

Efficacy of Oral Vitamin D Therapy in Patients with Plaque Psoriasis and its Effect on Blood Calcium Levels

Dr. Roula baddour^{*}
Dr. Yousef Zrek^{**}
Marah Aldali^{***} 

(Received 19 / 1 / 2025. Accepted 10 / 4 / 2025)

□ ABSTRACT □

Background: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease mediated by T cells. Recently, many studies have reported the important role of vitamin d in the pathogenesis and treatment of the disease.

Objective: The effect of oral vitamin d treatment in plaque psoriasis patient on blood calcium levels.

Methods: A study was conducted on 50 patients who were given vitamin D at a dose of 60,000 IU every two weeks for 6 months. Serum vitamin levels and calcium were measured. The disease was evaluated clinically using the psoriasis area and severity index.

Results: Our study showed the following results: The level of the vitamin in the serum increased after 3 and 6 months (average vitamin D 17.2 - + 5.3, and after 3 and 6 months 24.15 - + 4.5 and 40.1 - + 10.8, respectively) in addition to clinical improvement with a decrease in the PASI index after 3 and 6 months (average PASI 8.6 - +3.2 and after 3 and 6 months 6.1 - +2.5 and 3.7 - +2.8 respectively). The results also showed a positive relationship with increased calcium (but it remained within the normal level) and no significant side effects were recorded.

Conclusion: Oral vitamin D supplementation in patients with psoriasis increased the serum vitamin D level and significantly improved the treatment outcome without an increase in blood calcium level above normal limit.

Keywords: psoriasis, serum levels of vitamin, Therapy.

Copyright  :Tishreen University journal-Syria· The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* Professor - Department of Dermatology and Venerology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

** Assistant Professor - Department of Laboratory, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

*** PhD Student - Department of Dermatology and Venerology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

فعالية العلاج بفيتامين د الفموي عند مرضى الصداف اللويحي وتأثيره على مستوى كالسيوم الدم

د. رولا بدور*

د. يوسف زريق**

مرح الدالي***

(تاريخ الإيداع 19 / 1 / 2025. قبل للنشر في 10 / 4 / 2025)

□ ملخص □

المقدمة: الصداف مرض جلدي التهابي مزمن متواسط بالخلايا التائية. مؤخراً، نكرت العديد من الدراسات دوراً هاماً لفيتامين د في إمراضية المرض وعلاجه.

الهدف: دراسة فعالية العلاج بفيتامين د الفموي عند مرضى الصداف اللويحي وتأثيره على مستوى كالسيوم الدم.
المواد والطرق: شملت الدراسة 50 مريض تم إعطاؤهم فيتامين د فموياً بجرعة 60 ألف وحدة دولية كل أسبوعين ولمدة 6 أشهر. تم قياس مستوى الفيتامين في المصل والكالسيوم. تم تقييم المرض سريرياً باستخدام مشعر مساحة وشدة الصداف PASI.

النتائج: أبدت دراستنا النتائج التالية: مستوى الفيتامين في المصل زاد بعد 3 و6 أشهر (متوسط فيتامين د +5.3-17.2 وبعد 3 و6 أشهر +4.5-24.15 و+10.8-40.1 على التوالي) إضافة إلى تحسن سريري بانخفاض مشعر ال PASI بعد 3 و6 أشهر (متوسط ال PASI +3.2-8.6 وبعد 3 و6 أشهر +2.5-6.1 و +2.8-3.7 على التوالي). كما أظهرت النتائج علاقة إيجابية بين ارتفاع فيتامين د وازدياد الكالسيوم (لكنه بقي ضمن المستوى الطبيعي)، ولم تسجل آثار جانبية هامة.

الخلاصة: إن إعطاء فيتامين د الفموي عند مرضى الصداف يزيد من مستوى فيتامين د في المصل، ويحسن من الحالة السريرية بانخفاض ال PASI لديهم دون زيادة في مستوى كلس الدم فوق المستوى الطبيعي.

الكلمات المفتاحية: الصداف، مستوى فيتامين د في المصل، العلاج.

مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04



حقوق النشر

* أستاذ - قسم الأمراض الجلدية والزهرية، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.
** مدرس - قسم الطب المخبري، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.
*** طالبة دكتوراه - قسم الأمراض الجلدية والزهرية، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.

مقدمة:

الصداف هو مرض جلدي التهابي له استعداد وراثي قوي وسمات مرضية مناعية ذاتية والإصابة به طويلة الأمد. يرتبط المرض بأمراض أخرى مثل اعتلال المفاصل الصدافي، والأمراض النفسية، وأمراض القلب والأوعية الدموية والأمراض الكبدية [1,2].

إن السيتوكينات المنتجة من Th1 مثل IL-12 وIFN- γ وTNF- α هي السائدة في الآفات الصدفية. كما يتم إنتاج IFN- γ بواسطة كل من الخلايا التائية CD4+ وCD8+، وقد يكون ال cytokine الرئيسي في الصدف حيث يمكن إحداث الآفات عن طريق الحقن داخل الجلد بـ IFN- γ . [3]

يمكن للخلايا التغصنية (DCs) والكيراتينية أيضًا إنتاج كميات كبيرة من cytokines و chemokines الأخرى، وبالتالي يمكن لـ IFN- γ وTNF- α تحريض الخلايا الكيراتينية على إنتاج IL-6 وIL-7 وIL-8 وIL-12 وIL-15 وIL-18 وTNF- α والعديد من السيتوكينات وعوامل النمو الأخرى [3].

يتم تصنيع فيتامين D بشكل طبيعي في الجلد عبر التعرض للأشعة فوق البنفسجية الشمسية UV-B. لا يمكن للمرء أن يصنع فيتامين D من التعرض للأشعة فوق البنفسجية إلا عندما يكون ظله أقصر من طولها، سواء حسب الموسم أو حسب الوقت من اليوم. يبلغ تركيز 25(OH)D في الشتاء في غياب UV-B تقريباً 50-70% من قيم الذروة في الصيف [4].

إن دور فيتامين D كمنظم رئيسي لوظائف الجلد معقد للغاية حيث تنقسم الخلايا الجذعية داخل الطبقة القاعدية، وتهاجر تدريجياً إلى الأعلى عبر البشرة، حيث تتمايز وتتدرج لتكوين طبقة الحاجز البشري، وتعتبر عملية تمايز البشرة معقدة ومتسلسلة وخاضعة لسيطرة صارمة. [4]

يقع طليعة فيتامين D (Pre-VitD) أي 7-dihydrocholesterol في أغشية الخلايا الكيراتينية للطبقة القاعدية والشائكة من البشرة [4].

