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

عوز فيتامين B12 لدى مرضى التصلب اللويحي وعلاقته بمشعر العجز EDSS

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض الجهاز العصبي

إعداد طالبة الدراسات العليا:

عبير مأمون ياسمينة

بإشراف الأستاذ الدكتور:

محمد شحادة آغا

العام: 1447 هـ - 2025 م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وبقبولي:

- أن كل ما ينتج عن البحث والرسالة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو أي جزء منه نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية أو غيرها من وسائل النشر).
- ليس هناك أي جزء من هذه الرسالة اُقتُبِس من عمل علمي آخر، أو أُنجِز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة، أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع

عبير مأمون ياسمينة

كلمة شكر

قال الله تعالى في كتابه الكريم: "ومن يشكر فإنما يشكر لنفسه".

أتوجه أولاً بالشكر لله عزّ وجلّ الذي وفقني للوصول الى هذه المرحلة العلمية ، ومهد لي الطريق لأن أكون بينكم اليوم لأناقش رسالتي في الماجستير.

كما أنني أتوجه بالشكر والامتنان لكل من:

والدي العزيز ووالدتي الكريمة وإخوتي الأحباء الذين كانوا السند الأول لي في الوصول إلى ما وصلت إليه.

ولأصدقائي رفاق الدرب وزملائي ولجميع من ساندني وبادر بالدعم والتشجيع.

كما أتوجه بالشكر والامتنان لكل من **الأستاذ الدكتور محمد شحادة آغا** الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على رسالتي وقدم النصح والإرشاد لإتمامه بالشكل الأمثل **والأستاذ الدكتور غسان حمزة** الذي كان عوناً ومرشداً لنا طوال سنوات الاختصاص له منا أسمى آيات الشكر والامتنان، كما أتوجه بالشكر لجميع أعضاء الهيئة التدريسية والتعليمية في قسم العصبية في مشافي جامعة دمشق، والشكر موصول لأعضاء لجنة المناقشة الكرام على تفضلهم بقبول مناقشة رسالة الماجستير هذه.

فهرس المحتويات

فهرس الأشكال التوضيحية	VII
فهرس الجداول	VIII
قائمة المصطلحات	IX
ملخص البحث	X
الباب الأول: القسم التمهيدي	1
لمحة تاريخية	1
مقدمة البحث	2
المشكلة البحثية	4
تساؤلات البحث	4
الهدف من البحث	5
أهمية البحث ومبرراته	5
فرضيات البحث	5
محدوديات البحث وحدوده	5
منهج البحث وأدواته	6
الدراسات المرجعية وخلاصتها	6
مكونات البحث	7
الباب الثاني: الدراسة النظرية	8
الفصل الأول: التصلب اللويحي	8
أولاً: مقدمة	8
ثانياً: إمراضيات التصلب اللويحي	8
علم الأمراض pathology	11
ثالثاً: علم الاوبئة وعوامل الخطر Epidemiology and risk factors	12
رابعاً: تقييم وتشخيص التصلب اللويحي عند البالغين	15
4-1- التقييم Evaluation	15

2-4- التصوير بالرنين المغناطيسي	16
3-4- الاختبارات المساعدة	20
خامساً: التشخيص Diagnosis	25
1. معايير تشخيص ماكدونالد	25
2. التشخيص التفريقي للتصلب اللويحي	26
سادساً: التظاهرات السريرية ومسار وإنذار مرض التصلب اللويحي لدى البالغين	35
1-6- التصلب اللويحي الباكر Prodromal MS	35
2-6- المتلازمة المعزولة شعاعياً Radiology isolated syndrome	36
3-6- المتلازمة المعزولة سريرياً Clinically isolated syndrome	36
الموجودات السريرة المميزة لمرض التصلب اللويحي	36
أنماط التصلب اللويحي Multiple sclerosis phenotypes	37
شدة المرض وتطوره Disease severity and progression	38
مقاييس الإعاقة disability measures	40
سابعاً: علاج الهجمات الحادة لمرض التصلب اللويحي عند البالغين	43
1-7- العلاج الأولي بالستيروئيدات القشرية	43
2-7- العلاج البديل بهرمون قشر الكظر Alternative therapy with ACTH	44
3-7- علاج الهجمة المعندة Treatment of refractory relapse	44
ثامناً: العلاج الأولي المعدل لمرض التصلب العديد الهاجع الناكس لدى البالغين	45
العوامل المؤثرة عللا اختيار العلاج المعدل لسير المرض	47
الفصل الثاني: فيتامين B12	50
أولاً: المصادر الغذائية والكميات الموصى بها Dietary source and RDI	50
ثانياً: امتصاص فيتامين b12 وتخزينه في الجسم Vitamine b12 absorption and body stores	50
ثالثاً: الأدوار الفزيولوجية physiologic roles	52
رابعاً: أسباب نقص فيتامين ب12 causes of vitamine b12 defeicency	54
خامساً: التظاهرات السريرية لنقص فيتامين ب 12	59

سادساً: تشخيص عوز b12	62
سابعاً: علاج نقص فيتامين ب12	67
الباب الثالث: الدراسة العملية	74
الفصل الأول	75
أولاً: أهداف البحث وأهميته ومبرراته	75
أهداف البحث	75
أهمية البحث ومبرراته	75
ثانياً: منهج البحث	75
مكان دراسة البحث	75
نمط دراسة البحث	75
زمن دراسة البحث	75
حجم العينة	76
معايير الاشتمال	76
معايير الاستبعاد	76
خطة العمل بالبحث	76
استمارة البحث	78
ثالثاً: التقديرات الأخلاقية	79
نص الموافقة المستنيرة	79
رابعاً: تحليل البيانات	80
الاحصاء الوصفي statistical description	80
الاحصاء الاستدلالي statistical inferential	80
الفصل الثاني: النتائج والتحليل الاحصائي	81
الجزء الأول-التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة	81
الجزء الثاني-التحليل الاستدلالي	87
الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية	92

الفصل الرابع: الخاتمة	101
الخلاصة	101
المحددات	101
التوصيات والمقترحات	101
المراجع / Reference	102
Abstract	107

فهرس الأشكال التوضيحية

الشكل 1: النظرية المناعية في مرض التصلب اللويحي	10
الشكل 2: الآلية المرضية في التصلب اللويحي وزوال الميالين المنتشر	11
الشكل 3 و4: يوضحان تشارك عوامل متعددة في الآلية الإمراضية	14
الشكل 5: MRI يوضح توزع لويحات التصلب اللويحي في مناطق متعددة وتظهر التبعثر المكاني	17
الشكل 6: MRI يوضح توزع الآفات على الجسم الثفني بما يسمى أصابع داوسون	17
الشكل 7: MRI يظهر توزع آفات التصلب اللويحي في الحبل الرقبي	18
الشكل 8: MRI يوضح الثقوب السوداء black holes	20
الشكل 9: يوضح الشكل الترسيمي وجود الأشرطة قليلة النسائل في ال csf	22
الشكل 10: أشكال ترسيمية توضح الكمونات المحرضة البصرية	23
الشكل 11: شكل ترسيمي للتصوير المقطعي البصري	24
الشكل 12: بعض التشاخيص التفريقية للتصلب اللويحي	27
الشكل 13: MRI داء الأوعية الدموية الصغيرة	30
الشكل 14: MRI يظهر آفات التصلب اللويحي التي تشبه الورم وتسمى Tumifactive	31
الشكل 15: MRI يظهر التصلب اللويحي لبالو	31
الشكل 16: MRI يظهر توزع آفات ال ADEM	32
الشكل 17: MRI يوضح توزع آفات ال NMOSD	33
الشكل 18: MRI يوضح توزع آفات ال MOGAD	34
الشكل 19: MRI يوضح توزع آفات ال CLIPPERS في جذع الدماغ	35

الشكل 20: جدول يبين مقياس حالة الإعاقة كورتزكي Kurtzki disability	40
الشكل 21: مقياس حالة الإعاقة الموسع المعدل EDSS	41
الشكل 22: مقياس خطوات المرض التي يحددها المريض PDDS	41
الشكل 23: اختبار التصلب العديد الوظيفي المركب MSFC ومقارنته مع مقياس EDSS	42
الشكل 24: شكل ترسيمي يوضح امتصاص فيتامين B12 وتخزينه في الجسم	52
الشكل 25: يوضح التغيرات الضخمة في تكون الكريات عند وجود عوز فيتامين B12	53
الشكل 26: فرط التصبغات الجلدية التي شوهدت بعوز B12	61
الشكل 27: سبيل استقلاب الهوموسيستئين	66
الشكل 28: توزع عينة الدراسة حسب الجنس	81
الشكل 29: توزع عينة الدراسة حسب العمر	82
الشكل 30: توزع عينة الدراسة حسب نمط ال MS	83
الشكل 31: توزع عينة الدراسة حسب مشعر العجز EDSS	84
الشكل 32: توزع العينة حسب نسبة فيتامين B12	85
الشكل 33: توزع عينة الدراسة حسب عوز فيتامين B12	86
الشكل 34: شكل يوضح دراسة علاقة فيتامين B12 مع الجنس	86
الشكل 35: شكل يوضح دراسة علاقة فيتامين B12 مع العمر	88
الشكل 36: شكل يوضح دراسة علاقة فيتامين B12 مع نمط ال MS	90
الشكل 37: شكل يوضح دراسة علاقة فيتامين B12 مع مشعر العجز EDSS	91

فهرس الجداول

الجدول 1: توزع العينة حسب الجنس	81
الجدول 2: توزع العينة حسب العمر	82
الجدول 3: توزع العينة حسب النمط السريري ل MS	83
الجدول 4: توزع العينة حسب مشعر العجز EDSS	84
الجدول 5: توزع المرضى حسب نسبة فيتامين ب12	85

الجدول 6: توزع العينة حسب عوز فيتامين ب12	86
الجدول 7: توزع نسبة فيتامين ب12 حسب الجنس	87
الجدول 8: توزع نسبة فيتامين ب12 حسب العمر	88
الجدول 9: توزع نسبة فيتامين ب 12 حسب نمط ال MS	89
الجدول 10: توزع نسبة فيتامين ب12 حسب مشعر العجز EDSS	90
الجدول 11: جدول المقارنة مع الدراسات العالمية	97

قائمة الاختصارات والمصطلحات

الاختصار	الكلمة/ الجملة باللغة الانكليزية	الترجمة باللغة العربية
EDSS	The Expanded Disability Status Scale	مقياس حالة الإعاقة الموسع المعدل
CCSVI	Chronic cerebrospinal venous insufficiency	قصور العود الوريدي للسائل الدماغي الشوكي
NAWM	Normal-appearing white matter	المادة البيضاء ذات المظهر الطبيعي
NAGM	Normal appearing gray matter	المادة الرمادية ذات المظهر الطبيعي
MOGAD	myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease	المرض المرتبط بأجسام مضادة لغليكوبروتين الخلايا الدبقية قليلة التغصنات
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	اضطراب طيف التهاب النخاع والعصب البصري
AQP4	Aquaporin-4	أكوابورين

غليكوبروتين ميالين الخلايا قليلة التغصنات	Myelin-oligodendrocyte glycoprotein	MOG
التصوير المقطعي البصري	Optical coherence tomography	OCT
التهاب الدماغ والنخاع المنتشر الحاد	Acute disseminated encephalomyelitis	ADEM
التهاب الخلايا اللمفاوية المزمن مع تعزيز حول الأوعية الدموية الجسرية المستجيبة للستيروئيدات	Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids	CLIPPERS
المتلازمة المعزولة شعاعياً	Radiologically isolated syndrome	RIS
المتلازمة المعزولة سريرياً	Clinically isolated syndrome	CIS
مقياس خطوات المرض التي يحددها المريض	Patient Determined Disease Steps	PDDS
اختبار التصلب العديد الوظيفي المركب	Multiple Sclerosis Functional Composite	MSFC
العلاج المعدل للمرض	Disease modifying therapy	DMt
فصادة البلازما	Plasma exchange	PLEX

ملخّص البحث

خلفية البحث: يُعد مرض التصلب اللويحي مرضاً مزمناً يتصف بآليته الالتهابية والمزيلة للنخاعين للجملة العصبية المركزية، والمرتبطة بدرجات مختلفة من الأذية المحورية والعصبية. ويعتبر مرضاً ذي آليات إمراضية معقدة، فعلى الرغم من التقدم الهائل في اكتشاف عوامل الخطر الوراثية والبيئية، تظل الآلية التي تساهم بها هذه العوامل بالإصابة بهذا المرض غير معروفة إلى حد كبير حتى الآن، لكن فهم هذه الآليات قد يؤدي إلى اكتشاف السبل الإمراضية وبالتالي التوصل إلى علاجات أكثر نوعية.

من جانب آخر فإن مجموعة فيتامينات B تلعب دوراً اساسياً كعوامل أنزيمية مساعدة في الجملة العصبية، بشكل خاص B1, B6, B12 التي تساهم بشكل أساسي في حماية صحة الجهاز العصبي. وتظهر أهميتها في ارتباط عوزها بالإصابة بعدد من الأمراض العصبية وأيضاً قد يحسن إعطاؤوها بعض الأعراض حتى بدون وجود عوز مثبت. يلعب فيتامين B12 والذي يُعرف ب الكوبالامين دوراً بنيوياً ووظيفياً هاماً في الجملة العصبية المركزية والمحيطية ويؤدي عوزه إلى إزالة الميالين، يتبعه تنكس محوري يؤدي بالنهاية إلى أذية غير عكوسة، حيث له دور في تركيب الحمض النووي للخلايا قليلية التغصنات المنتجة للميالين ودور في تركيب الميالين. يؤدي عوز فيتامين B12 إلى أعراض سريرية مشابهة لما يُرى لدى مرضى التصلب اللويحي وبالتالي فإن هذه الدراسة تهدف إلى تقييم العلاقة المثيرة للجدل بين عوز فيتامين B12 ومرض التصلب اللويحي.

هدف البحث: يهدف إلى دراسة وجود أو عدم وجود علاقة بين عوز فيتامين ب12 والإصابة بمرض التصلب اللويحي. وعلاقته بمشعر العجز EDSS

المواد والطرائق: أجريت دراسة مقطعية مستعرضة في مشفيي المواساة والوطني الجامعيين، وشملت 55 مريضاً مشخصين سابقاً أو تم تشخيصهم بالتصلب اللويحي حديثاً وفق معايير ماكدونالد، تم معايرة فيتامين ب12 المصلي بعد التأكد من معايير الاشتمال وتقييم مشعر العجز لدى المرضى وفق مشعر EDSS. وأجري التحليل الاحصائي وفق برنامج SPSS.

النتائج: شملت الدراسة 55 مريضاً: 25 مريض ذكر بنسبة 45.5% و 30 أنثى بنسبة 54.5%، بلغ متوسط أعمار المرضى 31 سنة (تراوحت الأعمار بين 18 و 56). 85.5% من المرضى من النمط RRMS، 10.9% من نمط SPMS، و 3.6% من نمط PPMS. بلغ متوسط مشعر العجز لدى المرضى 2.38 والمتوسط الحسابي لفيتامين ب 12 352 pg/ml، حيث بلغ عدد المرضى الذين لديهم عوز B12 11 مريض بنسبة 20%، وذوو القيمة الحدية 20 مريض بنسبة 36.4%، أما ذوو القيمة الطبيعية فبلغ عددهم 24 مريض بنسبة 43.6%، وبذلك تبين عدم وجود علاقة بين نسبة فيتامين ب 12 و الجنس، العمر، نمط ال MS، ومشعر العجز EDSS

الخلاصة: مقارنة مع بعض الدراسات السابقة لم تُظهر دراستنا وجود علاقة بين عوز فيتامين ب12 والتصلب اللويحي، وبالتالي حالياً لا يوجد لحد الآن استطباب سريري لإعطاء مكملات غذائية كعلاج فعال للتصلب اللويحي.

الكلمات المفتاحية: التصلب اللويحي، فيتامين ب12، مشعر العجز.

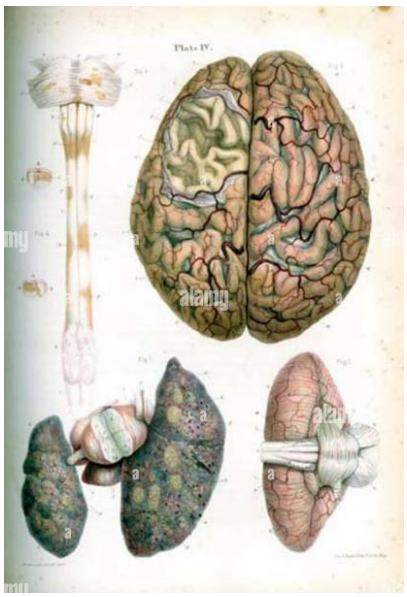
الباب الأوّل: القسم التمهيدي

لمحة تاريخية:

إن تاريخ مرض التصلب المتعدد (MS) طويل الأمد وقديم تمتد لأكثر من قرن من الزمان. حتى السنوات الأولى من القرن التاسع عشر اعتمد الأطباء على الخرافات والإشاعات وحكمة القدماء لرعاية المرضى. لم يفهم أطباء القرن التاسع عشر ما رأوه وسجلوه، لكن الرسومات من عمليات التشريح التي أجريت في وقت مبكر من عام 1838 تظهر بوضوح ما نعرفه اليوم باسم مرض التصلب المتعدد.(1)

في عام 1868، قام جان مارتن شاركو أستاذ علم الأعصاب في جامعة باريس والذي أطلق عليه لقب "أبو علم الأعصاب"، بفحص امرأة شابة تعاني من رعشة لم يسبق له أن رآها من قبل. وقد لاحظ مشاكلها العصبية الأخرى بما في ذلك الكلام غير الواضح وحركات العين غير الطبيعية وقارنها بمرضى آخرين. وعندما توفيت فحص دماغها ووجد الندوب أو "اللويحات" المميزة لمرض التصلب المتعدد.

في العقود الأخيرة من القرن التاسع عشر، أدرك الأطباء الرائدون في العالم أن التصلب المتعدد كان مرضاً محدداً. تم التعرف على مرض التصلب المتعدد في إنجلترا بواسطة الدكتور ويليام موكسون في عام 1873، وفي الولايات المتحدة بواسطة الدكتور إدوارد سيجوين في عام 1878. وبحلول نهاية القرن، كان الكثير مما يمكن تعلمه عن مرض التصلب المتعدد من خلال الملاحظة الدقيقة معروفاً: أن المرض أكثر شيوعاً بين النساء منه بين الرجال، وأنه ليس وراثياً بشكل مباشر، وأنه يمكن أن ينتج العديد من الأعراض العصبية المختلفة.



مقدمة البحث:

- يُعد مرض التصلب اللويحي مرضاً مزمناً يتصف بآليته الالتهابية المزيلة للنخاعين للجملة العصبية المركزية، والمرتبطة بدرجات مختلفة من الأذية المحورية والعصبية. يتظاهر عادةً بأعراض وعلامات عصبية بؤرية ناكسة تحت حادة التي تتحسن (على الأقل إلى حد ما) خلال عدة أسابيع أو أشهر. قد يتظاهر المرض بداية (بشكل قليل إلى حدٍّ ما) أو يتطور (بشكل أكثر شيوعاً) إلى تدهور تدريجي مستمر في الوظائف العصبية التي تؤثر بشكل شائع على الحركة، ووظيفة المثانة والإدراك. (2)

- ويعتبر التصلب اللويحي مرضاً ذو آليات إمراضية معقدة، فعلى الرغم من التقدم الهائل في اكتشاف عوامل الخطر الوراثية والبيئية، تظل الآلية التي تساهم بها هذه العوامل في الإصابة بهذا المرض غير معروفة إلى حد كبير حتى الآن، لكن فهم هذه الآليات قد يؤدي إلى اكتشاف السبل الإمراضية وبالتالي التوصل إلى علاجات أكثر نوعية. (3)

- مما لاشك فيه أن الآليات المناعية والالتهابية هما محورا الآلية الإمراضية للتصلب اللويحي، ولا يزال هناك جدل فيما إذا كان الالتهاب هو الحدثية البدئية أو هو استجابة ثانوية لعامل إنتاني غير معروف لحد الآن أو تنكس بدئي في الجملة العصبية المركزية. (4)

- على الرغم أن هذا المرض لا يملك بعض الخصائص النموذجية للمرض المناعي الذاتي إلا أن أغلب الباحثين يعتقدون أن اكتساب الخلايا المناعية الذاتية التفاعل القدرة على الدخول ومهاجمة غمد النخاعين في الجملة العصبية المركزية هي الحدثية الإمراضية البدئية. (5)

- هنالك مقياس خاص يدعى The Expanded Disability Status Scale (EDSS) تم تطويره من قبل طبيب أعصاب يدعى John Kurtzke عام 1983 والذي يعتبر طريقة لتحديد الإعاقة لدى مرضى التصلب اللويحي ورصد التغيرات في درجة العجز مع مرور الوقت، وهذا المشعر يستخدم على نطاق واسع لدى هؤلاء المرضى وفي التجارب السريرية. (6)

- من جانب آخر فإن مجموعة فيتامينات B تلعب دوراً اساسياً كعوامل أنزيمية مساعدة في الجملة العصبية، بشكل خاص B1, B6, B12 التي تساهم بشكل أساسي في حماية صحة الجهاز العصبي. وتظهر أهميتها في ارتباط عوزها بالإصابة بعدد من الأمراض العصبية وأيضاً قد يحسن إعطاؤها بعض الأعراض حتى بدون وجود عوز مثبت. (7)

- يلعب فيتامين B12 والذي يُعرف ب الكوبالامين دوراً بنيوياً ووظيفياً هاماً في الجملة العصبية المركزية والمحيطية ويؤدي عوزه إلى إزالة الميالين، يتبعه تنكس محوري يؤدي بالنهاية إلى أذية غير عكوسة، حيث له دور في تركيب الحمض النووي للخلايا القليلة التغصنات المنتجة للميالين ودور في تركيب الميالين. (8)

- يحيط غمد الميالين بمحوار العديد من الأعصاب ويعمل كعازل كهربائي مما يسهل سرعة التوصيل، من خلال هذه المساهمة المهمة في تكوين الميالين فإنه يدعم بشكل كبير تجديد الأعصاب بعد الإصابة. (9)

- وبالتالي فإن عوز هذا الفيتامين يمثل مشكلة صحية هائلة، ومع ذلك تختلف الأعراض كثيراً في شدتها حيث يمكن أن تظهر كحالات خفيفة أو اضطرابات تهدد الحياة. (10) تشمل اضطرابات العوز العصبية على سبيل المثال لا الحصر التصلب المشترك تحت الحاد في الحبل الشوكي، والتهاب الأعصاب العديد، واعتلال النخاع، وضمور العصب البصري وتدهور في الوظائف الإدراكية المرتبطة بشكل أساسي بخلل إنتاج النواقل العصبية أو آفات الميالين أو زيادة مستويات حمض الهوموسيستيئين والميتيل مالونيك أسيد. (11)

- يؤدي عوز فيتامين B12 إلى أعراض سريرية مشابهة لما يُرى لدى مرضى التصلب اللويحي وبالتالي فإن هذه الدراسة تهدف إلى تقييم العلاقة المثيرة للجدل بين عوز فيتامين B12 ومرض التصلب اللويحي.

المشكلة البحثية:

إن طبيعة العلاقة بين التصلب اللويحي وفيتامين B12 غير واضحة لحد الآن، حيث يُقترح العديد من المستويات التداخلية. قد يكون الارتباط نتيجة تشارك اضطرابات مناعية ذاتية أو قد يعكس تزايد الحاجة لفيتامين B12 لإصلاح الميالين.

تساؤلات البحث:

هل يوجد علاقة بين نسبة مستوى فيتامين B12 في المصل والإصابة بمرض التصلب اللويحي؟

وما تأثير مستوى فيتامين B12 على مشعر العجز EDSS ؟ (الموضح في الشكل التالي)

EDSS indicates expanded disability status scale; MS indicates multiple sclerosis.

الهدف من البحث:

الهدف الأساسي:

ما تزال هناك دراسات وفرضيات مختلفة حول الآلية الإمراضية للتصلب اللويحي، وما تزال الدراسات العالمية غير كافية لتحديدها، يهدف بحثنا إلى دراسة العلاقة بين عوز فيتامين B12 والإصابة بمرض التصلب اللويحي وبالتالي مساهمته في الآلية الإمراضية.

الهدف الثانوي:

دراسة العلاقة بين نسبة فيتامين ب12 وأنماط التصلب اللويحي، والمقارنة حسب الجنس والعمر، وعلاقته مع مشعر العجز

أهمية البحث ومبرراته:

يصيب هذا المرض الفئة العمرية الأكثر إنتاجاً في المجتمع فهو (في الغالب) يتظاهر في العقدين الثاني والثالث من العمر وما يتركه من عقابيل جسدية ونفسية واستعرافية لديهم، ومما لاشك فيه هنالك دور هام للعوامل البيئية والأعواز الغذائية في الآلية الإمراضية، وفي حال كشفت دراستنا عن وجود انتشار لعوز فيتامين B12 لدى هؤلاء المرضى فإن التدبير سهلاً ومهماً لمنع حدوث العجز الدائم.

فرضيات البحث:

يوجد علاقة بين نقص فيتامين B12 والإصابة بمرض التصلب اللويحي.

يرتبط مقدار نقص B12 بنسبة العجز لدى المرضى وفق مقياس EDSS.

محدوديات البحث وحدوده:

صعوبة إجراء التحليل المصلي للفيتامين بسبب عدم توافره الدائم في المشفى وعدم قدرة جميع المرضى لإجراء التحليل في مخابر خارجية، وأيضاً الاستعمال العشوائي لمكملات فيتامين ب12 دون تحليل سابق مما يؤثر على النتائج المخبرية وبالتالي صعوبة جمع العينات وإمكانية إدخالها في الدراسة.

الحدود المكانية: شملت مستشفيي الوطني والمواساة الجامعيين.

الحدود الزمانية: خلال عام واحد بدءاً من كانون الثاني/2023 ولغاية كانون الثاني 2024.

الحدود المنهجية: معايرة فيتامين B12 لدى المرضى المستوفيين لمعايير الاشتمال وحساب نسبة العجز لديهم وفق مشعر EDSS.

منهج البحث وأدواته:

تُجرى على مرضى التصلب اللويحي المراجعيين لمشفيي الوطني والمواساة الجامعيين دراسة مقطعية مستعرضة cross sectional study، حيث يتم معايرة فيتامين B12 لديهم وتحديد نسبة العجز وفق مقياس EDSS وتحديد نمط التصلب

اللويحي لديهم وإدخالهم وفق معايير الاشتمال وإعطائهم فكرة كاملة عن الدراسة وأخذ الموافقة المستنيرة، ثم تُجمع البيانات وتُحلل.

الدراسات المرجعية وخلاصتها:

هنالك العديد من الدراسات التي تناولت العلاقة بين التصلب اللويحي وعوز B12 وهناك نتائج مختلفة ولحد الآن ما زالت العلاقة موضع جدل.

1. ففي دراسة case control أجريت عام 2012 في إيران تمت فيها تقييم مستويات B12 عند مرضى التصلب اللويحي ومقارنتها مع الشواهد، وكانت نتيجتها عدم وجود علاقة بين تركيز فيتامين B12 والإصابة بالمرض وكذلك بالنسبة لمشعر العجز EDSS. (12)
2. دراسة أخرى من نمط case control أجريت عام 2013 في إيران أيضاً تضمنت مقارنة المستويات المصلية لفيتامين B12 والهوموسيستئين والفوليك أسيد كانت نتيجتها وجود نقص في مستويي كل من فيتامين B12 والفوليك أسيد وارتفاع في الهوموسيستئين لدى مرضى التصلب اللويحي مقارنة بمثيلاتها لدى الشواهد. بالنسبة لمشعر العجز EDSS لوحظ ارتفاعه عند وجود مستويات منخفضة من فيتامين B12 و B9 ومستويات مرتفعة من الهوموسيستئين لكن دون أهمية إحصائية.(13)
3. دراسة أخرى meta-analysis and case control أجريت في الصين عام 2019 أيضاً تم فيها معايرة المستويات المصلية لفيتامين B12 و B9 و الهوموسيستئين كانت نتيجتها مشابهة للدراسة السابقة.(14)

مكونات البحث

يتكون البحث من ثلاثة أبواب، وفي نهاية البحث أُدرجت المراجع التّي اعتمدنا عليها في دراستنا:

- **الباب الأول:** القسم التمهيدي والدراسات المرجعية.
- **الباب الثاني:** القسم النظري، ليكون لدى القارئ إلمام عن فكرة الدراسة، ويتألف من فصلين:
  - **الفصل الأوّل:** التصلب اللويحي
  - **الفصل الثاني:** فيتامين B12

- **<u>الباب الثالث:</u>** الدراسة العملية التي اتُّبِعت للوصول إلى النتائج، ويتألف من أربعة فصول، لكلٍّ محتواه كالآتي:

- **الفصل الأوّل:** يحوي هدف البحث ومواد البحث وطرائقه (تصميم الدراسة وعينة البحث ومعايير الاشتمال والاستبعاد وطرائق العمل)، فضلاً عن الدراسة الإحصائية المتّبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستبانة التي استُخدمت في الدراسة.
- **الفصل الثاني:** يحوي النتائج الإحصائيّة التي توصلت إليها الدراسة.
- **الفصل الثالث:** يحوي مناقشة النتائج ومقارنتها مع نتائج الدراسات المرجعية.
- **الفصل الرابع:** يحوي خلاصة النتائج ومحددات الدراسة والتوصيات.

