الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

# فعالية فصادة البلازما في تدبير مرضى متلازمة غيلان باريه عند الأطفال

**Efficacy Of Plasmapheresis In Treatment Of Guillain Barre Syndrome In Children**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأطفال
أعد في قسم الأطفال

بإشراف
الاستاذ المساعد الدكتور
محمد بشار اسكندر

برئاسة
الاستاذ الدكتور
سمير سرور

إعداد الدكتورة
غزل شكيب عزالدين

العام الدراسي 2016 م

# الدراسة النظرية

## المحتويات:


1. المقدمة:
2. تاريخ المرض:
3. الوبائيات:
4. الأعراض و العلامات:
5. الفحص السريري
6. الأسباب:
7. الآلية الميكانيكية:
8. التشخيص:
    a. بزل السائل الدماغي الشوكي
    b. الدراسة الفيزيولوجية العصبية
    c. الدراسة التشريحية المرضية
9. الأنماط المختلفة للمتلازمة:
10. العلاج:
    a) العلاج المناعي:
    - الغلوبولين المناعي الوريدي
    - تبديل البلازما العلاجي
    - الستيروئيدات القشرية
    - الأدوية المثبطة للمناعة
    b) العلاج الداعم:
    - تدبير القصور التنفسي
    - تدبير الألم
    - إعادة التأهيل
    - التغذية
    - تدبيراضطراب الوظيفة الانباتية
11. تدبير المرضى الذين تترقى لديهم الاصابة بالرغم من تطبيق العلاج:
12. الانذار
13. المراجع

## : **Abbreviations الاختصارات**

GBS : Guillain Barre Syndrome

IVIG: Intra Venus Immuno Globuline

TPE : Therapeutic Plasma Exchange

AMAN :Acute Motor Axonal Neuropathy

AIDP : Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy

BBE : Bickerstaff brainstem encephalitis

MFS : Miller Fisher Syndrome

EBV : Epsteine Barr Virus

CMV :Cyto Megalo Virus

TTP :Thrombotic Thrombocytopenic Pupura

ASFA :American Society For Apheresis

HFDS : Hughes Functional Disability Scale

PCAMP: Proximal Cyclic Adenosine Monophosphate

dcamp:distal Cyclic Adenosine Monophosphate

# - الدراسة النظرية -

## "متلازمة غيلان باريه عند الأطفال":

### 1) مقدمة INTRODUCTION:

هي عبارة عن ضعف عضلي مترقّ بسرعة يحدث نتيجة لأذية الجهاز العصبي المحيطي ، تبدأعادة بتغيرات في الحس أو الشعور بالألم في الأطراف المصابة،و تتبع بضعف عضلي يبدأ في القدمين و اليدين.تتطور الأعراض خلال نصف يوم أو خلال أسبوعين.

يمكن أن يكون المرض مهدّداً للحياة حيث يتطوّر لدى ربع المصابين تقريباً ضعف في عضلات التّنفس و يحتاجون عندها للتهوية الآلية .تحدث لدى البعض تغيّرات في وظيفة الجهاز العصبي الإنباتي التي تؤثّر عندها على معدّل ضربات القلب و ضغط الدّم.

تصنّف هذه المتلازمة ضمن الاعتلالات العصبية الحادة المتعددة acute polyneuropathy .و تعتبر إحدى الأمراض المناعية الذاتية التي تحدث عادة بعد انتان ما حيث يقوم الجهاز المناعي بمهاجمة الأعصاب المحيطية بشكل خاطئ و تأذي غمد النخاعين.

يعتمد التشخيص على الأعراض و العلامات، و بزل السائل الدماغي الشوكي ،و دراسات التوصيل العصبي ووجود أضداد أنتي غاغليوزيد antiganglioside antibody.

يتوجب في حال الضعف المترقي بسرعة العلاج الفوري إما بفصادة البلازما (تبديل البلازما العلاجي) أو الغلوبولين المناعي الوريدي مع العناية الداعمة ،و هذا يؤدي إلى تحسن عدد كبير من المصابين ،مغ بقاء عقابيل دائمة لدى البعض.

### 2) تاريخ المرض history:

أول من وصف هذا المرض هو الطبيب الفرنسي Jean-Baptiste Octave Landry عام 1859، و في عام 1916 قام كل من Georges Guillain، Jean Alexandre Barre و Andre Strohl بتشخيص المرض لدى جنديين و تحديد المفاتيح التشخيصية لهذا الاضطراب و الافتراق الآحيني الخلوي في السائل الدماغي الشوكي.(1،2)

وصف أخصائي العصبية الكندي C.Miller Fisher المرض الذي يحمل اسمه عام 1956(3،4).أما البريطاني Edwin Bickerstaff فقد قام بتقديم نموذج Brainstem Encephalitis type عام 1951مع Philip Cloake.(4،5،6)

## 3) الوبائيات EPIDIMIOLOGY :

يتراوح معدل الحدوث في الدول الغربية ما يعادل 1-2حالة لكل 100000 شخص.وللأطفال و اليافعين النصيب الأقل في الإصابة نسبة للبالغين: و تزداد خطورة المرض 20% مع التقدم عقداً واحداً في العمر.(8) يصاب الرجال عادة أكثر من النساء ،و تكون خطورة المرض بالنسبة للرجال حوالي 1.78 مقارنة مع النساء.(8،9)

و يتنوع انتشار الأنماط المختلفة للمرض بين الدول .و يعزى ذلك إلاختلاف إلى امكانية التعرض لأنواع مختلفة من الانتانات و الخصائص الوراثية لسكان المنطقة أيضاً. في أوروبا و أمريكا الشمالية 90 % من المصابين لديهم النمط المزيل للنخاعين (AIDP) ،و يصيب النمط المحوري الحركي (AMAN) حوالي 6 – 7 % منهم فقط ، بينما في آسيا و وسط و جنوب أمريكا تكون نسبته أكبر (30 -65 %)(10). في الصين و اليابان AMAN هو الشكل الأشيع .يتوزع نمط Miller Fisher بشكل أشيع في جنوب شرق آسيا(4،9).

## 4) الأعراض و العلامات signs and symptoms:

يشكو المريض بدايةً من حس الخدر و المذل و الألم ،كل لوحده أو مجتمعة.تتبع بضعف متناظريبدأ في في الطرفين السفليين في أغلب الأحيان ثم يمتد إلى العلويين(9).يتطور الضعف خلال نصف يوم أو أسبوعين حتى يصل إلى ذروته القصوى ،ثم يستقر(9).بينما يستمر بالترقي لفترة تصل إلى أربعة أسابيع لدى 1 من كل 5 مصابين(10). و عندما يتوقف ترقي المرض تستقر الاصابة عند مستوى معين (plateau phase) قبل أن يبدأ التحسن.تستمر فترة (plateau phase) عادة بين يومين إلى ستة أشهر و الأشيع لمدة أسبوع ثم تبدأمرحلة الشفاء(10). و يتركز المرض في الطرفين السفليين فقط في حوالي 8% من المصابين(شلل أو خزل سفلي)(10). وتتطور عدم القدرة على المشي لدى 80-90 % من المصابين(11).