ومن خلال تفاعل كيميائي ضوئي بفعل الأشعة فوق البنفسجية UV-B (بطول الموجة بين 290-315 nanometer)، يتم تكسير الحلقة B من 7-dihydrocholesterol لتكوين فيتامين D3 أو Cholecalciferol، والذي يتم تحويله أولاً إلى 25-dihydroxy vit D (25OHD) بواسطة إنزيمات CYP27A1 وCYP2R1 ثم إلى 1,25-dihydroxy vit D (1,25(OH)D أو calcitriol) وهو الشكل النشط لفيتامين D، بواسطة CYP27B1 [4].

ينظم الشكل النشط لفيتامين D ومستقبلته تمايز وانتشار الخلايا الكيراتينية، وتوازن الجهاز المناعي الجلدي والموت الخلوي المبرمج، وقد ثبت أن 1,25 (OH)D له تأثير مضاد لتكاثر الخلايا الكيراتينية. [4]

يعمل الشكل النشط لفيتامين D3، 1,25-ثنائي هيدروكسي فيتامين D3 (1,25(OH)2D3)، كهرمون غدي صماوي يحافظ في المقام الأول على مستويات الكالسيوم والفوسفور في التوازن الشاردي البلازمي، وكذلك يظهر 1,25(OH)2D3 المصنع داخلياً تأثيرات نظير صماوية تعتبر مهمة للتمايز الجلدي والاستجابة المناعية الفطرية [5].

أهمية البحث وأهدافه:

تأتي أهمية البحث من وجود العديد من الدراسات العالمية الحديثة التي أظهرت انخفاض المستويات المصلية لفيتامين د لدى مرضى الصدف (6)(7)(8)، وبالتالي فقد يكون لتعويضه فموياً دور في علاج هذا المرض أو تخفيف شدته مما قد

يجعله علاجاً مقترحاً لمرض الصدف أو داعمًا للعلاجات التقليدية الأخرى. بالمقابل إن ارتفاع مستوى فيتامين د بعد تعويضه فموياً عند مرضى الصدف الذين لديهم نقص في مستوياته قد يصحبه ارتفاع بمستوى كالسيوم الدم (9) مما قد يؤثر بشكل سلبي على الصحة العامة بسبب الآثار السيئة المعروفة لارتفاع الكالسيوم وبالتالي تأتي أهمية البحث من دراسة هذه الآثار في حال وجودها أو عدمها.

هدف البحث:

دراسة فعالية العلاج بفيتامين د الفموي عند مرضى الصدف اللويحي وتأثيره على مستوى كالسيوم الدم.

طرائق البحث ومواده:

نوع الدراسة: دراسة قبل وبعد Before & After study

عينة البحث: تكونت العينة المدروسة من مراجعي مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الممتدة بين عامي 2021-2023 ممن تنطبق عليهم شروط الدراسة وبلغ عددهم 50 مريض.

معايير القبول: مرضى الصدف اللويحي ممن أعمارهم فوق 18 سنة ولديهم مستويات مصلية منخفضة لفيتامين د (أي أن جميع المرضى الذين تم قبولهم في الدراسة لديهم مستويات مصلية من فيتامين د ناقصة أو ناقصة جداً وتم استبعاد المرضى الذين لديهم مستويات مصلية كافية أو سمية من فيتامين د.

المستويات المصلية لفيتامين د:

ناقص جداً	deficiency	< 20 ng/ml
ناقص	insufficiency	21-29ng/ml
كفاية	sufficiency	30-100ng/ml
سمية	toxicity	>100ng/ml

معايير الاستبعاد:

- الصدف البثري والأحمرية الصدفية
- مرضى القصور الكلوي والكبدى
- المرضى الذين لديهم سوء امتصاص
- مرضى ارتفاع الكالسيوم
- المرضى الذين يعانون في سوابقهم من حصيات كلوية
- ارتفاع هرمون جارات الدرق
- المرضى غير المؤهلين
- الحوامل والمرضعات
- من يتناولون مثبطات المناعة
- من يتناولون أدوية معينة مثل التيازيدات أو مضادات الصرع أو مضادات التخثر أو بيفوسفونات.
- من يتناولون فيتامين د حالياً أو خلال الشهرين السابقين بجرعة أكبر من 1000 وحدة دولية في اليوم.

- من يخضعون للعلاج بالأشعة فوق البنفسجية حالياً أو خلال شهر سابق.
- تم فحص المرضى ووضع التشخيص وأخذ الموافقة المستتيرة لدخولهم في الخطة العلاجية. تم حساب مشعر شدة ومساحة الصدف PASI وتقسيمه كالتالي:
- مشعر شدة ومساحة الصدف PASI: [8]
- PASI أقل من 7 صدف خفيف
- PASI بين 7-12 صدف متوسط الشدة
- PASI فوق 12 صدف شديد
- تقييم مشعر شدة ومساحة الصدف PASI حسب نسبة التحسن:
- 0 (عدم تحسن)
- 1+ (تحسن خفيف في مشعر الصدف حتى 25%)
- 2+ (تحسن متوسط بين 26 إلى 50%)
- 3+ (تحسن ملحوظ بين 51 إلى 75%)
- 4+ (تحسن أكثر من 75% إلى الشفاء)
- تم إجراء التحاليل التالية:
- معايرة فيتامين د: تمت معايرته قبل العلاج وتم قبول المرضى الذين فقط لديهم مستويات مصلية ناقصة أو ناقصة جداً من فيتامين د وتم إعادة التقييم بعد 3 و6 أشهر.
- معايرة كالسيوم الدم: تمت معايرته قبل البدء بالعلاج وتم استبعاد المرضى الذين لديهم مستويات فوق الطبيعي وقبول من لديهم مستويات مصلية طبيعية أو منخفضة وإعادة التقييم بعد 3 و6 أشهر.
- المستوى المصلي لكالسيوم الدم الطبيعي: 9-11 mg/dl
- تم استجواب المرضى حول المعلومات التالية: العمر، الجنس، مدة المرض، أدوية وعلاجات حالية أو سابقة.
- تم التقييم في اللقاء الأول قبل بدء العلاج من حيث مستوى فيتامين د ومستوى كلس الدم وشدة المرض حسب ال PASI ثم بعد 3 أشهر ثم بعد 6 أشهر.
- تم التعويض عند المرضى بجرعة 120 ألف وحدة دولية شهرياً (60 ألف وحدة دولية كل أسبوعين) ولمدة ستة أشهر (حيث تم التعويض عند جميع مرضى العينة الذين لديهم مستويات مصلية ناقصة أو ناقصة جداً من فيتامين د).
- تمت متابعة المرضى والتقييم في كل زيارة حول وجود أية آثار جانبية مثل العطش والإمساك والغثيان والإقياء.
- تم التواصل الدائم مع المرضى في حال وجود أعراض أكثر خطورة مثل اضطراب نظم القلب ونقص الشهية وفقدان الوزن والبوال

