



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

مقارنة بين فعالية الغلوبولينات المناعية وريدياً وتبديل البلازما عند مرضى الوهن العضلي الوخيم

Comparison of IVIG and PLEX in patients with myasthenia gravis

دراسة مقدمة لنيل درجة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة العصبية

إعداد طالبة الدراسات العليا

يارا محمد العموري

إشراف

أ. د. محمد شحادة آغا

العام الدراسي

2024

قرار الحكم مع توقيع اللجنة

ٲصريحٌ خطيٌ

أنا الموقع أدناه أصرِّح بعلمي الكامل وقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيةٌ فكريةٌ وماليةٌ بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع الكترونيةٌ وغيرها من وسائل النشر).

2. أنه لا يوجد جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عملٍ آخر أو أنجز للحصول على شهادةٍ أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهدٍ تعليميٍّ داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

الإهداء

إلى التي آمنت بي عندما لم يفعل أحد ذلك ... أمي

لروح جدي ولصلواته التي رافقت مسيرتي وكانت تميمة حمايتي ..

شكر وتقدير

لكل مرضاي
لكل من جاد بعلمه
لكل صاحب فضل
لرفاق المسير
أساتذتي, معلّمي, زملائي
ألف شكر

وأخصّ بالشكر الأستاذ الدكتور محمد شحادة آغا , لإشرافه على هذا البحث

والأستاذ الدكتور غسان حمزة
والأستاذة الدكتورة فيحاء أبو فخر
المحترمين

لمتابعتهم ولإضاءاتهم القيّمة والتي ساهمت بإنتاج البحث بأفضل صورة ممكنة

الفهرس:

الباب الأول: القسم التمهيدي:	1
أولاً: المقدمة:	1
ثانياً: المشكلة البحثية:	3
ثالثاً: التساؤلات:	3
رابعاً: هدف البحث:	3
خامساً: أهمية البحث:	3
سادساً: مناهج البحث وأدواته:	4
سابعاً: الدراسات المرجعية:	8
ثامناً: مكونات البحث:	14
الباب الثاني: القسم النظري:	15
الفصل الأول: مقدمة عن الوهن العضلي الوخيم:	15
الفصل الثاني: الموجودات السريرية والمخبرية والدراسة الكهربائية للعضلات:	21
الفصل الثالث: علاجات الوهن العضلي الوخيم:	31
الفصل الرابع: هجمة الوهن العضلي الوخيم المسببات والإنذار والتدبير:	37
العلاجات السريعة:	45
فصادة البلازما:	45
الغلوبولين المناعي الوريدي (IVIG):	46
الباب الثالث: الدراسة العملية:	48
المواد والطرائق:	48
نتائج البحث والتحليل الإحصائي:	54
الجزء الأول: التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة:	54
الجزء الثاني: الإحصاء الاستدلالي:	62
الجزء الثالث: المناقشة:	71
المقارنة مع الدراسات العالمية:	76
الباب الرابع: الخاتمة:	86
الخلاصة:	86
المقترحات والتوصيات:	86
خامساً: المراجع:	87

فهرس الأشكال:

الصفحة 6	الشكل (1): المشعر النوعي للوهن العضلي الوخيم
الصفحة 10	الشكل (2): مشعر الأنشطة الحياتية اليومية عند مرضى الوهن العضلي الوخيم -MG ADL
الصفحة 13	الشكل (3) : مشعر جودة الحياة عند الحياة عند مرضى الوهن العضلي الوخيم -MG QOL 15
الصفحة 18	الشكل (4): المشبك العصبي المعقد
الصفحة 27	الشكل (5): خوارزمية تشخيص وتقييم الوهن العضلي الوخيم
الصفحة 29	الشكل (6): تحفيز العصب المتكرر: الاستجابة المتناقصة
الصفحة 30	الشكل (7): تحفيز العصب المتكرر قبل وبعد التمرين في مريض يعاني من الوهن العضلي الوخيم
الصفحة 36	الشكل (8): خوارزمية تقييم استئصال التيموس عند البالغين المصابين بالوهن العضلي الوخيم
الصفحة 63	الشكل (9) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند القبول
الصفحة 63	الشكل (10) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS بعد 14 يوم
الصفحة 64	الشكل (11): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في تحسين مشعر MGQS بعد 14 يوم
الصفحة 65	الشكل (12) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند المرضى إيجابيي أضداد الأستيل كولين عند القبول.
الصفحة 66	الشكل (13) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند المرضى إيجابيي أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم
الصفحة 67	الشكل (14) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في تحسين مشعر MGQS عند المرضى إيجابيي أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم
الصفحة 68	الشكل (15) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند المرضى سلبيي أضداد الأستيل كولين عند القبول.
الصفحة 69	الشكل (16) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند المرضى سلبيي أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم
الصفحة 70	الشكل (17) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في تحسين مشعر MGQS عند المرضى سلبيي أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم

فهرس الجداول:	
الصفحة 22	الجدول (1): تصنيف الوهن العضلي الوخيم حسب الجمعية الأمريكية للمرض
الصفحة 33	الجدول (2): العلاجات الشائعة في تدبير الوهن العضلي الوخيم
الصفحة 39	الجدول (3): الأدوية التي يجب تجنبها أو إعطاؤها بحذر عند مرضى الوهن العضلي الوخيم
الصفحة 41	الجدول (4) الحساسية التقريبية للاختبارات المؤكدة للوهن العضلي الوخيم
الصفحة 54	الجدول (5): توزيع العينة حسب العلاج المقدم
الصفحة 54	الجدول (6): توزيع العينة حسب الجنس
الصفحة 55	الجدول (7): توزيع مجموعتي العلاج حسب الجنس
الصفحة 55	الجدول (8): توزيع العينة حسب العمر
الصفحة 55	الجدول (9): توزيع العينة وجود سوابق مرضية
الصفحة 56	الجدول (10): توزيع السوابق المرضية في العينة
الصفحة 56	الجدول (11): توزيع العينة حسب وجود سوابق دوائية
الصفحة 57	الجدول (12): توزيع السوابق الدوائية في العينة
الصفحة 57	الجدول (13): توزيع العينة حسب سبب الهجمة
الصفحة 58	الجدول (14): توزيع العينة حسب أضرار الأستيل كولين
الصفحة 58	الجدول (15): توزيع مجموعتي العلاج حسب أضرار الأستيل كولين
الصفحة 58	الجدول (16): توزيع العينة حسب أضرار musk
الصفحة 59	الجدول (17): توزيع مجموعتي العلاج حسب أضرار musk
الصفحة 59	الجدول (18): توزيع العينة حسب تخطيط العضلات
الصفحة 60	الجدول (19): توزيع العينة حسب مشعر MGQS
الصفحة 60	الجدول (20): توزيع مجموعة العلاج ب IVIG حسب مشعر MGQS
الصفحة 61	الجدول (21): توزيع مجموعة العلاج بفصادة البلازما حسب مشعر MGQS
الصفحة 62	الجدول (22): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند القبول
الصفحة 63	الجدول (23): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS بعد 14 يوم
الصفحة 64	الجدول (24): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في تحسن مشعر MGQS بعد 14 يوم
الصفحة 65	الجدول (25): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند القبول عند المرضى إيجابيين أضرار الأستيل كولين
الصفحة 66	الجدول (26): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS بعد 14 يوم عند المرضى إيجابيين أضرار الأستيل كولين

الصفحة 67	الجدول (27): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في تحسن مشعر MGQS بعد 14 يوم عند المرضى إيجابيين أضداد الأستيل كولين
الصفحة 68	الجدول (28): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند القبول عند المرضى سلبيين أضداد الأستيل كولين
الصفحة 69	الجدول (29): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS بعد 14 يوم عند المرضى سلبيين أضداد الأستيل كولين
الصفحة 70	الجدول (30): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في تحسن مشعر MGQS بعد 14 يوم عند المرضى سلبيين أضداد الأستيل كولين

قائمة المصطلحات	
MG:	myasthenia gravis
Achr Ab:	acetylcholine receptor antibody
IVIG:	intravenous immunoglobulin
Plex:	plasmapheresis exchange
QMGS:	quantitative myasthenia gravis score
EMG:	electromyography
SFEMG:	single fiber electromyography
MUSK:	muscle specific kinase
MG-ADL:	myasthenia gravis active daily living
NMJ:	neuromuscular junction
MC:	myasthenic crisis
LEMS:	lambert Eaton syndrome
LRP 4:	low density lipoprotein 4
MGFA:	Myasthenia Gravis Foundation of America
CMAP:	compound muscle action potential
VC:	vital capacity
MIP:	Maximal inspiratory pressure
NIF:	Negative Inspiratory Force
NIV:	noninvasive ventilation

الملخص:

المقدمة:

الوهن العضلي الوخيم المكتسب (MG) هو الاضطراب الأساسي الأكثر شيوعًا في آفات الوصل العصبي العضلي. في MG يؤدي ارتباط الأضداد الذاتية بالبروتينات المتمثلة بمستقبلات الاستيل كولين (AChR)، إلى اضطراب الوصل العصبي العضلي. ينتج عن هذا ضعف العضلات المسيطرة في مجموعات عضلية معينة ويتبدل هذا الضعف استجابة للجهد والراحة.

تعرّف هجمة الوهن العضلي أنها حالة تهدد الحياة حيث يحدث تفاقم الضعف الذي يتطلب التهوية الآلية أو التهوية غير الغازية.

إن فشل الجهاز التنفسي ناتج عن ضعف عضلات الجهاز التنفسي، وغالبا ما يترافق ضعف العضلات البصلية (الفموي البلعومي) مع ضعف عضلات الجهاز التنفسي.

من العلاجات الرئيسية السريعة المطبقة في حالة هجمة الوهن العضلي الوخيم تبديل البلازما والغلوبولينات المناعية

الأهداف:

تحديد سبب حدوث الهجمات عند مرضى الوهن العضلي الوخيم.

مقارنة التحسن عند استخدام كل من الغلوبولينات المناعية وتبديل البلازما.

دراسة إمكانية وجود علاقة ذات قيمة إحصائية بين العلاجين المستخدمين والتحسن السريري للمرضى.

الطرائق:

تعتبر دراستنا الأولى من نوعها محليا والتي تقارن كلا نوعي العلاج بفصادة البلازما والغلوبولينات المناعية وريديا عند مرضى الوهن العضلي الوخيم بدراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معشاة

Experimental prospective randomized non blinded

ضمت الدراسة خمسين مريضا قبلوا في مشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق ما بين شهري نيسان 2022 وأيلول 2023.

الذين حققوا معايير الاشتمال في الدراسة

وتم تقسيم المرضى لمجموعتين المجموعة التي تلقت علاجا بفصادة البلازما والمجموعة التي تلقت

علاجاً بالغلوبولينات المناعية

ثم تم مقارنة مجموعتي الدراسة من حيث الفائدة السريرية لكلا العلاجين المقدمين ودراسة العوامل المؤثرة على شدة المرض والاستجابة للعلاج.

النتائج:

عند مقارنة متوسط قيمة مشعر MGQS بين ذراعي التجربة عند القبول وبعد 14 يوم من المعالجة والقيام بالاختبارات الإحصائية المناسبة تبين التالي:

- لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين في تحسن مشعر MGQS بعد 14 يوم. $p\text{-value}=0.183>0.05$

عند مقارنة متوسط قيمة مشعر MGQS بين مجموعتي الدراسة عند القبول وبعد 14 يوم من المعالجة مع الأخذ بالاعتبار إيجابية أو سلبية أصداد الأستيل كولين والقيام بالاختبارات الإحصائية المناسبة تبين التالي:

- لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين في تحسن مشعر MGQS عند المرضى ايجابيي أصداد الأستيل كولين بعد 14 يوم. $p\text{-value}=0.523>0.05$
- لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين في تحسن مشعر MGQS عند المرضى سلبوي أصداد الأستيل كولين بعد 14 يوم. $p\text{-value}=0.292>0.05$

الاستنتاج:

- لكلا العلاجين فائدة سريرية مشابهة في تدبير هجمة الوهن العضلي الوخيم ويمكن تطبيق الغلوبولينات المناعية في تدبير حالة هجمة الوهن العضلي الوخيم.
- لا يتأثر الناتج النهائي للعلاج بأحد نوعي المعالجة بإيجابية أو سلبية أصداد الأستيل كولين.

الباب الأول: القسم التمهيدي:

أولاً: المقدمة:

الوهن العضلي الوخيم المكتسب (MG) هو الاضطراب الأساسي الأكثر شيوعاً في آفات الوصل العصبي العضلي. في MG يؤدي ارتباط الأضداد الذاتية بالبروتينات المتمثلة بمستقبلات الاستيل كولين (AChR)، إلى اضطراب الوصل العصبي العضلي. ينتج عن هذا ضعف العضلات المسيطرة في مجموعات عضلية معينة ويتبدل هذا الضعف استجابة للجهد والراحة.

يعتمد التشخيص على التعرف على نمط مميز من الضعف من خلال القصة والفحص، والتأكيد عن طريق الاختبارات التشخيصية. يتوفر عدد من العلاجات التي يحتمل أن تكون فعالة، وعلاج معظم المرضى فعال مع الحد الأدنى من المراضة طويلة الأمد. (1)

تعرف هجمة الوهن العضلي أنها حالة تهدد الحياة حيث يحدث تفاقم الضعف الذي يتطلب التهوية الآلية أو التهوية غير الغازية. (2)

إن فشل الجهاز التنفسي ناتج عن ضعف عضلات الجهاز التنفسي، وغالباً ما يترافق ضعف العضلات البصلية (الفموي البلعومي) مع ضعف عضلات الجهاز التنفسي.

عندما ينتج عن الضعف انسداد في الطرق التنفسية أو عسر بلع شديد، فإن التنبيب والتهوية الميكانيكية ضروريان. تبلغ نسبة المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الشديد والذين يعانون من أزمة وهن عضلي واحدة على الأقل إلى 10 إلى 20 بالمائة، (3) وتتراوح المخاطر السنوية للإصابة بهجمة الوهن العضلي من 2 إلى 3 بالمائة تقريباً، (4) تمثل هجمة الوهن المظهر الأول من مظاهر الوهن العضلي عند 13 إلى 20 بالمائة من المرضى، تحدث معظم أزمات الوهن العضلي في السنوات القليلة الأولى بعد تشخيص الوهن العضلي الوخيم، عندما يكون المرض غالباً في مرحلته الأكثر نشاطاً.

قد تحدث هجمة الوهن العضلي بسبب مجموعة متنوعة من العوامل، غالبًا ما تكون عدوى متزامنة. يمكن أن تتلو التدخل الجراحي (على سبيل المثال، استئصال الغدة الصعترية) أو الحمل أو الولادة أو تقليل الأدوية المثبطة للمناعة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تحدث أزمة الوهن العضلي تلقائيًا.

يمكن لعدد من الأدوية أن تزيد من الضعف في الوهن العضلي ⁽⁵⁾ (أمينوغليكوزيدات، فلوروكينولونات [على سبيل المثال، سيبروفلوكساسين وليفوفلوكساسين]، وإريثروميسين، وأزيثروميسين)، وأدوية القلب (حاصرات بيتا، بروكيناميد، كينيدين)، والمغنيزيوم.

من العلاجات الرئيسية السريعة المطبقة في هجمة الوهن العضلي الوخيم تبديل البلازما والغلوبولينات المناعية. ⁽⁶⁾ يزيل تبديل البلازما الأضداد لمستقبلات الأسيتيل كولين من الدورة الدموية، وترتبط فعاليتها السريرية مع انخفاض مستويات الأضداد.

يستمر التأثير السريري المفيد عادة من ثلاثة إلى أربعة أسابيع فقط. بالإضافة إلى ذلك، ترتد مستويات الأضداد لمستقبلات الأسيتيل كولين في غضون أسابيع إذا لم يتم استخدام العلاج المناعي المتزامن.

تتكون الدورة العلاجية النموذجية من خمس عمليات تبديل (3 إلى 5 لترات من البلازما لكل منها) على مدار 7 إلى 14 يومًا.

تستخدم الغلوبولينات المناعية الوريدية IVIG لعكس تفاقم الوهن العضلي بسرعة. وهي الغلوبولينات المناعية المجمعة من آلاف المتبرعين.

تبلغ الجرعة الإجمالية لـ IVIG 2 غ/كغ، وعادة ما تكون على مدى يومين إلى خمسة أيام (على سبيل المثال، 400 مغ/كغ يوميًا على مدار خمسة أيام).

توزع جرعة IVIG على مدار أيام أكثر مفضلًا لدى أولئك الذين يعانون من مرض كلوي أو قصور في القلب وفي كبار السن.

ثانياً: المشكلة البحثية:

نظراً لخطورة هجمة الوهن العضلي الوخيم وما لها من تأثير سلبي على الإمراضيات والقبولات المشفوية المتكررة في وحدة العناية المركزة وزيادة نسبة الوفيات ولأنه لم يتم مقارنة IVIG وتبديل البلازما بشكل مباشر مع الدواء الوهمي. فقد تم تصميم هذه الدراسة لاختيار العلاج الأنسب من حيث سرعة التأثير وتقليل عدد الوفيات.

ثالثاً: التساؤلات:

- ما هي محرضات الهجمات لدى مرضى الوهن العضلي الوخيم وكيف يمكن الوقاية منها؟
- هل هنالك اختلاف بالفائدة عند استخدام الغلوبولينات المناعية مقارنة بفصادة البلازما لدى مرضى الوهن الوخيم؟
- هل هنالك فرق هام في التحسن وفقاً لمشعر (QMGS (Quantitative Myasthenia Gravis Score ؟

رابعاً: هدف البحث:

- تحديد محرضات الهجمات عند مرضى الوهن العضلي الوخيم.
- مقارنة التحسن عند استخدام كل من الغلوبولينات المناعية وفصادة البلازما.
- دراسة إمكانية وجود علاقة ذات قيمة إحصائية بين العلاجين المستخدمين والتحسن السريري للمرضى.

خامساً: أهمية البحث:

تأتي أهمية البحث في كونه البحث الأول المجرى محلياً والذي يقارن كلا نوعي العلاج بفصادة البلازما والغلوبولينات المناعية وريدياً عند مرضى الوهن العضلي الوخيم بدراسة تجريبية مستقبلية. بالإضافة الى إظهار فائدة استخدام كل من الغلوبولينات المناعية أو تبديل البلازما في تدبير هجمة الوهن العضلي الوخيم وتأثيرهما الإيجابي على تقليل الوفيات والمراضة. إمكانية اختيار العلاج الأنسب لكل حالة بناءً على مقارنة الفوائد والسلبيات.

سادساً: مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية غير معشاة Experimental prospective non blinded

في مشغفي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق ما بين شهري نيسان 2022 وأيلول 2023. أجريت الدراسة وفق

المعايير التالية:

معايير الاشتمال:

- المرضى المشخص لديهم الوهن العضلي الوخيم بناءً على التقييم السريري ودراسات التشخيص الكهربائي غير الطبيعية اختبار (EMG) تنبيه أحادي الليف (SFEMG) والتنبيه الكهربائي المتكرر غير الطبيعي (RNS)، يدعم وجود الأضداد AchRab والأضداد ل MUSK التشخيص، في حين لم تستبعد سلبية الأضداد المرضى من تشخيص الوهن العضلي الوخيم.

- العمر أكبر من 18 سنة.

- موافقة المريض أو ذويه.

معايير الاستبعاد:

- التقاقم الثانوي التالي لتغيير جرعة الكورتيكوستيروئيدات في الأسبوعين السابقين للفحص.

- نقص الغلوبولين المناعي A.

- أمراض الكلى أو الكبد النشطة.

- أمراض القلب المهمة سريرياً.

- حالة فرط لزوجة الدم، أو حالة فرط الخثار.

- المرضى الذين لديهم حساسية ل الألبومين وال IVIG.

- ارتفاع ضغط الدم غير المضبوط بشكل جيد.

- العمر تحت 18 سنة.

طريقة العمل:

أُجريت الدراسة على المرضى المقبولين في مشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق في مدة الدراسة المذكورة كان جميع المرضى في هذا البحث على دراية تامة بالإجراءات وقد أخذت موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية.

استند تشخيص الوهن العضلي الوخيم بناءً على خوارزمية للتشخيص تعتم على الأعراض السريرية الموجهة بالإضافة للتحاليل المخبرية أضعاد مستقبلات الأسيتيل كولين (AChR) والأضعاد للتيروزين كيناز الخاص بالعضلات (MuSK) وتخطيط العضلات.

التقييم السريري:

شمل أخذ قصة سريرية مفصلة وإجراء فحص سريري وتوثيق المعلومات التالية: العمر، الجنس، السوابق المرضية، ومدة الأعراض، والسوابق الدوائية، وحساب QMGS وقت الفحص الشكل(1).

تحديد هجمة الوهن العضلي الوخيم بالضعف المتفاقم على أنه زيادة في ازدواج الرؤية وتدلي الأجناف وعدم وضوح الرؤية، عسر الكلام والبلع، وصعوبة المضغ، وضعف الجهاز التنفسي، والتعب، وضعف الأطراف.

يجب أن يكون الضعف المتزايد شديداً بدرجة كافية للإشارة إلى أن تعديل الأدوية الحالية لن يتحكم بشكل كافٍ في الأعراض وكان $QMGS > 10.5$ في وقت الفحص.

اختبار تقييم الضعف	لا يوجد	خفيف	متوسط	شديد	النتيجة
درجة	0	1	2	3	
ازدواجية الرؤية (التحديق الأفقي) ثانية	60	59 - 11	10 - 1	عفوي	
الإطراق (التحديق العمودي) ثانية	60	59 - 11	10 - 1	عفوي	
العضلات الوجهية	اغلاق طبيعي للأجفان	اغلاق تام لكن ضعيف مع بعض المقاومة	تام بدون مقاومة	غير تام	
البلع (نصف كوب ماء)	طبيعي	سعال خفيف	سعال شديد استنشاق	لا يمكن البلع	
العد من 1 ال 10 بصوت عالي (بدء الرتة)	لا يوجد يكمل العد للرقم 50	رتة عند الرقم 30 - 49	رتة عند الرق 10 - 29	رتة عند الرقم 9	
بقاء الذراع اليمنى ممدودة / ثانية	240	239 - 90	89 - 10	9 - 0	
بقاء الذراع اليسرى ممدودة / ثانية	240	239 - 90	89 - 10	9 - 0	
السعة الحبيوية القسرية	أكبر من 80 %	79 - 65 %	64 - 50 %	أقل من 50 %	
قوة قبضة اليد اليمنى: ذكور: إناث:	$45 \leq$ $30 \leq$	44 - 15 29 - 10	14 - 5 9 - 5	4 - 0 4 - 0	
قوة قبضة اليد اليسرى: ذكور إناث	$35 \leq$ $25 \leq$	34 - 15 24 - 10	14 - 5 9 - 5	4 - 0 4 - 0	
بقاء الرأس بوضعية 45 درجة/ثانية	120	119 - 30	29 - 1	0	
بقاء الساق اليمنى مرفوعة بزاوية 45 - 50 درجة /ثانية	100	99 - 31	30 - 1	0	
بقاء الساق اليسرى مرفوعة بزاوية 45 - 50 درجة /ثانية	100	99 - 31	30 - 1	0	
الشكل (1): المشعر النوعي للوهن العضلي الوخيم					

التقييم المخبري:

أجريت التحاليل التالية لمرضى الوهن العضلي الوخيم المقبولين بهجمة وهن لتحديد سبب ثانوي لتحريض الهجمة أو مفاقماتها:

- تعداد الكريات البيض والصيغة.
- الشوارد.
- فحص البول والراسب.
- CRP.
- TSH
- نتيجة الأضداد AchRab بحال توافرها ولم تعتبر شرط لازم للتشخيص.
- الأضداد ل MUSK.