الباب الثاني: الدراسة النظريّة

الفصل الأول: التصلب اللويحي

<u>أولاً: مقدمة:</u>

يعد التصلب اللويحي أشيع الأمراض الالتهابية المناعية الذاتية المزيلة للنخاعين التي تصيب الجملة العصبية المركزية، يتميز مرضياً بوجود مناطق متعددة البؤر من إزالة الميالين مع فقدان الخلايا الدبقية القليلة التغصنات وتندب الخلايا الدبقية النجمية،

كما أن إصابة المحاور العصبية هي سمة مرضية بارزة وخاصة في المراحل المتقدمة. هناك بعض السمات السريرية النموذجية لمرض التصلب اللويحي، لكن المرض له وتيرة متغيرة للغاية والعديد من الأشكال غير النموذجية.

يتظاهر المرض بشكل نموذجي عند شخص بالغ على شكل هجمة أو أكثر من اضطراب وظيفة الجملة العصبية المركزية مثل التهاب العصب البصري، أعراض/علامات إصابة السبل الطويلة، متلازمة جذع الدماغ، أو متلازمة الحبل الشوكي تليها شفاء جزئي على الأقل.

تتطور الأعراض عادة على مدار ساعات إلى أيام ثم تتراجع تدريجياً خلال الأسابيع إلى الأشهر التالية على الرغم من أن التحسن قد يكون غير كامل.

قد تكون الأعراض والعلامات إما أحادية البؤرة (متوافقة مع آفة واحدة) أو متعددة البؤر(متوافقة مع أكثر من آفة).

ثانياً: إمراضيات التصلب اللويحي:

التصلب العديد (اللويحي) هو اضطراب غير متجانس مع سمات سريرية ومرضية متغيرة تعكس سبل مختلفة لأذية الأنسجة، وإن الآليات المرضية الرئيسية التي تسبب المظاهر السريرية هي: الالتهاب، وإزالة الميالين، والتنكس المحوري. ومع ذلك لا يزال سبب المرض غير معروف.

النظرية الأكثر قبولاً على نطاق واسع هي أن التصلب العديد يبدأ كاضطراب مناعي ذاتي التهابي يسيطر فيه بداية الخلايا اللمفاوية ذاتية التفاعل. في وقت لاحق، يهيمن على المرض تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة والتنكس العصبي المزمن.(15)

2- 1- علم الأمراض المناعي:

هناك العديد من الأدلة تدعم الدور الهام وربما الأساسي للجهاز المناعي في تطور التصلب العديد. تتضمن المناعة الخلوية للتصلب العديد تفاعلات متغيرة بين الخلايا التائية والخلايا البائية والخلايا النخاعية ومجموعات الخلايا المناعية الإضافية. ترتبط الفعالية الالتهابية أيضاً بأذية الحاجز الوعائي الدماغي.

بالإضافة إلى ذلك، يرتبط خطر الإصابة بالتصلب العديد ببعض الأليلات من الفئة الأولى والثانية لمواضع معقد التوافق النسيجي الرئيسي التي تشارك في تنشيط الخلايا التائية وتنظيمها. وفي هذا الصدد، توجد الخلايا التائية التفاعلية مع الميالين

في لويحات التصلب العديد، والسائل النخاعي الشوكي والدوران الدموي المحيطي لمرضى التصلب العديد. وقد كان يُشتبه منذ فترة طويلة في أن المستضد الغريب، مثل الفيروس أو البكتيريا يوفر محفزاً مستضدياً للمناعة الذاتية للتصلب العديد من خلال المحاكاة الجزيئية. وقد تركز الاهتمام على فيروس إبشتاين بار بشكل أكبر.(16)

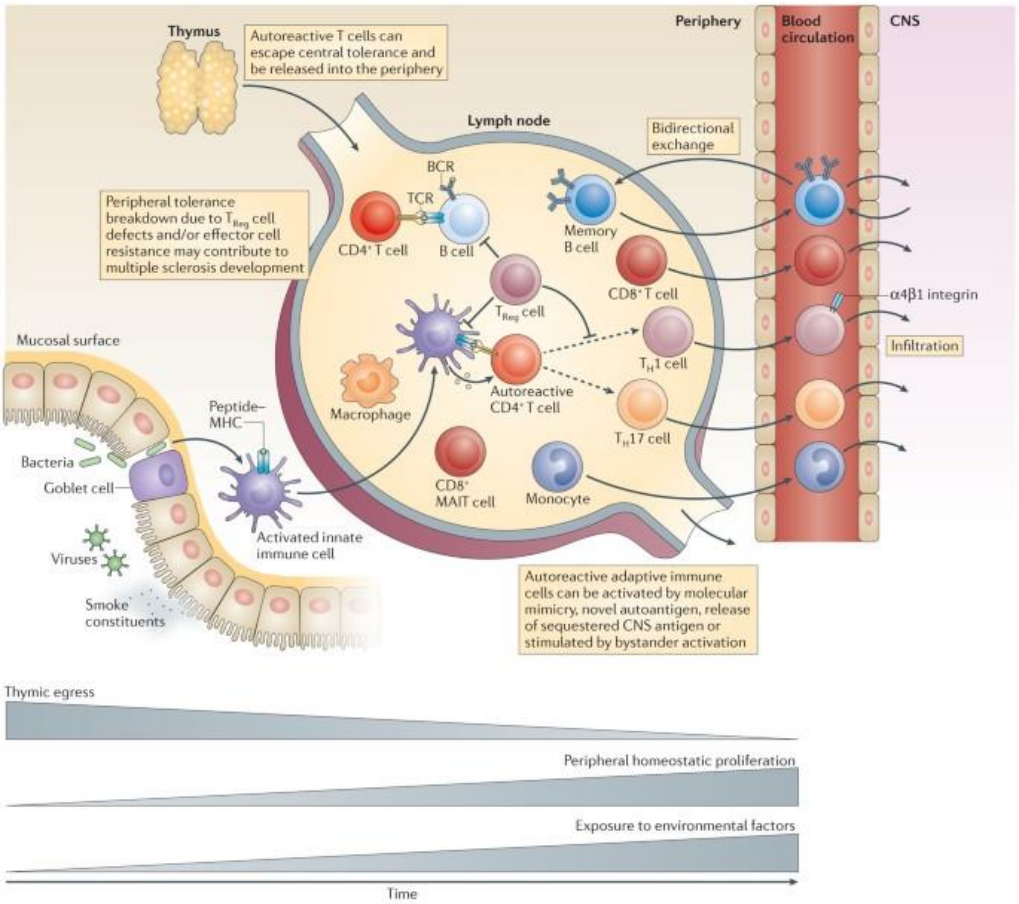
يحتوي السائل الدماغي الشوكي لمرضى MS على شرائط قليلة النسائل IGG و IGM من الغلوبولين المناعي الغير موجودة في مصل هؤلاء المرضى مما يدل على إنتاج أجسام مضادة بواسطة الخلايا البلازمية الخاصة بالمحور العصبي. بالإضافة إلى فقدان الميالين والخلايا القليلة التغصنات، فإن إصابة المحور العصبي هي سمة مرضية بارزة للويحات التصلب العديد. يتضمن تطور المرض مرحلة تنكسية من ضمور القشر وفقدان المحاور العصبية والتي لا يمكن أن نعزيها بالكامل إلى آليات المناعة أو الالتهاب.

تشير الأدلة العصبية المرضية إلى أن موت الخلايا الدبقية القليلة التغصنات، والذي ربما يحدث بسبب التأثير السام للفيروسات أو الغلوتامات، قد يكون الحدث الأساسي الذي يسبق الالتهاب في بعض الآفات التي تتشكل حديثاً على الأقل لدى المرضى المصابين بالتصلب العديد الهاجع الناكس. ومع ذلك، لا تزال أهمية موت الخلايا الدبقية القليلة التغصنات في التسبب في مرض التصلب العديد غير مؤكدة.

2- 2- النظريات البديلة:(17)

تشمل النظريات البديلة لمرض التصلب العديد ما يلي:

- آلية مناعية محتملة (ولكن ليس مناعية ذاتية) بسبب عدوى فيروسية مزمنة؛ ومع ذلك، بخلاف بعض الأدلة على الاختلافات في العدوى بفيروس إبشتاين بار، وهو عامل ممرض شائع، لم يتم ربط أي فيروس فريد بشكل ثابت بالتصلب العديد.
- آلية غير مناعية غير التهابية بسبب عملية تنكسية للخلايا الدبقية العصبية محددة وراثياً.
- إن قصور العود الوريدي للسائل الدماغي الشوكي المزمن (Chronic cerebrospinal venous insufficiency CCSVI)، الذي يتميز بتشوهات مزعومة في الأوردة الدماغية الشوكية تتداخل مع التصريف الوريدي من الدماغ، لم يتم تأكيده بأن له دور في التسبب في مرض التصلب العديد.



الشكل 1: يوضح النظرية المناعية في مرض التصلب اللويحي ومساهمة الخلايا المناعية المختلفة البائية والتائية في الآلية الإمراضية

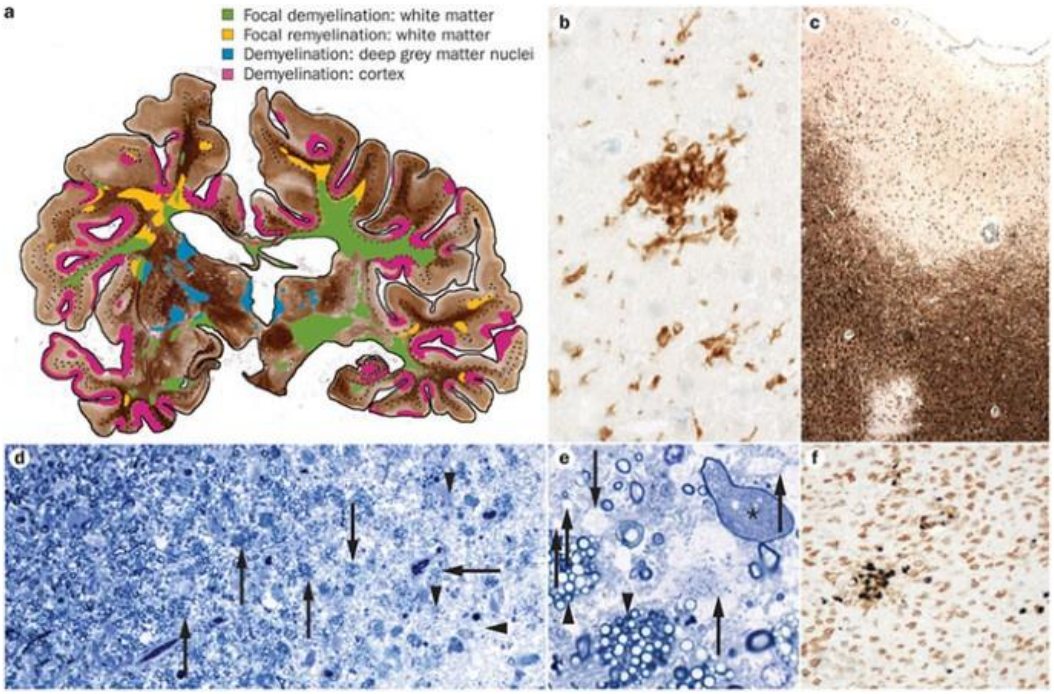
2- 3- علم الأمراض Pathology

إن السمة العصبية المرضية المميزة لمرض التصلب العديد هي وجود لويحات منزوعة الميالين بؤرية ضمن الجهاز العصبي المركزي، مصحوبة بدرجات متفاوتة من الالتهاب والتدبق، مع الحفاظ الجزئي على المحاور العصبية. تميل هذه الآفات إلى التواجد في العصبين البصريين والنخاع الشوكي وجذع الدماغ والمخيخ والمادة البيضاء المجاورة للقشر وحول البطينات.

بالإضافة إلى ذلك، يمكن أيضاً العثور على الآفات منزوعة الميالين في الجسم الثفني والمادة الرمادية القشرية.

يمكن أن تكون الإصابة المحورية سمة مرضية بارزة للويحة التصلب العديد، لكن ليس في المرحلة الحادة.

على الرغم من اعتباره بشكل تقليدي مرضاً لآفات المادة البيضاء البؤرية، إلا أن طيف أمراض التصلب العديد يُفهم الآن على أنه يشمل مجموعة أوسع من الأذيات، بما في ذلك الأذية المنتشرة لما يسمى بالمادة البيضاء ذات المظهر الطبيعي (normal-appearing white matter NAWM) والمادة الرمادية ذات المظهر الطبيعي (normal-appearing gray matter NAGM) في التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) ، وكلاهما مرتبط بفقدان تدريجي لحجم الدماغ. تم العثور على إزالة الميالين القشرية الالتهابية في 38 بالمائة من حالات التصلب العديد المبكرة التي أثبتتها الخزعة.(18)



الشكل 2: يوضح الشكل الآلية المرضية في التصلب اللويحي وزوال الميالين المنتشر في المادة البيضاء والرمادية والقشر

ثالثاً: علم الأوبئة وعوامل الخطر Epidemiology and risk factors

من بين اضطرابات الجهاز العصبي المركزي، يعد التصلب العديد السبب الأكثر شيوعاً للإعاقة الدائمة لدى الشباب، بصرف النظر عن الرضوض. يؤثر التصلب العديد على الإناث أكثر من الذكور ويتراوح متوسط عمر بداية التصلب العديد من 28 إلى 31 عاماً في دراسات مختلفة؛ وعادةً ما يصبح المرض السريري واضحاً بين سن 15 إلى 45 عاماً، على الرغم من أن

البداية السريرية نادراً ما تحدث في وقت مبكر مثل السنوات الأولى من العمر أو في وقت متأخر مثل العقد السابع، متوسط عمر البداية يكون أبكر بضع سنوات للإناث عنه للذكور . (19)

يبدأ التصلب العديد الهاجع الناكس بسن أبكر، بمتوسط 25 إلى 29 عاماً؛ وقد يتحول هذا إلى تصلب متعدد مترقي بشكل ثانوي في متوسط عمر 40 إلى 49 عاماً. يبلغ متوسط عمر بداية التصلب العديد المترقي منذ البدء 39 إلى 41 عاماً.

دعماً لوجود أساس مناعي ذاتي محتمل للتصلب العديد، لاحظت بعض الدراسات ولكن ليس كلها أن مرضى التصلب العديد هم أكثر عرضة من الأشخاص الأصحاء للإصابة باضطرابات المناعة الذاتية الأخرى. كانت أكثر حالات المناعة الذاتية انتشاراً التي حددتها المراجعة المنهجية هي الصدفية وأمراض الغدة الدرقية (7.7 و6.4 في المائة على التوالي). كما أشارت النتائج إلى أن التصلب العديد مرتبط بزيادة محتملة في خطر الإصابة بأمراض الأمعاء الالتهابية والتهاب العنبة والفقاع.

بالإضافة إلى ذلك، فإن المرضى الذين يعانون من اضطرابات المناعة الذاتية الأخرى هم أكثر عرضة للإصابة بالتصلب العديد.

3- 1- الاستعداد الجيني: هناك أكثر من 200 من الأشكال العديدة مرتبطة بالتصلب اللويحي في دراسات مختلفة. من بين أقوى ارتباطات الخطر تلك الخاصة ببعض الأليلات من الفئة الأولى والثانية من معقد التوافق النسيجي الرئيسي (MHC)، وخاصة موضع HLA-DRB1 .(20)

3- 2- العوامل البيئية: يبدو أن العوامل البيئية تلعب دوراً رئيسياً في تحديد خطر الإصابة بالتصلب العديد. وتشمل هذه العوامل العدوى الفيروسية، وخط العرض الجغرافي ومكان الولادة، والتعرض لأشعة الشمس ومستويات فيتامين دال وغيرها.

3- 3- العدوى الفيروسية: تدعم المقالات وجود حافز معدي محتمل للجهاز المناعي كمحفز للتصلب العديد أكثر من دعمها لأي تأثير من اللقاحات. على الرغم من ارتباط العديد من الفيروسات بالتصلب العديد، فقد تركز الاهتمام على فيروس إبشتاين بار (EBV)

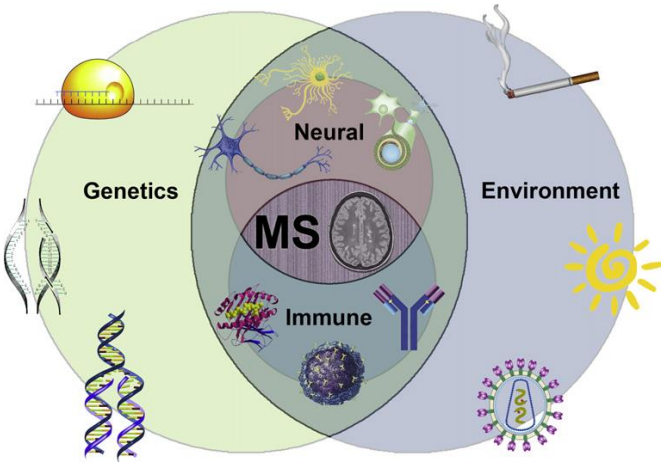
3- 4- العوامل الجغرافية: يختلف معدل الإصابة بالتصلب العديد وانتشاره جغرافياً. وتشمل المناطق ذات التردد العالي في العالم (انتشار 60 لكل 100000 أو أكثر) كل من أوروبا وجنوب كندا وشمال الولايات المتحدة ونيوزيلندا وجنوب شرق أستراليا.(22)

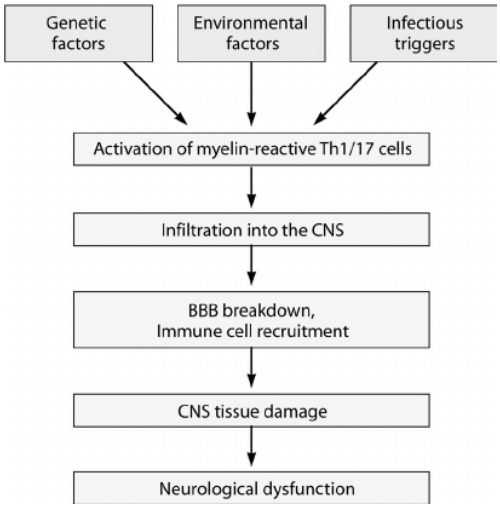
هناك ارتباط موثق جداً بين خطوط العرض وانتشار التصلب العديد، مع زيادة انتشار التصلب العديد من الجنوب إلى الشمال.

3- 5- أشعة الشمس وفيتامين د: أحد التفسيرات المقترحة للارتباط المحتمل بين التصلب العديد وخط العرض هو أن التعرض لأشعة الشمس قد يكون وقائياً، إما بسبب تأثير الأشعة فوق البنفسجية أو فيتامين د. وقد وجدت عدد من الدراسات علاقة عكسية بين التعرض لأشعة الشمس أو التعرض للأشعة فوق البنفسجية أو مستويات فيتامين د في المصل وخطر الإصابة بالتصلب العديد أو انتشاره، بينما أظهرت دراسات أخرى أن هذه العوامل مرتبطة عكسياً بنشاط مرض التصلب العديد في المرضى المصابين حقاً.(23)

3- 6- اللقاحات: نظراً لأن التسبب في مرض التصلب العديد يُعتقد أنه ينطوي على الجهاز المناعي، فقد تم طرح فرضية مفادها أن تحفيز الجهاز المناعي (على سبيل المثال لقاح) قد يؤدي إلى الإصابة بالمرض. ومع ذلك، فشلت العديد من الدراسات في إظهار أي ارتباط إيجابي بين اللقاحات والتصلب العديد.

أيَد ملخص للأدلة المنشورة (حتى يناير 2001) سلامة اللقاحات لدى مرضى التصلب العديد، ولم تجد دراسة حالات وشواهد لاحقة أي ارتباط بين العديد من اللقاحات المختلفة وتطور التصلب العديد و/أو التهاب العصب البصري.(24)





الشكل 3 و الشكل 4: يوضحان تشارك عوامل متعددة في الآلية الإمراضية للتصلب اللويحي

رابعاً: تقييم التصلب اللويحي عند البالغين Evaluation of multiple sclerosis in adults

4- 1- التقييم Evaluation :

يبدأ تقييم التصلب اللويحي المشتبه به بالقصة السريرية المفصلة والفحص السريري، ويجب أن يُستفسر بشكل خاص عن احتمالية حدوث هجمات سابقة مع أعراض وسمات مميزة لإزالة الميالين الالتهابية في الجهاز العصبي المركزي.

ما لم يوجد مضاد استطباب، يجب أن يخضع جميع المرضى الذين يتم تقييمهم للتصلب اللويحي على الأقل لتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) للدماغ والحبل الشوكي بدون أو مع الحقن. يمكن أن يكون تصوير العصب البصري بالرنين المغناطيسي المخصص مفيداً للتشخيص في المرضى الذين يعانون من متلازمة معزولة سريرياً، وأولئك الذين يعانون من أعراض سريرية غير نموذجية (على سبيل المثال، التهاب العصب البصري غير النموذجي والمعزول)، واستبعاد التشاخيص التفريقية الأخرى مثل اضطرابات طيف التهاب العصب البصري والنخاع الشوكي (NMOSD) أو المرض المرتبط بأجسام مضادة لجليكوبروتين الخلايا الدبقية القليلة التغصنات(MOGAD) .

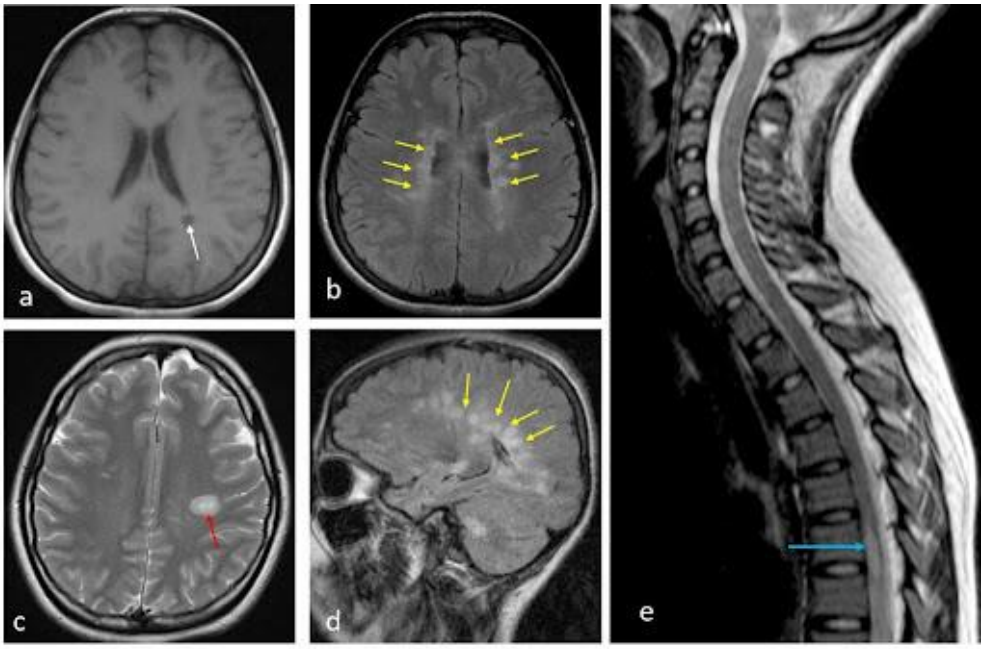
بالنسبة للمرضى الذين لديهم تظاهر نموذجي ولا يوجد لديهم أدلة سريرية كافية أو أدلة تصوير بالرنين المغناطيسي لتأكيد تشخيص التصلب اللويحي وفقاً لمعايير ماكدونالد (انظر "معايير تشخيص ماكدونالد" أدناه)، يمكن استخدام اختبارات إضافية

للأشرطة القليلة النسائل الخاصة بالسائل الدماغي الشوكي عن طريق البزل القطني (انظر "تحليل السائل النخاعي والأشرطة القليلة النسائل" أدناه)، والكمونات البصرية المُحرَضة (انظر "الكمونات البصرية" أدناه)، و/أو التصوير المقطعي البصري (انظر "التصوير المقطعي البصري" أدناه) لدعم التشخيص، على الرغم من أن التصوير المقطعي البصري ليس جزءاً من معايير التشخيص الرسمية.

قد يكشف الفحص العصبي عن نتائج متوافقة مع هجمات إزالة الميالين السابقة أو الحالية في الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك التهاب العصب البصري (على سبيل المثال، العيب الحدقي الوارد النسبي، عدم إشباع الألوان، فقدان البصر)، اضطرابات حركة العين (على سبيل المثال، شلل الحملقة بين النوى، الرأرأة الدورانية)، علامات العصبون المحرك العلوي (على سبيل المثال، الشُناج، اشتداد المنعكسات، علامة بابنسكي)، الرنح، اضطراب المشية، فقدان الحس النصفي، أو فقدان الحس الثنائي و/أو تنميل الأطراف بسبب إصابة في الحبل الشوكي.

4- 2- التصوير بالرنين المغناطيسي:

إن التصوير بالرنين المغناطيسي هو الاختبار المفضل لدعم التشخيص السريري للتصلب اللويحي، وإن معايير ماكدونالد التشخيصية للتصلب اللويحي تتضمن متطلبات محددة على ال MRI لإظهار التبعثر الزماني والمكاني للآفات (الشكل5).

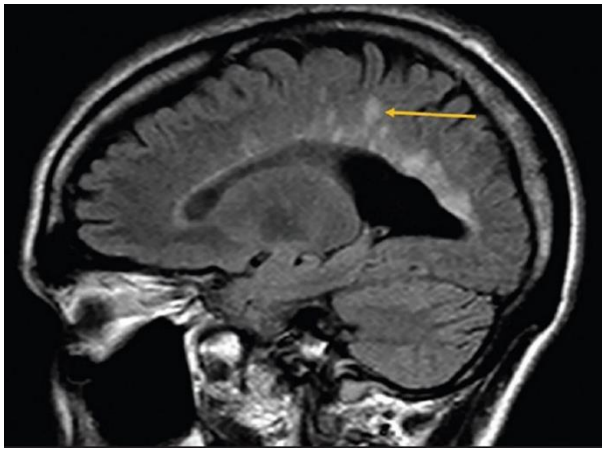


الشكل 5: يوضح توزع لويحات التصلب اللويحي في مناطق متعددة وتظهر التبعثر المكاني.

خصائص الآفة :

عادةً ما توجد الآفات البؤرية المشاهدة بالرنين المغناطيسي والتي تشير إلى التصلب اللويحي في مناطق معينة من المادة البيضاء، مثل المناطق المحيطة بالبطينات والمجاورة للقشر، والجسم الثفني، والمناطق تحت الخيمة (خاصة الجسر والمخيخ) والحبل الشوكي (يفضل الجزء الرقبي) ، وعادةً ما يكون لهذه الآفات مظهر بيضاوي.

تتميز آفات التصلب العديد حول البطينات بترتيبها بزاوية قائمة على الجسم الثفني كما لو أنها تشع من هذه المنطقة؛ وعند عرضها على المقاطع السهمية، يشار إليها باسم أصابع داوسون Dawson fingers (الشكل 6).