النتائج والمناقشة:

التوصيف الاحصائي لتوزع العينة حسب جنس المريض:

الجدول (1): التوصيف الاحصائي حسب جنس المريض					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	انثى	26	52.0	52.0	52.0
	ذكر	24	48.0	48.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	

يوضح الجدول (1) التوصيف الاحصائي للعينة حسب الجنس (ذكر، أنثى) حيث كانت الغالبية من المصابين من الاناث حيث بلغ عدد المريضات الاناث 26 مريضة بنسبة 52%، وكان عدد المرضى الذكور 24 مريض بنسبة 48%، وهذا ما يشير إلى تقارب النسب حسب الجنس في العينة المدروسة.

توزع العينة حسب عمر المريض:

الجدول (2): توزع العينة حسب عمر المريض					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	اقل أو سنة 25	9	18.0	18.0	18.0
	26-35	15	30.0	30.0	48.0
	36-45	6	12.0	12.0	60.0
	46-55	11	22.0	22.0	82.0
	سنة 55 من أكبر	9	18.0	18.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	

يوضح الجدول (2) توزع العينة حسب عمر المرضى، حيث كان العدد الأكبر من المرضى بأعمار تتراوح بين 26-35 سنة بنسبة 30% في حين أن النسبة الأصغر من العينة كانت أعمارهم تتراوح بين 36-45 سنة بنسبة 12%، كما كانت نسبة أفراد العينة التي تقل عن 36 سنة 48% في حين أن من يزيد عن 35 نسبتهم 52% وهذا ما يشير الى نوع من التوازن في أعمار مفردات العينة.

توزع العينة حسب مدة المرض:

الجدول (3): توزع العينة حسب مدة المرض					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	سنة او أقل	17	34.0	34.0	34.0
	2-4	13	26.0	26.0	60.0
	5-7	4	8.0	8.0	68.0
	8-10	5	10.0	10.0	78.0
	11 سنة وما فوق	11	22.0	22.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	

يوضح الجدول (3) توزع العينة حسب مدة المرض، إذ كانت النسبة الأكبر من أفراد العينة ممن كانت مدة إصابتهم سنة وما دون وبلغ عددهم 17 مريضاً بنسبة 34%، في حين أن النسبة الأقل كانت ممن تراوحت مدة إصابتهم بين 5 و7 سنوات وبلغ عددهم 4 مرضى بنسبة 8%، ومن الجدول كانت نسبة المرضى الذين لم تتجاوز مدة إصابتهم 4 سنوات 60% من إجمالي العينة، في حين كانت نسبة المرضى الذين تجاوزت مدة المرض لديهم أربع سنوات 40% من إجمالي العينة.

العلاقة بين مستوى فيتامين د ومستوى الكالسيوم قبل العلاج:

الجدول (4): العلاقة بين مستوى فيتامين د و مستوى الكالسيوم قبل العلاج					
		مستوى الكالسيوم	Total	P value	
مستوى الفيتامين قبل العلاج	ناقص جداً	Count	33	0.07	
		% of Total	66.0%		
	ناقص	Count	17		
		% of Total	34.0%		

يوضح الجدول (4) نلاحظ أن النسبة الأكبر من المرضى الذين لديهم مستوى الفيتامين ناقص جداً قبل العلاج لديهم في نفس الوقت مستوى كالسيوم طبيعي بنسبة 42% من إجمالي العينة، وكانت قيمة p value تساوي 0.07 وهي أكبر من 0.05 مما يعني عدم وجود علاقة بين مستوى الكالسيوم ومستوى الفيتامين قبل بداية العلاج.

العلاقة بين مستوى فيتامين د و ال PASI قبل العلاج:

الجدول (5): العلاقة بين مستوى فيتامين د و ال PASI قبل العلاج						
		شدة الإصابة حسب ال PASI	Total	P value		
مستوى الفيتامين قبل العلاج	ناقص جداً	Count	33	0.135		
		% of Total	66.0%			
	ناقص	Count	17			
		% of Total	34.0%			

يوضح الجدول (5) نلاحظ أن النسبة الأكبر من المرضى الذين لديهم مستوى الفيتامين ناقص جداً قبل العلاج لديهم في نفس الوقت شدة الإصابة متوسطة بنسبة 32% من إجمالي العينة، وكانت قيمة p value تساوي 0.135 وهي أكبر من 0.05 مما يعني عدم وجود علاقة بين شدة الإصابة ومستوى الفيتامين قبل بداية العلاج.

دراسة تغيرات قيم فيتامين د خلال العلاج:

من أجل اختبار هذه الفرضية تم الاعتماد على اختبار ANOVA وفق الآتي:

الجدول (6): ANOVA تغيرات قيم فيتامين د خلال العلاج					
vita					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	13719.923	2	6859.962	122.658	.000
Within Groups	8221.327	147	55.927		
Total	21941.250	149			

يوضح الجدول (6) كانت قيمة sig (احتمال الدلالة/ p value) تساوي 0.000 وهي أصغر من 0.05 مما يعني وجود فروق هامة بين متوسط قيمة فيتامين د بين فترات العلاج (الفحص الأولي/قبل بداية العلاج/، بعد ثلاثة أشهر، بعد 6 أشهر).

ملاحظة: الجدول (6) و(7) لتأكيد النتائج إحصائياً ويمكن الاستغناء عنهما والاكتفاء بالجدول (8).

