرضية متغيرة تعكس مسارات مختلفة لإصابة الأنسجة .

الالتهاب و إزالة الميالين والتنكس المحوري هي الآليات المرضية الرئيسية التي تسبب المظاهر السريرية. ومع ذلك ، لا يزال سبب المرض مجهولاً. النظرية الأكثر قبولاً على نطاق واسع هي أن مرض التصلب المتعدد يبدأ كاضطراب التهابي بوساطة المناعة عن طريق الخلايا اللمفاوية ذاتية النشاط autoreactive lymphocytes . في وقت لاحق ، سيطر على المرض التنشيط الدبقي والتنكس العصبي المزمن .

يتضمن علم المناعة الخلوي لمرض التصلب المتعدد تفاعلات متغيرة بين الخلايا البائية والخلايا التائية والخلايا النخاعية myeloid cells . ترتبط أيضاً الخلايا التائية المساعدة من النوع (Th17) التي تشارك في أذية الأنسجة الالتهابية في العديد من الأمراض الجهازية التي تتوسط فيها المناعة كآفات التصلب اللويحي الفعالة.

بالإضافة إلى ذلك يرتبط خطر الإصابة بالتصلب المتعدد بأليلات معينة من الفئة الأولى والفئة الثانية لمواقع معقد التوافق النسيجي الرئيسية التي تشارك في تفعيل الخلايا التائية وتنظيمها.

لطالما اشتبه في أن مستضداً غريباً ، مثل الفيروس أو البكتيريا ، يوفر محفزاً مستضدياً للمناعة الذاتية لمرض التصلب المتعدد من خلال المحاكاة الجزيئية molecular mimicry أو آلية أخرى من هذا القبيل .

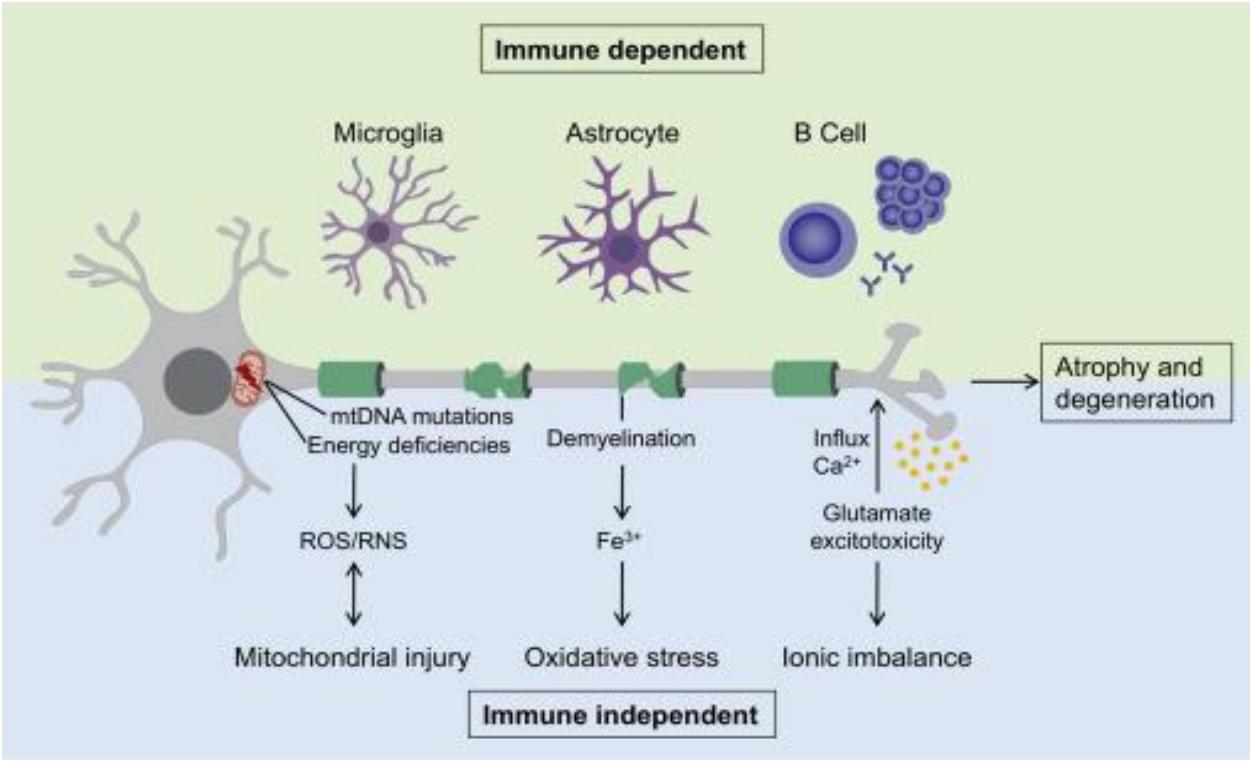
إن الخلايا المقدمة للمستضد بما في ذلك الخلايا البائية قد تفعل خلايا CD4 والخلايا التائية استجابة لمولدات المضادات الخارجية والداخلية ، مما يؤدي إلى استجابات التهابية و من ثم أذية الأنسجة.

ومع ذلك ، لا يوجد دليل مباشر على سبب المناعة الذاتية لمرض التصلب المتعدد ، حيث لا يوجد جسم مضاد محدد أو خلية تائية ذاتية التفعيل موجهة ضد مستضد ذاتي في الجهاز العصبي المركزي يمكنها نقل المرض إلى حيوانات التجربة .

تشير الدلائل العصبية المرضية إلى أن الموت الخلوي المبرمج للخلايا قليلة التغصن الذي ربما يكون ناتجاً عن السمية الفيروسية أو الجلوتامات ، قد يكون الحدث الأساسي الذي يسبق الالتهاب في بعض الآفات حديثة التكوين في المرضى الذين يعانون من التصلب المتعدد الناكس-الهاجع .

تقترح النظريات البديلة أن مسببات المناعة - غير المناعة الذاتية - بسبب عدوى فيروسية مزمنة ، ومع ذلك بخلاف بعض الأدلة على وجود إصابة بفيروس EBV ، أحد مسببات المرض الشائعة ، لم يتم ربط أي فيروس فريد بشكل ثابت بمرض التصلب المتعدد .

آخر النظريات المقترحة هي المسببات غير المناعية غير الالتهابية الناتجة عن عملية تنكسية عصبية محددة وراثياً تعرف بالقصور الوريدي الدماغي النخاعي المزمن CCSVI ، الذي يتميز بوجود تشوهات في الأوردة الدماغية الشوكية التي تتداخل مع التصريف الوريدي من الدماغ .[8,9,10]



الشكل (1) : الآلية الإمراضية لحدوث التصلب اللويحي المتعدد

(source : Clare Baecher-Allan , Belinda J. Kaskow , Howard L. Weiner Department of Neurology, Ann Romney Center for Neurologic Diseases, Partners MS Center, Evergrande Center for Immunologic Diseases,Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA)

عوامل الخطر:

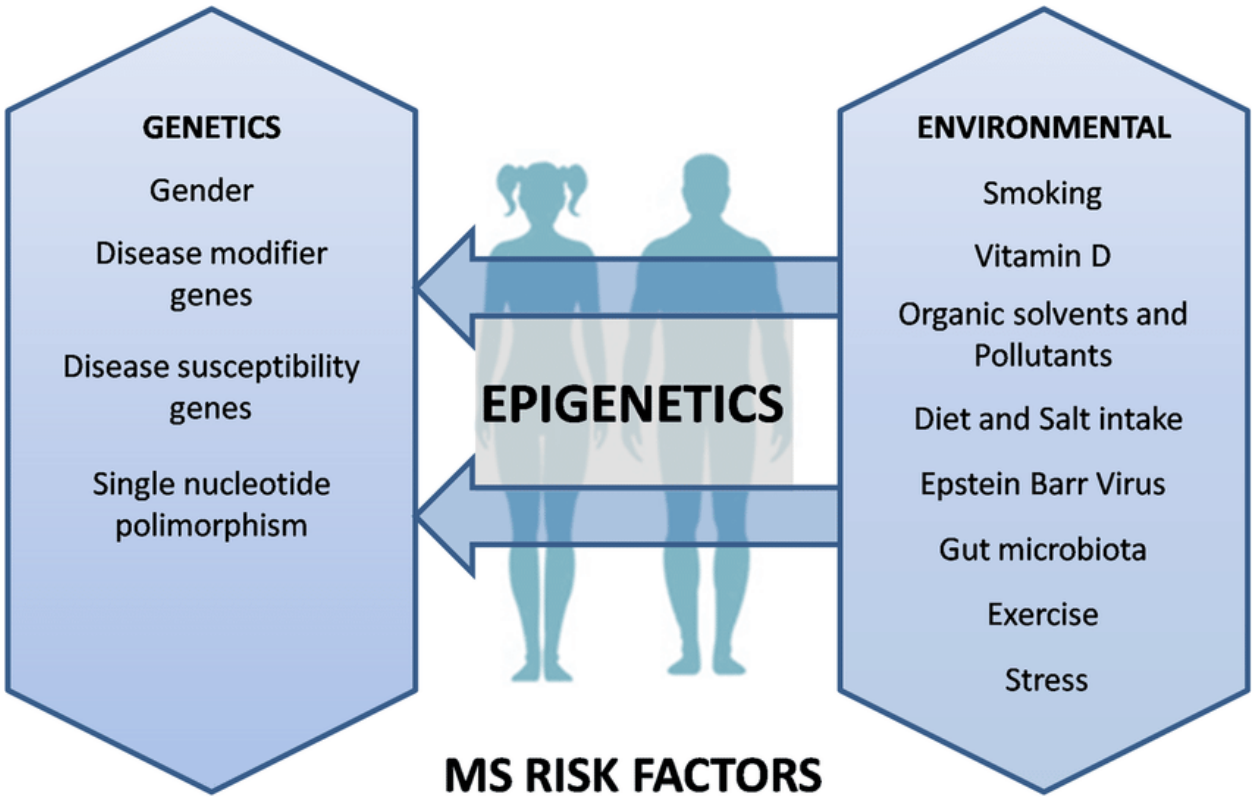
زاد عدد الأشكال المتعددة للنكليوتيدات المفردة المرتبطة بزيادة خطورة الإصابة بمرض التصلب المتعدد إلى أكثر من 200 متغير.[11]

لقد تراكمت الأدلة على ارتباط عدوى فيروس EBV ، ونقص فيتامين (د) ، والبدانة ، والتدخين مع زيادة خطورة الإصابة بمرض التصلب المتعدد .

تظهر العوامل الغذائية والتغيرات في ميكروبيوتا الأمعاء gut microbiota كمعدلات محتملة لخطورة تطور المرض .

تم التحقيق حديثاً في العديد من العمليات المهمة لإحداث مرض التصلب المتعدد ، بما في ذلك دور الخلايا البائية ، والخلايا المناعية الفطرية والالتهاب السحائي ، وإزالة الميالين من المادة القشرية والرمادية ، بالإضافة إلى أذية الخلايا العصبية التنكسية .[12]

و من ثم فإن مرض التصلب المتعدد هو مرض يتسبب فيه التفاعل بين العوامل الوراثية والبيئية في سلسلة من الأحداث ، بما في ذلك تفعيل الجهاز المناعي التكيفي والفطري ، وتأذي الحاجز الدموي الدماغي ، وإزالة الميالين من الجهاز العصبي المركزي ، وأذية الخلايا العصبية التنكسية .[13]



الشكل (2) : عوامل الخطر لحدوث التصلب اللويحي المتعدد

(source : Naiara Celarain , Journal of Neuroinflammation. 2020)

الأعراض السريرية:

تعد تظاهرات التصلب المتعدد MS متنوعة بسبب الدرجات المتنوعة من الأذية على مستوى الدماغ والنخاع الشوكي .

تشمل الأعراض والعلامات الشائعة لمرض التصلب المتعدد الاضطرابات الحسية في الأطراف أو جانب واحد من الوجه ، فقدان البصر ، ضعف حركي حاد أو تحت حاد ، ، ازدواجية في الرؤية ، اضطراب في المشي ومشاكل في التوازن ، علامة ليرميت Lhermitte sign (أحاسيس تشبه الصدمة الكهربائية تجري حتى أسفل الظهر أو الأطراف عند ثني العنق) ، الدوار ، مشاكل المثانة ، ترنح الأطراف ، التهاب النخاع المستعرض الحاد ، بالإضافة إلى الألم والتعب .[14]

الفصل الثاني: التشخيص، العلاج والإنذار في التصلب اللويحي المتعدد

أساسيات في التشخيص:

تتضمن الاستقصاءات اللازمة لتشخيص مرض التصلب المتعدد بدايةً أخذ قصة مرضية وفحص سريري مفصل للمريض ، بالإضافة إلى مرنان الدماغ المغناطيسي MRI ، و تحليل السائل الدماغي الشوكي CSF و الدراسات المصلية .

قد نحتاج في بعض الأحيان إلى استقصاءات إضافية مثل إجراء الكمونات البصرية VEP و/أ و التصوير المقطعي البصري OCT .

بدايةً يجب أن تستفسر القصة المرضية على وجه التحديد عن إمكانية حدوث حالات سابقة مصحوبة بأعراض و خصائص توحي بعملية إزالة الميالين الالتهابية في الجهاز العصبي المركزي .

مالم يكن هناك مضادات استطباب ، يجب أن يخضع جميع المرضى الذين يتم تقييم إصابتهم بالتصلب المتعدد للتصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ والنخاع الشوكي من دون/مع الحقن .

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من تظاهرات المرض من دون أدلة كافية في الرنين المغناطيسي لتشخيص مرض التصلب المتعدد ، يمكن عندها إجراء اختبارات إضافية كالبزل القطني لتحري العصابات قليلة النسيلة OCB ، و الكمونات البصرية VEP ، و/أو التصوير المقطعي البصري وذلك لتأكيد التشخيص .[15]

Clinical Presentation	Additional Data Needed for Diagnosis
≥ 2 clinical attacks and objective evidence of ≥ 2 lesions	None
≥ 2 clinical attacks and objective evidence of 1 lesion	DIS: an additional attack implicating a different CNS site OR by MRI[a]
1 clinical attack and objective clinical evidence of ≥ 2 lesions	DIT: an additional clinical attack OR by MRI[b] **OR** CSF-specific oligoclonal bands
1 clinical attack and objective evidence of 1 lesion	DIS: an additional clinical attack implicating a different CNS site OR by MRI[a] **OR** DIT: an additional clinical attack OR by MRI[b] **OR** CSF-specific oligoclonal bands

Adapted from Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162–73.
Abbreviations: CNS, central nervous system; CSF, cerebrospinal fluid; DIS, disseminated in space; DIT, disseminated in time; MRI, magnetic resonance imaging.
[a]DIS by MRI: new lesions on follow-up imaging or both gadolinium-enhancing and non-enhancing lesions on single MRI.
[b]DIS by MRI: ≥ 1 symptomatic or asymptomatic lesion in ≥ 2 areas including cortical/juxtacortical, periventricular, infratentorial, or spinal.

