

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



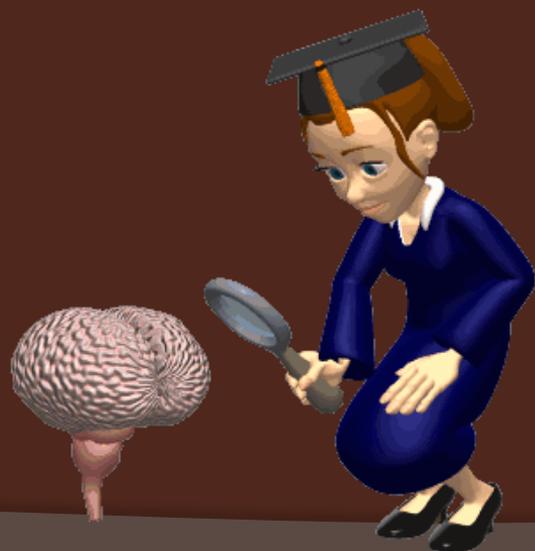
The seasonal periodicity in relapses of MS:

التواتر الفصلي لهجمات (انتكاسات) التصلب اللويحي

بحرث علمي أمدّ لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الباطنية
قسم الأمراض العصبية

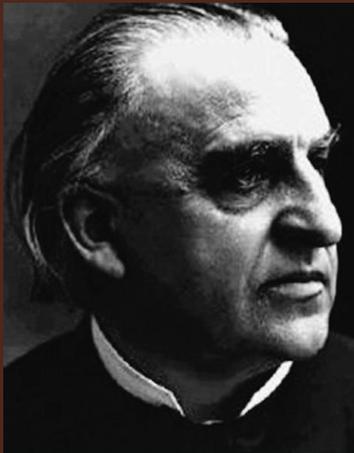
إعداد : د. وسام الشلق.

الأستاذ المشرف: أ.د. محمد شحادة أ.أ.



المقدمة النظرية :

التصلب اللويحي (MS) داء التهابي مناعي ذاتي مزمن مزيل للنخاعين يصيب الجملة العصبية لسبب غير معروف، يحدث فيه بشكل أساسي أذية في غمد النخاعين، مما يؤدي إلى بطء أو توقف النقل العصبي.
أول من وصف المرض:



(1855) Jean-Martin Charcot

الوبائيات:

التصلب اللويحي يصيب ما يقارب 400 ألف شخص في الولايات المتحدة



و2.5 مليون شخص حول العالم، وهو السبب

الرئيسي للعجز غير الرضي عند البالغين الشباب. (1)

يشخص المرض عادة بعمر بين ال 20 و 30 سنة ونادراً ما تحدث الهجمة

الأولى قبل سن العاشرة أو بعد سن ال 60 من العمر. (1)

نسبة إصابة الإناث تصل إلى ضعف إصابة الذكور فيما عدا النمط المتراقي

منذ البدء الذي لا تختلف نسبة الإصابة به بين الجنسين. (1)



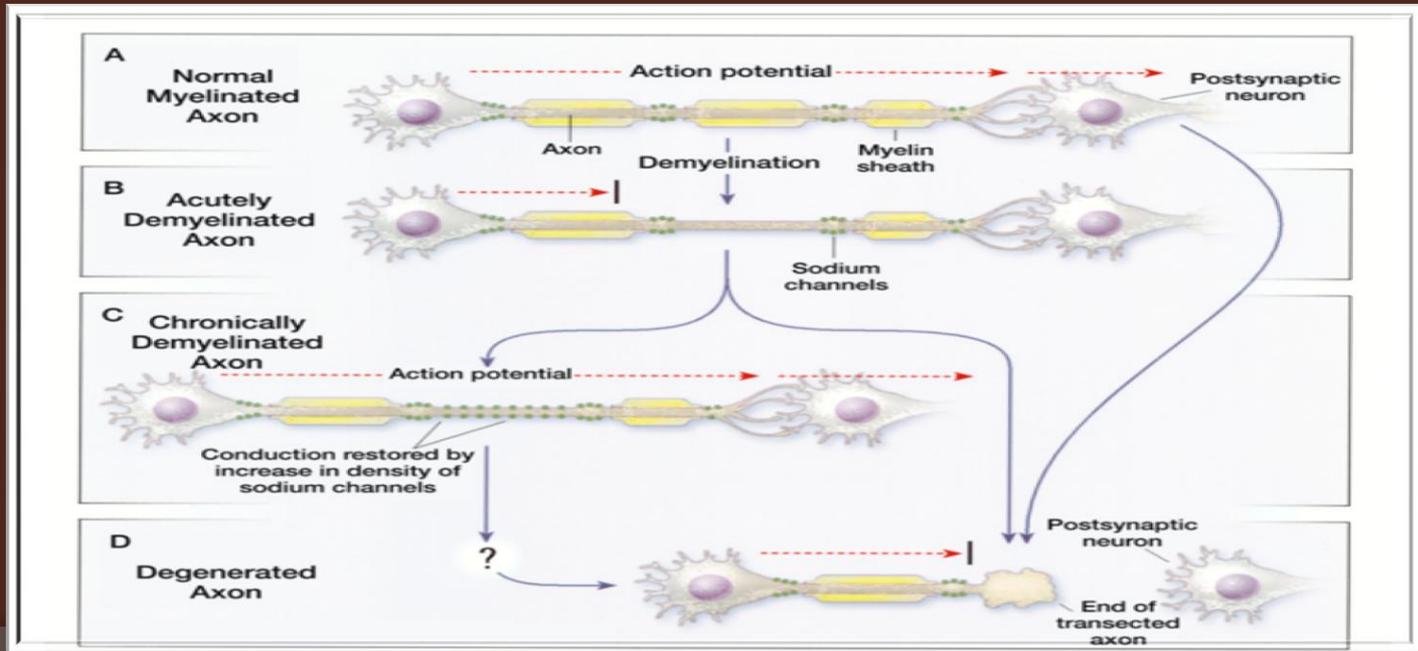
الآلية الإمراضية وعوامل الخطورة:

التصلب اللويحي هو مرض ذو تظاهرات سريرية متغايرة ومختلفة

بشكل كبير مما يعكس السبل المختلفة للأذية النسيجية (4) :

التهابية – مزيلة للنخاعين- منكسة للمحاور (الخطوط العريضة في

الآليات الإمراضية التي تسبب التظاهرات السريرية). (5)



مع كل ذلك يبقى سبب المرض غير معروف بشكل دقيق إلا أن النظرية الأكثر توقعاً هي أن التصلب اللويحي يبدأ بكونه داء التهابي مناعي ذاتي متواسط بالخلايا اللمفاوية التائية(4,6)، لاحقاً يسيطر عليه تفعيل الخلايا الدبقية الصغيرة والتتكس العصبي المزمن (5) .