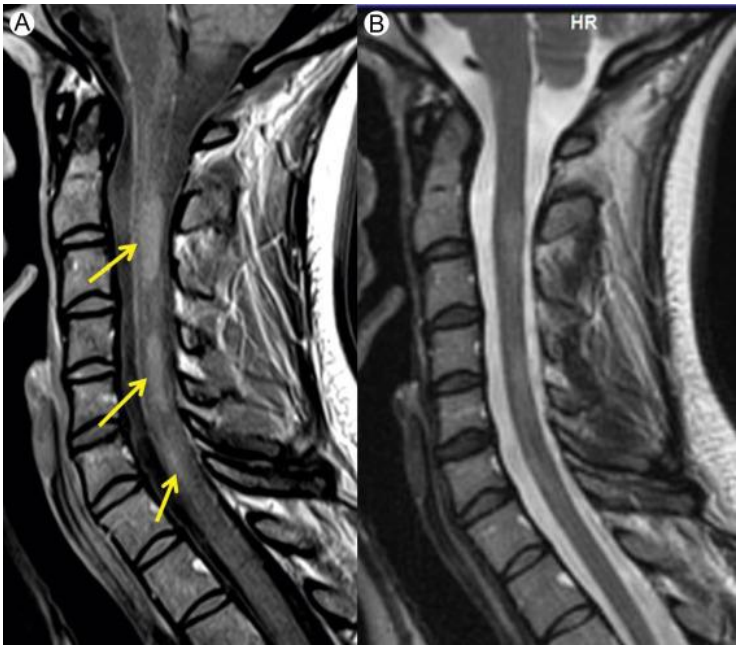


الشكل 6: يوضح توزع الآفات على الجسم الثفني بما يسمى أصابع داوسون

تصوير الحبل الشوكي بالرنين المغناطيسي:

ترتبط آفات الحبل الشوكي النموذجية للتصلب اللويحي بالخصائص التالية في التصوير بالرنين المغناطيسي (الشكل 7):

- توذم بسيط أو معدوم في الحبل الشوكي.
- ارتفاع إشارة واضح في تسلسلات الزمن الثاني في التصوير بالرنين المغناطيسي والتي يمكن رؤيتها في مستويين (على سبيل المثال، المحوري والسهمي)
- حجم لا يقل عن 3 مم ولكن أقل من شدفتين فقريتين في الطول.
- تشغل جزءاً فقط من الحبل الشوكي في المقطع العرضي وتقع عادةً في الجزء الظهري الجانبي من الحبل.
- بؤرية (أي محدد بوضوح في تسلسلات T2).



الشكل 7: يظهر توزع آفات التصلب اللويحي في الحبل الرقبي

4- 3- الاختبارات المساعدة Ancillary tests

1. تحليل السائل الدماغي الشوكي والأشرطة القليلة النسائل:

لا يُعد البزل القطني شرطاً لتشخيص التصلب اللويحي لدى المرضى الذين يعانون من أعراضه الكلاسيكية وسماته على التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ، ولكن يمكن استخدامه للمساعدة في زيادة الثقة التشخيصية في الحالات التالية:

- عندما يعاني المرضى من متلازمة معزولة سريرياً تشير إلى التصلب اللويحي والتي تحقق المعايير الشعاعية للتبعثر المكاني ولكن ليس الزماني؛ تقبل معايير ماكدونالد اكتشاف الأشرطة القليلة النسائل الخاصة بالسائل الدماغي الشوكي كبديل للتبعثر الزماني.
- بالنسبة للمرضى الذين يعانون من متلازمة معزولة سريرياً ولديهم نتائج التصوير بالرنين المغناطيسي التي لا تحقق معايير ماكدونالد للتبعثر المكاني (أي التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ يُظهر عدم وجود آفات أو القليل منها)، عندها يمكن لتقييم السائل الدماغي الشوكي بحثاً عن أشرطة قليلة النسائل من الغلوبولين المناعي ج (IgG) أن يساعد في تحسين تقدير خطورة الترقي إلى التصلب اللويحي.
- عندما تختلف التظاهرات السريرية عن المتلازمة المعزولة سريرياً النموذجية، بما في ذلك النمط المترقي منذ البدء.
- عندما تكون التظاهرات السريرية، الشعاعية أو المخبرية غير نموذجية للتصلب اللويحي.
- لدى الفئات الذين يكون التصلب اللويحي أقل شيوعاً بينهم، بما في ذلك الأطفال وكبار السن.

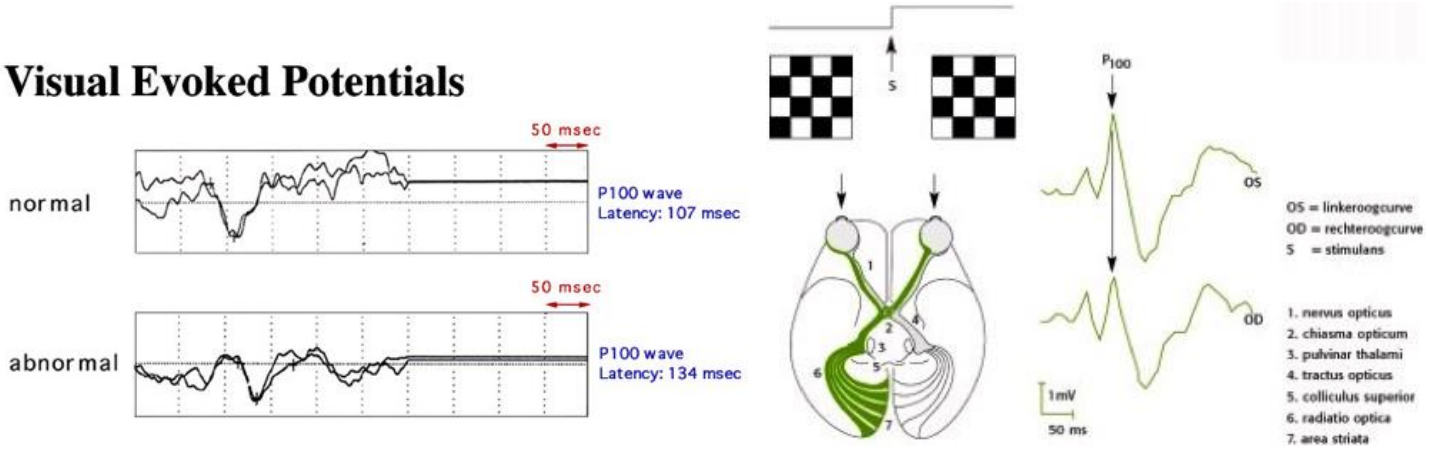
يكون مظهر السائل الدماغي الشوكي وضغطه طبيعيين في التصلب العديد، ويكون إجمالي عدد الكريات البيضاء طبيعياً في حوالي ثلث المرضى، ويتجاوز 15 خلية/ميكرولتر في ثلث آخر، ونادراً ما يتجاوز 50 خلية/ميكرولتر (وهي النتيجة التي يجب أن تثير الشكوك حول سبب آخر للأعراض).

2. الكمونات المحرضة Evoced potential:

الكمونات المحرضة هو السيالات الكهربائية التي يتم توليدها في الجهاز العصبي المركزي عن طريق التنبيه المحيطي لعضو حسي، ويتم استخدام الكمونات المحرضة للكشف عن وظيفة الجهاز العصبي المركزي غير الطبيعية وغير السريرية. إن اكتشاف آفة تحت سريرية في موقع بعيد عن منطقة الخلل السريري يدعم تشخيص التصلب العديد متعدد البؤر. قد تساعد الكمونات

المحرضة أيضاً في تحديد الموقع التشريحي للآفة في مناطق لا يمكن رؤيتها بسهولة عن طريق التصوير (على سبيل المثال العصبين البصريين، الحبال الظهرية).

يجب استبعاد الاضطرابات العينية أو الشبكية قبل عزوالكمونات المحرضة البصرية غير الطبيعية إلى إزالة الميالين في المسارات البصرية (الشكل 10).



الشكل 10: أشكال ترسيمية توضح الكمونات المحرضة البصرية

3. التصوير المقطعي البصري Optical coherence tomography OCT:

يوفر التصوير المقطعي البصري طريقة غير جراحية لتصوير الشبكية بدقة عالية، ويمكن استخدامه لقياس سمك طبقة الألياف العصبية الشبكية، والتي تنقص في معظم المرضى (85 بالمائة) المصابين بالتهاب العصب البصري. يؤدي إزالة الميالين من العصب البصري أو السبيل البصري إلى التنكس الرجعي لمحاوير طبقة الألياف العصبية الشبكية غير المغمدة بالنخاعين، ويصبح فقدان طبقة الألياف العصبية الشبكية واضحاً باستخدام التصوير المقطعي البصري بعد حوالي ثلاثة أشهر من التهاب العصب البصري.

4. اختبار الأجسام المضادة الذاتية:

يُعد اختبار الأجسام المضادة الذاتية للأكوابورين من نمط igg (AQP4 IGG) والأجسام المضادة الذاتية للغليكوبروتين الخلايا الدبقية القليلة التغصنات (MOG–IgG) مناسباً للمرضى الذين يعانون من زوال الميالين الحادة في الجهاز العصبي المركزي عندما تكون السمات السريرية أو التصويرية أو المخبرية غير نموذجية لمرض التصلب اللويحي.

خامساً: التشخيص Diagnosis

التشخيص في المقام الأول تشخيص سريري. القصة السريرية والفحص السريري هما الأكثر أهمية لوضع التشخيص والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) هو الاختبار المفضل لدعم التشخيص السريري.

- **معايير تشخيص ماكدونالد McDonald diagnostic criteria:**

تنطبق معايير ماكدونالد لتشخيص مرض التصلب اللويحي – كما تم تنقيحها في عام 2017– في المقام الأول على المرضى الذين يعانون من متلازمة معزولة سريرياً نموذجية التي تمثل بداية مرض التصلب اللويحي الهاجع الناكس. (25)

يمكن أيضاً تطبيق معايير ماكدونالد على المرضى الذين يعانون من أعراض عصبية مترقية بشكل مخاتل توحي مع التصلب اللويحي المترقي منذ البدء.

لكن على الرغم من أنها مفيدة عندما يُشتبه في تشخيص مرض التصلب اللويحي سريرياً، إلا أن معايير ماكدونالد ليست مخصصة للتفريق بين مرض التصلب اللويحي والحالات العصبية الأخرى.

ما الذي يحدد النوبة attack؟

تُعرَّف نوبة (هجمة) التصلب اللويحي وفقاً لمعايير ماكدونالد بأنها هجمة سريرية أحادية الطور مع أعراض يبلغ عنها المريض ونتائج موضوعية نموذجية للتصلب اللويحي، تعكس حدثاً التهابياً بؤرياً أو متعدد البؤر لإزالة الميالين في الجهاز العصبي المركزي، تتطور بشكل حاد أو تحت حاد لمدة 24 ساعة على الأقل مع أو بدون تعافي، وفي غياب الحمى أو العدوى.

إن مصطلح الهجمة والنكس والتفاقم –عندما تكون الهجمة الأولى– والمتلازمة المعزولة سريرياً (CIS) هي مرادفات بذات المعنى.

أكثر الهجمات الأولية شيوعاً هي اضطرابات حسية وضعف حركي وشكايات بصرية (إما فقدان البصر أحادي الجانب أو الشفع).

ما هو الدليل السريري الموضوعي؟

يجب تأكيد هجمة التصلب اللويحي من خلال الدليل السريري الموضوعي، أي وجود خلل في الفحص العصبي أو التصوير (على سبيل المثال التصوير بالرنين المغناطيسي أو التصوير المقطعي البصري)، أو الاختبار العصبي الفزيولوجي (مثل الكمونات البصرية المحرضة) التي تتوافق مع الموقع التشريحي الذي تشير إليه أعراض الهجمة الحالية أو السابقة. على سبيل المثال، يجب تأكيد نوبة سابقة من ضعف الرؤية الأحادي المؤلم المحدود ذاتياً والمتوافق مع التهاب العصب البصري من خلال اكتشاف شحوب القرص البصري أو عيب حدقي وارد نسبي أو ارتفاع إشارة العصب البصري على الزمن الثاني T2 في التصوير بالرنين المغناطيسي، أو ترقق طبقة الألياف العصبية الشبكية على التصوير المقطعي البصري، أو تطاول زمن الكمون P100 في الكمونات المحرضة بصرياً.

التشخيص التفريقي للتصلب اللويحي:

يشمل عدداً من الاضطرابات الالتهابية والوعائية والانتانية والوراثية والحبيبومية وغيرها من الاضطرابات التي تؤدي إلى إزالة الميالين (الشكل 12)، وذلك يعتمد على الموجودات السريرية. يقتصر التشخيص التفريقي على حالة شاب بالغ عانى من هجمتين أو أكثر من اضطرابات وظائف الجهاز العصبي المركزي مع تعافي جزئي على الأقل وموجودات نموذجية في تصوير الرنين المغناطيسي.

تنشأ صعوبات التشخيص لدى المرضى الذين يعانون من أعراض غير نموذجية وهجمات أحادية الطور وترقي للمرض، والذين هم إما أصغر سناً أو أكبر سناً، ويفتقرون إلى موجودات نوعية في تصوير الرنين المغناطيسي.

يخلق المرض أحادي الطور مع أعراض يمكن إرجاعها إلى موقع واحد في الجهاز العصبي المركزي تشخيصاً تفريقياً واسعاً يشمل الأورام أو الحوادث الوعائية أو الانتانات. قد تؤدي الطبيعة غير العادية لبعض الأعراض الحسية والصعوبة التي يواجهها المرضى في وصف مثل هذه الأعراض إلى تشخيص خاطئ.

يتم تشخيص التصلب اللويحي إذا تم استيفاء معايير ماكدونالد ولم يكن هناك تفسير أفضل للأعراض السريرية.

يتم تشخيص التصلب اللويحي المحتمل إذا تم الاشتباه في التصلب اللويحي بموجب متلازمة معزولة سريرياً CIS ولكن معايير ماكدونالد لم يتم استيفاؤها تماماً.

لا يكون التشخيص تصلباً لويحياً إذا كان هناك تشخيص آخر يفسر العرض السريري بشكل أفضل.

Table 3. Conditions Potentially Confused with Multiple Sclerosis

Disease	*Examples*
Central and peripheral nervous system disease	
Degenerative disease	Amyotrophic lateral sclerosis, Huntington disease
Demyelinating disease	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, progressive multifocal leukoencephalopathy
Infection	Human immunodeficiency virus infection, Lyme disease, mycoplasma, syphilis
Inflammatory disease	Behçet syndrome, sarcoidosis, Sjögren syndrome, systemic lupus erythematosus
Structural disease	Arteriovenous malformation, herniated disk, neoplasm
Vascular disease	Cerebrovascular accident, diabetes mellitus, hypertensive disease, migraine, vasculitis
Genetic disorder	Leukodystrophy, mitochondrial disease
Medication and illicit drug effects	Alcohol, cocaine, isoniazid, lithium, penicillin, phenytoin (Dilantin)
Nutritional deficiency	Folate deficiency, vitamin B_{12} deficiency, vitamin E deficiency
Psychiatric disease	Anxiety, conversion disorder, somatization

الشكل 12: بعض التشاخيص التفريقية للتصلب اللويحي

الرايات الحمراء للتصلب اللويحي:

تشمل السمات التي يجب أن تنبه الطبيب إلى احتمالية الإصابة بأمراض أخرى غير التصلب اللويحي (أي العلامات الحمراء) ما يلي: (26)

- قصة عائلية لأعراض عصبية غير التصلب اللويحي.

- أعراض عصبية غير نوعية و/أو موجودات فحص عصبي لا يمكن تحديد موقعها بسهولة في الجهاز العصبي المركزي (على سبيل المثال التعب المعزول).
- بدء التظاهر فوق الحاد (أي العجز الذي يصل للحد الأقصى في دقائق إلى ساعات).
- أعراض قصيرة الأمد (أي دقائق إلى ساعات).
- أمراض السحايا الرقيقة.
- علامات تخريش سحائي و/أو الصداع.
- اعتلال الدماغ.
- سمات قشرية بارزة مثل الحبسة أو متلازمة الإهمال.
- اضطرابات استعرافية مترقية أو رنح مترقي.
- التهاب العصب البصري الشديد مع ضعف التعافي.
- التهاب العصب البصري الثنائي المتزامن أو شبه المتزامن.
- شلل الأعصاب المحركة للعين الثابت أو المتموج.
- اعتلال الأعصاب القحفية العديد أو فقد السمع.
- التهاب النخاع المستعرض الكامل و/أو آفة الحبل الشوكي الممتدة طولياً في التصوير بالرنين المغناطيسي.
- آفات محددة في الحبل الشوكي فقط مع غياب علامات للمرض فوق الثقبة الكبرى.
- استمرار ألم ظهري بارز.
- أعراض وعلامات متكررة يمكن أن تُعزى إلى موقع تشريحي واحد.
- مرض سريع الترقي.
- فشل في الهجوع.
- أعراض مرض جهازي مثل فقدان الوزن والحمى والتعرق الليلي.

<u>المتلازمات المعزولة سريرياً:</u>

المتلازمة المعزولة سريرياً CIS هي هجمة واحدة أحادية الأعراض متوافقة مع التصلب اللويحي (على سبيل المثال التهاب العصب البصري، أو متلازمة جذع الدماغ أو متلازمة النخاع الشوكي) لا تفي بالمعايير التشخيصية للتصلب اللويحي ولكنها قد تكون الهجمة الأولى له.

التشخيص التفريقي لمتلازمة CIS والمتلازمة المعزولة شعاعياً التي تشير إلى التصلب اللويحي هو في الأساس نفس التشخيص التفريقي للتصلب العديد ويشمل عدداً من الاضطرابات الالتهابية والوعائية والانتانية والوراثية والحبيبومية وغيرها. متلازمة CIS ليست بالضرورة مرضاً مختلفاً عن التصلب اللويحي، بل غالباً ما تكون مقدمة له.

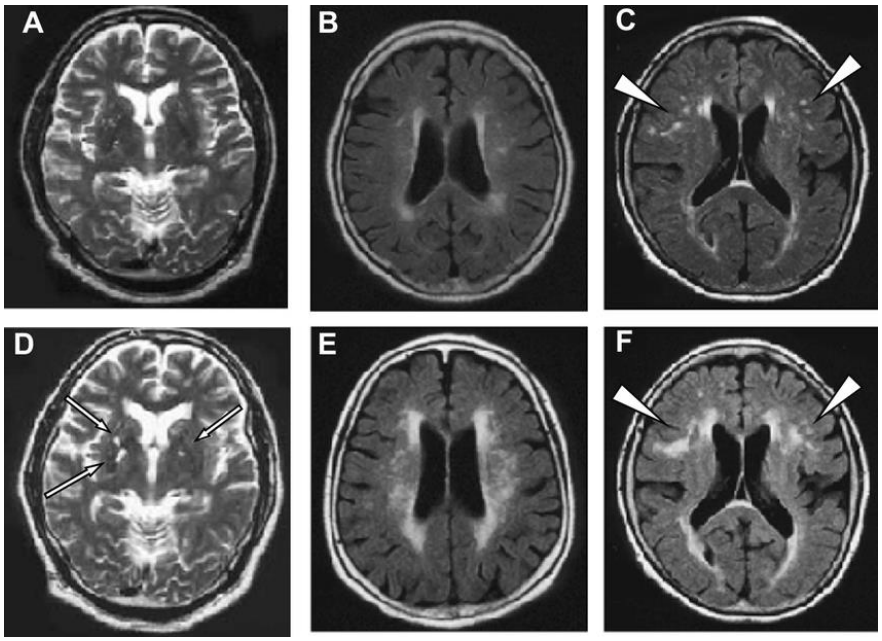
آفات الجهاز العصبي المركزي العديدة:

الخطأ الشائع هو المبالغة في تفسير الآفات العديدة عالية الإشارة في تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي على أنها تمثل تصلب لويحي في غياب الأعراض السريرية المتوافقة مع التشخيص، ومن المؤسف أنه ليس من غير المألوف أن يتم علاج المرضى الذين تم تشخيصهم خطأً بالعلاجات المعدلة لسير المرض. وبشكل عام، من المرجح أن يكون الإفراط في تشخيص التصلب اللويحي مشكلة أكبر من عدم التشخيص.

قد تسبب بعض الأمراض الالتهابية أو الانتانية في الجملة العصبية المركزية آفات متعددة البؤر مع أو بدون السير الهاجع الناكس، ولكن هذه الحالات لا تظهر عموماً كهجمة مميزة للتصلب اللويحي، تتضمن القائمة ما يلي:

- أمراض الأوعية الدموية الصغيرة (الشكل 13) وخاصة في المرضى الأكبر سناً الذين يعانون من عوامل الخطر الوعائية
- الشقيقة.
- الذئبة الحمامية الجهازية، والتي يمكن أن تظهر كمتلازمة عصبية ناكسة قبل وضوح المظاهر الجهازية.
- داء جوغرن.
- التهاب الشرايين العديد العقدي.
- متلازمة بهجت.
- السفلس.
- أمراض فيروس الروتا.

- اعتلال الشرايين الدماغية ذات الوراثة الجسدية السائدة مع اقفارات تحت قشرية واعتلال المادة البضاء الدماغية (CADASIL).
- متلازمة سوساك Susac syndrome، وهي اعتلال الأوعية الدقيقة النادر الذي يتميز بثلاثية اعتلال الدماغ وانسداد الشرايين الشبكية الفرعية وفقدان السمع.



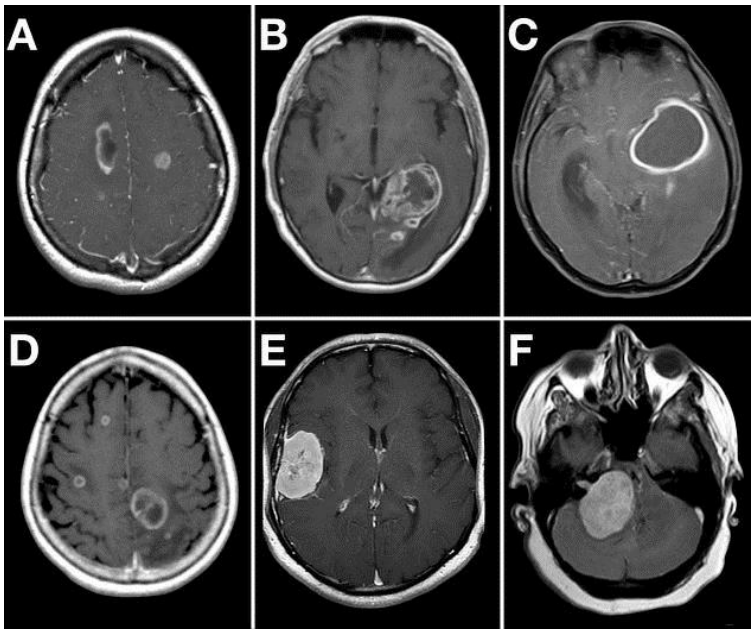
الشكل 13: داء الاوعية الدموية الصغير من التشاخيص التفريقية لبؤر التصلب اللويحي

آفات إزالة النخاعين المتورمة Tumefactive demyelination:

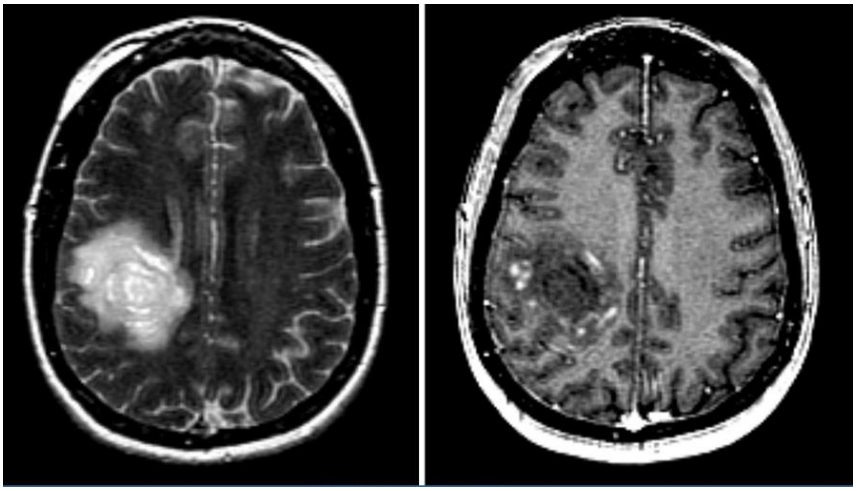
هي نوع حاد من أنواع التصلب اللويحي يشبه الورم (الشكل 14)، حيث يتظاهر بآفات حادة كبيرة (>2 سم) وغالباً ما تكون محاطة بوذمة أو تعزيز حلقي، قد يكون هناك تأثير كُتلي مع انضغاط للبطين الجانبي المجاور وانحراف للخط الناصف. على الرغم من عدم وجود إجماع بشأن التسمية، فقد تم تسمية هذا النوع من مرض إزالة الميالين الالتهابي بالتصلب العديد المتورم tumefactive MS أو مرض ماربورغ Marburg disease أو النوع المتغير variant .

التصلب المركزي لبالو Balóconcentric sclerosis (الشكل 15) هو المصطلح المفضل لدى البعض لوصف الآفات ذات الطبقات المتحدة المركز في المادة البيضاء الدماغية والتي لها مظهر حلزوني يشبه حلقة البصل.

التظاهرات السريرية في مثل هؤلاء المرضى متغيرة، فقد تكون طفيفة جداً حتى في المريض الذي لديه آفة ضخمة، بينما يمكن رؤية التخليط أو اضطرابات الساحة البصرية أو الشلل النصفي أو الحبسة أو متلازمة الإهمال في مريض آخر مصاب بآفة لا تبدو مختلفة عن السابقة.



الشكل 14: لاحظ آفات التصلب اللويحي التي تشبه الورم وتسمى tumefactive MS



الشكل 15: التصلب المركزي لبالو Balóconcentric sclerosis

سادساً: التظاهرات السريرية ومسار وإنذار مرض التصلب اللويحي لدى البالغين:

6- 1- التصلب اللويحي الباكر prodromal MS

يفترض مفهوم المرحلة الباكرة من مرض التصلب اللويحي أن الأعراض والعلامات السريرية المبكرة غير المحددة تسبق الأعراض والعلامات النموذجية للتصلب اللويحي التي تمكن من التشخيص، وهو مفهوم جديد نسبياً لم يتم تعريفه أو وصفه بالكامل، ومع ذلك، فإن المرحلة الباكرة من مرض التصلب اللويحي مدعومة بأدلة تشير إلى أن الأفراد الذين سيصابون بالتصلب اللويحي لديهم انتشار متزايد للمشاكل الصحية والموجودات السريرية غير المحددة التي تسبق ظهور الأعراض الواضحة للمرض بما يقارب 5 إلى 10 سنوات مقارنة بالأشخاص الأصحاء المتطابقين معهم في العمر والذين لا يصابون بالتصلب اللويحي. (28)

وقد وجدت هذه الدراسات زيادة في استخدام خدمات الرعاية الصحية (الاستشفاء، وزيارات الأطباء، والأدوية الموصوفة) وتدهور الصحة العقلية ومجموعة متنوعة من الشكاوى الجسدية، وتراجع الأداء الإدراكي وانخفاض حالات الحمل، وزيادة مستويات سلاسل الخيوط العصبية الخفيفة في المصل، وهي علامة بيولوجية للإصابة العصبية.

نظراً لأن الأعراض والموجودات السريرية المرتبطة بالتصلب اللويحي الباكر غير محددة، فإن التقييم بالتصوير ليس ضرورياً في غياب العلامات النوعية للتصلب اللويحي.