يمكن أن تشمل الاصابة عضلات الرقبة أو الأعصاب القحفية لدى النصف تقريبا ،و هذا ما يؤدي إلى ضعف في عضلات الوجه ،صعوبات البلع و الالعاب،بحة الصوت و اصابة العضلات العينية أحياناً.(10)

في حوالي ثلثي المرضى قد يتأثر الجهاز الانباتي Autonomic Dysfunction و تحدث:

لا نظميات قلبية (لا انقباض،تباطؤ أو تسرع أذيني بطيني)

تبدلات الضغط الشرياني

تبدلات في تفاعل الحدقتين

اضطراب التعرق

اضطراب وظيفة المثانة

علوص شللي (شلل حركة الأمعاء)

و في 20% يحدث اضطراب شديد في الضغط و النظم يقود إلى توقف القلب مايستدعي تركيب ناظم الخطى Pacemaker.ولا تتعلق امكانية الاصابة الانباتية بشدة الضعف العضلي حيث يمكن أن توجد حتى بدون وجود ضعف عضلي شديد.(2،9،10)

يتطور لدى الربع تقريباً القصور التنفسي و الحاجة للتهوية الآلية التي يمكن أن تختلط بذات الرئة ،الانتانات الانتهازية الشديدة و الخثار الدموي. (9)

تسبق هذه المتلازمة عادة بحالة انتانية ،و غالباً ما تكون قبل ب 3 إلى 6 أسابيع من بداية الأعراض العصبية و يمكن أن تكون على شكل انتان تنفسي أو انتان معوي (9).

بالنسبة للأطفال ،و بشكل خاص الأعمار تحت الست سنوات،قد يواجه الطبيب صعوبة في التشخيص مع التوجه إلى الحالات المقلدة الأخرى التي تسبب الألم و صعوبة المشي مثل الانتانات الفيروسية(10) ،أو الاصابات العظمية أو المفصلية(12). و يعتبر السير السريري للمرض لديهم أقصرو الشفاء يكون تاماً أكثر بالمقارنة مع البالغين.

## 5) الفحص السريري :

يمكن التماس مجموعة من العلامات المميزة بالفحص العصبي تشمل النقص في المقوية و القوة العضلية ،و ضعف أو غياب المنعكسات الوترية .مع العلم أنه لدى القلة تكون المنعكسات طبيعية في الأطراف المصابة أو حتى مشتدة مع منعكس أخمصي بالانبساط(10)، وهي من العلامات البدئية للمرض التي من شأنها أن تجعل التشخيص صعباً و التي تشمل أيضاً : سيطرة الضعف الداني،اضطراب المصرات الذي يوحي باصابة بؤرية في النخاع الشوكي،وذمة حليمة العصب البصري مع أو بدون ارتفاع التوتر داخل القحف.و يفسر ذلك بارتفاع الآحين في السائل الدماغي الشوكي الذي يحدث عادة خلال الأسبوع الثاني أو الثالث من بدء الأعراض السريرية.

و يشاهد اضطراب الحس لدى القلة من المرضى و بشكل خاص في الشكل المزيل للنخاعين(13،14)

في متلازمة (MillerFisher) احدى أنماط GBS يكون ضعف العضلات العينية هو المسيطر مع اضطراب التوازن(الرنح) أحياناً (9).

لا يحدث تغيم الوعي في متلازمة غيلان باريه ،و لكن في النمط( Bickerstaff Brainstem Encephalitis) قد يحدث التخليط الذهني ،الميل للنوم أو السبات (2،4).

## 6) الأسباب:

يسبق حوالي ثلثي المصابين بمتلازمة غيلان باريه إصابة انتانية ،و تكون عادة على شكل إما التهاب أمعاء أو انتان في السبيل التنفسي(10) . و يكون العامل المحرض في حوالي 30%من الحالات هو campylobacter jejuni حسب دراسة مجراة عام 1995 Guy's Hospital-England 1995.بالإضافة إلى حوالي 10%بسبب cytomegalovirus.و رغم ذلك تحدث هذه المتلازمة لدى القليل جداً من المصابين بال campylo أو cmv(9).و يمكن لنمط الcampylobacter المسبب أن

يحدد خطورة الاصابة،حيث تملك الأنواع المختلفة من الجراثيم lipopolysaccharides مختلفة على سطوحها و البعض منها يحرض حدوث المرض ،و البعض الآخر لا يحرض(10).كما تتهم مجموعة من الفيروسات و الجراثيم الأخرى مثل EBV و varicella zoster و mycoblasma pneumonia (9)و التهاب الكبد E (1،10).

و يمكن لبعض الحالات أن تتحرض بال influenza virus و حتى لقاح influenza حيث تبين الحدوث المتزايد للاصابة بالمرض بعد التمنيع بلقاح influenza swine flu outbreak 1976(H1N1/Nj/76)،حيث تطورت الاصابة لدى 8.8 حالة لكل مليون متلقّ لهذا اللقاح.و منذ ذلك الحين،أكدت المتابعة اللصيقة للحالات المتلقية للقاح أن الاصابة بالانفلونزا نفسها هي التي حرضت حدوث GBS(15).أما لقاح 2009 flu pandemic vaccine(بالمقارنة مع pandemic swine flu virus H1N1/PDM09) لم يسبب زيادة ملحوظة في حدوث المتلازمة(9).وتعتبر الفائدة من تطبيق اللقاح لتجنب الاصابة بالانفلونزا أهم من الخطورة القليلة للاصابة الممكنة بGBS بعد التلقيح(16).و يعتبر اللقاح آمناً حتى لمن لديهم اصابة سابقة بالمرض .أما باقي اللقاحات مثل شلل الأطفال،الكزاز أوالحصبة لم تترافق مع ازدياد خطورة المرض(12).

## 7) الآلية Mechanism :

يعزى اضطراب الوظيفة العصبية في متلازمة غيلان باريه إلى حدوث هجمة مناعية تؤثر على الجهاز العصبي المحيطي.و تتطور أنماط مختلفة من الاصابة ب GBS حسب آلية الهجمة،حيث يعكس النمط المزيل للنخاعين (AIDP) تأذي الغمد النخاعيني بتواسط من المناعتين الخلطية والخلوية،و تسبق هذه العملية بتفعيل مجموعة من بروتينات الدم تعرف باسم المتممة.و بالمقابل يتواسط النمط المحواري بأضداد IgG و المتممة التي تهاجم غشاء الخلية المغطية للمحوار بدون تدخل لمفاوي واضح(اضطراب في المناعة الخلطية) .يعتبر انتاج هذه الأضداد بعد الانتان نتيجة لما يسمى "Molecular mimicry" ،حيث توجه هذه الأضداد ضد الأجسام الغريبة و لكن تؤثر أيضاً على مواد موجودة بشكل طبيعي في الجسم(9،13) .مثلا ،بعد الانتان بال campylobacter ينتج الجسم أضداداً من نوع IgA ،مع أحياناً IgG ، ضد Lipooligosacharides على سطح الخلية الجرثومية و تؤثر بشكل متصالب على gangliosides (GM1 ,GD1a,GT1a,GQ1b) المتواجدة في الأعصاب المحيطية( A ganglioside :هو جزيء مكون من ceramid يرتبط مع مجموعة صغيرة من Hexose-type sugars و يحتوي على أعداد متنوعة من N-acetyl neuraminic acid group) ( 9،17).

و يؤدي ارتباط الأضداد مع كل نوع منها إلى مظهر مميز؛على سبيل المثال :ارتباط الأضداد مع GQ1b يؤدي ألى الاصابة بمتلازمة Miller Fisher و أشكال من Bickerstaff Encephalitis(9).