دراسات التشخيص الكهربائي:

- اختبار (EMG) تنبيه أحادي الليف (SFEMG).
- التنبيه الكهربائي المتكرر غير الطبيعي (RNS).
- تصنيف هجمة الوهن العضلي.
- صنفت شدة الوهن العضلي الوخيم تبعا لمشعر QMGS .

النتائج:

مقارنة التحسن السريري بين المجموعتين الذين تلقوا علاج بالغلوبولينات المناعية والذين تم إجراء تبديل بلازما.

سابعاً: الدراسات المرجعية:

الدراسة الأولى: دراسة Barth. (7)

عنوان الدراسة:

Comparison of IVIG and PLEX in patients with myasthenia gravis

دراسة تجريبية عشوائية أجراها Barth وزملائه في تورنتو، كندا ونشرت عام 2011 في مجلة Neurology كان الهدف من الدراسة المقارنة بين فعالية الغلوبولينات المناعية وريدياً وتبديل البلازما عند مرضى الوهن العضلي الوخيم.

تكونت الدراسة من 86 مريضاً مقبولين بهجمة وهن عضلي وخيم تصنيف متوسط لشديد على معيار الكمي لقياس شدة هجمة الوهن العضلي الوخيم 10.5.

وتم تطبيق الغلوبولينات المناعية بجرعة 1 غرام لكل كيلوغرام خلال اليوم لمدة يومين متتاليين أو إجراء تبديل بلازما 5 جلسات بمعدل جلسة كل ثاني يوم.

تم تقييم حالة المرضى بعد 14 يوم من تلقي العلاج بحساب المعيار الكمي QMGS والفحص السريري والدراسة الفيزيولوجية الكهربائية والتقييم بعد 60 يوم.

كان متوسط عمر جميع المرضى 58 ± 17 سنة 58 % كانوا من الإناث.

متوسط مدة المرض 68 - 89 شهراً. الأدوية الحالية كانت متشابهة في كلا مجموعتي العلاج 73% من المرضى يتناولون البيريدينوستيغمين، 40% على بريدنيزون، و14% على الأزوثيوبرين، و6% على الميكوفينولات موفتيل.

مقياس النتيجة الأولية للتغيير حسب معيار QMGS 4.0 ($P=0.0001$) لمجموعة المرضى بأكملها، بدون وجود

فرق كبير بين العلاجات: انخفض المعيار في مجموعة ال-IVIG 3.2_4.1 وحدة

(95% فاصل الثقة 2_4.5) و 4.7_4.9 وحدة في مجموعة تبديل البلازما (فاصل الثقة 95% 3.2 - 6.2 CI)

قدمت هذه الدراسة دليلاً على فعالية أن كل من العلاجين 1 غرام من الغلوبولينات المناعية لكل 1 كغ باليوم لمدة يومين متتاليين أو 1.0 PLEX تبديل البلازما لـ 5 جلسات.

هو علاج مناعي فعال بحالة هجمة الوهن العضلي الوخيم، ويظهر مدة فائدة مماثلة وسلامة بتطبيق كلا العلاجين. النتائج تشير إلى أن المرضى الذين يعانون من هجمة وهن عضلي شديدة في الأساس وحالة أضرار آستيل كولين إيجابية قد تستجيب بشكل أفضل لتعديل المناعة.

الدراسة الثانية:

عنوان الدراسة:

Immunoadsorption apheresis versus intravenous immunoglobulin therapy for exacerbation of myasthenia gravis ⁽⁸⁾

دراسة راجعة أجراها Manato Yasuda وزملاءه في تشيبا اليابان وتم نشرها عام 2021 بمجلة

SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY

تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة الفعالية والسلامة بين IA و IVIG لدى مرضى الوهن العضلي الوخيم الذين لديهم أجسام مضادة لمستقبلات الأسيتيل كولين (AChR).

شملت الدراسة 19 مريضاً لديه وهن عضلي معمم وأضرار للأستيل كولين AChR إيجابية عدد المرضى الذين تلقوا علاج بال IA (ن = 9) أو العلاج IVIG (ن = 10). قمنا بمراجعة أنشطة MG لدرجات الفعالية الحيوية اليومية (MG-ADL) الشكل (2) عند خط الأساس، بعد مرور شهر و3 أشهر من العلاج. كما تم استعراض الأحداث السلبية خلال فترة العلاج. أظهرت نتائج MG-ADL تحسناً أكبر بكثير من خط الأساس في مجموعة IA مقارنةً

بمجموعة IVIG (شهر واحد: 7 مقابل 3، $P = .035$ ؛ 3 أشهر 9 مقابل 2.5، $p = .016$). وقد لوحظ تأثير جانبي أدى إلى وقف العلاج في مريض واحد فقط في مجموعة IVIG (رد فعل تحسسي).

خلاصة هذه الدراسة أن علاج IA آمن وأكثر فعالية من علاج IVIG لتفاقم MG المضاد لـ AChR الإيجابي. هناك حاجة لدراسات مستقبلية أكبر لتأكيد هذه النتيجة.

الكلام	0 طبيعي	1	2	3 الأكثر شدة
الكلام	طبيعي	كلام مبهم أو أنفي بشكل متقطع	كلام مبهم أو أنفي بشكل مستمر ولكن مفهوم	صعوبة بفهم الكلام
المضغ	طبيعي	صعوبة مع الجوامد	صعوبة مع الأطعمة الطرية	أنبوب معدي
البلع	طبيعي	نوب اختناق نادرة	نوب متكررة تحتاج حماية	أنبوب معدي
التنفس	طبيعي	زلة تنفسية على الجهد	زلة تنفسية على الراحة	تهوية آلية
ضعف القدرة على تنظيف الأسنان وتصفيف الشعر	لا يوجد	جهد أصافي دون الحاجة للراحة	بحاجة للراحة	لا يمكن القيام بهذه الوظائف
ضعف القدرة على النهوض عن الكرسي	لا يوجد	خفيف يستخدم الذراعين أحياناً	متوسط يستخدم الذراعين دائماً	شديد بحاجة مساعدة
ازدواجية الرؤية	لا يوجد	تحدث، ليس يومياً	يومياً، ليست ثابتة	ثابتة
الإطراق	لا يوجد	تحدث، ليس يومياً	يومياً، ليست ثابتة	ثابتة يومياً، ليست ثابتة
الشكل (2): مشعر الأنشطة الحياتية اليومية عند مرضى الوهن العضلي الوخيم MG-ADL				

الدراسة الثالثة:

عنوان الدراسة:

IVIG and PLEX in the treatment of myasthenia gravis⁽⁹⁾

دراسة عشوائية مضبوطة أحادية التعمية أجرتها vera brill وزملاءها في تورنتو، كندا

أجريت الدراسة على 84 مريضاً يعانون من الوهن العضلي الوخيم شدة المرض متوسط إلى شديد، كان لـ IVIG و PLEX فعالية مماثلة كما يتضح من الانخفاض في النتيجة الكمية لمشعر الوهن العضلي الوخيم (QMGS) لشدة المرض، والنسبة المئوية للمستجيبين، واستمرار تأثير العلاج، والتحمل، والتي كانت مماثلة في كلا ذراعي العلاج. تم تحديد درجة التغيير هذه في QMGS سابقاً على أنها ذات أهمية سريرية من قبل خبراء في هذا المجال وهي عبارة عن تغيير بنسبة 10% تقريباً في المقياس الذي يتراوح من 0 إلى 39 نقطة.

تم تسجيل الدراسة وتوزيعها بشكل عشوائي على 84 مريضاً يعانون من MG متوسط إلى شديد لتلقي 2 IVIG غ/كغ على مدى يومين أو PLEX حيث حجم بلازما واحد لكل علاج يتكرر خمس مرات خلال حوالي 10 أيام. تم تقييم المرضى في اليوم 14 بعد اكتمال العلاج على النقيض من دراسات المقارنة الأخرى التي قيمت حالة MG في نقاط زمنية مختلفة بعد العلاج أو قيمت مدة الإقامة في المستشفى أو الأمراض المرضية المصاحبة.

كان الانخفاض في شدة المرض أو التغيير في $IVIG \downarrow QMGS: 3.2 \pm 4.1$

و $PLEX \downarrow 4.9 \pm 4.7$ ، قيمة $P = 0.13$ وبالتالي لا يوجد اختلاف كبير سريرياً بين ذراعي التجربة. أظهرت حالة ما بعد التدخل أن 69% من المرضى استجابوا للعلاج IVIG و 65% للعلاج PLEX، وهو فرق لم يكن مهماً. توفر هذه الدراسة أدلة من الدرجة الأولى على أن IVIG و PLEX متشابهان في تأثيرات العلاج عند إعطائهما للمرضى الذين يعانون من MG معتدلة إلى شديدة.

الدراسة الرابعة:

عنوان الدراسة:

Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis ⁽¹⁰⁾

دراسة عشوائية مضبوطة أحادية التعمية قامت بها Carolina Barnett وزملاءها في تورنتو، كندا نشرت عام 2012 شملت هذه الدراسة على 62 مريضاً أكبر من 18 عاماً لديهم وهن عضلي وخيم معتدل لشديد محدد بمقياس QMGS أكبر من 10.5 ومشعر MG-QOL-60 نفسه في كلا المجموعتين.

تم اختيار المرضى عشوائياً لتلقي الـ IVIG أو PLEX

عمر هؤلاء المرضى 58 ± 17 عاماً

العمر الوسطي للمرضى الذين تلقوا IVIG تقريباً 17.4 ± 60

العمر الوسطي للمرضى الذين تلقوا PLEX تقريباً 16.7 ± 56

بنسبة 56% للإناث بنسبة 56.3% في علاج الـ IVIG و 56.7% في علاج الـ PLEX

قيمة P value 0.97

التغيير في المشعر QMGS في العلاج بالـ IVIG 14.2 ± 4.4 وفي العلاج بالـ PLEX 13.8 ± 2.9

قيمة P value 0.68

النتيجة الأولية للدراسة الأصلية:

توضح هذه الدراسة أن التعديل المناعي باستخدام IVIG أو PLEX يعمل على تحسين جودة حياة مرضى الوهن

العضلي الوخيم بناءً لكلا المشعريين QOL_60 و QOL_15 الشكل (3) حيث كان التحسن متماثلاً في كلا

المجموعتين.

أفضل العناصر توافقاً بين المشعريين MG_QOL مع الـ QMGS هي العناصر البصلية (الكلام والبلع).

أبداً	قليلاً	نوعاً ما	غالباً	كثيراً	
0	1	2	3	4	
					1- أنا منهك بوضعي الحالي
					2- لدي مشاكل في استخدام عيني
					3- لدي مشاكل في الأكل
					4- لدي تحدد في نشاطاتي الاجتماعي بسبب حالتي
					5- حالتي الصحية تقيد امكانياتي للقيام بالهوايات والأنشطة
					6- لدي مشاكل في تلبية حاجيات عائلتي
					7- يجب أن أضع خططي وفقاً لحالتي
					8- مهاراتي المهنية تأثرت سلباً بسبب حالتي الصحية
					9- لدي صعوبة في الكلام
					10- لدي مشاكل في القيادة
					11- لدي اكتئاب بسبب حالتي
					12- لدي مشاكل في المشي
					13- لدي صعوبة في التواجد بالأماكن العامة
					14- أشعر بالإحباط بسبب حالتي
					15- لدي مشاكل في تلبية حاجاتي الشخصية
الشكل (3) : مشعر جودة الحياة عند الحياة عند مرضى الوهن العضلي الوخيم MG-QOL 15					

ثامناً: مكونات البحث:

يتكون البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري.

ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية، ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول.

الفصل الأول: مقدمة عن الوهن العضلي الوخيم.

الفصل الثاني: الموجودات السريرية والمخبرية والدراسة الكهربائية للعضلات.

الفصل الثالث: علاجات الوهن العضلي الوخيم.

الفصل الرابع: هجمة الوهن العضلي الوخيم المسببات والإنذار والتدبير.

الباب الثالث: القسم العملي.

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجراؤه.

الفصل الثاني: نتائج البحث.

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية

الفصل الرابع: الاستنتاجات والمحددات والتوصيات.

الباب الثاني: القسم النظري:

الفصل الأول: مقدمة عن الوهن العضلي الوخيم:

الوهن العضلي الوخيم المكتسب (MG) هو الاضطراب الأساسي الأكثر شيوعاً في اضطرابات الوصل العضلي العصبي NMT. في الوهن العضلي الوخيم، يؤدي ارتباط الأضداد الذاتية بالبروتينات، إلى تعطيل الوصل العضلي العصبي الطبيعي، والأكثر شيوعاً هي مستقبلات الأسيتيل كولين (AChR).

ينتج عن ذلك ضعف العضلات الذي يسود في مجموعات عضلية معينة ويتفاوت الضعف استجابة للجهد والراحة، يعتمد التشخيص على التعرف على نمط الضعف المميز من خلال القصة السريرية والفحص، والتأكيد عن طريق الاختبارات التشخيصية. (11)

قد يبدأ الوهن العضلي الوخيم في أي عمر بدءاً من مرحلة الطفولة وحتى الشيخوخة. تشير الدراسات الوبائية إلى تباين كبير في معدل الإصابة والانتشار حول العالم (12)

تفسر الاختلافات المنهجية هذا التباين وكذلك يوجد دوراً للعوامل البيولوجية والوراثية. تشير التقديرات الأخيرة إلى أن معدل الانتشار في الولايات المتحدة يبلغ حوالي 100000/20، أي 60000 مريض إجمالاً (13)

أظهرت الدراسات الوبائية انتشاراً متزايداً على مدار الخمسين عاماً الماضية، ويرتبط ذلك بزيادة التشخيص لدى المرضى المسنين، ولكن من المحتمل أيضاً أن يرجع ذلك إلى تحسين الاستقصاء، وانخفاض معدلات الوفيات، وزيادة طول عمر السكان. (14)

يؤثر الجنس والعمر على حدوث الوهن العضلي الوخيم، حيث تصاب النساء بالوهن العضلي أكثر بثلاث مرات تقريباً من الرجال قبل سن الأربعين، في حين أن معدل الإصابة أعلى عند الذكور بعد سن الخمسين ويكون متساوياً تقريباً خلال فترة البلوغ. مع تقدم السكان في السن، ارتفع متوسط العمر عند بداية المرض بشكل مماثل.

يتأثر الآن عدد أكبر من الرجال مقارنة بالنساء، وأغلبية مرضى الوهن العضلي في الولايات المتحدة تزيد أعمارهم عن 50 عاماً.

الوهن العضلي الوخيم هو اضطراب في المناعة الذاتية، مما يؤدي إلى خلل في NMJ وضعف لاحق. الغرض من NMJ هو نقل النبضات الكهربائية من الخلايا العصبية الحركية إلى الألياف العضلية وتحفيز الانكماش. تؤدي الإشارة الكهربائية التي تصل إلى المحور الحركي الطرفي إلى إطلاق الأسيتيل كولين ACh في الشق المشبكي من خلال اندماج الحويصلات مع الغشاء. يعمل ACh الذي تم إطلاقه كإشارة كيميائية، والتي تنتقل بعد ذلك عبر الشق المشبكي وترتبط بـ AChR على غشاء الألياف العضلية بعد المشبكية، مما يؤدي إلى إمكانات عمل الألياف العضلية والانكماش اللاحق. (15)

أزمة الوهن العضلي هي أحد مضاعفات الوهن العضلي الوخيم الذي يتميز بتفاقم ضعف العضلات، مما يؤدي إلى فشل الجهاز التنفسي الذي يتطلب التنبيب والتهوية الميكانيكية. أدى التقدم في مجال العناية المشددة إلى تحسين معدل الوفيات المرتبطة بأزمة الوهن العضلي. (16)

أزمة الوهن العضلي (MC) هي مظهر من مظاهر الوهن العضلي الوخيم (MG) التي تهدد الحياة والتي يتم تحديدها من خلال قصور الجهاز التنفسي الذي يتطلب استخدام التهوية الغازية أو غير الغازية. غالباً ما يكون هذا نتيجة لضعف عضلات الجهاز التنفسي ولكن يمكن أن يكون أيضاً بسبب الضعف البصلي مع انهيار مجرى الهواء العلوي. يحدث MC في حوالي 15% - 20% من المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الوخيم عادة خلال أول 2 إلى 3 سنوات من مسار المرض. العديد من الأزمات لها مسبب محدد حيث تكون التهابات الجهاز التنفسي أكثر شيوعاً؛ ومع ذلك، لم يتم العثور على محفز محدد في 30% - 40% من المرض. (17)

على الرغم من أن البيانات محدودة، إلا أن نسبة مرضى الوهن العضلي الوخيم الذين يطورون هجمة وهن واحدة على الأقل تصل 10 إلى 20 في المئة. (18)

يتراوح الخطر السنوي لأزمة الوهن العضلي بين مرضى الوهن العصبي الرخيم من 2 إلى 2.3 بالمائة

قد تكون هجمة الوهن العضلي الوخيم التظاهر الأول للمرض في حوالي 13 إلى 20 بالمائة. (19 - 21)

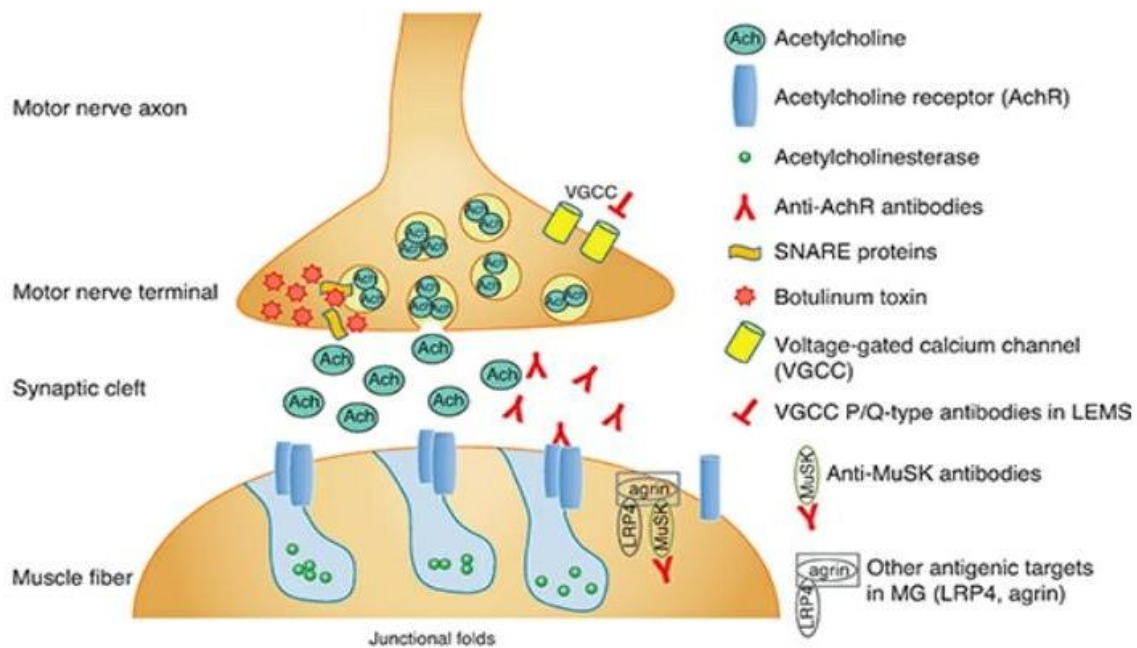
تحدث معظم أزمات الوهن العضلي في السنوات القليلة الأولى بعد تشخيص الوهن العضلي الوخيم، عندما يكون المرض غالباً في مرحلته الأكثر نشاطاً.

تشمل عوامل الخطر لأزمة الوهن العضلي زيادة شدة المرض عند التشخيص، ووجود ورم التوتة، والارتباط بأضداد مستقبلات التيروزين كيناز الخاصة بالعضلات. (22)

أسباب وآلية المرض:

الوهن العضلي الوخيم هو اضطراب في المناعة الذاتية، مما يؤدي إلى خلل في الوصل العضلي العصبي NMJ وضعف لاحق. الغرض من الوصل العضلي العصبي NMJ هو نقل النبضات الكهربائية من الخلايا العصبية الحركية إلى الألياف العضلية وتحفيز الانكماش.

تؤدي الإشارة الكهربائية التي تصل إلى المحور الحركي الطرفي إلى إطلاق الأسيتيل كولين في الشق المشبكي من خلال اندماج الحويصلات مع الغشاء. يعمل الاستيل كولين ACh الذي تم إطلاقه كإشارة كيميائية، والتي تنتقل بعد ذلك عبر الشق المشبكي وترتبط بمستقبلات الاستيل كولين AChR على غشاء الألياف العضلية بعد المشبكية، مما يؤدي إلى إمكانات عمل الألياف العضلية والانكماش اللاحق. (23)



الشكل (4): المشبك العصبي المعقد.

الوظيفة العصبية العضلية:

تم توضيح المكونات الرئيسية للوظيفة العصبية العضلية، بما في ذلك المحور العصبي الحركي والصفحة الطرفية العضلية، والشق المشبكي، والألياف العضلية. عندما يصل جهد الفعل إلى النهاية، يتم إطلاق الأسيتيل كولين (ACh) في المشبك ويرتبط بمستقبلات ACh النيكوتينية الموجودة على الغمد العضلي، مما يؤدي إلى تحفيز جهد فعل الألياف العضلية ونقلها. تتم الإشارة إلى الأهداف المستضدية في الوهن العضلي الوخيم (MG) ومتلازمة الوهن العضلي لامبرت إيتون (LEMS)، وموقع عمل ذيفان البوتولينوم.

الاختصارات: LRP4، البروتين المرتبط بمستقبلات البروتين الشحمي

4 MuSK التيروزين كيناز الخاص بالعضلات.

أعداد مستقبلات الأسيتيل كولين: 80 إلى 90 بالمائة من المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الوخيم لديهم أجسام مضادة ذاتية ضد مستقبل الأسيتيل كولين (AChR) يمكن اكتشافها في المصل، وتلعب هذه الأضداد دوراً مركزياً في الآلية المرضية للمرض.