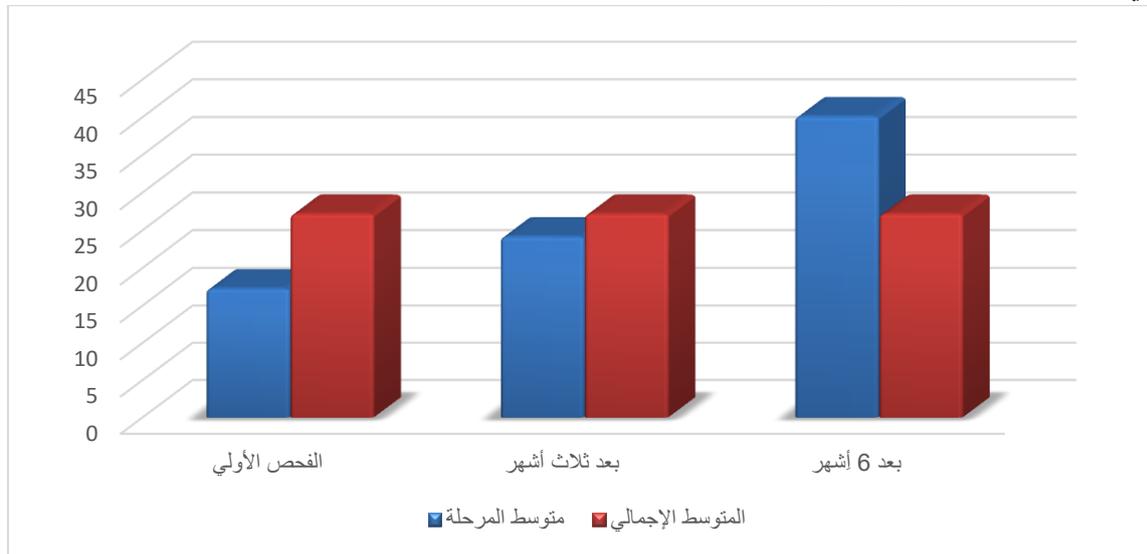
الجدول (7): Multiple Comparisons تغيرات قيم فيتامين د خلال العلاج						
Dependent Variable: vita						
LSD						
مدة العلاج (I)	مدة العلاج (J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
الفحص الأولي (قبل العلاج)	بعد ثلاثة أشهر	-6.88420 [*]	1.49569	.000	-9.8400	-3.9284
	بعد 6 أشهر	-22.83420 [*]	1.49569	.000	-25.7900	-19.8784
بعد ثلاثة أشهر	الفحص الأولي (قبل العلاج)	6.88420 [*]	1.49569	.000	3.9284	9.8400
	بعد 6 أشهر	-15.95000 [*]	1.49569	.000	-18.9058	-12.9942
بعد 6 أشهر	الفحص الأولي (قبل العلاج)	22.83420 [*]	1.49569	.000	19.8784	25.7900
	بعد ثلاثة أشهر	15.95000 [*]	1.49569	.000	12.9942	18.9058

* . The mean difference is significant at the 0.05 level.

يوضح الجدول (7) الذي يظهر المقارنات المتعددة بين متوسطات قيم فيتامين د بين فترات العلاج، كانت قيمة sig (احتمال الدلالة /p value) والمقابلة للفحص الأولي (قبل العلاج) تساوي 0.000 وهي أصغر من 0.05 مما يعني وجود فروق هامة بين متوسط قيم فيتامين د لدى الفحص الأولي (قبل العلاج) وبعد ثلاثة أشهر من العلاج، ومن الجدول (8) الذي تظهر فيه متوسطات قيم فيتامين د خلال فترات العلاج كان متوسط فيتامين د عند الفحص الأولي (قبل العلاج) يساوي 17.26 وكانت قيمة متوسط فيتامين د بعد ثلاثة أشهر من العلاج تساوي 24.15 ما يعني زيادة متوسط فيتامين د خلال فترة العلاج الأولى، ومن الجدول (7) كانت قيمة احتمال الدلالة المقابلة للفحص الأولي (قبل العلاج) وبعد 6 أشهر من العلاج تساوي 0.000 وهي أصغر من 0.05 ما يعني وجود فروق هامة بين متوسط قيم فيتامين د بين الفترة ما قبل العلاج وبعد 6 أشهر حيث كانت قيمة المتوسط بعد 6 أشهر تساوي 40.10 وهي تزيد عن متوسط قيمة الفيتامين قبل العلاج 17.26 ما يعني زيادة قيمة المتوسط مع زيادة فترة العلاج. ومن ناحية أخرى من الجدول (7) كانت قيمة sig (احتمال الدلالة /p value) المقابلة للمرحلة الثانية بعد 3 أشهر من العلاج و المرحلة الثالثة بعد 6 أشهر من العلاج) تساوي 0.000 وهي أصغر من 0.05 مما يعني وجود فروق هامة بين متوسط قيم فيتامين د بين المرحلة الثانية (العلاج بعد 3 أشهر) والمرحلة الأخيرة (بعد 6 أشهر)، وهذا ما يظهر في الجدول (8) حيث كانت قيمة متوسط الفيتامين بعد 3 أشهر من العلاج تساوي 24.15 في حين كانت بعد 6 أشهر من العلاج تساوي 40.10 وهذا ما يعني زيادة في قيم الفيتامين مع تزايد فترة العلاج، وبالنهاية يمكن القول أن فيتامين د يتزايد مع العلاج.

الجدول (8): Descriptives: تغيرات قيم فيتامين د خلال العلاج								
Vita								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
الفحص الأولي (قبل العلاج)	50	17.26	5.32024	.75240	15.7538	18.7778	10.1	26.4
بعد ثلاثة أشهر	50	24.15	4.55874	.64470	22.8544	25.4456	12.5	29.6
بعد 6 أشهر	50	40.10	10.89473	1.540	37.0038	43.1962	10.0	62.8
Total	150	27.17	12.13494	.99081	25.2141	29.1298	10.0	62.8

يوضح الجدول (8) يظهر أن متوسط قيمة فيتامين د في المرحلة الأولى (الفحص الأولي) يساوي 17.265 وقد ارتفع إلى 24.15 في المرحلة الثانية (بعد 3 أشهر) ثم ارتفع مجدداً إلى 40.10 في المرحلة الثالثة (بعد 6 أشهر) وهذا ما يعني أن فيتامين د يزداد مع العلاج.



الشكل (1): مقارنة بين متوسط قيم فيتامين د في كل مرحلة من مراحل العلاج والمتوسط الإجمالي لكل العينة خلال فترة العلاج

يوضح الشكل (1) مقارنة بين متوسط قيم فيتامين د في كل مرحلة من مراحل العلاج والمتوسط الإجمالي لقيمة فيتامين د لكل العينة خلال فترة العلاج، حيث يظهر بداية تزايد مستوى فيتامين د بشكل مرحلي مع العلاج. ويمكن أن نلاحظ أن متوسط قيمة فيتامين د في المرحلة الأولى (الفحص الأولي) والمرحلة الثانية (بعد 3 أشهر) كانت أقل من المتوسط الإجمالي خلال فترة العلاج (خلال 6 أشهر)، في حين كان متوسط قيمة فيتامين د في نهاية المرحلة الثالثة من العلاج (بعد 6 أشهر) أكبر من المتوسط الإجمالي لقيمة فيتامين د لكل العينة خلال مراحل العلاج وهذا يدل على أن قيمة فيتامين د تزداد بشكل متواتر خلال مراحل العلاج ليكون التزايد في أعلى مستوى له خلال المرحلة الأخيرة من العلاج.