## 8) التشخيص:

يعتمد التشخيص على: (18،1،9،10)

1. السريريات:
2. موجودات السائل الدماغي الشوكي
3. الدراسة الفيزيولوجية العصبية
4. تحليل antiganglioside antibodies(ذو قيمة محدودة)
5. مجموعة من تحاليل الدم لاستبعاد بقية الأسباب الممكنة للضعف مثل نقص مستوى البوتاسيوم أو الصوديوم بالدم.
6. MRI للنخاع الشوكي أحياناً للتمييزبين هذه المتلازمة و باقي الأسباب المؤدية للضعف مثل انضغاط النخاع الشوكي.

### 1. فحص السائل الدماغي الشوكي: Cerebro Spinal Fluid

يتم أخذ كمية قليلة منه بوساطة البزل القطني عن طريق ادخال أبرة بين الفقرات القطنية.و يعتبر وجود الافتراق الأحيني الخلوي (ارتفاع مستوى الآحين بالسائل >45 مغ /دل مع تعداد الكريات البيض <10 و عادة ما تكون وحيدات النوى) من أهم العلامات المميزة لمتلازمة غيلان باريه .و مع ذلك يكون البزل غير موجه في 50% من الحالات في الأيام الأولى من حدوث الأعراض .فبروتين السائل قد لا يرتفع إلا بعد مضي أسبوع أو أسبوعين كما أن القيم العظمى للبروتين قد لا تشاهد حتى أربعة أو خمسة أسابيع بعد بدء المرض .و تشاهد أحيانا زيادة في الخلوية ينبغي عندها استبعاد أمراض أخرى مثل الخباثات، شلل الأطفال ، HIV ، داء لايم والأمراض المناعية الذاتية ،لذلك البزل الطبيعي لا يستبعد التشخيص(10 ) .

### 2. الدراسة الفيزيولوجية العصبية: Neurophysiology:

إن التشخيص الباكر لمتلازمة غيلان باريه مهم للبدء الفوري إما بالمعالجة الدوائية(IVIG) أو تبديل البلازما العلاجي PET،وكما ذكرنا فقد يكون بروتين السائل الدماغي الشوكي طبيعيا خلال الأسبوع الأول للإصابة مما يجعل الدراسة الفيزيولوجية العصبية هي الأكثر فائدة في التشخيص الباكر.ولكن يمكن لهذه الدراسة أن تكون طبيعية حتى خلال أول أسبوعين(10، 16).

الموجودات الكهرفيزيولوجية المشخصة خلال الطور الباكر:

غياب أو تطاول كمونات الموجات F .

انخفاض كمونات العمل العضلية المركبة

تباطؤ سرعات التوصيل العصبي

حصار جزئي في التوصيل العصبوني الحركي

تطاول في الكمونات القاصية

وهذه التغيرات عادة ما تبدو واضحة بعد اليوم الرابع من المرض و يمكن إظهارها أكثر بدراسة عدة أعصاب.

إن زوال النخاعين هو العلامة الإمراضية الواسمة و ينعكس ذلك على الدراسة الكهرفيزيولوجية،ويبنى التشخيص الكهرفيزيولوجي المبدئي على أربعة مقاييس:

-سرعة النقل - الكمونات القاصية - التبعثر الزمني - الموجات F. .

وإن مجموعة المحددات التشخيصية تختلف قليلا بين عدة مؤلفين:

**1- لدىAsbury:**

**(Dr.Arthur Asbury:أخصائي في الأمراض العصبية في"Philadelphia,Pennsylvania")**

- **تناقص سرعة النقل في 2 أو أكثر من الأعصاب الحركية المدروسة.**

✓ سرعة نقل<80% من الحد الأدنى للطبيعي مع زمن كمون >80%من الحد الأدنى للطبيعي

✓ سرعة نقل<70% من الحد الأدنى مع زمن كمون <80% من الحد الأدنى للطبيعي.

- **تطاول الكمونات القاصية في 2 أو أكثر من الأعصاب المدروسة:**

✓ كمون حركي قاصي >125% من الحد الأعلى للطبيعي مع زمن كمون >80% من الحد الأدنى للطبيعي.

✓ كمون حركي قاصي>150%من الحد الأعلى للطبيعي بحال زمن الكمون<80%من الحد الأدنى للطبيعي

- **حصار التوصيل أو التبعثر الزمني في 1 أو أكثر من الأعصاب الحركية:**

✓ حصار توصيل جزئي<15% من مدة التوصيل الإجمالية بين المواقع القاصية و الدانية.

✓ تبعثر زمني غير طبيعي مع حصار توصيل>15% من المدة الإجمالية بين المواقع القاصية و الدانية.

- **غياب الموجات F أو تطاول أصغري في كموناتها في 2 أو أكثر من الأعصاب المحركة:**

✓ >120%من الحد الأعلى للطبيعي بحال زمن الكمون >180% من الحد الأعلى للطبيعي.

✓ >150% من الحد الأعلى للطبيعي بحال زمن الكمون<180% من الحد الأعلى للطبيعي.

ويجب تواجد ثلاثة من المعايير الأربعة السابقة حتى يشخص غيلان باريه.

**2-بحسب Hadden:**

**(Dr.Robert Hadden:استشاري في الأمراض العصبية فيmaidstone Hospital منذ عام 2004)**

- **تناقص سرعة التوصيل للأعصاب المحركة:**

✓ <90% من الحد الأدنى للطبيعي

✓ <85% من الحد الأدنى للطبيعي بحال زمن الكمون <50% من الحد الأدنى للطبيعي.

- **تطاول الكمونات المحركة القاصية:**

✓ >110% من الحد الاعلى للطبيعي

✓ >120% من الحد الأعلى للطبيعي بحال زمن الكمون<100% من الحد الأدنى للطبيعي.

- **حصار توصيل محرك جزئي:**

النسبة بين PCAMP وdCAMP <0.5ميلي فولط مع >20%من الحد الأدنى للطبيعي.

- **كمون الموجة F>120%من الحد الأدنى للطبيعي:**

وهنا يجب على الأقل تحقق 1 من أربعة في 2 من الأعصاب المدروسة أو على الأقل 2 من 4 في عصب واحد بحال تعذر إجراء الاستثارة في الأعصاب الأخرى.

## 3. تخطيط العضلات الكهربائي :

تتأخر اضطراباته بشكل نموذجي لمدة أسبوعين أوثلاثة أسابيع،و تظهر الوحدات المحركة كمونات زوال التعصيب مما يعكس التنكس المحوري الثانوي.

## 9) الأنماط المختلفة لمتلازمة غيلان باريه:(19،20)

✓ ***اعتلال الجذور العصبية المتعدد المزيل للنخاعين الالتهابي الحاد***:

هو الأشيع و يشكل 90% من حالات غيلان باريه في الولايات المتحدة.الآلية فيه هي مهاجمة النخاعين المحيطي ما يؤدي إلى تأذيه و زواله بشكل متقطع و ذلك بتواسط المناعتين الخلوية و الخلطية و بالتالي ضعف عضلي مترق متناظر و غياب أو ضعف المنعكسات الوترية.

✓ ***اعتلال الأعصاب المحوري الحركي الحاد***:

يشكل 5-10% من حالات GBS.يحدث فيه تأذٍ في المحوار العصبي بدون زوال النخاعين حيث توجه الأضداد ضد الغانغليوزيدات GM1،GD1a،Ga1NAc-GD1aو GD1b.الإصابة فيه حركية فقط .يترافق بشدة مع الإنتان بالكامبيلوباكتر كعامل محرض،و يحدث بشكل أشيع في فصل الصيف ،و لدى الأعمار الأصغر و في الصين و اليابان.