الآليات المرضية للأجسام المضادة لـ AChR - الوهن العضلي الوخيم هو حالة تستوفي جميع المعايير الرئيسية للاضطراب الذي تتوسطه الأضداد الذاتية ضد AChR. (24)

- توجد الأضداد الذاتية في 80 إلى 90 بالمائة من المرضى المصابين.
- تتفاعل الأضداد الذاتية مع مستضد محدد AChR.
- يمكن نقل الحالة بشكل سلبي عن طريق الأضداد الذاتية إلى نموذج حيواني، مما يؤدي إلى حالة سريرية مماثلة.
- الحقن المتكرر للمستضد البشري في الأنواع الأخرى ينتج عنه مرض نموذجي.
- يرتبط انخفاض مستويات الأضداد الذاتية بالتحسن السريري.

العلاقة بين الأضداد لـ AChR والوهن العضلي الوخيم ليست مطلقة. لا يرتبط تركيز البلازما للأجسام المضادة لـ AChR بشكل جيد مع شدة المرض، على الرغم من إمكانية استخدام مستويات الأضداد الذاتية المتغيرة لمراقبة فعالية العلاج. (25)

مضادات تيروزين كيناز الخاصة بالعضلات:

بعض المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الوخيم والذين لديهم سلبية مصلية للأجسام المضادة لمستقبلات الأسيتيل كولين (AChR) لديهم أجسام مضادة موجهة ضد هدف آخر على سطح الغشاء العضلي، وهو مستقبل تيروزين كيناز الخاص بالعضلات (MuSK). (26)

نسبة انتشار الأضداد لـ MuSK حوالي 40 إلى 70 بالمائة بين المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الوخيم السليبي لـ AChR من أوروبا واليابان. (27)

قد يكون معدل الانتشار أقل في المجموعات السكانية الأخرى؛ وجدت دراسة من تايوان وجود أجسام مضادة ذاتية MuSK في 4 بالمائة فقط من المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الوخيم السليبي المصلي لـ AChR. (28)

المرضى الذين لديهم أجسام مضادة MuSK و AChR غير شائعين. (29)

على الرغم من أن التكرار قد يصل إلى 10 بالمائة في بعض المناطق في آسيا. (30)

البروتين الشحمي المرتبط بمستقبلات البروتين 4- (LRP4) هو جزء من عائلة البروتينات الغشائية التي لها أدوار رئيسية في تطور الخلايا العصبية والتشابك العصبي.. تم التعرف على الأضداد ضد LRP4 لدى مرضى الوهن العضلي الوخيم الذين لديهم سلبية مصلية لكل من الأضداد AChR و MuSK. كان تواتر الأضداد LRP4 18.7% في دراسة دولية كبيرة (635 مريضاً)، ولكن مع وجود تباين كبير بين المجموعات السكانية المختلفة (7 إلى 32.7%). لا يمكن ربط الاختلاف بأي توزيع جغرافي. يستجيب المرضى الإيجابيون للأجسام المضادة LRP4 لاستراتيجية علاجية مماثلة مثل المرضى الإيجابيين للأجسام المضادة لـ AChR، على عكس المرضى الإيجابيين للأجسام المضادة MuSK. هناك أيضاً مرضى MG إيجابيون مزدوجون لديهم أجسام مضادة إيجابية ضد AChR LRP4 / أو إيجابيين مزدوجين ضد MuSK / LRP4. عادةً ما يعاني المرضى ذوو النتيجة الإيجابية المزدوجة من أعراض أكثر خطورة. (75)

الفصل الثاني: الموجودات السريرية والمخبرية والدراسة الكهربائية للعضلات:

تختلف المظاهر السريرية للوهن العضلي الوخيم من الضعف الخفيف والبؤري لدى بعض المرضى إلى الخزل الرباعي الشديد مع فشل الجهاز التنفسي لدى البعض الآخر. قد تختلف شدة الأعراض أيضًا بشكل كبير بين مريض فردي على مدار اليوم وعلى مدار الحالة.

تقوم أنظمة التصنيف بتقسيم المرضى حسب الأعراض أو النتائج التشخيصية لتحديد شدة الضعف وللمساعدة في التدبير.

الأشكال السريرية: هناك شكلان سريريان من الوهن العضلي: عيني ومعمم.

• **الوهن العضلي البصري:** يقتصر الضعف على الجفون والعضلات خارج العين.

• **الوهن العضلي العام:** يتضمن الضعف مزيجًا متغيرًا من عضلات العين، البصلة، والأطراف، والجهاز التنفسي.

الفيزيولوجيا المرضية للوهن العضلي البصري هي نفس الوهن العضلي المعمم، ولكن حساسيات الاختبارات التشخيصية والعلاجات يمكن أن تختلف بين هذه الأشكال السريرية. يتطور العديد من المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي البصري في نهاية المطاف إلى الوهن العضلي المعمم، لكن لدى الآخرين مسارًا أكثر اعتدالًا يظل مقصورًا على الأعراض العينية.

شدة الأعراض: يمكن تصنيف الوهن العضلي الوخيم حسب شدة الأعراض لتوجيه قرارات العلاج، وتحديد الأهلية للتجارب السريرية، والمساعدة في التشخيص. يقوم نظام التصنيف المستخدم على نطاق واسع من فريق عمل مؤسسة الوهن العضلي الشديد الأمريكية (MGFA) بتقسيم المرضى حسب مدى وشدة ضعف العضلات (الجدول 1).

الجدول (1): تصنيف الوهن العضلي الوخيم حسب الجمعية الأمريكية للمرض	
التصنيف	الانتشار / الشدة أو الضعف
تصنيف 1	عيني
تصنيف 2	معمم بشكل بسيط
تصنيف 2a	إصابة عضلات الجذع والأطراف بشكل مسيطر
تصنيف 2b	إصابة مسيطرة للعضلات البلعومية والتنفسية
تصنيف 3	إصابة معممة متوسطة الشدة
تصنيف 3a	سيطرة إصابة عضلات الجذع والأطراف
تصنيف 3b	إصابة مسيطرة للعضلات البلعومية والتنفسية
تصنيف 4	الإصابة المعممة الشديدة
تصنيف 4a	إصابة عضلات الجذع والأطراف بشكل مسيطر
تصنيف 4b	إصابة مسيطرة للعضلات البلعومية والتنفسية (أنبوب تغذية)
تصنيف 5	المرضى منبب

التظاهرات السريرية:

المظاهر السريرية يتميز MG بضعف العضلات الهيكلية الذي يتقلب على مدار اليوم. قد يكون الضعف منتشرًا على نطاق واسع لدى بعض المرضى أو يقتصر على مجموعات عضلية معينة لدى آخرين.

الضعف العصبي العضلي: السمة الأساسية للوهن العضلي الوخيم هي ضعف العضلات الهيكلية، وغالبًا ما يكون ذلك مصحوبًا بإرهاق عضلي حقيقي. يتجلى إرهاق العضلات في ضعف انقباض العضلات، وليس في الشعور بالتعب. التعب دون ضعف لا يتوافق مع الوهن العضلي الوخيم. يشكو المرضى من ضعف عضلي محدد وليس تعب عضلي عام. قد يحدث ضعف العضلات في أي عضلة ولكنه يؤثر في أغلب الأحيان على وظيفة العضلات العينية وغيرها من العضلات البصلية أكثر من مجموعات العضلات الأخرى. قد تكون الاختلافات في التعبير

وظيفة المستقبلات عند الوصل العصبي العضلي للعضلات المختلفة مسؤولة عن أنماط الضعف المميزة للوهن العضلي الوخيم. (31)

الأعراض العينية: هي الأكثر شيوعاً في الوهن العضلي الوخيم وقد تشمل الإطراق بسبب ضعف عضلات الرافعة الجفنية وشفع الرؤية بسبب ضعف العضلات خارج العين. الأعراض غالباً ما تكون غير متماثلة.

تكون وظيفة الحدة الطبيعية دائماً في مرض الوهن العضلي الوخيم، مما يساعد في التمييز بينه وبين الاضطرابات العينية الأخرى.

● **الإطراق:** يمكن أن يؤدي ضعف عضلات الجفن إلى الإطراق، ويمكن أن تختلف درجته تماماً على مدار اليوم. وقد ينتقل من عين إلى أخرى مع مرور الوقت. قد يبدأ الإطراق من جانب واحد ثم يصبح ثنائياً، قد يكون شديداً لدرجة حجب الرؤية.

● **شفع:** يؤدي ضعف عضلات خارج العين إلى حدوث شفع مجهري يختفي عندما يغلق المريض عين واحدة أو يسدها. يمكن أن تكون أفقية أو عمودية. في البداية، يتم الشعور بهذا أحياناً على شكل فترات متقطعة من عدم وضوح الرؤية قبل ظهور الشفع العلني.

الوظيفة البصليّة:

ضعف عضلات البلعوم أو عضلات الوجه التعبيرية هي أمر شائع في الوهن العضلي الوخيم المعمم.

● **عسر التلغظ وعسر البلع -** يؤدي ضعف عضلات البلعوم الفموي إلى عسر التلغظ وعسر البلع. نوعية الكلام يبدو أنفياً عندما يكون هناك ضعف في عضلات الحنك، أو قد يكون منخفض الشدة (ناقص الصوت). غالباً ما تتفاقم هذه الأعراض مع الكلام المطول. (32)

العنق والأطراف:

يمكن العثور على ضعف في عضلات العنق الباسطة والعضلات المثنية والأطراف لدى بعض المرضى المصابين بالوهن العضلي العام. قد يتغلب وزن الرأس على العضلات الباسطة الضعيفة، خاصة في وقت متأخر من اليوم، مما يؤدي إلى "متلازمة هبوط الرأس" (33)

عادةً ما يكون نمط ضعف الأطراف في الوهن العضلي قريباً وتميل الذراعين إلى الإصابة أكثر من الساقين.

وظيفة الجهاز التنفسي:

يؤدي ضعف عضلات التنفس إلى ظهور الأعراض الأكثر خطورة في الوهن العضلي الوخيم. ضعف عضلات الجهاز التنفسي الذي يؤدي إلى قصور الجهاز التنفسي وفشل الجهاز التنفسي الوشيك هو حالة تهدد الحياة تسمى "أزمة الوهن العضلي". قد يحدث بشكل عفوي خلال مرحلة نشطة من المرض أو قد يعجل به مجموعة متنوعة من العوامل بما في ذلك الجراحة، والإنذانات، وبعض الأدوية، أو التناقص التدريجي في كبت المناعة. قد تكون أزمة الوهن العضلي مع فشل الجهاز التنفسي العصبي العضلي هي العرض الأولي للوهن العضلي الوخيم لدى بعض المرضى. (34)

تقلب الضعف:

عادةً ما يعاني المرضى من ضعف في مجموعات العضلات المحددة المتأثرة. (35)

قد يتقلب الضعف على مدار اليوم، ولكنه أكثر شيوعاً في وقت لاحق من النهار أو في المساء أو بعد التمرين.

يعتبر هذا التقلب في الأعراض سمة مهمة يمكن أن تميز الوهن العضلي الوخيم عن الاضطرابات الأخرى التي قد

تظهر أيضاً مع الضعف، مثل الاعتلال العضلي أو مرض الخلايا العصبية الحركية.

التشخيص:

الاختبارات السريرية يجب الاشتباه في MG في المرضى الذين يعانون من إرهاق العضلات السريع التالي لضعفها، بما في ذلك المرضى الذين يعانون من الإطراق المعزول و/أو الشفع.

هذه الاختبارات مفيدة للمساعدة في اختيار المرضى لإجراء الاختبارات التشخيصية، وذلك لأن للاختبارات السريرية نوعية منخفضة لـ MG، وبالتالي فهي ليست اختبارات تأكيدية. (36)

اختبار كيس الثلج:

يمكن استخدام اختبار كيس الثلج كجزء من الفحص العصبي للمرضى الذين يعانون من الإطراق. يعتمد الاختبار على المبدأ الفيزيولوجي القائل بأن النقل العصبي العضلي يتحسن عند انخفاض درجات حرارة العضلات. في المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الوخيم، يمكن التغلب على الإطراق بشكل مؤقت عن طريق التبريد المباشر لعضلات الجفن. (37)

الاختبارات الدوائية:

يمكن استخدام إعطاء عامل دوائي لتحفيز نقل إشارة الأسيتيل كولين للمساعدة في تحديد موضع الأعراض في الوصل العصبي العضلي في حالات مثل الوهن العضلي الوخيم الذي يتميز بضعف انتقال الأسيتيل كولين.

● تم التوقف عن استخدام اختبار الإيدروفونيوم ("Tensilon") بسبب الحساسية والنوعية دون المستوى الأمثل بالإضافة إلى المخاطر الضارة المرتبطة به. لم يعد الدواء متوفرًا في الولايات المتحدة والعديد من البلدان الأخرى اعتبارًا من عام 2018. (38)

كلوريد إيدروفونيوم هو مثبط أستيل كولين استراز مع بداية سريعة (30 إلى 45 ثانية) ومدة تأثير قصيرة (5 إلى 10 دقائق). يعمل هذا العامل على إطالة مدة وجود الأسيتيل كولين في الوصل العصبي العضلي ويؤدي إلى زيادة فورية في قوة العضلات في العديد من العضلات المصابة.

من ناحية أخرى، فإن الاختبار الإيجابي ليس محددًا للوهن العضلي الوخيم، لأنه يمكن أن يحدث أيضًا في حالات أخرى، مثل مرض الخلايا العصبية الحركية، وأورام جذع الدماغ، واعتلالات الأعصاب القحفية الضاغطة، وكل منها يمكن أن يظهر بطريقة مماثلة. (39)

يرتبط حقن الإيدروفونيوم بمخاطر سلبية بسبب التأثيرات الموسكارينية القوية للأسيتيل كولين. يعاني المرضى في كثير من الأحيان من زيادة إفراز اللعاب وتشنجات معدية معوية خفيفة. والأخطر من ذلك، يمكن أن يحدث أيضًا بطء القلب أو التشنج القسبي العرضي.

التشخيص المصلي:

بالنسبة لمعظم المرضى الذين يعانون من المظاهر السريرية للوهن العضلي الوخيم، يمكن تأكيد التشخيص من خلال وجود أجسام مضادة ذاتية ضد مستقبل الأسيتيل كولين (AChR) أو ضد البروتينات الأخرى المرتبطة بمستقبلات العضلات (على سبيل المثال، التيروزين كيناز الخاص بالعضلات [MuSK] أو البروتينات منخفضة الكثافة). البروتين المرتبط بمستقبلات البروتين الشحمي 4 [LRP4] (الشكل 2).

التوزيع التقريبي لنتائج الأضداد التشخيصية والمتوفرة للمرضى الذين يعانون من الوهن العضلي المعمم هو: (40)

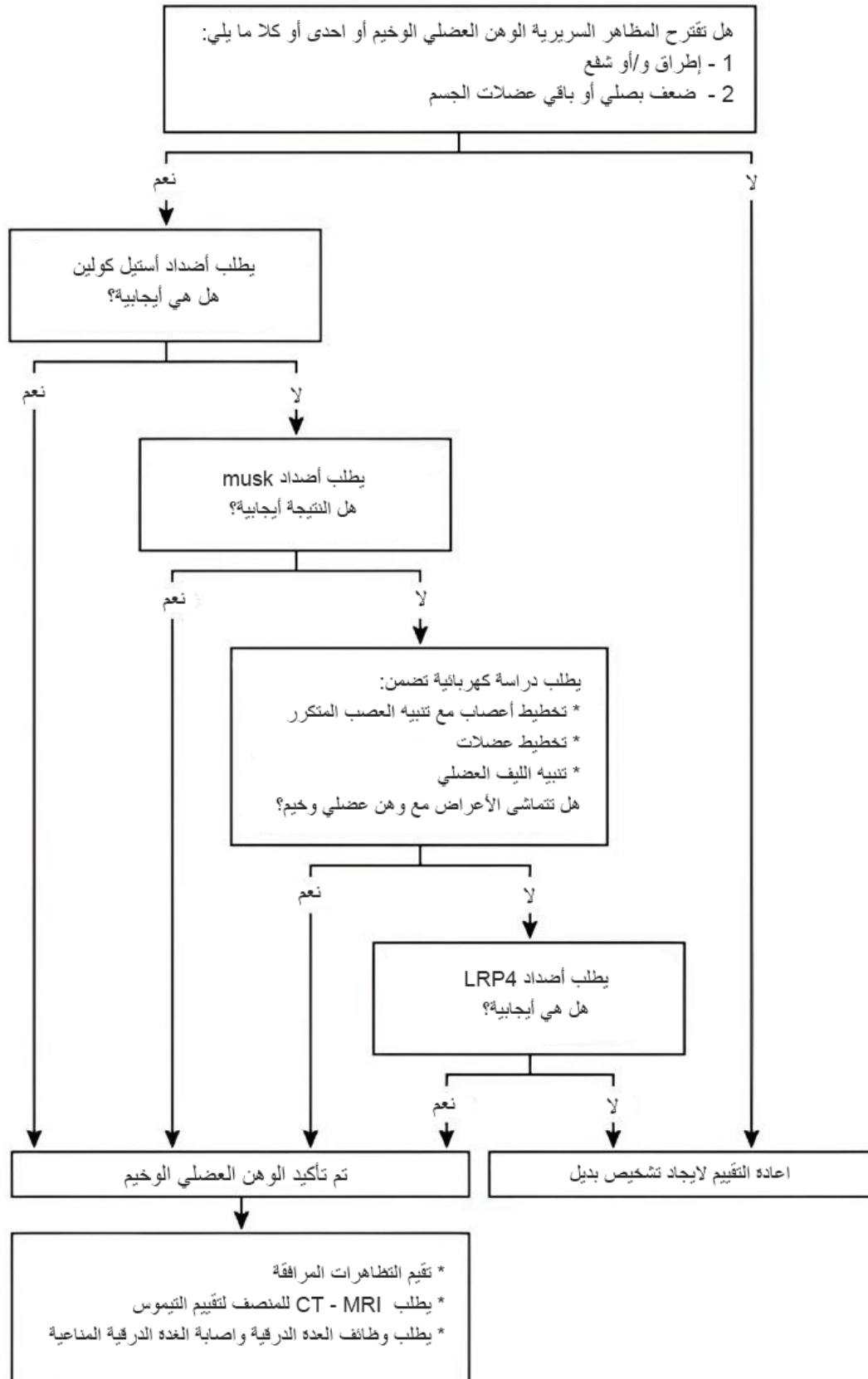
● أضداد AChR 85%.

● أضداد MuSK 8%.

● أضداد LRP4 1%.

● سلبية المصل 6%.

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الأعراض والذين ليس لديهم أجسام مضادة ذاتية (سلبية مصلية)، يتم استخدام اختبار التشخيص الكهربائي الذي يظهر دليلاً على ضعف نقل الإشارة عند الوصل العصبي العضلي لتأكيد تشخيص الوهن العضلي الوخيم.



الشكل (5): خوارزمية تشخيص وتقييم الوهن العضلي الوخيم

التشخيص الكهربائي:

التأكيد الكهربائي للأعراض المصلية وغير النمطية: يتم إجراء دراسات التشخيص الكهربائي لتأكيد تشخيص الوهن العضلي الوخيم عندما يكون اختبار الأضداد الذاتية المصلية الأولي سلبياً (الشكل 2). يمكن أيضاً استخدام هذه الدراسات للمرضى الذين يعانون من أعراض غير نمطية لاستبعاد التشخيصات البديلة. يتضمن اختبار التشخيص الكهربائي للوهن العضلي دراسات التوصيل العصبي مع تحفيز العصب المتكرر (RNS) بالإضافة إلى تخطيط كهربية العضل (EMG)، والذي يمكن إجراؤه باستخدام تقنية EMG أحادية الألياف (SFEMG).⁽⁴¹⁾

اختبار التوصيل العصبي مع تحفيز العصب المتكرر يتضمن اختبار RNS تحفيزاً متكرراً للعصب الحركي لتحديد الضعف في النقل العصبي العضلي من خلال إظهار انخفاض تدريجي في سعة كمون عمل العضلات (CMAP). شروط إجراء الاختبار أن تكون العضلات التي تم اختبارها دافئة، ويجب إيقاف العلاج بمثبطات الأسيتيل كولين استراز لمدة 12 ساعة قبل الدراسة.

يجب اختبار العضلات القريبة والعضلات الضعيفة سريرياً بالإضافة إلى العضلات البعيدة. يتم تحفيز العصب كهربائياً من 6 إلى 10 مرات بمعدلات منخفضة (2 أو 3 هرتز). يتم تسجيل سعة CMAP من القطب الكهربائي فوق العضلات بعد التحفيز الكهربائي للعصب. في العضلات الطبيعية، لا يوجد أي تغيير في سعة CMAP مع RNS. في MG، قد يكون هناك انخفاض تدريجي في سعة CMAP مع المحفزات الأربعة إلى الخمسة الأولى (استجابة تناقصية).

تعتبر دراسة RNS إيجابية (أي غير طبيعية) إذا كان الانخفاض أكبر من 10 بالمائة (الشكل 3).

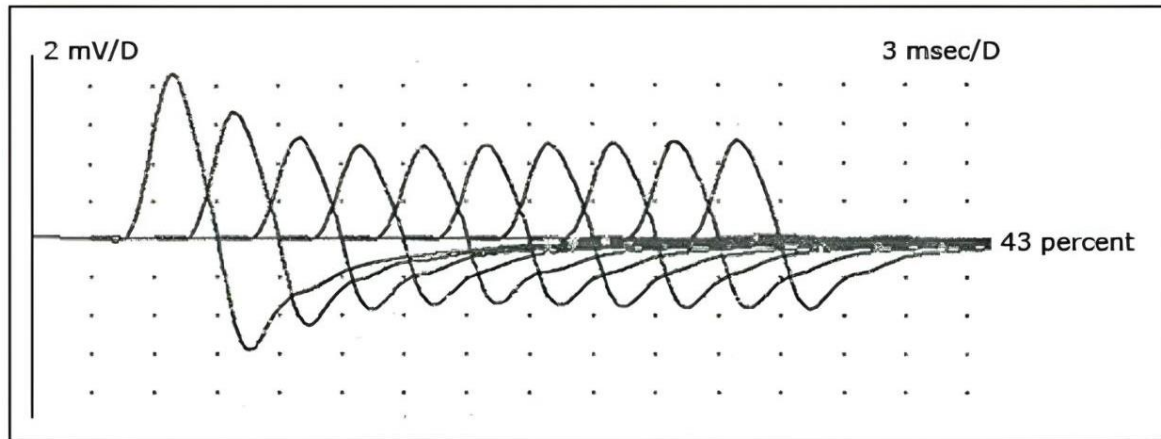
يتم أيضاً إجراء التحفيز الكهربائي بعد التمرين، يُطلب من المريض تمرين العضلات بحد أقصى لمدة 30 إلى 60 ثانية. يتم تنفيذ مجموعة من المنبهات مباشرة بعد التمرين. يشير إصلاح استجابة CMAP التناقصية (تناقص نسبة مئوية أصغر مقارنة بالتناقص الملحوظ في حالة الراحة) إلى تسهيل ما بعد التمرين أو ما بعد التنشيط (الشكل الموجي 2).