دراسة تغيرات قيم الكالسيوم خلال مراحل العلاج:

من أجل اختبار هذه الفرضية تم الاعتماد على اختبار one way ANOVA وكانت النتائج على الشكل الآتي:

الجدول (9): ANOVA تغيرات قيم الكالسيوم خلال مراحل العلاج					
Ca					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	46.116	2	23.058	89.560	.000
Within Groups	37.846	147	.257		
Total	83.962	149			

يوضح الجدول (9) كانت قيمة احتمال الدلالة sig (p-value) تساوي 0.000 وهي أصغر من 0.05 مما يعني وجود فروق هامة بين متوسط قيم مستويات الكالسيوم خلال فترات العلاج (قبل العلاج وبعد 3 أشهر و6 أشهر).

ملاحظة: الجدول (9) و(10) لتأكيد النتائج احصائياً ويمكن الاستغناء عنهما والاكتفاء بالجدول (11) الذي يظهر قيم الكالسيوم قبل العلاج وبعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر كمتوسط حسابي وانحراف معياري وقيمة أدنى وقيمة أعلى.

الجدول (10): Multiple Comparisons تغيرات قيم الكالسيوم خلال مراحل العلاج						
Dependent Variable: Ca						
LSD						
مدة العلاج (I)	مدة العلاج (J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
قبل العلاج	بعد ثلاثة أشهر	-.78800*	.10148	.000	-.9885	-.5875
	بعد 6 أشهر	-1.35200*	.10148	.000	-1.5525	-1.1515
بعد ثلاثة أشهر	قبل العلاج	.78800*	.10148	.000	.5875	.9885
	بعد 6 أشهر	-.56400*	.10148	.000	-.7645	-.3635
بعد 6 أشهر	قبل العلاج	1.35200*	.10148	.000	1.1515	1.5525
	بعد ثلاثة أشهر	.56400*	.10148	.000	.3635	.7645

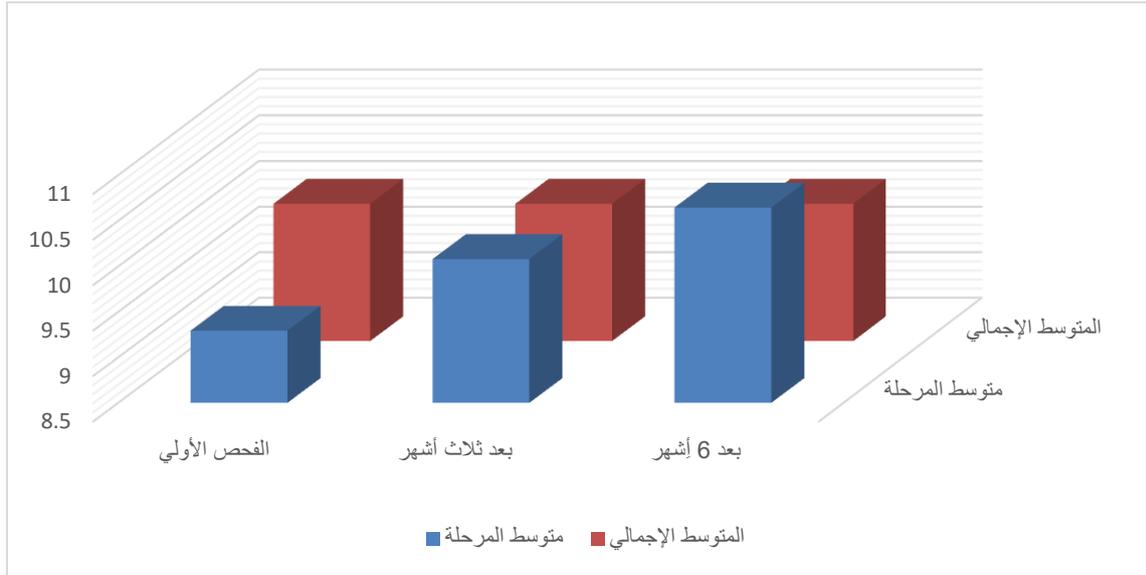
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

يوضح الجدول (10) كانت قيمة احتمال الدلالة sig (p-value) المقابلة للفحص الأولي (قبل العلاج) تساوي 0.000 وهي أصغر من 0.05 مما يعني وجود فروق هامة بين متوسط قيم مستويات الكالسيوم قبل العلاج والتي تساوي 9.294 كما يظهر في الجدول /11/ وبعد ثلاثة أشهر والتي تساوي 10.08، وبين قبل العلاج وبعد 6 أشهر والتي تساوي 10.646.

وكانت قيمة احتمال الدلالة sig (p-value) المقابلة للمرحلة الثانية بعد 3 أشهر من العلاج تساوي 0.000 وهي أصغر من 0.05 مما يعني وجود فروق هامة بين متوسط قيم مستويات الكالسيوم بين المرحلة الثانية (العلاج بعد 3 أشهر = 10.08) والمرحلة الأخيرة (بعد 6 أشهر = 10.646).

الجدول (11): Descriptives تغيرات قيم الكالسيوم خلال مراحل العلاج								
ca								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
قبل العلاج	50	9.2940	.65758	.09300	9.1071	9.4809	8.20	10.8
بعد ثلاث أشهر	50	10.0820	.50576	.07153	9.9383	10.2257	8.80	11.0
بعد 6 أشهر	50	10.6460	.29012	.04103	10.5635	10.7285	9.80	11.2
Total	150	10.0073	.75067	.06129	9.8862	10.1284	8.20	11.2

يوضح الجدول (11) كان متوسط قيمة مستوى الكالسيوم في المرحلة الأولى (قبل العلاج) يساوي 9.294 وقد ارتفع إلى 10.082 في المرحلة الثانية (بعد 3 أشهر) ثم ارتفع مجدداً إلى 10.646 في المرحلة الثالثة (بعد 6 أشهر) وهذا يعني أن مستويات الكالسيوم تزداد مع العلاج. (ولكن تبقى ضمن الطبيعي)



الشكل (2): تغير مستوى الكالسيوم خلال العلاج ومقارنته بالمتوسط الإجمالي

يوضح الشكل (2) التطور المرحلي لمستويات الكالسيوم لدى المرضى خلال مراحل العلاج، حيث كانت القيمة الأدنى في المرحلة الأولى ليكون المستوى الأعظمي في المرحلة الأخيرة (بعد 6 أشهر)، وفي نفس الوقت هناك إمكانية للمقارنة بين متوسط مستوى الكالسيوم لدى أفراد العينة في كل مرحلة والمتوسط الإجمالي خلال فترة العلاج كاملة، حيث كانت المتوسط في المرحلة الأولى أقل من المتوسط الإجمالي، لتتقارب قيم متوسط مستوى الكالسيوم في المرحلة الثانية (بعد 3 أشهر) مع المتوسط الإجمالي، وفي النهاية تزيد قيمة متوسط مستوى الكالسيوم في المرحلة الثالثة (بعد 6 أشهر) عن المتوسط الإجمالي، وهذا يدل على وجود تزايد نسبي ومتوازن في مستويات الكالسيوم خلال مراحل العلاج الثلاثة (ولكن يبقى ضمن الطبيعي).