✓ ***اعتلال الأعصاب المحوري الحسي و الحركي الحاد***:

الآلية فيه مشابهة للنمط السابق و لكن مع إصابة حسية.

✓ ***متلازمة ميللر فيشر***:

تشكل 3% فقط من حالات GBSفي الولايات المتحدة.الإصابة فيها من النمط المزيل للنخاعين وتوجه الأضداد ضد الغانغليوزيدات GQ1b،GD3و GT1a.تتضمن مايلي:الرنح،شلل العضلات العينية،غياب المنعكسات الوترية.

✓ ***اعتلال الأعصاب الإنباتي الحاد***:

من الأنماط النادرة.يتضمن الإصابة الإنباتية و بشكل خاص الجهاز القلبي الوعائي.يمكن أن يحدث فيه زوال الحس بشكل شائع.و لكن التحسن فيه بطيء و غير كامل.

✓ ***"BBE" Bickerstaff brainstem encephalitis***:هي عبارة عن اضطراب التهابي يصيب الجهاز العصبي المركزي مع المحيطي أحياناً،و يمتلك مظاهر مشابهة لمتلازمة ميللر فيشر.من المعايير الأساسية :الرنح،الشلل العيني إضافة إلى معايير تشخيصية مميزة لمتلازمة ميللر فيشر،لذلك لا يتم تشخيص BBE إلا بوجود أعراض وعلامات لا تتوافق مع ميللر فيشر مثل:السبات و التخليط الذهني،اشتداد المنعكسات و إيجابية علامة بابنسكي ،وأحياناً ضعف الأطراف،الوجه و مع أو بدون العضلات البصلية،تبدلات في الحدقتين و غياب المنعكسات. و يظهرMRI الدماغ تبدلات في جذع الدماغ في حوالي 11% من المرضى.

- دراسة توصيل العصب:اعتلال عصبي محوري متعدد (22). - EEG:بطء نظم معمم.

## Table 2. Guillain-Barré Syndrome Subtypes

| *Subtype* | *Pathologic features* | *Clinical features* |
|---|---|---|
| Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy | Multifocal peripheral demyelination<br>Slow remyelination<br>Probably both humoral and cellular immune mechanisms | Most common subtype (up to 90 percent of GBS cases in the United States)[4]<br>Progressive, symmetrical weakness; hyporeflexia or areflexia |
| Acute motor axonal neuropathy | Antibodies against gangliosides GM1, GD1a, GalNAc-GD1a, and GD1b in peripheral motor nerve axons; no demyelination | Acute motor or motor-sensory axonal neuropathy accounts for 5 to 10 percent of GBS cases[5]<br>Strongly associated with *Campylobacter jejuni* infection; more common in the summer, in younger patients, and in China or Japan<br>Only motor symptoms<br>Deep tendon reflexes may be preserved |
| Acute motor-sensory axonal neuropathy | Mechanism similar to that of acute motor axonal neuropathy, but with sensory axonal degeneration | Similar to those of acute motor axonal neuropathy, but with predominantly sensory involvement |
| Miller Fisher syndrome | Demyelination<br>Immunoglobulin G antibodies against gangliosides GQ1b, GD3, and GT1a | Rare (3 percent of GBS cases in the United States)[4]<br>Bilateral ophthalmoplegia<br>Ataxia<br>Areflexia<br>Facial, bulbar weakness occurs in 50 percent of cases[4]<br>Trunk, extremity weakness occurs in 50 percent of cases[4] |
| Acute autonomic neuropathy | Mechanism unclear | Rarest subtype<br>Autonomic symptoms, especially cardiovascular and visual<br>Sensory loss is common<br>Recovery is slow, may be incomplete |

*GalNAc = N-acetyl-D-galactosamine; GBS = Guillain-Barré syndrome.*

*Information from references 4 and 5.*

## 10) العلاج:

بالرغم من إمكانية الشفاء العفوي لدى عدد كبير من المرضى ،يبقى العلاج الداعم هو الأساسي لدى المرضى الذين احتفظوا بإمكانية القدرة على المشي،أما في الحالات الأخرى يجب تطبيق العلاج المناعي و دخول العناية المشددة عند الحاجة ،و تطبيق برنامج إعادة تأهيل يمكن أن يستغرق من عدة أشهر إلى سنة كاملة أو أكثر حتى حدوث الشفاء الذي يمكن أن يكون كاملاً أو مع وجود عقابيل.

### *أنواع العلاج:*

- **العلاج المناعي:immunotherapy**:

  - ✓ الغلوبولين المناعي الوريدي IVIG
  - ✓ (تبديل البلازما العلاجي) PET
  - ✓ الستيروئيدات القشرية
  - ✓ الأدوية المثبطة للمناعة

- **العلاج الداعم: Supportive care**:

  - ✓ تدبير القصور التنفسي:Respiratory Failure
  - ✓ تدبير الألم: Pain
  - ✓ اعادة التأهيل: Rehabitilation
  - ✓ التغذية:nutrition:
  - ✓ تدبير اضطراب الوظيفة الانباتية DYSAUTONOMIA MANAGEMENT

## أولاً: العلاج المناعي:immunotherapy:

### 1. الغلوبولين المناعي الوريدي:Intra Venus Immuno Globuline:

يتركب في معظمه من الغلوبيولين المناعي IgG مع كميات ضئيلة من IgA و أثر من IgM. يستخدم في العديد من الأمراض المرتبطة بالمناعة و متلازمات عوز المناعة البدئية و الثانوية .

نشرت أول دراسة عن أهمية استخدام IVIG في GBS و تأثيره الايجابي في العلاج عام1992 (35).وتشير الدراسات العشوائية المفتوحة المتوفرة القليلة لدى الأطفال أن استخدام الIVIG يقصر من فترة الشفاء مقارنة مع العناية الداعمة.ويقوم بتأثيره العلاجي من خلال ثبيط إنتاج الأضداد من الخلايا

البائية و انترلوكين 6(IL6)و العامل المنخر للورم ألفا،كما يثبط إنتاج انترلوكين2 و انترفيرون غاما (IF-Y)من الخلايا التائية ،ويؤثر على إنتاج عناصر المتممة ، وعلى المستقبلات الموجودة على سطح البالعات و التي تتواسط العملية الالتهابية. يعطى عادة وريدياً بجرعة اجمالية 2غ/كغ إما على يومين( 1غ/كغ/اليوم) أو مقسمة على 5 أيام(400مغ/كغ/اليوم)(50).وبينما لم يحدد النظام العلاجي الأمثل تبين أن حالات النكس المبكرة كانت أكثر تواردا لدى نظام اليومين منه لدى نظام الخمسة أيام.(37).

أما في حال اضطراب الوظيفة الكلوية يجب تقليل معدل التسريب إلى النصف تقريبا.(36)

- ✓ **مضادات الاستطباب:** حالات فرط الحساسية لأي من مركبات الغلوبولين.

## ✓ التأثيرات الجانبية:

يعتبر الغلوبولين المناعي الوريدي آمنا بشكل عام،ولكن لديه بعض التأثيرات الجانبية التي يمكن أن تكون موضعة أو جهازية.و يترافق عادة الاعطاء تحت الجلد مع تأثيرات أقل مقارنة مع الاعطاء الوريدي.ويحتاج غالبا المتلقون للIVIG إلى تناول acetaminophen وdiphenhydramine قبل التسريب لتقليل معدل الاختلاطات الحادثة.وأحيانا بريدنيزون أو ستيروئيد فموي آخر.