قد يؤدي هذا التحفيز المتأخر إلى انخفاض أكبر مما يحدث أثناء الراحة، وهو ما يسمى استنفاد ما بعد التمرين أو استنفاد ما بعد التنشيط. قد يؤدي بروتوكول التمرين إلى زيادة حساسية RNS بنسبة إضافية تتراوح بين 5 إلى 10 بالمائة.⁽⁴²⁾

يكون اختبار RNS إيجابياً في حوالي 75 إلى 80 بالمائة من المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي المعمم إذا تم إجراء التسجيلات من العضلات القريبة (عادةً شبه المنحرفة والدائرية العينية)، بالإضافة إلى العضلات البعيدة.

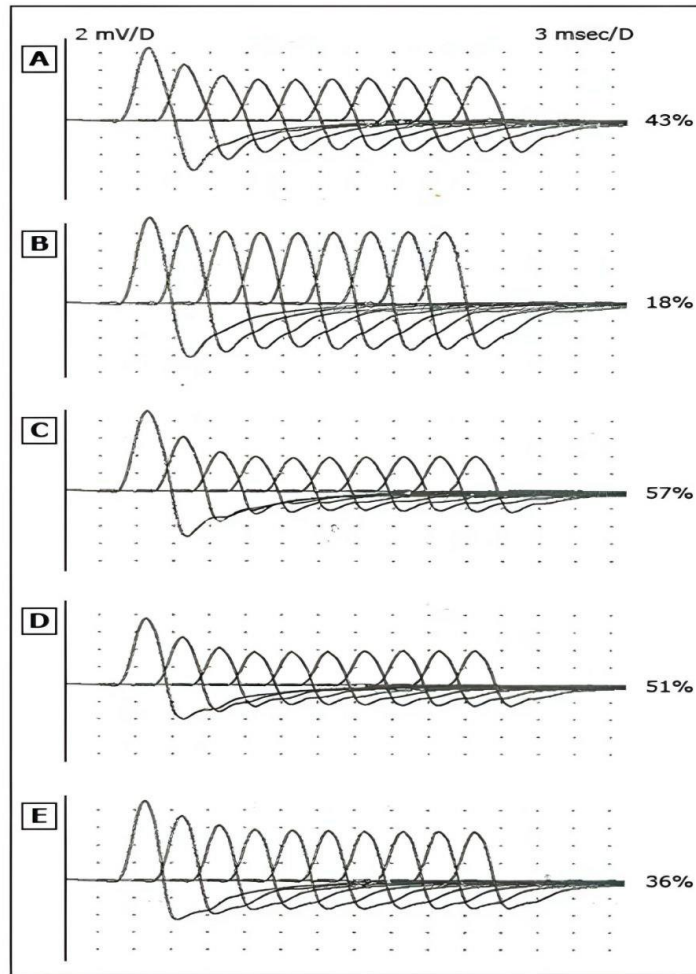
تتحسن الحساسية مع ضعف أكثر شدة وقد تكون أكبر من 90 بالمائة في المرضى الذين يعانون من أزمة الوهن العضلي⁽⁴³⁾ على النقيض من ذلك، فإن حساسية RNS أقل بكثير (على سبيل المثال، 15 إلى 45 بالمائة) لدى المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي البصري.

الاستجابة التناقضية ليست خاصة بـ MG. يمكن ملاحظة الانخفاضات في اضطرابات أخرى في النقل العصبي العضلي (متلازمة لامبرت إيتون الوهن العضلي أو التسمم الوشيقي) ومرض الخلايا العصبية الحركية.



الشكل (6): تحفيز العصب المتكرر: الاستجابة المتناقصة

تحفيز العصب المتكرر عند 3 هرتز في مريض يعاني من الوهن العضلي الوخيم. تحفيز العصب العضلة بين العظام الظهرية الاولى. ويلاحظ الانخفاض الأقصى على اليمين.⁽⁴⁴⁾



الشكل (7): تحفيز العصب المتكرر قبل وبعد التمرين في مريض يعاني من الوهن العضلي الوخيم

تحفيز العصب الزندي عند الرسغ، وتسجيل أول نبضة بين العظام الظهرية. الحد الأقصى للنقصان الملاحظ على يمين الآثار. (44)

(A) خط الأساس

(B) مباشرة بعد 10 ثوانٍ من التمرين (تيسير ما بعد التمرين)

(C,D) دقيقتين وثلاث دقائق بعد 60 ثانية من التمرين (الإرهاق بعد التمرين)

(E) مباشرة بعد 10 ثواني من التمرين مرة أخرى (تيسير ما بعد التمرين وإصلاح النقصان)

الفصل الثالث: علاجات الوهن العضلي الوخيم:

أهداف العلاج وتقييم الاستجابة تتمثل أهداف العلاج في الوهن العضلي الوخيم في تقليل الأعراض لدى المرضى أو تحسين حالتهم مع تقليل الآثار الجانبية للأدوية.

الوهن العضلي هو مرض مزمن ولكنه قابل للعلاج، ويمكن للعديد من المرضى تحقيق شفاء مستدام للأعراض واستعادة القدرة الوظيفية الكاملة.

يتم الحكم على الاستجابة للبيريدوستيغمين والعلاجات الأخرى من خلال تحسن الأعراض السريرية والعجز العصبي عند الفحص. يجب توثيق الوظيفة العصبية الأساسية وحالات العجز في بداية العلاج ومراقبتها من أجل التغيير بمرور الوقت مع إضافة العلاجات أو تقليلها.

بشكل عام، لا ينصح باتباع مستقبلات الأسيتيل كولين (AChR) أو مستويات الأضداد الأخرى كعلامة للاستجابة للعلاج في الوهن العضلي الوخيم. إحدى الدراسات التي أجريت على 66 مريضاً يعانون من الوهن العضلي الوخيم وجدت أن مستويات أضداد AChR لا ترتبط إلا بشكل ضعيف مع التغيرات السريرية⁽⁴⁵⁾ وانخفضت مستويات الأضداد لدى 92% من المرضى الذين تحسّنوا، ولكن أيضاً لدى 63% من أولئك الذين لم يتحسنوا.

وبالتالي، لم تكن مستويات أضداد AChR علامة حيوية جيدة للتحسن في الوهن العضلي الوخيم.

النهج العلاجي:

هناك أربع علاجات أساسية تستخدم لعلاج الوهن العضلي الوخيم: (46)

- علاج الأعراض (تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استراز) لزيادة كمية الأسيتيل كولين (ACh) المتوفرة عند الوصل العصبي العضلي.

- العلاجات المناعية المزمنة (الغليكوكورتيكويدات والعوامل المثبطة للمناعة غير الستيرويدية والمعدلة للمناعة) لاستهداف خلل التنظيم المناعي الأساسي.

- علاجات تعديل المناعة السريعة ولكن قصيرة المفعول (تبديل البلازما العلاجية وحقن الغلوبولين المناعي عن طريق الوريد [IVIg]).

- العلاج الجراحي (استئصال الغدة الصعترية).

يختلف وقت ظهور التأثير السريري لكل من هذه العلاجات للوهن العضلي بشكل كبير (الجدول 2). ويلعب هذا دوراً كبيراً، بالإضافة إلى وتيرة وشدة المرض، في اختيار العلاج المناسب لكل مريض.

الجدول (2): العلاجات الشائعة في تدبير الوهن العضلي الوخيم		
وقت بدء التأثير	وقت ذروة التأثير	
علاجات عرضية		
بريديوستغمين	10 - 15 دقيقة	2 ساعة
علاج مناعي مزمن		
بريدنيزون	2 - 3 أسابيع	5 - 6 أشهر
آزاثيوبرين	12 شهر	1 - 2 سنة
ميكوفينولات مونثيل	6 - 12 شهر	1 - 2 سنة
سايكلو سبورين	6 أشهر	7 أشهر
تاكرو ليموس	6 أشهر	12 شهر
افغارتيغيمود ألفا	1 - 2 أسبوع	4 - 10 أسابيع
روزانو ليكسي زوماب	1 - 2 أسبوع	4 أسابيع
علاجات مناعية سريعة		
فصادة بلازما	1 - 7 أيام	1 - 3 أسابيع
غلوبولين مناعي وريدي	1 - 2 أسبوع	1 - 3 أسابيع
الجراحة		
استئصال التيموس	1 - 10 سنة	1 - 10 سنة

العلاج الأولي للأعراض:

بيريدوستيغمين: العلاج الأولي لمعظم المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الخفيف إلى المتوسط هو مثبطات الأسيتيل كولين استراز عن طريق الفم (أي مضادات الكولين استراز)، وعادةً ما يكون البيريدوستيغمين ⁽⁴⁷⁾ يتوفر نيوستيجمين في شكل فموي ولكنه غير شائع الاستخدام.

جرعة البداية من البيريدوستيغمين 30 ملغ ثلاث مرات يوميًا مع وجبات الطعام لمدة يومين إلى ثلاثة أيام لتقييم الآثار الجانبية الكولينرجية.

الجرعة القصوى عادة ما تكون 120 ملغ كل أربع ساعات بعد الاستيقاظ.

قد يحتاج المريض في بعض الأحيان إلى تناوله كل ثلاث ساعات بعد الاستيقاظ، ولكن ليس على فترات أقصر. يحتاج جميع المرضى البالغين تقريبًا إلى جرعة يومية إجمالية تبلغ ≤ 960 مجم، مقسمة إلى أربع إلى ثمان جرعات.

الآثار الجانبية الكولينية:

تشمل الآثار الجانبية الموسكارينية الأكثر إزعاجًا تقلصات البطن والإسهال وكذلك زيادة إفراز اللعاب وإفرازات الشعب الهوائية والغثيان والتعرق وبطء القلب.

العلاجات المعدلة للمناعة:

على الرغم من تحسن بعض المرضى على المدى الطويل عند تناول البيريدوستيغمين فقط، فإن معظم المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي المعمم يحتاجون إلى علاج إضافي لتعديل المناعة في مرحلة ما من مرضهم، إن لم يكن إلى أجل غير مسمى.

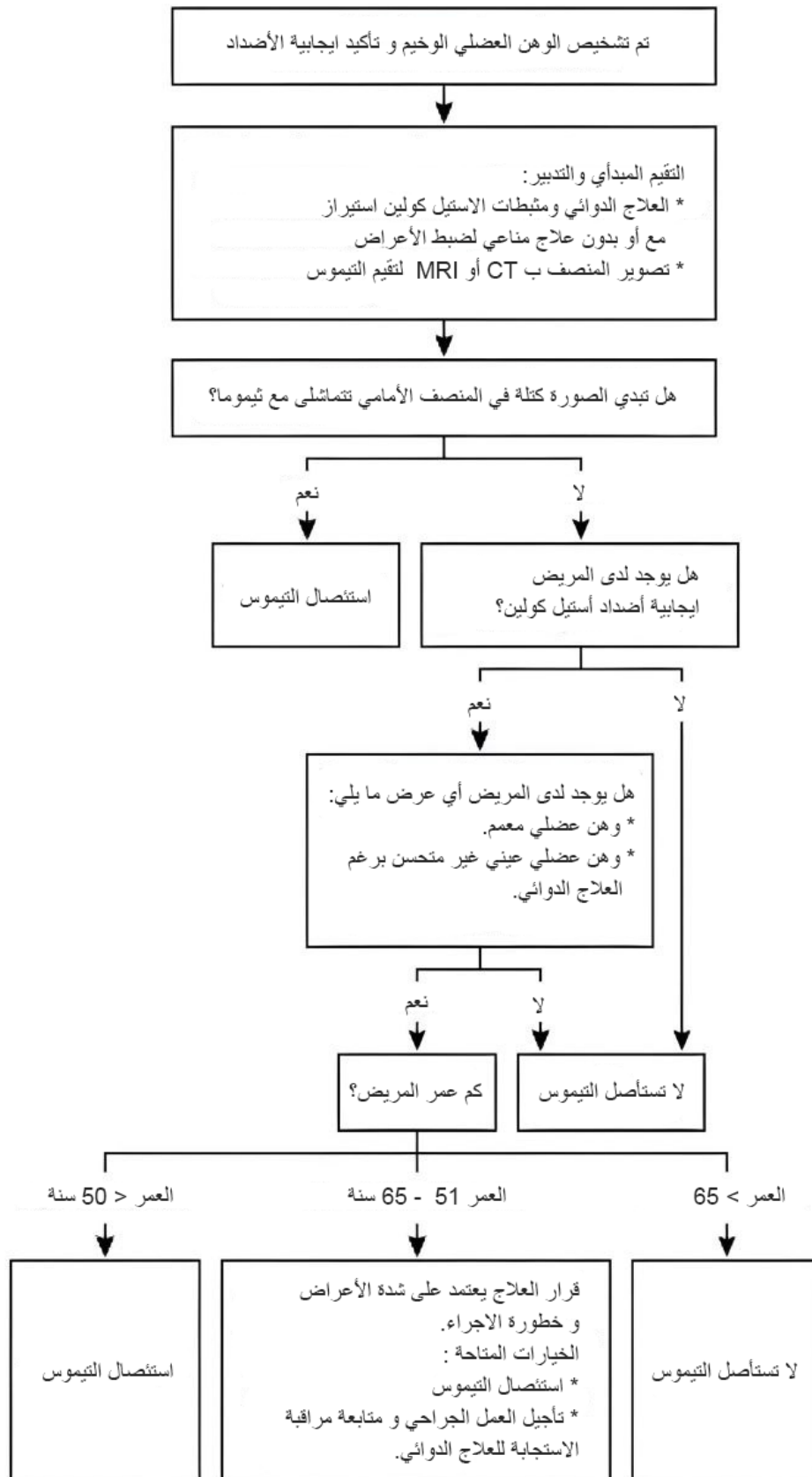
يُصح بالعلاج المناعي للمرضى الذين تظل لديهم أعراض ملحوظة عند تناول البيريدوستيغمين، أو الذين تظهر عليهم الأعراض مرة أخرى بعد الاستجابة المؤقتة للبيريديستيجمين.

عادةً ما يتم استخدام الغليكوكورتيكويدات في البداية، ويحتاج العديد من المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الوخيم المعمم إلى إضافة علاج مناعي غير ستيرويدي مثل الأزاثيوبرين أو الميكوفينولات للصيانة ولتجنب سمية الغليكوكورتيكويدات على المدى الطويل.

استئصال التيموس:

دور وتوقيت استئصال التيموس هام بالتوازي مع علاج أعراض البيريدوستيغمين والعوامل العلاجية المناعية للوهن العضلي الوخيم، فإن استئصال غدة التيموس له دور علاجي لدى مرضى محددين. تتم مراجعة كل من هذه المؤشرات بمزيد من التفصيل:

- المرضى الذين يعانون من ورم التوتة: فيما يقرب من 10 إلى 15 بالمائة من المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي، يوصى بإجراء عملية جراحية للمرضى الذين يعتبر الاستئصال الكامل لهم ممكناً. (48)
- المرضى الذين لا يعانون من ورم التوتة: يوصى بإجراء استئصال الغدة الصعترية في حالة عدم وجود ورم التوتة في المرضى الذين لديهم أجسام مضادة لمستقبلات MG والأسيتيل كولين (AChR) والذين يبلغ عمرهم ≤ 50 عامًا (الشكل 5). (49)



الشكل (8): خوارزمية تقييم استئصال التيموس عند البالغين المصابين بالوهن العضلي الوخيم

الفصل الرابع: هجمة الوهن العضلي الوخيم المسببات والإنذار والتدبير:

أزمة الوهن العضلي هي تفاقم مهدد للحياة عند مرضى الوهن العضلي الوخيم والذي يتم تعريفه على أنه تفاقم ضعف الوهن العضلي الذي يتطلب التنبيب أو التهوية غير الغازية ⁽⁵⁰⁾ في حين أن فشل الجهاز التنفسي يرجع إلى ضعف عضلات الجهاز التنفسي، فإن الضعف الشديد في العضلات البصلية (الفموية البلعومية) غالباً ما يصاحب ضعف عضلات الجهاز التنفسي، أو قد يكون السمة السائدة لدى بعض المرضى. عندما يؤدي ذلك إلى انسداد مجرى الهواء العلوي أو عسر البلع الشديد، يكون التنبيب والتهوية الميكانيكية ضروريين.

الوبائيات:

نسبة المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الوخيم والذين يعانون من أزمة وهن عضلي وخيم واحدة على الأقل قد تصل إلى 10 إلى 20 بالمائة ⁽⁵¹⁾ والخطر السنوي لأزمة الوهن العضلي بين المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الوخيم يبلغ حوالي 2 إلى 3 بالمائة. ⁽⁵²⁾

تكون هجمة الوهن هي التظاهر الأول للتشخيص الوهن العصبي الوخيم عند 13 إلى 20 بالمائة من المرضى ⁽⁵³⁾ تحدث معظم أزمات الوهن العضلي في السنوات القليلة الأولى بعد تشخيص الوهن العضلي الوخيم، عندما يكون المرض غالباً في مرحلته الأكثر نشاطاً.

تشمل عوامل الخطر لأزمة الوهن العضلي زيادة شدة المرض عند التشخيص، ووجود ورم التيموس، والارتباط بالأضداد لمستقبلات التيروزين كيناز الخاصة بالعضلات. ⁽⁵⁴⁾

التظاهر السريري:

يعاني المرضى الذين يصابون بأزمة الوهن العضلي من ضعف عام أو بصلي.

في بعض الأحيان، يعاني المريض من قصور تنفسي لا يتناسب مع ضعف الأطراف أو العضلات البصلية. في تقرير لـ 44 مريضاً أصيبوا بـ 63 نوبة من أزمات الوهن العضلي، بدأت الأزمة بضعف عام بنسبة 76 بالمائة أو أعراض بصلية 19 أو ضعف في عضلات الجهاز التنفسي و5 بالمائة. (55)

أحد المخاطر الخاصة في أزمة الوهن العضلي هو أن الضعف العام يمكن أن يخفي العلامات المعتادة لضيق التنفس، مثل استخدام العضلات الإضافية. بالإضافة إلى ذلك، قد تتعب عضلات الجهاز التنفسي الضعيفة فجأة، مما يؤدي إلى انهيار الجهاز التنفسي السريع. ومن ناحية أخرى، يعاني بعض المرضى من ضعف في عضلات التنفس لا يتناسب مع ضعف العضلات الهيكلية الأخرى. في حالات نادرة من أزمة الوهن العضلي، يكون فشل النظام عن التنفس الصناعي هو المظهر العلني الوحيد سريريًا. (56)

العوامل المسببة:

قد تتجم أزمة الوهن العضلي عن طريق مجموعة متنوعة من العوامل، وغالبًا ما تكون عدوى متزامنة (57) ويمكن أيضًا أن تحدث بعد التدخل الجراحي (على سبيل المثال، استئصال الغدة التيموسية)، أو الحمل، أو الولادة، أو التناقص التدريجي في أدوية العلاج المناعي. (58)

بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تحدث أزمة الوهن العضلي بشكل عفوي كجزء من السير الطبيعي للمرض نفسه.

هناك عدة أدوية يمكن أن تزيد الضعف في الوهن العضلي (الجدول 3) ويجب اعتبارها مسببات محتملة. (59)

ويشير هذا الأمر قلًا أكبر مع بعض المضادات الحيوية (الأمينوغليكوزيدات والفلوروكينولونات [على سبيل المثال، سيبروفلوكساسين وليفوفلوكساسين] والإريثروميسين والأزيتروميسين)، وأدوية القلب (حاصرات بيتا، والبروكيناميد، والكينيدين)، والمغنيسيوم.

الجدول (3): الأدوية التي يجب تجنبها أو إعطاؤها بحذر عند مرضى الوهن العضلي الوخيم
أدوية التخدير: عوامل حصار الوصل العصبي العضلي (روكوروونيوم، فيكوروونيوم، سوكسينيل كولين)
الصادات الحيوية:
الأمينوغليكوزيدات: (أميكاسين، جنتاميسين، نيومايسيم، توبراميسين)
الفلوروكينولونات: (سيبروفلوكساسين، ليفوفلوكساسين، موكسيفلوكساسين، أوفلوكساسين)
المكاروليدات: (أزيترومايسين، كلاريثرومايسين، أريثرومايسين)
الأدوية القلبية والوعائية:
حاصرات بيتا: (أتينولول، لابتالول، ميتوبرولول، بروبيرانولول)
بروكائينومايد
كويندين
أدوية أخرى:
بوتولينيوم
كلوروكين
ديفيروكسامين
غليكوكورتيكويد: (ديكساميثازون - بريدنيزون)
خوافض شحوم ستاتينات (مثبط HMG-coA - أتورفاستاتين - بافاستاتين - روزوفاستاتين)
هيدروكسي كلوروكين
مثبطات المستقبلات المناعية: (أيتزوليزوماب - ايلوموماب - نيفولوماب - بيمبروليزوماب)
مواد ظليلة أيودية
مغنيزيوم
بنسلامين
كوينين

* هذه ليست قائمة كاملة بجميع الأدوية التي قد تؤثر سلباً على النقل العصبي العضلي لدى المرضى

الأفراد وتؤدي إلى تفاقم أعراض الوهن العضلي الوخيم.

إذا تم استخدام هذه الأدوية، فيجب إعطاؤها بحذر مع المراقبة المناسبة.

الاستجابة لعوامل الحصر العصبي العضلي لا يمكن التنبؤ بها لدى المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي. يُستخدم فقط عند الضرورة، مع الاسترشاد بالمراقبة العصبية والعضلية.

- الاستخدام الاحتياطي لدى المرضى في المستشفى عندما لا تتوفر عوامل بديلة.

- قد تؤدي الجرعات العالية من الغليكوستيروئيد إلى تفاقم مؤقت للأعراض خلال أول أسبوع إلى أسبوعين من العلاج. وينبغي استخدامها بحذر.

- عند إعطائه للمرضى في المستشفى الذين يعانون من أزمة الوهن العضلي، يجب أن يتم تطبيق البلازما المتزامنة أو IVIG بشكل متزامن.

- تم الإبلاغ عن زيادة الضعف في الوهن العضلي الوخيم عند استخدام المواد الظليلة القديمة المدعمة باليود؛ تبدو المواد الظليلة الحديثة الميودنة آمنة بشكل عام.