6- 2- المتلازمة المعزولة شعاعياً Radiologically isolated syndrome

هي حالات من التصلب اللويحي يتم تعريفها من خلال الموجودات المكتشفة صدفةً في التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ أو النخاع الشوكي والتي تشير بشدة إلى التصلب اللويحي لدى مريض يفتقر إلى أي قصة مرضية أو أعراض أو علامات للمرض. بحكم التعريف، تم الحصول على التصوير بالرنين المغناطيسي لحالة غير ذات صلة مثل الصداع أو الرضوض، في إحدى المراجعات، كانت العوامل الرئيسية التي تنبأت بالتحول من متلازمة معزولة شعاعياً إلى التصلب العديد المحدد سريرياً هي الجنس الذكري والعمر الأصغر (أقل من 37 عاماً) وآفات الحبل الشوكي على التصوير بالرنين المغناطيسي. (29)

6- 3- المتلازمة المعزولة سريرياً Clinically isolated syndrome

المتلازمة المعزولة سريرياً (CIS) هي أول هجمة سريرية تشير إلى التصلب اللويحي، أو قد تكون أول هجمة من التصلب العديد إذا أكد التقييم أن المريض يستوفي المعايير التشخيصية للمرض، وفي هذه الحالة يتم إعادة تصنيفه على أنه تصلب لويحي هاجع ناكس. (30)

- **الموجودات السريرية المميزة لمرض التصلب اللويحي:**

لا توجد موجودات سريرية نوعية للتصلب اللويحي، ولكن بعضها مميز للغاية لهذا المرض. تشمل التظاهرات الشائعة فقدان الإحساس في الأطراف أو جانب واحد من الوجه، التهاب العصب البصري (فقدان البصر أحادي الجانب وعادة ما يكون مصحوباً بفقدان رؤية الألوان والألم مع حركات العين)، ضعف حركي حاد أو شبه حاد، وازدواج الرؤية الثنائية غالباً مع شلل الحملقة بين النوى، واضطراب المشية ومشاكل التوازن، وعلامة ليرميت (أحساس يشبه الصدمة الكهربائية تسري على طول الظهر و/أو الأطراف عند ثني الرقبة)، الدوار، ومشاكل المثانة، وترنح الأطراف، والتهاب النخاع المستعرض الجزئي الحاد والألم.

قد تكون الأعراض والعلامات إما أحادية البؤرة (متوافقة مع آفة واحدة) أو متعددة البؤر (متوافقة مع أكثر من آفة).

من الممكن حدوث أعراض ناجمة عن متلازمات قشرية مثل الحبسة أو اضطرابات الساحة البصرية، على الرغم من أنها غير شائعة، ومن المرجح أن ترتبط هذه الأعراض بمنطقة واسعة من الالتهاب، تسمى التصلب العديد المتورم tumefactive MS، بسبب ميله إلى تقليد الأورام سواء من الناحية السريرية أو الشعاعية.

- **أنماط التصلب اللويحي Multiple sclerosis phenotypes**

1. التصلب اللويحي الهاجع الناكس Remitting Relapsing MS :هو النوع الأكثر شيوعاً عند بداية المرض وخاصة عند الشباب، ويمثل 85 إلى 90 في المائة من الحالات. (31)

يتميز بهجمات محددة بوضوح مع الشفاء التام أو غير التام، هناك ترقي ضئيل للمرض بين الهجمات، على الرغم من أنها بحد ذاتها قد تترك إعاقة والتي يمكن أن تكون شديدة في بعض الأحيان. عادة ما تصل الأعراض والعلامات المرتبطة بالهجمة إلى ذروتها في غضون أيام إلى أسابيع تليها فترة هجوع حيث تختفي الأعراض والعلامات إلى حد متفاوت. تم تحديد

الحد الأدنى لمدة الهجمة 24 ساعة، على الرغم من أن معظمها أطول بكثير، الأعراض السريرية ذات المدة الأقصر أقل احتمالية لأن تعكس وجود آفة جديدة أو امتداد لحجم الآفة السابقة، وتعد الهجمات الشديدة التي تؤدي إلى الإعاقة الدائمة نادرة .ويستمر هذا النمط من المرض بالتفاقم حتى في غياب الهجمات، ويقال بعد ذلك أن المرض يتحول إلى النمط المترقي الثانوي.

2. التصلب اللويحي المترقي بشكل ثانوي Secondary Progressive MS:

يتميز التصلب اللويحي المترقي بشكل ثانوي بمسار مرضي أولي هاجع ناكس يتبعه تدهور تدريجي مع أو بدون هجمات عرضية وهجوع طفيف وتسطح للأعراض.

يتراوح متوسط وقت الانتقال من النمط الهاجع الناكس إلى النمط المترقي بشكل ثانوي من 10 إلى 39 عاماً بعد ظهور المرض، تشير الدراسات إلى أن متوسط الوقت اللازم للانتقال قد ارتفع منذ أوائل العقد الأول من القرن الحادي والعشرين لأن عدد المرضى الذين يتحولون إلى المرحلة التقدمية الثانوية قد انخفض، وربما يرجع ذلك جزئياً إلى الاستخدام الأكبر للأدوية المناسبة المعدلة لسير المرض (DMT).

ومع ذلك، بين المجموعة الفرعية من المرضى الذين يتحولون إلى النمط المترقي بشكل ثانوي، فإن متوسط الوقت اللازم لتشخيصه هو حوالي 10 سنوات من بداية النمط الهاجع الناكس.

لا توجد معايير ثابتة لتحديد متى يتحول التصلب اللويحي الهاجع الناكس إلى المترقي بشكل ثانوي، ويتم تشخيصه بشكل تراجعي، وبالتالي قد يمثل هذا النمط تظاهر متأخر بالتقدم الصامت بدلاً من مرحلة مرضية مميزة.

3. التصلب اللويحي المترقي منذ البدء Primary Progressive MS:

يتسم هذا النمط بالتراكم التدريجي للإعاقة منذ بداية المرض؛ وقد تحدث فترات ثبات عرضية أو تحسنات طفيفة مؤقتة أو انتكاسات حادة، وكلها تتفق مع التعريف. يمثل ما يقارب من 10% من حالات التصلب اللويحي لدى البالغين عند بداية المرض.

بناءً على أوجه التشابه بين التصلب اللويحي المترقي منذ البدء والتصلب اللويحي المترقي بشكل ثانوي يشتبه بعض الخبراء في أن التصلب المترقي منذ البدء يمثل النمط المترقي بشكل ثانوي حيث كانت مرحلة الهجمات الأولية صامتة أو دون سريرية.

يبلغ متوسط العمر عند بداية المرض حوالي 40 عاماً وهو أكبر بحوالي 10 سنوات من متوسط عمر المرضى الذين يعانون من النمط الهاجع الناكس. تشير بعض الأدلة إلى أن التصلب اللويحي يترقى في أكثر من 60 بالمائة من المرضى عندما يكون البداية بعد سن 40 عاماً، وعلى عكس النمط الهاجع الناكس يحدث هذا النمط بالتساوي بين الذكور والإناث.

يتم تشخيص التصلب اللويحي المترقي منذ البدء اعتماداً فقط على القصة والسير السريري، ولا توجد موجودات شعاعية أو بالفحص السريري تميز هذا النمط عن النمط الهاجع الناكس.

- **شدة المرض وتطوره Disease severity and progression**

السير السريري والإعاقة العصبية الناتجة عن التصلب الويحي متغيرة بدرجة كبيرة ويختلف تأثير المرض على أي فرد وفقاً لعدة مقاييس بما في ذلك شدة العلامات والأعراض، وتواتر الهجمات ومعدل التدهور والإعاقة المتبقية. من وجهة نظر المريض فإن تدهور الإعاقة بمرور الوقت هو على الأرجح القضية الأكثر أهمية.

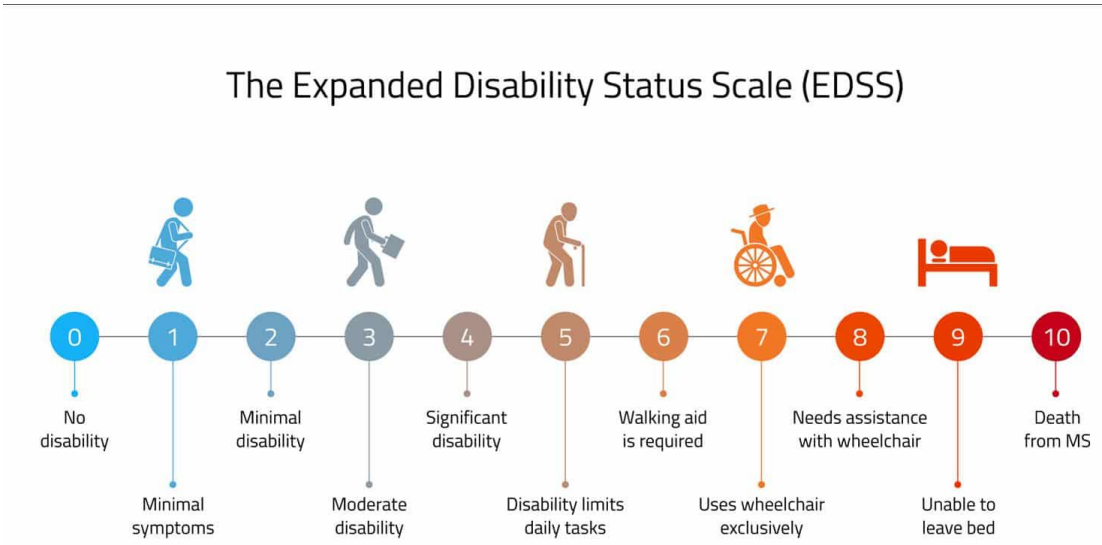
- **مقاييس الإعاقة Disability measures**

تتوفر العديد من الأدوات لقياس الإعاقة والحالة الوظيفية لدى مرضى التصلب اللويحي؛ وتتطلب جميعها فاحصاً متمرناً لتحديدها وتسجيلها. فيما يلي بعض المقاييس الأكثر استخداماً:

استناداً إلى الفحص العصبي الكلاسيكي، فإن مقياس حالة الإعاقة كورتزكي[34] Kurtzke disability (الشكل 20) ومقياس حالة الإعاقة الموسعة المعدل[35] EDSS (الشكل 21) هي مقاييس شائعة الاستخدام للإعاقة السريرية في التصلب اللويحي، تستخدم هذه المقاييس أرقاماً تتراوح من 0 للفحص الطبيعي والوظيفة إلى 10 للوفاة بسبب المرض، هذه المقاييس غير خطية، مع التركيز بشكل كبير على قدرات المشي مع درجات أعلى من 4.

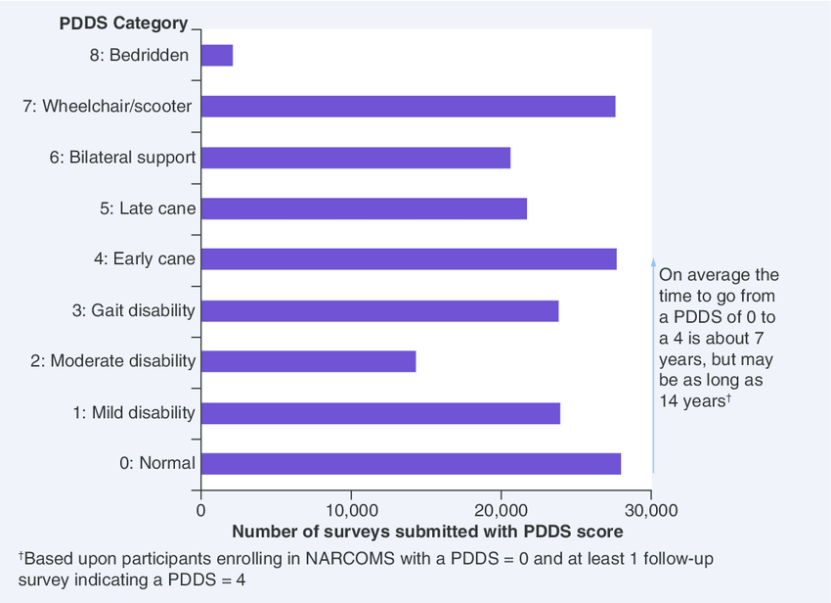
Kurtzke Expanded Disability Status Scale(18)	
0.0	Normal neurological examination
1.0	No disability, minimal signs in one FS
1.5	No disability, minimal signs in more than one FS
2.0	Minimal disability in one FS
2.5	Mild disability in one FS or minimal disability in two FS
3.0	Moderate disability in one 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 disa

الشكل 20: مقياس حالة الإعاقة كورتزكي Kurtzke disability



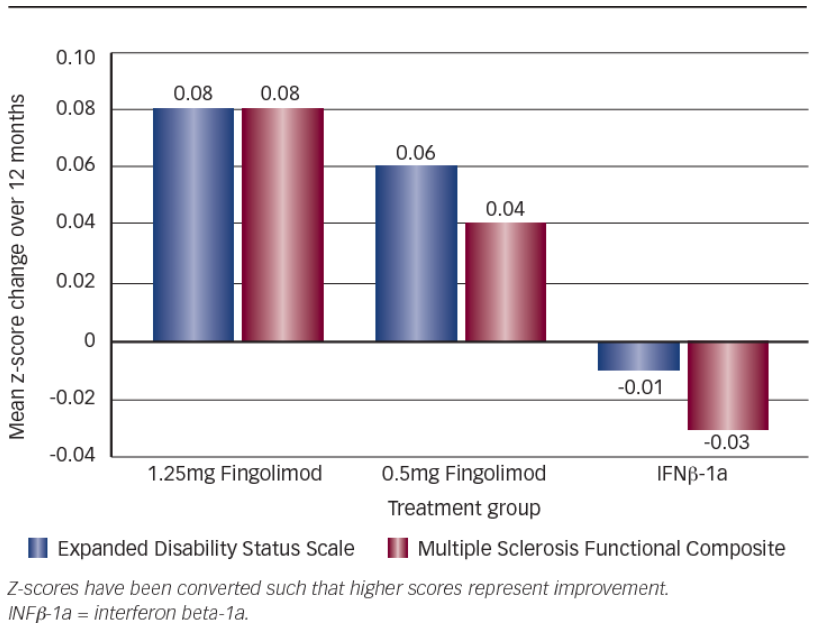
الشكل 21: مقياس حالة الإعاقة الموسع المعدل EDSS

أما مقياس خطوات المرض التي يحددها المريض (The Patient–Determined Disease Steps PDDS) (الشكل 22) يستخدم النتائج التي أبلغ عنها المريض لاستخلاص درجة الإعاقة. (36)



الشكل 22: مقياس خطوات المرض التي يحددها المريض PDDS

يعد اختبار التصلب العديد الوظيفي المركب (The Multiple Sclerosis Functional Composite MSFC) [37] تقييماً من ثلاثة أجزاء يقيس وظائف الذراع والساق والإدراك (الشكل 23).



الشكل 23: اختبار التصلب العديد الوظيفي المركب MSFC ومقارنته مع مقياس EDSS

وقد وجدت أغلب دراسات مجموعة مرضى التصلب العديد توزيعات ثنائية النمط لدرجات مقياس EDSS، مع ذروة عند قيم 1 (لا إعاقة مع علامات عصبية بسيطة) و6 (مساعدة أحادية الجانب أو عصا ضرورية للمشي).

يستخدم مقياس EDSS عالمياً في التجارب السريرية غالباً مع تدابير إضافية، ولكنه يعاني من عدة قيود جدية، وتعتمد درجات EDSS 4 وما فوق بشكل شبه كامل على القدرة على المشي.

وقد تمر مشاكل مثل تطور ضعف الإدراك أو فقدان البصر أو ضعف اليد دون أن يتم اكتشافها نسبياً من خلال التسجيل، بالإضافة إلى ذلك فإن المقياس غير خطي ولا تؤثر جميع الزيادات على حياة المريض بنفس القدر. على سبيل المثال، قد تعني الزيادة بمقدار نقطة واحدة في مقياس EDSS أن المريض قد طور علامة واضحة فقط للطبيب الفاحص، أو قد تعني أن المريض قد انتقل من القدرة على المشي باستخدام عصا (مقياس EDSS 6) إلى استخدام كرسي متحرك (مقياس EDSS 7) وبالتالي قد تكون مقاييس النتائج الأخرى مثل مقياس PDDS و/أو مقياس MSFC مفيدة؛ ولا ينبغي المبالغة في تفسير التغييرات الطفيفة في مقياس EDSS وحده.

- **تأثير العلاج المعدل للمرض Impact of disease-modifying therapy:**

يُعتقد أن المحرك الرئيسي للتدهور طويل الأمد في التصلب اللويحي هو التقدم الصامت المستقل عن نشاط الهجمات وبالتالي، في حين أن العلاجات المعدلة للمرض (التي تم تقديمها لأول مرة في تسعينيات القرن العشرين) فعالة في تقليل تكرار الهجمات لدى مرضى التصلب اللويحي الناكس إلا أنه لم يكن من الواضح ما إذا كانت تقلل من ترقي العجز، ومع ذلك تشير الأدلة المتزايدة إلى أنها تعمل على تحسين ترقي العجز على المدى القصير (سنتان إلى ثلاث سنوات).

سابعاً: علاج الهجمات الحادة لمرض التصلب اللويحي لدى البالغين:

7- 1- العلاج الأولي بالستيروئيدات القشرية

نوصي بالعلاج بالستيروئيدات القشرية بجرعات عالية وقصيرة الأمد للمرضى الذين يعانون من تفاقم حاد في المرض يؤدي إلى أعراض عصبية وزيادة الإعاقة أو ضعف في الرؤية أو القوة أو وظيفة المخيخ أو اضطرابات حسية كبيرة، وقبل بدء العلاج يجب استبعاد الانتانات الحادة (خاصة الانتانات البولية)، ويجب علاج أي عدوى نشطة لأن الستيروئيدات القشرية مثبطة للمناعة وقد تؤدي إلى تفاقم الانتان.(38)

إن حقن جل الكورتيكوتروبين corticotropin هو بديل عندما لا تكون الستيروئيدات القشرية خياراً وذلك في حال توفره.

- الميثيل بريدنيزولون الوريدي Intravenous methylprednisolone: تُستخدم بشكل شائع كورسات من ثلاثة إلى سبعة أيام من الميثيل بريدنيزولون الوريدي، 500 إلى 1000 ملغ يومياً مع أو بدون تخفيض تدريجي للجرعة من البريدنيزون. نظامنا المفضل هو إعطاء ميثيل بريدنيزولون عن طريق الوريد بجرعة 1000 ملغ يومياً لمدة خمسة أيام على الرغم من أنه قد يتم اختصار هذه الجرعة في حالة الهجمات البسيطة حيث يشعر المرضى بتحسن الأعراض بعد أقل من خمس علاجات.
- بريدنيزون عن طريق الفم Oral prednisone: البديل هو كورس من ثلاثة إلى سبعة أيام من ميثيل بريدنيزولون عن طريق الفم، 1000 ملغ يومياً أو بريدنيزون فموي 1250 ملغ يومياً مع أو بدون تخفيض تدريجي الأمد قصير للجرعة، نظامنا المفضل هو ميثيل بريدنيزولون عن طريق الفم (1000 ملغ) بدون تخفيض تدريجي فموي.

تتطلب الجرعة عن طريق الفم العديد من الأقراص (على سبيل المثال ما يصل إلى 31 قرصاً يومياً من أقراص ميثيل بريدنيزولون 32 ملغ للوصول إلى جرعة تبلغ حوالي 1000 ملغ) ولكن بعض المرضى يفضلون العلاج الفموي بدلاً من العلاج عن طريق الوريد حيث يتطلب الأخير خطاً وريدياً والجلوس ساكناً لبضع ساعات أثناء تسريب الدواء وقد يتم إدخالهم إلى المستشفى.

7- 2- العلاج البديل بهرمون قشر الكظر Alternative therapy with ACTH

بالنسبة للمرضى الذين لا يستطيعون تحمل جرعات عالية من الستيروئيدات القشرية أو لديهم صعوبة بالوصول لخط وريدي أو يفضلون الحقن الذاتي يتوفر جل حقن الكورتيكوتروبين المخزن، وهو شكل نقي من هرمون قشر الكظر البقري أو الخنزيري (ACTH) متوافر في الولايات المتحدة (مثل HP Acthar Gel) والعديد من البلدان الأخرى، يتم إعطاؤه عن طريق الحقن العضلي أو تحت الجلد

3- علاج الهجمة المعندة Treatment of refractory relapse:

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من استجابة ضعيفة للعلاج الأولي، نقترح فصادة البلازما(Plasma exchange PLEX) . تشمل الخيارات الأخرى لدورة العلاج الثانية بعد الاستجابة الضعيفة للعلاج الأولي بالستيروئيدات هرمونACTH ، أو دورة ثانية من العلاج بجرعات عالية من الستيروئيدات، أو الامتصاص المناعي immunoadsorption، إذا كان ذلك متاحاً. تم تجربة الغلوبولين المناعي الوريدي IVIG لكن تجربة عشوائية صغيرة لم تجد أي فائدة.

ثامناً: العلاج الأولي المعدل لمرض التصلب العديد الهاجع الناكس لدى البالغين

7- 1- استطبابات العلاج المعدل لسير المرض:

يجب تقديم العلاج المعدل للمرض (DMT) لكل شخص تم تشخيصه بالتصلب اللويحي الهاجع الناكس المؤكد سريرياً(RRMS) أظهرت العلاجات المعدلة لسيرالمرض أيضاً فائدة لمرضى مختارين مصابين بمتلازمة معزولة سريرياً (CIS) أو التصلب اللويحي المترقي بشكل ثانوي (SPMS) أو التصلب المترقي منذ البدء (PPMS)، على النحو التالي: (39)

- المرضى الذين يعانون من متلازمة معزولة سريرياً أومعزولة شعاعياً RIS تقترح التصلب اللويحي والذين لا يستوفون معايير ماكدونالد تماماً ولكن لديهم أيضاً آفات صامتة سريرياً في الدماغ أو الحبل الشوكي تم اكتشافها بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي(MRI)
- المرضى الذين يصلون إلى مرحلة التصلب اللويحي الهاجع الناكس المؤكد سريرياً ولديهم نشاط للمرض، كما هو محدد من خلال الانتكاسات السريرية المستمرة و/أو آفات التصلب الجديدة على التصوير بالرنين المغناطيسي
- المرضى الذين يعانون من التصلب اللويحي المترقي منذ البدء وصغار السن (على سبيل المثال، العمر ≤55 عاماً) أو لديهم مرض نشط على التصوير بالرنين المغناطيسي.

8- 2- أهمية العلاج المبكر:

يجب البدء بالعلاج المعدل لسير المرض في أقرب وقت ممكن لجميع المرضى المصابين بالتصلب اللويحي الهاجع الناكس، كما تشير البيانات المتراكمة من الدراسات الرصدية إلى أن استخدام العلاج المعدل لسير المرض يرتبط بانخفاض خطر الترقي على المدى الطويل والذي قد يصبح ممكناً بشكل أكبر مع الاستخدام المبكر لأدوية تعديل المرض ذات الأجسام المضادة وحيدة النسيلة عالية الفعالية (على سبيل المثال ناتاليزوماب natalizumab وأليمتوزوماب alemtuzumab).

8- 3- أهداف العلاج:

تتمثل الأهداف العلاجية الأساسية للأدوية المعدلة لسير المرض في منع الهجمات وتقليل تراكم الضعف العصبي والعجز بمرور الوقت وتقليل التهاب الدماغ وأذيته. تشير البيانات المتراكمة إلى أن هذه الأدوية تقلل من تطور الإعاقة لدى المرضى البالغين والأطفال المصابين بالنمط الهاجع الناكس على الأقل في الأمد القريب (على سبيل المثال من عامين إلى ثلاثة أعوام) ومع ذلك، لم يتم تحديد ما إذا كانت هذه الأدوية تقلل من الإعاقة على المدى الطويل وما إذا كانت تفعل ذلك بشكل مختلف.

8- 4- أصناف الأدوية المعدلة لسير المرض Categories of DMT:

يتمتع عدد من العوامل المعدلة للمناعة بتأثيرات مفيدة مهمة لمرضى التصلب اللويحي الهاجع الناكس، وخاصة انخفاض معدل الهجمات وتراكم أبطأ لآفات الدماغ على التصوير بالرنين المغناطيسي. يمكن تجميع أدوية تعديل سير المرض هذه للتصلب اللويحي حسب طريقة الإعطاء إلى أدوية عن طريق التسريب والفم والحقن.

1. الأجسام المضادة وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies:

تشمل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة للتصلب اللويحي ناتاليزوماب natalizumab وأوكريليزوماب ocrelizumab وريتوكسيماب rituximab وأوفاتوموماب ofatumumab وأوبليتوكسيماب ublituximab وأليمتوزوماب alemtuzumab.

قد تكون أدوية تعديل المرض هذه مفضلة للمرضى الذين يعانون من مرض أكثر نشاطاً ولأولئك الذين يولون قيمة عالية للفعالية. ومع ذلك، فإن مشكلات الأمان الجدية بما في ذلك الانتانات هي آثار جانبية محتملة للعديد من هذه الأدوية.

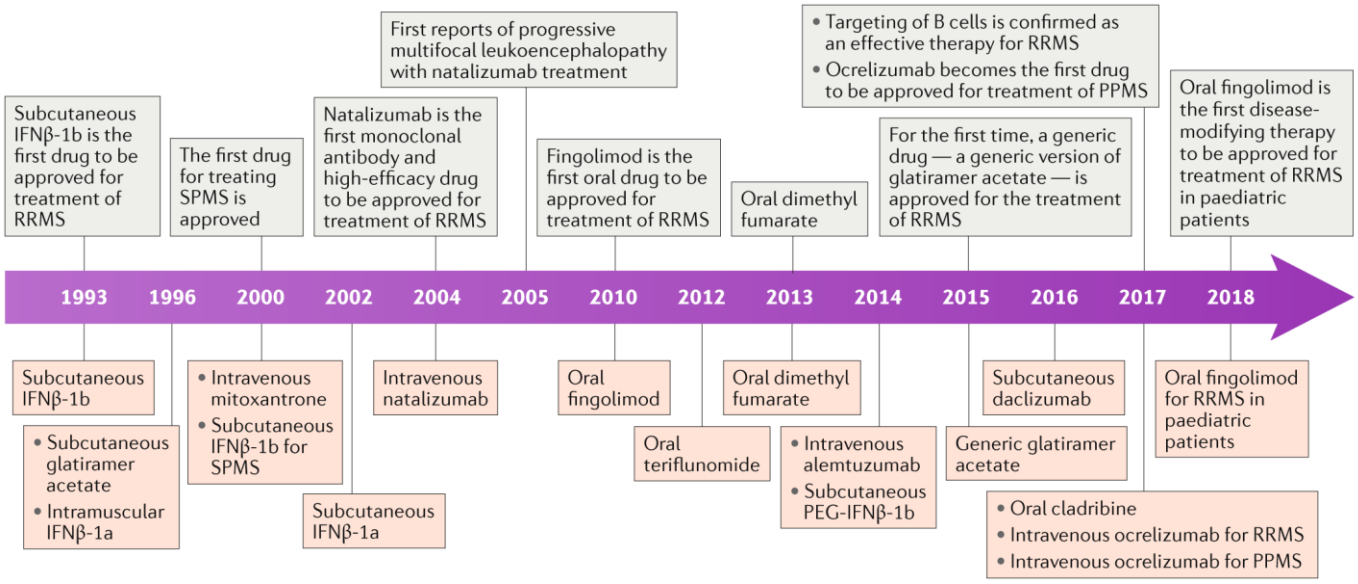
2. العلاجات الفموية:

تشمل العلاجات الفموية لمرض التصلب اللويحي الفومارات Fumarates (فومارات ثنائي الميثيل، فومارات ديروكسيميل، فومارات أحادي الميثيل)، ومعدلات مستقبلات سفينجوزين 1-فوسفات (sphingosine 1-phosphate receptor S1PR) (fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod))، teriflunomide، وcladribine. قد تكون هذه العلاجات الفموية المعدلة للمرض مفضلة لدى المرضى الذين يفضلون الدواء الفموي الذي يتم تناوله ذاتياً على الأدوية التي تتطلب الحقن والتسريب.

3. العلاجات بالحقن الأساسية:

تشمل الأشكال القديمة القابلة للحقن (العضلية وتحت الجلد) من العلاجات المعدلة لسير المرض الإنترفيرون البشري بيتا-1ب recombinant human interferon beta-1b، والإنترفيرون البشري بيتا-1أ human interferon recombinant beta-1a ، وأسيتات الجلاتيرامير glatiramer acetate. كانت الإنترفيرونات وأسيتات الجلاتيرامير أول العلاجات المعدلة للمرض المعتمدة لمرض التصلب اللويحي وتُسمى أحياناً بالعلاجات "الأساسية" لهذا السبب.