أكثر الاختلاطات الموضعة الحادثة عند التسريب هي الارتكاس الموضع للحقن(احمرار الجلد حول موضع الحقن)،حكة و طفح(38).

أما الاختلاطات الجهازية للتسريب تتضمن زيادة معدل ضربات القلب،هبوط أو ارتفاع الضغط،ارتفاع درجة حرارة الجسم،الاسهال،الغثيان والاقياء،الألم البطني،ألم المفاصل
والعضلات،الدوار،الصداع،التعب،الحرارة و الألم(38).

وتتضمن الاختلاطات الأكثر خطورة عدم الارتياح أو الألم الصدري،تسرع القلب،نقص الصوديوم،فقر دم انحلالي،الخثار،التهاب الكبد،التأق،ألم الظهر،التهاب السحايا العقيم،القصور الكلوي الحاد،الاعتلال الكلوي بنقص البوتاسيوم والصمة الرئوية (38).

في الحالات التي تحدث فيها اختلاطات قليلة الأهمية نسبيا،يمكن تخفيض سرعة التسريب حتى زوال الاختلاطات،أما في الحالات الشديدة يجب إيقاف التسريب و التدخل بشكل اسعافي(40).

ويمكن أن يسبب ارتفاع كاذب في مستوى سكر الدم(38)،كما يتداخل مع العديد من تحاليلIgG المستخدمة في تشخيص انتانات محددة(41).

## 2. تبديل البلازما العلاجي Therapeutic Plasma Exchange (TPE):

- **تعاريف:**

Apheresis:هي كلمة يونانية و تعني نزع أو فصل.

Hemapheresis:تعني نزع مكونات معينة من دم المعطي ثم إعادة المكونات المتبقية إليه.

هناك نوعان من Hemapheresis:

1) cytapheresis: و تتضمن عملية فصل خلايا الدم المختلفة.

- في حال فصل الكريات البيض تسمى: Leukopheresis

-و عند فصل الكريات الحمر تدعى : Erythropheresis

-أما عملية فصل الصفيحات تدعى : plateletpheresis

2) plasmapheresis:هي عملية فصل بلازما الدم. و يمكن أن تكون على شكل إما:

Adjusted plasma (تعديل البلازما) أو Exchange of plasma (تبديل البلازما)TPE

الأولى هي عملية نزع انتقائية لمكونات معينة من البلازما قد تكون مرضية أو غير مرضية ثم إعادة البلازما للمريض.

أما الثانية تتضمن فصل للبلازما كاملة بجميع مكوناتها خارج الجسم دون إعادتها للمريض ، ثم يتم تعويض الحجم ال[,LTR بحجوم مساوية من السوائل المعيضة (الغروانية أو البلورانية) و بشكل أشيع الألبومين 5%، أو باستخدام البلازما الطازجة المجمدة. (31)

- **تاريخها history :**

كان" HENDON" أول من استخدم TPE عام 1902 عن طريق سحب الدم من الحيوانات ثم تصفيته ثم إعادة حقنه.ثم استخدم FLEIG هذه الطريقة عام 1909 لعلاج ارتفاع البولة الدموية .و قام -Carifols Lucas عام 1952 باستخدام TPE يدويا لتحضير مكونات الدم ،حيث يتم أخذ الدم الكامل من المعطي ،ثم تفصل البلازما عن كريات الدم الحمراء،ثم تعاد الكريات الحمراء للمعطي .(31)

أول من استخدم تبديل البلازما في علاج الأمراض المرتبطة بالمناعة هو Mishael Rubinistein عندما أنقذ حياة مراهق مصاب ب Thrombotic Thrombocytopenia Purpur(TTP) في مشفى Old Cedars Of Lebanon Hospital في لوس أنجلوس عام 1959 (32).و تمكن Judson من فصل الكريات البيض عن باقي مكونات الدم عام 1962.ثم قامت شركة Cobe يتصميم جهاز SPECTRA القادر على فصل صفيحات الدم بأقل تلوث ممكن بالكريات البيض .(31)

- **استطبابات تبديل البلازما العلاجي Indication for TPE:(32)**

قامت **ASFA" American Society For Apheresis** "بإدراج أربعة تصانيف واضحة المعالم لاستطبابات تبديل البلازما اعتمادا على الطب المسند بالدليل مع إضافة قوة الدليل.

**التصنيف الأول**:الأمراض التي يستخدم فيها تبديل البلازما كخط أول في العلاج إما كعلاج أولي أو بالمشاركة مع علاجات أخرى مثل: متلازمة غيلان باريه ،و الوهن العضلي الوخيم بالمشاركة مع مثبطات المناعة و مثبطات الكولين إستيراز.

**التصنيف الثاني**: يتضمن الأمراض التي يعتبر فيها تبديل البلازما خطاً ثانياً في العلاج إما لوحده أو بالمشاركة مع علاجات أخرى مثل التهاب الدماغ و النخاع المنتشر الحاد بعد تجربة فاشلة لاستخدام الكورتيكوستيروئيدات وريدياً و بجرعات عالية.

**التصنيف الثالث**:تعتبر خياراً علاجياً غير مثبت علمياً،و يتخذ قرار استخدامها حسب المريض .مثال: استخدام تبديل البلازما في قصور الأعضاء المتعدد التالي للإنتان.

**التصنيف الرابع**: الأمراض التي يعتبر فيها التبديل غير نافع أو حتى ضاراً .مثال:

التهاب المفاصل الرثياني الحاد.

**TABLE I. Indications for Therapeutic Apheresis–ASFA 2013 Categories [1]**

| Category | Description |
|---|---|
| I | **Disorders for which apheresis is accepted as first-line therapy, either as a primary standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.** *Example: plasma exchange in Guillain-Barre syndrome as 1st-line standalone therapy; plasma exchange in myasthenia gravis as 1st-line in conjunction with immunosuppression and cholinesterase inhibition* |
| II | **Disorders for which apheresis is accepted as second-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.** *Example: plasma exchange as standalone secondary treatment for acute disseminated encephalomyelitis after high-dose IV corticosteroid failure; extracorporeal photopheresis added to corticosteroids for unresponsive chronic graft-versus-host disease* |
| III | **Optimum role of apheresis therapy is not established. Decision making should be individualized.** *Example:extracorporeal photopheresis for nephrogenic systemic fibrosis; plasma exchange in patients with sepsis and multi-organ failure* |
| IV | **Disorders in which published evidence demonstrates or suggests apheresis to be ineffective or harmful. IRB approval is desirable if apheresis treatment is undertaken in these circumstances.** *Example: plasma exchange for active rheumatoid arthritis* |

TABLE II. Grading Recommendations adopted from Guyatt and coworkers [8].

| Recommendation | Description | Methodological quality of supporting evidence | Implications |
|---|---|---|---|
| Grade 1A | Strong recommendation, high-quality evidence | RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies | Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation |
| Grade 1B | Strong recommendation, moderate quality evidence | RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies | Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation |
| Grade 1C | Strong recommendation, low-quality or very low- quality evidence | Observational studies or case series | Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available |
| Grade 2A | Weak recommendation, high quality evidence | RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies | Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients'or societal values |
| Grade 2B | Weak recommendation, moderate-quality evidence | RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies | Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values |
| Grade 2C | Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence | Observational studies or case series | Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable |

و توضح استطبابات تبديل البلازما العلاجي في بعض الأمراض العصبية في الجدول التالي:(32)

| Disease | Procedure | Indication Category |
|---|---|---|
| Neurologic dirorders | | |
| Chronic inflammatory demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) | Plasma exchange | I |
| Acute inflammatory demyelinating Polyradiculoneuropathy (AIDP or Gullian-Barre syndrome) | Plasma exchange | I |
| Myasthenia gravis | Plasma exchange | I |
| Lambert-Eaton myasthenia gravis | Plasma exchange | II |
| Multiple sclerosis and related disorders | Plasma exchange | III |
| Acute fulminant central nervous system demyelination | | III |
| Relapsing or progressive | Plasma exchange | III |
| Paraneoplastic Neurologic syndrome | Immunoadsorption | III |
| Paraproteinemic polyneuropathies | Plasma exchange | I |
| Demyelinating polyneuropathy | Immunoadsorption | III |
| $Ig^{+}G/Ig^{+}A$ | Plasma exchange | II |
| | Immunoadsorption | III |
| Polyneuropathy with $Ig^{+}M$ | Plasma exchange | II |
| (±Waldenstrome`s macroglobulinemia) | | |
| Cryoglobulinemia with polyneuropathy | Plasma exchange | III |
| | Plasma exchange | III |
| Multiple myeloma with polyneuropathy | Plasma exchange | IV |
| POEMS syndrome | | |
| Systematic (AL) amyloidosis | Plasma exchange | III |
| Inflammatory myopathies | Leukapheresis | IV |
| Polymyositis or dermatomyositis | Plasma exchange | III |
| | Leukapheresis | IV |
| Inclusion- body myositis | Plasma exchange | III |
| Rasmussen encephalitis | Plasma exchange | III |
| Stiff-person syndrome | Plasma exchange | III |

- **استخدام تبديل البلازما العلاجي في متلازمة غيلان باريه GBS:**

يستخدم تبديل البلازما العلاجي بفعالية لدى مرضى غيلان باريه ،و يعتبر الخط الأول في العلاج حسب ASFA 2013 ،حيث أنه يسرع شفاء المهارات الحركية ،و يوقف ترقي المرض، و يقلل من فترة التهوية الآلية.

### ✓ كيفية الإجراء:

يقوم الطبيب المعالج بمناقشة العلاج مع المريض و السماح له بطرح الأسئلة.و في حال المريض الطفل أو غير الواعي تجرى المناقشة مع قريب من الدرجة الأولى ،و أخذ موافقة خطية على العلاج تكون جزءاً من السجل الطبي..تجرى الجلسة في غرفة خاصة بالتبديل، أو في وحدة العناية المشددة في حال المريض تحت التهوية الآلية ،غير المستقر هيموديناميكياً أو وجود اضطراب في الوظائف الإنباتية.

تستخدم قثطرة الوريد المركزي في التبديل ،قثطرة غسيل الكلية بالتحديد بسبب لمعتها الكبيرة و جدارها القاسي و قصر طولها، و يفضل لدى الأطفال أن تكون فخذية.ثم يتم وصل أحد جزئي القثطرة بخط السحب،و الجزء الآخر يتم من خلاله إعادة الدم المسحوب مع سائل التبديل،و تبدأ عملية التبديل التي تجرى عادة بشكل تنبيذ متواصل و ليس متقطع(تجري عملية إعادة الدم المسحوب آنياً مع السحب)، و تستمر حوالي 2-2.5 ساعة.و بعد الانتهاء يتم تعقيم جزئي القثطرة و حقن الهيبارين فيهما.(31 )

### ✓ نوع السائل المستخدم في التعويض:

يستخدم عادة الألبومين 5% كسائل للتعويض (70% ألبومين مع 30% سالين).أما البلازما الطازجة المجمدة فينحصر استعمالها في حالة TTP، HUS أو في الثلث الأخير من الجلسة في حال وجود اضطراب عوامل التخثر(31).و يوضح الجدول التالي مساوئ و محاسن استخدام كل منهما (31 )

| | *Disadvantages* | *Advantages* |
|---|---|---|
| **ALBUMIN:** | High cost<br>No coagulation factors<br>No immunoglobulins | isotonic<br>no contaminating “inflammatory mediators”<br>No viral risk |
| **PLASMA:** | Viral transmission risk<br>ABO incompatibility risk<br>Allergic reaction<br>Sensitization | Maintins normal levels of:<br>Immunoglobulins<br>Complement<br>Antithrombin<br>Other proteins |

### ✓ مانع التخثر المستخدم:

يستخدم عادة السيترات "Acid Citrate Dextrose: ACD-A" لمنع تخثر الدم الموجود في الجهاز خارج الجسم.

### ✓ حجم التبديل:

تبين أنه بعد تبديل حجم واحد من البلازما يبقى حوالي 38% من المادة الضارة في الجسم.

و بعد تبديل 1.5 حجم يبقى حوالي 22% من المادة.

و عند تبديل 2 حجم يبقى حوالي 15% من المادة.

يتم عادة تبديل 1-1.5 حجم من البلازما في كل جلسة حيث أن تبديل كمية أكبر يؤدي إلى إطالة مدة الجلسة و بالتالي عدم قدرة المريض على التحمل و خصوصاً الأطفال منهم .(31)

### ✓ عدد الجلسات :

تجرى من 4-5 جلسات ،و يتبع عدد الجلسات عادة شدة المرض(34).في GBS خفيف الشدة،تفضل جلستان على الجلسة الواحدة.في GBS متوسط الشدة،يتفوق اجراء 4 جلسات على الجلستين.أما في GBS الشديد،لم يلاحظ تحسن أكبر عند استخدام 6جلسات مقارنة مع 4.(34)

- **اختلاطات TPE:**

يمكن أن تختلط بمايلي:

**a) اختلاطات تتعلق بالحجم المسحوب خارج الجسم :**

- يعتبر اضطراب الضغط الدموي و اللانظميات القلبية التأثير الجانبي الأشيع عند تطبيق TPE لدى المرضى غير المستقرين هيموديناميكياً.و يمكن أن ينخفض الضغط الدموي الانقباضي حوالي 10 مم ز،و يعتبر انخفاض الانقباضي<95 مم ز أشيع من الانخفاض الشديد<85 مم ز.(33)و يجب عندها البدء بتسريب السيروم الملحي لملء السرير الوعائي مع إمكانية استخدام المقويات القلبية و الدعم القلبي عند الحاجة أو إيقاف الجلسة في الحالات الشديدة..

-انخفاض تعداد الصفيحات و تركيز الفيبرينوجين و باقي عوامل التخثر و لكنها تعود للسوي بعد 24-48 ساعة من جلسة التبديل ،و يحتاج البعض إلى استخدام البلازما الطازجة المجمدة كجزء من سوائل التبديل في حال حدوث اضطراب عوامل التخثر.(33)

**b) اختلاطات تتعلق باستخدام السيترات كمانع تخثر:**

قد يحدث نقص الكالسيوم نتيجة استخدام السيترات و يتمثل بحدوث الخدر و التنميل ،التكزز،ويمكن تحري هذا الانخفاض من خلال علامتي chvostek أوtrousseau .يتم تعويضه فموياً ،أو تسريباً وريدياً على شكل غلوكونات الكالسيوم بوجود اضطراب البلع،و الوقت الأفضل عادة لقياس تركيز الكالسيوم هوقبل الجلسة و بعدها ببضع ساعات.(31)

**C) اختلاطات تحسسية نتيجة سائل التبديل و بشكل خاص عند استخدام البلازما:**

- ترفع حروري،طفح جلدي ،حكة .و يفضل عندها إعطاء مضادات التحسس(كورتيزون) أو إيقاف الجلسة إذا دعت الحاجة.