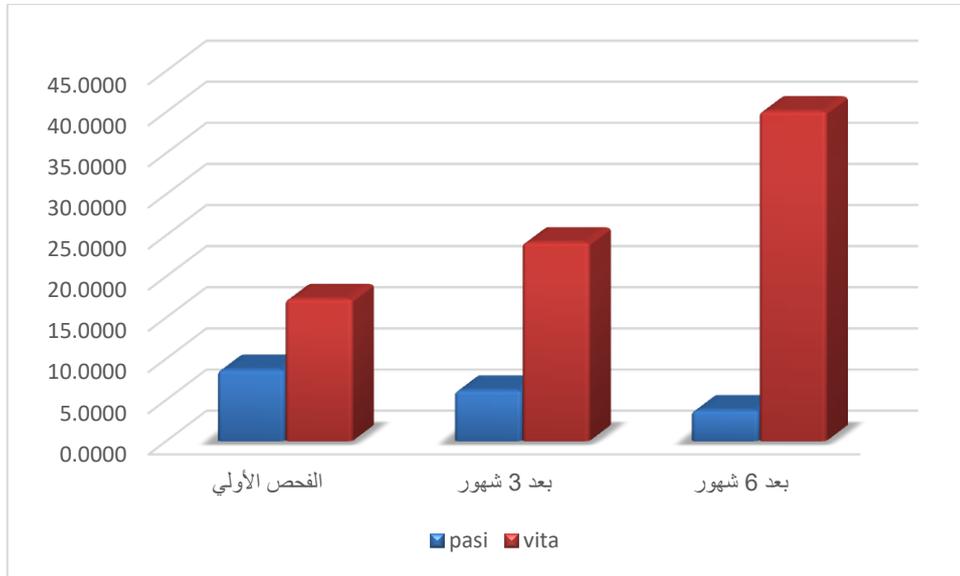
تغيرات قيم فيتامين د و PASI خلال فترة العلاج:

الجدول (12): تغيرات قيم فيتامين D و PASI خلال فترة العلاج

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Min	Max
PASI	قبل العلاج	50	8.6620	3.29817	.46643	3.00	15.20
	بعد ثلاثة أشهر	50	6.1500	2.51057	.35505	2.80	12.20
	بعد ستة أشهر	50	3.7460	2.82895	.40007	0.00	10.10
vita	قبل العلاج	50	17.2658	5.32024	.75240	10.10	26.40
	بعد ثلاثة أشهر	50	24.1500	4.55874	.64470	12.50	29.60
	بعد ستة أشهر	50	40.1000	10.89473	1.54075	10.00	62.80

يوضح الجدول (12) تغير قيم فيتامين د خلال فترة العلاج، حيث يظهر تزايد في قيم الفيتامين بعد مرور ثلاثة أشهر، وتزايد إضافي بعد مرور ستة أشهر وهذا يتناسب مع طبيعة العلاج من خلال جرعات الفيتامين المأخوذة، كما يظهر

من الجدول انخفاض قيم PASI مع مرور فترة العلاج حيث انخفض بعد ثلاثة أشهر بمقدار 2.5 تقريباً، ليعود وينخفض مرة أخرى بمقدار 2.4 بعد الوصول إلى 6 أشهر من العلاج، وهذا يتناسب مع طبيعة الدراسة التي تظهر تحسن المرضى من خلال انخفاض قيم PASI مع جرعات الفيتامين المأخوذة.



الشكل (3): تغير قيم فيتامين د وقيم PASI خلال العلاج

دراسة العلاقة بين الاستجابة للعلاج ومستوى فيتامين د عند القبول قبل العلاج: تم الاعتماد على اختبار one way ANOVA وكانت النتائج على الشكل التالي:

نسبة التحسن بعد 6 أشهر					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.049	1	.049	.577	.451
Within Groups	4.093	48	.085		
Total	4.142	49			

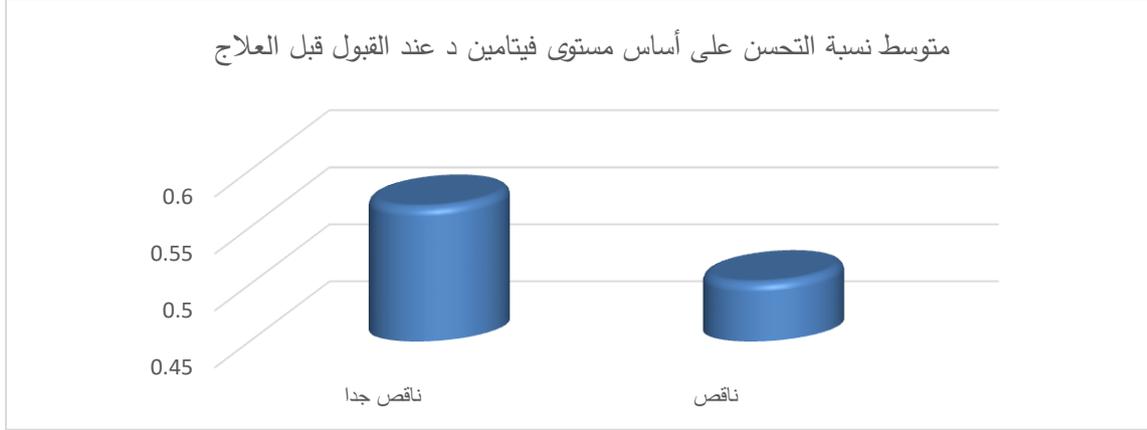
يوضح الجدول (13) أن قيمة sig تساوي 0.451 وهي أكبر من 0.05 مما يعني عدم وجود فروق هامة بين متوسط نسبة التحسن عند المصابين بالصداف باختلاف مستوى فيتامين د عند القبول، كما يظهر الجدول التالي:

نسبة التحسن بعد 6 أشهر								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
ناقص جداً	33	.5685	.34165	.05947	.4474	.6897	.00	1.00
ناقص	17	.5023	.14950	.03626	.4254	.5792	.33	.80
Total	50	.5460	.29074	.04112	.4634	.6287	.00	1.00

يوضح الجدول (14) أن عدد المرضى الذين كان مستوى فيتامين د لديهم عند القبول قبل العلاج (ناقص جداً) 33 مريضاً، وكان متوسط استجابة العلاج لديهم (أي متوسط نسبة التحسن) يساوي 0.5685، في حين أن عدد المرضى الذين كان مستوى فيتامين د لديهم عند القبول قبل العلاج (ناقص) 17 مريضاً، وكان متوسط الاستجابة للعلاج لديهم

(أي متوسط نسبة التحسن) يساوي 0.5023 كما هو موضح في الشكل (4)، وكان متوسط الاستجابة للعلاج الإجمالي لكامل العينة 0.5460، وبالتالي لم يتجاوز الفرق في متوسط الاستجابة للعلاج بين المرضى (ذوي المستوى ناقص جداً) والمرضى (ذوي المستوى ناقص) 0.0662 وهذا يعني عدم وجود فروق هامة في مستوى الاستجابة للعلاج بين المجموعتين، ومنه يمكن القول أنه لا يوجد علاقة بين مستوى فيتامين د عند القبول قبل العلاج و الاستجابة للعلاج بعد 6 أشهر.

ملاحظة: (الاستجابة للعلاج أي نسبة التحسن على سبيل المثال 70% تقابل 0.7 ونسبة التحسن 50% تقابل 0.5... الخ وهكذا على التوالي في الجدول الإحصائي السابق)



الشكل (4): مقارنة متوسط نسبة التحسن على أساس مستوى فيتامين د عند القبول قبل العلاج

يوضح الشكل (4) مقارنة متوسط نسبة التحسن نتيجة العلاج بين مجموعتي العينة المقسمة على أساس مستوى فيتامين د عند الفحص الأولي قبل العلاج حيث كان متوسط نسبة التحسن عند المجموعة التي تعاني نقصاً كبيراً في مستوى فيتامين د عند القبول (وتساوي حسب الجدول السابق 0.5685) أكبر إذا ما تم مقارنتها مع متوسط نسبة التحسن في المجموعة التي تعاني نقصاً عادياً في مستوى فيتامين د عند الفحص الأولي (وتساوي حسب الجدول السابق 0.5023)، على الرغم من أن هذا الفارق ليس هاماً إحصائياً عند احتمال دلالة يساوي 0.05.

المناقشة:

شملت دراستنا 50 مريض لديهم صدف لويحي ونقص في فيتامين د وكانت النتائج كالتالي:

- شملت الدراسة 26 أنثى بنسبة 52% و24 ذكر بنسبة 48%.
- متوسط العمر لدى أفراد العينة 13.9+ -40.5 حيث كان العدد الأكبر من المرضى تتراوح أعمارهم بين 3-26 بنسبة 30%.
- متوسط مدة المرض +6.94 - -8.614 وكانت النسبة الأكبر من أفراد العينة ممن إصابتهم سنة أو أقل حيث بلغ عددهم 17 مريض بنسبة 34%.
- متوسط فيتامين د عند القبول 5.32+ -17.26 وبعد 3 أشهر 4.55+ -24.15 وبعد 6 أشهر 10.89+ -40.10.
- متوسط PASI عند القبول 3.2+ -8.6 وبعد 3 أشهر من العلاج 2.5+ -6.1 وبعد 6 أشهر من العلاج 2.8+ -3.7.

وبالتالي نستنتج أن تزايد فيتامين د له علاقة مباشرة بانخفاض قيم PASI خلال فترة العلاج.

- حدث تحسن بين 50-30% لدى 19 مريضاً بنسبة 38%.
- حدث تحسن بين 80-50% لدى 17 مريضاً بنسبة 34%.
- حدث تحسن بنسبة 100% أي شفاءً كاملاً لدى 9 مرضى بنسبة 18%.
- عدد المرضى الذين لم يحققوا أي تحسن (عدم شفاء) كان 5 مرضى بنسبة 10%.
- لا يوجد علاقة بين مستوى فيتامين د قبل العلاج ومستوى الكالسيوم أو شدة الـ PASI قبل العلاج.
- إن مستويات الكالسيوم تزداد مع العلاج ولكن تبقى ضمن الطبيعي.
- لا يوجد علاقة بين الاستجابة للعلاج ومستوى فيتامين د عند القبول.
- لم تسجل آثار جانبية هامة أو فرط كلس الدم.

ولدى مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات الأخرى:

- ❖ في دراسة Finamor et al... [10] التي أجريت في هنغاريا عام 2013 وشملت 9 مرضى بجرعة 35 ألف وحدة دولية/يوم ولمدة 6 أشهر كانت النتائج كالتالي: كل المرضى حققوا نسبة تحسن +3 و +4 دون آثار جانبية.
 - ❖ في دراسة Hata et al. [11] التي أجريت في البرازيل عام 2014 وشملت 16 مريضاً بجرعة 4000 وحدة دولية/يوم ولمدة 6 أشهر كانت النتائج كالتالي: لم يسجل أية تغير في الـ PASI (أي عدم تحسن).
 - ❖ في دراسة Jarret et al... [12] التي أجريت في الولايات المتحدة عام 2018 وشملت 65 مريضاً بجرعة 100 ألف وحدة دولية شهرياً (3300 وحدة دولية/يوم) لمدة 12 شهر كانت النتائج كالتالي: لم تحدد النتائج استخدام فيتامين د3 بجرعة شهرية 100 ألف وحدة دولية كعلاج هام في الصدف الخفيف إلى متوسط الشدة في الأعمار فوق الـ 50 سنة بينما في دراستنا كانت الجرعة 120 ألف وحدة دولية شهرياً وحقت فائدة علاجية بتحسن الـ PASI أقل من 50% لدى 19 مريض وفوق الـ 50% لدى 17 مريض وشفاء كامل لدى 9 مرضى بينما فقط 5% لم يحققوا فائدة علاجية هامة.
 - ❖ في دراسة Ingram et al... [13] التي أجريت في نيوزيلندا عام 2018 وشملت 101 مريضاً بجرعة 200 ألف وحدة دولية شهرياً في البداية ثم 100 ألف وحدة دولية شهرياً ولمدة 11 شهر كانت النتائج بعدم القدرة على تحديد وجود فائدة من العلاج على الرغم من وجود علاقة عكسية بين ارتفاع فيتامين د وانخفاض الـ PASI ولكن عند بعض المرضى فقط وبتحسن خفيف لـ PASI حتى بوصول فيتامين د إلى قيم مرتفعة بينما في دراستنا تم ذكر وجود فائدة علاجية بتحسن الـ PASI أقل من 50% لدى 19 مريض وفوق الـ 50% لدى 17 مريض وشفاء كامل لدى 9 مرضى بينما فقط 5% لم يحققوا فائدة علاجية هامة من مجموع العينة. كما تتشابه دراستنا مع هذه الدراسة من حيث بقاء الكالسيوم ضمن المجال الطبيعي في نهاية العلاج.
 - ❖ في دراسة Disphanurat et al... [14] التي أجريت في تايلند عام 2019 وشملت 45 مريضاً بجرعة 20 ألف وحدة دولية كل أسبوعين ولمدة 6 أشهر كانت النتائج كالتالي:
تحسن الـ PASI بشكل متوسط بعد 3 و 6 أشهر ولم تسجل أية آثار جانبية.
- محددات وسلبات الدراسة:**

