الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

الجامعة السورية الخاصة

كلية الطب البشري

بحث علمي أعد لنيل درجة دكتور في الطب البشري MD

بعنوا ن

علاقة تناول متممات فيتامين دال بالإنذار و العجز لدى مرضى التصلب اللويحي عند عينة من المرضى السوريين

إشرا ف

أ.د. إبراهيم لباد

إعداد: رويدة أمجد الطرابلسي

Ruwaida Amjad Al-Trabulsi

العام الدراسي 2025 – 2026

الفهرس

العنوان	الصفحة
االفهرس	II
قائمة الجداول	III
قائمة الصور و الأشكال	IV
الملخص	V
المقدمة النظرية	
التصلب اللويحي المتعدد multiple sclerosis MS	1
التعريف والمفهوم العام للمرض	1
الوبائيات و عوامل الخطورة	1
الآلية الامراضية	2
الأنماط السريرية	4
الأعراض	4
التشخيص	6
تقييم شدة المرض و متابعة الإعاقة:	7
الانذار و تراكم الإعاقة	11
العلاج	12
الاختلاطات	13
الوقاية	13
فيتامين دال	15
تعريف و طبيعة هرمونية	15
آلية عمل جزيئية	16
نقص و فرط فيتامين د	17
الجرعات و الأشكال الدوائية	18
العلاقة بين التعرض للشمس و انتاج فيتامين د	21
العلاقة بين فيتامين د و التصلب اللويحي	22
الأساس الجيني للتفاعل بين فيتامين د و التصلب اللويحي	22
التأثيرات اللاجينية	23
الدراسة العملية	25
المعالجة الاحصائية	26
تحليل وصفي لمتغيرات الدراسة	27
تحليل استدلالي	46
نتائج	52
مناقشة	54
ملحقات	58
توصيات و قيود	61
مراجع	62

قائمة الجدراول:

جدول(1) :الوسط والمدى الربيعي للمتغيرات الديموغرافية الكمية

جدول(2) :التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الخصائص الديموغرافية الأساسية

جدول(3) :التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الخصائص السريرية النوعية

جدول(4) :المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات السريرية الكمية

جدول(5) :التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب تصنيف عدد الأعراض

جدول (6): المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لشدة التصلب اللويحي وفق مقياس EDSS

جدول (7): التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الأعراض العصبية الحالية

جدول (8): التوزيع التكراري للمرضى بحسب التعرض اليومي لأشعة الشمس

جدول (9): التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب المتغيرات النوعية المتعلقة بالتعرض لفيتامين D

جدول (10): الارتباطات بين طريقة إعطاء فيتامين D وبعض الخصائص السريرية لدى مستخدمي فيتامينD

جدول (11): الارتباطات بين طريقة إعطاء فيتامين D و EDSS

جدول (12): المتوسط الحسابي والانحراف المعياري و المؤشرات الوصفية للمتغيرات الكمية

جدول (13): الارتباطات بين طريقة إعطاء فيتامين D وبعض الخصائص السريرية لدى مستخدمي فيتامينD

قائمة الصور و الأشكال:

صورة(1): يوضح الشكل آليات الأذية المحورية في التصلب المتعدد بدءاً من ازالة الميالين و اضطراب التوازن الشاردي وصولاً الى خلل الميتوكوندريا و التنكس العصبي

شكل (1): الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس

شكل (2): الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الحالة الاجتماعية

شكل (3): الشكل البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الحالة الوظيفية

شكل (4): الشكل البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب المستوى التعليمي

شكل (5):الشكل البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الحالة الاقتصادية

شكل (6): الشكل البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب المحافظة

شكل (7): الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب وجود العوامل الوراثية

شكل (8): الشكل البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب مدة المرض

شكل (9): الشكل البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب نوع الهجمة الأولى

شكل (10): الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب تصنيف عدد الأعراض

شكل (11): الشكل البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب نسبة وجود الأعراض العصبية الحالية

شكل (12): الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب تناول مكملات فيتامين D

شكل (13): الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب توقيت استخدام فيتامين D

شكل (14): الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب إجراء معايرة فيتامين D

شكل (15): الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب طريقة الإعطاء لفيتامين D

شكل (16): الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب أعراض نقص فيتامين D

شكل (17): الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب أعراض فرط فيتامين D

شكل(18): الشكل البياني بالأعمدة الذي يظهر العلاقة بين طريقة إعطاء مكمل فيتامين D وشدة العجز الوظيفي EDSS

شكل(19):شكل البياني بالأعمدة للتوزع الإحصائي لقيم EDSS حسب جرعة مكمل فيتامين D

شكل (20): الشكل البياني بالأعمدة لمتوسط رتب الزمن بين ظهور أول عرض وبدء الرعاية (بالأشهر) عند مجموعتي المرضى المستخدمين لمكملات فيتامين D وغير المستخدمين

ملخص الدراسة:

أهمية البحث و أهدافه:

يعد فيتامين D من العوامل المناعية التي يُعتقد أنه عامل خطر لحدوث التصلب اللويحي المتعدد و تطوره السريري، نظراً لدوره في تعديل الاستجابة الالتهابية وتنظيم التوازن بين الخلايا التائية المساعدة والخلايا التنظيمية. ورغم تزايد الاهتمام بدوره الوقائي والمناعي، ما تزال المعطيات السريرية حول تأثيره العلاجي على شدة الأعراض وتراكم الإعاقة غير حاسمة.

انطلاقاً من ذلك، تأتي أهمية هذه الدراسة في تقييم العلاقة العلاجية بين استخدام فيتامين D وبعض المؤشرات السريرية لدى مرضى التصلب اللويحي، بما في ذلك نمط الأعراض وشدتها ودرجة الإعاقة العصبية، وذلك بهدف استكشاف دوره المحتمل كمساعد علاجي في تعديل مسار المرض.

المواد و الطرائق:

أجريت دراسة مقطعية على مرضى التصلب المتعدد المراجعين لمستشفى دمشق و تم اختيار العينة بطريقة عشوائية خلال الفترة الممتدة بين شهري تشرين الثاني وكانون الألول من العام الماضي. جُمعت البيانات الديموغرافية والسريرية وعوامل نمط الحياة، والمعلومات المتعلقة باستخدام فيتامين D عبر استبيان تم تعبئته باستجواب المرضى وتم تقييم شدة العجز الوظيفي باستخدام مقياس Expanded Disability Status Scale (EDSS) أجري التحليل الإحصائي لتقييم الرتباطات بين المتغيرات المدروسة و درجة العجز.

النتائج:

شملت العينة 111 مريضاً مصاباً بالتصلب المتعدد بلغ المتوسط الحسابي لعمر المشاركين 36.55 ±10.08 سنة, و شكلت الاناث 67.57٪ من عينة الدراسة في حين مثل الذكور 32.43٪. بلغ متوسط درجة EDSS 2.77±2.40

أفاد 60.4% من المرضى باستخدام مكملات فيتامينD ، وبدأ معظمهم (91%) باستخدامه بعد التشخيص. وأفاد 65.7% بإجراء معايرة مخبرية لفيتامين D.كانت الكبسولات الزيتية الشكل الأكثر استخداماً بنسبة (47.8%) ,أما الحبوب استخدمت بنسبة (29.9%)

أظهرت التحليلات وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين طريقة إعطاء فيتامين D و مع بعض الأعراض كالخدر الشقي (p=0.041) والتهاب العصب البصري (p=0.005) لكن لم تظهر علاقة مع متوسط ال EDSS. كما تبين وجود فرق معنوي في الزمن بين ظهور أول عرض وطلب الرعاية الطبية بين مستخدمي فيتامين D وغير المستخدمين (p=0.015)، حيث كان التأخر أطول في طلب الرعاية لدى المستخدمين.

الخلاصة:

تشير نتائج هذه الدراسة إلى وجود ارتباطات ذات دلالة إحصائية بين استخدام مكملات فيتامين D وبعض المؤشرات السريرية لدى مرضى التصلب اللويحي المتعدد، بما في ذلك أنماط الأعراض وبعض الخصائص المرضية. ورغم أن التصميم المقطعي للدراسة لا يسمح بإثبات علاقة سببية مباشرة، فإن النتائج تدعم الفرضية القائلة بإمكانية وجود دور علاجي مساعد لفيتامين D في تعديل النشاط الالتهابي أو التأثير في شدة المظاهر السريرية للمرض.

تؤكد هذه المعطيات الحاجة إلى دراسات طولية وتجارب سريرية مضبوطة لتحديد الجرعة المثلى، ومدة الاستخدام، ومدى تأثير فيتامين D في تقليل الانتكاسات أو الحد من تراكم الإعاقة العصبية على المدى الطويل. كما أن فهم العلاقة العلاجية بشكل أدق قد يسهم في إدماج فيتامين D ضمن الاستراتيجيات العلاجية المساندة لمرضى التصلب اللويحي المتعدد.

Abstract

Background

Vitamin D has been proposed as an immunomodulatory factor that may influence disease activity and progression in multiple sclerosis (MS). Due to its role in regulating inflammatory responses and maintaining immune tolerance, it has been hypothesized to exert therapeutic effects beyond simple correction of deficiency. However, clinical evidence regarding its impact on symptom severity and disability progression remains inconclusive.

Objective

To evaluate the therapeutic association between vitamin D supplementation and clinical outcomes in patients with multiple sclerosis, including symptom profile and disability severity.

Methods

A cross-sectional study was conducted on patients with multiple sclerosis attending Damascus Hospital. Participants were randomly selected during the period extending from November to December of the previous year.Demographic data, clinical characteristics, lifestyle factors, and information related to vitamin D supplementation were collected through a structured questionnaire administered via patient interviews. Functional disability severity was assessed using the Expanded Disability Status Scale (EDSS).Statistical analysis was performed to evaluate the associations between the studied variables and disability severity.

Results

The study sample consisted of **111 patients diagnosed with multiple sclerosis**. The mean age of the participants was **36.55 ± 10.08** years. **Females** constituted **67.57%** of the study sample, while **males** represented **32.43%**. The mean Expanded Disability Status Scale (**EDSS**) score was **2.77 ± 2.40**.

Vitamin D supplementation was reported by **60.4%** of patients, with the majority (**91%**) initiating supplementation **after diagnosis**. Additionally, **65.7%** had undergone laboratory measurement of vitamin D levels. **Oil-based capsules** were the most commonly used formulation **(47.8%).**

Statistical analysis demonstrated a **significant association between the route of vitamin D administration and certain clinical manifestations,including hemisensory symptoms (p = 0.041) and optic neuritis (p = 0.005**) ,However,no significant association was found with EDSS scores.

A statistically significant difference was also observed in the interval between the onset of the first symptom and seeking medical care between vitamin D users and non-users (p = 0.015), with a longer delay observed among users.

Conclusion

The findings of this study demonstrate statistically significant associations between vitamin D supplementation and certain clinical characteristics in patients with multiple sclerosis. Although the cross-sectional design does not allow for causal inference, the results support the hypothesis that vitamin D may have a potential adjunctive therapeutic role in modulating inflammatory activity or influencing clinical manifestations of the disease.

Further longitudinal studies and controlled clinical trials are required to determine the optimal dosing, duration of therapy, and its long-term impact on relapse rates and disability progression. A clearer understanding of this therapeutic relationship may contribute to integrating vitamin D as a supportive component in MS management strategies.

Keywords: multiple sclerosis, vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin, EDSS, clinical manifestations

التصلب اللويحي المتعددmultiple sclerosis MS

التعريف والمفهوم العام للمرض

يُعدّ التصلب اللويحي المتعدد (Multiple Sclerosis) مرضاً التهابياً مناعياً ذاتياً مزمناً يصيب الجهاز العصبي المركزي، ويتصف بزوال الميالين متعدد البؤر، وارتشاح التهابي، وأذية محورية تؤدي في النهاية إلى تنكس عصبي وتراكم تدريجي للإعاقة [1, 2, 3]

ولا يقتصر المرض على كونه اضطراباً في المادة البيضاء، بل أظهرت الدراسات الحديثة وجود إصابة مبكرة في المادة الرمادية القشرية والعميقة، مما يشير إلى أن التنكس العصبي عنصر أساسي في الإمراضية وليس مجرد نتيجة ثانوية للالتهاب [4, 5]

ويُعد التصلب المتعدد السبب الأكثر شيوعاً للإعاقة العصبية غير الرضّية لدى البالغين الشباب، ويصيب النساء بمعدل يقارب ضعفي الرجال [6]

ويعكس المرض تفاعلاً معقداً بين الاستعداد الوراثي والعوامل البيئية ونمط الحياة ضمن نموذج متعدد العوامل للإمراضية [7, 8]

الوبائيات وعوامل الخطورة

1 . العوامل الوراثية (استعداد وراثي و تاريخ عائلي)

يُعد الأليل HLA-DRB1*15:01 أقوى عامل خطر وراثي معروف للمرض، حيث يعزز عرض ببتيدات الميالين للخلايا التائية ويزيد القابلية المناعية [8, 9]

2 . التدخين

يرتبط التدخين بزيادة خطر الإصابة وتسريع التحول إلى الأشكال المتفاقمة [4]

3 .البدانة

تُعد السمنة، خاصة خلال فترة المراهقة، عاملاً بيئياً مهماً يزيد من خطر الإصابة [10]

وتُعد الأنسجة الدهنية مصدراً للسيتوكينات الالتهابية مثل IL-6 وTNF-α، مما يعزز الاستجابة المناعية الذاتية [10]

4 .العوامل الجغرافية و البيئية(خطوط العرض والتعرض الشمسي)

يُلاحظ ارتفاع انتشار المرض بعيداً عن خط الاستواء، مما يعكس دور العوامل البيئية المرتبطة بالتعرض الشمسي [11]

5. نقص فيتامين D

6. الحمل و فترة مابعد الولادة

هذه المرحلة تزيد من خطر النكسات و تفاقم الاعراض [12]

كما أظهرت الدراسات أن نقص فيتامين D لدى الأم خلال الحمل قد يسهم في زيادة خطر إصابة الأبناء بالتصلب المتعدد لاحقًا. [13]

7. عدوى EBV

وُجد أن الإصابة بداء كثرة الوحيدات الخمجية خلال فترة المراهقة ترتبط بزيادة خطر الإصابة بالتصلب المتعدد في مراحل لاحقة من الحياة . [14]

الآلية الإمراضية(Pathogenesis)

يُنظر إلى التصلب المتعدد كعملية ديناميكية متعددة المراحل تبدأ خارج الجهاز العصبي المركزي، ثم تمتد إليه، وتتحول تدريجيًا من التهاب مناعي حاد إلى تنكس عصبي مزمن.

A. خارج الجهاز العصبي المركزي

تنشأ القابلية للإصابة بالتصلب المتعدد بوجود **استعداد جيني(Genetic Susceptibility)** ، يُعد الأليل DRB1*15:01 - HLA أبرز عوامله، إذ يعزز قدرة الخلايا المقدِّمة للمستضد على عرض ببتيدات مشتقة من بروتينات الميالين مثل MBP و MOG للخلايا التائية، ما يزيد احتمال فقدان التحمل المناعي الذاتي. [15, 9]

وكذلك تسهم **العوامل بيئية** مثل عدوى فيروس إبشتاين–بار، نقص فيتامين د، والتدخين في تحريض استجابة مناعية غير طبيعية أو عبر آلية المحاكاة الجزيئية، حيث تتشابه مستضدات فيروسية مع بروتينات الميالين، مما يؤدي إلى **تنشيط خلايا تائية ذاتية التفاعل** و **كسر التحمل المناعي**. [17, 16]

تُفعَّل الخلايا التائية +CD4 في العقد اللمفاوية وتتمايز إلى نمطي Th1 المفرز لـ IFN-γ و Th17المفرز لـIL-17 ، بالتزامن مع خلل في وظيفة الخلايا التنظيمية Treg ، ما يسمح باستمرار **الاستجابة الذاتية**. [18]

تُحدث السيتوكينات الالتهابية **تغيرات في الخلايا البطانية للحاجز الدماغي الدموي (BBB)** تؤدي إلى زيادة تعبير جزيئات الالتصاق ICAM-1 وVCAM-1، وإفراز MMP-9 ، إضافة إلى تفكك الوصلات المحكمة (Claudin-5, Occludin, ZO-1)، ما **يرفع نفوذية الحاجز الدماغي الدموي(BBB)** ويسمح بعبور الخلايا التائية والبائية والمكملات إلى الجهاز العصبي المركزي. [22, 21, 20, 19]

B. بعد اختراق الجهاز العصبي المركزي

يبدأ الالتهاب الموضعي حيث تتجمع الخلايا المناعية حول الأوعية الدقيقة في المادة البيضاء مع **ارتشاح لمفاوي وتنشيط للخلايا الدبقية الدقيقة وإفراز للسيتوكينات**، مما يؤدي إلى **تشكّل اللويحات الالتهابية الفعالة**. [23, 22]

ثم يحدث **إزالة للميالين(Demyelination)** تبدأ البالعات والخلايا الدبقية ببلعمة أغمدة الميالين، مؤدية إلى انكشاف المحاور العصبية. [3]

مما يؤدي الى **اضطراب النقل العصبي** حيث تؤدي إزالة الميالين إلى إعادة توزيع قنوات الصوديوم على طول المحور، وزيادة استهلاك الطاقة، وبطء وعدم استقرار التوصيل العصبي، ما يفسر الضعف العابر وتفاقم الأعراض مع الحرارة (ظاهرة أوتهوف). [24]

فيحدث **فرط دخول الصوديوم والكالسيوم** :يزداد دخول الصوديوم، ويتنشط مبادل Na^{+}/Ca^{2+} ، مما يرفع تركيز الكالسيوم داخل المحور العصبي، وهي نقطة محورية في تطور الأذية. [25]

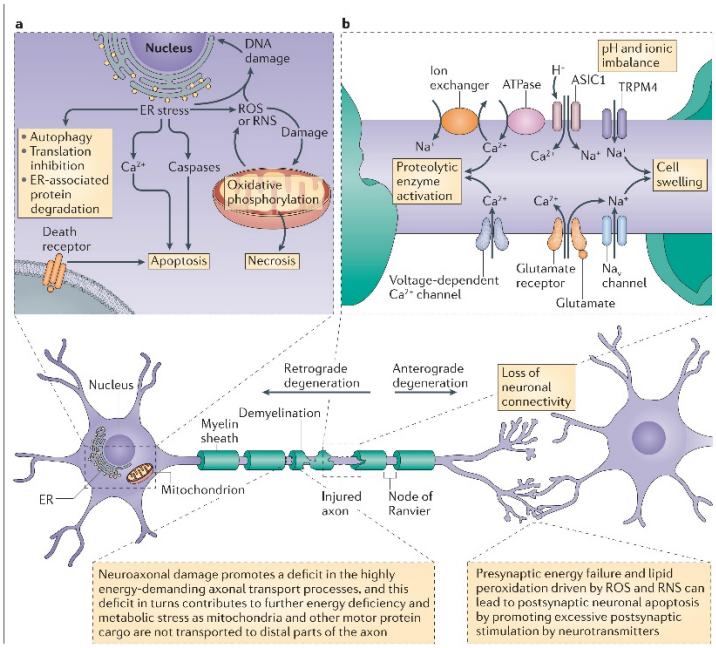
يؤدي الالتهاب والإجهاد التأكسدي وارتفاع الكالسيوم إلى **فشل ميتوكوندري مع انخفاض إنتاج ATP** وتراكم الجذور الحرة، فتدخل المحاور في حالة فشل طاقي. [22]

و باستمرار الإجهاد يتفكك الهيكل الخلوي ويحدث **انقطاع فعلي في المحور(Axonal Transection)**، فتغدو الأذية غير قابلة للعكس، ويُعد فقدان المحاور المحدد الرئيسي لارتفاع درجة الإعاقة.(EDSS) [24]

رغم محاولات مبكرة لإعادة تكوين الميالين، فإن استنزاف الخلايا السليفة وسمّية البيئة الالتهابية والتليف النسيجي تؤدي إلى **فشل إعادة الميالين** على المدى الطويل. [26]

مع تراكم فقدان المحاور تتناقص أحجام المادة البيضاء وتتأثر المادة الرمادية ويحدث **ضمور قشري**، ويُعد الضمور المؤشر الشعاعي الأبرز لتطور الإعاقة. [27, 23]

الصورة(1)



يوضح الشكل آليات الأذية المحورية في التصلب المتعدد بدءاً من ازالة الميالين و اضطراب التوازن الشاردي وصولاً الى خلل الميتوكوندريا و التنكس العصبي [18]

الأنماط السريرية

يعتمد التصنيف الحديث للتصلب اللويحي على توصيات Lublin المعدّلة عام 2014، والتي فرّقت بين الأنماط السريرية وفق طبيعة النشاط الالتهابي والتدهور العصبي [28]

1. التصلب المتعدد الهاجع الناكس(Relapsing–Remitting MS – RRMS)

يمثل الشكل الأكثر شيوعًا (نحو 85% عند التشخيص). يتميز بنوبات عصبية حادة تتخللها فترات هجوع جزئي أو كامل مع غياب تدهور تدريجي بين الهجمات في المراحل المبكرة. مرضيًا يغلب النشاط الالتهابي مع آفات معززة بالجادولينيوم واضطراب واضح في BBB ، ويُعد الطور الالتهابي النشط الأكثر استجابة للعلاجات المعدلة لمسار المرض[23]

2 .التصلب المتعدد المترقي الثانوي(Secondary Progressive MS – SPMS)

يتطور لدى نسبة من مرضى RRMS بعد سنوات، ويتميز بتراجع تدريجي في الوظيفة العصبية مع استمرار الهجمات أو اختفائها. مرضيًا يقل النشاط الالتهابي الحاد وتزداد الآليات التنكسية والأذية المحورية والضمور الدماغي، ويمثل الانتقال من الطور الالتهابي إلى الطور التنكسي [22].

3 .التصلب المتعدد المترقي الأولي(Primary Progressive MS – PPMS)

يشكل نحو 10–15% من الحالات، ويتسم بتدهور تدريجي منذ البداية دون هجمات واضحة في معظم المرضى. يتميز بنشاط التهابي شعاعي أقل، إصابة نخاعية أكثر شيوعًا، وضمور تدريجي، مع predominance للآليات التنكسية والالتهاب المزمن منخفض الدرجة داخل الجهاز العصبي[25, 23]

4 .التصلب المتعدد التقدمي مع الانتكاسات(Progressive Relapsing MS – PRMS)

نادر(%5>) ، ويتصف بتدهور مستمر منذ البداية مع هجمات حادة متكررة، ويُدرج في تصنيف 2017 ضمن PPMS مع نشاط التهابي.