- يعتبر الإعطاء عن طريق الوريد (على سبيل المثال، مع كبريتات المغنيسيوم وكلوريد المغنيسيوم) موانع نسبياً بسبب التأثير المثبط الكبير على إطلاق الأسيتيل كولين.

الأزمة الكولينية:

من الآثار الجانبية الرئيسية المحتملة للإفراط في تناول أدوية مضادات الكولين استئزاز هي الضعف، والذي قد يكون من الصعب تمييزه عن تفاقم الوهن العضلي الوخيم. يُطلق على هذا الضعف المتناقض مع أدوية مضادات الكولين استئزاز اسم "الأزمة الكولينية". ومع ذلك، نادرًا ما تحدث الأزمة الكولينية مع تحديد جرعة البيريدوستيغمين إلى أقل من 120 مجم كل ثلاث ساعات. تعتبر الأزمة الكولينية نادرة جدًا بحيث لا ينبغي أن تكون السبب المفترض لزيادة الضعف إلا إذا كان من المعروف أن الجرعات المتخذة تتجاوز هذا النطاق بشكل ملحوظ. بخلاف ذلك، حتى

في وجود آثار جانبية كولينية، ينبغي الافتراض أن الوهن العضلي الوخيم الكامن لدى المريض يتفاقم ويجب البدء في العلاج المناسب.

التقييم التشخيصي:

التشخيص بالنسبة للمرضى الذين لديهم تشخيص معروف للوهن العضلي الوخيم، يتم تعريف "أزمة الوهن العضلي الوشيك" على أنها تفاقم سريري سريع للوهن العضلي الوخيم والذي، في رأي الطبيب المعالج، يمكن أن يؤدي إلى أزمة على المدى القصير (أيام إلى أسابيع).

يتم تعريف "أزمة الوهن العضلي" عن طريق زيادة ضعف عضلات الجهاز التنفسي و/أو ضعف العضلات البصلية بسبب الاضطراب الشديد بدرجة كافية لتتطلب التنبيب و/أو التهوية الميكانيكية. (60)

فيما يصل إلى 20% من الحالات، تكون أزمة الوهن العضلي هي أول مظاهر الوهن العضلي الوخيم، وقد يكون سبب فشل الجهاز التنفسي العصبي العضلي غير معروف عند العرض. (61)

في مثل هذه الحالات، يجب تأكيد تشخيص الوهن العضلي الوخيم، إن أمكن، من خلال الاختبارات المناعية أو الفيزيولوجية الكهربائية (الجدول 4).

الجدول (4) الحساسية التقريبية للاختبارات المؤكدة للوهن العضلي الوخيم		
الوهن العضلي المعمم النسبة الايجابية	الوهن العضلي العيني النسبة الايجابية	
90 - 80	55 - 40	أضداد الأستيل كولين
50 - 40	10 >	أضداد musk عند مرضى سلبى أضداد الأستيل كولين
75	50 >	تنبيه العصب المتكرر
99 - 92	95 - 80	تنبيه الليف العضلي الوحيد

التشخيص التفريقي:

بخلاف الوهن العضلي الوخيم، فإن الأسباب الأكثر شيوعاً لفشل الجهاز التنفسي العصبي العضلي الحاد هي متلازمة غيلان باريه، ومتلازمة لامبرت إيتون، والتصلب الجانبي الضموري. (62)

تشمل الأسباب الأقل شيوعاً لفشل الجهاز التنفسي العصبي العضلي الحاد اعتلال الأعصاب الالتهابي المزمن المزمل للميالين، وانحلال العضلات الشديد، والتسمم الغذائي بالمطثيات الوشيكية، وسكتة جذع الدماغ، وأنواع مختلفة من الاعتلال العضلي. (63)

لا يتحدد السبب في 5 - 10 % من المرضى الذين لا يعانون من مرض عصبي عضلي معروف عند القبول. (64)

التدبير:

يجب إدخال المرضى الذين يعانون من الضعف العام الشديد أو المتزايد بسرعة بسبب تفاقم الوهن العضلي الوخيم إلى وحدة العناية المركزة. وهذا يسهل المراقبة المتكررة المطلوبة للكشف عن فشل الجهاز التنفسي الوشيك والحاجة إلى دعم التنفس الصناعي.

تشمل الأعراض والعلامات التي يجب أن تنبه الطبيب إلى فشل الجهاز التنفسي ما يلي:

- ضيق التنفس (يصفه المرضى على أنه "اختناق" أو "غرق") والذي يحدث أو يتفاقم عندما يستلقي المريض. يُعتقد أن هذا العرض يرجع إلى الاعتماد المتزايد على الجاذبية لوظيفة الحجاب الحاجز أثناء أزمة الوهن العضلي.
- عسر البلع الشديد مع سعال ضعيف وصعوبة في إخراج المفرزات.

- علامات ضعف عضلات الجهاز التنفسي، مثل نقص الصوت، والتوقف أثناء الكلام لالتقاط النفس، وضعف الجهد التنفسي، وزيادة معدل التنفس مع الأنفاس الضحلة، واستخدام عضلات التنفس الإضافية، والتنفس البطني المتناقض. ومع ذلك، فإن علامات الضائقة التنفسية هذه قد تصبح أقل وضوحاً مع تقدم ضعف العضلات،

مما يضل الطبيب إلى الاعتقاد بأن المريض مرتاح ولا يحتاج إلى التنبيب. ولذلك، من المهم للغاية تقييم مقاييس وظيفة العضلات التنفسية.

● انخفاض القدرة الحيوية الأساسية (VC) التي تقل عن 30 مل/كجم من وزن الجسم المثالي، حتى لو كان المريض يتنفس دون ضيق.

تساعد اختبارات قوة عضلات الجهاز التنفسي في مراقبة حالة الجهاز التنفسي، وتحديد فشل الجهاز التنفسي الوشيك، وتسهيل التنبيب الاختياري بدلاً من التنبيب الإسعافي. وهي مؤشرات موضوعية لضعف العضلات، حتى في المرضى الذين لا يعانون من ضائقة تنفسية واضحة. (65)

● يعكس VC الوظيفة الميكانيكية لكل من قوة عضلات الشهيق والزفير. يمكن إجراؤها بسهولة بجانب السرير.

● يوفر MIP (المعروف أيضاً باسم قوة الشهيق السلبية [NIF]) معلومات حول قوة عضلات الشهيق.

دعم التهوية:

التنبيب الاختياري: من الناحية المثالية، يجب إجراء التنبيب الرغامي اختياريًا وليس كاستجابة طارئة لانهايار الجهاز التنفسي السريع. (65)

يتم تحقيق ذلك عادةً من خلال المراقبة الدقيقة لقوة عضلات الجهاز التنفسي للمريض باستخدام المعلمات السريرية والموضوعية، مثل VC وMIP.

يجب أن تكون عتبة التنبيب الاختياري منخفضة إذا أظهرت القياسات التسلسلية واحدًا أو كلا مما يلي:

● انخفاض مستوى الـ VC إلى أقل من 15 إلى 20 مل/كغ

● MIP أقل سلبية من -25 إلى -30 سم H₂O (أي بين 0 و-30 سم H₂O)

تشمل المؤشرات الإضافية للتهوية الميكانيكية العلامات السريرية لضيق التنفس، والحمض التنفسي التدريجي على الرغم من العلاج، وعدم كفاية التخلص من المفرزات (على سبيل المثال، النوبات المتكررة من نقص الأكسجة الحاد في الدم بسبب الانسداد بالمفرزات).

في معظم الحالات، يجب أن تكون المساعدة التنفسية من التنبيب الرغامي مع تهوية ميكانيكية بالضغط الإيجابي. وهذا يوفر الدعم الكامل ويسمح بإزالة الإفرازات للمرضى الذين من المتوقع أن يستمروا في حدوث أزمة طويلة الأمد. من المهم تجنب الإفراط في التهوية، مما قد يضعف الجهاز التنفسي خاصة عند محاولة الفطام عن دعم التهوية.

دور التهوية غير الغازية:

يمكن استخدام التهوية غير الغازية (NIV) على أساس كل حالة على حدى في المرضى الذين يعانون من أزمة الوهن العضلي ومن المتوقع أن يتحسنوا بسرعة ولديهم سعال كافٍ ويمكنهم تحمل القناع. غالبًا ما يستخدم كعلاج مبكر، قبل تطور فرط ثنائي أكسيد الكربون الشديد أو الحمض، للتخفيف من الانخماص وتخفيف الضعف المبكر في عضلات الجهاز التنفسي. (66)

يفضل تجنب الاستخدام المطول لـ NIV (على سبيل المثال، أيام) ونقترح أن الفشل في الاستجابة لـ NIV في وقت مبكر من تطبيقه قد يكون مؤشرًا للتهوية الميكانيكية الغازية.

في دراسة بأثر رجعي، بدأ أن علاج الجهاز التنفسي "العدواني" الذي يتكون من استخدام سحب المفرزات والتنفس بالضغط الإيجابي المتقطع أو علاجات موسعات القصبات الهوائية والعلاج الفيزيائي الطبيعي للصدر يقلل من

خطر حدوث مضاعفات تنفسية طويلة الأمد مقارنة بالشواهد. (67)

هذه الملاحظة تحتاج إلى التحقق من صحتها في دراسة مستقبلية.

العلاجات السريعة:

العلاج الرئيسي لأزمة الوهن العضلي هو تبادل البلازما و IVIG.⁽⁶⁸⁾

تبدأ هذه الأدوية في العمل خلال عدة أيام، لكن فوائدها تستمر لبضعة أسابيع فقط (الجدول 5). ولذلك، فإن البدء بجرعة عالية من الجلايكورتيكويدات ضروري أيضاً لمعظم المرضى.

فصادة البلازما:

الآلية والفعالية: يعمل تبادل البلازما العلاجية (فصادة البلازما) على إزالة أضداد مستقبلات الأسيتيل كولين (AChR) مباشرة من الدورة الدموية.

يرتبط التحسن السريري مع فصادة البلازما تقريباً بانخفاض مستويات الأضداد.⁽⁶⁹⁾

عادةً ما يتم ملاحظة التأثير السريري المفيد لفصادة البلازما خلال أيام، لكن الفائدة تستمر عادةً من ثلاثة إلى ستة أسابيع فقط. بالإضافة إلى ذلك، ترتفع مستويات الأضداد لـ AChR خلال أسابيع إذا لم يتم استخدام العلاج المناعي المتزامن (على سبيل المثال، الغليكوستيرويدات).

مسار العلاج:

تتكون دورة العلاج النموذجية من خمس عمليات تبادل (3 إلى 5 لترات من البلازما لكل منها) على مدى 7 إلى 14 يوماً. السائل البديل هو الألبومين عند استخدامه في علاج الوهن العضلي الوخيم. على الرغم من أنها تتم يومياً في بعض الظروف، إلا أن التبادلات التي تتم كل يومين ربما تكون أكثر فعالية في تقليل مستويات الأضداد نظراً للوقت الذي يستغرقه الغلوبولين المناعي خارج الأوعية الدموية لإعادة التوازن بعد كل تبادل للبلازما.

المضاعفات:

تؤدي فسادة البلازما المتكررة دائماً إلى عدم كفاية الوصول الوريدي المحيطي ثم تتطلب وضع قنطرة مركزية ذات تجويف كبير ومزدوجة التجويف (تحت الترقوة أو الوداجي الداخلي). يمكن أن تؤدي مضاعفات القنطرة المزمنة الكبيرة، مثل العدوى والتخثر. بالإضافة إلى مضاعفات القنطرة، يمكن أن تنتج فسادة البلازما أيضاً تأثيرات ضارة أخرى بما في ذلك النزيف، وانخفاض ضغط الدم، وعدم انتظام ضربات القلب، وتشنجات العضلات، والتفاعل السام للسترات المستخدمة في الإجراء. (70)

على الرغم من هذه المخاوف، يمكن استخدام فسادة البلازما بأمان للمرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الوخيم.

الغلوبولين المناعي الوريدي (IVIG):

هو غلوبولين مناعي مجمع من آلاف المتبرعين، آلية عمل IVIG في الوهن العضلي الوخيم غير مؤكدة كما هو الحال مع فسادة البلازما، يظهر تأثير IVIG عادة في أقل من أسبوع، ويمكن أن تستمر الفائدة لمدة ثلاثة إلى ستة أسابيع.

يتم استخدام IVIG في نفس استطباب استخدام فسادة البلازما لعكس تفاقم الوهن العضلي الشديد والمهدد للحياة بسرعة.

يقدم IVIG أيضاً بديلاً لفسادة البلازما أو العوامل العلاجية المناعية المتعددة لدى مرضى مختارين يعانون من الوهن العضلي المعند، كعلاج قبل الجراحة قبل استئصال التيموس. (71)، أو "كجسر" للعلاجات المناعية ذات المفعول الأبطأ. (72)

الجرعة والآثار الجانبية:

الجرعة الإجمالية من IVIG هي 2 غرام/كغ، وعادةً ما يتم ذلك خلال يومين إلى خمسة أيام. يُفضل توزيع الجرعة على مدار أيام أكثر عند الأشخاص الذين يعانون من أمراض الكلى أو قصور القلب الاحتقاني أو كبار السن.

الآثار الجانبية لـ IVIG⁽⁷³⁾ هي في الغالب خفيفة وترتبط بمعدل التسريب. وتشمل هذه الصداع، والقشعريرة، والدوخة، واحتباس السوائل.

وتشمل المضاعفات الأخرى غير الشائعة التهاب السحايا العقيم، والفشل الكلوي الحاد، والأحداث التخثرية، والتأق. يبدو أن السمية الكلوية الحادة التي تحدث لدى بعض المرضى مرتبطة بالمحتوى العالي من السكروز في بعض مستحضرات IVIG؛ يزداد الخطر مع القصور الكلوي الأساسي. ارتبط الحساسية المفرطة بنقص الغلوبولين المناعي (IgA)؛ ومع ذلك، نادرًا ما يتم رؤيته في المرضى الذين يعالجون من أمراض عصبية عضلية ذاتية المناعة.⁽⁷⁴⁾ تشمل أحداث التخثر المرتبطة باستخدام IVIG احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية والصمة الرئوية.

الباب الثالث: الدراسة العملية:

المواد والطرائق:

تصميم البحث:

دراسة تجريبية مستقبلية غير معشاة

Experimental prospective non blinded study

مكان الدراسة وزمانها:

الشعبة العصبية والإسعاف في مشفى الأسد الجامعي بدمشق، ومشفى المواساة الجامعي بدمشق.

لفترة الممتدة من 1/نيسان/2022 وحتى 30/أيلول/2023.

عينة الدراسة:

50 مريض لديه هجمة وهن عضلي وخيم.

معايير الاشتمال:

- المرضى المشخص لديهم الوهن العضلي الوخيم بناءً على التقييم السريري ودراسات التشخيص الكهربائي غير الطبيعية اختبار (EMG) تنبيه أحادي الليف (SFEMG) والتنبيه الكهربائي المتكرر غير الطبيعي (RNS)، يدعم وجود أضداد AchRab وأضداد ل MUSK التشخيص، في حين لم تستبعد سلبية أضداد المرضى من تشخيص الوهن العضلي الوخيم.

- العمر أكبر من 18 سنة.

- موافقة المريض أو ذويه.

معايير الاستبعاد:

- التفاعم الثانوي التالي لتغيير جرعة الكورتيكوستيروئيدات في الأسبوعين السابقين للفحص.
- نقص الغلوبولين المناعي A.
- أمراض الكلى أو الكبد النشطة.
- أمراض القلب المهمة سريرياً.
- حالة فرط الزوجة، أو حالة فرط الخثار.
- المرضى الذين لديهم حساسية ل الألبومين وال IVIG.
- ارتفاع ضغط الدم غير المضبوط بشكل جيد.
- العمر تحت 18 سنة.

جمع البيانات: اعتمدت المصادر الآتية لجمع البيانات المطلوبة لإنجاز البحث.

مراجعة أدبيات البحث:

- اعتمدت المعلومات المتاحة، التي تتعلق بموضوع البحث من دراسات وأبحاث وتقارير ومراجعات منشورة في المجالات العلمية المتخصصة، إضافة إلى النصوص الطبية الواردة في الكتب المنشورة.
- أخذت موافقة المرضى قبل الإدخال في البحث وفق نموذج الموافقة المستنيرة المرفق لاحقاً.

جمع بيانات البحث:

- استجواب المرضى للحصول على البيانات الأولية مثل: العمر، والجنس، والسوابق المرضية والدوائية واستئصال التيموس زمن، بدء الأعراض المرتبطة بهجمة الوهن العضلي الوخيم، الحالات المسخرة سابقاً تم جمع البيانات من تحاليل مخبرية ودراسة كهربائية العضلات.
- تدوين التحاليل المخبرية المهمة لتشخيص الوهن العصبي الرخيم وتحديد شدة هجمة الوهن بناء على مشعر QSMG.
- تدوين البيانات التي جرى الحصول عليها وفق استمارة خاصة نعرض فيما يلي نموذجاً عنها:

استمارة الدراسة:

عنوان البحث: مقارنة بين فعالية الغلوبولينات المناعية وريدياً وتبديل البلازما عند مرضى الوهن العضلي الوخيم

إعداد طالبة الدراسات العليا: يارا محمد العموري. الإشراف: الأستاذ الدكتور محمد شحادة آغا.

تنظيم استبيان سريري خاص بالدراسة يجمع المعلومات السابقة تمهيداً لتحليلها:

اسم المريض	العمر	الجنس	
رقم الاضبارة	تاريخ القبول		
الموافقة الإدارية من المشفى للعودة لسجلات المريض:			
السوابق المرضية	التدخين	الكحول	
سبب الهجمة	السوابق التحسسية		
مخبرياً:			
PLT	Hb	WBC	
Cr	Na	K	
Ca	Alb	Mg	
CRP	TSH	فحص البول والراسب	
Achr antibody	MUSK	MGQs SCORE قبل العلاج	
النتائج:			
IVIG		Plex	
حدوث تحسن:		حدوث تحسن:	
حدوث وفاة:		حدوث وفاة:	
MGQs SCORE باليوم 14		MGQs SCORE باليوم 14	

طريقة الدراسة:

- أخذ موافقة المرضى وفق الموافقة المستتيرة.
- أخذ بيانات كل حالة والتحقق من استيفائها معايير الاشتمال.
- تعبئة الاستمارة الخاصة بالبحث.
- جمع نتائج تحاليل المرضى.

التحليل الإحصائي:

تمت الاستفادة من برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS25 في تحليل البيانات التي جمعت وتم استخدام العديد من الأساليب الإحصائية:

التحليل الوصفي يتمثل فيما يلي:

حساب التوزع التكراري والنسبي وذلك للمتغيرات الديموغرافية والمتغيرات النوعية مثل (الجنس، السوابق المرضية، ...) وحساب الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الكمية (العمر)

التحليل الاستدلالي:

يهدف هذا الجزء من التحليل العرض وتفسير النتائج والاستدلال بها بغية الوصول إلى هدف الدراسة، وذلك من خلال إجراء الاختبارات التالية:

اختبار الاستقلال Chi Square: لدراسة فيما إذا وجدت علاقة بين متغيرين ووصفيين وذلك من خلال تطبيق إحصائية كاي تربيع.

ولمعرفة الأهمية الإحصائية تم إجراء اختبار (Chi Square) Independent Samples T-Test.

تم الاعتماد في تقدير الفروقات والعلاقات الإحصائية على مستوى دلالة إحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدراسات، وبالتالي يمكن إعطاء القرار الإحصائي من خلال قيمة P_Value كما يلي:

- في حال كانت قيمة الدلالة الإحصائية P_value أكبر من 0.05 فلا يوجد فروق جوهرية في تقييم الفروق والعلاقات
- في حال كانت قيمة الدلالة الإحصائية أصغر من 0.05 ف يوجد فروق جوهرية إحصائية في تقييم الفروق والعلاقات

الاعتبارات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء أكانوا من الزملاء الباحثين أو من المشاركين في البحث أو من المستهدفين من البحث.

وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتا الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث.

وفي هذا البحث سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصادقية، والثقة، وسرية المعلومات.

يعرض فيما يلي نموذجاً للموافقة المستنيرة التي استُخدمت في البحث:

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن:

مقارنة بين فعالية الغلوبولينات المناعية وريدياً وتبديل البلازما عند مرضى الوهن العضلي الوخيم

في مستشفى المواساة والأسد الجامعيين في دمشق.

بناء على ذلك ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في القبول أو الرفض

لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية:

- سيتم الاطلاع على معلومات ملفكم الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم وموافقة إدارة المشفيين.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بكم ذات طابع شخصي.
- في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سيتم متابعة حالتكم واستخدام المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة أو سؤالكم عن بعض المعلومات إن لم تكن واردة في الملف.
- إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير المرض خلال إقامتكم في المستشفى وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة، لذلك أعلن موافقتي

على الدخول في الدراسة.

اسم الطبيب وتوقيعه:

اسم المشترك:

توقيع المشترك:

نتائج البحث والتحليل الإحصائي:

الجزء الأول: التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة.

من أجل التعرف على خصائص عينة الدراسة أجرينا التوصيفات التالية:

الإحصاء الوصفي:

توزيع العينة حسب العلاج المقدم:

تم تقسيم العينة إلى مجموعتين حسب العلاج المقدم:

23 مريض بنسبة 46% عولجوا ب IVIG.

و 27 مريض بنسبة 54% عولجوا بفصادة بلازما.

كما في الجدول التالي:

الجدول (5): توزيع العينة حسب العلاج المقدم		
العلاج المقدم	العدد	النسبة
IVIG	23	46%
فصادة بلازما	27	54%
المجموع	50	100%

توزيع العينة حسب الجنس:

عند كامل العينة بلغ عدد الذكور 16 بنسبة 32% وعدد الإناث 34 بنسبة 68%.

الجدول (6): توزيع العينة حسب الجنس		
الجنس	كامل العينة	
	العدد	النسبة
ذكور	16	32%
إناث	34	68%
المجموع	50	100%

توزيع مجموعتي العلاج حسب الجنس:

في مجموعة IVIG بلغ عدد الذكور 5 بنسبة 21.7% وعدد الإناث 18 بنسبة 78.3%.

وفي مجموعة فصادة البلازما بلغ عدد الذكور 11 بنسبة 40.7% وعدد الإناث 16 بنسبة 59.3%.

الجدول (7): توزيع مجموعتي العلاج حسب الجنس				
الجنس	مجموعة IVIG		مجموعة فصادة البلازما	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
ذكور	5	21.7%	11	40.7%
إناث	18	78.3%	16	59.3%
المجموع	23	100%	27	100%

توزيع العينة حسب العمر:

عند كامل العينة بلغ متوسط عمر المرضى 37.12 ± 13.61 سنة، وتراوح أعمار المرضى بين 18 و 69 سنة.