الحدثية الالتهابية ممكن أن تحدث وتكرر في أي مكان من العصب البصري ،الدماع،أو النخاع الشوكي. إلا أن الأبحاث لم تؤكد حتى الآن ما هو محرض الالتهاب هل هو فيروسي أم خلل جيني أم كلاهما ،كما أن الدراسات

الجغرافية والمناخية أشارت إلى احتمالية وجود عوامل مناخية وبيئية مشاركة . (1)



فالعوامل البيئية التي تؤثر في خطورة حدوث التصلب اللويحي عديدة ومنها فيتامين د حيث أن الشكل الفعال من فيتامين د (1-25 هيدروكسي فيتامين D_3) لديه خصائص معدلة للمناعة. (16)

حيث أن زيادة تركيزه تترافق مع زيادة في الخلايا التائية الساذجة (Naive) ونقص في الخلايا الذاكرة (Memory).

كما أنها تترافق مع تثبيط السيتوكينات الالتهابية مثل IL_1 , $INF\gamma$ و IL_2 . (16)

وكننتيجة لهذا الدور المعدل للمناعة لفيتامين د تبين وجود علاقة عكسية بين

التعرض للشمس أو الأشعة فوق البنفسجية (وهي المصادر

الرئيسية لفيتامين د) وبين خطورة حدوث التصلب اللويحي. (17)



أنماط المرض: (19)

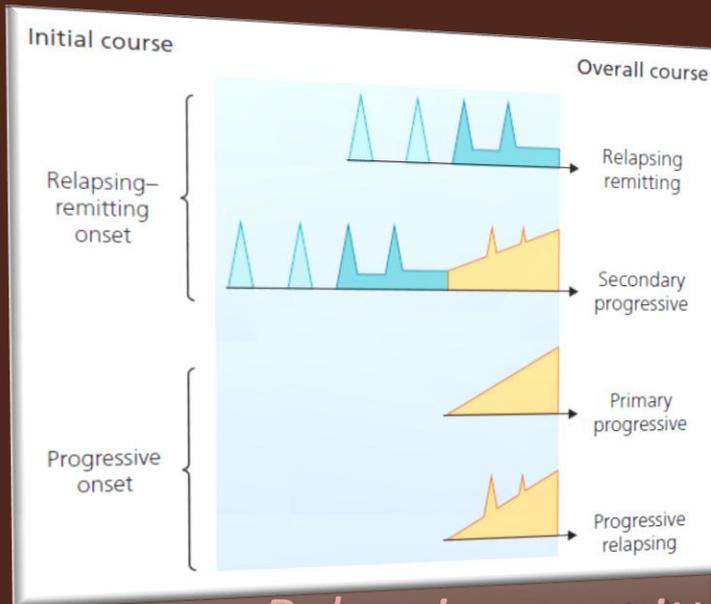
للتصلب اللويحي أنماط حسب سير
وتطور المرض وهي:

1) النمط الهاجع الناكس: *Relapsing–remitting MS (RR-MS)*:
(بنسبة 85-90%)

2) النمط المترقي بشكل ثانوي: *Secondary progressive MS (SP-MS)*:

3) النمط المترقي البدئي: *Primary progressive MS (PP-MS)*:
(بنسبة 10-15%).

4) النمط المترقي الناكس: *Progressive relapsing MS (PR-MS)*:



التظاهرات السريرية التي توحى بالإصابة بالتصلب اللويحي :

* البدء بعمر بين 15 و 50 سنة .



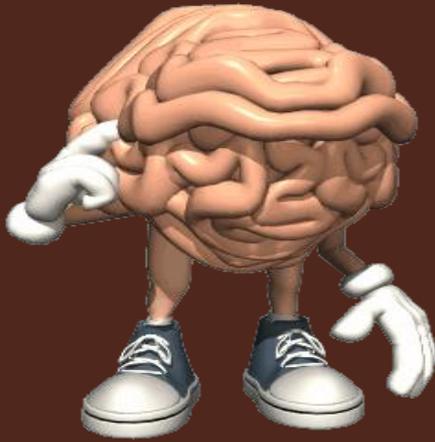
* تشوش رؤية أو شفق .

* علامة ليرميت : ألم كهربائي ينزل عبر الظهر إلى الأطراف وذلك عند ثني المريض لرقبته

* التعب .

* حساسية من الحرارة .

* أعراض بولية .



المتلازمات العصبية التي توحى بالإصابة بالتهاب اللويحي :

* التهاب عصب بصري :

- إصابة عينية أحادية الجانب .
- ألم عيني خلف المقلة .
- فقد بصري جزئي مع شفاء جزئي على الأقل .

* التهاب نخاع معترض:

- غير متكامل.
- الإصابة حسية أكثر منها حركية .
- مترافقة مع علامة ليرميت .
- ألم في الصدر والبطن يأخذ شكل حزام ضاغط .
- * شلل حركات العين بين النوى .
- * ألم عصب مثلث التوائم .



تشخيص التصلب اللويحي : (1-19)

الكمونات المحرصة البصرية:

السائل الدماغي الشوكي (CSF):

أهم المعايير التي وضعت كانت (McDonald 2001).⁽²⁰⁾ وبالرغم من التعديلات التي أجريت عليها في 2005 و2010، إلا إن الاعتبار التالية بقيت ثابتة :

- الافتراق الزمني للمرض.
- الافتراق المكاني للمرض.
- لا يوجد تفسير أفضل للأعراض



Dissemination In Space



PV



juxta



infra

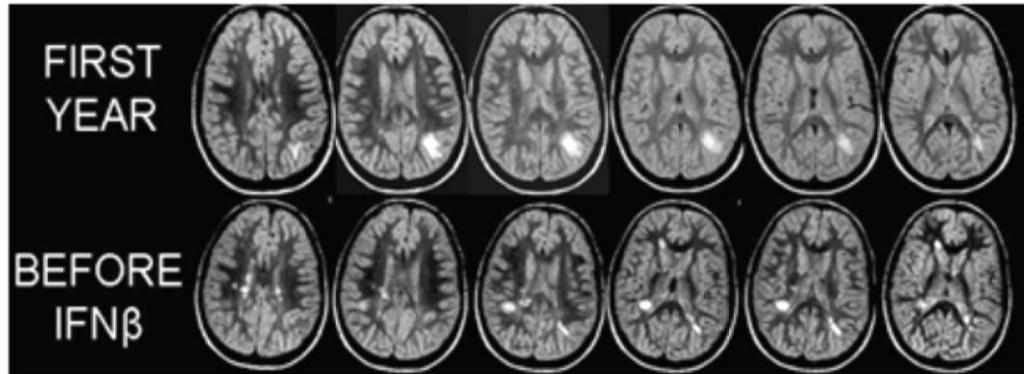
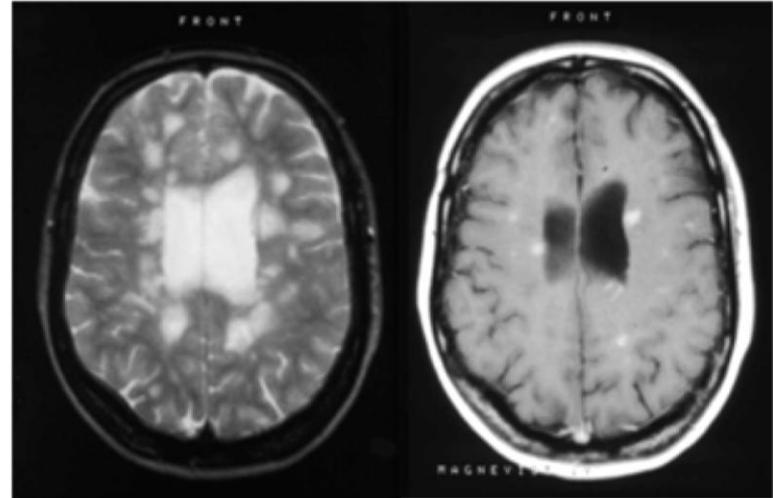
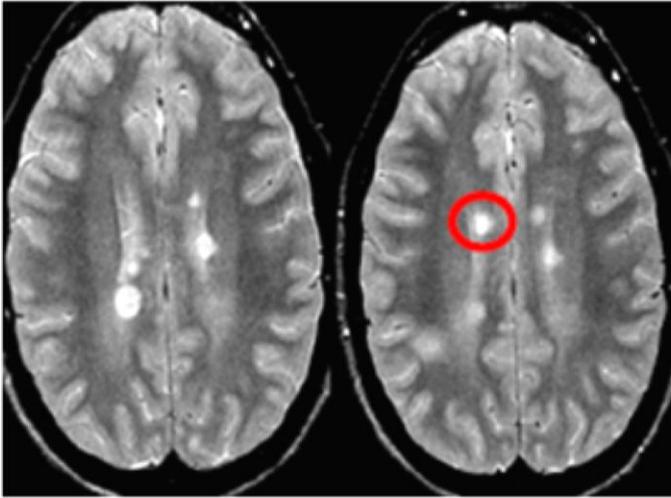