التصنيف بحسب النشاط المرضي

أوصى تصنيف 2014 بوصف كل نمط وفق النشاط والتقدم :**نشط أو غير نشط** (حسب وجود انتكاسات أو آفات جديدة في MRI)، و**مع تقدم أو دون تقدم**، وذلك لتقديم توصيف أدق لحالة المريض وتوجيه الخطة العلاجية[28]

ويُنظر إلى المرض إجمالًا على أنه يمر بانتقال تدريجي من مرحلة يغلب عليها الالتهاب إلى مرحلة تسود فيها الآليات التنكسية. [29]

الأعراض السريرية

تتباين المظاهر السريرية تبعًا لموضع الآفة في الجهاز العصبي المركزي، نظرًا لإصابة الدماغ والنخاع الشوكي والعصب البصري. [23, 3]

1 .الأعراض البصرية

التهاب العصب البصري (Optic neuritis) يُعد عرضًا أوليًا لدى 15–20% من المرضى، ويظهر خلال المسار المرضي عند نحو 50%. يتمثل بـنقص أحادي الجانب في حدة البصر، ألم مع حركة العين، اضطراب تمييز الألوان (خصوصًا الأحمر)، وعتامة مركزية.(Central scotoma) [3]

2. الأعراض الحسية

الخدر والتنميل (Paresthesia) من أشيع الأعراض البدئية (حتى 40%)، وتشمل الوخز، الإحساس بالحرق، التنميل، ونقص الحس العميق.
علامة ليرميت :(Lhermitte sign) إحساس بصدمة كهربائية تمتد على طول العمود الفقري عند ثني الرقبة. [23, 3]

3. الأعراض الحركية

الضعف العضلي شائع خلال المرض، وقد يكون أحاديًا أو ثنائيًا مع ثقل في الأطراف وصعوبة في المشي.
التشنج (Spasticity) يشيع خاصة في المراحل المتقدمة. [23, 3]

4. اضطرابات التوازن والمخيخ

الرنح :(Ataxia) عدم ثبات المشي وضعف تنسيق الحركات.
الرعاش القصدي :(Intention tremor) يظهر عند محاولة الحركات الدقيقة. [23]

5. التعب(Fatigue)

يصيب 70–80% من المرضى، وقد يكون مركزيًا ناتجًا عن الخلل العصبي ذاته، أو ثانويًا مرتبطًا بالألم واضطرابات النوم والاكتئاب. [28]

6. الاضطرابات المعرفية

تظهر لدى 40–60%، وتتمثل أساسًا في بطء معالجة المعلومات، ضعف الذاكرة العاملة، وصعوبات التركيز. [27]

7. الاضطرابات النفسية

الاكتئاب أكثر شيوعًا مقارنة بعامة السكان، وقد يصل إلى 50.%[23]

8. اضطرابات المثانة

تظهر لدى أكثر من 50% خلال سير المرض، وتشمل الإلحاح البولي، الاحتباس، أو السلس البولي. [3]

9. الاضطرابات الجنسية

قد تشمل ضعف الانتصاب، نقص الرغبة، وصعوبة الوصول للنشوة. [23]

10. ظاهرة أوتهوف(Uhthoff phenomenon)

تفاقم عابر للأعراض عند ارتفاع درجة الحرارة. [3]

التشخيص

التشخيص

يعتمد تشخيص التصلب اللويحي المتعدد على مقاربة تكاملية تجمع بين التقييم السريري، والتصوير العصبي، والفحوص المخبرية، لعدم وجود اختبار منفرد حاسم. ويرتكز التشخيص على إثبات **الانتشار المكاني والزماني للآفات** (Dissemination in Space, Dissemination in Time)وفق **معايير McDonald المحدثة لعام 2024** بوصفها الإطار المرجعي الأحدث عالميًا.[30]

1. الفحص العصبي السريري

يمثّل الخطوة الأولى في التشخيص، ويهدف إلى كشف علامات عصبية متعددة البؤر تشمل: ضعف أو شلل جزئي، اضطرابات حسية، اختلال التوازن والمشية، اضطرابات بصرية، صعوبات النطق أو البلع، واضطرابات المثانة. وتُعد النوبات العصبية المتكررة مع فترات تحسن، وإصابة مناطق مختلفة من الجهاز العصبي المركزي، مؤشرًا قويًا للاشتباه بالمرض عند توافقها مع الفحوص المتممة.

2. التصوير بالرنين المغناطيسي(MRI)

يشكّل الركيزة الأساسية في التشخيص لإثبات التفرّق المكاني والزماني. ويُظهر عادةً آفات نموذجية في: حول البطينات، القشرية أو المجاورة للقشرة، تحت الخيمة، النخاع الشوكي، وقد أُدرج العصب البصري كموقع تشريحي مستقل. وتُعد الآفات المعززة بالجادولينيوم دليلاً على نشاط التهابي حديث. وتسمح معايير 2024 بتأكيد التشخيص مبكرًا حتى بعد هجمة سريرية واحدة عند توفر أدلة كافية على التفرّق المكاني مع مرونة أكبر في إثبات التفرّق الزماني.

3. تحليل السائل الدماغي الشوكي(CSF)

يُستخدم للكشف عن النشاط المناعي داخل الجهاز العصبي المركزي، وأهم موجوداته: الأشرطة قليلة النسائل من نوع IgG ويُعد وجود OCBs في CSF دون المصل دليلاً على تصنيع داخل قحفي للأجسام المضادة، وهو عامل داعم قوي للتشخيص، خاصة في المراحل المبكرة أو عند عدم اكتمال الأدلة الشعاعية.

4. المؤشرات الحيوية والتقنيات المساندة

برزت السلسلة الخفيفة من الخيوط العصبية (NfL) كمؤشر على الأذية المحورية والنشاط الالتهابي. ورغم أنها ليست بديلًا عن المعايير الأساسية، فإنها قد تدعم القرار السريري في الحالات غير النموذجية أو المبكرة.

5. اختبارات الكمون المستثار(EPs)

لم تعد جزءًا أساسيًا من معايير McDonald المحدثة، لكنها قد تُستخدم انتقائيًا لكشف آفات تحت سريرية، خصوصًا في العصب البصري أو المسارات الحسية، بما يسهم في إثبات التفرّق المكاني.

6. استبعاد التشخيصات المشابهة

يشترط استبعاد الحالات التي تحاكي التصلب اللويحي، مثل اضطرابات طيف التهاب العصب البصري والنخاع(NMOSD) ، نقص فيتامين B12 ، الذئبة الحمامية الجهازية(SLE) ، والالتهابات المزمنة أو الأورام العصبية. ولا يُعتمد التشخيص النهائي إلا بوجود دليل واضح على إصابة متكررة وموزعة مكانيًا وزمانيًا، مدعومًا بالفحوص السريرية والشعاعية والمخبرية [30].

التفرّق المكاني والزماني وفق معايير ماكدونالد

أولًا: التفرّق المكاني(DIS)
يُثبت بوجود آفة واحدة على الأقل في منطقتين أو أكثر من المناطق النموذجية التالية: حول البطينات، قشرية/تحت قشرية مجاورة للقشرة، تحت الخيمة، النخاع الشوكي، مع إدراج العصب البصري كموقع مستقل في التحديثات الأحدث. [27]

ثانيًا: التفرّق الزماني(DIT)
يُثبت عبر: ظهور آفة جديدة في تصوير لاحق، أو وجود آفات معززة وغير معززة بالجادولينيوم في الفحص نفسه، أو وجود OCBs في CSF كدليل على نشاط مناعي مستمر. [27]

تقييم شدة المرض و متابعة الإعاقة:

يتم استخدام مقياس EDSS

أولاً: التعريف

طوّر Kurtzke عام 1983 مقياس EDSS ليكون أداة معيارية لقياس درجة الإعاقة العصبية لدى مرضى التصلب اللويحي، وليسمح بتتبع تطور المرض عبر الزمن ضمن الدراسات السريرية والممارسة اليومية [31].

يُعد EDSS اليوم المقياس الأكثر استخداماً عالمياً في تقييم الإعاقة في التصلب اللويحي، ويُستخدم كنقطة نهاية رئيسية في معظم التجارب السريرية للأدوية المعدِّلة لمسار المرض[24]

ثانياً: البنية العامة للمقياس

يقوم EDSS على تقييم ثمانية أجهزة وظيفية عصبية:(Functional Systems)

1. الجهاز الهرمي(Pyramidal system)
2. الجهاز المخيخي(Cerebellar)
3. جذع الدماغ(Brainstem)

4. الجهاز الحسي(Sensory)
5. المثانة والأمعاء(Bowel and bladder)
6. الجهاز البصري(Visual)
7. الوظيفة العقلية(Cerebral/mental)
8. أجهزة أخرى

ويتم تحديد الدرجة النهائية بناءً على مجموع الخلل الوظيفي، مع تركيز كبير على القدرة على المشي[31]

ثالثاً: سلم الدرجات وتفسيره

- الدرجات 0 – 3.5 (إعاقة خفيفة)
- الدرجات 4.0 – 5.5 (إعاقة متوسطة – مشي مستقل)
- الدرجات 6.0 – 6.5 (حاجة لمساعدة في المشي)
- الدرجات 7.0 – 7.5 (اعتماد على الكرسي المتحرك)

الدرجة	الفحص
0.0	فحص عصبي طبيعي جداً
1.0	•علامة غير طبيعية بسيطة في أحد الأنظمة الوظيفية(Functional System) • لا توجد إعاقة وظيفية واضحة.
1.5	•أكثر من نظام وظيفي يظهر خللاً بسيطاً • لا توجد إعاقة سريرية واضحة
2.0	•إعاقة خفيفة في نظام وظيفي واحد • المريض يمارس نشاطاته اليومية بشكل طبيعي.
2.5	•إعاقة خفيفة في نظامين وظيفيين •لا تأثير واضح على المشي.
3.0	•إعاقة متوسطة في نظام واحد أو • إعاقة خفيفة في 3–4 أنظمة • المريض قادر على المشي بشكل كامل.

3.5	•إعاقة واضحة لكن المريض قادر على المشي ≥500 متر دون مساعدة.
4.0	•إعاقة واضحة • قادر على المشي 500 متر دون مساعدة أو توقف.
4.5	•قادر على المشي 300 متر دون مساعدة •محدود جزئياً في النشاط اليومي.
5.0	•قادر على المشي 200 متر دون مساعدة • النشاط اليومي محدود.
5.5	•قادر على المشي 100 متر دون مساعدة • إعاقة واضحة تؤثر في العمل اليومي.
6.0	•يحتاج دعامة أحادية (عكاز/مشاية خفيفة) • قادر على المشي 100 متر.
6.5	•يحتاج مساعدتين (عكازين) • قادر على المشي حوالي 20 متر.
7.0	•غير قادر على المشي <5 متر • يستخدم كرسي متحرك • قادر على الحركة الذاتية بالكرسي دون مساعدة
7.5	•مقعد متحرك • محدود القدرة على الحركة الذاتية
8.0	•مقيد بالسرير أو الكرسي • يحتفظ ببعض الوظائف الذاتية.

8.5	•عجز شديد • يعتمد بشكل شبه كامل على الآخرين.
9.0	•طريح الفراش • قادر على التواصل والأكل.
9.5	•طريح الفراش • عجز تام تقريباً في الوظائف الأساسية.
10.0	•وفاة بسبب التصلب اللويحي .

نلاحظ:

- من 0–3.5 ← الإعاقة تعتمد على أجهزة وظيفية متعددة
- من 4–7 ← المقياس يعتمد أساساً على القدرة على المشي
- من 7–10 ← يعتمد على مستوى الاعتماد الوظيفي العام

❖ الوصول إلى EDSS 6 يُعتبر نقطة تحول إنذارية مهمة في المسار المرضي [23]

❖ وقد أظهرت الدراسات أن EDSS حساس للتغيرات في المشي، لكنه أقل حساسية للاضطرابات المعرفية أو التعب [28]

سلبيات:

- يعتمد بشدة على المشي
- لا يعكس بدقة التدهور المعرفي
- غير حساس للتغيرات الصغيرة
- لكنه لا يزال المعيار الأساسي في التجارب السريرية [31, 28]

رابعاً: دور EDSS في التشخيص

من المهم التأكيد أن EDSSليس معياراً تشخيصياً ولا يدخل ضمن معايير ماكدونالد.

بل يُستخدم بعد التشخيص من أجل

a. تقييم شدة المرض
b. متابعة تطور الإعاقة
c. تحديد التحول من RRMS إلىSPMS
d. قياس فعالية العلاجات [28, 23]

خامساً EDSS :والمرحلة التقدمية

في الشكل المتفاقم الثانوي (SPMS) أو الأولي(PPMS) ، يُلاحظ:

- ارتفاع تدريجي ومستمر في EDSS حتى في غياب انتكاسات واضحة
- ارتباط وثيق بضمور الدماغ وفقدان المحاور العصبية [23, 22]

سادساً: العلاقة بين EDSS والتصوير بالرنين المغناطيسي

أظهرت الدراسات أن:

- الحمل الآفاتي المبكر في MRI يرتبط بارتفاع EDSS لاحقاً
- معدل ضمور الدماغ يرتبط بزيادة تدريجية فيEDSS
- انخفاض مستوى فيتامين د ارتبط بارتفاع درجات EDSS في بعض الدراسات الرصدية [32, 27]

سابعاً: نقاط القوة والقيود

نقاط القوة:	القيود:
•معيار عالمي موحّد • سهل التطبيق نسبياً • مقبول في الدراسات السريرية [31]	•يعتمد بشكل كبير على القدرة على المشي • لا يعكس بدقة الاضطرابات المعرفية • غير حساس للتغيرات الصغيرة في المراحل المبكرة [28]

الإنذار وتراكم الإعاقة في التصلب اللويحي

يتميّز التصلب اللويحي المتعدد بمسار سريري غير متجانس، إذ تختلف سرعة تراكم الإعاقة بشكل واسع بين المرضى.
ورغم أن كثيرين يبدأون بشكل انتكاسي هادئ نسبيًا، فإن جزءًا منهم يتجه نحو تدهور عصبي تدريجي مرتبط بفقدان محوري

دائم [23]. ويُعد مستوى الإعاقة عند التشخيص من أقوى المؤشرات التنبؤية، حيث ترتبط الدرجات الأعلى مبكرًا باحتمال أسرع للوصول إلى العجز المتقدم [33]

يؤثر العمر عند بدء المرض بوضوح في الإنذار؛ فالتشخيص المتأخر يترافق مع قدرة تعويضية أقل وتسارع التحول إلى المرحلة التقدمية[34]وعلى الرغم من أن المرض أشيع لدى النساء، فإن الرجال غالبًا ما يُظهرون تطورًا أسرع في الإعاقة وتحولًا أبكر إلى الأشكال التقدمية [34]

يلعب النمط السريري دورًا محوريًا، إذ ترتبط الأشكال التقدمية الأولية أو الثانوية بمعدل أسرع لتراكم العجز مقارنة بالشكل الانتكاسي الهاجع، نتيجة predominance الآليات التنكسية في هذه المراحل[28] كما أن النشاط الالتهابي المرتفع في السنوات الأولى، سواء بتكرار النكسات أو بالحمل الآفاتي الكبير شعاعيًا، يرتبط بإنذار أسوأ، ما يدعم أهمية التدخل العلاجي المبكر [33]

شعاعيًا، يُعد ضمور الدماغ، ولا سيما ضمور المادة الرمادية، مؤشرًا أقوى من عدد الآفات لتوقع التراجع الوظيفي طويل الأمد، إذ يعكس درجة الفقدان العصبي الحقيقي[27] كما أن إصابة النخاع الشوكي ترتبط بارتفاع احتمال العجز الحركي الدائم.

سريريًا، ترتبط شدة الضعف الحركي واضطرابات المشي بارتفاع درجات الإعاقة، بينما تسهم الأعراض غير الحركية مثل الألم العصبي، اضطرابات النوم، والتعب المزمن في تدهور الأداء اليومي وجودة الحياة حتى دون عجز حركي شديد) [35 , 36].

تلعب العوامل المرافقة دورًا إضافيًا؛ إذ يرتبط التدخين بتسارع التحول إلى المرحلة التقدمية[36]كما تسهم السمنة والاضطرابات الاستقلابية في زيادة العبء الالتهابي وتسريع التدهور الوظيفي[37]. وقد تؤثر العدوى، خاصة لدى المرضى على علاجات مثبطة للمناعة، سلبًا في الاستقرار السريري [38].

في المقابل، يرتبط البدء المبكر بالعلاجات المعدلة لمسار المرض بتباطؤ تراكم الإعاقة وتحسن النتائج بعيدة المدى [39]وعلى المستوى السكاني، يُعد التصلب اللويحي من أهم أسباب سنوات الحياة المعيشة مع الإعاقة لدى البالغين الشباب [40] وتشير بعض الدراسات إلى ارتباط انخفاض فيتامين د بزيادة النشاط الالتهابي ومعدل الانتكاسات، إلا أن دوره كعامل إنذاري مستقل لا يزال غير محسوم. [41, 32]

العلاج

1. العلاجات المعدلة لمسار المرض(Disease-Modifying Therapies – DMTs)
تهدف إلى تقليل معدل الانتكاسات وإبطاء تراكم الإعاقة، وتشمل: إنترفيرون بيتا، غلاتيرامر أسيتات، ناتاليزوماب، وأوكريليزوماب) [42]

2. علاج النوبات الحادة
يعتمد بشكل أساسي على إعطاء الكورتيكوستيرويدات بجرعات عالية لتقليل شدة الهجمة وتسريع التعافي.

3. العلاج العرضي
يُوجَّه للسيطرة على الأعراض المرافقة مثل اضطرابات التبول والتعب، بما يحسن الأداء اليومي وجودة الحياة.

4. العلاج الفيزيائي والتأهيل الجسدي
يهدف إلى الحفاظ على القوة العضلية، تحسين التوازن والمشية، والحد من التشنج.

5. الدعم والعلاج النفسي
عنصر أساسي لمعالجة الاكتئاب والقلق وتعزيز التكيف مع المرض.

الاختلاطات

قد يؤدي التصلب اللويحي، خاصة في مراحله المتقدمة، إلى اختلاطات جهازية ووظيفية تؤثر في الإنذار وجودة الحياة، من أبرزها:

- **ضمور الدماغ المتسارع :**ناتج عن فقدان المحاور والخلايا العصبية، ويرتبط بتراكم الإعاقة ويُعد مؤشرًا إنذاريًا مستقلاً. [27]
- **هشاشة العظام والكسور :**نتيجة قلة الحركة، تكرار استخدام الكورتيكوستيرويدات، ونقص فيتامين د. [38]
- **الخثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي :**بسبب نقص الحركة والشلل الجزئي.
- **العدوى المتكررة :**خاصة البولية والتنفسية، ولا سيما لدى المرضى على علاجات مثبطة للمناعة. [39]
اختلاطات العلاج المناعي :تثبيط مناعي مفرط، عدوى انتهازية، وخطر اعتلال الدماغ متعدد البؤر التقدمي (PML) مع بعض العلاجات. [42]
- **سوء التغذية ونقص الكتلة العضلية :**بسبب ضعف الحركة وصعوبات البلع في المراحل المتقدمة.
- **اختلاطات قلبية وعائية ثانوية :**مرتبطة بقلة النشاط البدني والعوامل الالتهابية المزمنة. [38]
- **القرحات الضغطيّة :**لدى المرضى ذوي الإعاقة الشديدة أو الملازمين للفراش.

الوقاية من التصلب

لا توجد حتى الآن وسيلة وقائية نوعية تمنع حدوث التصلب اللويحي بشكل كامل، نظرًا لطبيعته متعددة العوامل الوراثية والبيئية، إلا أن تعديل بعض عوامل الخطر القابلة للتغيير قد يساهم في تقليل خطر الإصابة أو الحد من شدة المسار المرضي [23]

تشمل أهم التدابير الوقائية المحتملة حسب الدراسات ما يلي:

- **الحفاظ على مستوى كافٍ من فيتامين د،** إذ أظهرت الدراسات الوبائية ارتباط انخفاض 25 (OH)D بزيادة خطر الإصابة بالتصلب اللويحي، مما يشير إلى دور وقائي محتمل للمستويات الكافية[41].
- **الإقلاع عن التدخين،** حيث يُعد التدخين عامل خطر مستقل للإصابة ويُرتبط بتسارع تطور الإعاقة[37].
- **الوقاية من السمنة،** خاصة في مرحلة المراهقة، إذ ارتبط ارتفاع مؤشر كتلة الجسم بزيادة خطر الإصابة بالتصلب اللويحي[41]
- **التدخل العلاجي المبكر بعد التشخيص** باستخدام العلاجات المعدلة لمسار المرض، لما له من دور في تقليل النكسات وإبطاء تراكم الإعاقة[42]
- **ضبط الأمراض المرافقة والعوامل الالتهابية المزمنة** التي قد تؤثر في مسار المرض وإنذاره[38]

بذلك تتركز استراتيجيات الوقاية الحالية على تقليل التعرض للعوامل البيئية الضارة وتحسين نمط الحياة، إلى جانب الكشف والتدخل المبكرين.

الفيتامين دال

التعريف والطبيعة الهرمونية

يُعد فيتامين د هرموناً ستيروئيدياً ذائباً في الدهون يُصنّع أساساً في الجلد تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية ، ولا يُعد فيتامیناً تقليدياً يعتمد فقط على المدخول الغذائي[43, 44, 45]

يوجد بشكلين رئيسيين:

- فيتامين D2 (إرغوكالسيفيرول)
- فيتامين D3 (كوليكالسيفيرول)

ويُعتبر 25 hydroxyvitamin D [25(OH)D]-الشكل المخزن والمؤشر الأفضل للحالة المصلية، بينما الشكل الفعال بيولوجياً هو 1,25 dihydroxyvitamin D [1,25(OH)$_2$D]-، [11, 46]

ولا يقتصر تأثيره على الاستقلاب العظمي، بل يمتد إلى المناعة والتنظيم الجيني والوظيفة العصبية.

الاستقلاب والتنظيم الهرموني لفيتامين د

لا يعمل فيتامين د كجزيء منفرد، بل يخضع لتنظيم هرموني واستقلابي دقيق يهدف إلى الحفاظ على توازن الكالسيوم والفوسفات واستقرار البيئة الداخلية. يبدأ ذلك بتصنيعه في الجلد من 7 dehydrocholesterol-تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجيةB ، أو امتصاصه من الغذاء على شكل D2 أوD3 ، ثم انتقاله في الدم مرتبطًا بـ Vitamin D Binding Protein إلى الكبد[43]

في الكبد يُحوَّل فيتامين د بواسطة إنزيم 25-hydroxylase (CYP2R1)إلى 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]، وهو الشكل الرئيس المتداول في المصل والمؤشر المعتمد لتقييم الحالة المصلية. وتُعد هذه الخطوة غير خاضعة لتنظيم صارم وتعتمد أساسًا على توفر الركيزة [46].

تحدث المرحلة التنظيمية الحاسمة في الكلية، حيث يتحول 25 D(OH)إلى الشكل الفعال 1,25 dihydroxyvitamin D [1,25(OH)$_2$D]عبر إنزيم α-hydroxylase 1 (CYP27B1) ، ويخضع نشاط هذا الإنزيم لتنظيم ثلاثي بواسطة هرمون جار الدرقية(PTH) ، وعامل النمو الليفي 23(FGF-23) ، وتركيز الكالسيوم والفوسفات في الدم [51] فعند انخفاض الكالسيوم يزداد إفرازPTH ، مما ينشّط CYP27B1 ويثبطCYP24A1 ، فيرتفع إنتاج الكالسيتريول وتزداد قدرة الجسم على امتصاص الكالسيوم معويًا، وإعادة امتصاصه كلويًا، وتحفيز ارتشاف العظم عند الحاجة[46, 47]

في المقابل، يؤدي ارتفاع الفوسفات أو زيادة الكالسيتريول إلى إفراز FGF-23 من الخلايا العظمية، الذي يثبط CYP27B1 ويحفّزCYP24A1 ، مما يقلل إنتاج الكالسيتريول ويزيد تقويضه، إضافةً إلى خفض إعادة امتصاص الفوسفات في الكلية،

وبذلك يمنع فرط الفوسفاتية وفرط نشاط فيتامين د) [49, 48]؛ كما يؤثر الكالسيوم بشكل غير مباشر عبر كبح أو تحفيز إفراز PTHتبعًا لارتفاعه أو انخفاضه، بينما يؤثر الفوسفات أساسًا عبر تنظيم إفراز FGF-23 .[50]

إضافةً إلى التنظيم الكلوي، تمتلك العديد من الخلايا المناعية القدرة على التعبير عن CYP27B1 وتحويل 25 D(OH)إلى كالسيتريول موضعيًا، مما يمنح فيتامين د دورًا تنظيميًا مناعيًا مستقلًا نسبيًا عن آليات التغذية الراجعة الهرمونية التقليدية [51]

وبذلك يمر فيتامين د بثلاث مراحل رئيسية:

1. تصنيع جلدي من 7 dehydrocholesterol-تحت تأثيرUVB ،
2. تحويل كبدي بواسطة CYP2R1 إلى 25(OH)D،
3. تحويل كلوي بواسطة CYP27B1 إلى الشكل الفعال 1,25 $(OH)_2D$[52, 11]

التفاعل المتكامل:

↓ كالسيتريول ⟶ ↑ PTH ⟶ ↑ Ca

↓ PO_4 ⟶ ↑ FGF-23 ⟶ ↑كالسيتريول

آلية العمل الجزيئية

بسبب طبيعته الدهنية يعبر الكالسيتريول الغشاء الخلوي بسهولة، ثم يرتبط بالمستقبل النووي **VDR** داخل النواة، ثم يكوّن مع مستقبل **RXR** معقداً فعّالًا يرتبط بعناصر الاستجابة الجينية (**VDRE**) في الـDNA، منظمًا التعبير الجيني لمئات الجينات المرتبطة بالمناعة والاستقلاب [54, 53] ، إضافةً إلى تأثيرات لاجينية تشمل تعديل أستلة الهيستونات ومثيلة الـDNA. [56, 55]

الدور المناعي لفيتامين د

أولاً: المناعة الفطرية(Innate Immunity)

يعزز فيتامين د الدفاع ضد العوامل الممرضة عبر تحفيز إنتاج الببتيدات المضادة للميكروبات مثل **Cathelicidin** و**Defensins**، ودعم وظيفة الماكروفاج من خلال تنشيط VDR وتحريض الجينات المضادة للميكروبات. كما ينظم الاستجابة الالتهابية بخفض **TNF-α** و**IL-6** وتثبيط **IL-1β**، مما يحد من الالتهاب المفرط. [57, 51]

ثانياً: المناعة المكتسبة(Adaptive Immunity)

يثبط تمايز **Th1** مع تقليل **IL-2** و**IFN-γ**، ويثبط **Th17** مع خفض **IL-17**(سيتوكين محوري في التصلب اللويحي)، ويعزز توسع الخلايا التنظيمية **Treg** ويزيد إنتاج **IL-10**، مما يعيد التوازن المناعي. كما يمنع نضج الخلايا المتغصنة ويقلل تعبير **MHC-II** وقدرتها على عرض المستضد، ويثبط تكاثر الخلايا البائية ويقلل تمايزها إلى خلايا بلازمية وإنتاج الأجسام المضادة. [58, 51]

ثالثاً: التأثير الجزيئي

عند تفعيل VDR يحدث تثبيط لمسار **NF-κB** المركزي للالتهاب وتعديل لمسار **JAK/STAT** مع إعادة تنظيم التعبير الجيني

لعدد كبير من الجينات المناعية. [55]

الدور العظمي

يزيد فيتامين د امتصاص الكالسيوم ويدعم تمعدن العظام، ويؤدي نقصه إلى الكساح، لين العظام، وهشاشة العظام. [45, 44]

الدور العصبي

يُعبَّر عن VDR في الحصين، والقشرة، والمادة السوداء، ويسهم في تنظيم عوامل النمو العصبي، تقليل الالتهاب العصبي، حماية الخلايا من الإجهاد التأكسدي، ودعم سلامة الحاجز الدموي الدماغي. [59, 54]

نقص و فرط فيتامين د

نقص فيتامين د	فرط فيتامين د
يُعرّف بمستوى <20) ng/mL ملف 30.)	يعرف: • يُشتبه بالسمّية عند مستوى 25 ng/mL < 100 (OH)D • يُعد سامًا غالبًا عند >150ng/mL • يترافق عادةً مع فرط كالسيوم الدم [47, 43]
الأسباب: • قلة الشمس • السمنة • سوء الامتصاص • أمراض الكلى	الأسباب • الإفراط في المكملات بجرعات عالية لفترات طويلة • أخطاء جرعية أو تصنيع • أمراض حبيبية (الساركوئيد، السل) • بعض الأورام اللمفاوية [46]
الأعراض: • تعب • ضعف عضلي • ألم عظمي	الأعراض (ناتجة عن فرط الكالسيوم) • تعب، غثيان، فقد شهية • ضعف عضلي • ارتباك ذهني • بوال، حصيات كلوية • اضطراب نظم قلبي

الجرعات والأشكال الدوائية

الهدف	الجرعة المستخدمة
الوقاية	600-1000 IU يومياً
تعويض النقص الخفيف	1500-2000 IU يومياً
تعويض النقص الشديد	50000 IU يومياً

النتائج لدى مرضى التصلب المستخدمين للفيتامين د:

- أمان جيد نسبياً
- تحسن شعاعي محدود
- عدم وجود فائدة حاسمة على تقدم الإعاقة

[62, 61, 60, 32]

تتوفر فيتامينات د دوائياً بعدة أشكال تختلف في بنيتها الكيميائية وفعاليتها الحيوية واستطباباتها السريرية.