قد تكون هذه العلاجات القديمة المعدلة للمرض مفضلة للمرضى الذين يولون اهتماماً أكبر للأمان safety وأقل اهتماماً بالراحة أو تحقيق فعالية أعلى.



➢ اختيار العلاج الأولي المعدِّل لسير المرض Selecting initial DMT

لا توجد طريقة موحدة لاختيار العلاج الأولي المعدِّل لسير المرض للمرضى المصابين بالتصلب اللويحي الهاجع الناكس.

ويوصي خبراء مختلفون بنموذجين علاجيين واسعي النطاق: البدء بالعلاج عالي الفعالية أو البدء بالعلاج منخفض المخاطر.

بالإضافة إلى ذلك، يفضل بعض الخبراء والمرضى البدء بالعلاج الفموي، والذي يكون (في المتوسط) متوسط الفعالية والمخاطر.

الفصل الثاني: فيتامين B12

مقدمة introduction:

يمكن أن يؤدي نقص فيتامين ب12 و/أو حمض الفوليك إلى فقر الدم الضخم الأرومات (فقر الدم الكبير الخلايا مع سمات أخرى بسبب ضعف انقسام الخلايا)، ويمكن أن يؤدي نقص فيتامين ب12 أيضاً إلى نتائج عصبية نفسية. بالإضافة إلى تصحيح النقص فإن أحد الجوانب المهمة للعلاج هو تحديد السبب الكامن لأن الحاجة إلى اختبارات إضافية ومدة العلاج وطريق الإعطاء قد تختلف اعتماداً على السبب الكامن.

أولاً: المصادر الغذائية والكميات اليومية الموصى بها Dietary sources and RDI:

لا تستطيع الخلايا البشرية تصنيع فيتامين ب12 أو حمض الفوليك، وفي معظم الحالات يحتوي النظام الغذائي المتوازن النموذجي على كميات كافية من كلا الفيتامينين مع الاستثناء الملحوظ المتمثل في أن الأنظمة الغذائية النباتية لا تحتوي على فيتامين ب12 الكافي.

يوجد فيتامين ب12 (يُسمى أيضاً الكوبالامين) في العديد من المنتجات الحيوانية بما في ذلك اللحوم ومنتجات الألبان والبيض. توجد أعلى التركيزات في المحار والكبد وهو ما يفسر فعالية استهلاك كميات كبيرة من الكبد لعلاج فقر الدم الخبيث (PA) قبل اكتشاف دور فيتامين ب 12. في المقابل، لا يوجد فيتامين ب 12 في الأطعمة المشتقة من النباتات باستثناء تلك التي تحتوي على منتجات حيوانية أو فيتامين ب 12 مضاف. ولا تعد الأعشاب البحرية مصدراً لفيتامين ب 12 على الرغم من أن بعض الطحالب الصالحة للأكل المستخدمة في الحساء الياباني قد تحتوي على بعضه. (40)

ثانياً: امتصاص فيتامين ب12 وتخزينه في الجسم Vitamin B12 absorption and body stores

فيتامين ب12 هو جزيء معقد كيميائياً وهناك عدد من الآليات التي تضمن استقراره وامتصاصه وهو ما يتضح في (الشكل 24). يرتبط فيتامين ب12 في الأطعمة بالبروتين ويتفكك هذا البروتين في الوسط الحمضي للمعدة بمساعدة البيبسين. يتم إفراز بروتينات إضافية مرتبطة بفيتامين ب12 تعرف باسم روابط R أو هابتوكورين في اللعاب وترتبط بفيتامين ب12 في المعدة.(41)

تنتج الخلايا الجدارية المعدية العامل الداخلي وتقوم البروتياز البنكرياسية المفرزة في الاثني عشر ذي الرقم الهيدروجيني الأعلى بفصل روابط R مما يسمح لفيتامين ب12 بربط العامل الداخلي.

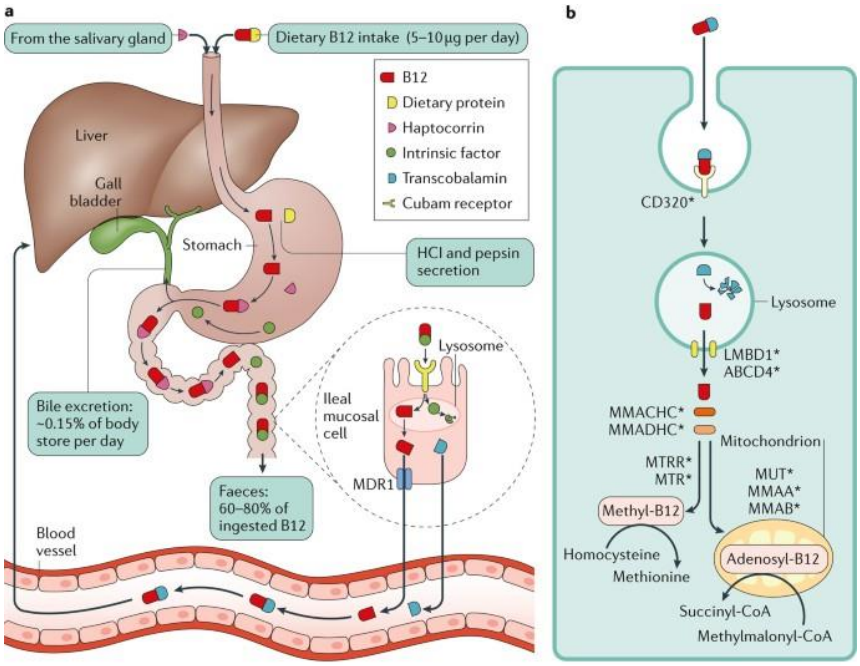
يتم امتصاص مركب فيتامين (ب12–العامل الداخلي) بواسطة مستقبلات الغشاء المخاطي في اللفائفي، إن الطبيعة الدقيقة لهذه المستقبلات قيد التحقيق؛ ويعتقد أنه يتكون من بروتينات الكوبيلينcubilin والأمينيونلس amnionless وتم تسميته "كوبام cubam " ليعكس هذه المكونات.

يمكن امتصاص كمية صغيرة من فيتامين ب12 المتناول (<1%) عن طريق الانتشار السلبي وهذا هو الأساس لاستخدام فيتامين ب12 عن طريق الفم بجرعات عالية في فقر الدم الخبيث وغيره من الحالات التي تتداخل مع مسار الامتصاص الطبيعي.

يتم تصدير فيتامين ب12 إلى مجرى الدم عن طريق بروتين كاسيت مرتبط بـATP . يرتبط فيتامين ب12 بعائلة من الترانسكوبالامينات يشار إليها أحياناً باسم الكوبالوفيلينات.

يتم امتصاص فيتامين ب12 المرتبط بالترانسكوبالامين بواسطة خلايا أخرى في جميع أنحاء الجسم عن طريق البلعمة بوساطة المستقبلات، يتم استقلاب فيتامين ب12 داخل الخلايا إلى أدينوسيل كوبالامين adenosylcobalamin أو ميثيل كوبالامين methylcobalamin.

يتراوح إجمالي مخزون الجسم من فيتامين ب12 حوالي 2 إلى 5 ملغ مع تخزين ما يقرب من نصف هذا في الكبد، وإذا توقف تناول فيتامين ب12 أو امتصاصه فإن النقص لا يتطور عادة لمدة سنة أو سنتين على الأقل وأحيانا لفترة أطول.



الشكل 24: شكل ترسيمي يوضح امتصاص فيتامين B12 وتخزينه في الجسم

ثالثاً: الأدوار الفزيولوجية Physiologic roles:

1. تخليق الحمض النووي، تخليق الحمض النووي الريبي، مثيلة الحمض النووي DNA synthesis, RNA synthesis, DNA methylation:

يلعب فيتامين ب12 وحمض الفوليك دوراً حاسماً في تخليق الحمض النووي والحمض النووي الريبي وبالتالي فإن نقص أي من الفيتامينات يمكن أن يضعف تخليق الحمض النووي، مما قد يتسبب بدوره في توقف الخلية في مرحلة تخليق الحمض النووي (S)من دورة الخلية وارتكاب أخطاء في تكرار الحمض النووي و/أو الخضوع للموت الخلوي المبرمج. (42)

2. تكون الدم Hematopoiesis: تعد الخلايا السلفية المكونة للدم من بين أسرع الخلايا انقساماً في الجسم وبالتالي فهي واحدة من أكثر أنواع الخلايا حساسية لتخليق الحمض النووي غير الطبيعي الناجم عن نقص فيتامين ب12 وحمض الفوليك.

3. الوظيفة العصبية Neuronal function: من المعروف أن نقص فيتامين ب 12 يؤثر سلباً على الوظيفة العصبية لكن الآليات الدقيقة لا تزال بعيدة المنال. وقد افترض أن انخفاض مثيلة الليبيدات العصبية والبروتينات العصبية مثل بروتين الميالين الأساسي myelin basic protein يلعب دوراً في بعض العجز العصبي.

يشكل بروتين الميالين الأساسي حوالي ثلث الميالين وقد يفسر إزالة الميالين في حالة نقص فيتامين ب 12 العديد من النتائج العصبية. (44)

رابعاً: أسباب نقص فيتامين ب12 Causes of vitamin B12 defeicency

4- 1- فقر الدم الخبيث Pernicious anemia:

فقر الدم الخبيث هو سبب شائع لنقص فيتامين ب12 وهو حالة من أمراض المناعة الذاتية تمنع تكوين مركب فيتامين ب12- العامل الداخلي، والذي بدوره ينقص بشكل كبير من امتصاص فيتامين ب12، تلعب الأجسام المضادة الذاتية دوراً في التسبب في فقر الدم الخبيث وتستخدم أيضاً للتشخيص. (45)

قد تكون الأجسام المضادة الذاتية التي تُرى عادةً لدى الأفراد المصابين بفقر الدم الخبيث موجهة ضد العامل الداخلي أو ضد مستضدات الخلايا الجدارية المعدية، ولكن الأجسام المضادة للعامل الداخلي فقط هي المهمة في التسبب في المرض، اقترح بعض الباحثين دوراً لخلايا CD4 T في تدمير الخلايا المعدية.

4- 2- عدم كفاية تناول النظام الغذائي Inadequate dietary intake:

كما ذكر أعلاه، يوجد فيتامين ب 12 في الأطعمة الحيوانية حيث يمكن أن يصاب النباتيون والنباتيون الصارمون وبعض النساء الحوامل أو المرضعات اللاتي يحدنَ من البروتين الحيواني بنقص فيتامين ب 12، ويدرك العديد من هؤلاء الأفراد الحاجة إلى تناول المكملات الغذائية ومن الحكمة مراجعة المدخول الغذائي الموصى به والأشكال المتاحة من فيتامين ب 12 التكميلي مع المريض للتأكد من أن المدخول كافٍ. (46)

4- 3- سوء امتصاص الكوبالامين الغذائي Food cobalamin malabsorption:

سوء امتصاص الكوبالامين الغذائي هو مصطلح يستخدم لوصف نقص فيتامين ب12 على الرغم من المستويات الغذائية الطبيعية لفيتامين ب12 في الطعام، المشكلة الأساسية هي عدم القدرة على إطلاق فيتامين ب12 من البروتينات الغذائية.

وبالتالي، يمكن لهؤلاء الأفراد امتصاص مكملات فيتامين ب12 التي لا يرتبط فيها الفيتامين بالبروتين لكنهم أقل قدرة على امتصاص فيتامين ب12 الغذائي المرتبط ببروتينات الطعام بسبب الظروف التي تتداخل مع تفكك الفيتامين من بروتينات الطعام. (47) غالباً ما يكون لديهم عامل أو أكثر من العوامل المؤهبة، مثل التهاب المعدة الضموري؛ جراحة المعدة؛ إنتان بالملوية البوابية؛ نقص حمض الهيدروكلوريك الناتج عن الاستخدام المزمن لمضادات الحموضة أو حاصرات مستقبلات الهيستامين 2 أو مثبطات مضخة البروتون؛ الإفراط المزمن في تعاطي الكحول؛ قصور البنكرياس؛ أو استخدام المضادات الحيوية مع فرط نمو البكتيريا المعوية. إن ظاهرة سوء امتصاص الكوبالامين الغذائي شائعة بشكل خاص لدى الأفراد الأكبر سناً

تم الإبلاغ عن أن عدوى فيروس نقص المناعة البشرية المكتسب (HIV) مرتبطة بانتشار عالٍ لنقص فيتامين ب12 (تم الإبلاغ عن ارتفاعه من 10 إلى 39 في المائة في الفترة من الثمانينيات إلى التسعينيات). كان يُعتقد أن هذا الارتباط ناتج عن اعتلال معوي مرتبط بفيروس نقص المناعة البشرية مع الإسهال وخلل في الأمعاء الدقيقة إلى جانب سوء الحالة الغذائية، وقد تضاءلت هذه الظاهرة مع العلاج الأكثر فعالية لعدوى فيروس نقص المناعة البشرية ولم تعد تعتبر قضية مهمة سريرياً في معظم المرضى الذين يتلقون علاجاً فعالاً.

4- 4- استئصال المعدة / جراحة البدانة والتهاب المعدة Gastrectomy/bariatric surgery and gastritis:

إن استئصال المعدة وجراحة البدانة والتهاب المعدة هي أسباب شائعة نسبياً لنقص فيتامين ب 12، حيث يؤدي غياب حمض المعدة والبيبسين في هذه الاضطرابات إلى ضعف تحرير فيتامين ب 12 من بروتينات الطعام، كما يؤدي انخفاض إنتاج العامل الداخلي إلى إضعاف امتصاص فيتامين ب 12. (48)

4- 5- الإنتان بالملتوية البوابية H. pylori infection:

إن دور الإنتان بالملتوية البوابية في التسبب في نقص فيتامين ب 12 أقل إثباتاً، على الرغم من وجود دعم لآلية مقترحة حيث تثير البكتيريا إنتاج أجسام مضادة تتفاعل مع H K ATPase الجداري للمعدة، كما هو موضح أعلاه. (49)

4- 6- الأدوية والعقاقير:

- مثبطات مضخة البروتون/حاصرات مستقبلات الهيستامين/مضادات الحموضة: قد تؤدي الأدوية التي تقلل من حمض المعدة إلى نقص امتصاص فيتامين ب12 لأن حمض المعدة يلعب دوراً في تفكك فيتامين ب12 من بروتينات الطعام، مما يسمح له بالارتباط بالعامل الداخلي. (50)
- الميتفورمين: انخفاض امتصاص فيتامين ب12 هو أحد الآثار الضارة المعروفة للاستخدام طويل الأمد للميتفورمين (والبيغوانيدات الأخرى)، مما يؤثر على نسبة كبيرة نسبياً من المرضى (تصل إلى 30 بالمائة في بعض الدراسات). يمكن ملاحظة انخفاض مستويات فيتامين ب12 في المصل في وقت مبكر يصل إلى ثلاثة إلى أربعة أشهر بعد بدء تناول الميتفورمين على الرغم من أن النقص العرضي من المرجح أن يظهر بعد 5 إلى 10 سنوات من العلاج بالميتفورمين.(51)
- أكسيد النيتروز Nitrous oxide: يمكن استخدام أكسيد النيتروز (غاز الضحك) كمخدر استنشاقي. يعمل أكسيد النيتروز على تعطيل فيتامين ب12 ويضعف قدرته على العمل كعامل مساعد لإنزيم ميثيونين سينثيتاز، مما يؤدي بدوره إلى انخفاض استقلاب الكربون والتأثيرات على تخليق الحمض النووي وتفاعلات الميثلة. يمكن أن يصاب الأفراد الذين عولجوا باستخدامNO بالتسمم بسبب تعطيل فيتامين ب 12 على الرغم من مستويات فيتامين ب 12 الطبيعية. (52)

4- 7- الاضطرابات التي تؤثر على الامتصاص في الأمعاء الدقيقة

يمكن أن يمنع قصور البنكرياس الارتباط الطبيعي لفيتامين ب 12 بـ العامل الداخلي، ويمكن لعدد من اضطرابات الأمعاء الدقيقة أن تقلل من سطح الامتصاص لمركب فيتامين ب 12-العامل الداخلي، كما يمكن للكائنات الحية مثل البكتيريا أو ديدان الشريطة السمكية التنافس على امتصاص فيتامين ب 12.

خامساً: التظاهرات السريرية لنقص فيتامين ب12:

5- 1- فقر الدم الكبير الكريات Macrocytic anemia:

يعتمد وجود الأعراض المنسوبة إلى فقر الدم على معدل تطور النقص وشدة النقص ومستوى الهيموغلوبين والصحة العامة للشخص. يعاني العديد من الأفراد الذين يعانون من نقص فيتامين ب 12 أو حمض الفوليك من أعراض مبهمة أو غير نوعية (التعب والتهيج والتراجع الاستعرافي)، والتي من المرجح أن تكون ناجمة جزئياً على الأقل عن فقر الدم وذلك لأن أسلاف خلايا

الدم الحمراء في نقي العظم تنقسم بسرعة وبالتالي تكون حساسة لنقص الأحماض النووية الذي يحدث عندما تكون هذه الفيتامينات ناقصة.

5- 2- أعراض الجهاز الهضمي Gastrointestinal symptoms:

قد يسبب نقص فيتامين ب12 التهاب اللسان (بما في ذلك الألم والتورم والمضض وفقدان الحليمات و/أو فرط تصبغ اللسان)، وقد يسبب نقص حمض الفوليك تقرحات الفم. يحدث هذا لأن الخلايا في الجهاز الهضمي تنقسم بسرعة وبالتالي تكون حساسة لنقص الأحماض النووية الذي يحدث عندما تكون هذه الفيتامينات ناقصة.

قد يعاني أفراد آخرون من أعراض الجهاز الهضمي المرتبطة بالحالة الأساسية التي تسببت في النقص، مثل الألم أو الإسهال المرتبط بأمراض الأمعاء الالتهابية أو داء الزلاقي أو حالات سوء الامتصاص الأخرى.

5- 3- التغيرات العصبية النفسية Neuropsychiatric changes:

قد تظهر مظاهر عصبية نفسية في نقص فيتامين ب12 ونقص حمض الفوليك ورغم أن هذه النتائج تُعزى غالباً إلى نقص فيتامين ب12 فقد تم الإبلاغ عن تغيرات عصبية إدراكية وتغيرات أخرى مع نقص حمض الفوليك أيضاً.

التظاهرات العصبية الأكثر شيوعاً في نقص فيتامين ب12 هي التنميل و الخدر المتناظر واضطرابات المشي. وعادة ما يكون الاعتلال العصبي متناظر ويؤثر على الساقين أكثر من الذراعين، والتظاهرة العصبية الكلاسيكية في نقص فيتامين ب12 هي التنكس تحت الحاد المشترك للحبال الظهرية (الخلفية) والجانبية (المادة البيضاء) للحبل الشوكي بسبب إزالة الميالين ويرتبط بالضعف التدريجي والرنح والتنميل الذي قد يتطور إلى التشنج والشلل النصفي، وهذه الموجودات مفيدة في التشخيص إذا كانت موجودة ولكنها قد لا تحدث في جميع الحالات وخاصة إذا تم تشخيصها في وقت مبكر من مسار النقص.

- قد تتضمن الموجودات الأخرى واحداً أو أكثر مما يلي:
  - الاكتئاب أو انخفاض المزاج
  - التهيج
  - الأرق
  - التباطؤ المعرفي

- النسيان
- العته
- الذهان
- الاضطرابات البصرية والتي قد تكون مرتبطة بضمور العصب البصري
- اضطرابات حسية محيطية
- الضعف والذي قد يتطور إلى الشلل النصفي والسلس البولي إذا كان شديداً
- ضعف حس الوضعة
- ضعف حس الاهتزاز
- علامة ليرميت، وهي إحساس يشبه الصدمة ينتشر إلى القدمين أثناء ثني الرقبة
- الرنح أو اختبار رومبرغ الإيجابي
- اضطراب منعكسات الأوتار العميقة
- علامات خارج هرمية (على سبيل المثال خلل التوتر العضلي والحبسة والصلابة)
- متلازمة تململ الساقين

5- 4- نقص فيتامين ب12 عند الرضع والأمهات Infants and maternal vitamin B12 deficiency:

ينتقل فيتامين ب12 إلى الجنين أثناء الحمل وعن طريق حليب الثدي بعد الولادة وبالتالي فإن الرضيع المولود لأم تعاني من نقص فيتامين ب12 قد يعاني من نقص فيتامين ب12 عند الولادة ويكون معرضاً لخطر نقص إضافي إذا تم إرضاعه طبيعياً فقط. قد يتجلى نقص فيتامين ب12 عند الرضيع في نقص الكريات الشاملة و/أو كبرحجم الكريات؛ وقد يكون هناك تأخير أو تراجع في النمو، وصعوبات في التغذية، ونقص في المقوية العضلية، والتهيج، والرجفان أو التشنجات.

5- 5سادساً: تشخيص عوز B12:

نظرة عامة على التقييم: في البلدان التي لا يشكل فيها نقص الغذاء مصدر قلق قد يُشتبه في وجود نقص فيتامين ب12 و/أو حمض الفوليك لدى مريض يعاني من واحد أو أكثر من الحالات التالية:

- فقر الدم غير المفسر، أو تضخم الخلايا (متوسط الحجم الكروي MCV >100 fL)، أو نقص الكريات الشاملة، أو فرط تجزؤ الخلايا العدلة.
- أعراض عصبية أو نفسية غير مفسرة.
- نظام غذائي نباتي صارم أو حالات قد تتداخل مع الامتصاص.
- بعض اضطرابات المناعة الذاتية مثل التهاب الغدة الدرقية أو البهاق، أو أولئك الذين يتناولون علاج الميتفورمين المزمن.
- أعراض الجهاز الهضمي مثل التهاب اللسان، وفقدان الشهية، أو الإسهال .

يجب أن يركز الفحص السريري على التظاهرات الهضمية والجلدية، وكذلك تضخم الطحال وتضخم الغدد اللمفاوية، والتي قد تشير إلى أسباب أخرى لكبر حجم الخلايا الدموية. يجب إجراء فحص عصبي شامل بحثاً عن علامات تبدل في التركيز أو الانتباه و/أو النتائج المرتبطة بالاعتلال العصبي المركزي أو المحيطي (على سبيل المثال ضعف حس الاهتزاز و الحس العميق أو اللمس الخفيف أو الرنح أو الضعف العضلي).

6- 1- الفحوصات المخبرية Laboratory testing:

تعداد الدم الكامل واللطاخة: يمكن أن يؤدي نقص فيتامين ب12 وحمض الفوليك إلى تضخم خلايا الدم الحمراء، النتائج على تعداد الدم الكامل ومورفولوجيا خلايا الدم في لطاخة الدم المحيطي متطابقة مع كلا النقصين وقد تشمل واحداً أو أكثر من التالي:

- فقر الدم
- كبر حجم الكريات الوسطي

- نقص عدد الكريات البيض بشكل خفيف و/أو قلة الصفيحات الدموية
- انخفاض عدد الشبكيات
- العدلات المفرطة التجزئة على لطاخة الدم المحيطية (أي >5 في المائة من العدلات مع ≤5 فصوص أو ≤1 في المائة من العدلات مع ≤6 فصوص)

6- 2- المستويات الطبيعية لفيتامين ب12:

يعكس ما يلي مستويات فيتامين ب12 النموذجية في المصل وتفسيرها:

- أعلى من 300 بيكو جرام/مل (أعلى من 221 بيكو مول/لتر) طبيعي؛ من غير المحتمل أن يكون هناك نقص (حساسية تبلغ حوالي 90 بالمائة؛ ومع ذلك، قد لا يكون الاختبار حساساً لدى الأفراد الذين لديهم أجسام مضادة للعامل الداخلي).
- 200 إلى 300 بيكو جرام/مل (148 إلى 221 بيكو مول/لتر) الحد الفاصل؛ نقص فيتامين ب12 ممكن والاختبارات الإضافية مفيدة.
- أقل من 200 بيكو جرام/مل (أقل من 148 بيكو مول/لتر) منخفض؛ متوافق مع النقص، قد تكون الاختبارات الإضافية مناسبة لتحديد دقة التشخيص وربما سببه.

أسباب انخفاض فيتامين ب12 بشكل زائف Causes of spuriously low vitamin B12:

يدور فيتامين ب12 في البلازما مرتبطاً بالهابتوكورين والترانسكوبالامينII . يرتبط حوالي 80 بالمائة من فيتامين ب12 بالهابتوكورين ويكون غير نشط وظيفياً، أما فيتامين ب12 المرتبط بالترانسكوبالامين II (يسمى الهولوترانسكوبالامين holotranscobalamin) هو الشكل الفعال الذي تمتصه الخلايا.

وقد اقترح أن انخفاض إنتاج بروتينات ربط فيتامين ب12 مسؤول عن القيم المنخفضة بشكل زائف، حيث بقيت مستويات الهولوترانسكوبالامين النشط دون تغيير في سلسلة من الأفراد الذين يعانون من انخفاض مستويات فيتامين ب12.

قد ترتبط بعض الحالات أو الأدوية بمستويات منخفضة زائفة من فيتامين ب12 في المصل وبالتالي قد تتسبب في ظهور نقص فيتامين ب12 عندما لا يكون المريض يعاني من نقص. تشمل الأمثلة:

- الورم النقوي العديد
- العدوى بفيروس نقص المناعة البشرية المكتسب
- الحمل
- موانع الحمل الفموية
- ديفينيل هيدانتوين Diphenylhydantoin

أسباب ارتفاع فيتامين ب12 بشكل زائف Causes of spuriously high vitamin B12:

قد ترتبط بعض الحالات بارتفاع مستويات فيتامين ب12 بشكل زائف وبالتالي قد تتسبب في ظهور مستويات فيتامين ب12 طبيعية عندما يعاني المريض من نقصه. تشمل الأمثلة:

- الخباثة الخفية
- أورام النقي التكاثرية
- أمراض الكبد الكحولية
- الأمراض الكلوية
- بعض الأخطاء الخلقية في الاستقلاب الغذائي
- التعرض لأوكسيد النيتروز (الذي يمكن أن يسبب أيضاً نقص فيتامين ب 12، كما يتضح من الأعراض السريرية ومستويات حمض الميثيل مالونيك MMA المرتفعة)

بالإضافة إلى ذلك، قد تتنافس الأجسام المضادة الذاتية للعامل الداخلي لدى الأفراد المصابين بفقر الدم الخبيث مع العامل الداخلي في اختبار الكيمياء الضوئية وتؤدي إلى مستويات فيتامين ب 12 طبيعية بشكل زائف. إذا كان مستوى فيتامين ب 12 مرتفعاً جداً (على سبيل المثال 800 بيكو جرام/مل)، فلا داعي للقلق بشأن هذا التأثير في غياب السمات السريرية التي تشير إلى نقص فيتامين ب 12؛ ومع ذلك، إذا كان مستوى فيتامين ب 12 طبيعياً أو منخفضاً و/أو تشير السمات السريرية الأخرى إلى نقص فيتامين ب 12 فمن الحكمة إجراء اختبارات أخرى مثل مستويات MMA والهوموسيستين.