Spinal cord

≥ 1 T2 lesion in ≥ 2 asymptomatic topographies

≤ 1 T2 lesion in ≤ 2 asymptomatic topographies

Dissemination In Time



Bayer HealthCare
Pharmaceuticals

التواتر الفصلي لهجمات (انتكاسات) التصلب اللويحي :

إن هناك حالات طبية عديدة تأخذ نمطاً زمنياً بارزاً للتفاقم والحدوث مثلاً في ساعة معينة خلال الـ 24 ساعة أو نمط أسبوعي أو فصلي. درس في هذا المجال الداء القلبي الوعائي، حالات الاكتئاب، ومن الأمراض العصبية درست الحوادث الوعائية الدماغية فظهر أن لها قمة حدوث في الشتاء في الأشهر بين تشرين الأول ونيسان بينما ينقص حدوثها في نهاية الصيف في شهري تموز وآب. (25)

وكما ذكرنا سابقاً أن انتشار التصلب اللويحي يختلف حسب التوزيع الجغرافي مما يدل على تأثير العوامل البيئية والمناخية كذلك يظهر تأثيرها أيضاً في فعالية المرض .

فقد أشارت العديد من الدراسات إلى العلاقة بين فصول السنة وبين ظهور الهجمات عند مرضى التصلب اللويحي ، كانت أغلب هذه الدراسات في الولايات المتحدة وأوروبا. (26)

ففي دراسة أجريت في إيطاليا على 96 مريض حدث لديهم خلال سنة الدراسة 164 هجمة أخذت الهجمات نمط ثنائي الطور في التوزيع ، الأول في أيار وحزيران والثاني في تشرين الثاني وكانون الأول. (27)

كما أجريت دراسة في جامعتي واشنطن وبوسطن في الولايات المتحدة الأميركية على مجموعة مرانين مغناطيسية لمرضى التصلب اللويحي خلال عامين وقورنت مع حالات الطقس بنفس الوقت فأظهرت النتائج زيادة في عدد الآفات على ال T2 بين آذار وآب حيث ارتفاع درجات الحرارة وزيادة التعرض لأشعة الشمس أي أن فعالية المرض زادت وأخذت أعراض التصلب اللويحي نمطاً فصلياً . (28)

وفي البرازيل توزعت 820 هجمة عند 167 مريض بحدوث أكبر في كانون الأول والثاني والتي هي الأشهر الأكثر دفئاً وحدثت أقل في تشرين الأول والثاني (29) .

بينما في اليابان الأشهر الأكثر دفئاً هي تموز وآب وأيضاً كانت الهجمات أكثر تواتراً فيها أما كانون الثاني وشباط الأشهر الأبرد سجلت أقل تواتر للهجمات فيها. (30)

إن هذه الدراسات بعد أن أثبتت وجود تغير فصلي في فعالية المرض بحثت في الأسباب المحتملة لهذا التغير و بالمحصلة تبين أنه ينتج عن عاملين أساسيين:

الأول هو التغير الدوري للفعالية المناعية في جسم الإنسان وبالتالي تغير التأهب لحدوث المرض.

والثاني من التغير في التعرض للفيروسات الإمبراضية المحتملة ونسبة الإصابة بها خلال السنة.



وببعض التفاصيل لهذين العاملين :

فقد وجدت بعض الدراسات أن هناك نظماً سنوياً لإفراز السيتوكينات الالتهابية وهو يلعب دوراً في تغيير فعالية المرض خلال أشهر السنة ، فمعدل إنتاج الإنترفيرون INF_{γ} يأخذ تغيراً فصلياً بحيث ينقص في وقت الصيف ويسجل حداً أعلى له في فصل الخريف .

وعلى ذلك فإن البعض لاحظ زيادة إنتاج الإنترفيرون قبل حدوث الهجمات السريرية واعتبر العلاقة طردية بين هذه الزيادة وبين فعالية المرض ، أما البعض الآخر فلم يجد أي علاقة واضحة بين هذه الزيادة الفصالية وبين التغير الفصلي لحدوث الهجمات . (31)

أما بالنسبة للإصابة الفيروسية فقد أظهرت بعض الدراسات أنها تكون أكثر حدوثاً في فصول معينة من السنة حيث يزيد فيها نسبة الخطورة لحدوث الهجمات .

لذلك اقترحت التغيرات الفصالية للإصابة الفيروسية كتفسير محتمل للتأرجح الملحوظ في التبدلات المناعية وتواتر الهجمات عند مرضى التصلب اللويحي . (30)

هدف البحث:

- التحقق من وجود تغيرات فصلية لوتيرة هجمات التصاب اللويحي عند مرضى من النمط الهاجع الناكس RR، ودراسة علاقتها في حال وجودها مع تغير معدلات درجات الحرارة خلال السنة كعامل مسبب لهذه التغيرات.
- مقارنة النتائج مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

طريقة البحث:

تصميم الدراسة:

دراسة وصفية، مقطعية عرضية.

مكان الدراسة:

مشفى الأسد الجامعي والمواساة الجامعي.

زمان الدراسة:

سنتين

من بداية كانون الثاني 2013 إلى نهاية كانون الأول 2014.

مجموعة الدراسة:

المرضى المشخص لديهم التصلب اللويحي المراجعون للشعبة العصبية بالمشفيين بأعراض تدل على هجمة جديدة.
يتم تقييمهم خلال يومين للتأكد من الهجمة.