الشكل (3) معايير ماكدونالد في تشخيص التصلب اللويحي المتعدد

التصوير بالرنين المغناطيسي في التصلب اللويحي المتعدد :

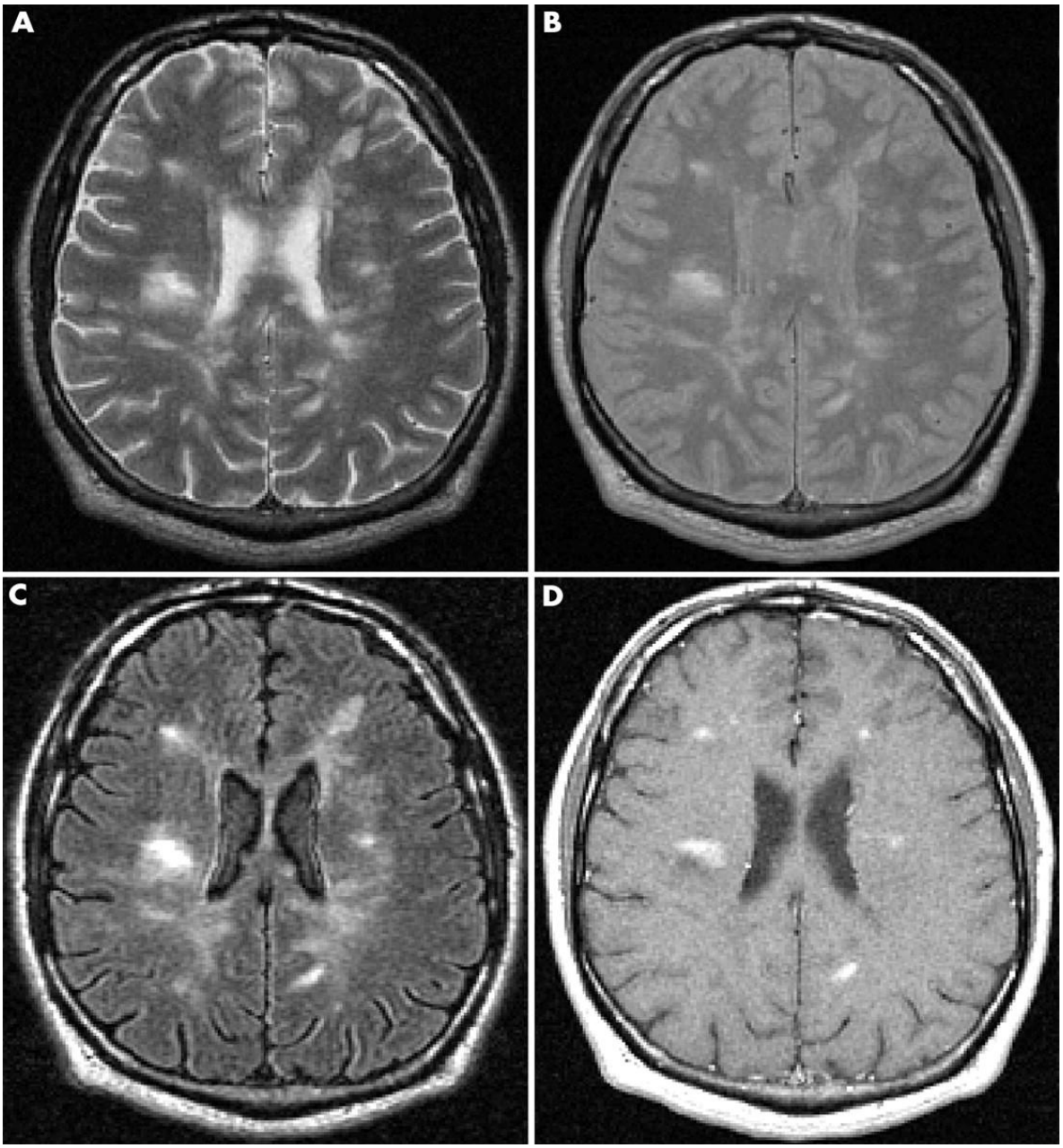
التصوير بالرنين المغناطيسي MRI هو الاختبار الأفضل لتأكيد التشخيص السريري لمرض التصلب المتعدد . تتضمن معايير تشخيص ماكدونالد لمرض التصلب المتعدد متطلبات التصوير بالرنين المغناطيسي لإثبات انتشار الآفة في الزمان و المكان . فائدة التشخيص من التصوير بالرنين المغناطيسي عالية ، مع حساسية و نوعية عالية تصل إلى 87% و 73 % ، على التوالي .[16]

يكشف التصوير بالرنين المغناطيسي عن العديد من آفات التصلب المتعدد أكثر من التصوير المقطعي المحوسب CT ، وهو قادر على الكشف عن لويحات إزالة الميالين الالتهابية من مرض التصلب المتعدد في المناطق التي نادراً ما تكون غير طبيعية في التصوير المقطعي ، مثل جذع الدماغ و المخيخ و الحبل الشوكي.

ترتبط معظم الآفات التي تظهر على التصوير بالرنين المغناطيسي مع الآفات المرضية .

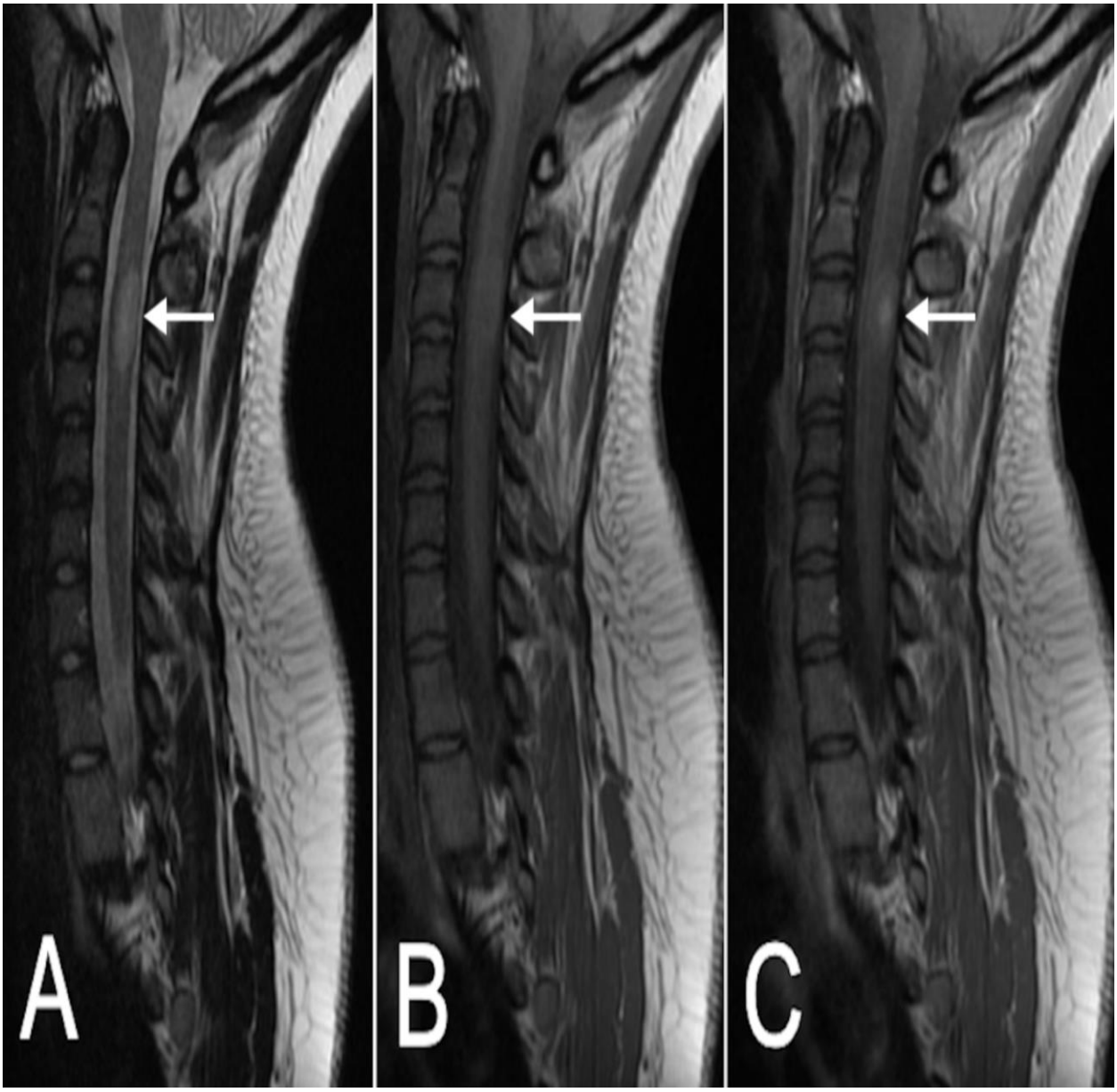
توجد الآفات المزيلة للنخاعين البؤرية التي توحي بمرض التصلب المتعدد في مناطق معينة من المادة البيضاء ، مثل المناطق المحيطة بالبطين و المجاورة للقشر ، و الجسم الثفني ، والمناطق تحت الخيمة (خاصة الجسروالمخيخ) والحبل الشوكي (خاصة الجزء الرقبي) . عادةً ما يكون لآفات (لويحات) التصلب المتعدد مظهر بيضوي . [17]

قد توفر أنماط تعزيز الجادولينيوم بعض الأدلة على المرض الكامن وراء الآفات . عادةً ما تبدي آفات التصلب المتعدد تعزيزاً حلقياً (حلقة مغلقة أو مفتوحة) أو عقيدياً ، و تحدث في الدماغ أكثر من الحبل الشوكي .



الشكل (4) تصوير الرنين المغناطيسي للدماغ في التصلب اللويحي المتعدد

(source : David H Miller NMR Research Unit, Department of Neuroinflammation, Institute of Neurology, University College London, Queen Square, London WC1N 3BG, UK)



الشكل (5) تصوير الرنين المغناطيسي للنخاع الرقبي في التصلب اللويحي المتعدد

(source : Ahmed Mamilly, Asala Aslan, Nimer Adeeb, Aya Al Asfari, Hugo Cuellar Mamilly A, Aslan A, Adeeb N, et al. January 23, 2020)

تحليل السائل الدماغي الشوكي في التصلب اللويحي المتعدد:

البزل القطني LP ليس شرطاً لتشخيص مرض التصلب المتعدد في المرضى الذين يعانون من أعراض المرض الكلاسيكية و ظهور آفات الإصابة عند التصوير بالرنين المغناطيسي ، ولكن يمكن استخدامه للمساعدة في تأكيد التشخيص في بعض الحالات .

يعد التقييم النوعي للسائل الدماغي الشوكي لنطاقات IgG قليلة النسيلة باستخدام التركيز الكهربي مصحوباً بتحليل موافق للمصل أهم دراسة في CSF عند تحديد تشخيص مرض التصلب المتعدد .

عُثرعلى العصابات قليلة النسيلة OCB في ما يصل إلى 95% من المرضى المصابين بالتصلب المتعدد المحدد سريرياً .[18]

يعتمد بزل السائل الدماغي الشوكي الإيجابي على العثور على نطاقات قليلة النسيلة مختلفة عن أي من هذه العصابات في مصل الدم ، أو عن طريق زيادة مؤشر IgG .

مظهر السائل الدماغي الشوكي و ضغطه طبيعي في مرض التصلب المتعدد .

إجمالي عدد الكريات البيض طبيعي في ما يقرب من ثلث المرضى ، و يتجاوز 15 خلية / ميكروليتر في الثلث الآخر ، ونادراً ما يتجاوز 50 خلية / ميكروليتر . الخلايا اللمفاوية هي نوع الخلايا السائد ، والغالبية العظمى منها هي الخلايا التائية . عادةً ما يكون بروتين CSF طبيعياً .[19]

الاستقصاءات الأخرى في التصلب اللويحي المتعدد:

- يمكن استخدام الكمونات المثارة البصرية VEP للكشف عن وظائف الجهاز العصبي المركزي غير الطبيعية تحت السريرية . يدعم اكتشاف الآفة تحت السريرية في موقع بعيد عن منطقة الخلل الوظيفي السريري تشخيص التصلب المتعدد . قد تساعد الكمونات البصرية أيضاً في تحديد الموقع التشريحي للآفة في المناطق التي لا يمكن رؤيتها بسهولة عن طريق التصوير (كالأعصاب البصرية والأعمدة الظهرية dorsal columns) .

المرضى الذين يعانون من مرض التصلب المتعدد المؤكد سريرياً لديهم استجابات غير طبيعية للكمونات البصرية بنسبة (50-90)% .

يجب استبعاد اضطرابات العين أو الشبكية قبل إسناد الاستجابات غير الطبيعية للكمونات البصرية إلى إزالة الميالين في المسارات البصرية .

- يستخدم التصوير المقطعي البصري OCT موجات الأشعة تحت الحمراء التي تنعكس على البنية الدقيقة الداخلية للأنسجة البيولوجية لإنتاج صور بناءً على الانعكاس البصري التفاضلي . يوفر OCT طريقة غير باضعة لتصوير الشبكية بدقة عالية . يمكن استخدامه لقياس ثخانة طبقة الألياف العصبية الشبكية ، والتي تقل لدى معظم المرضى (85)% المصابين بالتهاب العصب البصري .

تؤدي إزالة الميالين من العصب البصري أو السبيل البصري إلى أذية لمحاور طبقة الألياف العصبية الشبكية غير المغمدة .[20]

يصبح فقدان طبقة الألياف العصبية الشبكية واضحاً مع OCT بعد حوالي ثلاثة أشهر من التهاب العصب البصري optic neuritis .

إن دور OCT لتشخيص مرض التصلب المتعدد ليس ثابتاً . ومع ذلك ، قد يكون الاختبار مفيداً لإثبات الدليل الموضوعي لفقدان طبقة ألياف العصب الشبكي لدى المرضى الذين لديهم تاريخ يتناسب مع التهاب العصب البصري ولكنهم يتوافقون مع فحص طبيعي وتصوير دماغي طبيعي .

التشخيص التفريقي و الآفات المزيلة للميالين الأخرى:

يشمل التشخيص التفريقي لمرض التصلب المتعدد عدداً من الاضطرابات الالتهابية ، والوعائية ، و الخمجية، و الجينية (الوراثية) ، والحبيبومية ، وغيرها من الاضطرابات المزيلة للميالين .

يكون التشخيص واضحاً عادةً في حالة الشاب البالغ الذي عانى من نوبتين أو أكثر من نوبات مميزة سريرياً من اضطراب في الجهاز العصبي المركزي مع تحسن جزئي على الأقل ونتائج تصويرية نموذجية بالرنين المغناطيسي MRI .[21]

تنشأ صعوبات التشخيص في المرضى الذين يعانون من أعراض غير نموذجية ، ونوبات أحادية الطور ، و مرض مترق ، سواءً كانوا أصغر أو أكبر سناً ، و يفتقرون إلى نتائج محددة للتصوير بالرنين المغناطيسي.

يتضمن التشخيص التفريقي لمرض التصلب المتعدد ما سيأتي :[22]

1- الأمراض الالتهابية : داء بهجت Behcet disease ، التهاب الدماغ والنخاع الحاد المنتشر ADEM داء كليبر CLIPPERS ، التهاب النخاع والعصب البصري NMOSD ، التهاب الشرايين العقدي PAN داء جوغرن Sjogren disease ، الذئبة الحمامية الجهازية SLE .

2- الأمراض الخمجية : فيروس نقص المناعة البشرية HIV ، داء لايم Lyme disease ، الإفرنجي العصبي neurosyphilis ، اعتلال الدماغ متعدد البؤر المترقي PML .

3- الأمراض الجينية (الوراثية) : متلازمة كاداسيل CADASIL syndrome

4- الأمراض الحبيبومية : الساركوئيد Sarcoidosis ، واغنر Wegener's

5- أمراض الميالين الأخرى : حثل المادة البيضاء Adrenoleukodystrophy

علاج التصلب اللويحي المتعدد:

على الرغم من التقدم الهائل في التقييم السريري لمرض التصلب المتعدد بسبب الانتشار الواسع للتصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ والعمود الفقري ، فإن فهمنا للمسببات الأساسية للمرض لا يزال محدوداً . السيطرة الكاملة على المرض و إصلاح الميالين المتأذي هدفان رئيسيان للدراسات الحالية و المستقبلية .