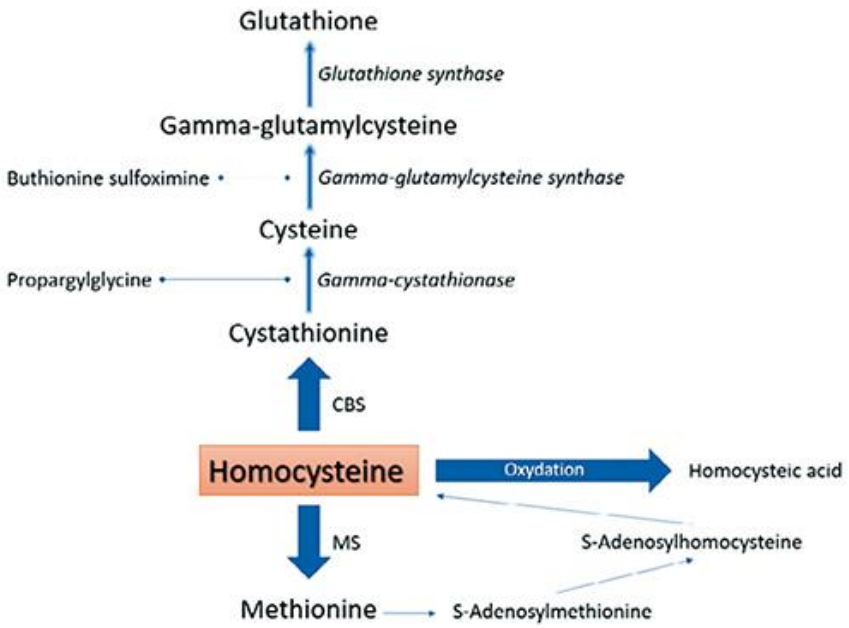
- **اختبارات إضافية لأفراد مختارين:**

1. اختبارات استقلابية (MMA والهوموسيستين): يمكن أن تقتصر إجراء الاختبارات الإضافية للعوامل الوسيطة في استقلاب فيتامين ب12 وحمض الفوليك (حمض الميثيل مالونيك MMA والهوموسيستين) للحالات التي تكون فيها نتائج الاختبار الأولية لمستويات فيتامين ب12 و/أو حمض الفوليك على الحدود (بالقرب من الحد الأدنى الطبيعي) أو غير حاسمة، أو إذا كانت النتائج السريرية متعارضة مع قيم الاختبار الأولية (على سبيل المثال مستوى فيتامين ب12 على الحد الأدنى للطبيعي في فرد يعاني من تضخم كريات الدم الحمراء غير المفسر أو موجودات عصبية غير مفسرة).

ونظراً للمخاوف بشأن دقة اختبار فيتامين ب12، فإننا غالباً ما نؤكد التشخيص في معظم حالات النقص المشتبه به عن طريق اختبار الوسطاء حمض الميثيل مالونيك والهوموسيستين. من الناحية المثالية، يجب البحث عن شذوذين كيميائيين حيويين على الأقل لتشخيص الأفراد الذين لا تظهر عليهم أعراض حيث قد يكون الشذوذ المعزول مثل ارتفاع مستوىMMA زائفاً.

يرتفع مستوى MMA في نقص فيتامين ب12 ولكن ليس في نقص حمض الفوليك وذلك لأن فيتامين ب12 هو عامل مساعد في تحويل ميثيل مالونيل –CoA إلى سكسينيل–CoA، وهو تفاعل يحدث في الميتوكوندريا ويحفزه ميثيل مالونيل –CoA ميوتاز. في غياب فيتامين ب12 لا يمكن أن يستمر هذا التفاعل بشكل طبيعي ويتراكمMMA .

يرتفع مستوى الهوموسيستين في كل من نقص فيتامين ب12 وحمض الفوليك وذلك لأن كلا الفيتامينين مطلوبان لاستقلاب الهوموسيستين إلى ميثيونين (الشكل 27). وفي غياب أي من الفيتامينين لا يمكن أن تحدث هذه العملية بشكل طبيعي ويتراكم الهوموسيستين وبالتالي فإن مستوى MMA الطبيعي وارتفاع مستوى الهوموسيستين يتوافقان مع نقص حمض الفوليك.



الشكل 27: سبيل استقلاب الهوموسيستئين

2. الأجسام المضادة الذاتية للعامل الداخلي: يستخدم اختبار الأجسام المضادة الذاتية للعامل الداخلي (IF) لتحديد فقر الدم الخبيث(PA) ، وهي حالة مناعية ذاتية تؤدي إلى ضعف شديد في امتصاص فيتامين ب 12. نقوم باختبار الأجسام المضادة للعامل الداخلي لدى الأفراد الذين لديهم دليل كيميائي حيوي على نقص فيتامين ب 12 (انخفاض مستوى فيتامين ب 12 في المصل و/أو ارتفاع مستوىMMA) دون سبب واضح آخر.

6- 3- الاستجابة لتعويض الفيتامين Response to vitamin replacement:

خيار آخر للأفراد الذين لديهم قيم مخبرية حدودية، أو ظروف تتداخل مع القياس (مثل مرض الكلى)، أو عدم التوافق بين الاختبارات المخبرية والصورة السريرية هو توفير العلاج البديل للفيتامين المشتبه في نقصه (مثل فيتامين ب12 عن طريق الحقن 1000 ميكروجرام أسبوعياً لمدة ثلاثة أسابيع، أو حمض الفوليك عن طريق الفم أو الحقن 1 ملغ يومياً لمدة أسبوع إلى أسبوعين.

6- 4- أساس التشخيص المؤكدBasis for confirmed diagnosis:

نعتبر تشخيص نقص فيتامين ب12 أو حمض الفوليك مؤكداً في السيناريوهات التالية:

- مستوى فيتامين (فيتامينات) المصل في النطاق المنخفض، خاصةً إذا كانت هناك موجودات سريرية تتفق مع النقص.
- مستويات MMA و/أو الهوموسيستين المرتفعة في المصل تتوافق مع النقص ومستويات فيتامين المصل في النطاق المتوسط.
- الاستجابة الدموية لتناول الفيتامين الناقص، طالما لا يمكن تفسير الاستجابة بتداخل آخر. بناءً على المخاوف الموضحة أعلاه، يتم استخدام هذا عموماً كدليل داعم وعادةً لا يكون الأساس الوحيد لتأكيد التشخيص.

سابعاً: علاج نقص فيتامين ب12:

المبادئ العامة للعلاج General principles of treatment

يجب علاج جميع الأفراد الذين يعانون من نقص فيتامين ب12 و/أو حمض الفوليك ما لم يكن هناك سبب قوي لعدم القيام بذلك (على سبيل المثال الرعاية التلطيفية أو رفض المريض).

ضرورة التصحيح العاجل Urgency of correction:

معظم الأفراد الذين يعانون من نقص فيتامين ب12 أو حمض الفوليك يظهرون بدون أعراض مع وجود نتيجة مخبرية عرضية أو مع التطور البطيء للأعراض. (55)

يمكن البدء بتعويض الفيتامين الناقص على مدى أسابيع في هذه الحالات ومع ذلك في بعض الحالات قد يكون من الحكمة التدخل بشكل أكثر إلحاحاً:

- فقر الدم العرضي أو أعراض عصبية أو عصبية نفسية، وذلك بسبب خطر الآثار الجانبية والعجز العصبي الغير عكوس
- الحمل، حيث قد يتأثر تطور الجنين
- الأطفال حديثي الولادة والرضع الذين قد يتأثر نموهم.

في هذه الحالات يُشار إلى تصحيح النقص بشكل أكثر إلحاحاً ومراقبة أكثر كثافة، ومع ذلك، لا يوجد دليل على فائدة استخدام جرعة أعلى. قد تكون استشارة أخصائي مناسبة إذا كان هناك سؤال حول سبب الأعراض أو النقص.

في حالات نادرة للغاية من النقص الشديد مع اضطراب هيموديناميكية الدم بسبب فقر الدم الشديد يمكن نقل الدم، يجب أيضاً إعطاء فيتامين ب 12 و/أو حمض الفوليك حسب الحاجة ولكن لا يمكن الاعتماد عليهما للعلاج الطارئ لأن التحسن في إنتاج خلايا الدم الحمراء يستغرق عدة أيام حتى يسري مفعوله.

طريق الإعطاء: يمكن إعطاء فيتامين ب12 وحمض الفوليك عن طريق الفم أو عن طريق الحقن، بالنسبة لفيتامين ب12 تتوفر تركيبات للحقن العضلي/أو الحقن تحت الجلد العميق والإعطاء عن طريق الفم وتحت اللسان والأنف.

بالنسبة لحمض الفوليك تتوفر تركيبات للاستخدام الوريدي والعضلي وتحت الجلد، وكذلك الابتلاع عن طريق الفم.

المرضى العرضيين Symptomatic patients:

يُقترح إعطاء فيتامين ب12 أو حمض الفوليك عن طريق الحقن في البداية لأولئك الذين يعانون من فقر دم شديد مصحوب بأعراض أو أي نتائج عصبية مرتبطة بنقصه، ويمكن تحويل هؤلاء الأفراد إلى العلاج عن طريق الفم بعد اختفاء الأعراض إذا كان ذلك مناسباً.

ضعف الامتصاص Impaired absorption:

غالباً ما يستخدم تعويض فيتامين ب12 عن طريق الحقن لأولئك الذين ليس لديهم القدرة على امتصاص المكملات الفموية (على سبيل المثال مرضى فقر الدم الخبيث ومتلازمة العروة المعوية العمياء). عادة ما يكون الطريق الوريدي جيد التحمل ويتم ضمان الالتزام بالعلاج ومع ذلك، يمكن أن يكون العلاج بجرعات عالية من فيتامين ب12 عن طريق الفم (أو تحت اللسان) فعالاً أيضاً لأولئك الذين يعانون من ضعف الامتصاص بشرط أن تكون الجرعة كافية والالتزام بالعلاج جيد ويتم توثيق الاستجابة. (56)

نحن لا نستخدم بشكل عام التركيبات الأنفية بسبب امتصاصها المتغير وتكلفتها الأعلى؛ وقد تسبب هذه التركيبات أيضاً سيلان الأنف.

نقص الغذاء Dietary deficiency:

يعد الاستبدال عن طريق الفم (فيتامين ب12 أو حمض الفوليك) مناسباً لأولئك الذين يرجع نقصهم إلى انخفاض تناول الطعام والذين لديهم القدرة على تناول وامتصاص المكملات الغذائية عن طريق الفم.

يمكن تعليم الأفراد الذين عولجوا بفيتامين ب12 عن طريق الحقن أن يحقنوا أنفسهم وغالباً ما تكون النتائج جيدة وألم بسيط أو لا يوجد وتكاليف أقل من الحقن في العيادة.

- **المستحضرات العلاجية المتاحة Available therapeutic preparations** تتوفر التركيبات التالية: (57)

- يتوفر فيتامين ب12 (يُسمى أيضاً الكوبالامين) على هيئة سيانوكوبالامين cyanocobalamin، والذي يحتوي على مجموعة أسيانيد (CN) يتم إدخالها أثناء التخليق الكيميائي وهيدروكسي كوبالامين hydroxycobalamin .
- يستخدم السيانوكوبالامين بشكل أساسي في الولايات المتحدة ويستخدم هيدروكسي كوبالامين بشكل أساسي في أوروبا؛ وكلاهما فعال في علاج نقص فيتامين ب12. ومن الجدير بالذكر أن الحركية الدوائية تختلف بين هذه التركيبات ونتيجة لذلك يتم إعطاء جرعات صيانة من السيانوكوبالامين شهرياً؛ بينما يتم إعطاء هيدروكسي كوبالامين الصيانة بشكل أقل تكراراً (مرة كل شهرين إلى ثلاثة أشهر).

مدة العلاج Duration of therapy:

تعتمد مدة العلاج على ما إذا كان السبب الأولي للنقص مستمراً. يعد التعويض مدى الحياة ضرورياً للأفراد الذين يعانون من حالة لا يمكن عكسها (على سبيل المثال جراحة مجازة المعدة، فقر الدم الخبيث)، أما إذا كان من الممكن علاج سبب النقص

أو القضاء عليه (على سبيل المثال النظام الغذائي الصارم بشكل مفرط، أو النقص الناجم عن الأدوية، أو السبب القابل للعكس لسوء الامتصاص)، فيمكن إيقاف المكملات بعد تصحيح النقص.

1. العلاج الدوائي لنقص فيتامين ب12:

يتوفر فيتامين ب12 في عدة تركيبات ويمكن إعطاؤه بعدة طرق بما في ذلك الحقن العضلي أو الحقن تحت الجلد العميق أو عن طريق الفم أو تحت اللسان.

1.الحقن الخلالي:

البالغون: الجرعة النموذجية للبالغين هي 1000 ميكروجرام حقناً مرة واحدة في الأسبوع حتى يتم تصحيح النقص ثم مرة واحدة في الشهر (سيانوكوبالامين) أو مرة كل شهرين (هيدروكسي كوبالامين). إذا كانت هناك أعراض فقر الدم و/أو أعراض عصبية، يمكن إعطاء 1000 ميكروجرام مرة إلى ثلاث مرات في الأسبوع أو يومياً، تليها مرة واحدة أسبوعياً.

2. عن طريق الفم:

البالغون: في البالغين ذوي الامتصاص الهضمي الطبيعي تكون الجرعات عن طريق الفم فعالة بنفس القدر مثل الجرعات الوريدية عند إعطائها بجرعة 1000 ميكروجرام عن طريق الفم مرة واحدة يومياً، بالنسبة للأفراد الذين يعانون من ضعف امتصاص فيتامين ب12 فإن العلاج بجرعات فموية عالية جداً من فيتامين ب12 الفموي (على سبيل المثال 2000 ميكروجرام يومياً) سيكون فعالاً طالما كانت الجرعة عالية بما يكفي لتوفير الامتصاص من خلال آلية لا تتطلب عاملاً داخلياً أو نهاية معوية للصائم طبيعية.

3. عن طريق الأنف وعن طريق الجلد Intranasal and transdermal:

لا يتم استخدام الطريق الأنفي بشكل عام، تتوفر أشكال فيتامين ب12 عن طريق الجلد Transdermal forms دون وصفة طبية ولكن لم يتم التحقق من صحة هذا الطريق من الناحية السريرية في حالة نقص فيتامين ب12 ولا ينبغي الاعتماد عليه للعلاج.

- فيما يتعلق بالأعراض:

قد يستفيد بعض الأفراد الذين يعانون من فقر الدم العرضي أو أعراض عصبية أو عصبية نفسية، أو الحوامل (حيث قد يُحرم الجنين من فيتامين ب12) من إعادة التعويض بشكل أكثر هجومي. بالنسبة لهؤلاء المرضى الذين يعانون من أعراض أو أولئك الذين لديهم إلحاح أكبر للتصحيح، نقترح الإعطاء الأولي لفيتامين ب12 عن طريق الحقن لأن هذا يضمن الامتصاص السريع والأمثل.

الباب الثالث: الدراسة العمليّة

- وتتألف من أربعة فصول، لكلٍّ محتواه كالآتي:

- **الفصل الأول:** يحوي هدف البحث ومواد البحث وطرائقه (تصميم الدراسة وعينة البحث ومعايير الاشتمال والاستبعاد وطرائق العمل)، فضلاً عن الدراسة الإحصائية المتّبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستبانة التي استُخدمت في الدراسة.
- **الفصل الثاني:** يحوي النتائج الإحصائيّة التي توصلت إليها الدراسة.
- **الفصل الثالث:** يحوي مناقشة النتائج ومقارنتها مع نتائج الدراسات المرجعية.
- **الفصل الرابع:** يحوي خلاصة النتائج ومحددات الدراسة والتوصيات.

الفصل الأول

أولاً: أهداف البحث وأهميته ومبرراته

- **أهداف البحث:**
  - الهدف الأساسي: يهدف إلى دارسة العلاقة بين عوز فيتامين B12 والإصابة بمرض التصلب اللويحي وبالتالي مساهمته في الآلية الإمراضية.
  - الأهداف الثانوية: دراسة العلاقة بين نسبة فيتامين B12 وأنماط التصلب اللويحي، والمقارنة حسب الجنس والعمر، وعلاقته مع مشعر العجز

- **أهمية البحث ومبرراته:**

يصيب هذا المرض الفئة العمرية الأكثر إنتاجا في المجتمع فهو (في الغالب) يتظاهر في العقدين الثاني والثالث من العمر وما يتركه من عقابيل جسدية ونفسية واستعرافية لديهم، ومما لاشك فيه هنالك دور هام للعوامل البيئية والأعواز الغذائية في الآلية الإمراضية، وفي حال كشفت دراستنا عن وجود انتشار لعوز فيتامين B12 لدى هؤلاء المرضى فإن العلاج سهلاً ومهماً لمنع حدوث العجز الدائم.

ثانياً: منهج البحث

- **مكان دراسة البحث:** المرضى المقبولين في مستشفيي المواساة والوطني الجامعيين والذين تم تشخيصهم بمرض التصلب اللويحي وفق معايير ماكدونالد.
- **نمط دراسة البحث:** دراسة مقطعية مستعرضة cross sectional study.
- **زمن دراسة البحث:** تم جمع العينات خلال عام واحد بدءاً من كانون الثاني/2023 ولغاية كانون الثاني/2024.

- **حجم العينة:** تم حسابها اعتماداً على الموقع الإلكتروني (www.raosoft.com) مع اعتبار فاصل ثقة 95% ومقدار الخطأ المسموح لا يتجاوز % 5، وباعتبار حجم الجمهرة حوالي 40 مريض من كل مئة ألف شخص نسبة للإحصائيات وجد أن حجم العينة الأدنى المقبول هو 55 مريض.

- **معايير الاشتمال:**

✓ العمر من 14 سنة ومافوق (لأن معظم المراجعين لمستشفى المواساة والوطني الجامعيين أكبر من 13 سنة).

✓ المرضى الذين تم تشخيصهم حديثاً أو المشخصين سابقاً بمرض التصلب اللويحي بأحد أشكاله (الهاجع الناكس، المترقي منذ البدء، أو المترقي بشكل ثانوي) وفق معايير ماكدونالد.

✓ المرضى غير الموضوعين بَعد على أحد العلاجات المعدلة لسير المرض.

- **معايير الاستبعاد:**

× العمر أقل من 14 سنة.

× المرضى الذين سبق وأن وُضعوا على أحد الأشكال الفموية أو الخلالية لفيتامين B12 خلال الستة أشهر السابقة للتشخيص.

- **خطة العمل بالبحث:**

- أُعتمدت المصادر الآتية لجمع البيانات المطلوبة لإنجاز العمل:

- مراجعة أدبيات البحث: أُعتمدت المعلومات المتاحة التي تتعلق بموضوع البحث من دراسات وأبحاث وتقارير ومراجعات منشورة في المجلات العلمية المتخصصة، إضافة إلى النصوص الطبية الواردة في الكتب المنشورة.

- تم اطلاع المرضى المشمولين بالدراسة على هدف البحث وإجراءاته، وتم أخذ موافقتهم وفق نموذج الموافقة المستنيرة المرفق لاحقاً.

- تم جمع بيانات البحث.

- استجواب المرضى للحصول على البيانات الأولية: العمر، الجنس، التدخين، الكحول، السوابق المرضية، الجراحية، العائلية والتحسسية إن وجدت، وتفاصيل القصة المرضية بدءاً من الشكاية ومراحل تطورها بدقة.

- الفحص السريري والعصبي الدقيق بما فيه القوة والمقوية والحس بجميع أشكاله والمنعكسات الوترية والمرضية والعلامات المخيخية والأعصاب القحفية وتحري علامة رومبرغ.
- تم تطبيق معايير ماكدونالد المعدلة وإجراء التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ والنخاع الشوكي بما يتناسب مع الأعراض والشكاية والفحص السريري للمرضى، وفي بعض الحالات تم إجراء بزل لسائل الدماغي الشوكي وإرسال تحليل للأشرطة قليلة النسائل OCB
- بعض المرضى تم إجراء تخطيط للعصبين البصريين VEP وتصوير للشبكية المقطعي OCT
- تم حساب مشعر العجز لدى المرضى وفق مشعر EDSS
- بعد تأكيد التشخيص تم إعطاء العلاج المناسب وإرسال تحليل دموي مخبري لمعايرة فيتامين B12 وفق طريقة electrochemiluminescence immunoassae (ECLIA) مع التأكد من معايير الاشتمال والاستبعاد
- تم تدوين البيانات التي تم الحصول عليها في الاستمارة الخاصة بالبحث (فيما يلي نموذجاً عنها) وتحليلها إحصائياً كما يلي:

استمارة البحث العلمي

الرقم	اسم المريض	الجنس	العمر	مستوى B12	النمط السريري لMS	EDSS	رقم السجل الطبي
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							

ثالثاً: التقديرات الأخلاقية

تقتضي أخلاقيّات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواءً كانوا من الزّملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث، وتتبنّى مبادئ أخلاقيّات البحثِ العلميّ عامّةً قيمتي العمل الإيجابيّ وتجنُّب الضّرر، وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتيّ الاعتبارات الأخلاقيَّة في أثناء عمليَّة البحث. وفي بحثنا هذا، تمّ الالتزام بالاعتبارات الأخلاقيَّة من المصداقيَّة، والثِّقة، والالتزام بِسريَّة المعلومات. كما تم أخذ موافقة مستنيرة وفق النموذج التالي:

نص الموافقة المستنيرة:

- نحن بصدد إجراء بحث علمي يدرس مستوى فيتامين B12 المصلي لدى مرضى التصلب اللويحي و تأثيره على درجة العجز وفق مشعر EDSS.
- سيقوم الطبيب الباحث بجمع البيانات منكم بهدف إجراء البحث، وإن مشاركتكم عن طريق إعطاء هذه البيانات هي مشاركة طوعية بحتة، ويحق لكم القبول أو الرفض دون أن يؤثر ذلك على الخدمات الطبية المقدمة لكم.
- هذا البحث لم يجرَ سابقاً ولهذا فنحن بحاجة لهذه البيانات، كما قد تجرى عليها أبحاث طبية أخرى في المستقبل. وسيقدم لكم رقم هاتفي للاستفسار عن نتائج البحث لاحقاً في حال رغبتم بذلك.
- لن يجرى أي تداخل إضافي على الرعاية الصحية المقدمة لكم من قبل المشفى، وسيقتصر البحث على ملئ المعلومات وجمع البيانات، وسيتم الالتزام بسرية كافة بياناتكم وعدم التصريح باسمكم مطلقاً إلا للطبيب الذي يجمع البيانات حالياً، وستعنون البيانات برقم الإضبارة .
- لقد اطلعت على المعلومات أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذلك أعلن موافقتي على الدخول في الدراسة.

اسم المريض أو المسؤول عنه وتوقيعه: اسم الطبيب الذي يجمع البيانات وتوقيعه:

رابعاً: تحليل البيانات

جُمعت البيانات التي دُونت في الإستمارة وعُولجت وصنّفت في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدّراسة بشكل جيد، ودراستها إحصائياً عبر برنامج SPSS-26، ثمّ مقارنة النّتائج التي جرى الوصول إليها مع النّتائج العالمية.

أُجري التَّحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائيّة للعلوم الاجتماعية (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS Inc., Chicago, IL, United States) (النسخة 26) وكذلك حزمة Office 2019، وتم استخدام العديد من الأساليب الإحصائيّة:

الإحصاء الوصفي (Statistical Description):

يتمثل في دراسة التوزع النسبي لمتغيرات الدراسة النوعية (الوصفية) مثل (الجنس، نوع الخزل،..)، ودراسة الإحصاءات الوصفية (المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري، ...) للمتغيرات الكمية مثل (العمر) مع إضافة أشكال بيانية لإغناء النتائج.

الإحصاء التحليلي (الاستدلالي) (Statistical Inferential):

لدراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة تم الاعتماد على الأدوات الإحصائيّة المناسبة لطبيعة ونوع البيانات المتاحة التي كانت في الآتي:

- **اختبار الاستقلال Chi Square:** لدراسة فيما إذا وجدت علاقة بين متغيرين وصفيين وذلك من خلال تطبيق إحصائيّة كاي تربيع.
- **اختبار T student test:** لمقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات الكمية ذات التوزع غير الطبيعي.

❖ تم الاعتماد في تقدير الفروقات والعلاقات الإحصائيّة عند مستوى دلالة إحصائيّة 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدراسات، وبالتالي يمكن إعطاء القرار الاحصائي من خلال قيمة P–value كما يلي:

- في حال كانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة P–Value أكبر من 0.05 : لا يوجد فروق جوهرية في تقييم الفروق والعلاقات.
- أمّا في حال قيمة الدّلالة الإحصائيّة أصغر من 0.05 : يوجد فروق جوهريّة إحصائيّة في تقييم الفروق والعلاقات.

الفصل الثاني: النتائج والتحليل الإحصائي

الجزء الأول – التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة

شملت الدراسة 55 مريضاً بعد أن تم تشخيصهم أو كانوا مشخصين سابقاً بأحد أنماط التصلب اللويحي والمقبولين في إحدى شعبتي الأمراض العصبية في مشفيي الوطني والمواساة الجامعيين والذين حققوا معايير الاشتمال.

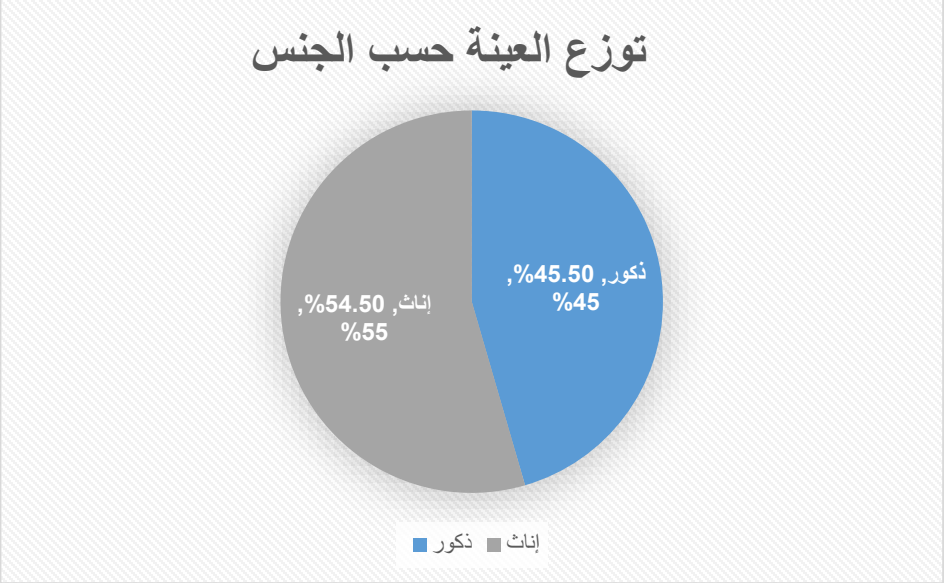
الإحصاء الوصفي:

أولاً: توزع العينة حسب الجنس:

بلغ عدد الذكور 25 مريض بنسبة 45.5% وعدد الإناث 30 مريضة بنسبة 54.5%

الجنس	العدد	النسبة
ذكور	25	45.5%
إناث	30	54.5%
المجموع	55	100%

الجدول 1: توزع العينة حسب الجنس



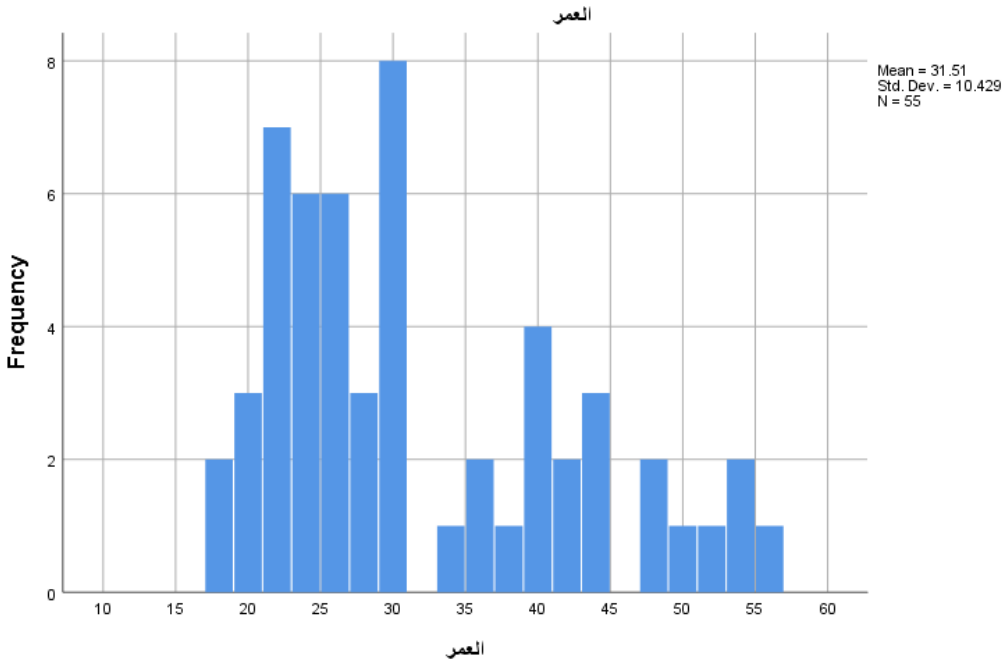
الشكل 28: يوضح توزع عينة الدراسة حسب الجنس