طرق الدراسة:

• تقييم جميع الحالات المتتالية من نكسات التصلب اللويحي التي تتطلب استشفاء أو حتى زيارة مركز مختص عند مرضى التصلب اللويحي المؤكد تشخيصهم بالاعتماد على معايير ماكدونالد McDonald⁽²⁰⁾ المقبولين في المشفيين خلال سنتي الدراسة حيث يتم استجوابهم عن الهجمات السابقة ، فالأعراض التي يصفها مريض لديه خبرة بمرضه بالسرد الراجع تعتبر هجمة وتدخل في الدراسة على أن يتم توثيقها بفحص وتقرير طبيب مختص من خلال إضبارة المريض أو تقرير خروج من المشفى أو المركز الذي راجعه المريض بتاريخ الهجمة.

- يحدد تاريخ الهجمات وتوزع على 6 فترات حسب الشهر الذي بدأت فيه الأعراض حيث يقسم مجموع الأشهر في السنتين إلى 6 أقسام:
(كانون الثاني وشباط ، آذار ونيسان ، أيار وحزيران، تموز وآب ، أيلول وتشرين الأول ،تشرين الثاني وكانون الأول)
أي أن كل قسم هو عبارة عن أربع أشهر هم كل شهرين متعاقبين مع مثيلهما في السنة التالية.

- جمع بيانات عن درجة الحرارة المحيطية (C) خلال الأشهر في سنتي الدراسة وحساب متوسط درجة الحرارة في كل فترة من فترات

معايير الاشتمال:

المرضى المشخص لديهم مرض التصلب اللويحي حسب معايير ماكدونالد ويصفون أعراض عصبية تدل على هجمات جديدة (نكسات للمرض)، على أن تعريف النكس (Relapse):⁽³⁴⁾ هو ظهور أعراض عصبية جديدة أو

تفاقم لأعراض سابقة سببتها هجمات للمرض بشروط:

- 1) تستمر أكثر من 24 ساعة.
- 2) غير متعلقة بأسباب طبية أخرى.
- 3) ألا تكون هجمات كاذبة محرصة بالحرارة.
- 4) يسبقها استقرار أو تحسن على الأقل 30 يوم.

معايير الاستبعاد:

كل ما لا يحقق الشروط السابقة .

الفرضية البحثية:

وجود توزع شهري معين لهجمات ونكسات التصلب اللويحي.

السؤال البحثي:

هل تتبع هجمات التصلب اللويحي وتيرة معينة خلال أشهر السنة.

النتائج المتوقعة:

وجود ذروات وانخفاض حدوث لهجمات التصلب اللويحي خلال أشهر السنة.

التحليل الإحصائي:

تم تبويب بيانات المرضى أفراد عينة الدراسة وهم 74 مريض سجل لديهم حدوث 104 هجمات خلال سنتي الدراسة 2013 - 2014، وإجراء التحليل الوصفي بدراسة النسب المئوية (percentage) لتوزع أفراد العينة حسب المتغيرات المدروسة، كما تم حساب معاملات (Goodness of fit , Pearson) لدراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة، وذلك على مستوى الدلالة الإحصائية 0.05، وتم إجراء ذلك من خلال البرنامج الإحصائي SPSS20.

أولاً: التوزيع التكراري لأفراد عينة البحث حسب الجنس :

النسبة المئوية	العدد	
32.4%	24	الذكور
67.6%	50	الإناث
100%	74	المجموع



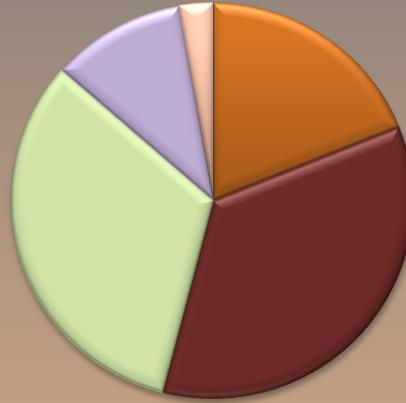


يبين جدول التوزيع التكراري لمتغير جنس المرضى أن نسبة الذكور المصابين بهجمات التصلب اللويحي في عينة الدراسة بلغت % 32 ، ونسبة الإناث كانت % 67.6 وهذا يتوافق مع ما ذكرناه سابقاً أن إصابة الإناث ضعف إصابة الذكور.

ثانياً: التوزيع التكراري لأفراد عينة البحث حسب العمر عند حدوث أول هجمة:

العمر عند حدوث أول هجمة	عدد الحالات	النسبة المئوية
10-20 سنة	14	19.5%
21-30 سنة	26	34.6%
31-40 سنة	24	32.9%
41-50 سنة	8	10.8%
أكثر من 50 سنة	2	2.2%