مسار مرض التصلب المتعدد متغير، فهو بالنسبة لبعضهم يعد مرضاً له نوبة أو نوبتان عصبيتان حادتان دون وجود دليل آخر على نشاط المرض . و في حالات أخرى ، هو مرض مزمن الانتكاس أو مترق تدريجياً ، مع مسار سريري غير متوقع قد يمتد (10-20) سنة ، وخلال هذه المدة يتراكم العجز العصبي .

يرى معظم الخبراء أن مرض التصلب المتعدد يحدث على نطاق واسع ، حيث تحدث أحداث عرضية بوساطة مناعية (الانتكاسات وتراكم آفات جديدة على التصوير بالرنين المغناطيسي MRI) ، وذلك أكثر شيوعاً في الأعمار الأصغر وتتضاءل في التردد مع تقدم الشخص المصاب بالتصلب المتعدد في العمر .

في الوقت نفسه ، يؤدي تراكم التنكس العصبي لدى العديد من المرضى إلى تفاقم العجز تدريجياً ، وهو ما يعرف باسم المرض المترقي تدريجياً .

يمكن أن تحدث مجموعة من الاضطرابات العرضية لدى مرضى التصلب المتعدد . يعد الخلل الوظيفي المعرفي و الاكتئاب و التعب و اضطراب المشي من الأمور الشائعة بشكل متزايد مع تقدم المرض .

- **علاج الانتكاسات الحادة :**

يعرف تفاقم مرض التصلب المتعدد أو الانتكاس بأنه نوبة سريرية أحادية الطور مع أعراض أبلغ عنها المريض و نتائج موضوعية نموذجية لمرض التصلب المتعدد ، مما يعكس حدثاً بؤرياً أو متعدد البؤر لإزالة الميالين في الجهاز العصبي المركزي ، يتطور بشكل حاد أو تحت حاد مع مدة لا تقل عن 24 ساعة، مع أو من دون شفاء ، و في حالة عدم وجود حمى أو خمج إنتاني أو غير ذلك .[23]

تفاقم مرض التصلب المتعدد و الانتكاس و الهجمة الحادة هي مرادفات ، كذلك مصطلح المتلازمة المعزولة سريرياً CIS هو أيضاً مرادف عند استخدامه للإشارة إلى الحلقة السريرية الأولى لمرض التصلب المتعدد .

مؤشرات علاج الانتكاسات الحادة (تفاقم مرض التصلب المتعدد ، الهجمات الحادة) لدى المرضى الذين يعانون من مرض التصلب المتعدد تشمل أعراض العجز الوظيفي مع دليل موضوعي على اضطراب عصبي مثل فقدان البصر ، ازدواجية في الرؤية ، الضعف الحركي ، و/أو أعراض مخيخية .[24]

الهدف الرئيسي من العلاج هو تسريع وقت الشفاء من النوبة ، و مع ذلك فإن العلاج الحاد ليس له فائدة واضحة لتحسين الإعاقة طويلة الأمد أو لتقليل مخاطر الهجمات اللاحقة .[25]

يوصى بجرعة عالية من العلاج قصير المدى للكورتيزون glucocorticoid للمرضى الذين يعانون من تفاقم مرض التصلب المتعدد الحاد الذي ينتج عنه أعراض عصبية و عجز وظيفي أو ضعف في الرؤية أو القوة أو وظيفة المخيخ أو اضطرابات حسية كبيرة .

قبل بدء العلاج يجب استبعاد الأخماج الحادة (خاصة في المسالك البولية) لأن الكورتيزونات مثبطة للمناعة وقد تؤدي إلى تفاقم الإصابة .

الطريقة المفضلة هي إعطاء ميثيل بريدنيزولون عن طريق الوريد 1000 mg يومياً لمدة خمسة أيام .[26]

على الرغم من عدم وجود إرشادات أو معايير واضحة لتحديد الاستجابة لعلاج الانتكاس ، فإن أحد الأساليب هو تقييم التعافي من حيث مقدار عودة المريض إلى خط الأساس قبل الانتكاس .

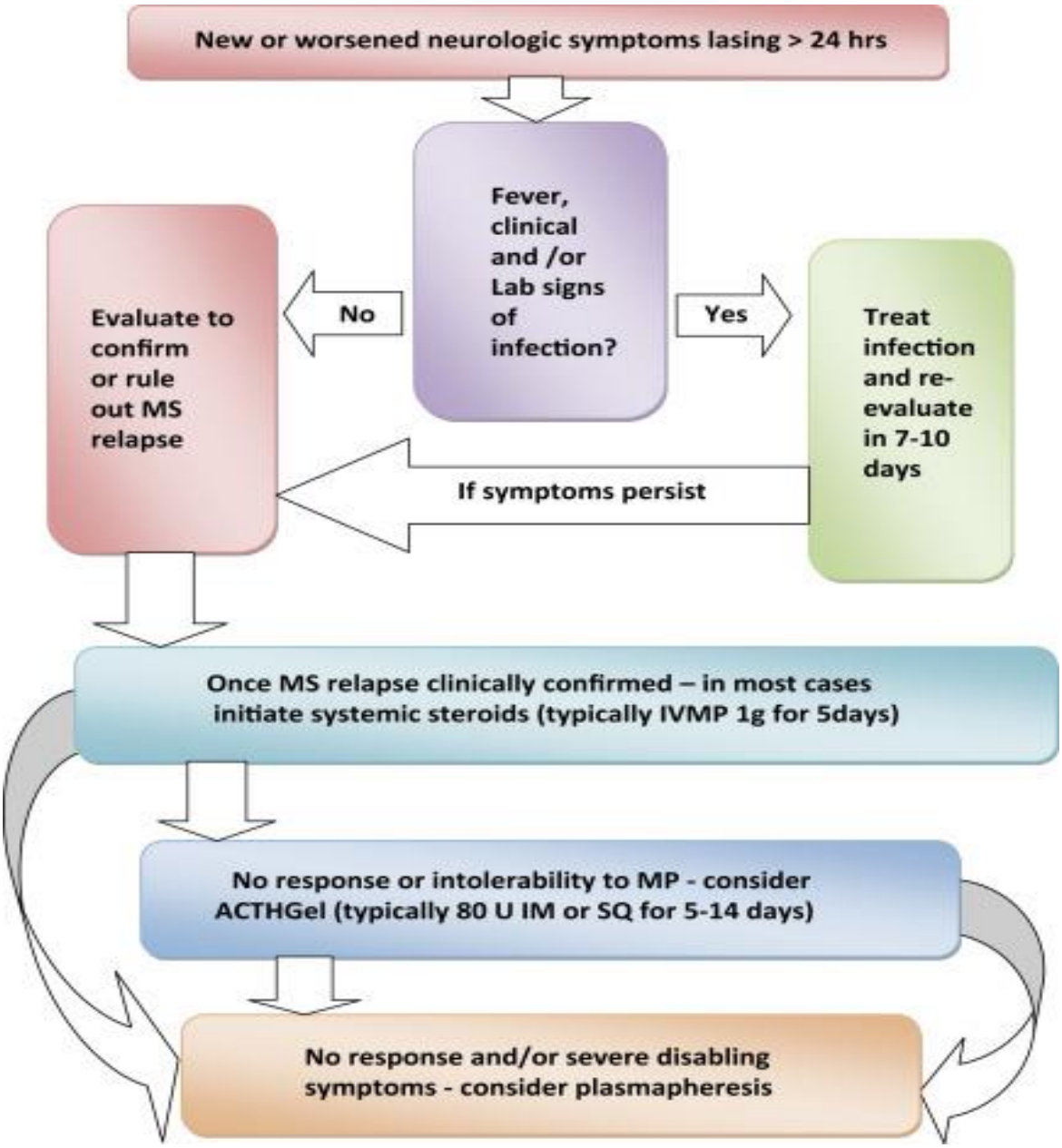
يمكن عد الإعاقة المتبقية التي تمنع العودة إلى مستوى الوظيفة قبل الانتكاس استجابة ضعيفة .

من المتوقع أن يستمر تحسن المرضى ، الذين يعانون من تحسن يومي خلال دورة العلاج بجرعات عالية من الكورتيزون لمدة 5 أيام ، في الأسابيع التالية بعد العلاج . في المقابل ، قد يستفيد المرضى الذين يعانون من عجز وظيفي مع تحسن موضوعي ضئيل أو معدوم أو تفاقم الأعراض بعد 3 إلى 7 أيام من العلاج بالكورتيزون ، من طرق علاجية أخرى .

بالنسبة للمرضى الذين لا يستطيعون تحمل جرعات عالية من الكورتيزون ، تم توافر جل حقن من الكورتيكوتروبين ، وهو الشكل المأشوب من ACTH . تستخدم عن طريق الحقن العضلي IM أو الحقن تحت الجلد SQ ، و قد استخدمت جداول جرعات مختلفة في التجارب و في الممارسة السريرية ، و من المحتمل أن تكون فائدة ACTH مماثلة لتلك الخاصة بالحقن الوريدي للميثيل بريدنيزولون .

مع العلم أن جل حقن الكورتيكوتروبين أغلى بكثير من الجرعات المكافئة من ميثيل بريدنيزولون أو بريدنيزون .[27]

يوصى بإجراء تبديل البلازما plasma exchange للمرضى الذين يعانون من عجز عصبي حاد ناتج عن نوبات مرض التصلب المتعدد والذين لديهم استجابة ضعيفة للعلاج بجرعات عالية من الكورتيزون ، حيث تجرى لهم جلسة يومياً أو كل يومين لما مجموعه (3-7) جلسات .[28]



الشكل (6) علاج الانتكاسات الحادة في التصلب اللويحي المتعدد

(source : Neuroimmunology in Multiple Sclerosis. 2020)

- **العلاجات المعدلة لسير المرض :**

يجب على كل مريض شخص مرضه بالتصلب المتعدد الناكس-الهاجع RRMS المؤكد سريرياً أن يبدأ بالعلاج المعدل لسير المرض DMT .[29]

هناك أدلة كثيرة على أن العلاج المبكر يرتبط بنتائج أفضل على المدى الطويل . أظهرت DMTs أيضاً فائدة لمرضى محددين يعانون من المتلازمة المعزولة سريرياً CIS ، أو النمط المترقي ثانوياً SPMS ، أو النمط المترقي بدئياً PPMS على النحو الآتي :[30]

- المرضى الذين يعانون من المتلازمة المعزولة سريرياً CIS تشير إلى إصابتهم بالتصلب المتعدد والذين لا يستوفون معايير ماكدونالد الخاصة بالتصلب المتعدد ولكن لديهم آفات صامتة سريرياً إضافية في الدماغ أو النخاع الشوكي كُشف عنها بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي MRI .
- المرضى الذين يصلون إلى مرحلة الترقي الثانوي SPMS ولديهم مرض فعال ، كما هو محدد من خلال الانتكاسات السريرية المستمرة و/أو آفات مرض التصلب المتعدد الجديدة في التصوير بالرنين المغناطيسي .
- المرضى الذين يعانون من الترقي البدئي PPMS الأصغر سناً أو لديهم مرض فعال في التصوير بالرنين المغناطيسي .

تعد الأدوية المعدلة لسير المرض ذات فائدة مهمة للمرضى الذين يعانون من التصلب المتعدد ، وبشكل أساسي انخفاض معدل الانتكاس و تراكم أبطأ لآفات الدماغ على التصوير بالرنين المغناطيسي .

يمكن تصنيف DMTs لمرض التصلب المتعدد وفق طريقة الإعطاء (وريدياً وعن طريق الفم و الحقن) .

يجب إخبار المرضى أن الفائدة الإضافية النسبية للأدوية المعدلة لسير المرض DMTs عالية الفعالية تأتي من مقارنات متوسط قدرتهم على تقليل الانتكاسات و آفات التصلب المتعدد الجديدة على التصوير بالرنين المغناطيسي في مجموعات كبيرة . ومع ذلك ، قد لا ينطبق متوسط فائدة DMT على مريض فردي ، قد يكون ذلك الشخص أكثر احتمالاً ، أو أقل احتمالاً ، للاستجابة إلى دواء معين . لا يشكل أي من DMTs علاجاً ، إنها فعالة جزئياً فقط لتقليل معدل الانتكاس ، وما إذا كان أي انخفاض في تطور العجز على المدى الطويل لا يزال قيد الدراسة .[31]

تتمثل أهداف العلاج الأساسي للأدوية المعدلة لسير المرض DMT في منع انتكاسات التصلب المتعدد (الهجمات) ، وتقليل تراكم الضعف العصبي و العجز بمرور الوقت ، وتقليل التهاب الدماغ و إصاباته .[32] تشير البيانات المتراكمة إلى أن DMTs تقلل من تطور العجز لدى المرضى البالغين و الأطفال المصابين بالنمط الناكس-الهاجع RRMS ، على الأقل في المدى القصير (2-3) سنوات . ومع ذلك ، لم يُثبت ما إذا كانت هذه الأدوية تقلل العجز طويل المدى ، حيث هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتأكيد ذلك . مع الأخذ بالحسبان ، أن الأدوية المعدلة للمناعة قد تستغرق وقتاً أكثر من 3 أشهر لتكتسب فعاليتها عند البدء، وبالمثل قد تستغرق أكثر من 3 أشهر لتفقد فعاليتها عند إيقافها .[33]

يجب على المريض والطبيب و فريق الرعاية التفكير بشكل مشترك في قرار بدء DMT و اختيار الخيار الأفضل ، و تقييم الأدلة و الفوائد والمخاطر و أعباء DMTs المتاحة .

تشمل الجوانب المهمة تثقيف المريض حول التاريخ الطبيعي لمرض التصلب المتعدد ، والعوامل التنبؤية للمريض ، و فئات DMT و العوامل المميزة ، وأهداف العلاج ، ونتائج العلاج المتوقعة .

قبل البدء في DMT ، يجب مراجعة حالة التطعيم و تحديثها وفقاً للتوصيات المحلية والعالمية .

يشمل ذلك فحص المرضى بحثاً عن التمنيع ضد فيروس الحلأ النطاقي varicella zoster والتهابات الكبد (A,B,C) و التطعيم ضد هذه الفيروسات كما هو محدد أو متاح .

تتطلب معظم DMTs مراقبة ومتابعة دورية للمعايير السريرية مثل ضغط الدم والاختبارات المصلية وفق كل دواء إضافة إلى اختبار الحمل عند النساء في سن الإنجاب .

- **العلاجات الداعمة في التصلب اللويحي المتعدد :**

يمكن أن تحدث مجموعة من المشاكل العرضية لدى مرضى التصلب المتعدد . يعد الخلل الوظيفي المعرفي و التعب والاكتئاب و اضطراب المشي من الأمور الشائعة بشكل متزايد مع تقدم المرض .