	الشكل:	الخصائص:	الاستعمال:
أولاً: كوليكالسيفيرول (Vitamin D3) [63, 43]	•مشتق حيواني • مطابق للشكل الجلدي الطبيعي	•أفضل استقرار مصلي مقارنة بـD2 •أكثر فاعلية في رفع (OH)D25 • نصف عمر أطول	•الشكل المفضل في المكملات • يُستخدم في علاج نقص فيتامين د • يُستخدم في الدراسات الخاصة بالتصلب اللويحي
ثانياً: إرغوكالسيفيرول (Vitamin D2) [63]	•مشتق نباتي	•أقل فاعلية منD3 • عمر نصفي أقصر • ينخفض تركيزه أسرع في الدم	يُستخدم غالباً في بعض البروتوكولات القديمة أو في الأنظمة النباتية.
ثالثاً: الكالسيتريول $(OH)_2D)1,25$ [46]	الشكل الفعال مباشرة.	•لا يحتاج لتحويل كلوي • تأثير سريع • خطر مرتفع لفرط كالسيوم الدم	•قصور كلوي مزمن • قصور جار الدرقية • لا يُستخدم روتينياً في نقص فيتامين د البسيط • نادراً في MS بسبب خطر السمية
رابعاً: ألفاكالسيدول (α-1 hydroxyvitamin D)	•يتحول في الكبد إلى الكالسيتريول	•خطر فرط كالسيوم أقل من الكالسيتريول المباشر	•يُستخدم في أمراض العظام

خامساً: كالسيفيديول (OH)D)25) [64]		•يرفع 25 D(OH)بسرعة • مفيد في سوء الامتصاص	•يُستخدم في بعض الدول الأوروبية

الأشكال الصيدلانية لفيتامين د

كبسولات زيتية (Soft Gel Capsules)	أقراص (Tablets)	قطرات فموية (Oral Drops)	أمبولات فموية عالية الجرعة	إبر عضلية (Intramuscular Injection)
• الأكثر شيوعاً • فيتامين D3 مذاب بزيت (لأنه ذائب بالدهون) الجرعات الشائعة: • 1000 IU • 2000 IU • 5000 IU • 10,000 IU • امتصاص ممتاز • مناسب للاستخدام اليومي • الشكل الأكثر استخداماً في التصلب اللويحي	• أقل شيوعاً من الكبسولات • أحياناً تكون جافة • فعال لكن الامتصاص قد يكون أفضل مع وجبة تحتوي دهون.	• محلول زيتي أو مائي • شائع جداً عند: ○ الأطفال ○ كبار السن ○ صعوبة بلع • الميزة: يمكن ضبط الجرعة بدقة (مثلاً 400 IU لكل نقطة)	• تُشرب وليست للحقن • جرعات مثل: ○ 50,000 IU ○ 100,000 IU ○ 200,000 IU • تُستخدم: ○ مرة أسبوعياً ○ أو مرة شهرياً • مناسبة لنقص شديد • تحتاج مراقبة	• حقنة بالعضل • جرعات كبيرة: ○ 300,000 IU ○ 600,000 IU • تُعطى كل عدة أشهر • تُستخدم في: ○ سوء الامتصاص ○ عدم الالتزام بالأدوية ○ أمراض الجهاز الهضمي • مفعول طويل الأمد • لا يمكن تعديل الجرعة بعد إعطائها • خطر ارتفاع الكالسيوم إذا أعطيت بجرعات كبيرة

اشكال اخرى اقل شيوعاً:

- الشكل النشط(Calcitriol)
  - حبوب صغيرة بجرعات ميكروغرام (0.25–0.5)mcg

- يُستخدم في:
  - القصور الكلوي
  - قصور جار الدرقية
- ليس لتعويض النقص العادي
- خطر فرط كالسيوم أعلى
  - **بخاخ أو رذاذ فَموي:** تم دراستها لكن لم تُظهر تفوقاً واضحاً على الأشكال التقليدية، وغالباً ما تُستخدم في بحوث أو حالات خاصة.

كيفية اختيار الشكل المناسب:

- نقص بسيط أو متابعة طويلة : غالباً كبسولات أو قطرات فموية.
- سوء امتصاص أو التزام ضعيف : حقن عضلي (بعد تقييم طبي).
- نقص شديد : أمبولات فموية عالية أو حقن عضلي، مع مراقبة دورية.
- حاجة لضبط دقيق عند الأطفال أو كبار السن : قطرات فموية.

أهم العوامل المؤثرة في مستوى فيتامين د في الجسم

- **التعرّض لأشعة الشمس :(UVB)** العامل الأهم، ويتأثر بمدة التعرض، وقت اليوم (الأفضل عند الظهيرة)، خط العرض الجغرافي، الفصل (أقل في الشتاء)، وارتداء الملابس الساترة. [43]
- **لون البشرة :**البشرة الداكنة ذات محتوى أعلى من الميلانين، ما يقلل تصنيع فيتامين د الجلدي ويستلزم تعرضًا أطول للشمس. [43]
- **العمر :**ينخفض تصنيع فيتامين د في الجلد مع التقدم بالعمر، لذلك يكون كبار السن أكثر عرضة للنقص. [65]
- **السمنة :**يُحتجز فيتامين د في النسيج الدهني، ما يؤدي إلى انخفاض مستواه المصلي رغم وجود مخزون كلي كافٍ. [66]
النظام الغذائي :المصادر الطبيعية محدودة (كالأسماك الدهنية وصفار البيض)، ونقص المدخول الغذائي يساهم في انخفاض المستوى.
- **أمراض سوء الامتصاص :**مثل الداء الزلاقي، أمراض الأمعاء الالتهابية، وجراحات السمنة، حيث تقلل امتصاص الفيتامينات الذائبة في الدهن. [46]
- **أمراض الكلية :**القصور الكلوي يضعف تحويله إلى الشكل الفعال $(OH)_2D.1,25$ [46]
- **أمراض الكبد :**تؤثر على تحويله إلى $(OH)D.25$

- **الأدوية :**مثل مضادات الاختلاج، الكورتيكوستيرويدات، والريفامبين. [47]
- **الحمل والرضاعة :**يزداد الاحتياج وقد ينخفض المستوى في حال عدم التعويض.
- **العوامل الجينية :**تعدد أشكال مستقبل VDR والاختلافات في إنزيمات CYP2R1 و.CYP27B1 [56]

العلاقة بين التعرّض لأشعة الشمس وإنتاج فيتامين د

الأساس البيولوجي

يعد الجلد المصدر الرئيس لفيتامين د ، حيث يتحول**7-dehydrocholesterol** في البشرة إلى **Pre-vitamin D3**تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية من النمط B (UVB)(290–315 نانومتر)، ثم يتحول حراريًا إلى فيتامينD3 [43]

ويُعد هذا المسار المصدر الأكبر مقارنة بالمدخول الغذائي في الظروف الطبيعية

كمية الإنتاج والتنظيم الذاتي

يمكن لتعريض معظم سطح الجسم للشمس مدة 10–15 دقيقة في منتصف النهار خلال الصيف أن يولد ما يعادل **20,000–10,000 وحدة دولية** منD3

قبل أن تحد آليات التحلل الضوئي من الإفراط في الإنتاج. وتمتاز هذه العملية بآلية تنظيم ذاتي تمنع السمية عبر تحويل الفائض إلى مستقلبات غير فعالة[67, 43]

العوامل المؤثرة في الإنتاج الجلدي

يتناقص التصنيع الجلدي كلما ابتعدنا عن **خط الاستواء** ويقل بشكل ملحوظ في الشتاء، وقد ينعدم في خطوط العرض العليا [43] [67,

ويبلغ الإنتاج ذروته عند **منتصف النهار** عندما تكون الأشعة فوق البنفسجية أكثر شدة [43]

.كما يقل مع **البشرة الداكنة** بسبب ارتفاع الميلانين [68]

ومع **التقدم في العمر** تقل قدرة الجلد على تصنيع فيتامين د نتيجة انخفاض محتوى 7 - dehydrocholesterol في الجلد بنسبة قد تصل إلى 75% لدى كبار السن مقارنة مع الشباب[65] .

ويؤدي استخدام **واقيات الشمس** نظريًا إلى خفض كبير في الإنتاج، لكنه لا يمنعه كليًا في الممارسة الواقعية[69]

التوصيات العامة

تشير الإرشادات إلى أن تعريض الذراعين والساقين مدة **10–20دقيقة ثلاث مرات أسبوعيًا** دون حدوث حرق جلدي قد يكون كافيًا لمعظم الأفراد، مع ضرورة الموازنة بين فوائد فيتامين د ومخاطر سرطان الجلد [70] وغالبًا لا يكفي تعريض الوجه واليدين فقط، خاصة في الشتاء أو لدى ذوي البشرة الداكنة [68]وبسبب صعوبة تحقيق تعرّض كافٍ في بعض الحالات، يُنصح بقياس مستوى **25(OH)D**وتعويضه عند الحاجة، مع توصية **Endocrine Society**بالحفاظ على مستوى ≤30 ng/mL لدى البالغين[70].

العلاقة بخطر التصلب اللويحي

تُظهر الدراسات الوبائية تدرجًا جغرافيًا واضحًا في انتشار التصلب اللويحي مع ارتفاع المعدلات في المناطق منخفضة التعرض للأشعة فوق البنفسجية[71] كما يرتبط ارتفاع مستوى **25(OH)D**بانخفاض خطر الإصابة المستقبلية بالمرض[41] .
وتشير بعض الأدلة إلى أن للتعرّض للشمس تأثيرات وقائية قد تكون جزئيًا مستقلة عن مستوى فيتامين د نفسه، مما يوحي بآليات مناعية إضافية مرتبطة بالأشعة فوق البنفسجية [71]

العلاقة بين فيتامين د والتصلب اللويحي المتعدد

الأساس الوبائي والبيئي

من أقدم الملاحظات الوبائية في التصلب اللويحي وجود تدرج جغرافي (Latitude Gradient) واضح، حيث تزداد معدلات الإصابة كلما ابتعدنا عن خط الاستواء، أي في المناطق ذات التعرض المنخفض للأشعة فوق البنفسجيةUVB [71]. وقد ارتبط هذا التدرج بانخفاض القدرة على التصنيع الجلدي لفيتامين د في خطوط العرض العليا، ولا سيما خلال الشتاء، ما أدى إلى افتراض وجود علاقة سببية بين نقص فيتامين د وخطر الإصابة بالمرض[43].

كما أظهرت الدراسات أن الأفراد المولودين في الربيع، بعد حمل شتوي منخفض التعرض للشمس، لديهم خطر أعلى نسبيًا للإصابة بالتصلب اللويحي، مما يدعم دور التعرض الضوئي أثناء الحمل في البرمجة المناعية المبكرة [72].

قياس 25 (OH)Dقبل ظهور المرض

أبرزت الدراسات المستقبلية قيمة قياس مستوى 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]في المصل قبل ظهور الأعراض السريرية، حيث أظهرت دراسة على عينات مصل محفوظة أن الأفراد ذوي المستويات الأعلى كانوا أقل عرضة للإصابة لاحقًا بالتصلب اللويحي مقارنة بذوي المستويات المنخفضة[41]. وتكمن قوة هذه النتائج في اعتمادها على عينات مأخوذة قبل بدء المرض، ما يقلل احتمال أن يكون نقص فيتامين د نتيجة ثانوية له.

وقد دعمت تحليلات لاحقة هذه المعطيات، مبينةً أن ارتفاع 25(OH)D يرتبط بانخفاض خطر الإصابة، خاصة لدى النساء وعند القياس في سن مبكرة [32]. كما أشارت دراسات أخرى إلى أن انخفاض فيتامين د قد يسبق أول حدث سريري مزيل للميالين، ما يعزز اعتباره عامل خطر بيئيًا سابقًا لبدء المناعة الذاتية. ويُعد 25 (OH)D المؤشر الأدق للحالة الفيتامينية طويلة الأمد لكونه الشكل المخزّن والأكثر استقرارًا في الدوران الدموي[46].

مستويات فيتامين د ونشاط المرض

في المرضى المصابين، ارتبط انخفاض مستوى 25 (OH)D بزيادة معدل الانتكاسات وارتفاع النشاط الشعاعي، بما في ذلك زيادة عدد الآفات المعززة بالجادولينيوم على التصوير بالرنين المغناطيسي [32]. وتشير هذه المعطيات إلى أن فيتامين د قد يؤثر ليس فقط في خطر الإصابة، بل أيضًا في شدة النشاط الالتهابي بعد التشخيص.

التعرض للشمس ومستوى فيتامين د

أظهرت بعض الدراسات أن التعرض للشمس بحد ذاته قد يرتبط بانخفاض خطر الإصابة بالتصلب اللويحي حتى بعد ضبط مستوى 25(OH)D، ما يوحي بوجود تأثيرات مناعية مباشرة للأشعة فوق البنفسجية غير مقتصرة على فيتامين د[71]. وقد تبين أن الأشعة فوق البنفسجية تؤثر في الخلايا المقدِّمة للمستضد وفي إنتاج السيتوكينات عبر مسارات مستقلة جزئيًا عن VDR [73].

الأساس الجيني للتفاعل بين فيتامين د والتصلب اللويحي

التفاعل الجيني–البيئي والآليات المناعية للعلاقة بين فيتامين د والتصلب اللويحي

HLA-DRB1*15:01والتفاعل معVDRE

يُعد الأليل **HLA-DRB1*15:01** أقوى عامل خطورة وراثي معروف للتصلب اللويحي[9] وقد أظهر Ramagopalan وزملاؤه وجود **عنصر استجابة لفيتامين د (VDRE)** ضمن منطقة التعبير عن هذا الجين، ما يسمح بتنظيم مباشر للتعبير الجيني بواسطة الكالسيتريول[74] وتمثل هذه المعطيات مثالًا واضحًا على **التفاعل الجيني–البيئي** بين العامل الوراثي وفيتامين د.

تعددات أشكال مستقبل فيتامين د(VDR Polymorphisms)

دُرست تعددات أشكال **VDR** مثل FokI و BsmI في سياق خطر التصلب اللويحي، وأظهرت بعض التحليلات ارتباطات معتدلة بين بعض الأنماط الجينية وزيادة القابلية للمرض، مع احتمال تأثيرها في شدة الاستجابة المناعية ومدى الاستفادة من التكميل بفيتامين د[75]

الآليات المناعية المفسِّرة للعلاقة

1. تعديل توازن Th17/Treg

يتميز التصلب اللويحي بزيادة نشاط خلايا **Th17** المنتجة لـ IL-17 ، وهو سيتوكين محوري في أذية الحاجز الدموي الدماغي [18] وقد ثبت أن الكالسيتريول يثبط تمايز Th17 ويقلل إفراز IL-17 ، مع تعزيز توسع الخلايا التنظيمية **Treg**، مما يعيد التوازن نحو نمط أقل التهابًا [51]

2. التأثير على الخلايا البائية

تلعب الخلايا البائية دورًا مركزيًا في المرض، كما يتضح من فعالية العلاجات المضادة لـ CD20 [42] ويثبط فيتامين د تكاثر الخلايا البائية، يقلل تمايزها إلى خلايا بلازمية، ويخفض إنتاج الأجسام المضادة[58]

3. التأثير على الخلايا المتغصنة

يؤدي الكالسيتريول إلى تثبيط نضج الخلايا المتغصنة وتقليل تعبير **MHC-II** و**CD80/CD86**، مما يحد من قدرتها على تنشيط الخلايا التائية الذاتية [51]

الحاجز الدموي الدماغي كحلقة وصل

يسهم IL-17 في إضعاف سلامة الحاجز الدموي الدماغي عبر التأثير في بروتينات الوصلات المحكمة وزيادة تعبير **VCAM-1**، مما يسهل عبور الخلايا التائية إلى الجهاز العصبي المركزي[76] في المقابل، أظهرت دراسات تجريبية أن فيتامين د قد يعزز تعبير بروتينات الوصلات المحكمة مثل **claudin-5** ويقلل الجزيئات الالتصاقية، محافظًا على سلامة BBB [77]

التأثيرات اللاجينية(Epigenetic Mechanisms)

فيتامين د والتنظيم اللاجيني ونشاط المرض الشعاعي

فيتامين د وتنظيم الكروماتين

يرتبط الشكل الفعال **$1,25(OH)_2D$** بمستقبل فيتامين د النووي **VDR** ويعمل كمعدل نسخي يؤثر في تنظيم الجينات المناعية، ليس فقط عبر الارتباط بعناصر الاستجابة لفيتامين د **VDRE**، بل أيضًا من خلال إعادة تشكيل الكروماتين عبر تغييرات لاجينية تشمل أستلة الهيستونات ومثيلة الـ DNA[55] وقد بينت دراسات الجينوم الكامل أن تنشيط VDR يُحدث تغييرات واسعة في البنية اللاجينية للخلايا المناعية، بما فيها الخلايا التائية والوحيدات [56].

الأثر اللاجيني في التصلب اللويحي

يرتبط التصلب اللويحي بخلل في تنظيم الجينات المناعية، بما يشمل جينات الاستجابة الالتهابية وتقديم المستضد [18] وقد يؤدي نقص فيتامين د إلى اختلال التوازن اللاجيني وزيادة تنشيط المسارات التهابية الرئيسية مثل **NF-κB** و **JAK/STAT** ومسار **IL-17** أيضاً، مما يزيد من انتاج السيتوكينات الالتهابية مثل **TNF-α** و **IL-6**[51]

فيتامين د ونشاط المرض الشعاعي(MRI)

أظهرت الدراسات الطولية أن المرضى ذوي المستويات الأعلى من **25 (OH) D** لديهم عدد أقل من الآفات الجديدة المعززة بالجادولينيوم، وأن كل ارتفاع بمقدار 10 ng/mL يرتبط بانخفاض ملحوظ في نشاط المرض الشعاعي[32] كما يُعد ضمور الدماغ مؤشرًا إنذاريًا مهمًا في التصلب اللويحي[23]، وتشير بعض الدراسات إلى وجود علاقة عكسية بين مستوى25(OH) D ومعدل الضمور، رغم عدم تجانس النتائج[78]

القسم العملي

أهمية البحث و أهدافه:

يعد فيتامين D من العوامل المناعية التي يُعتقد أنه عامل خطر لحدوث التصلب اللويحي المتعدد و تطوره السريري، نظراً لدوره في تعديل الاستجابة الالتهابية وتنظيم التوازن بين الخلايا التائية المساعدة والخلايا التنظيمية. ورغم تزايد الاهتمام بدوره الوقائي والمناعي، ما تزال المعطيات السريرية حول تأثيره العلاجي على شدة الأعراض وتراكم الإعاقة غير حاسمة.

انطلاقاً من ذلك، تأتي أهمية هذه الدراسة في تقييم العلاقة العلاجية بين استخدام فيتامين D وبعض المؤشرات السريرية لدى مرضى التصلب اللويحي، بما في ذلك نمط الأعراض وشدتها ودرجة الإعاقة العصبية، وذلك بهدف استكشاف دوره المحتمل كمساعد علاجي في تعديل مسار المرض.

المواد و الطرائق:

أجريت دراسة مقطعية على مرضى التصلب المتعدد المراجعين لمستشفى دمشق و تم اختيار العينة بطريقة عشوائية خلال الفترة الممتدة بين شهري تشرين الثاني وكانون الأول من العام الماضي. جُمعت البيانات الديموغرافية والسريرية وعوامل نمط الحياة، والمعلومات المتعلقة باستخدام فيتامين D عبر استبيان تم تعبئته باستجواب المرضى وتم تقييم شدة العجز الوظيفي باستخدام مقياس Expanded Disability Status Scale (EDSS) أجري التحليل الإحصائي لتقييم الرتباطات بين المتغيرات المدروسة و درجة العجز.

المعالجة الإحصائية

تمت الاستفادة من برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS-25 في تحليل البيانات التي جمعت وتم استخدام العديد من الأساليب الإحصائية:

الإحصاء الوصفي: يتمثل في دراسة التوزع النسبي لمتغيرات الدراسة النوعية (الوصفية) مثل (الجنس، الحالة الاجتماعية...) ودراسة الإحصاءات الوصفية (المتوسط الحسابي أو الوسط، الانحراف المعياري أو المدى الربيعي ..) للمتغيرات الكمية (العمر، BMI، إجمالي عدد الأعراض..) مع رسم الأشكال البيانية لإغناء تفسير النتائج.

الإحصاء التحليلي (الاستدلالي):

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

- **اختبار Mann–Whitney U**: يُستخدم لمقارنة الفروق بين مجموعتين مستقلتين عندما تكون البيانات غير موزعة طبيعياً.
- **اختبار كاي تربيع (Chi-square test):** يستخدم لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية، وذلك لتحديد وجود ارتباط ذي دلالة إحصائية بين فئات هذه المتغيرات من خلال مقارنة التكرارات الفعلية بالتكرارات

المتوقعة في حال عدم وجود علاقة. ولتقدير قوة هذه العلاقة وحجم أثرها، تم حساب **معامل كرامر (Cramer's V)**، حيث تتراوح قيمته بين 0 و1، وتشير القيم القريبة من الصفر إلى علاقة ضعيفة، بينما تدل القيم الأعلى على علاقة أقوى بين المتغيرات المدروسة.