العمر عند بدء المرض

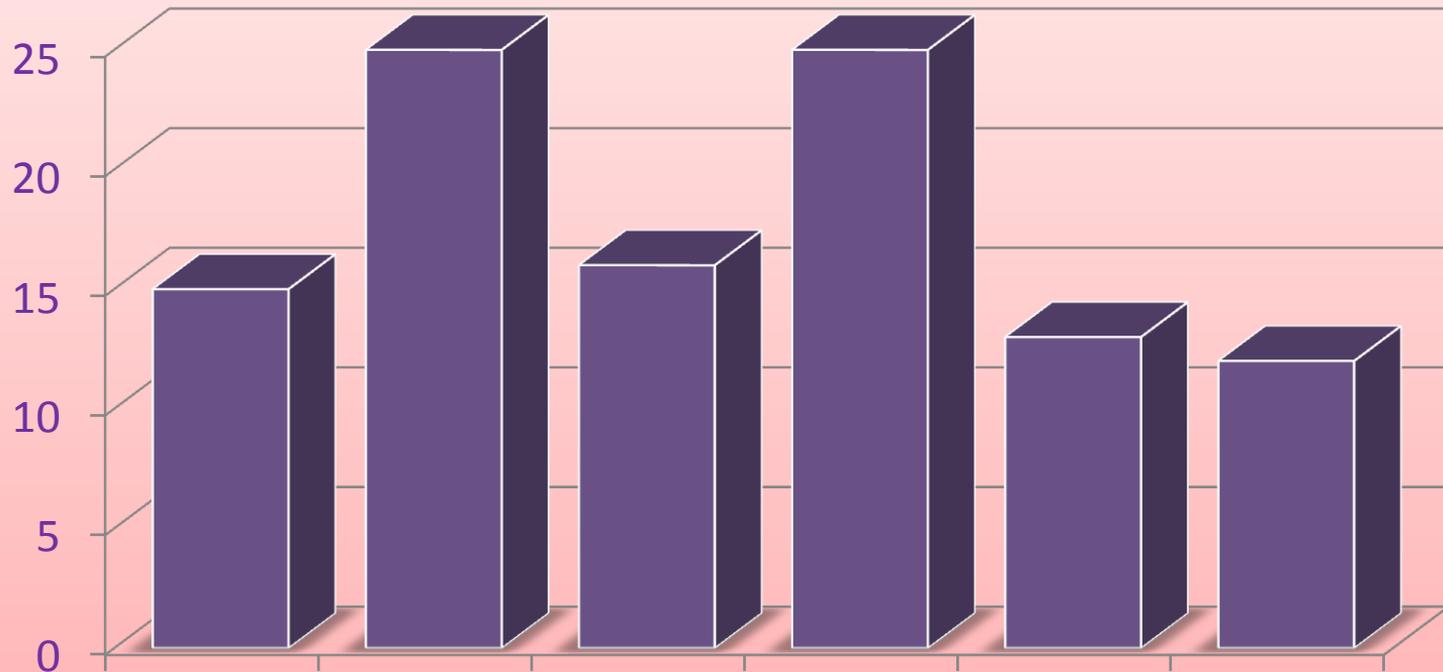


- 20-10 سنة
- 30-21 سنة
- 40-31 سنة
- 50-41 سنة
- أكثر من 50 سنة

يبين جدول التوزيع التكراري لأفراد عينة البحث حسب العمر عند حدوث أول هجمة أن 67.5% من المرضى قد بدأ المرض لديهم بعمر بين 21 و 40 سنة وهذا يتوافق مع ما ذكرناه في الجانب النظري من الدراسة بأن التصلب اللويحي غالباً ما يشخص في هذه الفئة العمرية.

ثالثا : التوزيع التكراري لهجمات التصاب
اللويحي التي سجلت في سنتي الدراسة عند
أفراد عينة البحث وذلك حسب التقسيم
المفترض لفترة الدراسة:

النسبة المئوية للهجمات حسب التقسيم المفترض لفترة الدراسة	النسبة المئوية للهجمات حسب الأشهر	عدد المرضى الإناث	عدد المرضى الذكور	عدد المرضى المصابين	عدد الهجمات	الأشهر
14.3%	5.7%	5	1	6	6	كانون الثاني
	8.6%	4	5	9	9	شباط
24.1%	13.5%	<u>10</u>	3	13	14	آذار
	10.6%	4	<u>6</u>	10	11	نيسان
13.4%	8.6%	3	6	9	9	أيار
	4.8%	3	2	5	5	حزيران
24%	15.4%	<u>11</u>	4	15	16	تموز
	8.6%	9		9	9	آب
12.4%	6.7%	4	3	7	7	أيلول
	5.7%	3	3	6	6	تشرين الأول
11.5%	4.8%	2	3	5	5	تشرين الثاني
	6.7%	<u>4</u>	2	6	7	كانون الأول
100%	100.0	50	24	74	104	Total



كانون الثاني-شباط

آذار-نيسان

أيار-حزيران

تموز-آب

أيلول-تشرين الأول

تشرين الثاني-كانون الأول

يبين جدول التوزيع التكراري للهجمات خلال أشهر السنة أنها أخذت نمط ثنائي الطور في التوزيع ، الأول في شهري آذار ونيسان بنسبة 24.1% والثاني في شهري تموز وآب بنسبة 24% ، أما بقية الأشهر فكان توزع الهجمات خلالها بنسب متقاربة وأقل من نسب الذروتين .

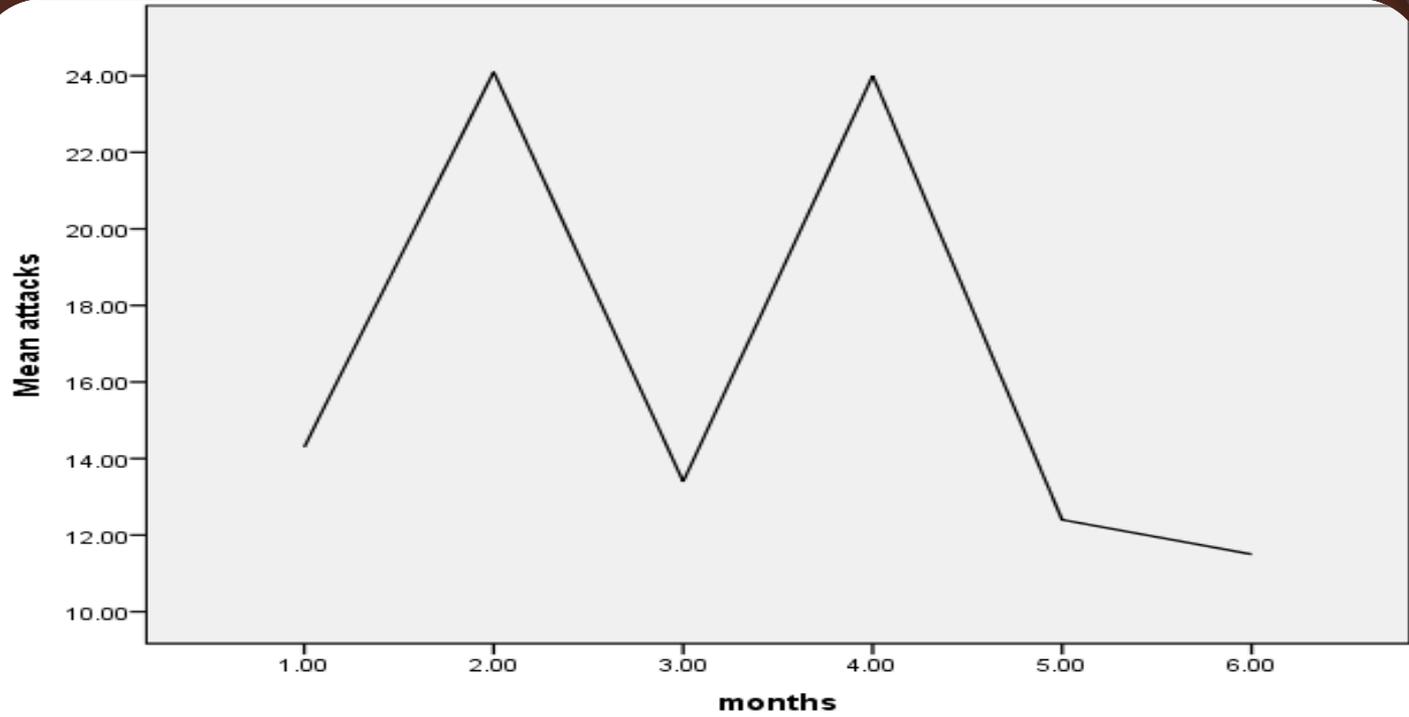
ولدعم النتيجة تم الافتراض أن الهجمات توزعت بنسبة متساوية خلال الأقسام الستة المعتمدة لفترة الدراسة (أي بنسبة 16.6% لكل شهرين) ، وتم الاعتماد على اختبار (Goodness of fit) للإجابة عن السؤال التالي :

هل يوجد توافق بين النسبة
المفترضة (16.66%) مع نسب
توزع الهجمات الناتجة في دراستنا؟



وجدنا أنه لا دلالة إحصائية على وجود توافق بين النسبة المفترضة ونسب الدراسة حيث أن ($p\text{-value} = 0.02$) أي أن توزع الهجمات خلال السنتين اختلف بين الأقسام المفترضة لفترة الدراسة وأخذ النمط ثنائي الطور الذي نتج من دراستنا .