**d) اختلاطات القثطرة:**

نزف أو ورم دموي مكان غرس الإبرة، إنتان.

**e) أما الاختلاطات الأشد** تتضمن: الصمة الرئوية،الإنتان و الصدمة التأقية.)33 (

- **المقارنة بين تأثير TPE /العلاج الداعم لوحده، TPE/IVIG في متلازمة غيلان باريه:**

بينت العديد من دراسات المقارنة بين تأثير TPE و العلاج الداعم لوحده أن تبديل البلازما يمكن أن يسرع شفاء المهارات الحركية ،و يقلل فترة التهوية الآلية.و مع ذلك تبقى الفترة اللازمة لاستعادة القدرة الحركية لمرضى GBS طويلة نسبياً.على سبيل المثال،بينت French Cooperation Study أن فترة التهوية الآلية هي 18 يوماً وسطياً لمرضى TPE مقارنة ب31 يوماً لمجموعة الشاهد .و أوضحت North American Trial أن الفترة اللازمة لاستعادة القدرة على المشي بدون مساعدة لمرضى TPE هي 53 يوماً ل TPE مقابل 85 يوماً.(32)

أما Coachrane Neuromuscular Group وجدت عام 2012 أن TPE أكثر فعالية إذا طبقت خلال 7 أيام من بداية الأعراض ، مع ارتفاع نسبة المرضى القادرين على المشي بعد 4 أسابيع بشكل واضح.و بينتCoachrane Database Systemic Review أن الشفاء بعد IVIG يكون كاملاً غالباً،و لكنه لا يقدم تأثيرات علاجية أكبر من TPE .و أوضحت American Academy Of Neurology تساوي القدرة العلاجية لكل من TPE وIVIG في علاج مرضى GBS.و بالمقابل تعتبر كلفة تطبيق IVIG أعلى بمرتين من TPE مع الاستجابة السريرية نفسها.

يحدث النكس لدى حوالي 10% خلال 2-3 أسابيع بعد تطبيق كل من العلاجين (TPE ،IVIG )؛ و في حال النكس يمكن تكرار عملية تبديل البلازما العلاجي.(32)

## 3.الستيروئيدات القشرية:Corticosteroids

تعتبر غير فعالة كعلاج وحيد حيث أنها لا تسرع الشفاء ولا تؤثر على النتائج على المدى البعيد(42).حتى يمكن لها أن تطيل أمد المرض،ولكن يمكن للميتيل بريدنيزولون بالمشاركة مع IVIG أن يسرع الشفاء و لكن بدون أن يؤثر على الإنذار بعيد المدى.(44،43).

## 4.الأدوية المثبطة للمناعة:

لم تبين الدراسات فائدة تطبيق الأدوية المثبطة للمناعة مثلmycophenolate mofetil و(IFN-B)(7).وباجراء التجارب الحيوانية على الجرذان يمكن لبعض الأدوية أن تكون واعدة في العلاج:glatiramer acetate،quinpramine،fausadil (16)و العقار القلبي flecainide(7).وبوجود دور نظام المتممة في آلية حدوث المرض،تم اقتراح امكانية جدوى تطبيق مثبطات المتممة مثل(eculizumab) في العلاج (7).

# ثانياً: العلاج الداعم:

## ✓ تدبير القصور التنفسي:Respiratory Failure:

يحتاج حوالي ثلث المصابين ب GBS إلى التهوية الآلية.و تتضمن العلامات التي ترجح القصور التنفسي و الحاجة للتهوية مايلي:(23)

تسرع التنفس

تسرع القلب

التنفس العجائبي

السعة الحيوية VC<20 مل /كغ أو أقل من 60% من الطبيعي

Maximal Inspiratory Pressure<30 مم/ماء

Maximal Experatory Pressure<40سم/ماء.

اضافة إلى(25،24،23):

الضعف الوجهي

الشلل البصلي

عدم القدرة على رفع الرأس أو عطف الساعدين.

و تتراوح مدة التهوية عادة بين 2-6 أسابيع(26)ويفضل الانتظار لمدة أسبوع عند ملاحظة تحسن الوظيفة التنفسية قبل الشروع بعملية محاولة الفصل عن التهوية.و يجرى خزع الرغامى بعد مرور أسبوعين عادة على التنبيب.و يعتبر هذا الاجراء مريحا للمريض و لسلامة الطرق التنفسية و لكن مع الوقت يختلط مع عقابيل مهددة للحياة(23).

## ✓ تدبير الألم: Pain

يعتبر الألم شائعا لدى مرضى غيلان باريه،وتعتبر الدراسات المجراة على مسكنات الألم غير كافية لتحديد العلاج المفضل. تستخدم عادة مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية gabapentin ، carbamazepine،acetaminophen و مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة.(27)

### ✓ إعادة التأهيل: Rehabitilation:

يحتاج مرضى غيلان باريه بعد انتهاء الطور الحاد إلى برنامج اعادة تأهيل مكثف بمساعدة فريق مختص لتحسين نشاطات الحياة اليومية(28).حيث يساعد على تحسين الأعراض على المدى البعيد(29).يتكون الفريق من أخصائي في المعالجة الفيزيائية، و في العلاج المهني،الاجتماعي،النفسي،وأخصائي التغذية وعاملون في المجال الصحي.مع الاستعانة بأخصائي في النطق و اللغة في حال وجود مشاكل في الكلام و البلع و التدريب على التنفس الصحيح و خاصة بوجود الخزع الرغامي .و يعمل الفريق تحت اشراف أخصائي الأمراض العصبية و الطبيب المختص باعادة التأهيل لتحديد و توجيه الأهداف العلاجية(28).تساهم المعالجات الفيزيائية في تحسين القوة العضلية ،وحركة المريض و قدرته على المشي،و دعم وضعية المريض ووظيفة المفاصل،و الوقاية من تقفع العضلات و انكماش الأوتاربمساعدة الجبائر و المقومات ووسائل المساعدة على المشي. ويهدف العلاج المهني إلى تحسين وظائف الحياة اليومية داخل المنزل و خارجه مثل قيادة السيارات و العمل.يقدم الأخصائي النفسي المشورة و الدعم النفسي خاصة بوجود القلق و الخوف و الاكتئاب(28).

### ✓ التغذية:nutrition:

تتضمن الحمية حريرات عالية(40-45 كيلوكالوري لابروتينية)مع حمية عالية البروتين(2-2.5غ/كغ)للتخفيف من الضمور العضلي و بالتالي الحاجة للمساعدة التنفسية.و يعتبر التسريب المستمر للطعام أفضل و أكثر تحملا من نظام الدفعات.

- كما يتم أخذ عينات زرع البول واجراء تعداد الدم كل أسبوع أو أقل حسب المؤشرات السريرية.