- ✓ عدم متابعة المرضى بعد فترة العلاج المقترحة لدراسة النكس لديهم وذلك بسبب العوائق المادية وصعوبة التواصل مع المرضى والتزامهم بالعلاج المقترح بسبب فترة الدراسة الطويلة الممتدة لمدة 6 أشهر.

✓ عدم دراسة الأشكال السريرية الأخرى للصداف كالصداف البثري والأحمرية الصدفية بسبب فترة الدراسة الطويلة واعتبار هذه الأنماط حالات إسعافية بحاجة لتدخل طبي سريع.

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

- يعتبر فيتامين د خياراً علاجياً جيداً لدى مرضى الصدف اللويحي بجرعة 120 ألف وحدة دولية شهرياً حيث حقق 18 % من المرضى شفاءً كاملاً و38% من المرضى حققوا نسبة تحسن بين 30-50% و34% من المرضى حققوا نسبة تحسن بين 50-80% في حين أن 10 % من المرضى لم يحققوا أي تحسن.
- إن ارتفاع مستوى فيتامين د خلال العلاج له علاقة طردية مع مستوى الكالسيوم (ولكن يبقى ضمن الطبيعي).
- لا يوجد علاقة بين الاستجابة للعلاج ومستوى فيتامين د عند القبول.
- لم تسجل آثار جانبية هامة أو فرط كلس الدم.

التوصيات:

- اعتبار فيتامين د الفموي خياراً علاجياً جيداً لمعالجة الصدف اللويحي عند من لديهم نقص في مستوياته المخبرية.
- عدم التخوف من الآثار الجانبية الخطيرة لفيتامين د وخاصة ارتفاع كلس الدم حيث يعتبر علاجاً آمناً بجرعات ومدة زمنية مدروسة وباختيار المريض المناسب.
- إجراء دراسات علاجية تداخلية مشتركة في المستقبل تشمل فيتامين د مع خيارات علاجية تقليدية أخرى معروفة لعلاج الصدف كالأشعة فوق البنفسجية أو الميوتريكسات بجرعات صغيرة أو علاجات موضعية أخرى تعزز من الفائدة المشتركة مما ينعكس إيجابياً على الناحية السريرية.
- إجراء دراسات مقارنة مستقبلية بين فعالية فيتامين د كخيار علاجي وبين علاجات أخرى مقترحة للصداف.
- إجراء دراسات مستقبلية تشمل جرعات مختلفة من فيتامين د سواء زيادة أو نقصان عن الجرعة المدروسة في هذا البحث مع مدة علاج مختلفة ودراسة نتائج هذا التغيير على التحسن السريري للمرض وعلى الآثار الجانبية المحتملة لفيتامين د الفموي.

الاختصارات

TH	T-helper
IL	Interleukin
DC	Dendritic cell
TNF-a	Tumor necrosis factor alpha
IFN-Y	Interferon gamma
PASI	Psoriasis area severity index
CYP27A1	Cytochrome p 450 oxidase sterol 27 hydroxylase يعرف ب (family27-sub familyA-polypeptide1)
UV-B	Ultraviolet-B

References:

- [1] G.W. Kimmel, M. Lebwohl, Psoriasis: Overview and Diagnosis, In: Bhutani, T., Liao, W., Nakamura, M. (eds) Evidence-Based Psoriasis. Updates in Clinical Dermatology. Springer, Cham, (2018)
- [2] A. Rendon, K. Schäkel, Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci*, 20, 1475, 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
- [3] J.E.Gudjonsson, A.Johnston, H.Sigmundsdottir, H.Valdimarsson, Immunopathogenic mechanisms in psoriasis, *Clinical and Experimental Immunology*, Volume 135, Issue 1, January 2004, Pages 1–8.
- [4] L. Barrea, M.C. Savanelli, C. Di Somma, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord* **18**, 195–205 (2017).
- [5] F. Saponaro, A. Saba, R. Zucchi, An Update on Vitamin D Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, 21, 6573. <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>
- [6] F. Kamangar, et al. Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis, *Journal of Dermatological Treatment*, vol 24, Issue 4- ,2013.
- [7] A. Stanescu, et al. Oral vitamin D Therapy in Patients with psoriasis, *MDPI*, vol 13, Issue 1/, 2021.
- [8] R. Hambly, et al. The relevance of serum vitamin D in psoriasis: a review 2017, Springer Link, pp 499-517.
- [9] P.J. Tebben, R. J Singh, R.Kumar, Vitamin D–mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev.* 37:521–47. doi: 10.1210/er.2016-1070
- [10] D.C. Finamor, R. Sinigaglia- Coimbra, L.C. Neves, M.Gutierrez, J.J.Silva, L.D.Torres, et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinology* 5, 222–234. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version] ,2013
- [11] T. Hata, D. Audish, P. Kotol, A.Coda, et al. A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014, 28, 781–789. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
- [12] P.Jarrett, C. A. Camargo, Jr, C. Coomarasamy, R. Scragg, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of monthly vitamin D supplementation in mild psoriasis. *J. Dermatology. Treat.* 2018, 29, 324–328. [Google Scholar] [CrossRef]
- [13] M.A.Ingram, M.B.Jones, W.Stonehouse, P. Jarrett, Oral vitamin D3 supplementation for chronic plaque psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Dermatolog. Treat.* 2018, 29, 648–657. [Google Scholar] [CrossRef]
- [14] W. Disphanurat, W. Viarasilpa, P. Chakkavittumrong, the clinical effect of oral vitamin D2 supplementation on psoriasis: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Dermatol. Res. Pract.* 2019, 2019, 5237642. [Google Scholar] [CrossRef]