تم الاعتماد في تقدير الفروقات والعلاقات الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدراسات، وبالتالي يمكن إعطاء القرار الاحصائي من خلال قيمة P-value كما يلي: في حال كانت قيمة الدّلالة الإحصائية P-Value أكبر من 0.05 فلا يوجد فروق جوهرية في تقييم الفروق والعلاقات، أمّا في حال قيمة الدّلالة الإحصائية أصغر من 0.05 يوجد فروق جوهريّة إحصائية في تقييم الفروق والعلاقات.

الجزء الأول

التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة

1- التحليل الوصفي للخصائص الديموغرافية لعينة الدراسة:

– التحليل الوصفي للمتغيرات الكمية الديموغرافية:

يوضح هذا الجدول التحليل الوصفي للمتغيرات الديموغرافية الكمية لعينة الدراسة، حيث تم التعبير عن البيانات باستخدام الوسيط والمدى الربيعي نظراً لعدم اتباعها التوزيع الطبيعي.

جدول (1)

الوسط والمدى الربيعي للمتغيرات الديموغرافية الكمية

المتغير	N	الوسيط (المدى الربيعي)
العمر (بالسنوات)	111	36 (30 – 43)
مؤشر كتلة الجسم (BMI)	111	24.2 (20.76 – 27.43)

المصدر: من إعداد الباحث بالاعتماد على مخرجات البرنامج الإحصائي SPSS

أظهرت النتائج أن الوسيط العمري لعينة الدراسة بلغ 36سنة مع مدى ربيعي يتراوح بين (30–43) سنة، مما يشير إلى أن غالبية المرضى في سن الشباب والكهولة المبكرة، وهي الفئة العمرية الأكثر شيوعاً للإصابة بالتصلب اللويحي.

كما بلغ الوسيط لمؤشر كتلة الجسم 24.2كغ/م²، وهو يقع ضمن الحدود الطبيعية العليا، مع مدى ربيعي يمتد بين (20.76-27.43). وقد يشير ذلك إلى وجود تفاوت في الحالة التغذوية بين المرضى.

التحليل الوصفي للمتغيرات النوعية الديموغرافية:

يبيّن هذا الجدول التحليل الوصفي للمتغيرات الديموغرافية الأساسية للمرضى المشمولين في الدراسة باستخدام المقاييس الإحصائية المناسبة للمتغيرات النوعية كالتكرارات والنسب المئوية، بما في ذلك الجنس والحالة الاجتماعية والحالة الوظيفية والمستوى التعليمي والحالة الاقتصادية والمحافظة والعوامل الوراثية (وجود قصة عائلية) وأمراض مزمنة.

جدول (2)

التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الخصائص الديموغرافية الأساسية

		N	%
الجنس	**أنثى**	75	67.6
	ذكر	36	32.4
	المجموع	**111**	**100**
الحالة الاجتماعية	**متزوج**	76	68.5
	غير متزوج	35	31.5
	المجموع	**111**	**100**
الحالة الوظيفية	**موظف/موظفة**	14	12.6
	عمل يتطلب نشاطاً بدنياً	20	18
	ربة منزل	37	33.3
	غير عامل/لا يعمل	40	36
	المجموع	**111**	**100**
المستوى التعليمي	**بدون تعليم سابق**	27	24.3
	المرحلة الثانوية	53	47.7
	جامعي أو أعلى	31	27.9
	المجموع	**111**	**100**
الحالة الاقتصادية	**أقل من المتوسط**	30	27
	متوسط	53	47.7
	أعلى من المتوسط	28	25.2
	المجموع	**111**	**100**
المحافظة	**دمشق**	27	24.3
	ريف دمشق	53	47.7
	أخرى	31	27.9
	المجموع	**111**	**100**
العوامل الوراثية	**نعم**	21	18.9

(وجود قصة عائلية)	لا	90	81.1
	المجموع	111	100
أمراض مزمنة	لا يوجد مرض مزمن	87	78.38
	ارتفاع توتر شرياني	6	5.40
	سكري	2	1.80
	قصور درق	4	3.60
	امراض مناعية ذاتية	12	10.81
		111	100

المصدر: من إعداد الباحث بالاعتماد على مخرجات البرنامج الإحصائي SPSS

فيما يتعلق بالمتغيرات الديموغرافية، أظهرت نتائج **متغير الجنس (Gender)** أن غالبية أفراد العينة كانوا من الإناث (67.6%) مقارنة بالذكور (32.4%)، وهو ما يتوافق مع الارتفاع المعروف في معدل الإصابة بالتصلب اللويحي لدى الإناث، والذي يُعزى إلى عوامل هرمونية ومناعية قد تؤثر على قابلية الإصابة ومسار المرض.

وبتحليل **متغير الحالة الاجتماعية (Marital Status)**، تبين أن معظم المشاركين كانوا متزوجين (68.5%)، مما قد يشير إلى توفر دعم اجتماعي وأسري أفضل، وهو عامل قد يسهم في تحسين التكيف النفسي والالتزام بالعلاج، وقد ينعكس إيجاباً على إنذارية المرض.

أما فيما يخص **متغير الحالة الوظيفية (Employment Status)**، فقد أظهرت النتائج أن غالبية المشاركين كانوا غير عاملين أو ربات منازل، في حين كانت نسبة العاملين في وظائف رسمية أو أعمال تتطلب نشاطاً بدنياً أقل. وقد يعكس ذلك تأثير التصلب اللويحي على القدرة الوظيفية نتيجة التراجع الجسدي أو العصبي، مما يحد من الاستمرار في العمل. كما أن انخفاض نسبة العاملين في وظائف تتطلب نشاطاً بدنياً قد يشير إلى تدني مستوى النشاط البدني، وهو عامل قد يرتبط بزيادة شدة الأعراض وسوء الإنذارية.

وفيما يتعلق بـ **متغير المستوى التعليمي (Educational Attainment)**، أظهرت النتائج أن غالبية المشاركين كانوا من ذوي التعليم الثانوي (47.7%)، في حين أن نحو ربع العينة لم يتلقوا تعليماً سابقاً، وأقل من ثلثهم حاصلون على تعليم جامعي أو أعلى.

كما أظهرت نتائج **متغير الحالة الاقتصادية (Economic Status)** أن معظم المشاركين كانوا ضمن المستوى الاقتصادي المتوسط (47.7%)، مع توزيع متقارب بين المستويين الأقل والأعلى من المتوسط.

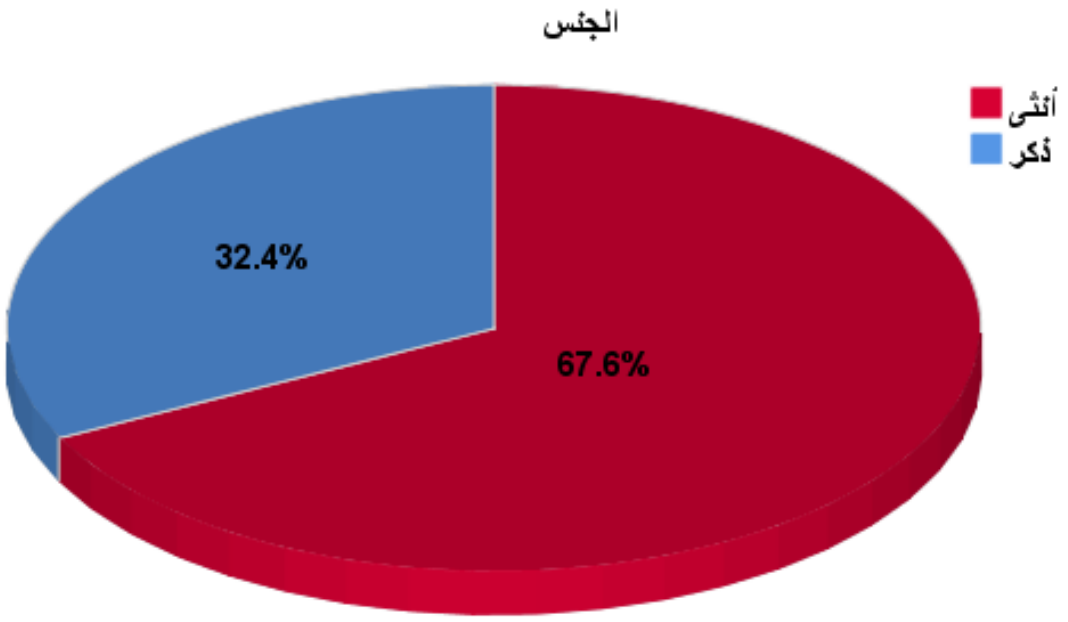
أظهرت نتائج **متغير المحافظة (Governorate)** أن أغلبية المشاركين (47.7%) ينتمون إلى ريف دمشق، بينما شكل سكان دمشق نفسها 24.3%، والمناطق الأخرى 27.9%. هذا التوزيع قد يعكس التوزع السكاني للمنطقة أو نمط وصول المرضى للمراكز الصحية التي شملتها الدراسة.

أما **متغير العوامل الوراثية (Gens)** أظهرت النتائج أن نسبة المرضى الذين لديهم قصة عائلية للتصلب اللويحي بلغت (18.9%)، في حين لم يُظهر معظم أفراد العينة وجود عامل وراثي واضح.

وبالنسبة لمتغير **الأمراض المزمنة (Chronic disease)** أظهرت النتائج أن غالبية أفراد العينة لا يعانون من أمراض مزمنة مرافقة (70.3%)، في حين وُجدت أمراض مناعية ذاتية، وأمراض قلبية وعائية، أو إصابة بفيروس HSV-6 لدى نسب أقل من المرضى.

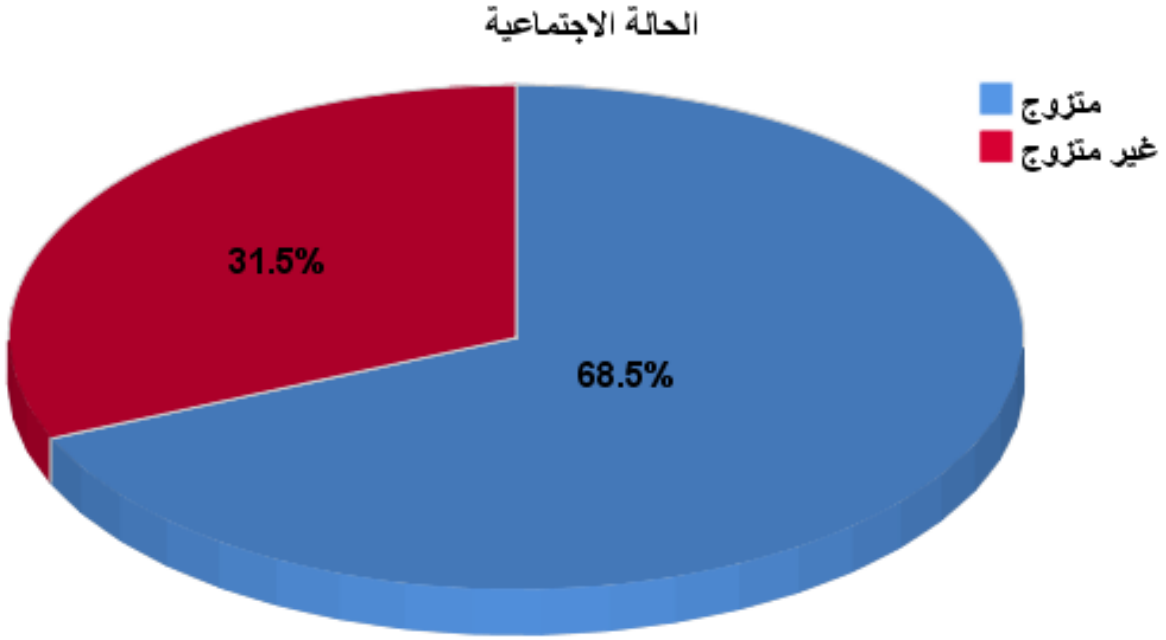
شكل (1)

الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس



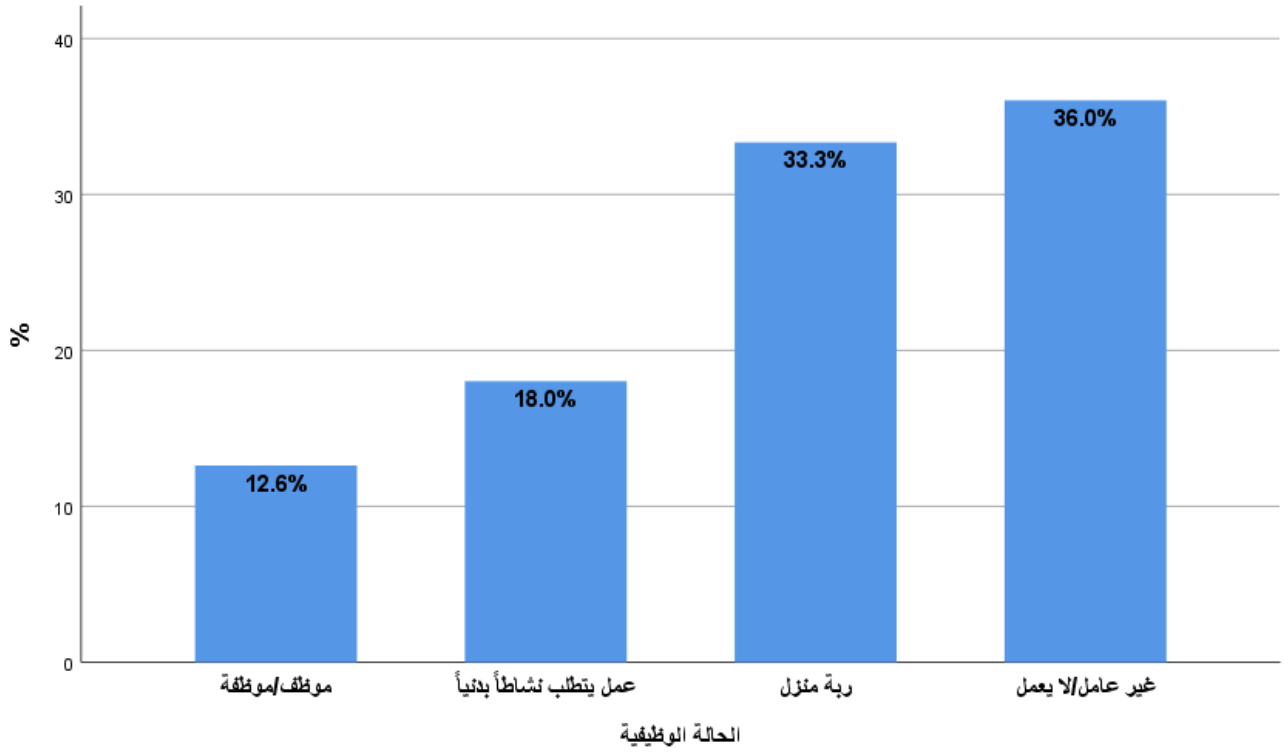
شكل (2)

الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الحالة الاجتماعية



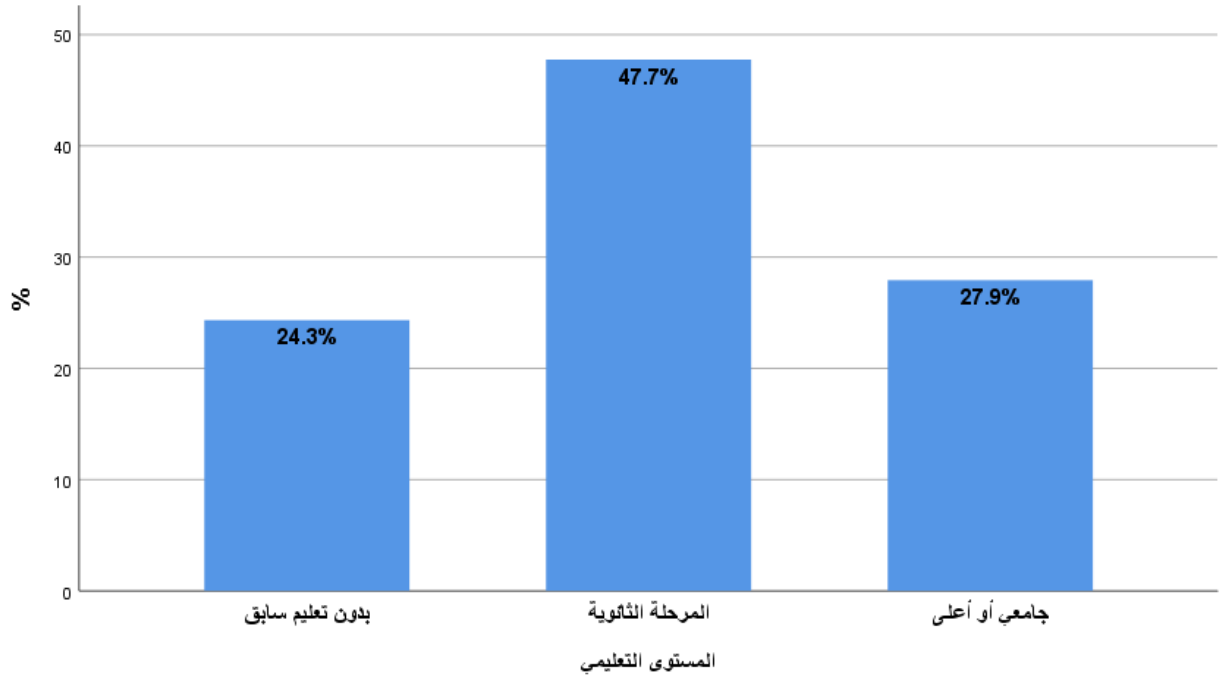
شكل (3)

الشكل البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الحالة الوظيفية



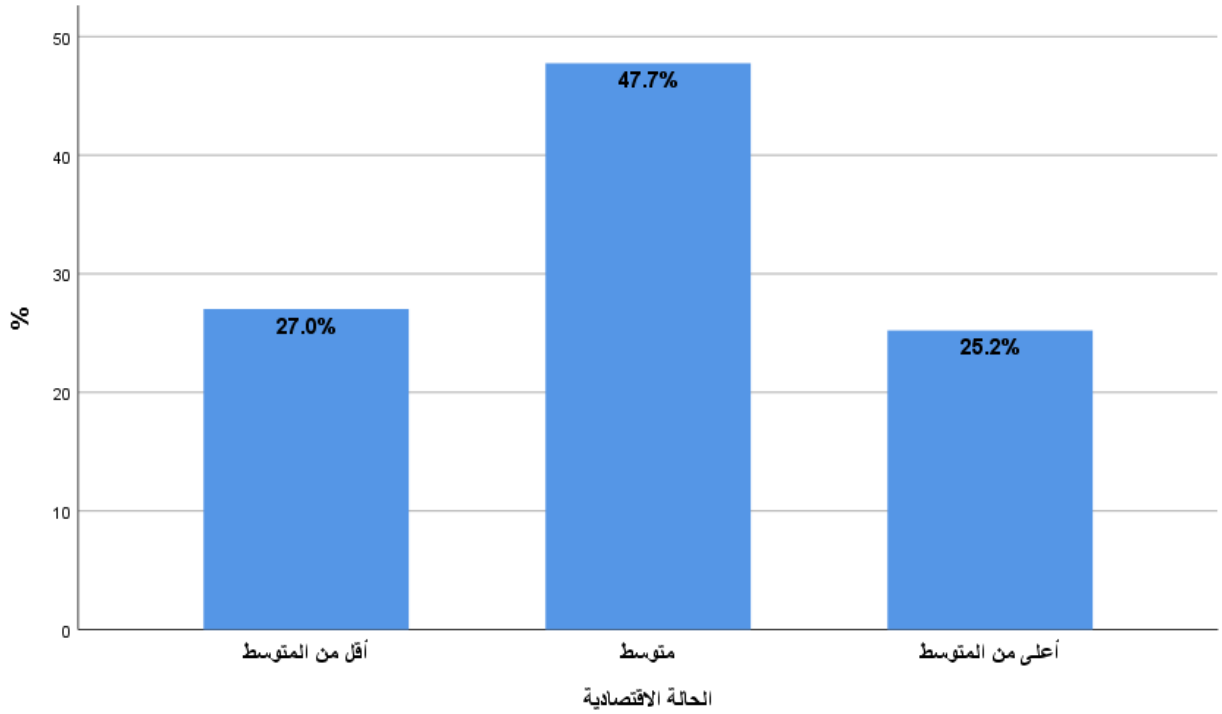
شكل (4)

الشكل البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب المستوى التعليمي



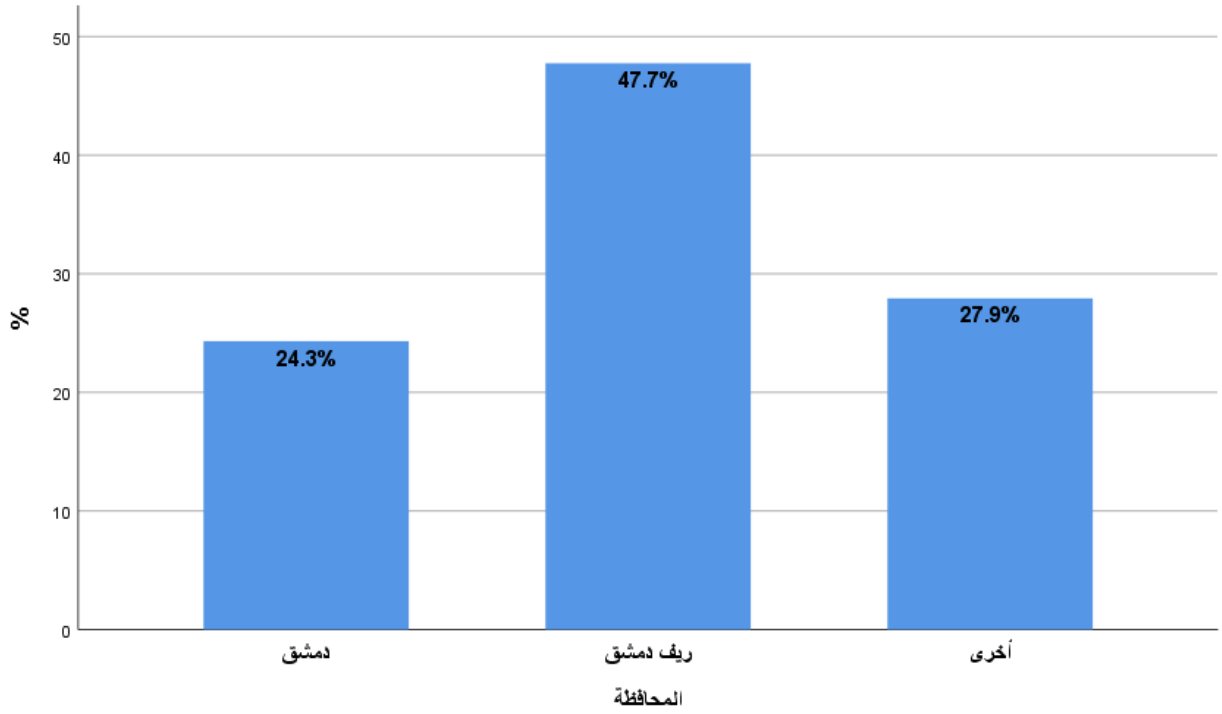
شكل (5)

الشكل البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الحالة الاقتصادية



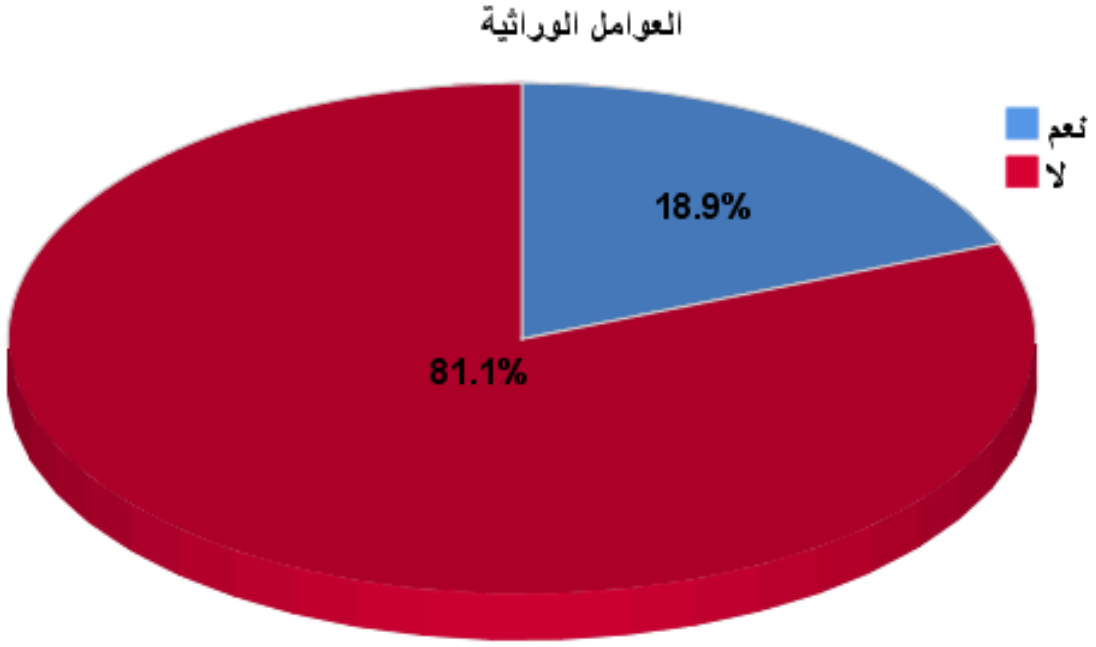
شكل (6)

الشكل البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب المحافظة



شكل (7)

الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب وجود العوامل الوراثية



2- التحليل الوصفي للخصائص السريرية لعينة الدراسة:

– التحليل الوصفي للمتغيرات النوعية السريرية:

يبيّن هذا الجدول التوزع التكراري والنسبي للخصائص السريرية النوعية للمرضى المشمولين في الدراسة، بما في ذلك مدة المرض و نوع الهجمة الأولى.