ثانياً: توزع العينة حسب العمر:

بلغ متوسط عمر المرضى 10.43 ±31.51 سنة، وتراوحت الأعمار بين 18 و 56 سنة

المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة
31.51	10.43	18	56

الجدول 2: توزع العينة حسب العمر



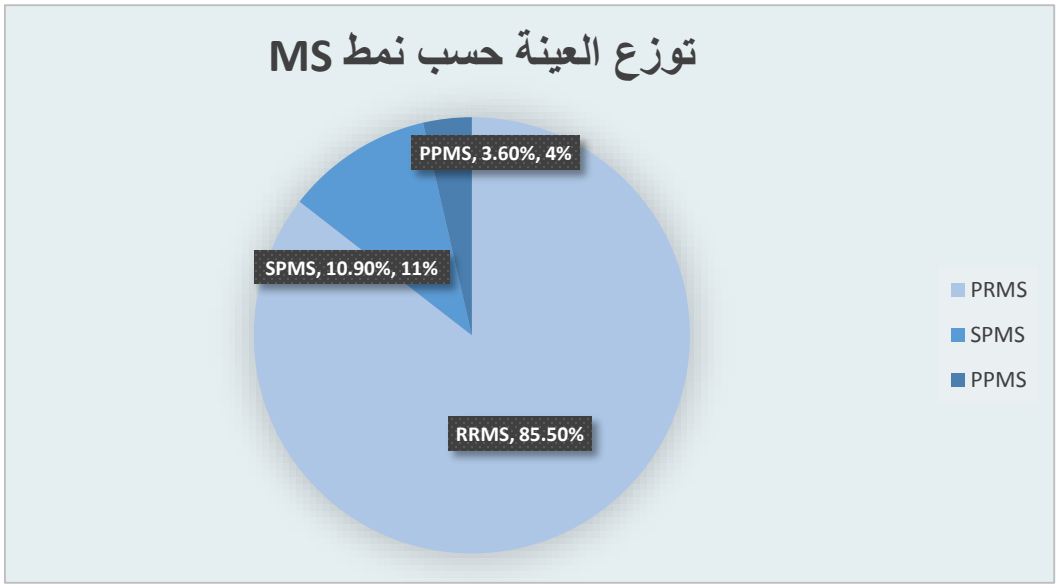
الشكل 29: توزع العينة حسب العمر

ثالثاً: توزع العينة حسب النمط السريري لـ MS:

كان النمط الأشيع هو النمط الهاجع الناكس RRMS حيث وجد عند 47 مريض بنسبة 85.5% يليه النمط المترقي بشكل ثانوي SPMS حيث وجد عند 6 مرضى بنسبة 10.9%، أما النمط المترقي منذ البدء PPMS فوجد عند مريضين فقط بنسبة 3.6%

نمط MS	العدد	النسبة
RRMS	47	85.5%
SPMS	6	10.9%
PPMS	2	3.6%
المجموع	55	100%

الجدول 3: توزع العينة حسب النمط السريري ل MS



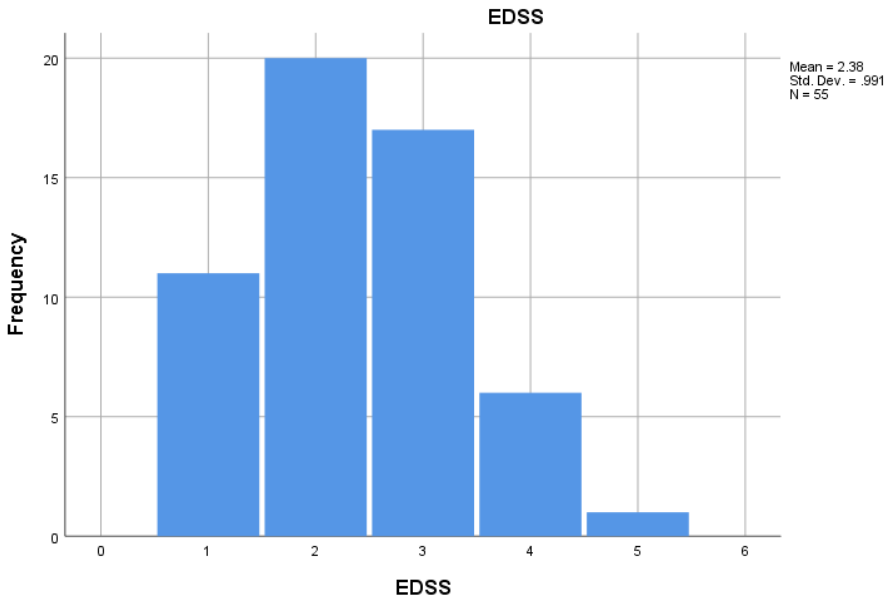
الشكل 30: توزع عينة الدراسة حسب نمط ال MS

رابعاً: توزع عينة المرضى حسب مشعر العجز EDSS:

بلغ متوسط مشعر العجز EDSS عند المرضى 0.99 ±2.38 ، وتراوحت القيم بين 1 و 5

المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة
2.38	0.99	1	5

الجدول 4: توزع العينة حسب مشعر العجز EDSS



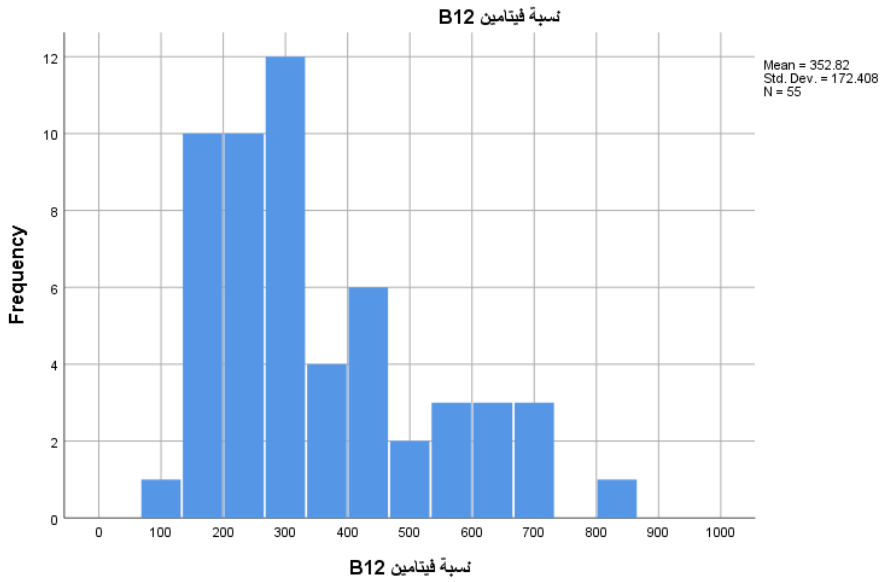
الشكل 31: توزع عينة الدراسة حسب مشعر العجز EDSS

خامساً: توزع عينة المرضى حسب نسبة فيتامين B12:

بلغ متوسط فيتامين B12 عند المرضى 172.41 ±352.82 ، وتراوحت النسبة بين 115 و 854

المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة
352.82	172.41	115	854

الجدول 5: توزع عينة الدراسة حسب نسبة فيتامين ب 12



الشكل 32: توزع العينة حسب نسبة فيتامين B12

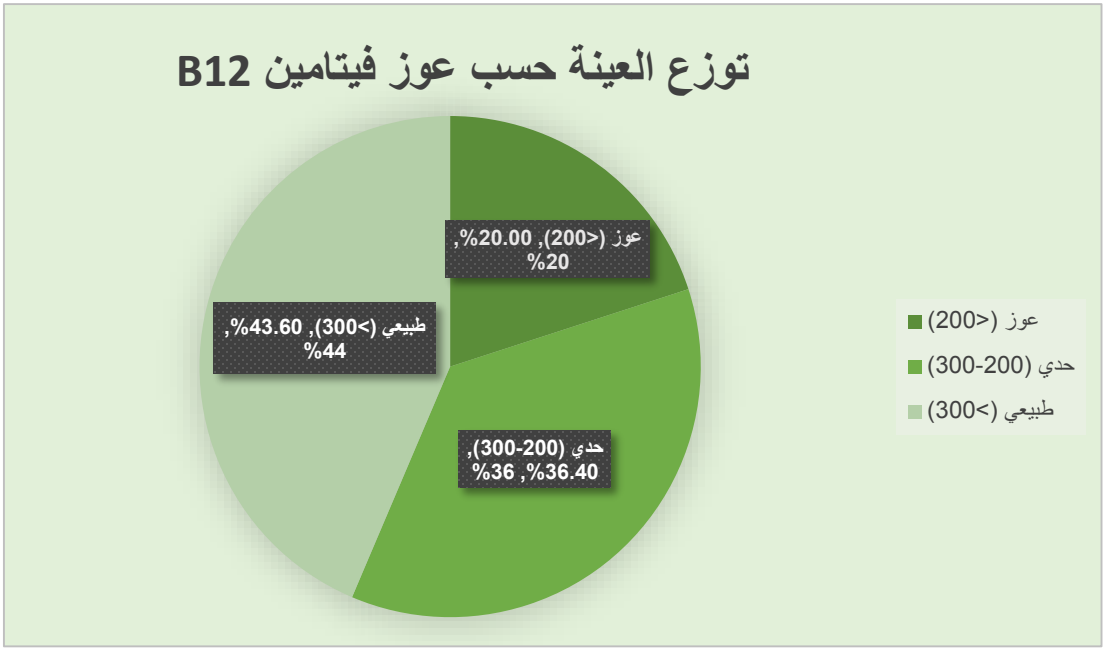
سادساً: توزع العينة حسب عوز فيتامين B12:

تم تقسيم العينة إلى ثلاث فئات حسب نسبة فيتامين B12 كما في الجدول التالي:

فبلغ عدد مرضى عوز فيتامين B12 11 مريض بنسبة 20% بينما بلغ عدد المرضى الذين لديهم فيتامين B12 حدي 20 مريض بنسبة 36.4%، وبلغ عدد المرضى الذين لديهم مستويات طبيعية للفيتامين 24 مريض بنسبة 43.6%

فيتامين B12	العدد	النسبة
عوز (<200)	11	20%
حدي (200-300)	20	36.4%
طبيعي (>300)	24	43.6%
المجموع	55	100%

الجدول 6: توزع عينة الدراسة حسب عوز فيتامين ب 12



الشكل 33: توزع العينة حسب عوز فيتامين ب12

الجزء الثاني – التحليل الاستدلالي

أولاً: دراسة علاقة فيتامين B12 مع الجنس:

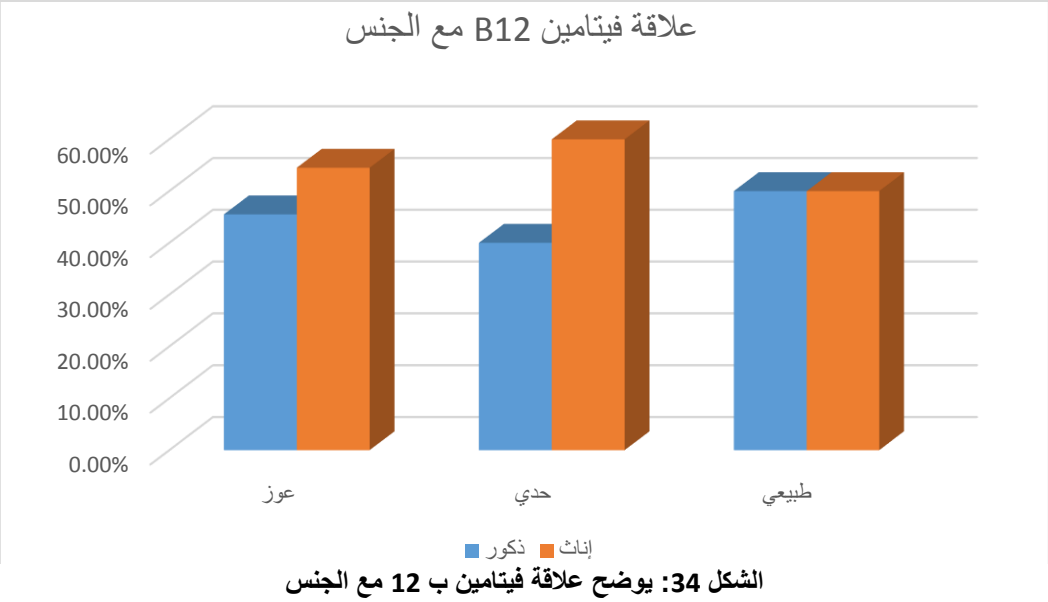
كانت نسبة الإناث أعلى من نسبة الذكور في كل من مجموعة عوز فيتامين B12 ومجموعة قيم الفيتامين الحدية بينما كانت نسبة الإناث والذكور متساوي في مجموعة المستويات الطبيعية لفيتامين B12

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

فيتامين B12 / الجنس	ذكور	إناث	المجموع
عوز (<200)	5 (45.5%)	6 (54.5%)	11 (100%)
حدي (200-300)	8 (40%)	12 (60%)	20 (100%)
طبيعي (>300)	12 (50%)	12 (50%)	24 (100%)
المجموع	25 (45.5%)	30 (54.5%)	55 (100%)

الجدول 7: دراسة علاقة فيتامين ب 12 مع الجنس

p-value = 0.883>0.05



الشكل 34: يوضح علاقة فيتامين ب 12 مع الجنس

وبالتالي **لا يوجد** فرق هام إحصائياً في الجنس بين الفئات الثلاثة، أي لا يوجد علاقة هامة بين الجنس وفيتامين B12

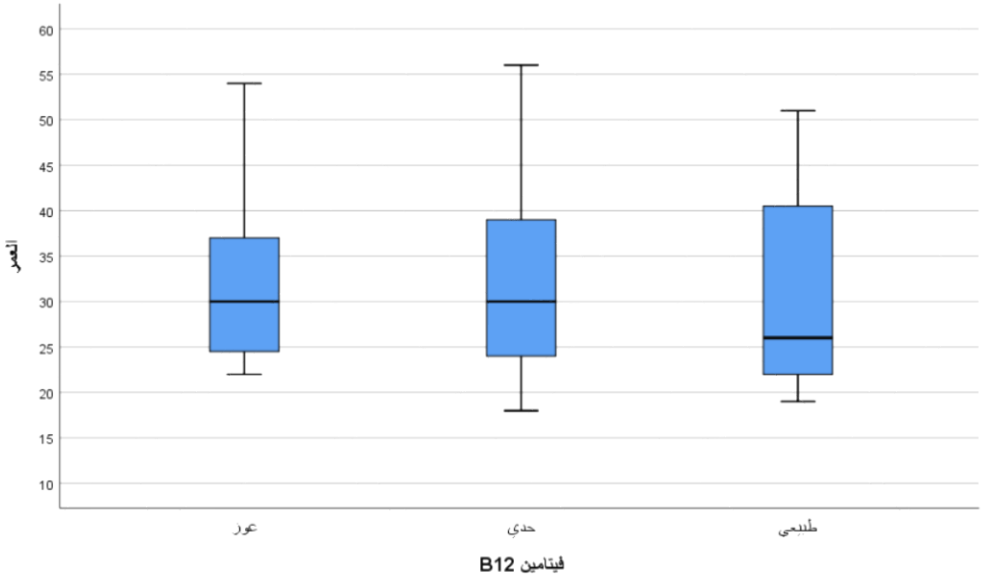
ثانياً: دراسة علاقة فيتامين B12 مع العمر:

كانت متوسط عمر المصابين بعوز فيتامين B12 (33.09 سنة) أكبر منه عند من لديهم قيم حدية للفيتامين (31.75 سنة) أكبر منه عند ذوي القيم الطبيعية للفيتامين (30.58 سنة)

فيتامين B12	العمر				
	العدد	متوسط	انحراف معياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
عوز (<200)	11	33.09	11.38	22	54
حدي (200-300)	20	31.75	10.07	18	56
طبيعي (>300)	24	30.58	10.64	19	51

الجدول 8: دراسة علاقة فيتامين ب 12 مع العمر

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Kruskal-Wallis Test :



الشكل 35: دراسة علاقة فيتامين ب 12 مع العمر

p-value=0.635>0.05

وبالتالي **<u>لا يوجد</u>** فارق هام إحصائياً في العمر بين فئات فيتامين B12، أي لا يوجد علاقة هامة بين العمر وفيتامين B12

<u>ثالثاً:</u> دراسة علاقة فيتامين B12 مع نمط الMS:

كانت نسبة النمط RRMS أعلى عند العوز (90.9%) ثم الحدي (90%) ثم الطبيعي (79.2%)

بينما كانت نسبة النمط SPMS أعلى عند الطبيعي (16.7%) ثم العوز (9.1%) ثم الحدي (5%)

وكانت نسبة النمط PPMS أعلى عند الحدي (5%) ثم الطبيعي (4.2%) ثم العوز (0%)

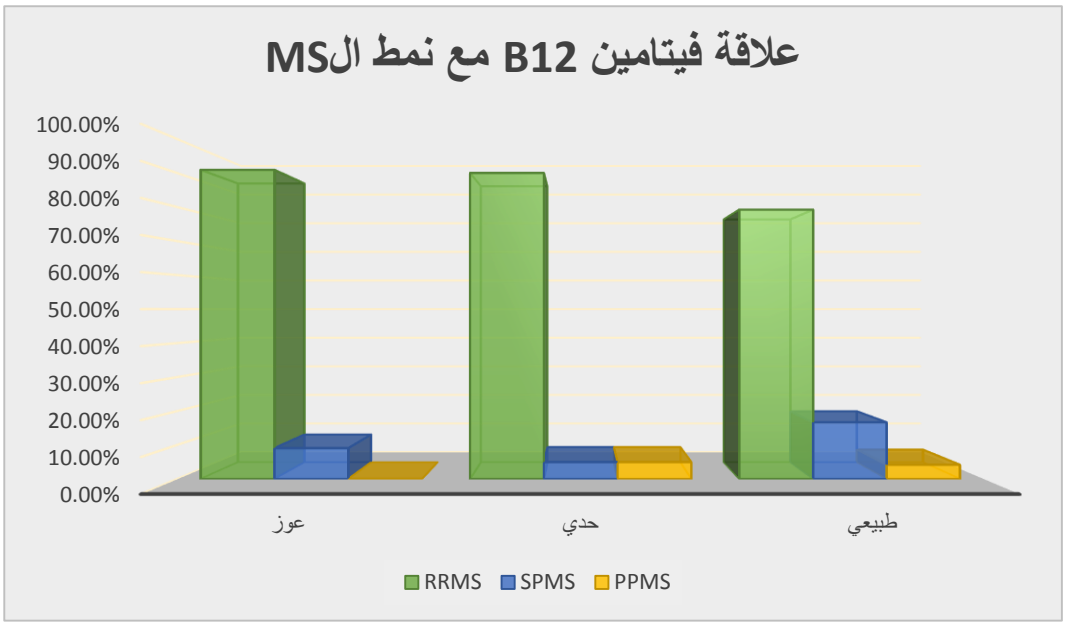
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square:

فيتامين B12 / نمط MS	RRMS	SPMS	PPMS	المجموع
عوز (<200)	10 (90.9%)	1 (9.1%)	0 (0%)	11 (100%)
حدي (200-300)	18 (90%)	1 (5%)	1 (5%)	20 (100%)
طبيعي (>300)	19 (79.2%)	4 (16.7%)	1 (4.2%)	24 (100%)
المجموع	47 (85.5%)	6 (10.9%)	2 (3.6%)	55 (100%)

الجدول 9: دراسة علاقة فيتامين ب12 مع نمط ال MS

p-value = 0.882>0.05

وبالتالي **<u>لا يوجد</u>** فرق هام إحصائياً في نمط الMS بين الفئات الثلاثة، أي لا يوجد علاقة هامة بين نمط الMS وفيتامين B12



الشكل 36: دراسة علاقة فيتامين ب 12 مع نمط ال MS

رابعاً: دراسة علاقة فيتامين B12 مع مشعر العجز EDSS:

كانت متوسط EDSS أكبر عند ذوي القيم الطبيعية للفيتامين (2.75) ثم عند المصابين بعوز فيتامين B12 (2.18) ثم عند القيم الحدية للفيتامين (2.05)

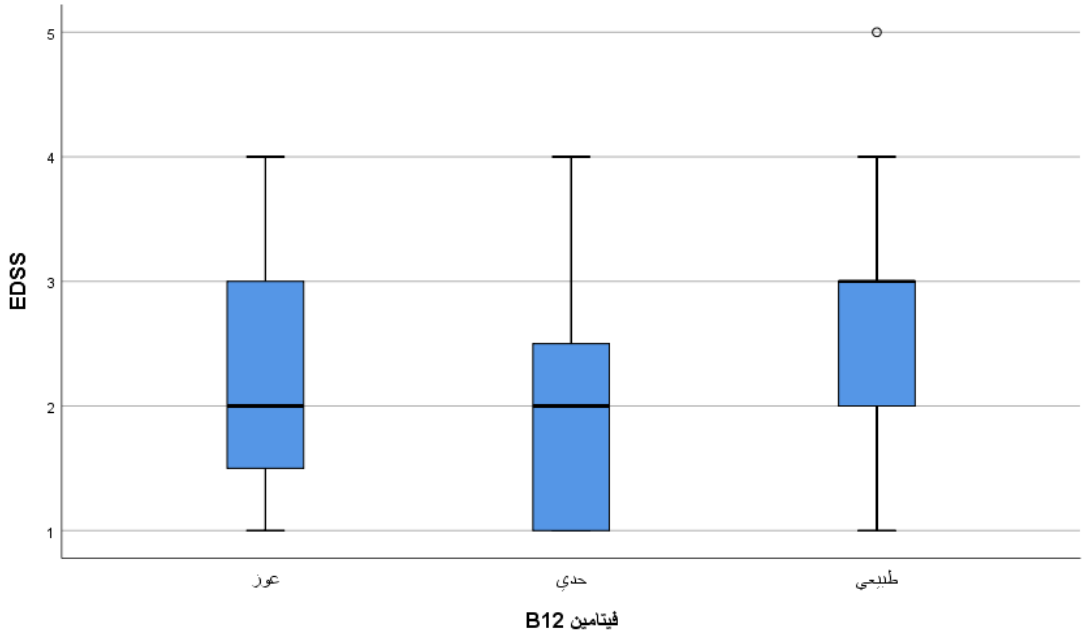
فيتامين B12	EDSS				
	العدد	متوسط	انحراف معياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
عوز (<200)	11	2.18	0.98	1	4
حدي (200-300)	20	2.05	0.95	1	4
طبيعي (>300)	24	2.75	0.94	1	5

الجدول 10: دراسة علاقة فيتامين ب 12 مع مشعر العجز EDSS

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Kruskal–Wallis Test :

$$p\text{-value}=0.057>0.05$$

وبالتالي **<u>لا يوجد</u>** فارق هام إحصائياً في مشعر العجز بين فئات فيتامين B12، أي لا يوجد علاقة هامة بين EDSS وفيتامين B12



الجدول 37: دراسة علاقة فيتامين ب 12 مع مشعر العجز EDSS

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالميّة

- يؤدي فيتامين B12 دوراً حاسماً في الحفاظ على سلامة الجهاز العصبي المركزي والمحيطي، من خلال مشاركته في مسارين بيوكيميائيين رئيسيين: الأول هو تحويل الهوموسيستئين إلى ميثيونين، وهو حمض أميني أساسي في عملية مثيلة ال DNA والبروتينات العصبية، والثاني هو تحويل الميثيل مالونيك أسيد إلى سكسنيل–CoA، وهي خطوة مهمة في استقلاب الاحماض الدهنية اللازمة لتكوين الميالين.
- وقد أظهرت الدراسات أن نقص فيتامين B12 يؤدي إلى تراكم كل من الهوموسيستئين والميثل مالونيك أسيد، مما يحدث خللاً في تكوين الميالين وتدهوراً تدريجياً في النقل العصبي، ويرتبط سريرياً بأعراض مثل الاعتلال النخاعي تحت الحاد، اعتلال الاعصاب المحيطية، واضطرابات معرفية قد تحاكي أوتتفاقم في سياق التصلب اللويحي.
- ورغم أن مرض التصلب اللويحي متعدد العوامل، وتُعزى آلياته المرضية إلى تفاعل معقد بين الاستجابة المناعية والعوامل الوراثية والبيئية، فإن وجود نقص وظيفي أو استقلابي في فيتامين B12 قد يساهم في تفاقم الأذية النخاعية أو تأخر الشفاء بعد الهجمات، مما يجعل تقييم مستوياته لدى هؤلاء المرضى أمراً ذا دلالة سريرية وبيولوجية.
- انطلاقاً من هذه الخلفية جاءت دراستنا لتسليط الضوء على هذه العلاقة المحتملة، عبر تحليل مستويات فيتامين B12 لدى مرضى التصلب اللويحي ودراسة ارتباطها بمتغيرات سريرية محددة مثل العمر، الجنس، نمط الMS، ومشعر EDSS.
- وتكمن قوة هذه الدراسة في تركيزها على فئة لم يُدرس فيها هذا الارتباط بشكل كاف في بيئتنا الإقليمية، مع اعتماد معايير تصنيف دقيقة لمستويات الفيتامين (عوز، حدي، سوي)، ما يتيح مقاربة تحليلية أكثر دقة وموضوعية من الدراسات السابقة التي كانت تقتصر غالباً على تصنيف ثنائي.
- علاوة على ذلك فإن الاعتماد على مشعر العجز EDSS كمؤشر كمي لتطور المرض ودرجة الإعاقة واستخدام بيانات مقارنة مع دراسات عالمية يعزز من موثوقية نتائجنا ويدعم ضرورة التوسع المستقبلي في هذا المجال من البحث.
- تهدف هذه الدراسة إلى دراسة علاقة عوز فيتامين b12 بالإصابة بمرض التصلب اللويحي وعلاقته أيضاً بمشعر العجز EDSS. وأيضاً في دراستنا تم دراسة علاقة فيتامين B12 مع كل من الجنس والعمر ونمط ال MS.

- بلغ عدد المرضى في دراستنا 55 مريضاً وتوزعت إلى 25 ذكراً (بنسبة 45.5%) و30 أنثى مريضة (بنسبة 54.5%)، وهذا يتوافق مع باقي الدراسات العالمية، فالتصلب الويحي أشيع عند الإناث.
- بلغ متوسط أعمار المرضى في دراستنا 31.5 سنة، حيث تراوحت الأعمار بين 18 و56 سنة، وأيضاً مشابه لمتوسط أعمار المرضى في باقي الدراسات التي تمت المقارنة بها (31، 33، 35) سنة في الدراسات (12) (13) (14) على التوالي.
- كان النمط الشائع هو النمط الهاجع الناكس RRMS حيث وُجد عند 47 مريض بنسبة 85.5% يليه النمط المترقي بشكل ثانوي SPMS حيث وُجد عند 6 مرضى بنسبة 10.9%، أما النمط المترقي منذ البدء PPMS فوُجد عند مريضين فقط بنسبة 3.6%، هذا لا يتوافق مع دراسة mohamd reza najafi وزملاؤه (12) حيث النسبة الأكبر من المرضى 61% كانوا من النمط SPMS يليها النمط الهاجع الناكس بنسبة 15% ثم PPMS بنسبة 13.3%، قد يرجع هذا الاختلاف إلى اختلاف معايير الاشتمال والاستبعاد بين الدراستين.

أما دراسة Mehdi moghaddasi وزملاؤه (13) فكانت جميع العينة مختارة من مرضى نمط الهاجع الناكس، أما دراسة Pan Lishou وزملاؤه (14) لم تتطرق لتوصيف نمط ال MS في العينة.