مما يعني أنه هناك ذروات وانخفاض حدوث لهجمات التصلب اللويحي خلال أشهر السنة .



Cases weighted by attacks

Cases weighted by attacks

months

1.00 3.00 3.00 4.00 2.00 6.00

10.00

أي أن أغلب المرضى ظهرت لديهم الهجمات في شهري آذار ونيسان أكثر من باقي الأشهر ، ويليها شهري تموز وآب .

النسبة المئوية للهجمات حسب التقسيم المفترض لفترة الدراسة	النسبة المئوية للهجمات حسب الأشهر	عدد المرضى الإناث	عدد المرضى الذكور	عدد المرضى المصابين	عدد الهجمات	الأشهر
14.3%	5.7%	5	1	6	6	كانون الثاني
	8.6%	4	5	9	9	شباط
24.1%	13.5%	<u>10</u>	3	13	14	آذار
	10.6%	4	<u>6</u>	10	11	نيسان
13.4%	8.6%	3	6	9	9	أيار
	4.8%	3	2	5	5	حزيران
24%	15.4%	<u>11</u>	4	15	16	تموز
	8.6%	9		9	9	آب
12.4%	6.7%	4	3	7	7	أيلول
	5.7%	3	3	6	6	تشرين الأول
11.5%	4.8%	2	3	5	5	تشرين الثاني
	6.7%	<u>4</u>	2	6	7	كانون الأول
100%	100.0	50	24	74	104	Total

كما نلاحظ من الجدول أن عدد الهجمات في أغلب الأشهر مماثل لعدد المرضى الذين حدثت لديهم هذه الهجمات فيما عدا آذار ونيسان وتموز والتي هي من أشهر الذرى حيث يلاحظ فيها أن ثلاث حالات تكررت فيها الهجمة بنفس الشهر من السنة التالية عند نفس المريض .

ومن جهة أخرى فإن عدد الهجمات عند نفس المريض لم تتجاوز الخمس هجمات خلال سنتي الدراسة حيث توزع عدد الهجمات بين المرضى على الشكل التالي :

عدد المرضى الذكور	عدد المرضى الإناث	مجموع الهجمات	مجموع الهجمات	
16	41	16	41	هجمة واحدة خلال السننتين
4	4	8	8	هجمتين
2	4	6	12	ثلاث هجمات
1	1	4	4	أربع هجمات
1	-	5	-	خمس هجمات
24	50	39	65	المجموع

يتبين من الجدول السابق أن 39 هجمة توزعت على الذكور وعددهم 24 مريض ، 16 مريض منهم سجلت لديه هجمة واحدة خلال السننتين ومريض واحد تكررت لديه خمس هجمات خلال فترة الدراسة .

أما الإناث وعددهم 50 مريضة ظهرت لديهم 65 هجمة خلال السننتين ،الأغلب سجلت لديهن هجمة وحيدة ومريضة واحدة تكررت لديها أربع هجمات خلال السننتين .

على ذلك فإن أياً من المرضى لم يغير من مصداقية النتيجة حيث أنه لو ظهر عند أي مريض هجمة كل شهرين أي 6 هجمات أو أكثر خلال أي سنة من سنتي الدراسة لاعتبرت حالته شديدة الفوعة ولما أخذ النمط ثنائي الطور الذي ظهر في نتيجة الدراسة .

رابعاً : معدل درجات الحرارة خلال فترات الدراسة :

حصلنا على معدل درجات الحرارة في سوريا خلال أشهر سنتي الدراسة من الموقع الإلكتروني WEATHER UNDERGROUND⁽³²⁾. وقمنا بحساب وسطي درجات الحرارة حسب الفترات التي اعتمدناها في دراستنا وحاولنا بذلك الجواب عن السؤال التالي :

هل يوجد علاقة بين تواتر هجمات التصلب اللويحي ومعدل درجات الحرارة خلال أشهر السنة ؟

كانت النتائج كما يظهر الجدول التالي:-

وسطي معدل درجات الحرارة خلال فترات الدراسة	النسبة المئوية للهجمات		الأشهر
7.75 °C	14.3%	5.7%	كانون الثاني
		8.6%	شباط
14.5 °C	24.1%	13.5%	آذار
		10.6%	نيسان
22.5 °C	13.4%	8.6%	أيار
		4.8%	حزيران
27.5 °C	24%	15.4%	تموز
		8.6%	آب
21.25 °C	12.4%	6.7%	أيلول
		5.7%	تشرين الأول
10 °C	11.5%	4.8%	تشرين الثاني
		6.7%	كانون الأول

ولدراسة العلاقة بين تواتر الهجمات ومعدل درجات الحرارة خلال أشهر السنة تم استخدام معامل الارتباط (Pearson) عند مستوى أهمية قيمتها 0.05 لتحديد فيما إذا ذروتي حدوث الهجمات خلال سنتي الدراسة ترافق مع تغير معين في معدلات درجات الحرارة ، فكانت النتيجة ألا دلالة إحصائية على وجود ارتباط بين عدد الهجمات ودرجات الحرارة خلال أشهر السنة (حيث أن $p \text{ value: } 0.488$) وبالتالي لم يكن العامل الذي أدى إلى زيادة تواتر الهجمات في الأشهر الأربعة عن غيرها هو ارتفاع أو حتى انخفاض درجات الحرارة .

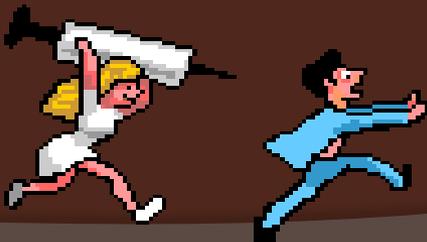
المناقشة :



تم اختيار موضوع الدراسة بناءً على الملاحظة السريرية لمرضى التصلب اللويحي بأن أغلبهم يأتون بهجمات جديدة في نفس الفترة من السنة ، فبمجرد بدء هذه الفترة يزداد عدد المرضى المراجعين للمراكز الصحية أو العيادات الخاصة بأعراض تدل على هجمة جديدة غالباً ما تحتاج استشفاء وتلقي العلاج المناسب.

وتأتي أهمية البحث من أهمية النقاط التالية:

- (1) انتشار التصلب اللويحي و إصابته للفئة العمرية الشابة كما ذكرنا .
- (2) أهمية متابعة المرضى والتقييم المستمر لحالتهم ولسير المرض لديهم.
- (3) ضرورة تمييز الهجمات الحادة والبدء بعلاجها فوراً ليستفيد المريض وتزيد احتمالية تراجع الأعراض الحادة .



4) إن تأكيد وجود تغير فصلي لتواتر هجمات
التصلب اللويحي هام من ناحيتين :
* الناحية الأولى وقائية في حال ارتبط هذا التغير
بعامل معين سواء درجات الحرارة والتعرض لأشعة
الشمس أو عوامل بيئية و فيروسية أخرى.
* والناحية الثانية علاجية، حيث أن المريض يكون
على استعداد لتلقي العلاج المناسب في الوقت المناسب
بمركز صحي جاهز مسبقاً لاستقباله.