جدول (3)
التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الخصائص السريرية النوعية

		N	%
مدة المرض	أقل من سنة	29	26.1
	من سنة إلى 5 سنوات	31	27.9
	أكثر من 5 سنوات	51	45.9
	المجموع	**111**	**100**
نوع الهجمة الأولى	التهاب العصب البصري	36	32.4
	شلل حركة العين وازدواج الرؤية	7	6.3
	خدر شقي	23	20.7
	خزل شقي	16	14.4
	ضعف في الأطراف السفلية	9	8.1
	دوار واضطراب التوازن	11	9.9
	شلل العصب الوجهي	9	8.1
	المجموع	**111**	**100**

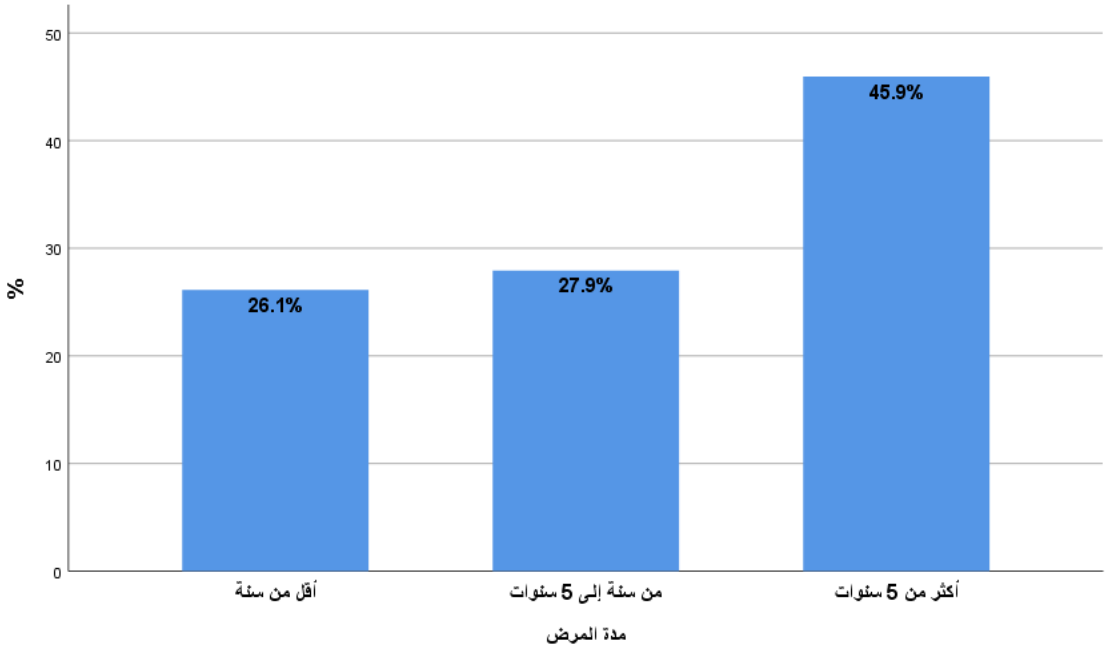
المصدر: من إعداد الباحث بالاعتماد على مخرجات البرنامج الإحصائي SPSS

فيما يتعلق بالخصائص السريرية، أظهرت نتائج متغير مدة المرض (Disease Duration) أن غالبية المشاركين كانت مدة إصابتهم بالتصلب اللويحي أكثر من خمس سنوات (45.9%)، تليها مدة الإصابة من سنة إلى خمس سنوات (27.9%)، ثم أقل من سنة (26.1%). وتشير هذه النتائج إلى أن نسبة كبيرة من العينة تعيش مع المرض لفترة طويلة، وهو ما قد يرتبط بتراكم الإعاقة وازدياد شدة الأعراض مع مرور الوقت.

أما بالنسبة لنوع الهجمة الأولى (First Symptoms) بينت النتائج أن التهاب العصب البصري كان العرض الأول الأكثر شيوعاً (32.4%)، يليه الخدر أحادي الجانب (20.7%)، ثم الضعف النصفي (14.4%).

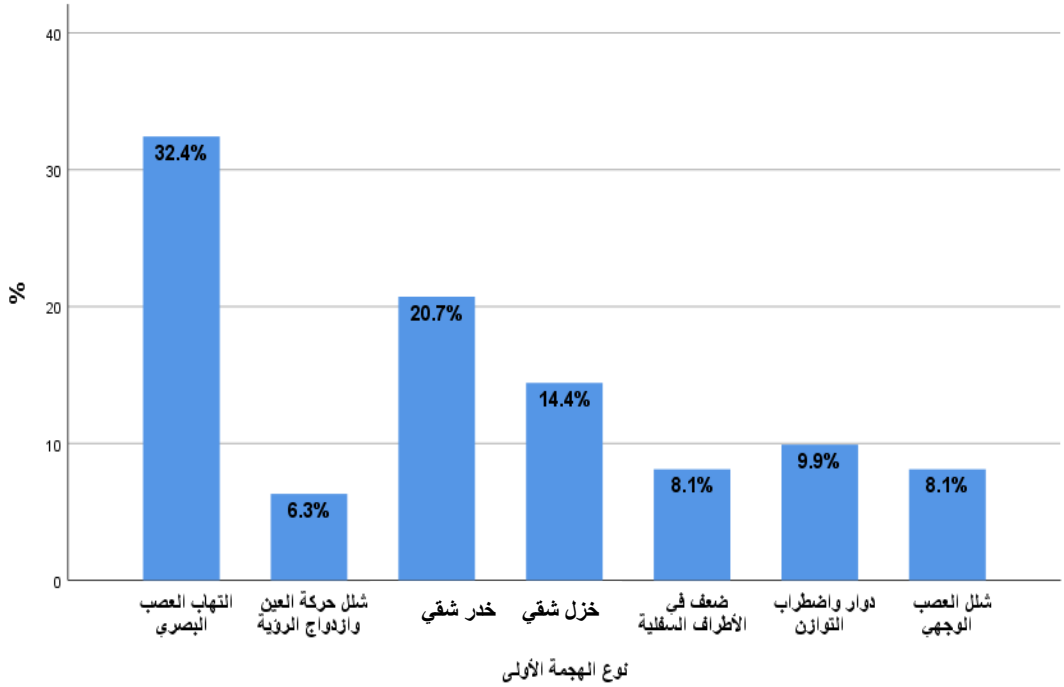
شكل (8)

الشكل البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب مدة المرض



شكل (9)

الشكل البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب نوع الهجمة الأولى



- **التحليل الوصفي للمتغيرات الكمية السريرية:**

يبيّن الجدول الخصائص السريرية الكمية لعينة الدراسة، والتي تُعد مؤشرات مهمة على شدة المرض ومساره، وتشمل إجمالي عدد الأعراض، الزمن الفاصل بين ظهور أول عرض وبدء الرعاية الطبية، والفاصل الزمني بين الهجمات.

جدول (4)

المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات السريرية الكمية

المتغير	N	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري
إجمالي عدد الأعراض	111	0	8	1.52 ± 2.45
الزمن بين ظهور أول عرض وبدء الرعاية (بالأشهر)	111	1	250	35.64 ± 15.33
الفاصل الزمني بين الهجمات (بالأشهر)	94	1	120	20.57 ± 18.38

المصدر: من إعداد الباحث بالاعتماد على مخرجات البرنامج الإحصائي SPSS

1- أظهرت النتائج أن المتوسط الحسابي **لإجمالي عدد الأعراض** بلغ 2.45 ± 1.52، مع مدى تراوح بين 0 و8 أعراض، مما يشير إلى تباين واضح في العبء السريري بين المرضى.

ومن جهة أخري وتم إعادة تصنيف متغير **عدد الأعراض** إلى فئتين سريريتين كما في الجدول التالي:

جدول (5)

التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب تصنيف عدد الأعراض

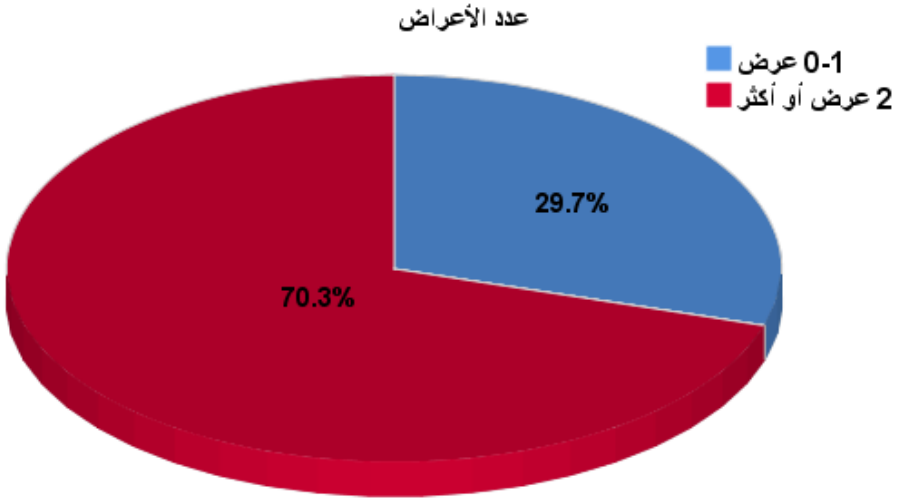
		N	%
عدد الأعراض	**0-1عرض**	33	29.7
	2 عرض أو أكثر	78	70.3
	المجموع	**111**	**100**

المصدر: من إعداد الباحث بالاعتماد على مخرجات البرنامج الإحصائي SPSS

ومن الجدول السابق تبين أن 29.7% من المرضى (33 مريضاً) لديهم عرض واحد أو ليس لديهم أي عرض، في حين أن 70.3% من المرضى (78 مريضاً) يعانون من عرضين أو أكثر، ما يعكس أن غالبية العينة تعاني من تعدد الأعراض العصبية.

ويُعد هذا التوزع ذا أهمية سريرية، إذ إن زيادة عدد الأعراض غالباً ما ترتبط بزيادة شدة المرض وارتفاع درجات الإعاقة الوظيفية، وهو ما يدعم استخدام هذا التصنيف الفئوي في التحليلات اللاحقة، خاصة عند دراسة علاقته بمقياس EDSS أو إنذارية المرض.

شكل (10)
الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب تصنيف عدد الأعراض



2- أما **الزمن بين ظهور أول عرض وبدء الرعاية الطبية** فقد بلغ متوسطه 35.64 ± 15.33شهراً، مع مجال واسع امتد حتى 250 شهراً، ما يدل على وجود تأخر كبير في بعض الحالات في الوصول إلى التشخيص أو الرعاية المناسبة.

3- فيما يتعلق بـ **الفاصل الزمني بين الهجمات**، فقد بلغ المتوسط 20.57 ± 18.38 شهراً، مع تباين ملحوظ بين المرضى. وقد يشير قِصر الفاصل بين الهجمات إلى نشاط مرضي أعلى ومسار أكثر عدوانية، في حين أن الفواصل الزمنية الأطول قد تعكس شكلاً أقل نشاطاً من المرض. وتكتسب هذه النتائج أهمية خاصة عند دراستها لاحقاً في سياق مستويات فيتامين D، نظراً لما تشير إليه بعض الدراسات من دور محتمل لفيتامين D في تعديل نشاط المرض وتقليل تواتر الهجمات.

بصورة عامة، تعكس هذه المؤشرات السريرية وجود تغاير واضح في شدة المرض ومساره بين أفراد العينة، مما يبرر دراسة علاقتها بمستويات فيتامين D بهدف تقييم دوره المحتمل كعامل إنذاري في التصلب اللويحي.

3- التحليل الوصفي لشدة التصلب اللويحي وفق مقياس EDSS:

جدول (6)

المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لشدة التصلب اللويحي وفق مقياس EDSS

المتغير	N	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري
شدة التصلب اللويحي وفق مقياس EDSS	111	2.4 ± 2.77

المصدر: من إعداد الباحث بالاعتماد على مخرجات البرنامج الإحصائي SPSS

أظهر التحليل الوصفي لشدة المرض باستخدام مقياس الإعاقة الموسّع (EDSS) أن متوسط الدرجة بلغ (2.77 ± 2.40)، مما يشير إلى أن غالبية المرضى يعانون من درجة خفيفة إلى متوسطة من الإعاقة العصبية، مع وجود تباين ملحوظ في شدة الإعاقة بين أفراد العينة كما يتضح من قيمة الانحراف المعياري المرتفعة نسبياً.

ويُعد مقياس EDSS من أهم المؤشرات المعتمدة عالمياً لتقييم شدة المرض والإنذارية طويلة الأمد لدى مرضى التصلب اللويحي، حيث تعكس القيم الأعلى تراكماً أكبر للإعاقة العصبية. ويكتسب هذا التباين في درجات EDSS أهمية خاصة، إذ يوفر أساساً مناسباً لدراسة العلاقة بين **مستويات فيتامين D وشدة الإعاقة**، ولا سيما أن بعض المرضى قد يكونون أكثر عرضة لتطور الإعاقة مقارنة بغيرهم.

كما أن وجود متوسط EDSS ضمن المجال المنخفض نسبياً قد يشير إلى أن جزءاً من العينة في مراحل مبكرة أو متوسطة من المرض، مما يتيح فرصة أفضل لتحري الدور المحتمل لفيتامين D كعامل وقائي أو معدِّل لمسار المرض. وعليه، فإن دراسة الارتباط بين مستويات فيتامين D ودرجات EDSS قد تسهم في توضيح ما إذا كان فيتامين D يرتبط بانخفاض شدة الإعاقة أو بتحسن الإنذارية لدى مرضى التصلب اللويحي.

4- التحليل الوصفي للأعراض العصبية الحالية:

يبيّن هذا الجدول التحليل الوصفي للأعراض العصبية الحالية للمرضى باستخدام المقاييس كالتكرارات والنسب المئوية، بما في ذلك ضعف الساقين والخزل الحركي واضطراب / فقدان وزن والخدر الشقي والتهاب العصب البصري ودوار واضطراب / فقدان وزن وشفع وخزل حركي وصعوبة بلع.

جدول (7)

التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الأعراض العصبية الحالية

		N	%
ضعف الساقين	لا	56	50.5
	نعم	55	49.5
	المجموع	**111**	**100**
خدر شقي	لا	53	47.7

	نعم	58	52.3
	المجموع	**111**	**100**
التهاب العصب البصري	لا	67	60.4
	نعم	44	39.6
	المجموع	**111**	**100**
دوار	لا	88	79.3
	نعم	23	20.7
	المجموع	**111**	**100**
اضطراب / فقدان توازن	لا	81	73
	نعم	30	27
	المجموع	**111**	**100**
شفع	لا	92	82.9
	نعم	19	17.1
	المجموع	**111**	**100**
خزل شقي	لا	78	70.3
	نعم	33	29.3
	المجموع	**111**	**100**
صعوبة بلع	لا	101	91
	نعم	10	9
	المجموع	**111**	**100**

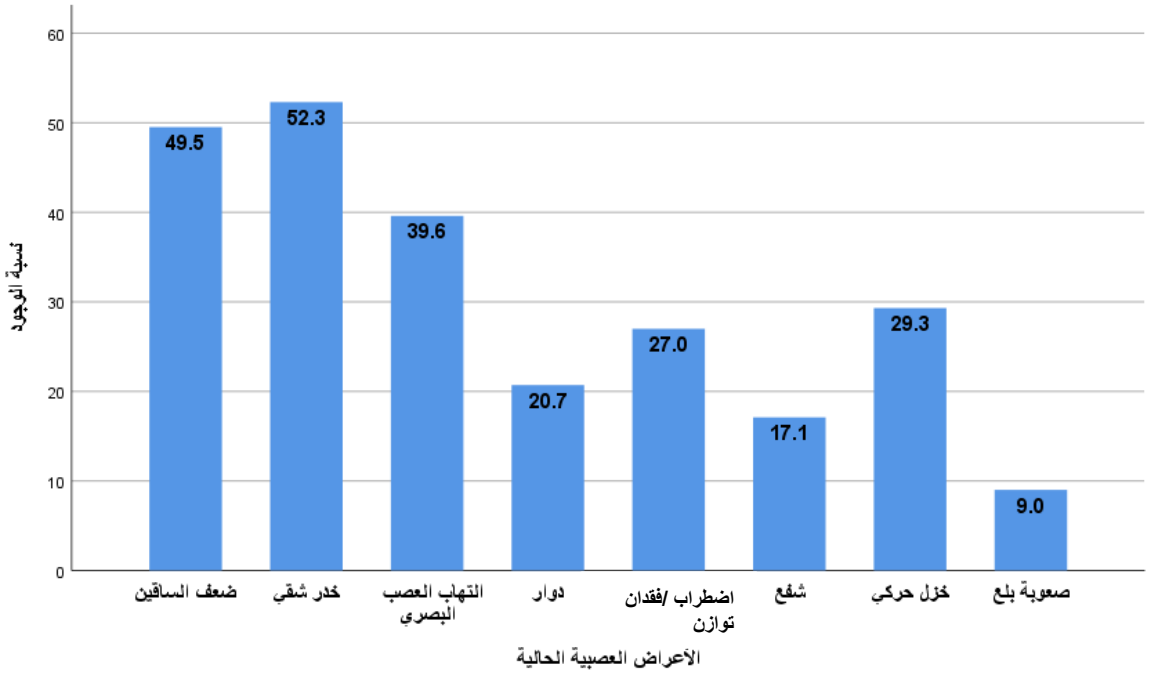
المصدر: من إعداد الباحث بالاعتماد على مخرجات البرنامج الإحصائي SPSS

أظهرت النتائج أن الأعراض العصبية الحركية والحسية كانت شائعة لدى أفراد العينة، حيث سُجِّل **ضعف الساقين** لدى نحو نصف المرضى (49.5%)، بينما كان **الخدر الشقي** هو العرض الأكثر شيوعاً (52.3%).

كما ظهر **التهاب العصب البصري** لدى 39.6% من المرضى، وهو من الأعراض الشائعة في المراحل المبكرة للمرض، في حين كانت الأعراض الأخرى مثل الدوار، اضطراب التوازن، الشفع، الخزل الحركي، وصعوبة البلع أقل شيوعاً نسبياً، مما يشير إلى تباين شدة الإصابة العصبية بين المرضى.

شكل (11)

الشكل البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب نسبة وجود الأعراض العصبية الحالية



5- التحليل الوصفي لمتغيرات التعرض لفيتامين D:

- التحليل الوصفي للمتغيرات الكمية المتعلقة بالتعرض لفيتامين D:

لتحري خصائص التعرض لفيتامين D لدى مرضى التصلب اللويحي، تم إجراء تحليل وصفي للمتغيرات السريرية الكمية المتعلقة باستخدامه، شمل **التعرض اليومي للشمس** ويهدف هذا التحليل إلى توصيف نمط التعرض لفيتامين D لدى العينة، تمهيدًا لدراسة علاقته المحتملة بشدة المرض والإنذارية وفق مقياس EDSS.

الجدول (8)

التوزيع التكراري للمرضى بحسب التعرض اليومي لأشعة الشمس

التعرض اليومي لأشعة الشمس (المدة)	أقل من 15 دقيقة	40	36
	15-30 دقيقة	24	21.6
	30-60 دقيقة	20	18
	أكثر من ساعة	27	24.3
	المجموع	111	100

المصدر: من إعداد الباحث بالاعتماد على مخرجات البرنامج الإحصائي SPSS

يظهر توزيع المرضى بحسب مدة التعرض اليومي لأشعة الشمس أن النسبة الأكبر كانت ضمن فئة التعرض الأقل من 15 دقيقة يومياً (36%)، تليها فئة التعرض لأكثر من ساعة يومياً (24.3%)، ثم فئة 15–30 دقيقة (21.6%)، في حين كانت أقل نسبة لدى المرضى الذين يتعرضون لمدة 30–60 دقيقة يومياً.(18%)

ويعكس هذا التوزيع وجود تباين في أنماط التعرض لأشعة الشمس ضمن العينة المدروسة.

- **التحليل الوصفي للمتغيرات النوعية المتعلقة بالتعرض لفيتامين D:**

للتعرّف على نمط التعرّض لفيتامين D لدى مرضى التصلب اللويحي، أُجري تحليل وصفي للمتغيرات النوعية المرتبطة باستخدام فيتامين D، شمل تناول المكملات، توقيت استخدامها، إجراء التحاليل المخبرية، الشكل الصيدلاني، إضافة إلى الأعراض المرتبطة بنقص أو زيادة فيتامين D، والتعرّض اليومي لأشعة الشمس. ويهدف هذا التحليل إلى توصيف هذه العوامل تمهيداً لدراسة علاقتها المحتملة بإنذارية المرض وشدة الإعاقة العصبية.

جدول (9)

التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب المتغيرات النوعية المتعلقة بالتعرض لفيتامين D

		N	%
تناول مكملات فيتامين D	نعم	67	60.4
	لا	44	39.6
	المجموع	**111**	**100**

توقيت استخدام فيتامين D	قبل التشخيص	6	9
	بعد التشخيص	61	91
	المجموع	**67**	**100**
إجراء معايرة لفيتامين D	نعم	44	65.7
	لا	23	34.3
	المجموع	**67**	**100**
طريقة الإعطاء لفيتامين D	كبسولات زيتية	32	47.8
	حبوب	20	29.9
	كبسولات	8	11.9
	إبر فموية	4	6
	ابر عضلية	3	4.5
	المجموع	**67**	**100**
أعراض نقص فيتامين D	نعم	39	58.2
	لا	28	41.8
	المجموع	**67**	**100**
أعراض فرط فيتامين D	نعم	47	70.1
	لا	20	29.9
	المجموع	**67**	**100**

المصدر: من إعداد الباحث بالاعتماد على مخرجات البرنامج الإحصائي SPSS

تُظهر نتائج الجدول أن 60.4% من عينة الدراسة يتناولون **مكملات فيتامين D**، وهو ما يعكس شيوع استخدام هذا المكمل لدى مرضى التصلب اللويحي. في المقابل، فإن 39.6% من المرضى لا يتناولون المكملات.

ومن حيث **توقيت استخدام فيتامين D**، يتضح أن الغالبية العظمى من المرضى (91%) بدأوا باستخدامه بعد تشخيص المرض، بينما كانت نسبة الاستخدام الوقائي قبل التشخيص منخفضة (9% فقط).

أما فيما يتعلق بـ **إجراء معايرة مخبرية لفيتامين D**، فقد أظهرت النتائج أن 65.7% من المستخدمين خضعوا للمعايرة، في حين أن 34.3% تناولوا المكمل دون تقييم مخبري مسبق. ويُعد ذلك أمراً ذا أهمية سريرية، إذ إن غياب المعايرة قد يؤدي إلى استخدام جرعات غير مناسبة، سواء أقل من المطلوب أو أعلى من الحاجة الفسيولوجية.