- تشمل الأعراض الشائعة لاضطراب المثانة لدى مرضى التصلب المتعدد تكرار التبول والإلحاح والبوال الليلي . التهابات المسالك البولية شائعة أيضاً ، خاصة عند النساء ، وقد تزيد من مدى ضعف المثانة . بالنسبة للمرضى الذين يعانون من صعوبة ضبط اضطرابات المثانة بالأساليب المحافظة ، تبقى الأدوية المضادة للكولين و المضادة للموسكارين هي العلاج الطبي الأساسي .[34]

- قد تنتج اضطرابات الأمعاء العصبية لدى مرضى التصلب المتعدد عن خلل في الخلايا المحركة العصبية العلوية والسفلية ، ويمكن تقسيمها إلى اضطرابات في التخزين والتفريغ . يمكن بدايةً استخدام الطرق المحافظة كزيادة تناول السوائل والألياف والمليانات و الحقن الشرجية .[35]
- تعد العتاهة dementia الصريحة سمة غير شائعة لمرض التصلب المتعدد ، ولكن كثيراً ما يوجد ضعف إدراكي بدرجة ما . أكثر حالات الاضطراب شيوعاً هي الانتباه، والأداء التنفيذي، والمفاهيم المجردة، والذاكرة قصيرة المدى، و تذكر الكلمات، وسرعة معالجة المعلومات . بالإضافة إلى الخيارات الدوائية وغير الدوائية للضعف الإدراكي ، يوصى بتقييم الاكتئاب واضطرابات النوم ومتلازمات الألم والتعب لجميع المرضى الذين يعانون من مرض التصلب المتعدد والذين لديهم ضعف إدراكي ، لأن كل هذه المشاكل قد يكون لها بعض التأثير على تجربة المريض من الضعف الإدراكي و التي تكون عادة قابلة للعلاج .[36]

- التعب هو سمة مميزة لدى المرضى الذين يعانون من التصلب المتعدد . عادة ما يوصف بأنه استنفاد جسدي لا علاقة له بحجم النشاط الذي يتم إجراؤه . الهدف في تدبير التعب في مرض التصلب المتعدد هو معالجة العوامل التي يمكن أن تحاكي أو تؤدي إلى تفاقم التعب ، مثل الاكتئاب وفقر الدم و اضطراب النوم و الآثار الجانبية المحتملة للأدوية . عموماً يفضل الاستراتيجيات غير الدوائية لعلاج التعب في مرض التصلب المتعدد ، لأن فائدة الأدوية غير مثبتة . يشمل ذلك النشاط البدني الكافي والتمارين الرياضية والعلاج السلوكي المعرفي و تثقيف المريض ، كما يمكن تجربة عدد من الأدوية الفموية إذا كانت الطرق غيرالدوائية غير فعالة نذكر منها modafinil , armodafinil, Methylphenidate , amantadine [37]

- يعاني العديد من مرضى التصلب المتعدد من ضعف في المشي ، ويحتاج بعضهم في النهاية إلى عصا أو كرسي متحرك . يمكن أن ينتج ضعف المشي عن العديد من المشكلات مثل التشنج، و الضعف، و التعب، و فقدان الحس، و فقدان البصر، و الخلل الدهليزي . يتم تدبير مشاكل المشي عن طريق العلاج الطبيعي إلى جانب استخدام الوسائل المساعدة على الحركة عندما تصبح ضرورية . هناك أدلة من الدراسات الأولية على أن أجهزة التحفيز الكهربائي الوظيفية يمكن أن تحسن المشي لدى مرضى محددين يعانون من هبوط القدم ، كما يمكن أن يحسن دواء Dalfampridine ، وهو حاصر لأقنية البوتاسيوم ، المشي لدى بعض مرضى التصلب المتعدد .[38]
- يعد التدهور العابر للعلامات و الأعراض السريرية نتيجة لارتفاع درجة حرارة الجسم Uhthoff phenomenon مشكلة شائعة لدى مرضى التصلب المتعدد ، و تعد استراتيجيات التبريد المتاحة ملائمة لمعظم المرضى .[39]
- يتطور ألم الاعتلال العصبي المستمر لدى بعض المرضى المصابين بالتصلب المتعدد ، و ربما تزداد حدته عن طريق التحسس المركزي، حيث يؤدي زيادة النشاط في الواردات المستقبلة للألم بسبب المنبهات الألمية المحيطية أو أذية الأنسجة أو إصابة الأعصاب إلى زيادة الانتقال المشبكي في الخلايا العصبية الحسية الجسدية في القرن الظهري للحبل الشوكي . قد يعاني هؤلاء المرضى من تكرار نوبات الألم الانتيابي أو يصابون بأنواع مختلفة من متلازمات الألم المستمرة، مثل آلام الوجه غير النموذجية، و الصداع التوتري المزمن، و الشقيقة المزمنة، و الآلام المرتبطة بالضفيرة، و متلازمات آلام الحوض .

- الاضطرابات الجنسية شائعة لدى مرضى التصلب المتعدد ، ولذلك يجب تقييم الاكتئاب عند هؤلاء المرضى . تتضمن توصيات العلاج العامة المطبقة على كل من الذكور و الإناث المصابين بالتصلب المتعدد علاجاً مناسباً لألم الأعصاب أو الآلام الحشوية و التشنج لأن كليهما يمكن أن يعيق الأداء الجنسي و يسبب الإرهاق .[40]
- يؤثر التشنج العضلي على غالبية المرضى المصابين بالتصلب المتعدد، و يمكن أن يسبب إعاقة وظيفية عن طريق ضعف في المشي والتدخل في أنشطة الحياة اليومية و تفاقم التعب . الهدف من علاج التشنج هو تقليل توتر العضلات إلى الدرجة التي تتحسن فيها الوظيفة مع عدم المساس بالسلامة من خلال إلغاء توتر العضلات . تبقى الأدوية الفموية الخط الأول في علاج التشنج نذكر منها baclofen , tizanidine , dantrolene ، و تشمل الخيارات الإضافية حقن باكلوفين داخل القراب و حقن توكسين البوتوليتيوم botulinum toxin .[41]
- تشمل الرعاية الداعمة للمرضى المصابين بالتصلب المتعدد استخدام التطعيمات ضد الأمراض التي يمكن الوقاية منها . يتم توفير التوجيه من خلال دليل عام 2019 الصادر عن الأكاديمية الأمريكية لطب الأعصاب ، و الذي يدعو إلى اتباع نهج يتضمن تقديم المشورة للمرضى و الكشف عن الإنتانات و الاستخدام المناسب للقاحات . يجب أن يراجع الأطباء مع المرضى الأدلة المتعلقة بالتحصين في مرض التصلب المتعدد ، و مخاطر العدوى المرتبطة بأدوية محددة معدلة للمناعة DMTs تستخدم لعلاج مرض التصلب المتعدد .[42]

السير و الإنذار في التصلب اللويحي المتعدد:

درجة الإعاقة العصبية الناتجة عن MS متغيرة للغاية، إذ يختلف تأثير المرض على أي فرد وفقاً لعدد من المقاييس ، بما في ذلك شدة الأعراض و العلامات و تكرار الانتكاسات و معدل التدهور و العجز المتبقي . من وجهة نظر المريض ، ربما يكون تفاقم العجز العصبي بمرور الوقت هو أهم قضية في مرض التصلب المتعدد .[43]

المؤشرات الشائعة لتقييم درجة الإعاقة السريرية في مرض التصلب المتعدد هي kurtzke scale , EDSS. تستخدم هذه المؤشرات أرقاماً تتراوح بين 0 للفحص الطبيعي و الوظيفة الطبيعية إلى 10 للوفاة بسبب مرض التصلب المتعدد .

تدهور الوظيفة العصبية بسبب مرض التصلب المتعدد متغير للغاية ، ولكن الأدلة المتراكمة تشير إلى أنه بطيء لدى معظم المرضى .

أشارت بعض الدراسات السابقة إلى أن مرض التصلب المتعدد كان أسرع تقدماً . على سبيل المثال، وجدت دراسة متابعة استمرت 25 عاماً على 308 مرضى مصابين بالتصلب المتعدد نشرت عام 1993 أن 50% من المرضى وصلوا إلى EDSS 6 في غضون 16 عاماً من البداية .[44]

في المقابل ، وجد تقرير prospective report في عام 2016 عن 517 مريضاً مصاباً بالتصلب المتعدد و الذين تمت متابعتهم في مركز واحد للتصلب المتعدد أن 11% فقط من المرضى قد وصلوا إلى EDSS 6 بمتوسط 17 عاماً تقريباً بعد ظهور المرض .[45]

تشير هذه البيانات ، و لكنها لا تثبت ، إلى أن العلاجات المعدلة للمرض التي تم تقديمها لأول مرة في التسعينيات ، أدت إلى تحسين النتائج على المدى الطويل، في حين أن العلاجات المعدلة للمرض فعالة في تقليل تكرار الانتكاسات في المرضى الذين يعانون من النمط الناكس-الهاجع للتصلب المتعدد ، فقد كان من الصعب تأكيد أنها تغير مسار تطور الإعاقة . قد يعكس الاختلاف الموجود في هذه الدراسات أيضاً معايير تشخيصية مختلفة للمرض و دافعاً متزايداً لإجراء التشخيص في عصر العلاجات الفعالة .

تواتر انتكاسات التصلب المتعدد متغير بدرجة كبيرة . تميل الانتكاسات إلى أن تكون أكثر تواتراً خلال السنوات الأولى من المرض و تختفي في السنوات اللاحقة . تشير بعض البيانات إلى أن تكرار الانتكاس المرتفع في أول (2-5) سنوات بعد تشخيص المرض يرتبط بزيادة خطورة الترقي الثانوي والعجز العصبي.[46]

يصعب تحديد نسب الوفيات الناجمة عن MS بسبب ضعف جمع البيانات و الإبلاغ عنها . وجدت مراجعة لسجلات مجموعات مرضى MS التي تقيم معدل الوفيات أنه ، بالمقارنة مع الأصحاء عامة ، انخفض متوسط العمر المتوقع لدى مرضى التصلب المتعدد من 7 إلى 14 عاماً، و كانت نصف الوفيات أو أكثر بين مرضى MS مرتبطة بشكل مباشر بمضاعفات مرض التصلب المتعدد ، كالأخماج و أمراض الجهاز التنفسي و الانتحار و الأمراض القلبية الوعائية .[47]



الشكل (7) مؤشر EDSS لتقييم درجة العجز السريري في التصلب اللويحي المتعدد

الفصل الثالث: فيتامين د: مقدمة، الاستقلاب والوظائف البيولوجية، دوره في المناعة، المستويات الهدفية، المكملات، السمية

مقدمة :

فيتامين (د) هو فيتامين قابل للذوبان في الدهون لكنه يشبه في آلية عمله الهرمونات .

على عكس بقية الفيتامينات و التي تعد مركبات عضوية أساسية لايمكن أن تُصنع من قبل الجسم ويجب تناولها ، فإنه يمكن أن يُصنع فيتامين (د) .

الشكل الفعال من فيتامين (د) 1,25-dihydroxyvitamin D المعروف أيضاً باسم الكالسيتريولcalcitriol

له أوجه تشابه كيميائية مع الهرمونات الأساسية مثل التستوستيرون و الإستروجين و الكورتيزول.

المصادر الرئيسة لفيتامين (د) هي ضوء الشمس والنظام الغذائي والمكملات . الأغذية الغنية بفيتامين (د) تشمل الأسماك الدهنية مثل السلمون و الماكريل و صفار البيض . يسمى شكل النبات من فيتامين (د) فيتامين D2 أو إرغوكالسيفيرول ergocalciferol وهو متوفر في الأطعمة الداعمة مثل الحليب والحبوب وبعض أنواع عصير البرتقال والجبنة و مكملات الفيتامينات .

تعتمد الأشعة فوق البنفسجية في نطاق 290-315 نانومتر التحلل الضوئي لمركب

7-dehydrocholesterol في الجلد لتشكيل طليعة فيتامين (د) D3 والذي يتحول بعد ذلك إلى فيتامين D3 أو كولي كالسيفيرول cholecalciferol والمتوفر في الأطعمة آنفة الذكر .[48]

الاستقلاب و الوظائف البيولوجية لفيتامين (د) :

بالنسبة للتعرض لأشعة الشمس فإن النظام الغذائي هو مصدر فقير من فيتامين (د)، حيث يوفر فقط 40-400 وحدة دولية لكل قيمة غذائية غنية المصادر، في حين أن التعرض للأشعة فوق البنفسجية لكامل الجسم لمدة 20 دقيقة بالنسبة للأشخاص ذوي البشرة الفاتحة خلال أشهر الصيف ستنتج ما يزيد عن 1000 وحدة دولية من فيتامين (د) .

ومع ذلك قد يتم تقليل التعرض للأشعة فوق البنفسجية UVB ، ومن ثم تقليل إنتاج فيتامين (د) عن طريق الجلد من خلال زيادة تصبغ الجلد و العمر و استخدام واقي الشمس، و العوامل البيئية مثل فصل الشتاء و ارتفاع خطوط العرض و التلوث و الغطاء السحابي و مستويات الأوزون .

على سبيل المثال فإن التعرض لأشعة الشمس خلال معظم فصل الشتاء عند خطوط العرض أعلى 33 درجة شمال (مثل أتلانتا ، جورجيا ، الولايات المتحدة الأمريكية ، الدار البيضاء ، المغرب) وما دون 33 درجة جنوب (مثل سانتياغو ، تشيلي ، أستراليا ، الرأس الجنوبي لأفريقيا) يقدم الحد الأدنى إن وجد من إنتاج فيتامين (د) .[49]

كلا الشكلين من فيتامين (د) كولي كالسيفيرول و إرغوكالسيفيرول غير فعال بيولوجياً و يخضعان لتحول أنزيمي في الكبد إلى كالسيديول calcidiol 25(OH)D . يحفزه هرمون الغدة جارة الدرقية والذي يمر عبر هيدروكسيل ثانٍ في الكلى أو الأنسجة الأخرى إلى 1,25(OH)2VD (المعروف أيضاً باسم الكالسيتريول إذا كان مشتقاً من فيتامين D3) وهو الشكل الفعال استقلابياً .

يبلغ العمر النصفي للشكل الفعال 1,25(OH)2VD حوالي بضع ساعات بينما العمر النصفي لفيتامين 25(OH)D طويل نسبياً ويبلغ (20-60) يوماً، و من ثم فهي تمثل بشكل أكثر دقة إجمالي مخزون فيتامين (د) في الجسم .

هذا يدعم الممارسة القياسية لحساب 25(OH)D في مصل الدم ويمثل مقياساً متكاملاً لفيتامين (د) المشتق من التعرض للأشعة فوق البنفسجية و النظام الغذائي .

لكن من الضرورة ملاحظة أن معظم القياسات التي تقيم 25(OH)D لا تميز بين الأشكال الأصلية لفيتامين د (فيتامين D2 أو فيتامين D3) .

يُطلق المستقلب النشط 1,25(OH)2VD في مجرى الدم و ينتقل في الدم حيث يرتبط ببروتين فيتامين (د) الموجود في الدم و على سطح الأنسجة المستهدفة .

إن الشكل الفعال 1,25(OH)2VD يتوسط آثاره البيولوجية من خلال الارتباط بمستقبلات فيتامين (د) داخل الخلايا VDR والتي تقوم بعد ذلك بتجنيد العوامل المساعدة لتشكيل مجمع نسخي يرتبط بعناصر استجابة فيتامين (د) . ينظم هذا الارتباط التعبير عن 500 جين على الأقل تقود مجموعة متنوعة من الوظائف الجسدية.[50]

عُثرعلى VDR في جميع الأنسجة البشرية تقريباً، وليس فقط تلك التي تشارك في الإجراءات الكلاسيكية لفيتامين (د) مثل العظام و الأمعاء والكلى .

يمكن تخصيص الإجراءات غير الكلاسيكية لمستقبلات فيتامين (د) داخل الخلايا VDR لثلاث فئات رئيسية تنظيم إفراز الهرمونات ، و تنظيم وظيفة المناعة ، و تنظيم التكاثر الخلوي و التمايز .