5) لا توجد دراسات كافية في بلاد الشرق الأوسط بهذا الخصوص رغم أهمية مرض التصلب اللويحي وانتشاره فيها مقارنة بالدراسات العالمية العديدة خاصة في أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية .

مناقشة نتائج الدراسة :

كانت عينة الدراسة عبارة عن 74 مريض حدث لديهم 104 هجمات خلال سنتي 2013 و2014.

- نسبة الإناث للذكور 2:1 تقريباً وهو مشابه للنسب العالمية لتوزع المرض بين الجنسين،

- 70% من المرضى بدأ لديهم المرض بعمر بين 21 و40 سنة وهذه النسبة عالمية أيضاً خاصة للنمط الناكس الهاجع.

أما بالنسبة لموضوع البحث فقد أخذ توزع الهجمات الحادة (104 هجمة) في السنتين النمط ثنائي الطور حيث وجدنا ذروتي حدوث للهجمات الأولى في آذار ونيسان والثانية في تموز وآب ، وبالمقارنة مع الدراسات العالمية وجدنا :

نتيجة الدراسة (التوزع والتواتر الفصلي للهجمات)	عدد الهجمات	عدد المرضى	مدة الدراسة	
ذروتي حدوث :الأولى في آذار ونيسان والثانية في تموز وآب .	104	74	سنتين	دراستنا
ذروتي حدوث الأولى في أيار وحزيران والثانية في تشرين الثاني وكانون الأول.	164	96	سنتين	في إيطاليا (27)
أكثر تواتراً في الأشهر الأكثر دفئاً تموز وآب والأشهر الأشد برداً كانون الثاني وشباط .	172	34	سنة	في اليابان (30)
الحدوث الأكبر في أشهر الصيف وخاصةً ً حزيران وحدث أقل في الشتاء وخاصة كانون الأول .	-	31	5 سنوات	في إسبانيا (34)
الحدوث الأكبر في الأشهر الأكثر دفئاً وهي كانون الأول والثاني والحدوث الأقل في تشرين الأول والثاني.	820	167	سنة	في البرازيل (29)
ذروتي حدوث للهجمات في كانون الثاني ونيسان.	278	100	5 سنوات	في بغداد (35)

إن أغلب هذه الدراسات بحثت في ترافق هذا التوزيع مع معدلات درجات الحرارة خلال أشهر وفصول السنة وذكرت النتائج في تقارير الدراسات كما ذكرناها إلا أن أياً من الدراسات لم تؤكد أن ارتفاع أو انخفاض درجات الحرارة هي العامل المسبب في هذا التوزيع ولا حتى التعرض لأشعة الشمس لأنه كما رأينا أن البعض كانت لديه الذرى في أشهر الصيف والبعض الآخر في الشتاء. وذلك مشابه لما وجدناه في دراستنا من أنه لا ارتباط بين عدد الهجمات وتوزعها خلال أشهر السنة وبين التغير في معدلات درجات الحرارة زيادةً أو نقصاناً.

أما الدراسات التي بحثت في تأثير فيتامين د عند مرضى التصلب اللويحي لم يتبين فيها بشكل واضح أن التغيرات الفصلية في عيار فيتامين د تؤثر على الوظيفة المناعية للخلايا التائية بنفس التغيير .

إلا أنه من المحتمل سريراً أن يكون الانخفاض في عيار فيتامين د في المرحلة التي تسبق أشهر الذرى هو الذي يلعب دوراً في زيادة عدد الهجمات فيها.

كما أن بعض الدراسات بحثت في احتمال تورط عوامل فيروسية ولم تصل إلى نتائج تفصيلية مؤكدة إلا أنها كما ذكرنا سابقاً لاحظت تغيراً فصلياً في الإصابة الفيروسية ترافق مع تأرجح ملحوظ في التبدلات المناعية عند مرضى التصلب اللويحي .

وفي دراستنا لم يتم البحث بشكل منتظم حول حدوث إصابة فيروسية أو خمجية أخرى عند المرضى خلال سنتي الدراسة إلا أننا اشترطنا لاعتبار الهجمة عدم وجود أسباب طبية أخرى تفسر الأعراض واستبعدنا الهجمات الكاذبة المحرّضة بالترفع الحروري ولكننا لم نبحث في وجود أضداد فيروسية تدل على إصابة معينة خلال الهجمات .

و بالنسبة للعامل الآخر الذي ذكرناه سابقا وهو التغير
الفصلي لإفراز السيتوكينات الالتهابية فبالمقارنة مع النتائج
التي وصلنا إليها قد لا يفسر هذا العامل زيادة الهجمات عند
مرضانا لأنه إذا كان إنتاجها ينقص صيفاً والعلاقة طردية
بين زيادتها وبين حدوث الهجمات ، فإن ذلك لا يتوافق مع
دراستنا وبالتالي فإنه لا علاقة واضحة بين فعالية المرض
وبين إفراز الانترفيرون طبعاً إذا كان نظمه السنوي لا
يختلف لدينا عما وجد في الدراسات العالمية التي اهتمت بهذا
المجال ، الأمر الذي لم نثبته طبعاً في دراستنا.

كل ذلك يعيدنا إلى ما ذكرنا في بداية البحث حول وجود عدة عوامل مؤهبة لبدء الحثية الالتهابية عند مرضى التصلب اللويحي ، فقد تكون بيئية أو جغرافية أو فيروسية أو جينية تلعب دوراً في حدوث المرض بدايةً ثم لها دور في تكرر هجمات وانتكاسات المرض خلال سيره.

الخلاصة:

يوجد ذروات وانخفاض
لحدوث هجمات التصلب
اللويحي خلال السنة عند
المرضى المشخصين في
بلدنا.

التوصيات:

- 1) وضع برامج مراقبة صحية لمرضى التصلب اللويحي حسب الأشهر المتوقعة للهجمات، مما يمكن من كشف الهجمات باكراً وعلاجها في الوقت المناسب .
- 2) دعم نتائج هذه الدراسة بدراسات أخرى أوسع وأطول مدة تساعد في تحري عوامل أخرى مرتبطة بالهجمات (مثل الجنس، الإصابة الفيروسية، عيار فيتامين د، الوظيفة المناعية).
- 3) إجراء دراسات تداخلية لبحث فائدة إعطاء فيتامين د وقائياً (36) أو تلقي لقاحات معينة تقي من الإصابة الفيروسية خلال الفترات الذروية للهجمات أو حتى إمكانية الوقاية بالستيروئيدات قبل حدوث الهجمات وظهور الأعراض.