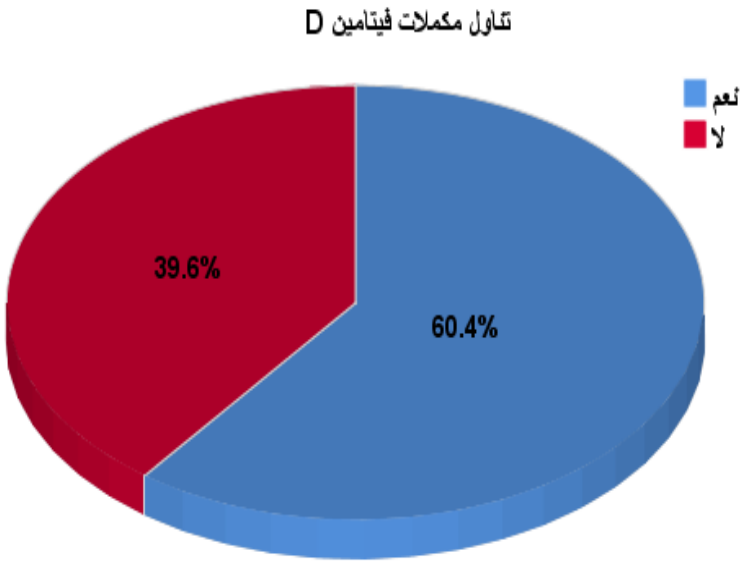
وبخصوص **طريقة الإعطاء**، كانت الكبسولات الزيتية الشكل الصيدلاني الأكثر استخداماً (47.8%)، تليها الحبوب (29.9%). في المقابل، كانت نسب استخدام الحقن العضلية منخفضة (4.5%)، ما يشير إلى محدودية اللجوء إلى هذه الطريقة في الحالات الشديدة فقط.

كما أبلغ 58.2% من مستخدمي فيتامين D عن **أعراض مرتبطة بنقصه**. وفي المقابل، سُجلت نسبة مرتفعة من **أعراض فرط فيتامين D** بلغت 70.1% .

وفي سياق الأطروحة الحالية، تشير هذه النتائج إلى وجود تباين واضح في نمط التعرض لفيتامين D من حيث التوقيت، الجرعات، والمتابعة المخبرية، وهو ما قد يكون له تأثير مباشر أو غير مباشر على إنذارية التصلب اللويحي وشدة الإعاقة العصبية، الأمر الذي يستدعي دراسة العلاقة بين هذه المتغيرات ومقياس EDSSفي التحليلات اللاحقة.

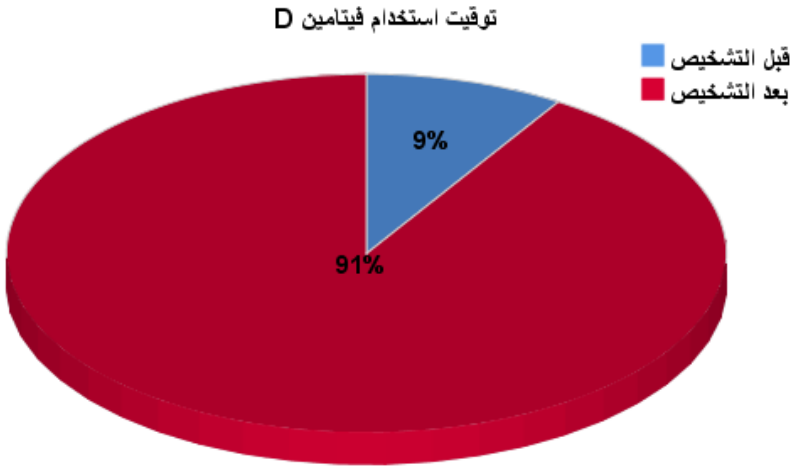
شكل (12)

الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب تناول مكملات فيتامين D



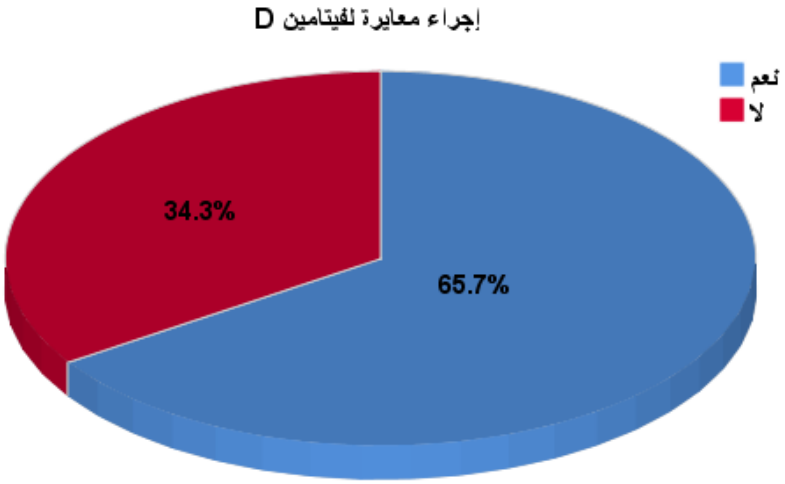
شكل (13)

الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب توقيت استخدام فيتامين D



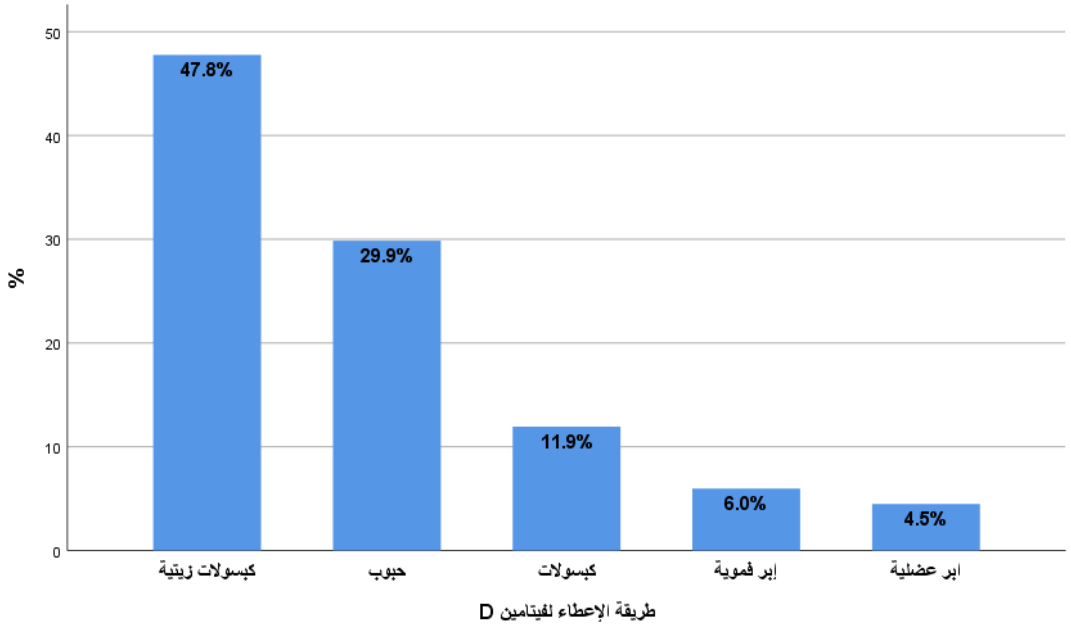
شكل (14)

الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب إجراء معايرة فيتامين D



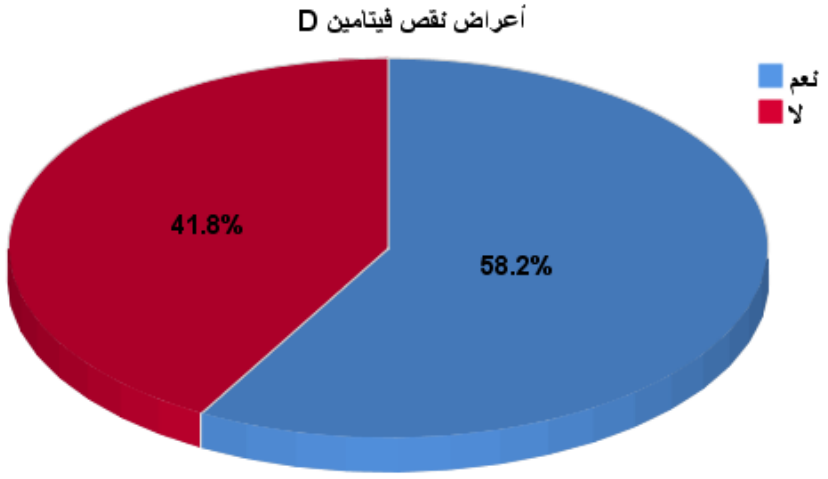
شكل (15)

الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب طريقة الإعطاء لفيتامين D



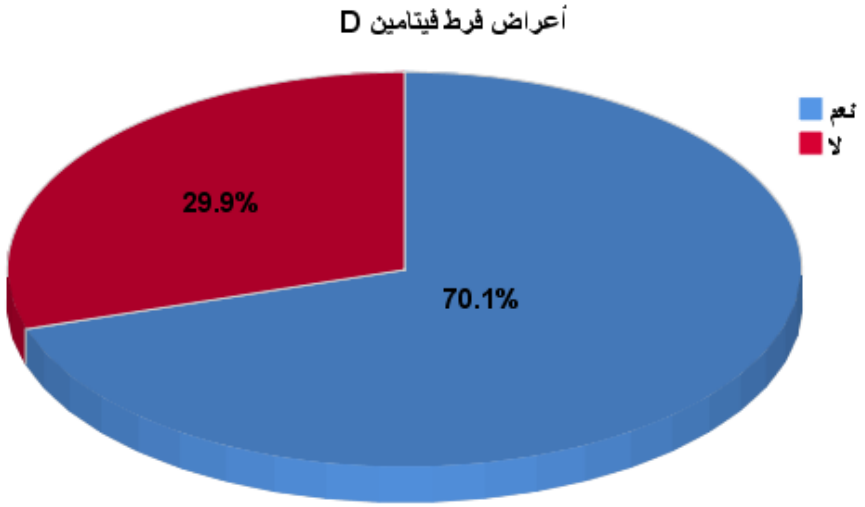
شكل (16)

الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب أعراض نقص فيتامين D



شكل (17)

الشكل البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب أعراض فرط فيتامين D



التحليل الاستدلالي

أولاً: العلاقة بين طريقة إعطاء فيتامين D وبعض المتغيرات السريرية لدى مرضى التصلب اللويحي:

نظراً لتعدد أشكال إعطاء فيتامين D واختلاف خصائص المرضى المستخدمين لكل شكل، تم تحليل العلاقة بين طريقة إعطاء فيتامين D وبعض المتغيرات السريرية النوعية باستخدام **اختبار كاي تربيع (Chi-square)**، وذلك لتحديد ما إذا كان توزيع هذه المتغيرات يختلف باختلاف نوع المستحضر الدوائي. كما تم حساب معامل كرامر (Cramer's V) لتقدير حجم الأثر وقوة العلاقة.

جدول (10)

الارتباطات بين طريقة إعطاء فيتامين D وبعض الخصائص السريرية لدى مستخدمي فيتامين D

المتغيرات المرتبطة	اتجاه العلاقة	χ^2 Chi-square) (value	P.value	معامل الارتباط Cramer's V
الخدر الشقي × طريقة الإعطاء	وجود الخدر الشقي كان الأعلى لدى مستخدمي الكبسولات (87.5%) والأدنى لدى مستخدمي الحبوب (25%)	9.946	0.041*	0.385
التهاب العصب البصري × طريقة الإعطاء	وجود التهاب العصب البصري كان الأعلى لدى مستخدمي الكبسولات (75%) والأدنى لدى مستخدمي الحبوب (10%)	14.663	0.005*	0.468

(*) يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

المصدر: من إعداد الباحث بالاعتماد على مخرجات البرنامج الإحصائي SPSS

أظهرت نتائج اختبار كاي تربيع وجود علاقات ذات دلالة إحصائية بين طريقة إعطاء فيتامين D وعدد من المتغيرات السريرية لدى مرضى التصلب اللويحي المستخدمين للمكمل (N = 67).

تبين وجود علاقة معنوية بين **الخدر الشقي** وطريقة إعطاء فيتامين D ($\chi^2 = 9.946$, p.value = 0.041 < 0.05)، حيث كانت النسبة الأعلى لوجود الخدر الشقي بين مستخدمي الكبسولات (87.5%)، مقابل انخفاضها بشكل ملحوظ لدى مستخدمي الحبوب (25%). ويعكس معامل كرامر (Cramer's V = 0.385) حجم أثر متوسط إلى مرتفع، مما يوحي بأن اختيار شكل الإعطاء قد يرتبط بشدة أو نمط الأعراض العصبية.

كذلك أظهرت النتائج علاقة قوية نسبياً بين **التهاب العصب البصري** وطريقة الإعطاء ($\chi^2 = 14.663$, p.value = 0.005 < 0.05)، مع تسجيل أعلى نسبة للإصابة لدى مستخدمي الكبسولات (75%) وأدناها لدى مستخدمي الحبوب (10%). وقد بلغ حجم الأثر قيمة مرتفعة نسبياً (Cramer's V = 0.468)، مما يدل على ارتباط واضح سريرياً.

من الناحية التفسيرية، قد تعكس هذه النتائج **انحيازاً علاجياً**، حيث يُفضَّل استخدام أشكال معينة من فيتامين D لدى المرضى ذوي المرض الأقدم أو الأعراض الأشد، وليس بالضرورة أن يكون شكل الإعطاء سبباً مباشراً في زيادة الأعراض. كما قد تتداخل عوامل أخرى مثل شدة المرض، درجة الإعاقة، والالتزام العلاجي في تفسير هذه العلاقات، مما يستدعي الحذر عند استنتاج علاقة سببية مباشرة.

ثانياً: العلاقة بين الشكل الدوائي المستخدم لفيتامين D وشدة العجز الوظيفي لدى المرضى:

نظراً لاختلاف أشكال إعطاء فيتامين دال بين المرضى تم تحليل العلاقة بين الشكل الدوائي المستخدم و قيم المتغيرات السريرية الكمية ،و ذلك من خلال مقارنة المتوسط الحسابي و الوسيط بين الفئات المختلفة لطرق الإعطاء. و يهدف هذا التحليل الى استكشاف ما اذا كان لاختلاف الشكل الدوائي دور محتمل في تباين شدة المرض لدى المرضى.

جدول (11)

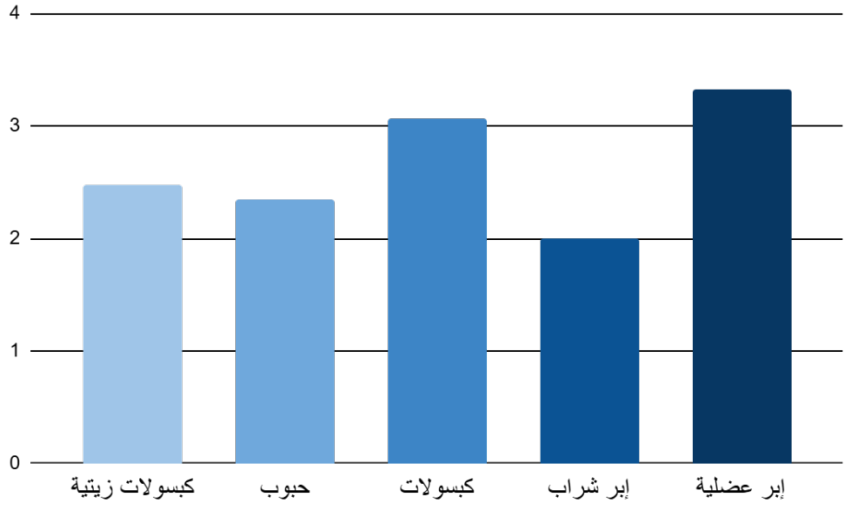
الارتباطات بين طريقة إعطاء فيتامين D و EDSS

الإعطاء طريقة	N	المتوسط الحسابي EDSS	الوسيط EDSS
كبسولات زيتية	32	2.48	1.50
حبوب	20	2.35	1.25
كبسولات	8	3.06	2.75
إبر شراب	4	2.00	1.75
إبر عضلية	3	3.33	4.00

المصدر: من إعداد الباحث بالاعتماد على مخرجات البرنامج الإحصائي SPSS

الشكل(18)

الشكل البياني بالأعمدة الذي يظهر العلاقة بين طريقة إعطاء مكمل فيتامين D وشدة العجز الوظيفيEDSS



يظهر الجدول وجود تباين بسيط في متوسط درجات مقياس EDSS بين المرضى بحسب الشكل الدوائي المستخدم لفيتامينD ، حيث سُجلت قيم مختلفة بين الفئات، مع ملاحظة بعض الارتفاع في المتوسط لدى مستخدمي بعض الأشكال مقارنةً بغيرها.

ومع ذلك، أظهرت نتائج التحليل الإحصائي عدم وجود فرق ذو دلالة إحصائية بين هذه الفئات، حيث بلغت قيمة الدلالة الإحصائية (P = 0.916)، وهي قيمة أكبر من 0.05، مما يشير إلى عدم وجود ارتباط معنوي بين الشكل الدوائي لفيتامين D وشدة العجز الوظيفي لدى المرضى ضمن هذه العينة

ثالثاً:العلاقة بين الجرعة الأسبوعية لفيتامين دال و بعض المتغيرات السريرية الكمية لدى مرضى التصلب اللويحي:

تمت دراسة العلاقة بين الجرعة الأسبوعية لفيتامين دال و قيم المتغيرات السريرية الكمية ،و ذلك من خلال مقارنة المؤشرات الإحصائية بين الفئات المختلفة للجرعة. و قد شمل هذا التحليل حساب المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري بالإضافة الى الوسيط و المدى الربعي، بهدف توصيف نمط توزع هذه المتغيرات ضمن كل فئة ،و استكشاف الفروقات المحتملة في شدة المرض تبعاً لاختلاف الجرعة المتناولة.

جدول (12)

المتوسط الحسابي والانحراف المعياري و المؤشرات الوصفية للمتغيرات الكمية

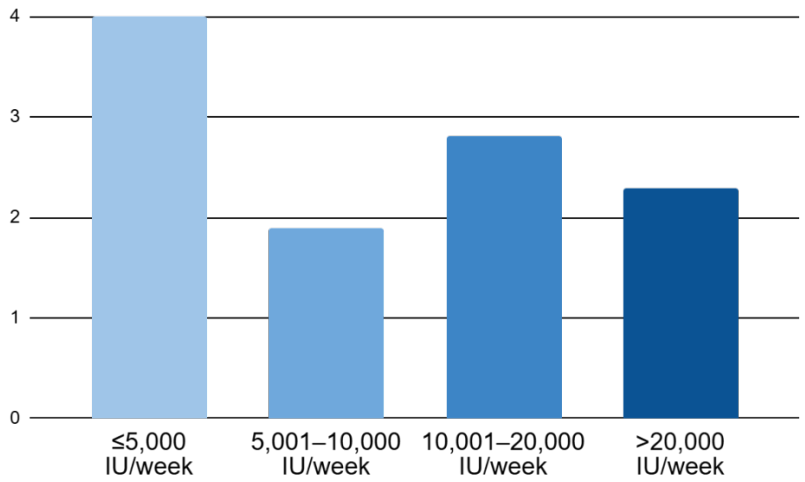
الجرعة الأسبوعية	N	متوسط حسابي EDSS	وسيط EDSS	IQRالمجال الربيعي	المدى
≤5,000 IU/week	11	4.00	4.50	3.25–5.50	0–6.5
5,001–10,000 IU/week	26	1.90	1.00	0.25–3.25	0–6.5
10,001–20,000 IU/week	13	2.81	2.00	1.00–5.50	0–6.0
>20,000 IU/week	17	2.29	1.50	1.00–4.50	0–6.0

المصدر: من إعداد الباحث بالاعتماد على مخرجات البرنامج الإحصائي SPSS

أظهر الجدول السابق وجود تباين في متوسط درجات مقياس EDSS باختلاف الجرعة الأسبوعية لفيتامين D حيث لوحظ أن المرضى الذين يتناولون جرعات منخفضة (≤5,000 IU/week) سجلوا أعلى متوسط EDSS (4.00)، في حين انخفض المتوسط بشكل واضح في الفئات ذات الجرعات الأعلى، إذ بلغ (1.90) لدى فئة 5,001–10,000 IU/week ، و(2.81) لدى فئة 10,001–20,000 IU/week ، و(2.29) لدى فئة >20,000 IU/week.

الشكل(19)

شكل البياني بالأعمدة للتوزع الإحصائي لقيم EDSS حسب جرعة مكمل فيتامين D



رابعاً: العلاقة بين استخدام فيتامين D والزمن بين ظهور الأعراض الأولى وبدء الرعاية الطبية:

نظراً لعدم اتباع متغير الزمن بين ظهور أول عرض وبدء الرعاية الطبية للتوزيع الطبيعي، تم استخدام اختبار مان–ويتني (Mann–Whitney U) لمقارنة هذا المتغير بين مجموعتين مستقلتين هما المرضى المستخدمون لمكملات فيتامين D وغير المستخدمين، وذلك بهدف تحديد ما إذا كان استخدام فيتامين D يرتبط بتأخر أو تسريع طلب الرعاية الطبية.

جدول (13)

الارتباطات بين طريقة إعطاء فيتامين D وبعض الخصائص السريرية لدى مستخدمي فيتامين D

المتغير	المجموعة	N	متوسط الرتب	قيمة U	قيمة Z	p.value
الزمن بين ظهور أول عرض وبدء الرعاية (بالأشهر)	مستخدمو فيتامين D	67	61.6	1099	-2.435	0.015*
	غير مستخدمي فيتامين D	44	47.48			

(*) يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

المصدر: من إعداد الباحث بالاعتماد على مخرجات البرنامج الإحصائي SPSS

أظهرت نتائج اختبار مان–ويتني وجود فرق ذي دلالة إحصائية في الزمن بين ظهور أول عرض وبدء الرعاية الطبية بين المرضى المستخدمين لمكملات فيتامين D وغير المستخدمين (p.value , 2.435- =Z $.(= 0.015 < 0.05$

حيث سجل المرضى المستخدمون لفيتامين D متوسط رتب أعلى (61.6) مقارنة بغير المستخدمين (47.48)، مما يدل على أن الزمن الفاصل بين ظهور الأعراض الأولى وطلب الرعاية الطبية كان أطول لدى مستخدمي فيتامين D.

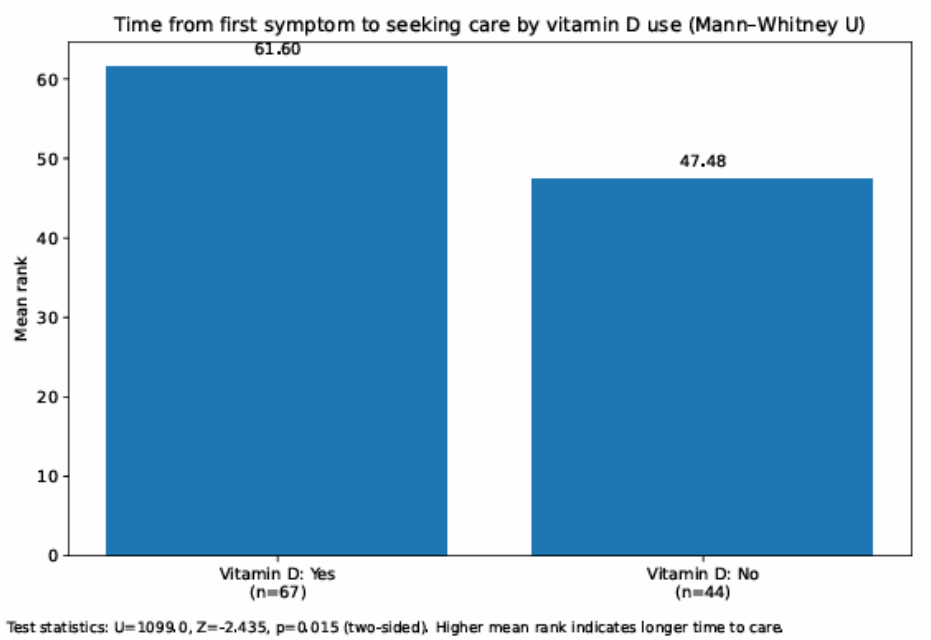
ويمكن تفسير هذه النتيجة بعدة احتمالات؛ فقد يكون بعض المرضى قد بدأوا باستخدام فيتامين D بشكل ذاتي أو بناءً على نصائح غير طبية عند ظهور أعراض أولية خفيفة، مما أدى إلى تأخر مراجعة الخدمات الطبية المتخصصة .كما قد يعكس ذلك أن مستخدمي فيتامين D كانوا في مراحل مبكرة أو بأعراض أقل حدة في البداية، الأمر الذي لم يدفعهم لطلب الرعاية الطبية بشكل فوري.