الجدول (8): توزيع العينة حسب العمر					
العمر (بالسنوات)	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أقل قيمة	أكبر قيمة
كامل العينة	50	37.12	13.61	18	69

توزيع العينة حسب وجود سوابق مرضية:

عند كامل العينة بلغ عدد حالات وجود سوابق مرضية 25 حالة بنسبة 50%.

الجدول (9): توزيع العينة وجود سوابق مرضية			
وجود سوابق مرضية		كامل العينة	
		العدد	النسبة
لا يوجد	25	50%	
يوجد	25	50%	
المجموع	50	100%	

توزعت هذه السوابق كما يلي:

حيث كانت النسبة الأعلى لاستئصال التيموس (46%) يليها ارتفاع توتر شرياني (10%) ثم سكري (6%) ثم شلل أطفال (4%) ثم صرع و DVT (2% لكل منهما).

الجدول (10): توزيع السوابق المرضية في العينة		
السوابق المرضية	كامل العينة	
	العدد	النسبة
استئصال تيموس	23	46%
ارتفاع توتر شرياني	5	10%
سكري	3	6%
شلل أطفال	2	4%
صرع	1	2%
DVT	1	2%

توزيع العينة حسب وجود سوابق دوائية:

عند كامل العينة بلغ عدد حالات وجود سوابق دوائية 44 حالة بنسبة 88%.

الجدول (11): توزيع العينة حسب وجود سوابق دوائية		
وجود سوابق دوائية	كامل العينة	
	العدد	النسبة
لا يوجد	6	12%
يوجد	44	88%
المجموع	50	100%

توزعت هذه السوابق كما يلي:

حيث كانت النسبة الأعلى لـ Mestinon (86%) يليها predlone (76%) ثم Imuran (34%) ثم Cellecept (12%) ثم Carbamazepine و Rituximab و Bizocand و desartan (2% لكل منها).

الجدول (12): توزع السوابق الدوائية في العينة		
السوابق الدوائية	كامل العينة	
	العدد	النسبة
Predlone	38	76%
Mestinon	43	86%
Imuran	17	34%
Carbamazepine	1	2%
Cellecept	6	12%
Rituximab	1	2%
Bizocand	1	2%
Desartan	1	2%

توزع العينة حسب سبب الهجمة:

عند كامل العينة كانت النسبة الأعلى لمجهول السبب (46%) يليها الإنتان التنفسي (30%) ثم الإنتان البولي والعمل الجراحي (12% لكل منهما).

الجدول (13): توزع العينة حسب سبب الهجمة		
سبب الهجمة	كامل العينة	
	العدد	النسبة
مجهول السبب	23	46%
إنتان تنفسي	15	30%
إنتان بولي	6	12%
عمل جراحي	6	12%
المجموع	50	100%

توزيع العينة حسب أعداد الأستيل كولين:

عند كامل العينة بلغ عدد حالات أعداد الأستيل كولين الإيجابية 32 حالة بنسبة 64%.

الجدول (14): توزيع العينة حسب أعداد الأستيل كولين		
أعداد الأستيل كولين	كامل العينة	
	العدد	النسبة
إيجابي	32	64%
سلبي	18	36%
المجموع	50	100%

:

في مجموعة IVIG بلغ عدد حالات أعداد الأستيل كولين الإيجابية 11 حالة بنسبة 47.8%.

وفي مجموعة فصادة البلازما بلغ عدد حالات أعداد الأستيل كولين الإيجابية 21 حالة بنسبة 77.8%.

الجدول (15): توزيع مجموعتي العلاج حسب أعداد الأستيل كولين				
أعداد الأستيل كولين	مجموعة IVIG		مجموعة فصادة البلازما	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
إيجابي	11	47.8%	21	77.8%
سلبي	12	52.2%	6	22.2%
المجموع	23	100%	27	100%

توزيع العينة حسب أعداد musk:

عند كامل العينة بلغ عدد حالات أعداد musk الإيجابية 4 حالات بنسبة 8%.

الجدول (16): توزيع العينة حسب أعداد musk		
أعداد musk	كامل العينة	
	العدد	النسبة
إيجابي	4	8%
سلبي	46	92%
المجموع	50	100%

توزع مجموعتي العلاج حسب أضرار musk:

في مجموعة IVIG بلغ عدد حالات أضرار musk الإيجابية حالتين بنسبة 8.7%.

وفي مجموعة فصادة البلازما بلغ عدد حالات أضرار musk الإيجابية حالتين بنسبة 7.4%.

الجدول (17): توزع مجموعتي العلاج حسب أضرار musk				
أضرار musk	مجموعة IVIG		مجموعة فصادة البلازما	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
إيجابي	2	8.7%	2	7.4%
سلبي	21	91.3%	25	92.6%
المجموع	23	100%	27	100%

توزع العينة حسب تخطيط العضلات:

عند كامل العينة بلغ عدد حالات تخطيط العضلات الإيجابية 14 حالة بنسبة 28%.

الجدول (18): توزع العينة حسب تخطيط العضلات		
تخطيط العضلات	كامل العينة	
	العدد	النسبة
إيجابي	14	28%
سلبي	36	72%
المجموع	50	100%

توزيع العينة حسب مشعر MGQS:

عند كامل العينة بلغ متوسط MGQS عند القبول 20.14 ± 3.20 ، وتراوحت القيم بين 15 و 30.

وبعد 14 يوم بلغ 7.88 ± 2.31 ، وتراوحت القيم بين 5 و 13.

(تم حساب المشعر بعد 14 يوم لـ 49 مريض بدلاً من 50، حيث أن مريضاً واحداً من مجموعة علاج فصادة البلازما قد توفي قبل ذلك).

الجدول (19): توزيع العينة حسب مشعر MGQS					
أكبر قيمة	أقل قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	MGQS عند كامل العينة
30	15	3.20	20.14	50	عند القبول
13	5	2.31	7.88	49	بعد 14 يوم

توزيع مجموعة العلاج بـ IVIG حسب مشعر MGQS:

في مجموعة IVIG بلغ متوسط MGQS عند القبول 19.39 ± 2.64 ، وتراوحت القيم بين 16 و 24.

وبعد 14 يوم بلغ 7.78 ± 2.22 ، وتراوحت القيم بين 5 و 12.

الجدول (20): توزيع مجموعة العلاج بـ IVIG حسب مشعر MGQS					
أكبر قيمة	أقل قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	MGQS عند مجموعة IVIG
24	16	2.64	19.39	23	عند القبول
12	5	2.22	7.78	23	بعد 14 يوم

توزع مجموعة العلاج بفصادة البلازما حسب مشعر MGQS:

في مجموعة فصادة البلازما بلغ متوسط MGQS عند القبول 20.78 ± 3.53 ، وتراوحت القيم بين 15 و 30.

وبعد 14 يوم بلغ 7.96 ± 2.43 ، وتراوحت القيم بين 5 و 13.

(تم حساب المشعر بعد 14 يوم لـ 26 مريض بدلاً من 27، حيث أن مريضاً واحداً قد توفي قبل ذلك).

الجدول (21): توزع مجموعة العلاج بفصادة البلازما حسب مشعر MGQS					
أكبر قيمة	أقل قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	MGQS عند مجموعة فصادة البلازما
30	15	3.53	20.78	27	عند القبول
13	5	2.43	7.96	26	بعد 14 يوم

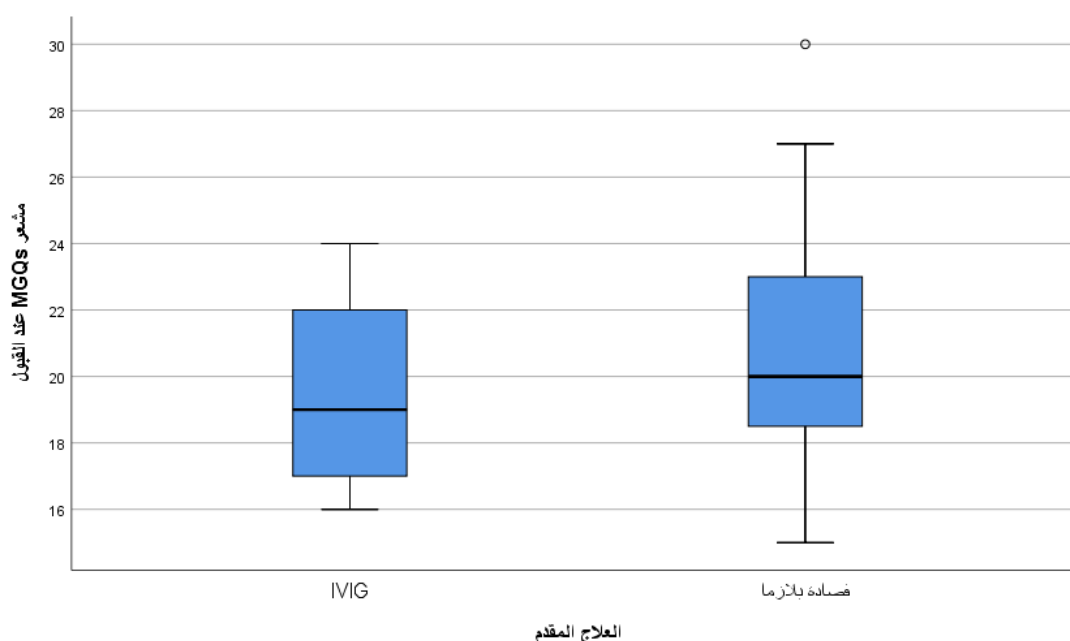
الجزء الثاني: الإحصاء الاستدلالي:

دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند القبول:

كان متوسط مشعر MGQS عند القبول في مجموعة علاج IVIG (19.39) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (20.78).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test:

الجدول (22): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند القبول.			
MGQS عند القبول	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
في مجموعة IVIG	23	19.39	2.64
في مجموعة فصادة البلازما	27	20.78	3.53



الشكل (9) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند القبول

$$p\text{-value}=0.128>0.05$$

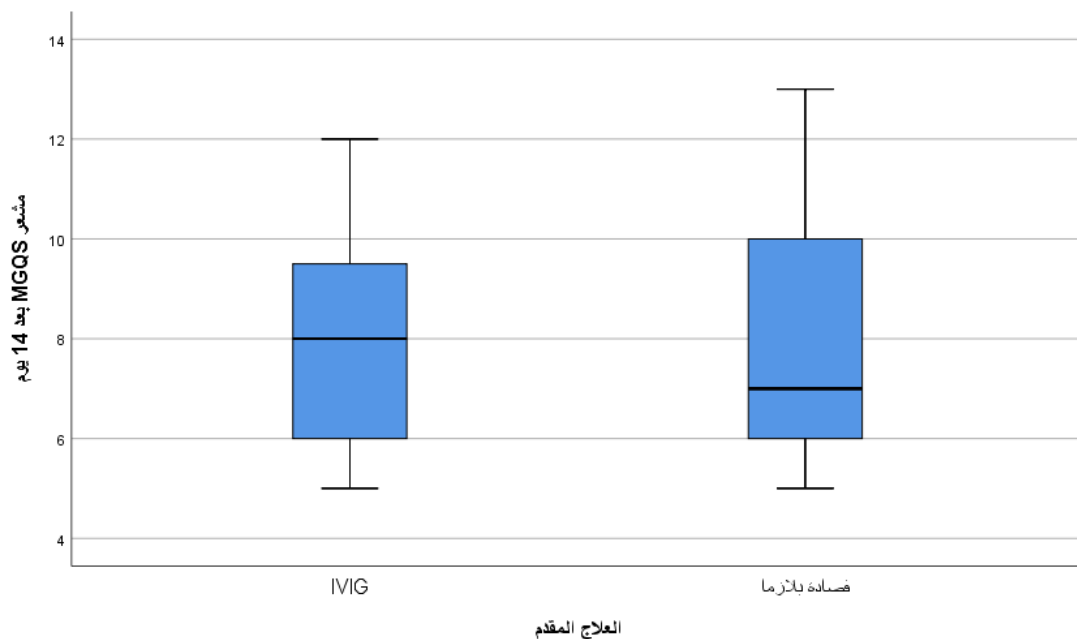
وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين في قيم مشعر MGQS عند القبول.

دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS بعد 14 يوم:

كان متوسط مشعر MGQS بعد 14 يوم في مجموعة علاج IVIG (7.78) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (7.96).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test:

الجدول (23): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS بعد 14 يوم			
MGQS بعد 14 يوم	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
في مجموعة IVIG	23	7.78	2.22
في مجموعة فصادة البلازما	26	7.96	2.43



الشكل (10) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS بعد 14 يوم

$$p\text{-value}=0.790>0.05$$

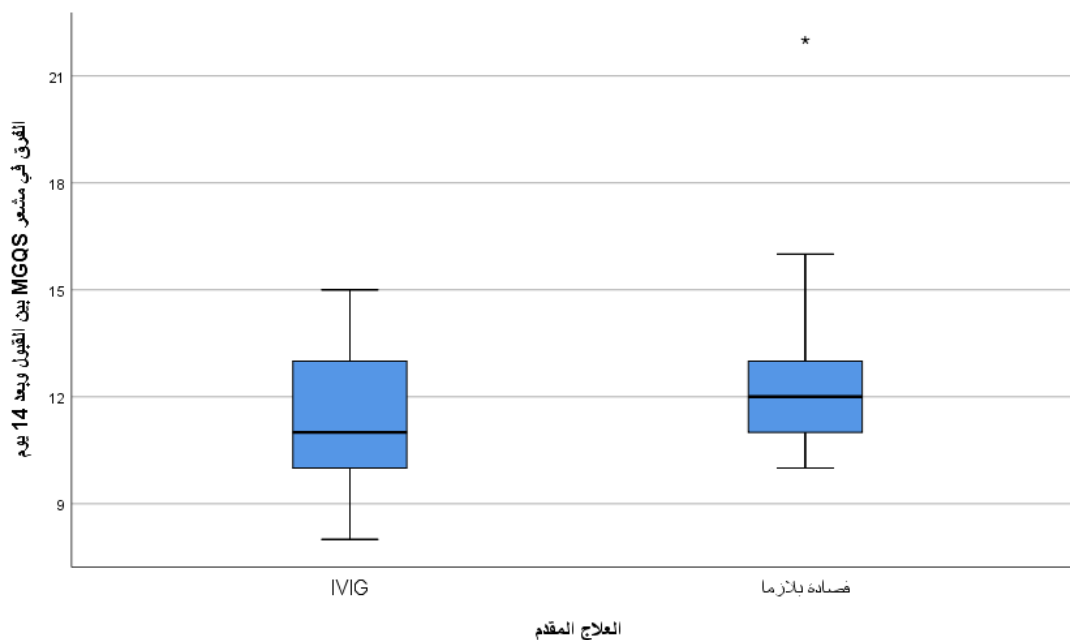
وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين في قيم MGQS بعد 14 يوم.

دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في تحسن مشعر MGQS بعد 14 يوم:

كان متوسط الفرق في مشعر MGQS بين يوم القبول واليوم 14 في مجموعة علاج IVIG (11.61) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (12.46).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test:

الجدول (24): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في تحسن مشعر MGQS بعد 14 يوم			
التغير في قيم MGQS بعد 14 يوم من العلاج	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
في مجموعة IVIG	23	11.61	1.86
في مجموعة فصادة البلازما	26	12.46	2.47



الشكل (11): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في تحسن مشعر MGQS بعد 14 يوم

$$p\text{-value}=0.183>0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين في تحسن مشعر MGQS بعد 14 يوم.

دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند القبول عند المرضى إيجابيين أضداد الأستيل كولين:

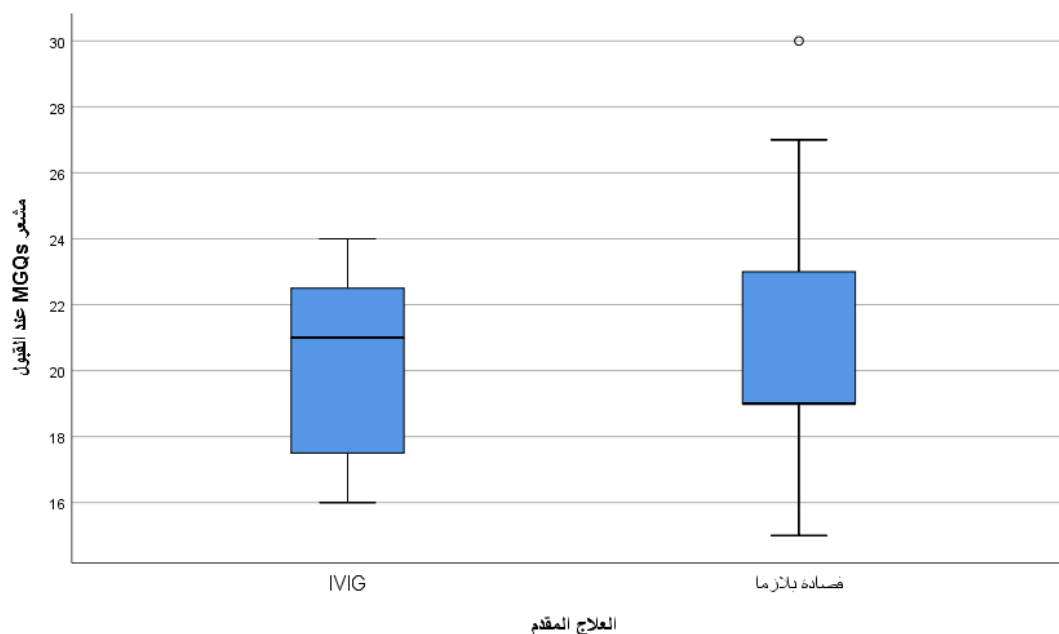
كان متوسط مشعر MGQS عند القبول في مجموعة علاج IVIG (20.00) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (20.86)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test :

الجدول (25): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند القبول عند المرضى إيجابيين أضداد الأستيل كولين			
التغير في قيم MGQS بعد 14 يوم من العلاج	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
في مجموعة IVIG	11	20.00	2.93
في مجموعة فصادة البلازما	21	20.86	3.81

$$p\text{-value}=0.521>0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين في قيم مشعر MGQS عند المرضى إيجابيين أضداد الأستيل كولين عند القبول.



الشكل (12) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند المرضى إيجابيين أضداد الأستيل كولين عند القبول.

دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS بعد 14 يوم عند المرضى إيجابيين أضداد الأستيل كولين:

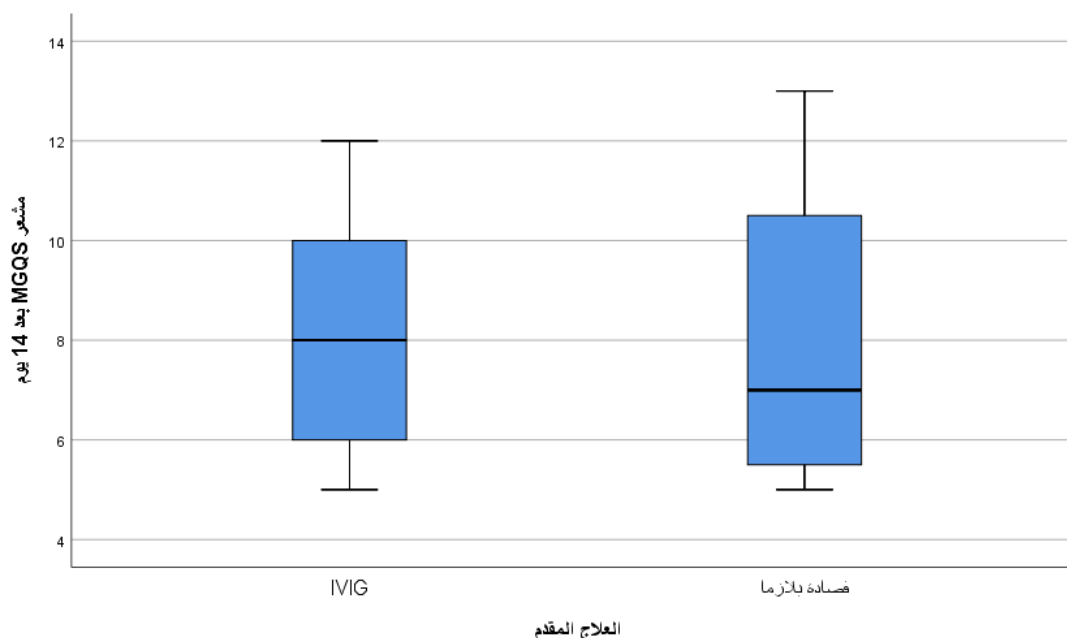
كان متوسط مشعر MGQS بعد 14 يوم في مجموعة علاج IVIG (8.09) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (7.90)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test :

الجدول (26): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS بعد 14 يوم عند المرضى إيجابيين أضداد الأستيل كولين			
التغير في قيم MGQS بعد 14 يوم من العلاج	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
في مجموعة IVIG	11	8.09	2.34
في مجموعة فصادة البلازما	20	7.90	2.67

$$p\text{-value}=0.844>0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين في قيم مشعر MGQS عند المرضى إيجابيين أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم.



الشكل (13) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند المرضى إيجابيين أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم

دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في تحسن مشعر MGQS بعد 14 يوم عند المرضى إيجابيين أضداد الأستيل كولين:

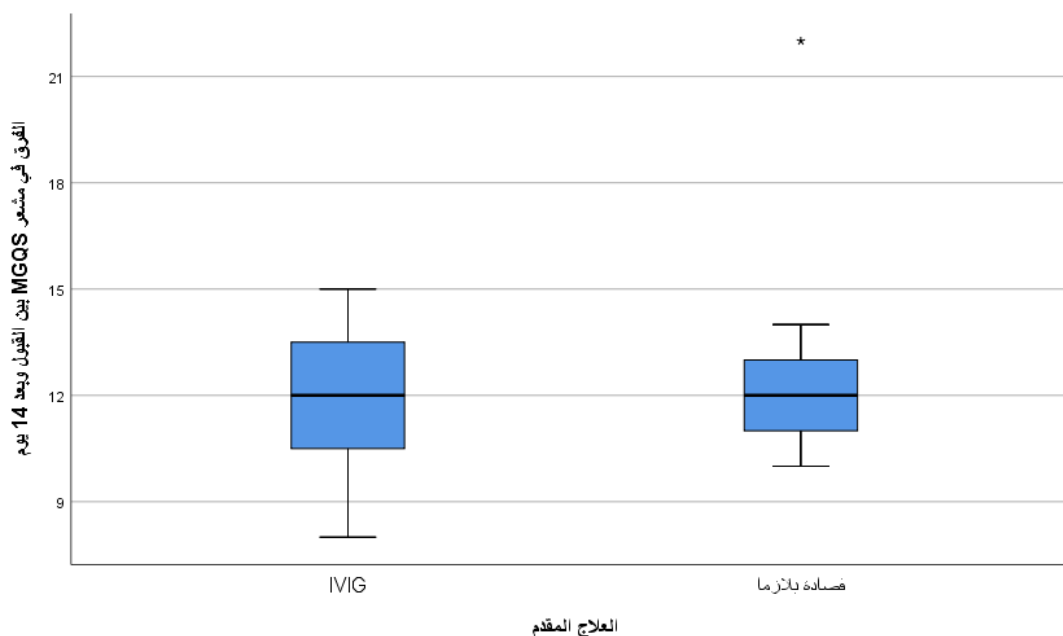
كان متوسط الفرق في مشعر MGQS بعد 14 يوم في مجموعة علاج IVIG (11.91) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (12.50)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test :

الجدول (27): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في تحسن مشعر MGQS بعد 14 يوم عند المرضى إيجابيين أضداد الأستيل كولين			
التغير في قيم MGQS بعد 14 يوم من العلاج	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
في مجموعة IVIG	11	11.91	2.12
في مجموعة فصادة البلازما	20	12.50	2.59

$$p\text{-value}=0.523>0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين في تحسن مشعر MGQS عند المرضى إيجابيين أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم.