يعزى نقص فيتامين (د) تقليدياً إلى صحة العظام . في أوائل القرن العشرين كان الكساح نتيجة لنقص فيتامين (د) شائعاً جداً بين الأطفال في المدن الصناعية و تم إجراء ملاحظات تفيد بأن التعرض لأشعة الشمس أو زيت كبد سمك القد قد يساعد في منع هذه الحالة .

تشمل العواقب العضلية الهيكلية الأخرى لنقص فيتامين (د) فرط نشاط جارات الدرق الثانوي ، وزيادة معدل الاستقلاب العظمي ، وخطر الإصابة بالكسور الجهدية أو الشعرية .

كما ذكرنا سابقاً فإن VDR منتشر على نطاق واسع في جميع أنحاء الجسم و يشارك في العديد من الوظائف البيولوجية .

ارتبط نقص فيتامين (د) بالعديد من الأمراض بما في ذلك السرطانات، و أمراض القلب و الأوعية الدموية، و داء السكري من النمط الثاني، و الأمراض الخمجية، و الاضطرابات العقلية، و اضطرابات المناعة الذاتية مثل داء السكري من النمط الأول، و مرض كرون، و التصلب اللويحي المتعدد وغيرها من الاضطرابات العصبية التنكسية كالزهايمر والعته ومرض باركنسون .[51]

و مع ذلك بعد أن علمنا الآن أن المناعة الذاتية قد تكون مرتبطة بمستويات منخفضة من فيتامين (د)، و أن الإصابة بأمراض المناعة الذاتية قد زادت يجب أن نفكر فيما إذا كان هناك ارتفاع في عتبة فيتامين (د) المتعلقة بالمناعة الذاتية، أو إذا تغيرت البيئة منذ الثورة الصناعية .

دور فيتامين (د) في المناعة :

يؤدي الشكل الفعال لفيتامين (د) دوراً أساسياً في تفعيل الخلايا اللمفاوية و تكاثرها ، و تمايز الخلايا التائية المساعدة ، و توجيه الخلايا اللمفاوية الخاصة بالأنسجة ، وإنتاج أنماط معينة من الأجسام المضادة ، و تنظيم الاستجابة المناعية .[52]

يؤدي الشكل الفعال لفيتامين (د) إلى تكاثر الخلايا وحيدة النواة monocyte و التعبير عن الإنترلوكين 1 (IL1) والببتيد المضاد للميكروبات cathelicidin بواسطة البالعات مما يسهم في الاستجابات المناعية لبعض البكتيريا .

في الخلايا التائية يقلل الشكل النشط لفيتامين (د) 1,25(OH)2VD من إنتاج IL17 , IL2

interferon-c (IFN c) و يخفف من النشاط السمي للخلايا، بالإضافة إلى التخفيف من تكاثر خلايا CD4 CD8 و الخلايا التائية .

يمنع الشكل الفعال لفيتامين (د) 1,25(OH)2VD تكاثر الخلايا البائية ، و تمايز الخلايا البلازمية ، وإنتاج الغلوبولين المناعي .

من الجدير بالملاحظة في سياق هذه المراجعة أن العديد من آليات فيتامين (د) على العمليات المناعية لها أوجه تشابه مع الآليات الموصوفة في دواء إنترفيرون بيتا interferon-beta .

المستويات الهدفية لفيتامين (د) :

كان التعريف السريري لنقص فيتامين (د) وما يشكل المستويات المثلى موضع نقاش .

أُصدرت المقترحات فيما يتعلق بالمستويات المصلية لفيتامين(د) من قبل المعهد الطبي IOM وجمعية الغدد الصماء و الأنظمة الغذائية الموصى بها RDAs من قبل كلتا المنظمتين كما هو مبين في الجدول أدناه .[53]

تختلف توصيات هاتين المنظمتين اختلافاً جوهرياً .

استندت إرشادات المعهد الطبي IOM و توصياته على نموذج السكان، و ركزت التوصيات على صحة العظام (امتصاص الكالسيوم ، و كثافة المعادن في العظام ، و تلين العظام / الكساح) بهدف الوقاية من نقص فيتامين (د) في 97.5% من عامة السكان .

بناء على النموذج المطبق لم يُعثر على دليل على أن التركيز المصلي لفيتامين د (20 نانوغرام/مل

أو 50 نانومول/لتر) كان له آثار مفيدة على مستوى السكان، لذلك خلص المعهد الطبي IOM إلى أن المتطلبات اليومية لفيتامين (د) كانت كافية للوصول إلى المستوى الكافي من 25(OH)D والبالغ 20 نانوغرام/مل (50 نانومول/لتر)، و أن هذه المستويات قد تم تحقيقها عامةً من قبل معظم السكان .

بدلاً من ذلك خلصت جمعية الغدد الصماء إلى أن مستوى 20 نانوغرام/مل (50 نانومول/لتر)

لم يكن كافياً .

استندت جمعية الغدد الصماء في توصياتها إلى نموذج طبي مع الأخذ بالحسبان الأدلة المتاحة على التأثيرات الهيكيلة و خارج الهيكلية لفيتامين (د). علاوة على ذلك فقد أخذوا بالحسبان احتمال السمية المنخفضة لمكملات فيتامين (د) .

من وجهة نظرهم فإن المستويات المصلية لفيتامين (د) 25(OH)D التي تبلغ 30 نانوغرام/مل (75 نانومول/لتر) تعد كافية للأطفال و البالغين ، بينما مستويات 40-60 نانوغرام/مل (100-150 نانومول/لتر) تعد مثالية ، و يمكن عد المستويات التي تصل إلى 100 نانوغرام/مل (250 نانومول/لتر) آمنة .[54]

تدعو جمعية الغدد الصماء إلى الفحص و اتخاذ الإجراءات التصحيحية للأفراد المعرضين إلى خطر الإصابة بنقص فيتامين (د) . يشمل هؤلاء الأفراد الأمريكيين من أصل أفريقي و من أصل إسباني سواءً كانوا أطفال أم بالغين ، النساء الحوامل و المرضعات ، كبار السن الذين لديهم تاريخ من السقوط أو الكسور غير الرضية ، الأطفال و البالغين الذين يعانون من البدانة المفرطة (مؤشر كتلة الجسم 30 كغ/م^2) ، والمرضى الذين يعانون من أمراض الجهاز العضلي الهيكلي و أمراض الكلى المزمنة و القصور الكبدي و متلازمات سوء الامتصاص و بعض اللمفومات .

علاوة على ذلك توصي جمعية الغدد الصماء بالمكملات الغذائية في المدخول اليومي المقترح و مستويات الحد الأعلى المسموح به اعتماداً على العمر و الظروف السريرية .

	Institute of medicine	Endocrine society
Vitamin D status		
Deficient	-	**≤ 20 ng/mL (≤ 50 nmol/L)**
Insufficient	-	**21-29 ng/mL (51-74 nmol/L)**
Sufficient	**20ng/mL (50nmol/L)**	**≥ 30 ng/mL (≥ 75 nmol/L)**
Ideal	-	**40-60 ng/mL (100-150 nmol/L)**
Considered safe	-	**100 ng/mL (≤ 250 ≤nmol/L)**
Daily vitamin D intake recommendations (upper limits)		
Infants	**400 IU/day (1000-1500 IU/day)**	**400-1000 IU/day (2000 IU/day)**
Children	**600 IU/day (2500-3000 IU/day)**	**600-1000 IU/day (4000 IU/day)**
Adults	**600 IU/day (4000 IU/day) 800 IU/day for seniors**	**1500-2000 IU/day (10000 IU/day)**

الجدول (1) مقترحات المستويات المصلية لفيتامين (د) من قبل المعهد الطبي IOM و جمعية الغدد الصماء

مكملات فيتامين (د) :

تختلف القيمة الغذائية الموصى بها (RDA) لفيتامين (د) و مستويات الحد الأعلى المسموح به باختلاف العمر وتحت ظروف معينة مثل تلك التي تنطوي على الحمل أو البدانة أو الأمراض المرافقة .

يجب أن تفي جرعة يومية (600-800) وحدة دولية بمتطلبات صحة العظام المثلى ، و لكن تناول كميات أكبر(1000-2000) وحدة دولية مطلوب للوصول و المحافظة على مستويات من 25(OH)D أكبر من 30 نانوغرام/مل (75 نانومول/لتر) .[55]

يمكن تناول مكملات فيتامين (د) يومياً أو أسبوعياً أو شهرياً أو كل 4 أشهر للوصول إلى تركيز مناسب من 25(OH)D في مصل الدم . بالنسبة لحالات النقص الشديد في فيتامين (د) ، تم اقتراح استخدام بلعة من فيتامين (د) و لكن من المرجح أن يتم الحفاظ على تركيز مصلي ثابت من خلال جرعات أكثر تواتراً و أقل كمية من فيتامين (د) .

يفضل فيتامين D3 كولي كالسيفيرول على نطاق واسع على فيتامين D2 إرغوكالسيفيرول ، حيث ثبت أنه الشكل الأكثر فعالية لفيتامين (د) في جميع أنواع الرئيسيات بما في ذلك البشر .

يبدو أن تناول مكملات فيتامين (د) بجرعات (1500-2000) وحدة دولية يومياً للبالغين كما اقترحت جمعية الغدد الصماء يمكن تحملها جيداً مع وجود مخاوف طفيفة نسبياً بشأن السمية بالنسبة لمعظم المرضى .

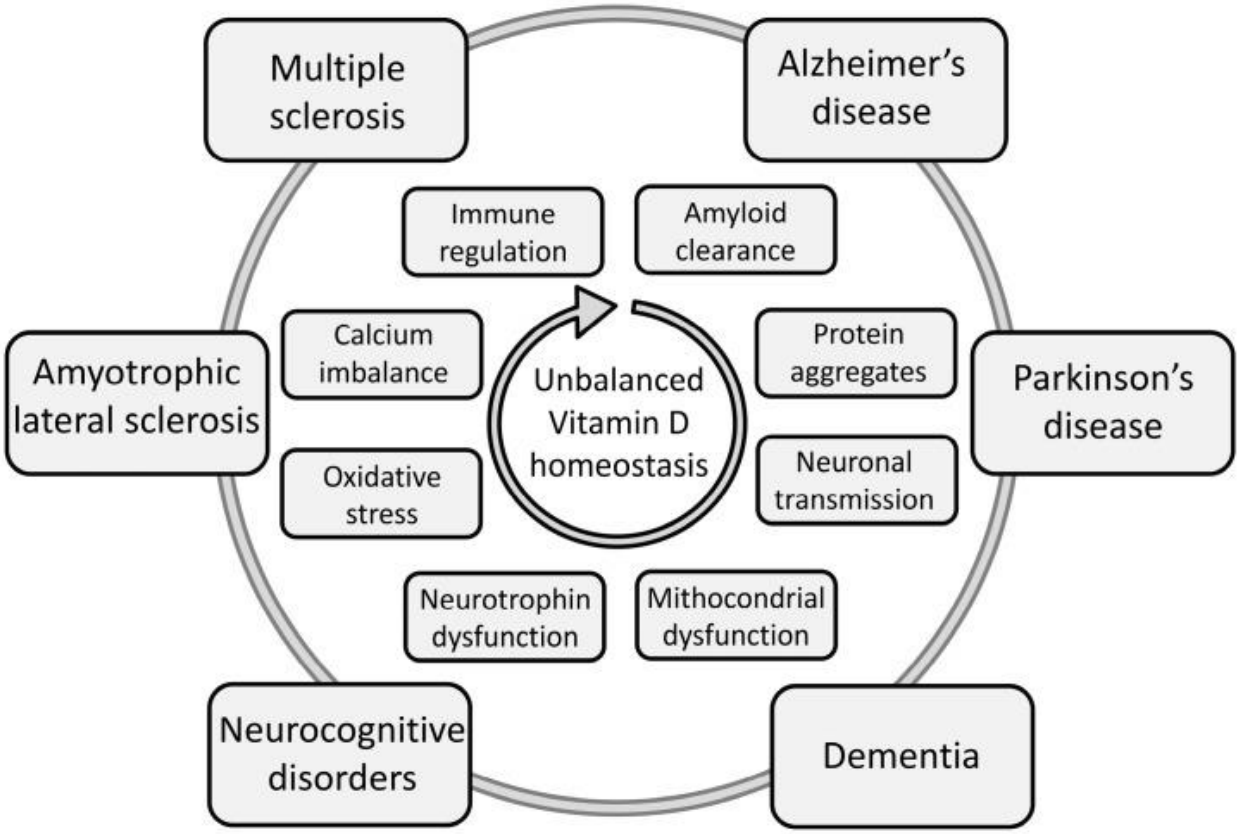
يجب توخي الحذرعند المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى و أمراض القلب و الأوعية الدموية و الاضطرابات الحبيبومية (الساركوئيد أو السل) و الأخماج الفطرية المزمنة .

تُفعل البالعات عند بعض مرضى اللمفوما وهذا ماينتج عنه مستويات من فيتامين 1,25(OH)2VD بطريقة غير منظمة .

عند مراجعة البيانات المتاحة التي تناقش تأثيرات فيتامين (د) و مرض التصلب المتعدد وغيره من الأمراض العصبية التنكسية كالزهايمر والعته ومرض باركنسون ، فإن الاهتمام الرئيسي هو ما إذا كانت مكملات فيتامين (د) يمكن أن تغير مسارهذه الأمراض بشكل إيجابي .

على الرغم من أن هذه الدراسات صغيرة عموماً و غير خاضعة للرقابة إلى حد كبير و تستخدم جرعات متغيرة للغاية من فيتامين (د) ، فإنه يمكن ملاحظة أن هناك بيانات أولية واعدة تناقش دور مكملات فيتامين (د) لدى المرضى الذين يعانون من التصلب اللويحي المتعدد والاضطرابات العصبية التنكسية كالزهايمر والعته و التصلب الجانبي الضموري ومرض باركنسون والسكتات الدماغية .

تشير بيانات الدراسات الحديثة مع علامات الاستجابة المناعية إلى أن مكملات فيتامين (د) لدى مرضى التصلب المتعدد تظهر في تأثيرات مناعية متعددة في الجسم الحي في مرض التصلب المتعدد، و عدم وجود دليل على تأثير العلاج لا يثبت بالضرورة عدم وجود تأثير .



الشكل (8) مخطط يوضح الاضطرابات العصبية وآلياتها الكامنة المتعلقة بخلل التوازن في نظام فيتامين (د)
(source: International Journal of Molecular Sciences)

سمية فيتامين (د) :

يحفز الشكل الفعال من فيتامين (د) امتصاص الأمعاء للكالسيوم . من دون فيتامين (د) يتم امتصاص 10-15% فقط من الكالسيوم الغذائي و حوالي 60% من الفوسفور . يعزز فيتامين (د) امتصاص الكالسيوم بنسبة 30-40% و الفوسفور بنسبة 80% .

يتميز التسمم بفيتامين (د) بفرط كالسيوم الدم و فرط كالسيوم البول و فرط فوسفات الدم، و على المدى الطويل يمكن أن يؤدي إلى تكلس الأنسجة الرخوة و الأوعية الدموية و تحصي الكلية .

بعد مراجعة الأدبيات الطبية المتاحة ، خلصت توصيات جمعية الغدد الصماء إلى أن سمية فيتامين (د) هي حدث نادر ناجم عن الابتلاع غير المقصود أو المتعمد لكميات عالية جداً من فيتامين (د) .