من ناحية أخرى، لا يمكن استبعاد تأثير العوامل المربكة مثل الوعي الصحي، المستوى التعليمي، أو الوصول إلى الخدمات الصحية، والتي قد تؤثر على كل من استخدام المكملات وسلوك طلب الرعاية الطبية. وبناءً عليه، فإن هذه النتيجة تعبّر عن ارتباط إحصائي ولا تسمح باستنتاج علاقة سببية مباشرة بين استخدام فيتامين Dوتأخر بدء الرعاية.

تؤكد هذه النتائج أهمية أخذ توقيت استخدام فيتامين D بعين الاعتبار عند دراسة علاقته بمسار التصلب اللويحي وسلوك المرضى الصحي، مع ضرورة دعمها بتحليلات متعددة المتغيرات مستقبلاً.

شكل (20)

الشكل البياني بالأعمدة لمتوسط رتب الزمن بين ظهور أول عرض وبدء الرعاية (بالأشهر) عند مجموعتي المرضى المستخدمين لمكملات فيتامين D وغير المستخدمين


Time from first symptom to seeking care by vitamin D use (Mann–Whitney U)
61.60
47.48
Mean rank
0
10
20
30
40
50
60
Vitamin D: Yes
(n=67)
Vitamin D: No
(n=44)
Test statistics: U=1099.0, Z=-2.435, p=0.015 (two-sided). Higher mean rank indicates longer time to care.

النتائج:

شملت الدراسة 111 مريضاً بلغ الوسيط العمري 36 سنة (المدى الربيعي 30–43)، وبلغ وسيط مؤشر كتلة الجسم 24.20 (IQR: 20.76–27.43).

بلغ المتوسط الحسابي للزمن بين ظهور أول عرض وبدء الرعاية الطبية 35.64 ± 15.33 شهراً (المدى 1–250)، في حين بلغ المتوسط الحسابي للفاصل الزمني بين الهجمات 20.57 ± 18.38شهراً (المدى 1–120) و(n=94).

كما بلغ المتوسط الحسابي لإجمالي عدد الأعراض 1.52 ± 2.45 و (المدى 0 - 8).

فيما يخص العرض الأول (اختيار أحادي) كان التهاب العصب البصري الأكثر شيوعاً (32.4%)، يليه الخدر الشقي (20.7%)، ثم الخزل الشقي (14.4%)، ثم الدوار/اضطراب التوازن (9.9%)، وضعف الساقين (8.1%)، وشلل العصب الوجهي (8.1%)، وشلل النظرة/الشفع (6.3%).(الجدول3)

أما الأعراض الحالية (اختيار متعدد، كنسبة من الحالات، n=111)، فقد كان الخدر الشقي (52.3%). وضعف الساقين (49.5%) الأكثر شيوعاً، تلاهما التهاب العصب البصري (39.6%)، والخزل النصفي (29.3%) واضطراب التوازن (27.0%)، والدوار (20.7%)، والشفع (17.1%)، وصعوبة البلع (9.0%) . (الجدول 7)

أما بالنسبة للتعرض اليومي لأشعة الشمس، فقد أظهرت النتائج أن النسبة الأكبر من المرضى كانوا يتعرضون لأقل من 15 دقيقة يوميًا (36%)، تلتها فئة التعرض لأكثر من ساعة يوميًا (24.3%)، ثم فئة 15–30 دقيقة (21.6%)، في حين كانت أقل نسبة لدى فئة 30–60 دقيقة (18%)، مما يعكس وجود تباين في أنماط التعرض لأشعة الشمس ضمن العينة المدروسة. (الجدول8)

أفاد 67 من أصل 111 مريضاً (60.4%) باستخدام مكملات فيتامين D. ومن بين المستخدمين، بدأ 91% باستخدام فيتامين D بعد ظهور الأعراض، و9% قبلها، وأفاد 65.7% بإجراء معايرة مخبرية لفيتامين D. وكانت طريقة الإعطاء الأكثر شيوعاً هي الكبسولات الزيتية (47.8%)، تلتها الحبوب (29.9%)، ثم الكبسولات (11.9%)، والحقن الفموية (6%)، والحقن العضلية(4.5%) . (الجدول 9)

كما أظهرت النتائج أن 58.2% من المستخدمين أفادوا بوجود أعراض نقص فيتامينD ، في حين أبلغ 41.8% عن عدم وجودها، بينما بلغت نسبة من أبلغوا عن أعراض فرط الفيتامين 70.1% مقابل 29.9% لم تظهر لديهم هذه الأعراض. (الجدول 9)

أما فيما يتعلق بالجرعة الأسبوعية لفيتامينD ، فقد أظهرت النتائج تباينًا في متوسط شدة المرض بين الفئات المختلفة، حيث سُجل أعلى متوسط لدرجات الشدة لدى المرضى الذين يتناولون جرعات منخفضة (≤5000 وحدة/أسبوع) (4.00)، في حين انخفض المتوسط في الفئات الأعلى جرعة، إذ بلغ 1.90 لدى فئة (5001–10000)، و2.81 لدى فئة (10001–20000)، و2.29 لدى فئة (>20000 وحدة/أسبوع). (الجدول 12)

وفيما يتعلق بالعلاقة بين طريقة إعطاء فيتامين D وبعض الخصائص السريرية، أظهرت نتائج اختبار كاي تربيع وجود علاقات ذات دلالة إحصائية بين طريقة الإعطاء وكل من الخدر الشقي ($\chi^2 = 9.946$, V=0.384, p.value = 0.041<0.05)، والتهاب العصب البصري ($\chi^2 = 14.663$, V=0.468, p.value = 0.005 <0.05) مع تحديد اتجاه العلاقة بالاعتماد على النسب داخل كل فئة. (الجدول 13)

كما وُجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين طريقة الإعطاء وشدة المرض (χ^2=15.835) ، V=0.344، (p=0.045). (الجدول 11)

في المقابل، لم تُظهر النتائج وجود فرق ذي دلالة إحصائية بين طريقة إعطاء فيتامين D ودرجات الإعاقة، حيث بلغت قيمة (p=0.916)، مما يشير إلى عدم وجود ارتباط معنوي بين شكل الإعطاء وشدة الإعاقة ضمن هذه العينة

وعند المقارنة بين مستخدمي فيتامين D وغير المستخدمين، أظهر مستخدمو فيتامين D رتباً متوسطة أعلى للزمن بين ظهور أول عرض وطلب الرعاية الطبية (61.60 مقابل 47.48)، وكان الفرق ذا دلالة إحصائية (Z=−2.435, U=1099, p.value =0.015< 0.05)، مما يشير إلى تأخر أطول في طلب الرعاية الطبية لدى مستخدمي فيتامين D ضمن هذه العينة. (لجدول 13)

المناقشة:

تهدف هذه الدراسة إلى بحث العلاقة بين التعرض لفيتامين D وإنذارية التصلب اللويحي، من خلال تحليل أنماط الاستخدام، وطريقة الإعطاء، وتوقيته، وربطها بالمظاهر السريرية وسلوك طلب الرعاية الصحية.
تشير نتائج هذه الدراسة إلى أن عينة المرضى تتركز بشكل أساسي ضمن الفئة العمرية الشابة إلى متوسطة العمر، حيث بلغ الوسيط العمري 36 سنة، وهو ما يتوافق مع الطبيعة الوبائية لمرض التصلب اللويحي الذي يصيب غالبًا هذه الفئة. وقد يكون للعمر من المحددات المهمة لمسار المرض وإنذاريته، إذ يرتبط العمر الأصغر عادةً بإنذارية أفضل مقارنة بالأعمار الأكبر، وهو ما قد يُعزى إلى كفاءة أعلى في آليات التعويض العصبي والاستجابة المناعية. كما أظهر مؤشر كتلة الجسم قيمًا ضمن الحدود الطبيعية عمومًا مع وجود تباين بين المرضى، ما يعكس اختلاف الحالة التغذوية، وقد يكون لارتفاع هذا المؤشر دور غير مباشر في زيادة النشاط الالتهابي وتفاقم الأعراض، إلا أن هذا التأثير يبقى متداخلًا مع عوامل أخرى.

من ناحية الخصائص الديموغرافية، لوحظ أن غالبية المرضى كانوا من الإناث، وهو ما يتماشى مع الزيادة المعروفة في معدل الإصابة بالتصلب اللويحي لدى النساء، والتي تُفسَّر بعوامل هرمونية ومناعية، إلا أن الجنس لم يظهر تأثيرًا واضحًا على شدة المرض في هذه العينة، مما يشير إلى أن دوره قد يقتصر بدرجة أكبر على زيادة القابلية للإصابة أكثر من تأثيره المباشر على الإنذارية. كما تبين أن معظم المرضى كانوا متزوجين، وهو ما قد يعكس دور الدعم الاجتماعي في تحسين التكيف مع المرض والالتزام بالعلاج، في حين أظهرت الحالة الوظيفية انخفاضًا في نسبة العاملين، بما قد يعكس التأثير الوظيفي للمرض، إذ قد يؤدي التدهور العصبي إلى تقليل القدرة على العمل، وبالتالي خفض النشاط اليومي والبدني.

أما فيما يتعلق بالمستوى التعليمي والوضع الاقتصادي، فقد أظهرت النتائج تمركزًا ضمن المستويات المتوسطة، وقد يلعب التعليم دورًا غير مباشر من خلال تعزيز الوعي الصحي والالتزام بالخطة العلاجية، في حين يؤثر الوضع الاقتصادي على إمكانية الوصول إلى الخدمات الصحية والاستمرار بالعلاج. ومع ذلك، تبقى هذه العوامل غير مستقلة وتتداخل مع شدة المرض والعوامل السريرية الأخرى. كذلك، لم يظهر مكان السكن كعامل مباشر، إلا أنه قد يؤثر بصورة غير مباشرة من خلال ظروف بيئية وصحية مثل التعرض لأشعة الشمس أو سهولة الوصول إلى الرعاية. كما دعمت النسبة المحدودة لوجود قصة عائلية

الطبيعة متعددة العوامل للمرض، مما يشير إلى أن العوامل الوراثية قد تسهم في القابلية للإصابة دون أن تكون العامل الحاسم بمفردها.

وفيما يخص الخصائص السريرية، أظهرت النتائج أن نسبة كبيرة من المرضى لديهم مدة مرض طويلة نسبيًا، وهو ما يرتبط بتراكم الإعاقة مع مرور الزمن، إذ تعد مدة المرض من المحددات المهمة لمسار التصلب اللويحي. كما كان التهاب العصب البصري العرض الأول الأكثر شيوعًا، وهو ما يتوافق مع ما تشير إليه الأدبيات من أن الأعراض الحسية أو البصرية ترتبط غالبًا بإنذارية أفضل نسبيًا مقارنة بالأعراض الحركية، التي قد تعكس إصابة أوسع في الجهاز العصبي المركزي. كذلك أظهرت النتائج أن غالبية المرضى يعانون من أكثر من عرض، وهو ما يعكس الطبيعة متعددة البؤر للمرض، حيث يرتبط ازدياد عدد الأعراض عادة بزيادة شدة الإصابة العصبية ونشاط المرض.

ومن ناحية أخرى، لوحظ وجود تأخر بين ظهور الأعراض الأولى وطلب الرعاية الطبية، وهو عامل قد يسهم في تفاقم الحالة نتيجة تأخر بدء العلاج، كما أظهر الفاصل الزمني بين الهجمات تباينًا بين المرضى، حيث قد يشير قصر هذا الفاصل إلى نشاط مرضي أعلى، في حين قد يعكس طوله مسارًا أكثر استقرارًا نسبيًا. وبالنسبة لشدة المرض، فقد أظهر مقياس الإعاقة EDSS أن متوسط الشدة يقع ضمن المجال الخفيف إلى المتوسط مع وجود تباين واضح بين المرضى، وهو ما يعكس اختلاف مسار المرض بين الأفراد، ويؤكد أهمية هذا المقياس كأداة أساسية لتقييم شدة التصلب اللويحي وربطها بالعوامل المختلفة.
كما بينت النتائج أن الأعراض العصبية الحركية والحسية كانت الأكثر شيوعًا، مثل ضعف الساقين والخدر، وهو ما يعكس الطبيعة الالتهابية المزيلة للميالين للمرض وتأثيره على المسارات العصبية المختلفة. وقد لوحظ أن ازدياد عدد الأعراض يرتبط بزيادة شدة المرض وارتفاع درجات الإعاقة، مما يعزز اعتباره مؤشرًا مهمًا على نشاط المرض. كذلك، فإن تأخر التشخيص وبدء العلاج قد يؤدي إلى تراكم الإعاقة مع الزمن، في حين قد يرتبط قصر الفاصل بين الهجمات بنشاط التهابي أعلى ومسار أكثر عدوانية.

بشكل عام، تعكس هذه النتائج أن التصلب اللويحي مرض متعدد العوامل، تتداخل فيه العوامل الديموغرافية والسريرية والبيئية، بحيث لا يمكن تفسير شدة المرض أو مساره بعامل واحد مستقل، وإنما من خلال تفاعل معقد بين هذه العوامل، وهو ما يبرز أهمية دراسة كل عامل ضمن سياقه العام وربطه بباقي المتغيرات للوصول إلى فهم أدق لمسار المرض وإنذاريته

وفي سياق تقييم التعرض لفيتامينD ، أظهرت النتائج أن استخدام متممات فيتامين D كان شائعًا نسبيًا بين المرضى، إذ إن أكثر من نصف العينة كانوا يتناولون هذه المتممات. واللافت أن الغالبية العظمى من المستخدمين بدأوا بتناول الفيتامين بعد تشخيص المرض، في حين كانت نسبة الاستخدام الوقائي قبل التشخيص محدودة، مما يوحي بأن فيتامين D استُخدم في هذه العينة ضمن إطار علاجي أو داعم أكثر من كونه جزءًا من سلوك وقائي سابق للتشخيص.
كما أظهرت النتائج أن نسبة مرتفعة من المرضى لم يخضعوا لمعايرة مخبرية لمستوى فيتامين D قبل البدء بالمتممات، وهو ما قد يؤدي إلى استعمال جرعات غير متناسبة مع الحاجة الفعلية. ويتوافق ذلك مع وجود نسب ملحوظة من أعراض يُبلغ عنها المرضى بما يتماشى مع نقص الفيتامين أو فرطه، ما يشير إلى أن التعويض لم يكن متوازنًا لدى بعض الحالات، ويؤكد أهمية المتابعة المخبرية المنتظمة عند استخدام هذا النوع من المتممات.

أما من حيث طريقة الإعطاء، فقد كانت الكبسولات الزيتية الشكل الأكثر استخدامًا، وهو ما يتوافق مع الخصائص الدوائية للفيتامين كونه من الفيتامينات الذوابة في الدهون، حيث يُحسن إعطاؤه بهذه الصيغة من امتصاصه الحيوي ، تلتها الحبوب، في حين كانت الأمبولات الفموية والحقن العضلية أقل شيوعًا. كما أظهرت البيانات وجود تباين واضح في أنماط الجرعات، وكانت فئة الجرعة الأسبوعية الأكثر شيوعًا هي 5,001–10,000 وحدة دولية أسبوعيًا، تلتها الفئات الأعلى من ذلك، بما يعكس غياب نمط موحد للتتميم الفيتاميني ضمن العينة، وربما يشير إلى اختلاف الممارسات العلاجية أو درجة الالتزام أو التفضيل الفردي بين المرضى.

وبخصوص العلاقة بين متممات فيتامين D وبعض المظاهر السريرية، فقد أظهرت النتائج وجود ارتباطات ذات دلالة إحصائية بين طريقة إعطاء الفيتامين وبعض الأعراض العصبية مثل الخدر الشقي والتهاب العصب البصري، حيث كانت هذه الأعراض أكثر شيوعًا لدى فئات معينة من طرق الإعطاء. إلا أن هذا الارتباط لا ينبغي تفسيره بوصفه علاقة سببية مباشرة، إذ من الممكن أن يكون اختيار طريقة الإعطاء مرتبطًا بشدة الحالة، أو بخصائص علاجية وسريرية مرافقة، أو بتفضيلات علاجية معينة.

في المقابل، لم تُظهر النتائج وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين طريقة إعطاء فيتامين D وشدة الإعاقة المقاسة بـEDSS ، حيث لم تكن هناك فروق معنوية بين المجموعات المختلفة بحسب طريقة الإعطاء

(p= 0.916) .كما لم تصل الفروق بين فئات الجرعة الأسبوعية المحسوبة إلى مستوى الدلالة الإحصائية أيضًا(p = 0.131) ، رغم وجود ميل وصفي لارتفاع الوسيط في فئة الجرعات الأسبوعية الأقل. وتشير هذه النتائج إلى أن نمط التتميم أو مقدار الجرعة المبلغ عنها لم يرتبط بشكل واضح بدرجة العجز في هذه العينة، وهو ما قد يعكس الطبيعة متعددة العوامل لمسار المرض، كما أن الجرعة المستعملة لا تعكس بالضرورة المستوى المصلي الفعلي لفيتامين D أو تأثيره الحيوي المباشر.

وفيما يتعلق بتوقيت استخدام فيتامينD ، فقد أظهرت النتائج وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين استخدام المتممات والزمن الفاصل بين ظهور الأعراض الأولى وطلب الرعاية الطبية، حيث كان هذا الفاصل أطول لدى المستخدمين مقارنة بغير المستخدمين. ويمكن تفسير هذه الملاحظة بعدة احتمالات، منها أن بعض المرضى قد يلجؤون إلى استخدام المتممات ذاتيًا عند ظهور أعراض أولية خفيفة، مما قد يؤدي إلى تأخر مراجعة الطبيب، أو أن مستخدمي الفيتامين قد يكون لديهم في البداية مسار مرضي أقل شدة، وبالتالي يتأخر طلب الرعاية. كما قد تلعب عوامل مثل الوعي الصحي أو سهولة الوصول إلى الخدمات الطبية دورًا في هذا السياق.

وبشكل عام، تعكس هذه النتائج وجود تباين واضح في أنماط استخدام فيتامين D من حيث التوقيت، والجرعة، وطريقة الإعطاء، إضافة إلى تفاوت في الالتزام بالمتابعة المخبرية، مما يشير إلى غياب بروتوكول موحد لاستخدام هذا الفيتامين لدى المرضى ضمن العينة المدروسة. كما توحي هذه المعطيات بأن أثر فيتامين D على مسار التصلب اللويحي لا يمكن اختزاله بعلاقة مباشرة بسيطة، بل يتداخل مع عوامل سريرية وسلوكية وزمنية متعددة. وبالتالي، فإن هذه النتائج تؤكد أهمية اعتماد مقاربة أكثر تنظيمًا في استخدام فيتامين D، تقوم على تقييم مخبري دقيق، وضبط الجرعات، والمتابعة المستمرة، إضافة إلى ضرورة إجراء دراسات طولية وتحليلات متعددة المتغيرات لتحديد الدور الحقيقي لهذا الفيتامين في تعديل مسار المرض وشدته وإنذاريته.

الملحقات:

الاستبيان المستخدم:

القسم 1. الموافقة

1. أوافق على المشاركة في هذه الدراسة.
☐نعم ☐لا

القسم 2. البيانات الديموغرافية ونمط الحياة

2.الجنس: ☐ ذكر ☐ أنثى
3.العمر (بالسنوات):
4.الطول (سم):
5.الوزن (كغ):
6.هل تشرب الكحول؟ ☐ بشكل متكرر ☐ أحيانًا ☐ لا
7.حالة التدخين: ☐ مدخن حالي ☐ مدخن سابق ☐ لم أدخن أبدًا
8.استهلاك القهوة (أسبوعيًا):
☐لا
☐أحيانًا
☐يوميًا
9.مكان السكن: ☐ دمشق ☐ ريف دمشق ☐ أخرى
10.الحالة الوظيفية: ☐ موظف ☐ عمل يتطلب جهدًا بدنيًا ☐ ربة منزل ☐ عاطل عن العمل
11.الحالة الاجتماعية: ☐ متزوج ☐ متزوج سابقًا ☐ أعزب
12.المستوى التعليمي: ☐ بلا تعليم ☐ ثانوية ☐ جامعي أو أعلى
13.الوضع الاقتصادي: ☐ دون المتوسط ☐ متوسط ☐ فوق المتوسط
14.نشاط بدني منتظم: ☐ نعم ☐ لا
15.التعرّض اليومي لأشعة الشمس: ☐ أقل من 15 دقيقة ☐ 15–30 دقيقة ☐ 30–60 دقيقة ☐ أكثر من 60 دقيقة
16.تناول السمك: ☐ لا يوجد ☐ مرة كل 3 أشهر ☐ شهريًا
17.قصة عائلية للتصلب اللويحي: ☐ نعم ☐ لا
18.التعرّض للتلوث البيئي: ☐ نعم ☐ لا
19.وجود حيوانات أليفة في المنزل: ☐ نعم ☐ لا
20.أمراض مزمنة: ☐ لا ☐ قلبية وعائية ☐ مناعية ذاتية ☐ HSV6

القسم 3. خصائص المرض

21.أول عرض ظهر (اختر واحدًا فقط):
☐التهاب العصب البصري
☐دوار
☐ازدواجية الرؤية
☐صعوبة البلع

☐خدر أحادي الجانب
☐ضعف في الساق
☐اختلال التوازن
☐شلل نصفي
☐أخرى_____ :

22. الأعراض الحالية (يمكن اختيار أكثر من خيار):
☐التهاب العصب البصري
☐دوار
☐ازدواجية الرؤية
☐صعوبة البلع
☐خدر أحادي الجانب
☐ضعف في الساق
☐اختلال التوازن
☐شلل نصفي
☐أخرى_____ :

23. مدة المرض: ☐ أقل من سنة ☐ 1–5 سنوات ☐ أكثر من 5 سنوات

24. الزمن بين النوبات (بالأشهر):

25. الزمن بين أول عرض وطلب الرعاية الطبية (بالأشهر):

القسم 4. فيتامين د

.26استخدام منتظم لفيتامين د: ☐ نعم ☐ لا
.27بدء استخدام فيتامين د: ☐ قبل تشخيص التصلب اللويحي ☐ بعد التشخيص
.28هل أُجري تحليل مخبري لفيتامين د؟ ☐ نعم ☐ لا
.29شكل فيتامين د: ☐ كبسولة جيلاتينية ☐ قرص ☐ كبسولة ☐ فيال فموي ☐ حقنة عضلية
.30الجرعة الشهرية الكلية (وحدة دولية):
.31مدة الاستخدام (بالأشهر):

32.أعراض فرط فيتامين دال: ☐غثيان و فقد شهية ☐ضعف عام ☐حصيات كلوية و تبول متكرر ☐الام عظام ☐امساك او اسهال

القسم 5. الإعاقة)مقياس – EDSSاختر واحدًا فقط(

☐ 0فحص عصبي طبيعي
☐ 1.0لا إعاقة، علامات بسيطة في جهاز وظيفي واحد
☐ 1.5لا إعاقة، علامات بسيطة في أكثر من جهاز وظيفي
☐ 2.0إعاقة بسيطة في جهاز وظيفي واحد
☐ 2.5إعاقة بسيطة في جهازين وظيفيين
☐ 3.0إعاقة متوسطة في جهاز واحد أو خفيفة في ثلاثة أو أربعة أجهزة وظيفية مع القدرة الكاملة على المشي
☐ 3.5قادر على المشي بالكامل مع إعاقة متوسطة في ثلاثة أو أربعة أجهزة وظيفية

☐ 4.0قادر على المشي دون مساعدة لمسافة ~500 م، مستقل ذاتيًا
☐ 4.5قادر على المشي دون مساعدة لمسافة ~300 م
☐ 5.0قادر على المشي دون مساعدة لمسافة ~200 م؛ الإعاقة تحد من النشاطات اليومية
☐ 5.5قادر على المشي دون مساعدة لمسافة ~100 م
☐ 6.0يحتاج مساعدة متقطعة أو أحادية الجانب (عكاز/عكازة/دعامة)
☐ 6.5يحتاج مساعدة ثنائية مستمرة
☐ 7.0غير قادر على المشي أكثر من 5 أمتار حتى مع المساعدة؛ يستخدم كرسيًا متحركًا
☐ 7.5مقيد بالكرسي المتحرك وقد يحتاج مساعدة في الانتقال
☐ 8.0مقيد أساسًا بالسرير/الكرسي/الكرسي المتحرك مع استخدام فعّال للذراعين
☐ 8.5مقيد أساسًا بالسرير مع بعض استخدام للذراعين
☐ 9.0مريض طريح الفراش، قادر على التواصل والأكل
☐ 9.5مريض طريح الفراش كليًا، غير قادر على التواصل أو الأكل
☐ 10وفاة بسبب التصلب اللويحي المتعدد

القيود:

1. صعوبة الوصول الى العينة المستهدفة من مرضى التصلب المتعدد بسبب محدودية أعدادهم مما يقيد حجم العينة و تمثيلها

2. صعوبة تتبع التاريخ المرضي و النفسي الكامل لبعض المشاركين نتيجة نقص التوثيق أو محدودية تذكر الأحداث من قبل المريض ما قد يسبب نقصاً او انحيازاً في البيانات

3. الكلفة العالية لتحليل نسبة فيتامين دال و عدم اجراثه دورياً من قبل المرضى

4. التصميم المقطعي للدراسة لا يسمح بإثبات السببية بين استخدام الفيتامين دال و المتغيرات المدروسة بل يقتصر على إظهار الارتباطات فقط

5. اختلاف الاشكال و الجرعات المستخدمة للفيتامين شكل عاملاً مربكاً

التوصيات:

1. توسيع التجنيد عبر عدة مراكز/ عيادات او مراكز بحثية لزيادة حجم العينة و تحسين تمثيلها

2. اعادة جمع التاريخ المرضي و النفسي عبر استبيان / مقابلة و ربط المعلومات بالسجلات الطبية بقدر الإمكان لتقليل نقص البيانات

3. اجراء دراسات طولية مستقبلية (Prospective longitudinal) لضبط العوامل المركبة مثل عدم معرفة نسبة الفيتامين دال في الدم بهدف تقييم تأثير مستويات فيتامين دال على تطور المرض و شدته بشكل أدق

4.تشجيع اجراء التحاليل المخبرية الروتينية لمستويات فيتامين دال لدى مرضى التصلب لما لذلك دور محتمل في تحسين تدبير المرض و متابعته و تجنب الجرعة الانسمامية للفيتامين

المراجع:

1. Vachova M, Stastna D, Mazouchova A, Hruskova P, Uher T, Preiningerova Lizrova J, Potuznik P, Drahota J, Kubala Havrdova E. From sunlight to MS fight: impact of vitamin D levels on multiple sclerosis activity. Neurol Sci. 2025 Dec 23;47(1):38. doi: 10.1007/s10072-025-08729-z. PMID: 41432824; PMCID: PMC12727803.