الشكل (14) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في تحسن مشعر MGQS عند المرضى إيجابيين أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم

دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند القبول عند المرضى سلبى أضداد الأستيل كولين:

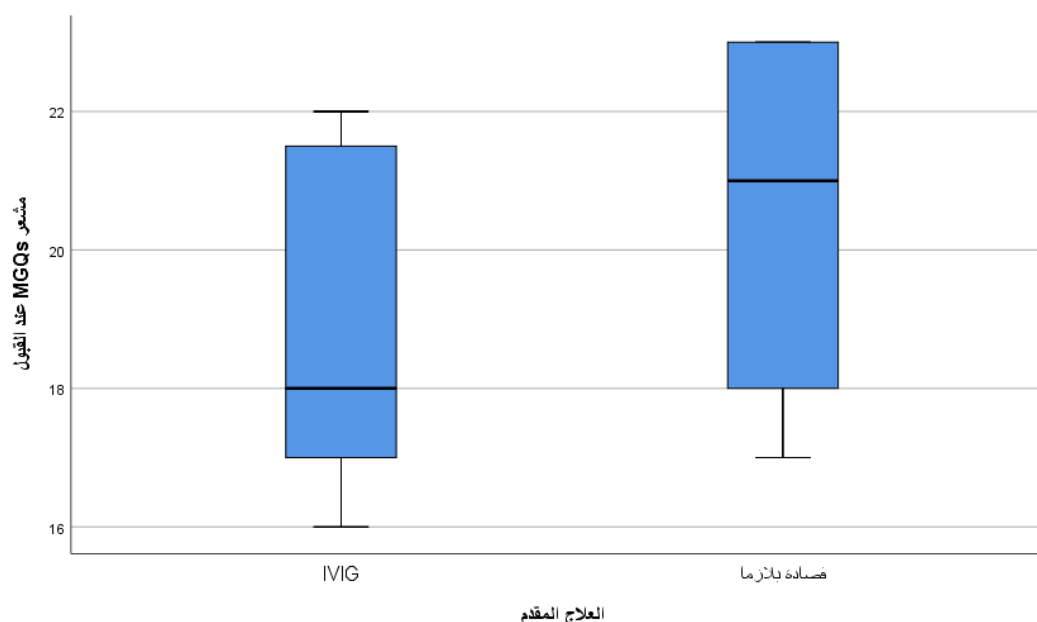
كان متوسط مشعر MGQS عند القبول في مجموعة علاج IVIG (18.83) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (20.50)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test :

الجدول (28): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند القبول عند المرضى سلبى أضداد الأستيل كولين			
التغير في قيم MGQS بعد 14 يوم من العلاج	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
في مجموعة IVIG	12	18.83	2.33
في مجموعة فصادة البلازما	6	20.50	2.56

$$p\text{-value}=0.186>0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين في قيم مشعر MGQS عند المرضى سلبى أضداد الأستيل كولين عند القبول.



الشكل (15) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند المرضى سلبى أضداد الأستيل كولين عند القبول.

دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS بعد 14 يوم عند المرضى سلبيي أضداد الأستيل كولين:

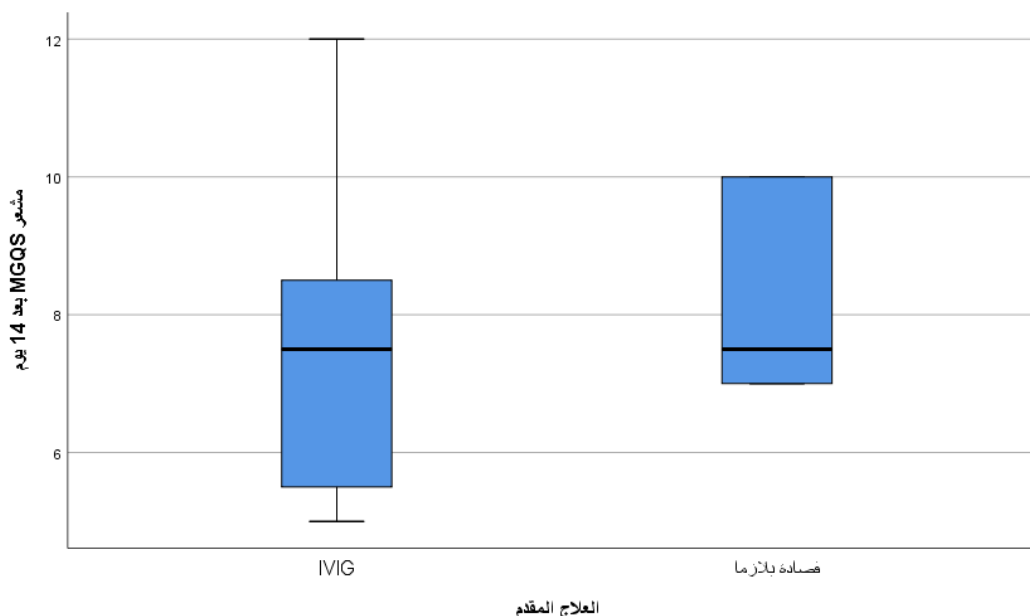
كان متوسط مشعر MGQS بعد 14 يوم في مجموعة علاج IVIG (7.50) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (8.17)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test :

الجدول (29): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS بعد 14 يوم عند المرضى سلبيي أضداد الأستيل كولين			
التغير في قيم MGQS بعد 14 يوم من العلاج	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
في مجموعة IVIG	12	7.50	2.15
في مجموعة فصادة البلازما	6	8.17	1.47

$$p\text{-value}=0.507>0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين في قيم مشعر MGQS عند المرضى سلبيي أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم.



الشكل (16) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في قيم مشعر MGQS عند المرضى سلبيي أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم

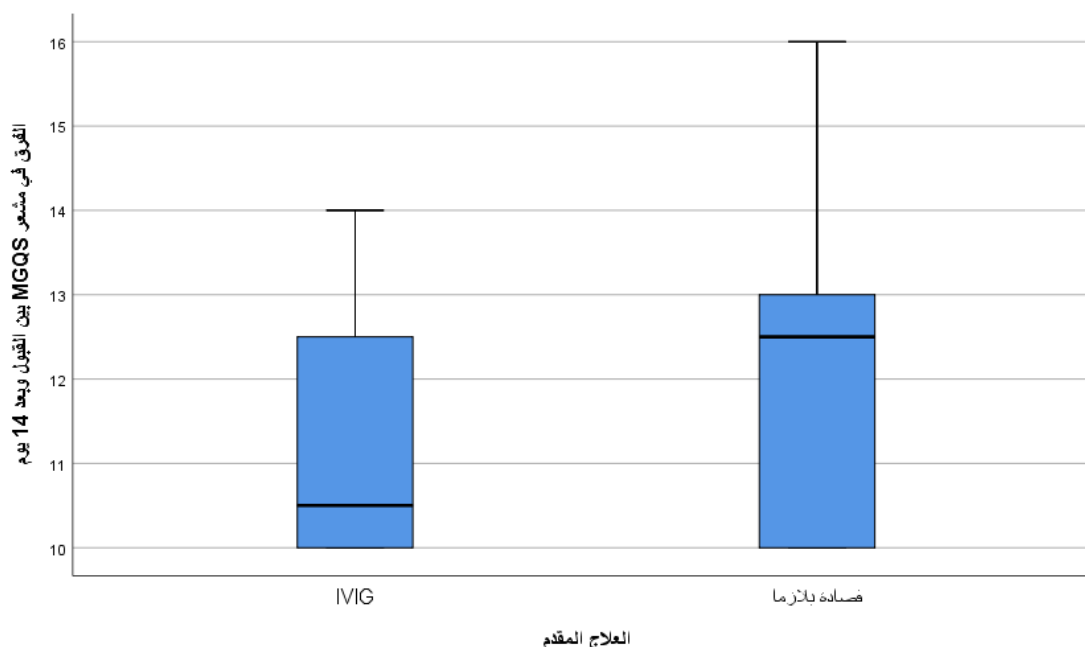
دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في تحسن مشعر MGQS بعد 14 يوم عند المرضى سلبيي أضداد الأستيل كولين:

كان متوسط الفرق في مشعر MGQS بعد 14 يوم في مجموعة علاج IVIG (11.33) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (12.33) ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test :

الجدول (30): دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في تحسن مشعر MGQS بعد 14 يوم عند المرضى سلبيي أضداد الأستيل كولين			
التغير في قيم MGQS بعد 14 يوم من العلاج	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
في مجموعة IVIG	12	11.33	1.61
في مجموعة فصادة البلازما	6	12.33	2.25

$$p\text{-value}=0.292>0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين في تحسن مشعر MGQS عند المرضى سلبيي أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم.



الشكل (17) : دراسة الفرق بين مجموعتي العلاج في تحسن مشعر MGQS عند المرضى سلبيي أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم

الجزء الثالث: المناقشة:

بعد استبعاد المرضى الذين لم يستوفوا المعايير المحددة للاشتغال مثل عمر أقل 18 سنة، تحسن سريري بعد تعديل جرعة الأدوية ولم يحققوا تعريف هجمة الوهن.

تم دراسة خمسين مريضاً مشخص لديهم هجمة وهن عضلي وخيم، دراسة التغيير من خط الأساس في مشعر QMGS في اليوم 14 بناء على البيانات التي تم جمعها.

- تلقى 23 مريضاً بنسبة 46% علاجاً بالغلوبولينات المناعية.
- تلقى 27 مريضاً بنسبة 54% علاجاً بفصادة البلازما.
- كانت مجموعتي العلاج متوازنتان في جميع النواحي تقريباً.
- عدد الذكور الكلي 16 بنسبة 32% وعدد الإناث الكلي 34 بنسبة 68% نسبة الإناث الذكور 2:1.
- نسبة الذكور الذين تلقوا علاج بالغلوبولينات المناعية 21.7% وبفصادة البلازما 41.7%.
- نسبة الإناث الذين تلقوا علاج بالغلوبولينات المناعية 78.3% وبفصادة البلازما 59.3%.
- بلغ متوسط عمر المرضى في كامل العينة 37 سنة بانحراف معياري 13.61 أقلها 18 سنة وأكثرها 69 سنة.

- بلغت نسبة المرضى الذين لديهم سوابق مرضية 50%.

توزعت هذه النسبة حيث بلغ استئصال التيموس أعلاه بنسبة 46% يليها ارتفاع التوتر الشرياني بنسبة 10% ثم السكري بنسبة 6% خثار الوريد العميق والصرع بنسبة 2% لكل منهما.

- السوابق الدوائية عند 44 حالة بنسبة 88% متقاربة في كلا المجموعتين حيث بلغ عدد المرضى الذين لديهم سوابق دوائية في مجموعة الغلوبولينات المناعية 21 بنسبة 91% وعددهم في مجموعة فصادة البلازما بلغ 23 حالة بنسبة 85%. توزعت هذه النسبة كما يلي :

Pyridostigmine بنسبة 86% ✓

✓ Prednisolone بنسبة 76%.

✓ Azathioprine بنسبة 34%.

✓ Mycophenolate mofetil بنسبة 12%.

✓ Rituximab بنسبة 2%.

✓ خوافض الضغط الشرياني بنسبة 2%.

▪ توزعت نسب مسببات الهجمة بحيث كانت الأعلى مجهولة السبب 46% يليها الإنتان التنفسي 30% ثم

الإنتان البولي والعمل الجراحي بنسبة 12% لكل منهما.

▪ في مجموعة الغلوبولينات المناعية كانت النسبة الأعلى لهجمة مجهولة السبب 56.5%، الإنتان التنفسي

26.1% الإنتان البولي والجراحة بنسبة 8.7%.

▪ أيضاً في مجموعة فصادة البلازما كانت النسبة الأعلى للهجمة مجهولة السبب 37% يليها الإنسان التنفسي

31% ثم الإنسان الدولي والراحة 14.8% لكل منهما.

▪ بلغ عدد الحالات إيجابية أضداد الاستيل كولين 32 حالة بنسبة 64%.

▪ في مجموعة الغلوبولينات المناعية عدد الحالات الإيجابية 11 حالة بنسبة 47.8%.

▪ في مجموعة فصادة البلازما بلغ عدد الحالات الإيجابية 21 حالة بنسبة 77.8%.

▪ عدد الحالات إيجابية أضداد musk بلغ أربع حالات بنسبة 8%.

▪ عدد حالات تخطيط الأعصاب التي استوفت التعريف 14 حالة بنسبة 28%.

▪ توزيع النتيجة حسب مشعر QMGS:

○ متوسط المشعر عند القبول 20.14 بانحراف معياري 3.20 تراوحت القيم بين الأدنى 15 والأعلى 30.

○ بعد 14 يوم بلغ المشعر 7.88 بانحراف معياري 2.31 تراوحت القيم بين 5 ل 13

○ تم حساب المشعر بعد 14 يوم ل 49 مريضاً بدلاً من 50 حيث أن مريضاً واحداً من مجموعة فصادة البلازما

قد توفي قبل ذلك.

○ في مجموعة ال-IVIG بلغ متوسط المشعر عند القبول 19.39 بانحراف معياري 2.64 تراوحت القيم بين 16 و

24

○ بعد 14 يوم بلغ المتوسط 7.78 بانحراف معياري 2.22 تراوحت القيم بين 5 و 12.

○ في مجموعة القيادة بلغ متوسط المشعر 20.78 بانحراف معياري 3.53 تراوحت القيم بين 15 و 30 حيث تم

حساب المشعر ل 26 مريضاً بدل 27 لان مريضاً من مجموعة الفصادة توفي.

- كان متوسط مشعر MGQS عند القبول في مجموعة علاج ال-IVIG (19.39) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (20.78)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T- test

$p\text{-value}=0.128>0.05$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين في قيم MGQS عند القبول.

- كان متوسط مشعر MGQS بعد 14 يوم في مجموعة علاج ال-IVIG (7.78) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (7.96).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T_Test

$p\text{-value}=0.790>0.05$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين في قيم MGQS بعد 14 يوم.

- كان متوسط الفرق في مشعر MGQS بين يوم القبول واليوم 14 في مجموعة علاج ال-IVIG (11.61) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (12.46).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Tes

$p\text{-value}=0.183>0.05$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العلاجين في تحسن مشعر MGQS بعد 14 يوم.

- كان متوسط مشعر MGQS عند القبول في مجموعة علاج IVIG (20.00) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (20.86)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test :

$$p\text{-value}=0.521>0.05$$

وبالتالي **لا يوجد** فرق هام إحصائياً بين العلاجين في قيم مشعر MGQS عند المرضى ايجابيين أضداد الأستيل كولين عند القبول.

- كان متوسط مشعر MGQS بعد 14 يوم في مجموعة علاج IVIG (8.09) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (7.90)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test :

$$p\text{-value}=0.844>0.05$$

وبالتالي **لا يوجد** فرق هام إحصائياً بين العلاجين في قيم مشعر MGQS عند المرضى ايجابيين أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم.

- كان متوسط الفرق في مشعر MGQS بعد 14 يوم في مجموعة علاج IVIG (11.91) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (12.50)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test :

$$p\text{-value}=0.523>0.05$$

وبالتالي **لا يوجد** فرق هام إحصائياً بين العلاجين في تحسن مشعر MGQS عند المرضى ايجابيين أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم.

- كان متوسط مشعر MGQS عند القبول في مجموعة علاج IVIG (18.83) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (20.50)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test :

$$p\text{-value}=0.186>0.05$$

وبالتالي **لا يوجد** فرق هام إحصائياً بين العلاجين في قيم مشعر MGQS عند المرضى سلبيين أضداد الأستيل كولين عند القبول.

- كان متوسط مشعر MGQS بعد 14 يوم في مجموعة علاج IVIG (7.50) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (8.17)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test :

$$p\text{-value}=0.507>0.05$$

وبالتالي **لا يوجد** فرق هام إحصائياً بين العلاجين في قيم مشعر MGQS عند المرضى سلبى أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم.

- كان متوسط الفرق في مشعر MGQS بعد 14 يوم في مجموعة علاج IVIG (11.33) أصغر منه في مجموعة علاج فصادة البلازما (12.33)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test :

$$p\text{-value}=0.292>0.05$$

وبالتالي **لا يوجد** فرق هام إحصائياً بين العلاجين في تحسن مشعر MGQS عند المرضى سلبى أضداد الأستيل كولين بعد 14 يوم.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

تمت مقارنة هذه الدراسة مع نتائج أربع دراسات عالمية:

الدراسة الأولى:

دراسة تجريبية عشوائية أجراها Barth وزملائه في تورنتو ، كندا ونشرت عام 2011 في مجلة Neurology

Comparison of IVIG and PLEX in patients with myasthenia gravis

1. المقارنة حسب عدد المرضى:

تكونت دراسة Barth من 86 مريضاً مقبولين بهجمة وهن عضلي وخيم تصنيف متوسط لشديد على معيار الكمي لقياس شدة هجمة الوهن العضلي الوخيم 10.5 .

بينما تكونت هذه الدراسة من 50 مريضاً.

المقارنة حسب المرضى		
Barth دراسة	هذه الدراسة	
86	50	عدد المرضى
دراسة تجريبية عشوائية	دراسة تجريبية مستقبلية غير معشاة	نوع الدراسة
تورنتو، كندا	دمشق، سوريا	مكان الدراسة

2. المقارنة حسب توزع مرضى الدراسة تبعاً للعمر والجنس:

تشابهت دراسات مع دراسة Barth بالنسبة لأرجحية إصابة الإناث على الذكور .

حيث تضمنت هذه الدراسة 34 شخصاً من فئة الإناث بنسبة 68% و 16 شخصاً من فئة الذكور بنسبة 32%

وكانت بدراسة Barth 48 شخصاً من الإناث.

توزع المرضى تبعاً للعمر والجنس		
Barth	هذه الدراسة	
58+17	37+13.16	متوسط العمر
Barth	هذه الدراسة	الجنس
48 بنسبة 58%	34 بنسبة 68%	أنثى
38 بنسبة 42%	16 بنسبة 32%	ذكر

كان متوسط عمر جميع المرضى 58 + 17 سنة و 57% كانوا من الإناث.

متوسط مدة المرض 68 - 89 شهراً. الأدوية الحالية كانت متشابهة في كلا مجموعتي العلاج 73% من المرضى يتناولون البيريدوستيغمين، 40% على بريدنيزون، و 14% على الآزوثيوبرين، و 6% على الميكوفينولات موفتيل.

دوائياً		
Barth	هذه الدراسة	
73%	86%	بريدوستيغمين
40%	76%	بريدنيزولون
14%	34%	أزاثيوبرين
6%	12%	ميكوفينولات
	2%	ريتوكسيماب

مقياس النتيجة الأولية للتغيير حسب معيار 4.0 QMGS ($P=0.0001$) لمجموعة المرضى بأكملها، بدون وجود

فرق كبير بين العلاجات: انخفاض المعيار في مجموعة ال-IVIG 3.2_4.1 وحدة

(95% فاصل الثقة 2_4.5) و 4.7_4.9 وحدة في مجموعة تبديل البلازما (فاصل الثقة 95% 3.2 - 6.2 CI).

حسب مشعر QMGS				
Barth IVIG	Barth plex	هذه الدراسة IVIG	هذه الدراسة plex	
14.2	14.4	19.39	20.78	مشعر QMGS القاعدي
3.2	4.7	7.78	7.96	مشعر QMGS بعد 14 يوم
0.13		0.790		P value

قدمت هذه الدراسة دليلاً على فعالية أن كل من العلاجين: 1 غرام من الغلوبولينات المناعية لكل 1 كغ باليوم

لمدة يومين متتاليين أو PLEX 1.0 تبديل البلازما لـ 5 جلسات.

هو علاج مناعي فعال بحالة هجمة الوهن العضلي الوخيم، ويظهر مدة فائدة مماثلة وسلامة بتطبيق كلا العلاجين.

النتائج تشير إلى أن المرضى الذين يعانون من هجمة وهن عضلي شديدة في الأساس وحالة أضداد أستيل كولين

إيجابية قد تستجيب بشكل أفضل لتعديل المناعة.

الدراسة الثانية: بعنوان:

Immunoabsorption apheresis versus intravenous immunoglobulin therapy
for exacerbation of myasthenia gravis

دراسة راجعة أجراها Manato Yasuda وزملاءه في تشييبا اليابان وتم نشرها عام 2021 بمجلة

SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY

تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة الفعالية والسلامة بين IA و IVIG لدى مرضى الوهن العضلي الوخيم الذين لديهم أجسام مضادة لمستقبلات الأسيتيل كولين (AChR).

شملت الدراسة 19 مريضاً لديه وهن عضلي معمم و أضعاف الأسيتيل كولين AChR إيجابية عدد المرضى الذين تلقوا علاج بال IA (ن = 9) أو العلاج IVIG (ن = 10). قمنا بمراجعة أنشطة MG لدرجات الفعالية الحيوية اليومية (MG-ADL) عند خط الأساس، بعد مرور شهر و 3 أشهر من العلاج. كما تم استعراض الأحداث السلبية خلال فترة العلاج. أظهرت نتائج MG-ADL تحسناً أكبر بكثير من خط الأساس في مجموعة IA مقارنةً بمجموعة IVIG (شهر واحد: 7 مقابل 3، $P = 0.035$ ؛ 3 أشهر 9 مقابل 2.5، $p = 0.016$). وقد لوحظ حدث ضار أدى إلى وقف العلاج في مريض واحد فقط في مجموعة IVIG (رد فعل تحسسي).