تم التعبير عن مخاوف للأشخاص الذين لديهم مستويات 25(OH)D تعادل 150 نانوغرام/مل (375 نانومول/لتر) أو أعلى عندما تتجاوز الجرعات اليومية من فيتامين (د) 10000 وحدة دولية أو عندما يتم الجمع بين تناول كميات كبيرة من فيتامين (د) مع تناول كميات عالية من الكالسيوم .[56]

أفادت دراسة مدى الجرعات أن 10000 وحدة دولية في اليوم من فيتامين (د) D3 لمدة 5 أشهر لدى الرجال الأصحاء لم يغير الكالسيوم في مصل الدم أو إفراز الكالسيوم في البول ، وهو المؤشر الأكثر حساسية لاحتمال التسمم بفيتامين (د) .[57]

ومع ذلك هناك ندرة في الأدلة التي تدعم استخدام مستويات عالية من فيتامين (د) لمدة طويلة .

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

1) **الفصل الأول:** هدف البحث وطريقة إجرائه.
2) **الفصل الثاني:** نتائج البحث.
3) **الفصل الثالث:** المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة.
4) **الفصل الرابع:** الخلاصة والتوصيات.

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

أهداف البحث

إن الهدف من هذه الدراسة هو المقارنة بين المستويات المصلية لفيتامين (د) عند مرضى التصلب اللويحي المتعدد عند التشخيص مع بقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى.

خلفية البحث وأهميته

إن معرفة الآثار الواسعة لفيتامين (د) على الوظائف الهيكلية وغير الهيكلية بما في ذلك وظائف المناعة قد تطورت إلى حد كبير على مدى العقود الثلاثة الماضية. وبما أن التصلب المتعدد يعد من أمراض المناعة الذاتية لذلك من المهم مراجعة الآثار المحتملة لفيتامين (د) ذات الصلة بوظائف المناعة ومقارنتها ببقية الأمراض العصبية الأخرى.

يؤدي الشكل الفعال لفيتامين (د) دوراً أساسياً في تفعيل الخلايا اللمفاوية و تكاثرها، بالإضافة إلى تمايز الخلايا التائية المساعدة وإنتاج نظائر الأجسام المضادة المحددة وتنظيم رد الجهاز المناعي الملائم .

إن عوز فيتامين (د) يعد شائعاً ويزداد حدوثه مع قلة التعرض لأشعة الشمس ونقص الوارد الفموي سواء عن طريق الطعام أو المكملات الغذائية.

إن المستويات المصلية من فيتامين (د) التي تكون ضمن المجال الأعلى للطبيعي ترتبط بانخفاض خطر الإصابة بالتصلب المتعدد، بالإضافة إلى انخفاض فعالية المرض عند مرضى التصلب المتعدد الذين تم تشخيصهم، بما في ذلك انخفاض خطر النكس، وانخفاض فعالية المرض عند إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ .

من ناحية أخرى تم تأكيد الارتباط بين المستويات المنخفضة من فيتامين (د) ومجموعة من الاضطرابات العصبية التنكسية كالتصلب اللويحي المتعدد والزهايمر والعته ومرض باركنسون من خلال البيانات المختبرية والحيوية.

مناهج البحث وأدواته

مكان الدراسة وزمنها:

عيادة وشعبة الأمراض العصبية في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي ، مستشفى الأسد الجامعي) في دمشق خلال المدة الممتدة بين 2018/1/1 وحتى 2020/12/31.

تصميم البحث:

دراسة حشدية تراجعية Retrospective study.

معايير الاشتمال والاستبعاد:

<u>معايير الاشتمال في الدراسة:</u>

- العمر: 18 سنة على الأقل.
- المرضى الذين لديهم أعراض وعلامات تقترح تشخيص التصلب اللويحي المتعدد.

<u>معايير الاستبعاد من الدراسة:</u>

- العمر: أقل من 18 سنة.
- الآفات المزيلة للميالين الأخرى التي تقترح غير تشخيص التصلب اللويحي المتعدد.

طريقة الدراسة:

خضع جميع المرضى المشاركين في البحث لتقييم سريري ومخبري وشعاعي:

- التقييم السريري : شمل أخذ قصة سريرية مفصلة وتوثيق المعلومات الآتية : العمر، الجنس، نمط الإصابة، تقييم شدة الإصابة عند القبول، البدانة، التدخين، وجود إصابة فيروسية مرافقة (EBV أو غيره) .
- التقييم المخبري : حيث سُحب دم وريدي من جميع المرضى و عددهم 35 مريضاً و أُجري المستوى المصلي لفيتامين (د) و قورن ذلك ببقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى و ذلك عن طريق الأجهزة الموجودة في مخابر مستشفى الأسد الجامعي و مستشفى المواساة الجامعي .
- التقييم الشعاعي: إجراء صورة رنين مغناطيسي للدماغ لكل المرضى .
- مقارنة بين مرضى التصلب اللويحي المتعدد عند التشخيص وبقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى فيما يخص متغير المستوى المصلي لفيتامين (د) . حيث أُجري تقييم لجميع المظاهر الأساسية على النحو الموصوف في مقياس التصنيف الموحد لمرض باركنسون MDS ، وكذلك وُضعت معايير تشخيص العته والزهايمر من قبل المعهد الوطني للشيخوخة وجمعية الزهايمر NIA-AA والتي حُدثت مؤخراً في عام 2011.
- دراسة وجود ارتباط بين المستوى المصلي لفيتامين (د) و تفعيل مرض التصلب اللويحي المتعدد، ومقارنة ذلك ببقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى .

الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

المحددات الأخلاقية:(Ethical Considerations)

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي المحددات الأخلاقية خلال عملية البحث . وفي بحثنا هذا جرى الالتزام بالمحددات الأخلاقية من المصداقية والثقة والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم.

تحليل البيانات:

جمعت البيانات التي دونت في الاستبيانات وعولجت وصنفت في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بشكل جيد ثم دُرست إحصائياً عبر برنامج **SPSS** و قورنت النتائج التي جرى التوصل إليها مع النتائج العالمية.

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية **(SPSS)** وكذلك حزمة **Office 2019**. عدت قيمة **p value** الأقل من 0.05 (**p value < 0.05**) مهمة إحصائياً.

1. **الإحصاء الوصفي (Description Statistical):**
   - للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التكرار، النسب المئوية والأشكال البيانية **(Pie chart)** و **(Bar chart)**.
   - للمتغيرات المتواصلة: استخدمت مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

2. الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية الآتية:

- اختبار ت ستودنت **(t – student test)** والتعبير عنه ب "t" لمقارنة المتغيرات المتواصلة.
- اختبار كاي مربع **(chi-square)** والتعبير عنه ب "x^2" لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي.

الاستبيان والموافقة المستنيرة:

أدرجا في الملاحق في نهاية البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث Results

في نهاية البحث اكتملت بيانات 35 مريضاً شخصت إصابتهم بالتصلب اللويحي المتعدد بعد تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد الخاصة بالبحث، وقمنا بإدخال البيانات إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً عبر برنامج **SPSS** (**IBM SPSS Statistics** الإصدار 25 سنة 2017). **وفيما يأتي نتائج البحث:**

❖ **توزع المرضى وفق الجنس :**

كان هناك رجحان لنسبة الإناث في مجمل عينة البحث حيث شكلت الإناث 74.3% من عينة البحث.

gender

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	male	9	25.7	25.7	25.7
	female	26	74.3	74.3	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

الجدول (2) توزع المرضى وفق الجنس

❖ **توزع المرضى وفق العمر :**

كان متوسط عمر المرضى (26.9 ± 6.6) سنة، حيث سجلت الفئة العمرية (20-29) سنة الحالات الأكثر شيوعاً بين مرضى الدراسة بنسبة 74.3%.

age

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	20-29	26	74.3	74.3	74.3
	30-39	6	17.1	17.1	91.4
	>39	3	8.6	8.6	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

الجدول (3) توزع المرضى وفق العمر

❖ **توزع المرضى وفق التدخين :**

smoking

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	no	20	57.1	57.1	57.1
	yes	15	42.9	42.9	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

الجدول (4) توزع المرضى وفق التدخين

❖ **توزع المرضى وفق البدانة :**

obesity

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	no	29	82.9	82.9	82.9
	yes	6	17.1	17.1	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

الجدول (5) توزع المرضى وفق البدانة

❖ **توزع المرضى وفق الإصابة بفيروس EBV :**

EBV

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	no	13	37.1	37.1	37.1
	yes	22	62.9	62.9	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

الجدول (6) توزع المرضى وفق الإصابة بفيروس EBV

❖ **توزع المرضى وفق نمط الإصابة :**

type

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	RRMS	31	88.6	88.6	88.6
	PPMS	4	11.4	11.4	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

الجدول (7) توزع المرضى وفق نمط الإصابة

❖ **توزع المرضى وفق شدة الإصابة :**

قُيمت شدة الإصابة و درجة العجز السريري عند المرضى باستخدام المؤشرات الشائعة التالية **EDSS** **Kurtrzke scale** ، حيث تستخدم هذه المؤشرات أرقاماً تتراوح بين 0 للفحص الطبيعي والوظيفة الطبيعية إلى 10 للوفاة بسبب التصلب المتعدد .

Table 1

Kurtzke Expanded Disability Status Scale

0.0	Normal neurologic examination
1.0	No disability, minimal signs in one FS
1.5	No disability, minimal signs in more than one FS
2.0	Minimal disability in one FS
2.5	Mild disability in one FS or minimal disability in two FS
3.0	Moderate disability in one FS, or mild disability in three or four FS. Fully ambulatory
3.5	Fully ambulatory but with moderate disability in one FS, and more than minimal disability in several others
4.0	Fully ambulatory without aid, self-sufficient, up and about some 12 h/day despite relatively severe disability; able to walk without aid or rest for about 500 m
4.5	Fully ambulatory without aid; up and about much of the day; able to work a full day; may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance; characterized by relatively severe disability; able to walk without aid or rest for about 300 m
5.0	Ambulatory without aid or rest for about 200 m; disability severe enough to impair full daily activities (e.g., work a full day without special provisions)
5.5	Ambulatory without aid or rest for about 100 m; disability severe enough to preclude full daily activities
6.0	Intermittent or unilateral constant assistance (cane, crutch, brace) required to walk about 100 m with or without resting
6.5	Constant bilateral assistance (canes, crutches, braces) required to walk about 20 m without resting
7.0	Unable to walk beyond approximately 5 m even with aid; essentially restricted to wheelchair; wheels self in standard wheelchair and transfers alone; up and about in wheelchair some 12 h/day
7.5	Unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need aid in transfer; wheels self but cannot carry on in standard wheelchair a full day; may require motorized wheelchair
8.0	Essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair, but may be out of bed itself much of the day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms
8.5	Essentially restricted to bed much of day; has some effective use of arms and retains some self-care functions
9.0	Confined to bed; can still communicate and eat
9.5	Totally helpless bed patient; unable to communicate effectively or eat/swallow
10	Death due to MS

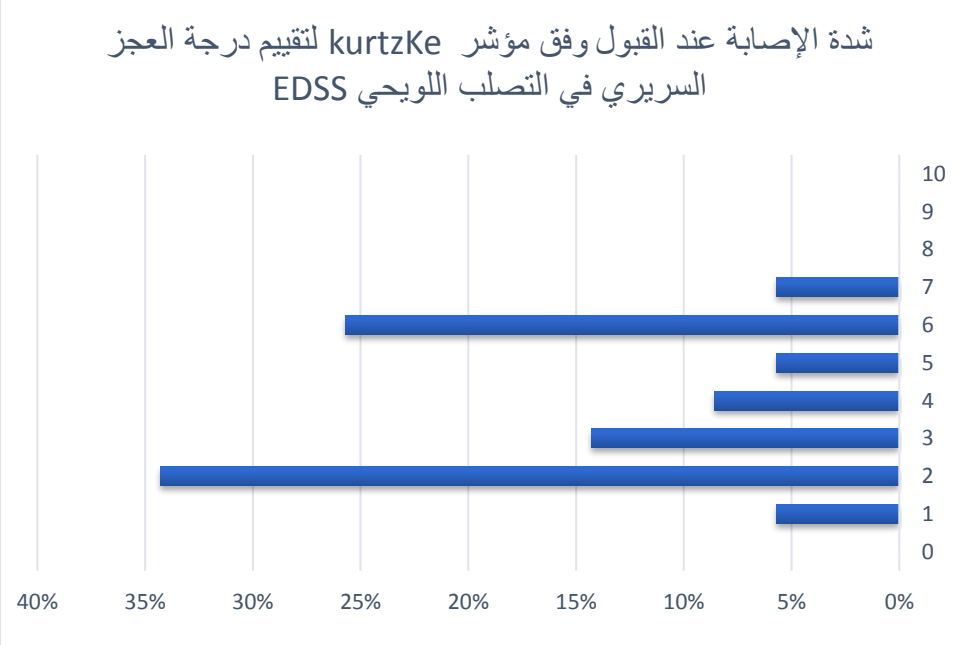
FS: functional system; m: meters. Source: Reference 21.

الشكل (9) مؤشر Kurtzke لتقييم درجة العجز السريري في التصلب اللويحي المتعدد

Kurtze

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1.00	2	5.7	5.7	5.7
	2.00	12	34.3	34.3	40.0
	3.00	5	14.3	14.3	54.3
	4.00	3	8.6	8.6	62.9
	5.00	2	5.7	5.7	68.6
	6.00	9	25.7	25.7	94.3
	7.00	2	5.7	5.7	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

الجدول (8) توزع المرضى وفق شدة الإصابة



الشكل (10) شدة الإصابة عند المرضى وفق مؤشر kurtzke

التقييم المخبري

❖ **القيمة المصلية لفيتامين D بالنانوغرام/مل عند مرضى التصلب اللويحي:**

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error
vit.D	35	4.80	24.50	12.8086	.92871
Valid N (listwise)	35				

الجدول (9) القيمة المصلية لفيتامين D بالنانوغرام/مل عند مرضى التصلب اللويحي

❖ **مقارنة مستويات vit D عند مرضى التصلب اللويحي ومرضى الزهايمر:**

Group Statistics

	Disease	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
vit.D	MS	35	12.8086	5.49429	.92871
	alzheimer	41	18.3171	5.25100	.82007

الجدول (10) مقارنة مستويات vit D عند مرضى التصلب اللويحي ومرضى الزهايمر

❖ **مقارنة مستويات vit D عند مرضى التصلب اللويحي ومرضى باركنسون:**

Group Statistics

	Disease	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
vit.D	MS	35	12.8086	5.49429	.92871
	parkinson	44	20.9977	5.00774	.75494

الجدول (11) مقارنة مستويات vit D عند مرضى التصلب اللويحي ومرضى باركنسون

❖ **مقارنة مستويات vit D عند مرضى التصلب اللويحي ومرضى العته:**

Group Statistics

	Disease	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
vit.D	MS	35	12.8086	5.49429	.92871
	dementia	43	21.7535	4.71872	.71960