2. Schorr P, Stokes CS, Volmer DA. Streamlined Vitamin D Metabolite Fingerprinting Analysis Using Isotope-Coded Multiplexing MS with Cost-Effective One-Pot Double Derivatization. ACS Omega. 2024 Dec 12;9(51):50660-50670. doi: 10.1021/acsomega.4c08675. PMID: 39741865; PMCID: PMC11684529
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008 Oct 25;372(9648):1502-17. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7. PMID: 18970977.
4. He M, Yang T, Zhou P, Bu P, Yang X, Zou Y, Zhong A. A Mendelian randomization study on causal effects of 25(OH) vitamin D levels on diabetic nephropathy. BMC Nephrol. 2023 Jun 27;24(1):192. doi: 10.1186/s12882-023-03186-2. PMID: 37369991; PMCID: PMC10303333.
5. González-Madrid E, Rangel-Ramírez MA, Mendoza-León MJ, Álvarez-Mardones O, González PA, Kalergis AM, Opazo MC, Riedel CA. Risk Factors from Pregnancy to Adulthood in Multiple Sclerosis Outcome. Int J Mol Sci. 2022 Jun 25;23(13):7080. doi: 10.3390/ijms23137080. PMID: 35806081; PMCID: PMC9266360
6. France-Ratcliffe M, Harrison SL, Verma LA, Abdul-Rahim AH, McCallum L, Young CA, McDowell G, Buckley BJ. Vitamin D and cardiovascular outcomes in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2024 Dec;92:106155. doi: 10.1016/j.msard.2024.106155. Epub 2024 Nov 3. PMID: 39522463.
7. Misicka E, Huang Y, Loomis S, Sadhu N, Fisher E, Gafson A, Runz H, Tsai E, Jia X, Herman A, Bronson PG, Bhangale T, Briggs FB. Adaptive and Innate Immunity Are Key Drivers of Age at Onset of Multiple Sclerosis. Neurol Genet. 2024 May 29;10(3):e200159. doi: 10.1212/NXG.0000000000200159. PMID: 38817245; PMCID: PMC11139017.
8. Kumar S, Randhawa MS, Angurana SK, Nallasamy K, Bansal A, Kumar MR, Sachdeva N, Jayashree M. Clinical Profile, Intensive Care Needs and Outcome of Children with Dilated Cardiomyopathy Associated with Vitamin D Deficiency: A 5-year PICU Experience. Indian J Crit Care Med. 2023 Jul;27(7):510-514. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24484. PMID: 37502290; PMCID: PMC10369324
9. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2; Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, Dilthey A, Su Z, Freeman C, Hunt SE, Edkins S, Gray E, Booth DR, Potter SC, Goris A, Band G, Oturai AB, Strange A, Saarela J, Bellenguez C, Fontaine B, Gillman M, Hemmer B, Gwilliam R, Zipp F, Jayakumar A, Martin R, Leslie S, Hawkins S, Giannoulatou E, D'alfonso S, Blackburn H, Martinelli Boneschi F, Liddle J, Harbo HF, Perez ML, Spurkland A, Waller MJ, Mycko MP, Ricketts M, Comabella M, Hammond N, Kockum I, McCann OT, Ban M, Whittaker P, Kemppinen A, Weston P, Hawkins C, Widaa S, Zajicek J, Dronov S, Robertson N, Bumpstead SJ, Barcellos LF, Ravindrarajah R, Abraham R, Alfredsson L, Ardlie K, Aubin C, Baker A, Baker K, Baranzini SE, Bergamaschi L, Bergamaschi R, Bernstein A, Berthele A, Boggild M, Bradfield JP, Brassat D, Broadley SA, Buck D, Butzkueven H, Capra R, Carroll WM, Cavalla P, Celius EG, Cepok S, Chiavacci R, Clerget-Darpoux F, Clysters K, Comi G, Cossburn M, Cournu-Rebeix I, Cox MB, Cozen W, Cree BA, Cross AH, Cusi D, Daly MJ, Davis E, de Bakker PI, Debouverie M, D'hooghe MB,

Dixon K, Dobosi R, Dubois B, Ellinghaus D, Elovaara I, Esposito F, Fontenille C, Foote S, Franke A, Galimberti D, Ghezzi A, Glessner J, Gomez R, Gout O, Graham C, Grant SF, Guerini FR, Hakonarson H, Hall P, Hamsten A, Hartung HP, Heard RN, Heath S, Hobart J, Hoshi M, Infante-Duarte C, Ingram G, Ingram W, Islam T, Jagodic M, Kabesch M, Kermode AG, Kilpatrick TJ, Kim C, Klopp N, Koivisto K, Larsson M, Lathrop M, Lechner-Scott JS, Leone MA, Leppä V, Liljedahl U, Bomfim IL, Lincoln RR, Link J, Liu J, Lorentzen AR, Lupoli S, Macciardi F, Mack T, Marriott M, Martinelli V, Mason D, McCauley JL, Mentch F, Mero IL, Mihalova T, Montalban X, Mottershead J, Myhr KM, Naldi P, Ollier W, Page A, Palotie A, Pelletier J, Piccio L, Pickersgill T, Piehl F, Pobywajlo S, Quach HL, Ramsay PP, Reunanen M, Reynolds R, Rioux JD, Rodegher M, Roesner S, Rubio JP, Rückert IM, Salvetti M, Salvi E, Santaniello A, Schaefer CA, Schreiber S, Schulze C, Scott RJ, Sellebjerg F, Selmaj KW, Sexton D, Shen L, Simms-Acuna B, Skidmore S, Sleiman PM, Smestad C, Sørensen PS, Søndergaard HB, Stankovich J, Strange RC, Sulonen AM, Sundqvist E, Syvänen AC, Taddeo F, Taylor B, Blackwell JM, Tienari P, Bramon E, Tourbah A, Brown MA, Tronczynska E, Casas JP, Tubridy N, Corvin A, Vickery J, Jankowski J, Villoslada P, Markus HS, Wang K, Mathew CG, Wason J, Palmer CN, Wichmann HE, Plomin R, Willoughby E, Rautanen A, Winkelmann J, Wittig M, Trembath RC, Yaouanq J, Viswanathan AC, Zhang H, Wood NW, Zuvich R, Deloukas P, Langford C, Duncanson A, Oksenberg JR, Pericak-Vance MA, Haines JL, Olsson T, Hillert J, Ivinson AJ, De Jager PL, Peltonen L, Stewart GJ, Hafler DA, Hauser SL, McVean G, Donnelly P, Compston A. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature. 2011 Aug 10;476(7359):214-9. doi: 10.1038/nature10251. PMID: 21833088; PMCID: PMC3182531.

10.). Vitturi BK, Montecucco A, Rahmani A, Dini G, Durando P. Occupational risk factors for multiple sclerosis: a systematic review with meta-analysis. Front Public Health. 2023 Nov 16;11:1285103. doi: 10.3389/fpubh.2023.1285103. PMID: 38054069; PMCID: PMC10694508.
11. Sanseverino I, Rinaldi AO, Purificato C, Cortese A, Millefiorini E, Gauzzi MC. 1,25(OH)$_2$D3 Differently Modulates the Secretory Activity of IFN-DC and IL4-DC: A Study in Cells from Healthy Donors and MS Patients. Int J Mol Sci. 2023 Apr 4;24(7):6717. doi: 10.3390/ijms24076717. PMID: 37047690; PMCID: PMC10094841.
12. Ouyang H, Li X, Xu H, Zhan Y, Zheng Z, Chen G, Lou Z, Chen H, Zhang J, Mao H, Zhang C, Qin L, Zhao Y and Zhao M (2024) Risk factors of neuropathic pain in multiple sclerosis: a retrospective case-cohort study. Front. Immunol. 15:1309583. doi: 10.3389/fimmu.2024.1309583
13. Vitturi, B. K., Cellerino, M., Boccia, D., Leray, E., Correale, J., Dobson, R., van der Mei, I., Fujihara, K., & Inglese, M. (2025). Environmental risk factors for multiple sclerosis: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Journal of neurology, 272(8), 513
14. B. K. Vitturi, M. Cellerino, D. Boccia, et al., " Childhood and Adolescent Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis: A Systematic Review With Meta-Analysis," European Journal of Neurology 32, no. 11 (2025): e70398
15. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. Neuron. 2006 Oct 5;52(1):61-76. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.011. PMID: 17015227
16. — Kuchroo VK, Weiner HL. How does Epstein-Barr virus trigger MS? Immunity. 2022 Mar 8;55(3):390-392. doi: 10.1016/j.immuni.2022.02.008. PMID: 35263566.

17. Munger K, Ascherio A. Understanding the joint effects of EBV and vitamin D in MS. Mult Scler. 2013 Oct;19(12):1554-5. doi: 10.1177/1352458513503723. PMID: 24132000
18. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 2015 Sep 15;15(9):545-58. doi: 10.1038/nri3871. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26250739.
19. Minagar A, Alexander JS. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. Mult Scler. 2003 Dec;9(6):540-9. doi: 10.1191/1352458503ms965oa. PMID: 14664465
20. Engelhardt B, Ransohoff RM. Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood-brain barriers. Trends Immunol. 2012 Dec;33(12):579-89. doi: 10.1016/j.it.2012.07.004. Epub 2012 Aug 25. PMID: 22926201
21. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. Glia. 2002 Sep;39(3):279-91. doi: 10.1002/glia.10108. Erratum in: Glia 2002 Oct;40(1):130. PMID: 12203394.
22. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2019 Jan 10;9:3116. doi: 10.3389/fimmu.2018.03116. PMID: 30687321; PMCID: PMC6335289
23. . Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):169-180. doi: 10.1056/NEJMra1401483. PMID: 29320652; PMCID: PMC6942519.
24. — Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med. 1998 Jan 29;338(5):278-85. doi: 10.1056/NEJM199801293380502. PMID: 9445407.
25. Lassmann H. Multiple sclerosis: lessons from molecular neuropathology. Exp Neurol. 2014 Dec;262 Pt A:2-7. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.12.003. Epub 2013 Dec 14. PMID: 24342027.-.
26. Franklin RJ, Ffrench-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. Nat Rev Neurosci. 2008 Nov;9(11):839-55. doi: 10.1038/nrn2480. PMID: 18931697.
27. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.
28. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014 Jul 15;83(3):278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014 May 28. PMID: 24871874; PMCID: PMC4117366.
29. Zhang X, Song Y, Wei Z, Chen X, Zhuang X and Yi L (2023) The prevalence and risk factors of anxiety in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Front. Neurosci. 17:1120541. doi: 10.3389/fnins.2023.1120541
30. Montalban X, Lebrun-Frénay C, Oh J, Arrambide G, Moccia M, Pia Amato M, Amezcua L, Banwell B, Bar-Or A, Barkhof F, Butzkueven H, Ciccarelli O, Chataway J, Cohen JA, Comi G, Correale J, Deisenhammer F, Filippi M, Fiol J, Freedman MS, Fujihara K, Granziera C, Green AJ, Hartung HP, Hellwig K, Kappos L, Kimbrough D, Killestein J, Lublin F, Marignier R, Ann Marrie R, Miller A, Otero-

Romero S, Ontaneda D, Ramanathan S, Reich D, Rocca MA, Rovira À, Saidha S, Salter A, Sastre-Garriga J, Saylor D, Solomon AJ, Sormani MP, Stankoff B, Tintore M, Tremlett H, Van der Walt A, Viswanathan S, Wiendl H, Wildemann B, Yamout B, Zaratin P, Calabresi PA, Coetzee T, Thompson AJ. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2025 Oct;24(10):850-865. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00270-4. Erratum in: Lancet Neurol. 2025 Nov;24(11):e13. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00355-2. PMID: 40975101.

31. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444. PMID: 6685237.
32. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, Freedman MS, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Edan G, Barkhof F, Pleimes D, Radü EW, Sandbrink R, Kappos L, Pohl C. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. JAMA Neurol. 2014 Mar;71(3):306-14. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993. PMID: 24445558; PMCID: PMC4000029.
33. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain. 2003 Apr;126(Pt 4):770-82. doi: 10.1093/brain/awg081. PMID: 12615637.
34. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. Brain. 2010 Jul;133(Pt 7):1914-29. doi: 10.1093/brain/awq118. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20534650; PMCID: PMC2892939.
35. Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013 Jan;13(1):320. doi: 10.1007/s11910-012-0320-5. PMID: 23250765.
36. Kouchaki E, Bayat S, Asgarian FS. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol. 2025 May 31;25(1):237. doi: 10.1186/s12883-025-04247-9. PMID: 40450208; PMCID: PMC12125843..
37. Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, Hillert J. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. JAMA Neurol. 2015 Oct;72(10):1117-23. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1788. PMID: 26348720.
38. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. Neurology. 2010 Mar 30;74(13):1041-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6b125. PMID: 20350978; PMCID: PMC2848107.
39. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, Hillert J, Langer-Gould A, Lycke J, Nilsson P, Salzer J, Svenningsson A, Vrethem M, Olsson T, Piehl F, Frisell T. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. JAMA Neurol. 2020 Feb 1;77(2):184-191. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3365. Erratum in: JAMA Neurol. 2021 Nov 1;78(11):1413. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3219. PMID: 31589278; PMCID: PMC6784753.
40. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019 Mar;18(3):269-285. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30679040; PMCID: PMC6372756.

41. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA. 2006 Dec 20;296(23):2832-8. doi: 10.1001/jama.296.23.2832. PMID: 17179460.
42. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28002679.
43. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553. PMID: 17634462.
44. Savran Z, Baltaci SB, Aladag T, Mogulkoc R, Baltaci AK. Vitamin D and Neurodegenerative Diseases Such as Multiple Sclerosis (MS), Parkinson's Disease (PD), Alzheimer's Disease (AD), and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A Review of Current Literature. Curr Nutr Rep. 2025 Jun 4;14(1):77. doi: 10.1007/s13668-025-00663-y. PMID: 40464816; PMCID: PMC12137432.
45. Spiezia AL, Falco F, Manganelli A, Carotenuto A, Petracca M, Novarella F, Iacovazzo C, Servillo G, Lanzillo R, Brescia Morra V, Moccia M. Low serum 25-hydroxy-vitamin D levels are associated with cognitive impairment in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2023 Nov;79:105044. doi: 10.1016/j.msard.2023.105044. Epub 2023 Oct 12. PMID: 37837668.
46. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Chem Biol. 2014 Mar 20;21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24529992; PMCID: PMC3968073.
47. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev. 1998 Oct;78(4):1193-231. doi: 10.1152/physrev.1998.78.4.1193. PMID: 9790574.
48. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. J Bone Miner Res. 2004 Mar;19(3):429-35. doi: 10.1359/JBMR.0301264. Epub 2003 Dec 29. PMID: 15040831.
49. Razzaque MS. FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: is Klotho an essential player? Am J Physiol Renal Physiol. 2009 Mar;296(3):F470-6. doi: 10.1152/ajprenal.90538.2008. Epub 2008 Nov 19. PMID: 19019915; PMCID: PMC2660189.
50. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013 Jun;27(3):333-43. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.006. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23856263.
51. Aranow C. Vitamin D and the immune system. J Investig Med. 2011 Aug;59(6):881-6. doi: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755. PMID: 21527855; PMCID: PMC3166406.
52. Salmen A, Hoepner R, Fleischer V, Heldt M, Gisevius B, Motte J, Ruprecht K, Schneider R, Fisse AL, Grüter T, Lukas C, Berthele A, Giglhuber K, Flaskamp M, Mühlau M, Kirschke J, Bittner S, Groppa S, Lüssi F, Bayas A, Meuth S, Heesen C, Trebst C, Wildemann B, Then Bergh F, Antony G, Kümpfel T, Paul F, Nischwitz S, Tumani H, Zettl U, Hemmer B, Wiendl H, Zipp F, Gold R. Factors associated with depressive mood at the onset of multiple sclerosis - an analysis of 781 patients of the German NationMS cohort. Ther Adv Neurol Disord. 2023 Sep 8;16:17562864231197309. doi: 10.1177/17562864231197309. PMID: 37692259; PMCID: PMC10492471.

53. Carlberg C, Mycko MP. Linking Mechanisms of Vitamin D Signaling with Multiple Sclerosis. Cells. 2023 Sep 30;12(19):2391. doi: 10.3390/cells12192391. PMID: 37830605; PMCID: PMC10571821.
54. Exploring the impact of exercise and essential amino acid plus cholecalciferol supplementation on physical fitness and body composition in multiple sclerosis: A case study
55. Carlberg C, Seuter S. A genomic perspective on vitamin D signaling. Anticancer Res. 2009 Sep;29(9):3485-93. PMID: 19667142.
56. Carlberg C. Vitamin D and Its Target Genes. Nutrients. 2022 Mar 24;14(7):1354. doi: 10.3390/nu14071354. PMID: 35405966; PMCID: PMC9003440.
57. Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. Future Microbiol. 2009 Nov;4(9):1151-65. doi: 10.2217/fmb.09.87. PMID: 19895218; PMCID: PMC2821804.
58. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. J Immunol. 2007 Aug 1;179(3):1634-47. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1634. PMID: 17641030.
59. Feki S, Naifar M, Dammak M, Majdoub S, Sakka S, Ben AY, Hachicha H, Mhiri C, Ayadi F, Masmoudi H. Vitamin D deficiency in relation with the systemic and central inflammation during multiple sclerosis. J Med Biochem. 2023 Aug 25;42(3):364-375. doi: 10.5937/jomb0-37676. PMID: 37814621; PMCID: PMC10560505.
60. Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch HM, Cheung R, Gagne D, D'Souza C, Ursell M, O'Connor P. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. Neurology. 2010 Jun 8;74(23):1852-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e1cec2. Epub 2010 Apr 28. Erratum in: Neurology. 2010 Aug 3;75(5):480. Erratum in: Neurology. 2010 Sep 14;75(11):1029. Dosage error in article text. PMID: 20427749; PMCID: PMC2882221.
61. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, Holmøy T, Marhardt K, Schluep M, Killestein J, Barkhof F, Beelke M, Grimaldi LME; SOLAR Study Group. Randomized trial of daily high-dose vitamin D_3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β-1a. Neurology. 2019 Nov 12;93(20):e1906-e1916. doi: 10.1212/WNL.0000000000008445. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31594857; PMCID: PMC6946471.
62. Camu W, Lehert P, Pierrot-Deseilligny C, Hautecoeur P, Besserve A, Jean Deleglise AS, Payet M, Thouvenot E, Souberbielle JC. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE). Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019 Aug 6;6(5):e597. doi: 10.1212/NXI.0000000000000597. Erratum in: Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019 Nov 15;7(1):e648. doi: 10.1212/NXI.0000000000000648. PMID: 31454777; PMCID: PMC6705622.
63. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012 Jun;95(6):1357-64. doi: 10.3945/ajcn.111.031070. Epub 2012 May 2. PMID: 22552031; PMCID: PMC3349454.
64. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? Osteoporos Int. 2018 Aug;29(8):1697-1711. doi: 10.1007/s00198-018-4520-y. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29713796.
65. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. J Clin Invest. 1985 Oct;76(4):1536-8. doi: 10.1172/JCI112134. PMID: 2997282; PMCID: PMC424123.

66. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr. 2000 Sep;72(3):690-3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690. Erratum in: Am J Clin Nutr. 2003 May;77(5):1342. PMID: 10966885.
67. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. J Clin Endocrinol Metab. 1988 Aug;67(2):373-8. doi: 10.1210/jcem-67-2-373. PMID: 2839537.
68. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. Lancet. 1982 Jan 9;1(8263):74-6. doi: 10.1016/s0140-6736(82)90214-8. PMID: 6119494.
69. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? Br J Dermatol. 2009 Oct;161(4):732-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09332.x. Epub 2009 Jun 4. PMID: 19663879.
70. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2011 Dec;96(12):3908. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2024 Sep 16;109(10):e1991. doi: 10.1210/clinem/dgae373. PMID: 21646368.
71. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Oct;82(10):1132-41. doi: 10.1136/jnnp.2011.240432. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21478203.
72. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. BMJ. 2005 Jan 15;330(7483):120. doi: 10.1136/bmj.38301.686030.63. Epub 2004 Dec 7. PMID: 15585537; PMCID: PMC544426.
73. Norval M. Effects of solar radiation on the human immune system. J Photochem Photobiol B. 2001 Oct;63(1-3):28-40. doi: 10.1016/s1011-1344(01)00200-7. PMID: 11684449.
74. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM, Dyment DA, Deluca GC, Herrera BM, Chao MJ, Sadovnick AD, Ebers GC, Knight JC. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. PLoS Genet. 2009 Feb;5(2):e1000369. doi: 10.1371/journal.pgen.1000369. Epub 2009 Feb 6. PMID: 19197344; PMCID: PMC2627899.
75. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene. 2004 Sep 1;338(2):143-56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014. PMID: 15315818.
76. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, Giuliani F, Arbour N, Becher B, Prat A. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. Nat Med. 2007 Oct;13(10):1173-5. doi: 10.1038/nm1651. Epub 2007 Sep 9. PMID: 17828272; PMCID: PMC5114125.
77. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. Trends Endocrinol Metab. 2002 Apr;13(3):100-5. doi: 10.1016/s1043-2760(01)00547-1. PMID: 11893522.

78. Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, Holmøy T. An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. CNS Drugs. 2019 Dec;33(12):1187-1199. doi: 10.1007/s40263-019-00674-8. PMID: 31686407; PMCID: PMC6890630.
79. Karampoor S, Zahednasab H, Ramagopalan S, Mehrpour M, Safarnejad Tameshkel F, Keyvani H. 25-hydroxyvitamin D levels are associated with multiple sclerosis in Iran: A cross-sectional study. J Neuroimmunol. 2016 Jan 15;290:47-8. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.11.017. Epub 2015 Nov 29. PMID: 26711568.
80. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, Holmøy T, Marhardt K, Schluep M, Killestein J, Barkhof F, Beelke M, Grimaldi LME; SOLAR Study Group. Randomized trial of daily high-dose vitamin D_3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β-1a. Neurology. 2019 Nov 12;93(20):e1906-e1916. doi: 10.1212/WNL.0000000000008445. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31594857; PMCID: PMC6946471.
81. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, Freedman MS, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Edan G, Barkhof F, Pleimes D, Radü EW, Sandbrink R, Kappos L, Pohl C. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. JAMA Neurol. 2014 Mar;71(3):306-14. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993. PMID: 24445558; PMCID: PMC4000029.