المقارنة حسب المرضى		
Manato	هذه الدراسة	
19	50	عدد المرضى
MG-ADL	QMGS	مشعر المقارنة
احصرت إيجابية أضداد achr	شملت إيجابي وسليبي الأضداد	شمولية أضداد achr
اليابان	سوريا	مكان الدراسة
دراسة راجعة	دراسة تجريبية مستقبلية مضبوطة بالشاهد غير معشاة	نوع الدراسة

خلاصة هذه الدراسة أن علاج IA آمن وأكثر فعالية من علاج IVIG لتفاقم MG المضاد لـ AChR الإيجابي. هناك حاجة لدراسات مستقبلية أكبر لتأكيد هذه النتيجة.

العمر الوسطي للمرضى في مجموعة الـ IA هو 45 ± 20 .

العمر الوسطي للمرضى في مجموعة الـ IVIG هو 60 ± 14.2 .

توافقت مع هذه الدراسة بأرجحية الجنس المؤنث للمرضى.

Mankato IVIG	Manato plex	هذه الدراسة IVIG	هذه الدراسة plex	
4:6	4:5	5:18	11:16	الجنس
60 ± 14.2	45 ± 20	37 ± 12	36 ± 14	العمر
ADL. MG		QMGS		المشعر
0.35		0.790		P value

قيمة p value 0.62 لا دلالة إحصائية هامة.

وكانت النتائج في MG-ADL خلال شهر واحد و 3 أشهر أقل بشكل ملحوظ في مجموعة IA مقارنة بـ

(شهر واحد و 3 أشهر: 4 مقابل 5.5 = $P = 0.32$).

المجموعة IVIG (مقابل $P = 0.017$ ، على التوالي بشكل فعال). وكانت درجات Δ MG-ADL المتوسطة كبيرة أيضاً أقل بشكل ملحوظ في مجموعة IA من تلك الموجودة في مجموعة IVIG (شهر واحد و 3 أشهر: -7 مقابل -3 . $P = 0.35$ و -9 مقابل $P = 0.16$ ، على التوالي).

اختلفت مع هذه الدراسة بتفوق العلاج بال IA بفارق إحصائي هام.

الدراسة الثالثة:

عنوان الدراسة:

IVIG and PLEX in the treatment of myasthenia gravis

دراسة عشوائية مضبوطة أحادية التعمية أجرتها vera brill وزملاءها في تورنتو، كندا

أجريت الدراسة على 84 مريضاً يعانون من الوهن العضلي الوخيم شدة المرض متوسط إلى شديد، كان لـ IVIG و PLEX فعالية مماثلة كما يتضح من الانخفاض في النتيجة الكمية لمشعر الوهن العضلي الوخيم (QMGS) لشدة المرض، والنسبة المئوية للمستجيبين، واستمرار تأثير العلاج، والتحمل، والتي كانت مماثلة في كلا ذراعي العلاج. تم تحديد درجة التغيير هذه في QMGS سابقاً على أنها ذات أهمية سريرية من قبل خبراء في هذا المجال وهي عبارة عن تغيير بنسبة 10% تقريباً في المقياس الذي يتراوح من 0 إلى 39 نقطة.

تم تسجيل الدراسة وتوزيعها بشكل عشوائي على 84 مريضاً يعانون من MG متوسط إلى شديد لتلقي 2 IVIG غ/كغ على مدى يومين أو PLEX حيث حجم بلازما واحد لكل علاج يتكرر خمس مرات خلال حوالي 10 أيام. تم تقييم المرضى في اليوم 14 بعد اكتمال العلاج على النقيض من دراسات المقارنة الأخرى التي قيمت حالة MG في نقاط زمنية مختلفة بعد العلاج أو قيمت مدة الإقامة في المستشفى أو الأمراض المرضية المصاحبة.

كان الانخفاض في شدة المرض أو التغيير في 4.1 ± 3.2 : QMGS لـ IVIG.

و 4.7 ± 4.9 ل PLEX، قيمة $P = 0.13$ وبالتالي لا يوجد اختلاف كبير سريرياً بين ذراعي التجربة. أظهرت حالة ما بعد التدخل أن 69% من المرضى استجابوا للعلاج IVIG و 65% للعلاج PLEX، وهو فرق لم يكن مهماً. توفر هذه الدراسة أدلة من الدرجة الأولى على أن IVIG و PLEX متشابهان في تأثيرات العلاج عند إعطائهما للمرضى الذين يعانون من MG معتدلة إلى شديدة.

نسبة النساء: 49%.

العلاجات السابقة:

✓ بريديوستغمين 61%.

✓ بريدينزولون 36%.

✓ آزاثيوبيرين 14%.

✓ ميكوفينولات متقائل 1.8%.

إيجابية التخطيط: 18.3%.

إيجابية ACHR : 84%.

إيجابية MuSK : 5.6%.

سلبية كلاهما: 7.7%.

تتوافق مع هذه الدراسة.

دراسة Vera	هذه الدراسة	
دراسة عشوائية مضبوطة أحادية التعمي	دراسة تجريبية مستقبلية مضبوطة بالشاهد غير معشاة	نوع الدراسة
84	50	عدد المرضى
كندا، تورنتو	مشفى الأسد والمواساة	مكان الدراسة
49%	68%	نسبة الإناث
QMGS	QMGS	المشعر
0.13	0.79	P value

دوائيا		
Vera	هذه الدراسة	
61%	86%	بريديوستغمين
36%	76%	بريدنيزولون
14%	34%	أزاثيوبرين
1.8%	12%	ميكوفينولات
0%	2%	ريتوكسيماب

Vera	هذه الدراسة	
18.3%	28%	إيجابية التخطيط
84%	64%	أضداد Achr
5.6%	8%	أضداد Musk

تتوافق مع هذه الدراسة.

الدراسة الرابعة:

عنوان الدراسة:

Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis

دراسة عشوائية مضبوطة أحادية التعمية قامت بها Carolina Barnett وزملاءها في تورنتو، كندا عام 2012 شملت هذه الدراسة على 62 مريضاً أكبر من 18 عاماً لديهم وهن عضلي وخيم معتدل لشديد محدد بمقياس QMGS أكبر من 10.5 ومشعر MG-QOL-60 نفسه في كلا المجموعتين.

تم اختيار المرضى عشوائياً لتلقي الـ IVIG أو PLEX.

عمر هؤلاء المرضى 58 ± 17 عاماً.

العمر الوسطي للمرضى الذين تلقوا IVIG تقريباً 60 ± 17.4 .

العمر الوسطي للمرضى الذين تلقوا PLEX تقريباً 16.7 ± 56 .

بنسبة 56% للإناث.

بنسبة 56.3% في علاج الـ IVIG و 56.7% في علاج الـ PLEX.

قيمة P value 0.97.

Carolina Barnett	هذه الدراسة	
62	50	عدد المرضى
دراسة عشوائية مضبوطة أحادية التعمية	دراسة تجريبية مستقبلية غير معشاة	نوع الدراسة
كندا، تورنتو	دمشق، سوريا	المكان
56% إناث	68% إناث	الجنس
58 ± 17	37 ± 13.6	العمر
QMGS/ QOL_60 و QOL_15	QMGS	المشعر

التغيير في المشعر QMGS في العلاج بالـ IVIG 14.2 ± 4.4 .

وفي العلاج بال PLEX 13.8±2.9.

قيمة P value 0.68.

النتيجة الأولية للدراسة الأصلية

توضح هذه الدراسة أن التعديل المناعي باستخدام PLEX أو VIG يعمل على تحسين جودة حياة مرضى الوهن العضلي الوخيم بناءً لكلا المشعريين QOL_60 و QOL_15 حيث كان التحسن متماثلاً في كلا المجموعتين.

Carolina Barnett	هذه الدراسة	
0.68	0.79	P value للتغيير في المشعر

تتوافق مع هذه الدراسة.

الباب الرابع: الخاتمة:

الخلاصة:

تبين لدى دراسة مجموعة من مرضى الوهن العضلي الوخيم الذين يتعرضون لهجمة حالة وبعد تقسيمهم لمجموعتي علاج احدهما بفضادة البلازما والثانية بالغلوبولينات المناعية أن لا فرق من حيث فعالة العلاج والنتائج النهائية للمعالجة.

كما تبين أن معظم الهجمات كانت مجهولة السبب بينما كان الانتان التنفسي من الأسباب الأكثر شيوعاً للهجمات يليه الانتان البولي والعمل الجراحي كمسببات أقل شيوعاً للهجمات.

من الهام التفكير بهجمة الوهن العصبي الوخيم عند مقارنة مريض لديه فشل في عضلات التنفس حيث تشكل نسبة 20 % كتظاهرة أولى للوهن العصبي الوخيم.

محددات البحث:

العدد قليل نسبياً لعينة البحث.

متابعة المرضى فقط أثناء الإقامة بالمشفى دون المتابعة على المدى البعيد.

محدودية الوصول للعلاج المطلوب.

المقترحات والتوصيات:

- هناك الحاجة لمزيد من الدراسات لإثبات فائدة الغلوبولينات المناعية وريدياً.
- ضرورة الوقاية من المحرضات التي تسبب هجمة الوهن العضلي.
- ضرورة لدراسة الادوية المعدلة للمناعة (أضداد وحيدة النسيلة) لضبط تكرار هجمات الوهن.

خامساً: المراجع:

- [1] Bradley's Neurology in Clinical Practice 7th edition, part III, section G, pages 1896 to 1915. 2016, Elsevier Inc.
- [2] Richard S Bedlack 1, Donald B Sanders, On the concept of myasthenic crisisJ Clin Neuromuscul Dis. 2002 Sep;4(1):40–2.[PubMed]
- [3] Linda C Wendell 1, Joshua M Levine , Myasthenic crisis. Neurohospitalist. 2011 Jan;1(1):16–22.[PubMed]
- [4] J Berrouschot 1, I Baumann, P Kalischewski, et al ,Therapy of myasthenic crisis.Crit Care Med. 1997 Jul;25(7):1228–35. [PubMed]
- [5] Rohit Reddy Gummi , Natalie Anna Kukulka , Chelsea B Deroche . Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2019 Dec;60(6):693–699.
- [6] Donald B Sanders , Gil I Wolfe , Michael Benatar , et al.International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary Neurolog . 2016 Jul 26;87(4):419–25.
- [7] Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Brill V. Comparison of IVIG and PLEX in patients with myasthenia gravis. Neurology.76:2017 (2011) .doi: 10.1212/WNL.0b013e31821e5505
- [8] Manato Yasuda,Akiyuki Uzawa et al,Immunoadsorption apheresis versus intravenous immunoglobulin therapy for exacerbation of myasthenia gravis, SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY19 November2021
- [9] Vera Brill,et al IVIG and PLEX in the treatment of myasthenia gravis , ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES,2012

- [10] Barnett C, Wilson G, Barth D, Katzberg HD, Bril V. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*–84:94 (2013) .7 .doi: 10.1136/jnnp-2011-30144
- [11] Donald B. Sanders, Jeffrey T. Guptill, BRADLEY'S NEUROLOGY IN CLINICAL PRACTICE, 2–VOLUME SET, 7TH EDITION, Disorders of Neuromuscular Transmission,P1896
- [12] Meriggioli, M.N., Sanders, D.B., 2009. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 8, 475–490
- [13] Phillips, L.H., 2004. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin. Neurol.* 24, 17–20
- [14] Carr, A.S., Cardwell, C.R. McCarron, P.O., McConville, J., 2010. A systemic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol.* 10, 1–9.
- [15] Christina M. ulane, Myasthenia gravis and other disorder of the neuromuscular junction , meritt's neurology, fourteenth eidition
- [16] Wendell LC, Levine JM, Myasthenic crisis, Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadephia,PA, Neurohospitalist. 2011;1
- [17] Claytor B, Cho SM, Li Y, Myasthenic crisis *Muscle Nerve.* 2023;68(1):8. Epub 2023 Apr 28
- [18] Berrouschot , Baumann I, et al, therapy of myasthenic crisis, Department of Neurology, University of Leipzig, Germany *Crit Care Med.* 1997 Jul;25
- [19] Rabinstein AA, MMueller–Kronast N, Risk of extubation failure in patients with myasthenic crisis. Department of Neurology, University of Miami School of Medicine, SNeurocrit Care. 2005;3
- [20] O'Riordan JI, Miller DH, Mottershead JP, Hirsch NP, Howard RS
The management and outcome of patients with myasthenia gravis treated acutely in a neurological intensive care unit

- [21] Department of Clinical Neurology, Batten Harris Unit, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, UK, Eur J Neurol. 1998 Mar;51
- [22] Nelke C, Stascheit F, et al TlIndependent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients. J Neuroinflammation. 2022;19(1):89. Epub 2022 Apr 12
- [23] Christina M. ulane, Myasthenia gravis and other disorder of the neuromuscular junction , merritt's neurology, fourteenth eidition
- [24] Punga AR, Maddison P, et al Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders Lancet Neurol. 2022
- [25] Conti–Fine BM, Milani M, Kaminski HJ, Myasthenia gravis: past, present, and future. Department of Biochemistry, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota , USA. J Clin Invest. 2006
- [26] Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Auto–antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med 2001; 7:365
- [27] McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. Ann Neurol 2004; 55:580
- [28] Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, Vincent A. Low frequency of MuSK antibody in generalized seronegative myasthenia gravis among Chinese. Neurology 2004; 62:2131
- [29] Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers 2019; 5:30
- [30] Ohta K, Shigemoto K, Kubo S, et al. MuSK antibodies in AChR Ab–seropositive MG vs AChR Ab–seronegative MG. Neurology 2004; 62:2132
- [31] Kaminski HJ, Li Z, Richmonds C, et al. Susceptibility of ocular tissues to autoimmune diseases. Ann N Y Acad Sci 2003; 998:362

- [32] Pal S, Sanyal D. Jaw muscle weakness: a differential indicator of neuromuscular weakness--preliminary observations. *Muscle Nerve* 2011; 43:807
- [33] Sih M, Soliven B, Mathenia N, et al. Head-drop: A frequent feature of late-onset myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; 56:441.
- [34] Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology* 2020; 94:e299.
- [35] Nicolle MW. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Continuum (Minneap Minn)* 2016; 22:1978
- [36] Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006; 16:459.
- [37] Larner AJ. The place of the ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *Int J Clin Pract* 2004
- [38] US Food and Drug Administration. FDA Drug Shortages.
https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/dsp_ActiveIngredientDetails.cfm?AI=Edrophonium+Chloride+%28ENLON%29+Injection%2C+USP&st=d&tab=tabs-2
 (Accessed on August 16, 2018)
- [39] Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol* 2003
- [40] Chan KH, Lachance DH, Harper CM, Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007
- [41] Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, et al. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1992
- [42] Oh SJ, Jeong D, Lee I, Alsharabati M. Repetitive nerve stimulation test in myasthenic crisis. *Muscle Nerve* 2019
- [43] Juel VC. Repetitive nerve stimulation testing in myasthenic crisis. *Muscle Nerve* 2019

- [44] Preston DC, Shapiro BE. Neuromuscular junction disorders. In: Electromyography and neuromuscular disorders: Clinical–electrophysiologic correlations, 2nd edition, Butterworth–Heinemann, 2005
- [45] Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, et al. Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis? Muscle Nerve 2014
- [46] Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology 2021
- [47] Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology 2016
- [48] Evoli A, Meacci E. An update on thymectomy in myasthenia gravis. Expert Rev Neurother 2019
- [49] Rath J, Moser B, Zimprich F. Thymectomy in myasthenia gravis. Curr Opin Neurol 2023;
- [50] Bedlack RS, Sanders DB. On the concept of myasthenic crisis. J Clin Neuromuscul Dis 2002
- [51] Claytor B, Cho SM, Li Y. Myasthenic crisis. Muscle Nerve 2023
- [52] Berrouscho J, Baumann I, Kalischewski P, et al. Therapy of myasthenic crisis. Crit Care Med 1997
- [53] Rabinstein AA, Mueller–Kronast N. Risk of extubation failure in patients with myasthenic crisis. Neurocrit Care 2005
- [54] Nelke C, Stascheit F, Eckert C, et al. Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients. J Neuroinflammation 2022
- [55] Berrouscho J, Baumann I, Kalischewski P, et al. Therapy of myasthenic crisis. Crit Care Med 1997
- [56] Mier A, Laroche C, Green M. Unsuspected myasthenia gravis presenting as respiratory failure. Thorax 1990

- [57] Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019
- [58] French DM, Bridges EP, Hoskins MC, et al. Myasthenic Crisis In Pregnancy. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2017
- [59] Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019
- [60] Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016
- [61] Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology* 2020
- [62] Carr AS, Hoeritzauer AI, Kee R, et al. Acute neuromuscular respiratory failure: a population-based study of aetiology and outcome in Northern Ireland. *Postgrad Med J* 2014
- [63] Claytor B, Cho SM, Li Y. Myasthenic crisis. *Muscle Nerve* 2023
- [64] Cabrera Serrano M, Rabinstein AA. Causes and outcomes of acute neuromuscular respiratory failure. *Arch Neurol* 2010;
- [65] Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol* 2004
- [66] Rabinstein AA. Noninvasive ventilation for neuromuscular respiratory failure: when to use and when to avoid. *Curr Opin Crit Care* 2016
- [67] Varelas PN, Chua HC, Natterman J, et al. Ventilatory care in myasthenia gravis crisis: assessing the baseline adverse event rate. *Crit Care Med* 2002
- [68] Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. international consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016
- [69] Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002

- [70] Seyhanli A, Yavuz B, Selimoglu I, et al. Therapeutic plasma exchange in neurological diseases: Eleven years experience at a tertiary care center in Turkey. *Ther Apher Dial* 2022
- [71] Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naïve patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *Eur J Neurol* 2017
- [72] Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle Nerve* 2017
- [73] Kahwaji J, Barker E, Pepkowitz S, et al. Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009
- [74] Lakkaraja M, Jin JC, Manotas KC, et al. Blood group A mothers are more likely to develop anemia during antenatal intravenous immunoglobulin treatment of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2016.
- [75] Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, Melms A, Kröger S. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol*. 2012 Mar; 259(3):427– PMID: 21814823.

الملاحق:

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن:

مقارنة بين فعالية الغلوبولينات المناعية وريدياً وتبديل البلازما عند مرضى الوهن العضلي الوخيم

في مستشفى المواساة والأسد الجامعيين في دمشق.

بناء على ذلك ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في القبول أو الرفض

لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية:

- سيتم الاطلاع على معلومات ملفكم الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم وموافقة إدارة المشفيين.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بكم ذات طابع شخصي.
- في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سيتم متابعة حالتكم واستخدام المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة أو سؤالكم عن بعض المعلومات إن لم تكن واردة في الملف.
- إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير المرض خلال إقامتكم في المستشفى وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة، لذلك أعلن موافقتي على الدخول في الدراسة.

اسم الطبيب وتوقيعه:

اسم المشترك:

توقيع المشترك:

استمارة الدراسة:

عنوان البحث: مقارنة بين فعالية الغلوبولينات المناعية وريدياً وتبديل البلازما عند مرضى الوهن العضلي الوخيم

إعداد طالبة الدراسات العليا: يارا محمد العموري. الإشراف: الأستاذ الدكتور محمد شحادة آغا.

تنظيم استبيان سريري خاص بالدراسة يجمع المعلومات السابقة تمهيداً لتحليلها:

اسم المريض	العمر	الجنس	
رقم الاضبارة	تاريخ القبول		
الموافقة الإدارية من المشفى للعودة لسجلات المريض:			
السوابق المرضية	التدخين	الكحول	
سبب الهجمة	السوابق التحسسية		
مخبرياً:			
PLT	Hb	WBC	
Cr	Na	K	
Ca	Alb	Mg	
CRP	TSH	فحص البول والراسب	
Achr antibody	MUSK	MGQs SCORE قبل العلاج	
النتائج:			
IVIG		Plex	
حدوث تحسن:		حدوث تحسن:	
حدوث وفاة:		حدوث وفاة:	
MGQs SCORE باليوم 14		MGQs SCORE باليوم 14	

Abstract

Introduction: Myasthenia gravis (MG) is the most common acquired primary disorder in neuromuscular junction disorders. In MG, the binding of autoantibodies to acetylcholine receptor (AChR) proteins leads to neuromuscular junction dysfunction. This results in weakness of controlled muscles in specific muscle groups, and this weakness fluctuates in response to effort and rest. Myasthenic crisis is defined as a life-threatening condition where worsening weakness occurs, requiring mechanical ventilation or non-invasive ventilation if respiratory failure occurs due to respiratory muscle weakness. Bulbar muscle weakness (oral-pharyngeal) often accompanies respiratory muscle weakness. Plasma exchange and immunoglobulin therapy are the main rapid treatments applied in cases of myasthenic crisis. Objectives: Identify the causes of myasthenic crisis in patients with myasthenia gravis. Compare the improvement when using immunoglobulin therapy versus plasma exchange. Study the possibility of a statistically significant relationship between the treatments used and the clinical improvement of patients.

Objectives: To identify the reasons behind attacks in patients with myasthenia gravis. To compare the improvement when using both immune globulins and plasma exchange. To study the possibility of a statistically significant relationship between the treatment modalities used and the clinical improvement of patients.

Methods: Our study is the first of its kind locally, comparing the two treatment modalities of plasma exchange and intravenous immune globulins in patients with myasthenia gravis through a prospective experimental randomized non-blinded study. Fifty patients were enrolled in the study, admitted to Al-Assad and Al-Mouwasat University Hospitals in Damascus between April 2022 and September 2023. Patients who met the inclusion criteria were divided into two groups: the group receiving plasma exchange treatment and the group receiving intravenous immune globulins treatment. The study arms were then compared in terms of the clinical benefits provided by each treatment modality, as well as studying the factors influencing disease severity and treatment response

Results:

When comparing the average value of MGQS sensation between the trial arms at baseline and after 14 days of treatment and conducting the appropriate statistical tests, the following was revealed:

- There is no statistically significant difference between the treatments in the improvement of MGQS sensation after 14 days. $p\text{-value}=0.183>0.05$

When comparing the average value of MGQS sensation between the trial arms at baseline and after 14 days of treatment, taking into account the positivity or negativity of anti-acetylcholine receptor antibodies and conducting the appropriate statistical tests, the following was revealed:

- There is no statistically significant difference between the treatments in the improvement of MGQS sensation in patients positive for anti-acetylcholine receptor antibodies after 14 days. $p\text{-value}=0.523>0.05$
- There is no statistically significant difference between the treatments in the improvement of MGQS sensation in patients negative for anti-acetylcholine receptor antibodies after 14 days. $p\text{-value}=0.292>0.05$

Conclusion:

- Both treatments have similar clinical benefit in managing myasthenic crisis, and immunoglobulins can be used in the management of myasthenic crisis.
- The final treatment outcome is not affected by either type of treatment based on the positivity or negativity of anti-acetylcholine receptor antibodies.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department



Comparison of IVIG and PLEX in patients with myasthenia gravis

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

Graduate student preparation

Yara Mohamad Alammouri

Supervisor

Prof. Dr. Mohamad Shehadeh Agha

2024