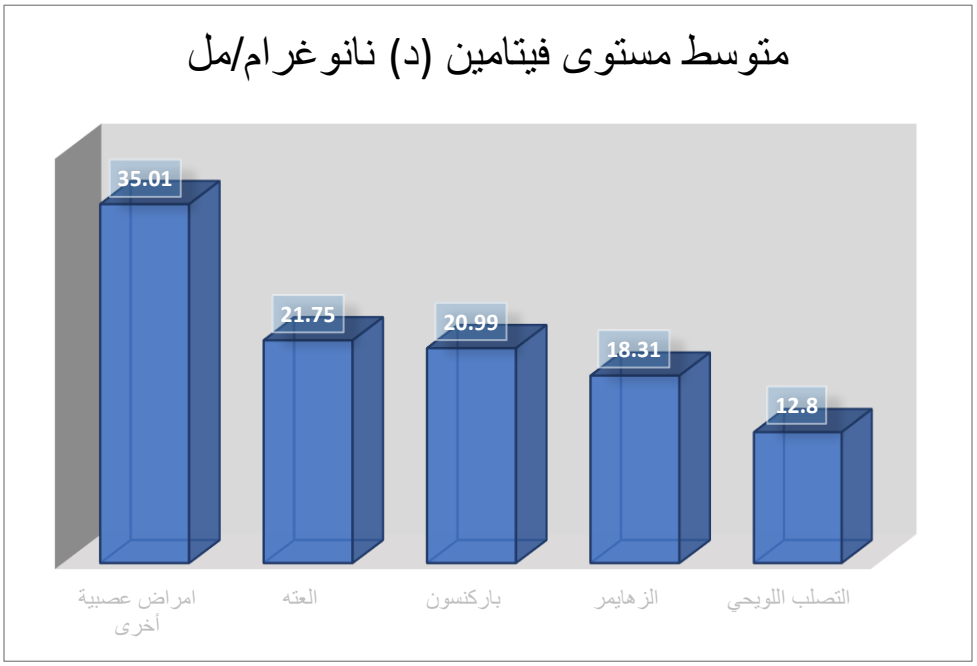
الجدول (12) مقارنة مستويات vit D عند مرضى التصلب اللويحي ومرضى العته

❖ **مقارنة مستويات vit D عند مرضى التصلب اللويحي ومرضى الأمراض العصبية الأخرى:**

Group Statistics

	Disease	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
vit.D	MS	35	12.8086	5.49429	.92871
	others	139	35.0079	5.31296	.45064

الجدول (13) مقارنة مستويات vit D عند مرضى التصلب اللويحي ومرضى الأمراض العصبية الأخرى



الشكل (11) متوسط مستوى فيتامين (د) بالنانوغرام/مل

المرض العصبي	متوسط مستوى فيتامين (د) نانوغرام/مل
التصلب اللويحي	12.8
الزهايمر	18.31
باركنسون	20.99
العته	21.75
الأمراض العصبية الأخرى	35.01

الجدول (14) متوسط مستوى فيتامين (د) بالنانوغرام/مل

	متوسط قيم فيتامين (د) بالنانوغرام/مل	عدد المرضى	P-value
التصلب اللويحي	12.80	35	<0.0001
الزهايمر	18.31	41	0.0008
باركنسون	20.99	44	0.001
العته	21.75	43	0.006
الأمراض العصبية الأخرى	35.01	139	

الجدول (15) الدلالة الإحصائية للعلاقة بين متوسط قيم فيتامين (د) عند مرضى الدراسة

- نلاحظ من الجدول السابق أن متوسط القيم المخبرية لفيتامين (د) بالنانوغرام/مل عند مرضى التصلب اللويحي (12.8) وعند مرضى الزهايمر (18.31) وعند مرضى باركنسون (20.99) وعند مرضى العته (21.75) وعند مرضى الأمراض العصبية الأخرى (35.01) .
- إن متوسط قيمة فيتامين (د) عند مرضى التصلب اللويحي المتعدد كانت أقل من متوسط نسب فيتامين (د) عند مرضى الزهايمر وباركنسون والعته، وكذلك عند بقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى، و ذلك **بفارق إحصائي مهم P value < 0.0001** ، على الرغم من أن متوسط قيمة فيتامين (د) عند مرضى الزهايمر وباركنسون والعته كانت دون المستويات الكافية لفيتامين (د).

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية

يؤدي الشكل الفعال لفيتامين (د) دوراً أساسياً في تفعيل الخلايا اللمفاوية و تكاثرها ، و تمايز الخلايا التائية المساعدة ، و توجيه الخلايا اللمفاوية الخاصة بالأنسجة ، وإنتاج أنماط معينة من الأجسام المضادة ، و تنظيم الاستجابة المناعية .

إن عوز فيتامين (د) يعد شائعاً ويزداد حدوثه مع قلة التعرض لأشعة الشمس ونقص الوارد الفموي سواء عن طريق الطعام أو المكملات الغذائية.

في هذه الدراسة قمنا بمقارنة المستويات المصلية لفيتامين (د) عند مرضى التصلب اللويحي المتعدد عند التشخيص مع بقية الأمراض العصبية الأخرى.

بلغ عدد مرضى الدراسة 35 مريضاً، و توزعت الحالات تبعاً للجنس إلى 9 ذكور (25.7 %) و 26 إناث (74.3 %)، أي إن نسبة الإناث إلى الذكور هي الضعف إلى ثلاثة أضعاف تقريباً، وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية الوبائية التي تؤكد انتشار هذا المرض عند الإناث بشكل أكبر مقارنة مع الذكور.

بلغ متوسط أعمارعينة الدراسة (26.9 ± 6.6) سنة . وقد وجد أن أغلب مرضى الدراسة هم من الفئة العمرية (20-29) سنة بنسبة 74.3 % من المرضى، وهذا الأمر يتوافق مع الدراسات العالمية الوبائية .

باستقصاء العوامل المؤهبة للتصلب اللويحي لوحظ شيوع التدخين (15 مريضاً) بنسبة 42.9%، والإصابة بفيروس EBV (22 مريضاً) بنسبة 62.9%، والبدانة (6 مرضى) بنسبة 17.1%، وهذه النتائج متوافقة مع الدراسات العالمية .

فيما يتعلق بنمط الإصابة كان هناك (31 مريضاً) لديهم النمط الناكس-الهاجع RRMS بنسبة 88.6 %، بينما (4 مرضى) فقط لديهم النمط المترقي بدئياً PPMS بنسبة 11.4 %، وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية التي تؤكد شيوع الإصابة بالنمط الناكس-الهاجع عند تشخيص المرض.

قُيمت شدة الإصابة عند القبول وفق مؤشر EDSS Kurtzke scale لتقدير درجة العجز السريري عند مرضى التصلب اللويحي، حيث تستخدم هذه المؤشرات أرقاماً تتراوح بين 0 للفحص الطبيعي والوظيفة الطبيعية إلى 10 للوفاة بسبب التصلب المتعدد. سجل الرقم /2/ النسبة الأكبر بين المرضى (12 مريضاً) بنسبة 34.3 %، يليه الرقم /6/ حيث كان هناك (9 مرضى) بنسبة 25.7 %، ثم الرقم /3/ والذي سجله (5 مرضى) بنسبة 14.3 %.

بلغت القيمة المصلية لفيتامين (د) بالنانوغرام/مل عند مرضى التصلب اللويحي (12.80)، وعند مرضى الزهايمر (18.31)، وعند مرضى باركنسون (20.99)، وعند مرضى العته (21.75)، بينما عند مرضى الأمراض العصبية الأخرى (35.01).

إن متوسط قيمة فيتامين (د) عند مرضى التصلب اللويحي المتعدد كانت أقل من متوسط نسب فيتامين (د) عند مرضى الزهايمر وباركنسون والعته، وكذلك عند بقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى و ذلك **بفارق إحصائي مهم P value < 0.0001** . على الرغم من أن متوسط قيمة فيتامين (د) عند مرضى الزهايمر وباركنسون والعته كانت دون المستويات الكافية لفيتامين (د).

بالنظر إلى ما سبق ، يجري النظر في المستويات المصلية المنخفضة لفيتامين (د) كأحد العوامل البيئية المؤهبة للإصابة بالتصلب اللويحي المتعدد بالإضافة إلى طيف من الأمراض العصبية التنكسية كالزهايمر

والعته ومرض باركنسون . علاوة على ذلك فإن الاهتمام الرئيسي هو ما إذا كانت مكملات فيتامين (د) يمكن أن تغيرمن مسارهذه الأمراض إيجابياً .

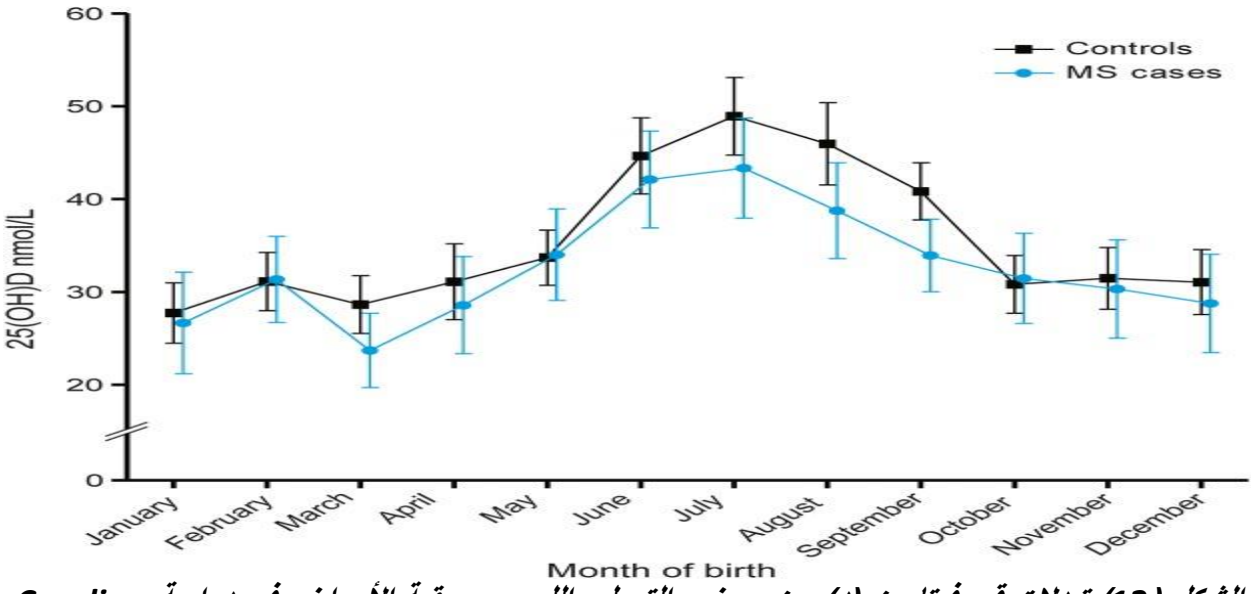
قمنا بمقارنة نتائج دراستنا مع دراسات عالمية مشابهة لدراستنا:

1. دراسة Carolina Di Somma:

عنوان الرسالة:

Vitamin D and Neurological Diseases[65]

وهي دراسة مقارنة متعددة المراكز أجرتها Carolina Di Somma وزملاؤها في 25 مركزاً صحياً في إيطاليا ونشرت عام 2017 . شملت 521 مريضاً لديهم تصلب لويحي متعدد . وقد خلصت هذه الدراسة إلى أن المستويات المصلية المنخفضة لفيتامين (د) تسهم بشكل فعال في تطور الإصابة بالآفات التنكسية العصبية كالتصلب المتعدد والزهايمر ومرض باركنسون.



الشكل (12) تبدلات قيم فيتامين (د) بين مرضى التصلب اللويحي وبقية الأمراض في دراسة Carolina

2. دراسة Rita Moretti:

عنوان الرسالة:

Vitamin D in Neurological Diseases : A Rationale for a Pathogenic Impact[66]

وهي دراسة متعددة المراكز أجرتها Rita Moretti وزملاؤها في مراكز صحية عدة في إسبانيا وإيطاليا وألمانيا ونشرت عام 2018 . شملت 1931 مريضاً لديهم تصلب لويحي جرى تقييمهم ومقارنتهم ببقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى . خلصت هذه الدراسة إلى دور العلاقة بين التأثير الجيني البيئي ونقص فيتامين (د) طويل المدى كعامل خطر لتطور أنواع مختلفة من الاضطرابات العصبية كالتصلب اللويحي والآفات التنكسية كالزهايمر والعته ومرض باركنسون والسكتات الدماغية الاحتشائية ، حيث كان متوسط القيم المخبرية لفيتامين (د) بالنانوغرام/مل عند مرضى التصلب اللويحي (14.45)، وعند بقية مرضى الأمراض العصبية (41.3) ليشكل ذلك دلالة إحصائية مهمة **p value < 0.001** بين مرضى التصلب اللويحي وبقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى. وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا.

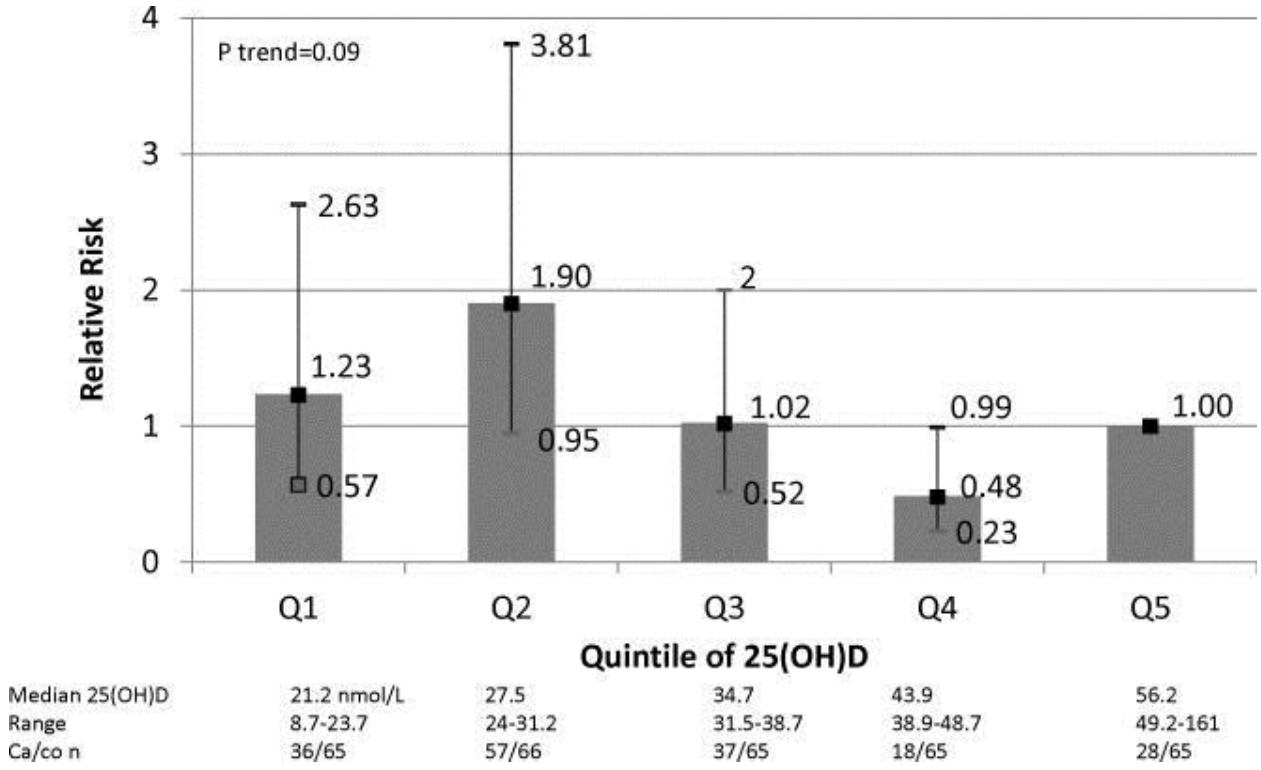
3. دراسة Gabriele DeLuca:

عنوان الرسالة:

The role of vitamin D in nervous system health and disease[67]

أجرى هذه الدراسة Gabriele DeLuca وزملاؤه في بريطانيا ، ونشرت عام 2013 . شملت 150 مريضاً لديهم تصلب لويحي. خلصت الدراسة إلى ممارسة فيتامين (د) وظيفته البيولوجية من خلال التأثير على التعبير الجيني والجزيئي عن طريق عناصر استجابة فيتامين (د) والتي تشير إلى مشاركة

فيتامين (د) كمرشح قوي في التأثيرعلى القابلية للإصابة بعدد من الأمراض النفسية والعصبية، كالفصام والتوحد والزهايمر ومرض باركنسون والتصلب اللويحي المتعدد.