- بلغ متوسط مشعر العجز EDSS في دراستنا عند المرضى 2.38 وتراوحت القيم بين 1 و5، وهو أكبر من متوسط المشعر في الدراسة المرجعية (12) حيث بلغ 1.7 ويشابه متوسط مشعر العجز في الدراسة (13) حيث بلغ 2.5 أما الدراسة المرجعية (14) لم تتطرق لذلك.
- أما متوسط نسبة فيتامين b12 فقد بلغ 352.8 pg/ml وتراوحت النسبة بين 115 و854، وهو مشابه للدراسة العالمية(13) حيث بلغ متوسط نسبة فيتامين b12 342 pg/ml،
- تم تقسيم العينة إلى ثلاث فئات حسب نسبة فيتامين b12 اعتماداً على National Institutes of Health (NIH)، حيث اعتمدث القيمة المرجعية للعوز أقل من 200 والقيمة الطبيعية أكثر من 300، فيما اعتبرت القيم بينهما قيم حدية borderline.
- وبالتالي اعتماداً على ذلك فبلغ عدد مرضى عوز فيتامين B12 11 مريض بنسبة 20% بينما بلغ عدد المرضى الذين لديهم فيتامين B12 حدي 20 مريض بنسبة 36.4%، وبلغ عدد المرضى الذين لديهم مستويات طبيعية للفيتامين 24

مريض بنسبة 43.6%، وبالتالي فإن أغلب مرضى التصلب اللويحي في دراستنا لديهم مستوى طبيعي لفيتامين ب12 في المصل، وهذا يتوافق مع الدراسة الإيرانية(12) التي أجريت عام 2012 لكن يخالف نتائج الدراسة الصينية(14) والإيرانية(13) التي أجريت عام (2011).

- هدفت الدراسة لتبيان علاقة فيتامين ب 12 بمرض التصلب اللويحي من خلال دراسة علاقته مع متغيرات عدة: الجنس، العمر، نمط ال MS ومشعر العجز.
- بالنسبة لدراسة علاقة فيتامين b12 مع الجنس: كانت نسبة الإناث أعلى من نسبة الذكور في كل من مجموعة عوز فيتامين b12 ومجموعة القيم الحدية، بينما كانت نسبة الإناث والذكور متساوية في مجموعة المستويات الطبيعية للفيتامين، وبالدراسة الاحصائية تبين لا يوجد فرق هام إحصائياً في الجنس بين الفئات الثلاثة أي لا يوجد علاقة هامة بين جنس مرضى التصلب اللويحي ونسبة فيتامين b12، وهذا يتوافق مع الدراسة المرجعية (13) بينما اكتفت باقي الدراسات المرجعية بتوصيف الجنس دون مدلولاته الاحصائية.
- بالنسبة لدراسة علاقة فيتامين b12 مع العمر: كان متوسط عمر المصابين بعوز فيتامين b12 (33.09 سنة) أكبر منه عند من لديهم قيم حدية للفيتامين (31.75 سنة) أكبر منه عند ذوي القيم الطبيعية للفيتامين (30.58 سنة) وبإجراء الدراسة الاحصائية تبين أيضاً أنه لا يوجد فارق هام إحصائياً في العمر بين فئات فيتامين b12 أي لا يوجد علاقة بين العمر وفيتامين b12، أما في باقي الدراسات فقد تم دراسة عمر بدء المرض وعلاقته بمستوى b12 ولم تجد أي منها وجود علاقة بينهما.
- بالنسبة لدراسة علاقة فيتامين b12 مع نمط ال MS: كانت نسبة النمط RRMS أعلى عند العوز (90.9%) ثم الحدي (90%) ثم الطبيعي (79.2%)
- بينما كانت نسبة النمط SPMS أعلى عند الطبيعي (16.7%) ثم العوز (9.1%) ثم الحدي (5%)
- وكانت نسبة النمط PPMS أعلى عند الحدي (5%) ثم الطبيعي (4.2%) ثم العوز (0%)

- وبإجراء الدراسة الاحصائية تبين أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً في نمط الMS بين الفئات الثلاثة، أي لا يوجد علاقة هامة بين نمط الMS وفيتامين B12، وهذا يتوافق مع نتائج الدراسة المرجعية (12) أما باقي الدراسات المرجعية لم تتطرق لدراسة هذه العلاقة.
- وأخيراً تم دراسة علاقة فيتامين b12 مع مشعر العجز EDSS: كانت متوسط EDSS أكبر عند ذوي القيم الطبيعية للفيتامين (2.75) ثم عند المصابين بعوز فيتامين B12 (2.18) ثم عند القيم الحدية للفيتامين (2.05) ولكن دون وجود فارق هام إحصائياً، أي لا يوجد علاقة هامة بين EDSS وفيتامين B12 وهو يوافق جميع الدراسات المرجعية (12,13,14) والتي أيضاً لم تجد فارق إحصائي هام بين نسبة فيتامين b12 ومشعر العجز EDSS.
- يمكن تفسير غياب العلاقة في هذه الدراسة بعدة احتمالات. أولاً قد يكون تأثير نقص B12 على الجهاز العصبي ظاهرياً فقط في حال وجود عوز شديد أو مزمن وهو ما لم يتوفر في هذه العينة. ثانياً تشير النتائج إلى أن فيتامين B12 رغم أهميته في وظائف الجهاز العصبي قد لا يكون عاملاً مساهماً مباشراً في تطور مرض التصلب اللويحي والذي يعتمد بشكل رئيسي على آليات مناعية ذاتية معقدة. كما لا يمكن استبعاد احتمال أن يكون نقص B12 في الدراسات التي وجدت ارتباطاً–انعكاساً لحالة صحية عامة أو لنمط تغذوي أو علاجي معين دون أن يكون عاملاً مسبباً بحد ذاته.
- وعلى الرغم من غياب العلاقات ذات الدلالة الإحصائية، إلا أن وجود نسبة معتبرة من المرضى الذين يعانون من عوز أو قيم حدية لفيتامين B12 يدعو إلى الانتباه السريري. نظراً للدور الحيوي الذي يلعبه فيتامين B12 في الحفاظ على سلامة الجهاز العصبي وتكوين الميالين، فقد يكون لنقصه – حتى وإن كان تحت سريري – تأثيرات سلبية على الأعراض العصبية أو الأداء المعرفي. لذا، قد يكون من المفيد اعتماد تقييم روتيني لمستوى B12 لدى مرضى التصلب اللويحي، خصوصاً لدى من يعانون من إرهاق شديد، تدهور معرفي، أو عدم الاستجابة للعلاج. كما يُنصح في الدراسات المستقبلية بتحري مؤشرات أكثر دقة للنقص الوظيفي مثل حمض الميتيل مالونيك والهوموسيستئين، خاصةً لدى المرضى ذوي القيم الحدية.

❖ الدراسات المرجعية:

هنالك العديد من الدراسات التي تناولت العلاقة بين التصلب اللويحي وعوز فيتامين b12 وهنالك نتائج مختلفة، ولحد الآن ما زالت العلاقة موضع جدل.

تمت مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية التالية:

- **الدراسة الأولى:** (12) دراسة إيرانية نُشرت عام 2012 من قبل Mohamad Reza Najafi وزملاؤه في مجلة International Journal of Preventive Medicine بعنوان:

Vitamin B 12 Deficiency and Multiple Sclerosis; Is there Any Association?

تم إجراء دراسة case- control في Department of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences. حيث تم معايرة فيتامين b12 لدى 60 مريض تصلب لويحي و 38 شاهد أصحاء، تم تحديد نسبة العجز اعتماداً على مقياس EDSS وكان الحد المرجعي لوجود عوز فيتامين b12 في المصل 75 pg/ml.

- **الدراسة الثانية:** (13) دراسة إيرانية أيضاً نُشرت عام 2013 من قبل Mehdi Moghaddasi وزملاؤه في مجلة ELSEVIER بعنوان:

Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in Iranian patients with Multiple Sclerosis: A case control study

تم إجراء الدراسة في : Department of neurology, Rasool Akram Hospital, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

تضمنت الدراسة 75 مريضاً بالنمط الهاجع الناكس من التصلب اللويحي مقارنة مع 75 شاهد أصحاء من نفس العمر والجنس، تم معايرة مستوى الهوموسيستئين في المصل وكذلك مستويات كل من فيتامين b12 و b9.

- **الدراسة الثالثة:** (14) دراسة صينية نُشرت عام 2019 من قبل Pan Lishou وزملاؤه في مجلة ELSEVIER بعنوان:

Homocysteine, vitamin B12, and folate levels in patients with multiple sclerosis in Chinese population: A case-control study and meta-analysis

تم إجراء الدراسة في Department of Neurology, The People's Hospital of Yichun City, Yichun University, 1061 Jinxiu Road, Yichun, Jiangxi Province, 336000, PR China

حيث ضمت الدراسة 80 مريضاً بالتصلب اللويحي و86 شاهد من نفس العمر والجنس (matched neurological control) ، و 80 شاهد أصحاء من نفس العمر والجنس. تم معايرة المستويات المصلية للهوموسيستيئين وفيتامين b12 و b9 .

ويوضح الجدول (11) التالي مقارنة بين الدراسة الحالية والدراسات العالمية:

الدراسة ونمطها	زمن الدراسة	وصف الدراسة	النتائج	ملاحظات
دراستنا في سوريا Cross sectional	From 2023 ولمدة عام كامل In Syria	دراسة مقطعية مستعرضة شملت 55 مريضاً: 25 مريض ذكر بنسبة 45.5% و 30 أنثى بنسبة 54.5% بلغ متوسط أعمار المرضى 31 سنة (تراوحت الأعمار بين 18 و 56). 85.5% من المرضى من النمط RRMS، 10.9% من نمط SPMS، و 3.6% من نمط PPMS.	بلغ متوسط مشعر العجز لدى المرضى 2.38 والمتوسط الحسابي لفيتامين ب 12 352 pg/ml، حيث بلغ عدد المرضى الذين لديهم عوز b12 11 مريض بنسبة 20%، وذوو القيمة الحدية 20 مريض بنسبة 36.4%، أما ذوو القيمة الطبيعية 24 مريض بنسبة 43.6%. وبالدراسة تبين عدم وجود علاقة بين نسبة فيتامين ب 12 و الجنس ،العمر،	تم استبعاد المرضى الذين سبق وأن وُضعوا على أحد الأشكال الفموية أو الخلالية لمكملات فيتامين ب12 خلال ال6 أشهر السابقة.

		تم تقييم درجة العجز اعتماداً على مشعر EDSS تم معايرة فيتامين ب 12 المصلي وقسمت القيم إلى ثلاث فئات: عوز ب 12 للقيم الأقل من 200 pg/ml القيم الحدية بين 200–300 pg/ml والقيم الطبيعية أعلى من 300 pg/ml	نمط ال MS، ومشعر العجز EDSS.	
دراسة: Vitamin B 12 Deficiency and Multiple Sclerosis; Is there Any Association? أجريت في إيران، case control	From 2007 to 2008 in Isfahan	شملت الدراسة 60 مريض (54 أنثى و 6 ذكور)، و 38 شاهد (33 أنثى و 5 ذكور) تراوحت أعمار المرضى بين 18–57 متوسط أعمارهم 33 15% من المرضى من النمط RRMS، 61.6% من نمط SPMS، 13.3% من نمط PPMS تم تقييم درجة العجز اعتماداً على مشعر EDSS	تراوحت قيم مشعر العجز لدى المرضى بين 0 و 6 بمتوسط يبلغ 1.7 بالنسبة لعوز فيتامين ب 12 وجد 13 مريض (21.6%) و10 من الشواهد (26.3%) لديهم نقص ب 12 دون وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (P>0.05) لم يتم إيجاد علاقة بين تركيز فيتامين ب 12 وعمر بدء المرض، مشعر EDSS، أو نمط ال MS.	تم استبعاد المرضى الذين لديهم التهاب معدة ضموري أو استئصال معدة والذين لديهم فقر دم أو سوء تغذية أو يتبعون حمية نباتية والمرضى الكحوليين. لا أحد من المرضى أو الشواهد قد تلقوا مكملات فيتامين ب12 أو ب9 خلال السنة السابقة

		تم معايرة فيتامين ب 12 واعتبر القيمة المرجعية للعوز أقل من 75 pg/ml		
دراسة: Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in Iranian patients with Multiple Sclerosis: A case control study أيضاً أجريت في إيران، case control	From 2012 to 2013 لمدة عام في Tahran	شملت الدراسة 75 مريض جميعهم من نمط RRMS متوسط أعمارهم 31.97: 57 منهم إناث (بنسبة 76%) و18 ذكور (بنسبة 24%) تم تقييم مشعر العجز لديهم اعتماداً على EDSS	تراوحت قيم مشعر العجز EDSS لدى مجموعة المرضى بين 2-8 بمتوسط يبلغ 2.5، ووجد علاقة بين مشعر العجز ونمط العرض الأولي فيما بلغ متوسط نسبة فيتامين ب12 342pg/ml، ومتوسط نسبة فيتامين ب9 9.74 ng/ml، ومتوسط نسبة الهوموسيستيئين 22.73 Um/l وبالتالي وجد فارق هام مع مجموعة الشواهد، حيث تبين أن مستويات فيتامين ب 12 و ب9 أقل لدى مجموعة المرضى ومستوى الهوموسيستئين أعلى مقارنة مع مجموعة الشواهد. بالنسبة للجنس لم يكن هناك فارق مهم احصائياً وكذلك بالنسبة لعمر بدء الإصابة.	جميع المرضى والشواهد كان لديهم ضغط شرياني طبيعي، وكذلك بروفايل شحوم، كبد ووظائف كلية ولم يكن لديهم عوامل خطورة للتصلب العصيدي. أيضاً لا يوجد لدى أي منهم قصة تناول مكملات فيتامين ب 12 أو ب9 أو أي أدوية ترفع مستوى الهوموسيستئين او كورتيكوستيروئيدات خلال الشهرين السابقين.

			بالنسبة لمشعر العجز EDSS لوحظ ارتفاعه عند وجود مستويات منخفضة من فيتامين ب12 و ب9 ومستويات مرتفعة من الهوموسيستئين لكن دون أهمية إحصائية.	
دراسة: Homocysteine, vitamin B12, and folate levels in patients with multiple sclerosis in Chinese population: A case–control study and meta–analysis دراسة أجريت في الصين، case control and meta analysis	From 16 july 2013 to 16 march 2019	شملت الدراسة 80 مريض(21 ذكر و 59 أنثى) متوسط أعمارهم يبلغ 35 سنة، و86 شاهد (32 ذكر و 54 أنثى) متوسط أعمارهم يبلغ 37 سنة تم اعتبار القيمة الحدية لعوز ب 12 أقل من 170 pg/ml	أظهرت الدراسة أن تركيز الهوموسيستئين في مجموعة المرضى أعلى منها في الشواهد، أما مستوى فيتامين ب 12 أقل في مجموعة المرضى، أما بالنسبة لتركيز ب 9 فلم يوجد فارق هام بين المجموعتين. لم تجد الدراسة ارتباط بين مستوى الهوموسيستئين و العمر، عمر بدء الإصابة، التدخين ومشعر العجز EDSS.	من معايير الاشتمال عدم وجود سوابق علاج بالكورتيكوستيروئيدات على الأقل في الشهرين السابقين، ومن معايير الاستبعاد وجود اضطراب بالضغط الشرياني أو بروفايل الشحوم، اضطراب في وظائف الكلية أو الكبد أو القلب، وجود عوامل خطورة للتصلب العصيدي باستثناء التدخين، سوابق التهاب معدة ضموري أو استئصال معدة، أمراض مناعية أو روماتيزم، وجود أي إنتان أو سبب غير محدد للترفع الحروري، وجود قصة تناول مكملات أو أدوية تؤثر على مستويات ب12 وا ب9 أو الهوموسيستئين أو كورتيكوستيروئيدات خلال الشهرين السابقين.

				تم اعتبار القيمة الحدية لعوز ب 12 أقل من 170 pg/ml

الفصل الرابع: الخاتمة

الخلاصة:

- شملت دراستنا ذات النمط المقطعي المستعرض 55 مريضاً مشخصاً أو تم تشخيصه بالتصلب اللويحي، وهدفت لدراسة العلاقة بين عوز فيتامين ب 12 والإصابة بالمرض وبالتالي مساهمته في الآلية الإمراضية.
- وجد في دراستنا أن التصلب اللويحي أشيع لدى الإناث وبلغ متوسط عمر الإصابة 31 سنة، و85.5 % كانوا من النمط الهاجع الناكس.
- بلغ متوسط مشعر العجز لدى المرضى 2.38 والمتوسط الحسابي لنسبة فيتامين b12 352 pg/ml، وبلغ عدد المرضى الذين لديهم عوز b12 11 مريض بنسبة 20% من العينة .
- على الرغم من أن بعض الدراسات أبلغت عن وجود علاقة بين عوز ب12 والتصلب اللويحي لكن دراستنا شابهت أيضاَ دراسات أخرى حيث لم نجد علاقة بينهم، وأيضاً لم نجد علاقة بين نسبة فيتامين ب12 ومشعر العجز EDSS.

المحددات:

- أجريت الدراسة في مركزين فقط (مستشفى المواساة الجامعي والوطني الجامعي).
- قصر مدة الدراسة والتي تمت جمع العينات فيها لمدة عام واحد وهذا ينعكس سلباً على عدد العينة.
- عدم توفر التحليل المخبري لفيتامين B12 دوماً في مشافينا وعدم قدرة بعض المرضى إجراؤه في مخابر خارجية.

التوصيات والمقترحات:

- إجراء دراسات مشابهة تشمل عدداً أكبر من المرضى لتحري دقة النتائج التي توصلنا إليها.
- إجراء دراسات أكثر حساسية وذلك بمعايرة التراكيز المصلية للهوموسيستئين أو الميتيل مالونيك أسيد وخاصة للمرضى ذي القيم المصلية الحدية لفيتامين ب12، مما يسمح بتحري أدق لانتشار عوز الفيتامين لدى المرضى.
- إجراء دراسات جديدة تداخلية مثل إعطاء فيتامين ب 12 لدى مجموعة من المرضى ومراقبة تطور المرض ومشعر العجز لديهم.

Reference / المراجع

1. Rolak LA. MS: the basic facts. Clin Med Res. 2003 Jan;1(1):61-2. doi:0.3121/cmr.1.1.61. PMID: 15931288; PMCID: PMC1069024.
Orrell RW. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. J R Soc Med. 2005 Jun;98(6):289. PMCID: PMC1142241.

2. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. Continuum (Minneap Minn). 2019 Jun;25(3):596-610. doi: 10.1212/CON.0000000000000725. PMID: 31162307.

3. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. Cell J. 2017 Apr-Jun;19(1):1-10. doi: 10.22074/cellj.2016.4867. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28367411; PMCID: PMC5241505.

4. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Mar 1;8(3):a028936. doi: 10.1101/cshperspect.a028936. PMID: 29358320; PMCID: PMC5830904.

5. Kora Portilla-Cueto, Carlos Medina-Pérez, Ena Monserrat Romero-Pérez, José Aldo Hernández-Murúa, Carolina Vila-Chã, José Antonio de Paz Medicina (Kaunas) 2022 Jul; 58(7): 948. Published online 2022 Jul 18. doi: 10.3390/medicina58070948 PMCID: PMC9323114.

6. Füvesi J . Az Expanded Disability Status Scale használata és a motoros képességek vizsgálata sclerosis multiplexes betegekben [The Expanded Disability Status Scale scoring in patients with multiple sclerosis]. Ideggyogy Sz. 2019 Sep 30;72(9-10):317-323. Hungarian. doi: 10.18071/isz.72.0317. PMID: 31625698.

7. Nemazannikova N, Mikkelsen K, Stojanovska L, Blatch GL, Apostolopoulos V. Is there a Link between Vitamin B and Multiple Sclerosis? Med Chem. 2018 Feb 6;14(2):170-180. doi: 10.2174/1573406413666170906123857. PMID: 28875857.

8. Carlos Alberto Calderón-Ospina, Mauricio Orlando Nava-Mesa CNS Neurosci Ther. 2020 Jan; 26(1): 5–13. Published online 2019 Sep 6. doi: 10.1111/cns.13207 PMCID: PMC6930825

9. Mikkelsen, K., Hallam, K., Stojanovska, L., & Apostolopoulos, V. (2018). Yeast based spreads improve anxiety and stress. Journal of functional foods, 40, 471-476.

10. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. Lancet Neurol. 2006 Nov;5(11):949-60. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70598-1. PMID: 17052662.

11. . Pavlov CS, Damulin IV, Shulpekova YO, Andreev EA. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. Ter Arkh. 2019 May 16;91(4):122-129. doi: 10.26442/00403660.2019.04.000116. PMID: 31094486.

12. Najafi MR, Shaygannajad V, Mirpourian M, Gholamrezaei A. Vitamin B(12) Deficiency and Multiple Sclerosis; Is there Any Association? Int J Prev Med. 2012 Apr;3(4):286-9. PMID: 22624086; PMCID: PMC3354399.

13. Moghaddasi M, Mamarabadi M, Mohebi N, Razjouyan H, Aghaei M. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in Iranian patients with Multiple Sclerosis: a case control study. Clin Neurol Neurosurg. 2013 Sep;115(9):1802-5. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.05.007. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23756083.

14. Pan L, Yin Y, Chen J, Ma Z, Chen Y, Deng X, Zhang HT, Leng H, Wu K. Homocysteine, vitamin B12, and folate levels in patients with multiple sclerosis in Chinese population: A case-control study and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2019 Nov;36:101395. doi: 10.1016/j.msard.2019.101395. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31521916

15. Zamvil SS, Hauser SL. Antigen Presentation by B Cells in Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2021; 384:378.

16. Wang J, Jelcic I, Mühlenbruch L, et al. HLA-DR15 Molecules Jointly Shape an Autoreactive T Cell Repertoire in Multiple Sclerosis. Cell 2020; 183:1264

17. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. Ann Neurol 2004; 55:458.

18. Tsivgoulis G, Faissner S, Voumvourakis K, et al. "Liberation treatment" for chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: the truth will set you free. Brain Behav 2015; 5:3

19. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. Neurol Clin 2011; 29:207.

20. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. PLoS Genet 2009; 5:e1000369.

21. Jacobs BM, Giovannoni G, Cuzick J, Dobson R. Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein-Barr virus, multiple sclerosis and other risk

factors. Mult Scler 2020; 26:1281.

22. Wallin MT, Culpepper WJ, Coffman P, et al. The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service. Brain 2012; 135:1778

23. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. Neurology 2011; 76:540.

24. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. N Engl J Med 2001; 344:327.

25. McNicholas N, Hutchinson M, McGuigan C, Chataway J. 2017 McDonald diagnostic criteria: a review of the evidence. Mult Scler Relat Disord 2018;24:48–54. doi:10.1016/j.msard.2018.05.011.

26. Kelly SB, Chaila E, Kinsella K, et al. Using atypical symptoms and red flags to identify non-demyelinating disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83(1):44–48. doi:10.1136/jnnp- 2011-300679.

27. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Mult Scler 2008;14(9):1157–1174. doi:10.1177/ 1352458508096878.

28. Makhani N, Tremlett H. The multiple sclerosis prodrome. Nat Rev Neurol 2021; 17:515

29. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. Neurology 2009; 72:800.

30. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol 2012; 11:157

31. Kantarci OH. Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis. Continuum (Minneap Minn) 2019; 25:636.

32. Crielaard L, Kavaliunas A, Ramanujam R, et al. Factors associated with and long-term outcome of benign multiple sclerosis: a nationwide cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90:761.

33. Menon S, Shirani A, Zhao Y, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84:1192.

34. Kurtzke JF. Neurologic impairment in multiple sclerosis and the disability status scale. Acta Neurol Scand 1970; 46:493.

35. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33:1444.

36. Kister I, Chamot E, Salter AR, et al. Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. Neurology 2013; 80:1018.

37. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain 1999; 122 (Pt 5):871.

38. Thompson AJ, Kennard C, Swash M, et al. Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. Neurology 1989; 39:969.

39. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. Can J Neurol Sci 2020; 47:437

40. Watanabe F, Yabuta Y, Bito T, Teng F. Vitamin B_{12}-containing plant food sources for vegetarians. Nutrients 2014; 6:1861.

41. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. Blood 2017

42. Tefferi A, Pruthi RK. The biochemical basis of cobalamin deficiency. Mayo Clin Proc 1994; 69:181.

43. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. FASEB J 1993; 7:1344.

44. Levine SZ, Kodesh A, Viktorin A, et al. Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring. JAMA Psychiatry 2018; 75:176.

45. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. Arch Intern Med 1996; 156:1097.

46. Balcı YI, Ergin A, Karabulut A, et al. Serum vitamin B12 and folate concentrations and the effect of the Mediterranean diet on vulnerable populations. Pediatr Hematol Oncol 2014; 31:62.

47. Andrès E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004; 171:251.

48. Hu Y, Kim HI, Hyung WJ, et al. Vitamin B(12) deficiency after gastrectomy for gastric cancer: an analysis of clinical patterns and risk factors. Ann Surg 2013; 258:970.

49. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, et al. Helicobacter pylori--is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? Arch Intern Med 2000; 160:1349.

50. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013; 310:2435.

51. Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. BMC Pharmacol Toxicol 2016; 17:44.

52. Garakani A, Jaffe RJ, Savla D, et al. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature. Am J Addict 2016; 25:358.

53. Guéant JL, Champigneulle B, Gaucher P, Nicolas JP. Malabsorption of vitamin B12 in pancreatic insufficiency of the adult and of the child. Pancreas 1990; 5:559.

54. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. Br J Haematol 2006; 134:125.

55. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol 2014; 166:496.

56. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood 2008; 112:2214.

57. Sugrue A. Author's reply to Charkin. BMJ 2014; 349:g5391.

58. Vitamin B12: fact sheet for health professionals. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Available at: https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB 12 HealthProfessional/#h1 (Accessed on August 22, 2022).

59. Pavlov CS, Damulin IV, Shulpekova YO, Andreev EA. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. Ter Arkh. 2019 May 16;91(4):122-129. doi: 10.26442/00403660.2019.04.000116. PMID: 31094486.

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease characterized by its inflammatory and demyelinating mechanisms of the central nervous system (CNS), associated with varying degrees of axonal and neuronal damage. It is a disease with complex pathogenesis. Despite significant progress in the discovery of genetic and environmental risk factors, the mechanisms by which these factors contribute to the development of this disease remain largely unknown. However, understanding these mechanisms may lead to the discovery of pathogenesis pathways and, consequently, more specific treatments. Furthermore, the B vitamin complex plays a fundamental role as coenzyme factors in the CNS, particularly B1, B6, and B12, which contribute significantly to the maintenance of nervous system health. Their importance is evident in the association of their deficiency with a number of neurological diseases, and their administration may also improve some symptoms even without a proven deficiency. Vitamin B12, also known as cobalamin, plays an important structural and functional role in the central and peripheral nervous system. Its deficiency leads to demyelination, followed by axonal degeneration, ultimately leading to irreversible damage. Vitamin B12 plays a role in DNA synthesis of myelin-producing oligodendrocytes and myelin synthesis. Vitamin B12 deficiency leads to clinical symptoms similar to those seen in patients with multiple sclerosis. Therefore, this study aims to evaluate the controversial relationship between vitamin B12 deficiency and multiple sclerosis.

Research Objective: To investigate the presence or absence of a relationship between vitamin B12 deficiency and the development of multiple sclerosis, and its relationship to the EDSS disability index.

Materials and Methods: A cross-sectional study was conducted at Al-Mowasat and Al-Watani University Hospitals, including 55 patients previously or newly diagnosed with multiple sclerosis according to the McDonald criteria. Serum vitamin B12 levels were measured after confirming inclusion criteria, and patients' disability index was assessed according to the EDSS. Statistical analysis was performed using SPSS.

Results: 55 patients were included: 25 males (45.5%) and 30 females (54.5%). The mean age of patients was 31 years (range 18–56). 85.5% of patients were RRMS, 10.9% were SPMS, and 3.6% were PPMS. The mean disability index of the patients was 2.38, and the mean vitamin B12 level was 352 pg/ml. 11 patients (20%) were B12 deficient, 20 (36.4%) were borderline, and 24 (43.6%) were normal. The study showed no relationship between vitamin B12 levels and gender, age, MS type, or disability index (EDSS).

Conclusion: Compared with some previous studies, our study did not show a relationship between vitamin B12 deficiency and multiple sclerosis. Therefore, there is currently no clinical indication for nutritional supplements as an effective treatment for multiple sclerosis.

Keywords: Multiple sclerosis, vitamin B12, disability index.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education

and Scientific Research

Damascus University

Faculty of Medicine

Internal Medicine Department

Vitamin B12 deficiency in patients with multiple sclerosis and its relationship to EDSS score

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate subspecialized in Neurology

Graduate student preparation

Dr. Abeer Yasmeeneh

Supervisor

Prof. Dr. Mohamad Shehadeh Agha

2025 AD