المراجع :

1. Rowland, Lewis P.; Pedley, Timothy A.: *Merritt's Neurology, 12th Edition*. Copyright ©2010 Lippincott Williams & Wilkins.
2. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71:129.
3. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010; 9 :520.
4. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T- cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol* 2004; 61:1613.
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372 : 1502.
6. Roach ES. Is multiple sclerosis an autoimmune disorder? *Arch Neurol* 2004; 61: 1615.
7. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med* 2007; 13: 1173.
8. Rudick RA, Whitaker JN. Cerebrospinal fluid tests for multiple sclerosis. *Neurology/Neurosurgery Update Series, Scheinberg P (Ed), CPEC, Princeton, NJ 1987. Vol 7, p.1.*

- 9.** Mclean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patient with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic application. *Brain* 1990; 113 (pt 5) :1269.
- 10.** Zhang J, Marcovic- Plese S, Lacet B, et al. Increased frequency of interleukin 2- responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 1994; 179: 973.
- 11.** Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201:233.
- 12.** Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, et al. Interleukin-17 production in Central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis .*Am J Pathol* 2008;172:146.
- 13.** Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple Sclerosis. *Nat Genet* 2005; 37:1108.
- 14.** International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, et al .Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007; 357:851
- 15.** Steinman L. Multiple sclerosis. Presenting an odd autoantigen. *Nature* 1995; 375: 739.

- 16.** Jorge Correale, María Cécica Ysraelit, María Inés Gaitán. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *OXFORD Journals*.2009: 1146-1160.
- 17.** Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*2010; 9: 599–612.
- 18.** Munger KL, Zhang SM, O’Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60–65.
- 19.** Christian Confavreux, Hans Lassmann, Ian McDonald, David Miller, John Noseworthy, Kenneth Smith, Hartmut Wekerle : *McAlpine’s Multiple Sclerosis* ,Fourth Edition . Copyright ©2006.
- 20.** Polman, CH, Reingold, SC, Edan, G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "**McDonald criteria**". *Ann Neurol* 2005; 58:840. Copyright© 2005 American Neurological Association .
- 21.** Manfredini R, Manfredini F, Boari B, Bergami E, Mari E, Gamberini S, Salmi R, Gallerani M: Seasonal and weekly patterns of hospital admissions for nonfatal and fatal myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2009,27(9):1097-1103.

- 22.** Manfredini R, Boari B, Manfredini F, Salmi R, Bossone E, Fabbri D, Contato E, Mascoli F, Gallerani M: Seasonal variation in occurrence of aortic diseases: the database of hospital discharge data of the Emilia-Romagna region, Italy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008, 135(2):442-444.
- 23.** Manfredini R, Manfredini F, Boari B, Malagoni AM, Gamberini S, Salmi R, Gallerani M: Temporal patterns of hospital admissions for transient ischemic attack. A retrospective population-based study in the Emilia-Romagna region of Italy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010, 16(2):153-160.
- 24.** Harmatz MG, Well AD, Overtree CE, Kawamura KY, Rosal M, Ockene IS: Seasonal variation of depression and other moods: a longitudinal approach. Department of Psychology, University of Massachusetts at Amherst, 01003, USA. *J Biol Rhythms*. 2000 Aug;15(4):344-50.
- 25.** Tsementzis, S. A.; Kennet, R. P.; Hitchcock, E. R.; Gill, J. S.; Beevers, D. G.; (1991). "Seasonal variation of cerebrovascular diseases." *Acta Neurochirurgica* 111 (3-4): 80-83. <http://hdl.handle.net/2027.42/41646>.
- 26.** Spelman T1, Gray O, Trojano M, Petersen T, Izquierdo G, Lugaresi A, Hupperts R, Bergamaschi R, Duquette P, Grammond P, Giuliani G, Boz C, Verheul F, Oreja-Guevara C, Barnett M, Grand'Maison F, Edite Rio M, Lechner-Scott J, Van Pesch V, Fernandez Bolanos R, Flechter S, Den Braber-Moerland L, Iuliano G, Amato MP, Slee M, Cristiano E, Saladino ML, Paine M, Vella N, Kasa K, Deri N, Herbert J, Moore F, Petkovska-Boskova T, Alroughani R, Savino A, Shaw C, Vucic S, Santiago V, Bacile EA, Skromne E, Poehlau D, Cabrera-Gomez JA, Lucas R, Butzkueven H. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann Neurol*. 2014 Dec;76(6):880-90

- 27.** Fabrizio Salvi, Ilaria Bartolomei, Michael H Smolensky, Angelo Lorusso, Elena Barbarossa, Anna Maria Malagoni, Paolo Zamboni, Roberto Manfredini . A seasonal periodicity in relapses of multiple Sclerosis. A single-center, population-based, preliminary study conducted in Bologna, Italy. Salvi et al. *BMC Neurology* 2010, 10:105 <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/10/105>.
- 28.** Meier, PhD, K.E. Balashov, MD, B. Healy, PhD, H.L. Weiner, MD and C.R.G. Guttmann, MD.
From the Center for Neurological Imaging (D.S.M., C.R.G.G.), Brigham & Women's Hospital, Boston, MA; Robert Wood Johnson Medical School (K.E.B.), New Brunswick, NJ; and Partners Multiple Sclerosis Center (B.H., H.L.W.), Brigham & Women's and Massachusetts General Hospitals, Boston, MA. Seasonal Pattern Is Seen in MS Patients. Study Shows Increase in Brain Lesions in Spring and Summer. *Neurology* August 31, 2010 vol. 75 no. 9 799-806.
- 29.** A. Damasceno, L. Deus-Silva, B. Damasceno (Campinas, BR).
Seasonal variation of multiple sclerosis relapses in Brazil.
26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) &
15th Annual Conference of Rehabilitation in MS (RIMS). October 14, 2010
- 30.** G. Ogawa. H. Mochizuki . M. Kanzaki . K. Kaida . K. Motoyoshi . K. Kamakura. Seasonal variation of multiple sclerosis exacerbations in Japan. Received: 27 July 2003 / Accepted in revised form: 30 October 2003.

31. J. Killestein, MD; M.H.G. Rep, PhD; J.F. Meilof, MD, PhD; H.J. Adèr, PhD; B.M.J. Uitdehaag, MD, PhD; F. Barkhof, MD, PhD; R.A.W. van Lier, MD, PhD; and C.H. Polman, MD, PhD.

Seasonal variation in immune measurements and MRI markers of disease activity in MS. *NEUROLOGY* 2002;58:1077–1080

32. {WEATHER UNDERGROUND} . <http://www.wunderground.com>.

33. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001, 50(1):121-127.

34: Abelia-Corral J, Prieto JM , Danena-Bolano D, Iglesias-Gomez S, Nova-Garcia M, Lema M. Seasonal variations in the outbreaks in patients with multiple sclerosis.Servicio de Neurologia, Hospital Clinico Univeitario de Santiago de Compostela, A coruna, Spain.
Rey Neurol. 2005 Apr 1-15;40(7):394-6.

- 35.** Kawther M Jabur 3. Maral F. Thabit 1, Dr.Akram M. Al Mahdawi.
Seasonal Variation Effect on Multiple Sclerosis Activity in Patients
Attending Multiple Sclerosis Clinic in Baghdad Teaching Hospital.
IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) e-ISSN: 2279-0853,
p- ISSN: 2279-0861. Volume 7 Issue 3 (May.- Jun. 2013), PP 26-31.
- 36.** Kassandra I Munger, Alberto Ascherio.
Prevention and treatment of MS: studying the effects of vitamin D.
Multiple Sclerosis Journal.2011,vol.17, no.12 1405-1411.

شكراً لإصنافكم