Median 25(OH)D	21.2 nmol/L	27.5	34.7	43.9	56.2
Range	8.7-23.7	24-31.2	31.5-38.7	38.9-48.7	49.2-161
Ca/co n	36/65	57/66	37/65	18/65	28/65

الشكل (13) متوسط تبدلات قيم فيتامين (د) بين مرضى التصلب المتعدد وبقية الأمراض في دراسة Gabriele

	دراستنا (2022)	الدراسة الإيطالية (2017)	الدراسة الأوروبية (2018)	الدراسة البريطانية (2013)
عدد المرضى	35	521	1931	150
نسبة الإناث	%74.3	%84.4	%68	%75.3
متوسط العمر	6.6±26.9	7±25.5	5.5±22	6±23.3
نمط الإصابة	RRMS (%88.6)	RRMS (%83)	RRMS (%79)	RRMS (%90.3)
متوسط قيم فيتامين (د) عند مرضى التصلب اللويحي بالنانوغرام/مل	12.80	15.3	18.4	16.4
متوسط قيم فيتامين (د) عند بقية المرضى بالنانوغرام/مل	35.01	38.5	41.3	31.8

الجدول (16) مقارنة النتائج بين دراستنا والدراسات العالمية المشابهة فيما يخص بعض المتغيرات

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات

- يعد فيتامين (د) مهماً لوظائف الدماغ الدقيقة، فهناك العديد من الأمراض العصبية المهمة مرتبطة بالمستويات المنخفضة من فيتامين (د) وهذا ما تم تأكيده في التجارب في الجسم الحي وفي المختبر وفي التجارب البشرية.
- أظهرت الدراسة أن المستويات المصلية لفيتامين (د) لدى مرضى التصلب اللويحي المتعدد عند التشخيص كانت منخفضة بالمقارنة مع بقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى، وكذلك فإن المستويات المصلية لفيتامين (د) عند مرضى الزهايمر وباركنسون والعته كانت أيضاً دون المستويات الكافية بالمقارنة مع بقية المرضى.
- يعد المستوى المصلي لفيتامين (د) تحليلاً مخبرياً بسيطاً، سهل الإجراء، ويمكن استخدامه كأحد العوامل البيئية المرتبطة بالإصابة بالتصلب اللويحي المتعدد وغيره من الاضطرابات العصبية التنكسية كالزهايمر وباركنسون والعته.
- تعد مكملات فيتامين (د) آمنة، ومع ذلك قد يكون لدى الأطباء بعض المخاوف من التوصية بجرعات عالية من فيتامين (د) بسبب سميته المحتملة.
- عند قراءة ماورد في الأدبيات الطبية، يبدو أن مكملات فيتامين (د) قد تقلل من المخاطر وتحسن السمات المرضية في حالات عصبية مختلفة، لذلك فإنه يوصى بإجراء دراسات سريرية على العلاج بمكملات فيتامين (د) لدى المرضى المعرضين لخطر الاضطرابات العصبية التنكسية، وذلك لتحسين المعرفة والدقة بشأن كفاءة هذه المكملات، والجرعات المناسبة، والمراقبة الكيميائية الحيوية والسريرية الصحيحة.

- **محددات الدراسة:**

✓ عدد العينة القليل نسبياً (35 حالة) .

✓ وجود وباء كورونا الذي أدى إلى انخفاض عدد المرضى المراجعين لمستشفيات جامعة دمشق.

✓ عدم إمكانية إجراء المعايرة المصلية لفيتامين (د) لدى المرضى في بعض الأحيان بسبب عدم توفر المعايرة في مخابر المستشفى.

✓ نمط الدراسة حشدية تراجعية وهذا لا يتيح متابعة المرضى من حيث تأثير فيتامين (د) وإعطاء المكملات في سير المرض السريري وغيرها من العوامل البيئية والإمراضيات الأخرى المرافقة.

References المراجع

1. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. Arch Neurol 2004; 61:1613.
2. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. Neurol Clin 2011; 29:207.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343:938.
4. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. Ann Neurol 1994; 36 Suppl:S6.
5. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2003; 9:260.
6. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. Neurology 2009; 73:1996
7. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol 2010; 9:520.
8. Bar-Or A, Li R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. Lancet Neurol 2021; 20:470.
9. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol 2000; 47:707.
10. Arneth B. Contributions of T cells in multiple sclerosis: what do we currently know? J Neurol 2021; 268:4587.
11. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. Science 2019; 365.
12. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. N Engl J Med 2007; 357:851.
13. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. Science 2019; 365.
14. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. Health Technol Assess 2002; 6:1.

15. Katz Sand IB, Lublin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. Continuum (Minneap Minn) 2013; 19:922.
16. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17:162.
17. Brownlee WJ, Swanton JK, Miszkiel KA, et al. Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? Neurology 2016; 87:680.
18. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. Brain 2018; 141:1075.
19. Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. Neurology 2004; 63:1966.
20. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2010; 9:921.
21. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet 2017; 389:1336.
22. Toledano M, Weinshenker BG, Solomon AJ. A Clinical Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep 2015; 15:57.
23. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17:162.
24. Galea I, Ward-Abel N, Heesen C. Relapse in multiple sclerosis. BMJ 2015; 350:h1765.
25. Brusaferri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J Neurol 2000; 247:435.
26. Kupersmith MJ, Kaufman D, Paty DW, et al. Megadose corticosteroids in multiple sclerosis. Neurology 1994; 44:1.
27. Brod SA, Morales MM. Bio-equivalence of IM and SQ H.P. Acthar Gel. Biomed Pharmacother 2009; 63:251.
28. Bevan C, Gelfand JM. Therapeutic management of severe relapses in multiple sclerosis. Curr Treat Options Neurol 2015; 17:345.
29. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2018; 90:777.

30. Capra R, Cordioli C, Rasia S, et al. Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. Mult Scler 2017; :1352458516687402.
31. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Grigoriadis N, et al. The Effect of Disease Modifying Therapies on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2015; 10:e0144538.
32. Amato MP, Fonderico M, Portaccio E, et al. Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis. Brain 2020; 143:3013.
33. Claflin SB, Broadley S, Taylor BV. The Effect of Disease Modifying Therapies on Disability Progression in Multiple Sclerosis: A Systematic Overview of Meta-Analyses. Front Neurol 2018; 9:1150.
34. Phé V, Pakzad M, Curtis C, et al. Urinary tract infections in multiple sclerosis. Mult Scler 2016; 22:855.
35. Frohman TC, Castro W, Shah A, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord 2011; 4:83.
36. Hind D, Cotter J, Thake A, et al. Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry 2014; 14:5.
37. Bourdette D. Are drugs for multiple sclerosis fatigue just placebos? Lancet Neurol 2021; 20:20.
38. Bethoux F. Gait disorders in multiple sclerosis. Continuum (Minneap Minn) 2013; 19:1007.
39. Davis SL, Wilson TE, White AT, Frohman EM. Thermoregulation in multiple sclerosis. J Appl Physiol (1985) 2010; 109:1531.
40. Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK, et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:700.
41. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. J Pain Symptom Manage 2004; 28:140.
42. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2019; 93:584.
43. Swanton J, Fernando K, Miller D. Early prognosis of multiple sclerosis. Handb Clin Neurol 2014; 122:371.

44. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. Brain 1993; 116 (Pt 1):117.
45. University of California, San Francisco MS-EPIC Team:, Cree BA, Gourraud PA, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. Ann Neurol 2016; 80:499.
46. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. Brain 2010; 133:1914.
47. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, et al. Mortality in patients with multiple sclerosis. Neurology 2013; 81:184.
48. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:53–8.
49. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911–30.
50. Ascherio A, Munger K, Simon K. Vitamin D and multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2010;9(6):599–612.
51. Wacker M, Holick M. Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. Nutrients. 2013;5(1):111–48.
52. Mora J, Iwata M, von Andrian U. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. Nat Rev Immunol. 2008;8(9):685–98.
53. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911–30.
54. Hossein-nezhad A, Holick M. Vitamin D for health: a global perspective. Mayo Clin Proc. 2013;88(7):720–55.
55. Houghton L, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. The Am J Clin Nutr. 2006;84(4):694–7.
56. Bell D, Crooke M, Hay N, Glendenning P. Prolonged vitamin D intoxication: presentation, pathogenesis and progress. Int Med J. 2013;43(10):1148–50.
57. Heaney R, Davies K, Chen T, Holick M, Barger-Lux M. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutri. 2003;77(1):204–10.

58. Burton J, Kimball S, Vieth R, et al. A phase I/II doseescalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. Neurology. 2010;74(23):1852–9.

59. van der Mei I, Ponsonby A, Blizzard L, Dwyer T. Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation. Neuroepidemiology. 2001;20(3):168–74.

60. Lucas R, Ponsonby A, Dear K, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. Neurology. 2011;76(6):540–8.

61. Munger K, Zhang S, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology. 2004;62(1):60–5.

62. Munger K, Levin L, Hollis B, Howard N, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA. 2006;296(23):2832.

63. Munger K, A˚ ivo J, Hongell K, Soilu-Ha¨nninen M, Surcel H, Ascherio A. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish maternity cohort. JAMA Neurol. 2016;73(5):515.

64. Nielsen N, Munger K, Stenager E, Ascherio A. Author response: neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: a population-based case-control study. Neurology. 2017;89(4):411.

65. Carolina Di Somma, Elisabetta Scarano, Luigi Barrea, Volha V. Zhukouskaya, Silvia Savastano, Chiara Mele, Massimo Scacchi, Gianluca Aimaretti, Annamaria Colao, and Paolo Marzullo. Vitamin D and Neurological Diseases. 2017 Nov; 18(11): 2482

66. Rita Moretti, Maria Elisa Morelli, and Paola Caruso. Vitamin D in Neurological Diseases A Rationale for a pathogenic impact. 2018 Aug; 19(8): 2245

67. G C DeLuca , S M Kimball, J Kolasinski, S V Ramagopalan, G C Ebers. The role of vitamin D in nervous system health and disease.2013 Aug;39(5):458-84

68. G.Mpandzou E.Aït Ben Haddou W.Regragui A.Benomar M.Yahyaoui .vitamin D deficiency and its role in neurological conditions.2016 Feb.

الملاحق

الملحق رقم 1 استمارة البحث

استمارة بحث: مقارنة المستويات المصلية لفيتامين (د) عند مرضى التصلب اللويحي المتعدد عند التشخيص مع مرضى الأمراض العصبية الأخرى

الاسم : **العمر :** **الجنس :**

الهاتف: **السكن :** **رقم الإضبارة :**

- **التدخين :** **نعم** **لا**
- **البدانة :** **نعم** **لا**
- **وجود EBV :** **نعم** **لا**
- **نمط الإصابة :** **RRMS** **PPMS**
- **شدة الإصابة عند القبول حسب EDSS :** **0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10**
- **القيمة المصلية لفيتامين د :** **نانوغرام/مل**

الملحق رقم 2

الموافقة المستنيرة

عنوان البحث :

مقارنة المستويات المصلية لفيتامين (د) عند مرضى التصلب اللويحي المتعدد عند التشخيص مع مرضى الأمراض العصبية الأخرى .

اسم الباحث : د.أنس ياسين

يهدف بحثنا العلمي إلى معرفة العلاقة بين المستويات المصلية لفيتامين (د) وتطور مرض التصلب اللويحي المتعدد .

وفي حال موافقتكم على المشاركة في بحثنا سيتم إجراء تحاليل دموية لمعرفة مستوى فيتامين (د) لديكم ثم مقارنة ذلك مع بقية مرضى الأمراض العصبية الأخرى .

سوف تسمح لنا هذه الدراسة بالمساهمة في تحسين الرعاية الصحية والقيام بالإجراءات الأمثل للتخفيض من الخطورة البيئية المساهمة في تفعيل مرض التصلب اللويحي المتعدد .

لن يتحمل المشارك تكلفة أي من التحاليل الدموية سابقة الذكر . والإجراء المتبع هو الموصى به عالمياً .

ولن يقدم للمشارك أي مكافأة مادية لقاء مشاركته .

إن المشاركة في البحث طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب من الدراسة دون أن يترتب على ذلك أية عقوبات أو إخلال في الخدمات الطبية .

كل المعلومات التي ستجمع من الدراسة سرية ولن يطلع عليها إلا القائمون على البحث .

بعد الاطلاع على ماسبق فإن التوقيع أدناه هو إقرار بالموافقة على المشاركة في البحث .

التاريخ :

اسم المشارك وتوقيعه : توقيع الباحث : د.أنس ياسين

اسم المشرف : أ.د.غسان حمزة

Abstract

Background : Knowledge of the broad effects of vitamin D on skeletal and non-skeletal functions including immune function has greatly advanced over the past three decades. Since multiple sclerosis is an autoimmune disease, it is important to review the potential effects of vitamin D on immune function and compare it to other neurological diseases.

Aim : The aim of this study is to compare the serum levels of vitamin D in patients with multiple sclerosis at diagnosis with other neurological diseases.

Materials and Methods : A retrospective cohort study was conducted that included multiple sclerosis patients upon diagnosis who attended the Clinic and Division of Neurological Diseases at Damascus University Hospitals (Mowasat University Hospital, Al-Assad University Hospital) during the period from 1/1/2018 to 31/12/2020. The data collected included age, gender, associated factors (smoking, obesity, EBV infection), type , and severity of the disease upon admission and laboratory evaluation, where the serum levels of vitamin D were determined in patients with multiple sclerosis at diagnosis and compared with the rest of patients with other neurological diseases. The data was analyzed using the statistical analysis program (SPSS) and the variable was considered statistically significant when the significance level (P-Value) was less than (0.05).

Results : This study included 35 patients (9 males, 26 females, mean age 26.9 ± 6.6 years). The age group (20-29) recorded the most common cases among the study patients, with a rate of 74.3%. It was found that the average serum value of vitamin D in ng/ml in patients with multiple sclerosis (12.80), in Alzheimer's patients (18.31), in Parkinson's patients (20.99) and in dementia patients (21.75), while in other neurological diseases (35.01). The average value of vitamin D in patients with multiple sclerosis was lower than levels of vitamin D in patients with Alzheimer's, Parkinson's, dementia and the rest of patients with other neurological diseases, with a significant statistical difference P value < 0.0001. Although the average value of vitamin D in patients with Alzheimer's, Parkinson's and dementia was below adequate levels of vitamin D.

Conclusions : Low serum levels of vitamin D are independently associated with the development of multiple sclerosis, Alzheimer's, dementia, and Parkinson's disease.

Key words : Multiple sclerosis – Vitamin D – Alzheimer – Dementia – Parkinson - other neurological diseases**.**

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus University

Faculty of Medicine

Internal Medicine Department

Comparison of Serum Levels of Vitamin D in Patients with Multiple Sclerosis at Diagnosis with Patients with Other Neurological Disease

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Neurology

By

Anas Ayman Yassin

Supervisor

Prof. Ghassan Hamza

Faculty of Medicine – Damascus University

2022