### ✓ تدبير اضطراب الوظيفة الانباتية: Dysautonomia

يحدث تسرع القلب لدى أغلب المصابين و لا يحتاج عادة للعلاج(30).ويمكن أن يتحرض تباطؤ القلب بعملية مص المفرزات الرغامية و يجب عندها اعطاء تراكيز عالية من$O_2$.يشاهد ارتفاع الضغط الشرياني في حوالي ثلث المرضى ويمكن أن يكون مستقرا أو يتبع بهبوط الضغط.وعندما يصل الضغط إلى قيم عالية(الضغط الوسطي أكبربحوالي 125مم/زئبق)يفضل عندها البدء استخدام خافضات الضغط ذات العمر النصفي القصير(labetalol،esmolol، nitroprusside ).و تستخدم حاصرات بيتا الأدرنرجية وحاصرات الكالسيوم بحذروخاصة عند وجود نوب من هبوط الضغط متناوبة مع ارتفاعه.يتم تدبير هبوط الضغط بملء الحجم الوعائي مع أو بدون استخدام المقويات القلبية ،و تجنب استخدام المدرات ،مع مراعاة عدم تركهم لوحدهم في وضعيةالجلوس أو الوقوف.وفي حال هبوط الضغط المعند المستمر يجب البحث عن الأسباب الأخرى مثل:الانتان،احتشاء العضلة القلبية،الصمة الرئوية أو استخدام التهوية ايجابية الضغط.أما في حال اضطراب الحركية المعوية(العلوص الشللي) يتم ايقاف التغذية الفموية،و مص المفرزات الهضميةعبر الأنبوب الأنفي المعدي وneostigmine (23،30).

## 11) المرضى الذين تترقى لديهم الاصابة بالرغم من تطبيق العلاج: Treatment of patints who detoriate in spite of therapy:

يستمر لدى بعض المرضى ترقي المرض بالرغم من العلاج بتبديل البلازما أو الغلوبولين المناعي.ويبقى الخيار المفضل في هذه الحالة غير معروف.و لم يعرف حتى الآن أهمية تطبيق IVIG بعد التبديل.كما أنه لا أفضلية لتطبيق التبديل بعد IVIGعلى إجراء كل منهما لوحده،حيث أن إجراء TPE يؤدي إلى التخلص من IVIG الذي تم اعطاؤه خارج الجسم.و تبين أن 5-10%يترقى لديهم المرض بعد استقرار الحالة أو التحسن الجزئي التالي لتطبيق IVIG (46). وهنا اقترحت الدراسات إمكانية تطبيق شوط ثان من IVIG(2غ/كغ خلال2-5 أيام) لدى المرضى غير المستجيبين للعلاج .و من المتوقع أن يكون لدى هؤلاء حدثية مناعية مستمرة تسبب أذية عصبية مستمرة و بحاجة لعلاج مديد و لفترة أطول.

## 12) الإنذار:prognosis :

يسبب المرض إعاقة جدية و طويلة الأمد(في العمل و تلبية حاجات الحياة اليومية)حتى بعد3-6شهور من بداية المرض.قد يكون الشفاء بطيئا و يحتاج لسنوات.مدة البقاء بالمشفى وسطيا هي 7 أيام ،و يحتاج حوالي 25% إلى التهوية الآلية (47) .يمكن أن تحدث الوفاة نتيجة لتطور مجموعة من العقابيل:الانتانات الشديدة ،القصور التنفسي،الحصار القلبي بسبب اصابة الجهاز الانباتي.ويحدث ذلك لدى3%من الحالات بالرغم من تطبيق العناية اللازمة(47).يعتبر الإنذار أسوا في الأعمار الأكبر ، و في المرض الشديد ،و بوجود الترقي السريع للأعراض. و تتضمن العوامل التي تقترح خطورة عالية مع عقابيل لفترة أطول (47،48):

- ✓ غياب الاستجابة الحركية
- ✓ العامل المحرض هو الإنتان المعوي
- ✓ الإصابة من النمط المحوري
- ✓ الإنتان بالكامبيلوباكتر أو CMV
- ✓ عدم استعادة القدرة على المشي خلال 14 يوماً
- ✓ الأعمار الأكبر
- ✓ الترقي السريع للأعراض
- ✓ شدة الأعراض في ذروة المرض

**Predicts long-term disability**[19,24]

Absence of motor response

Antecedent diarrheal illness

Axonal involvement

*Campylobacter jejuni* or cytomegalovirus infection

Inability to walk at 14 days

Older age

Rapid progression of symptoms

Severity of symptoms at their peak

وفي المرضى الذين تلقوا الغلوبولين المناعي،يعتبر الارتفاع القليل في تركيزIgG في الدم بعد أسبوعين من اعطاء الدواء مؤشرا على وجود تحسن حركي خفيف بعد 6شهور من المرض بالمقارنة مع من لديهم ارتفاع فعلي و ملحوظ في تركيزIgG بعد أسبوعين(49).وفي حال استمرار ترقي المرض لمدة4 أسابيع متتالية،أو وجود هجمات مترددة(أكثر من هجمتين في 8 أسابيع)يتم تشخيص اعتلال التهابي مزمن مزيل للنخاعين(10).

ويتم تقييم نتائج الهجمة حسب(**Hughes Functional Disability Scale"HFDS"**) في درجات من **:6-0**

0:المريض بصحة جيدة

1:عقابيل خفيفة ولكن لديه القدرة على الجري

2:قدرة على المشي لأمتار من دون مساعدة مع عدم القدرة على الجري

3:قدرة على المشي لأمتار مع مساعدة

4:مستلق بالسرير أو على كرسي نقال

5:يحتاج إلى دعم تنفسي لفترة طويلة

6:الموت (50)

# الدراسة العملية:

## الهدف من الدراسة:

دراسة فعالية تبديل البلازما العلاجي في متلازمة غيلان باريه عند الأطفال في التقليل من العقابيل و الوفيات الناجمة عن المرض ،في ضوء عدم توفر الغلوبيولين في مشفانا و تكلفته المادية المرتفعة،و بالمقابل توفر جهاز تبديل البلازما العلاجي لدينا و بالمجان مع حاجة الطفل لتطبيق إجراء علاجي سريع لمنع ترقي المرض.

## مكان و زمان الدراسة:

أجريت الدراسة على مرضى غيلان باريه في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق و المقبولين من تاريخ 2015/1/1 و حتى 2016/1/1 .

## طريقة الدراسة:

- تم تشخيص الأطفال المصابين بمتلازمة غيلان باريه من خلال الفحص السريري و موجودات بزل السائل الدماغي الشوكي وتخطيط الأعصاب.تركت الحالات الخفيفة و غير المترقية للمراقبة فقط .أما في الحالات المتوسطة و الشديدة ( المترقية بسرعة و بوجود الضعف العضلي الشديد) تم إخبار أهل المريض بضرورة تطبيق أحد العلاجين :إما الغلوبيولين المناعي الوريدي IVIG أو تبديل البلازما العلاجيTPE ،مع شرح كيفية كل من الإجرائين و الاختلاطات المحتملة لكل منهما،وإخبارهم بعدم توفر IVIG في مشفانا و تكلفته المادية المرتفعة ،و بالمقابل توفر TPE لدينا و بالمجان .في حال قدرة الأهل المادية طبقIVIG بجرعة كلية 2 غ /كغ مقسمة على خمسة أيام و على حسابهم الشخصي .و في حال عدم قدرتهم المادية تم أخذ موافقة خطية منهم(المبينة أدناه) على البدء بجلسات تبديل البلازما.تم تطبيق TPE لدى سبعة مرضى ،تراوحت أوزانهم ما بين 15 كغ و 45 كغ ،وتراوحت فترة البدء بالتبديل مابين يوم واحد إلى ستة أيام بعد ظهور الأعراض العصبية .وتم إيقاف تبديل البلازما بعد الجلسة الثانية لمريضين و تحويل العلاج إلى IVIG بسبب اضطراب الضغط و اللانظميات القلبية،بينما طبقت 4 جلسات لكل من المرضى الخمسة الباقيين ،يومياً أو كل ثاني يوم ،من قبل فريق زرع النقي ،و ذلك في وحدة المعالجة الخلوية ، أو في وحدة العناية المشددة في حال المرضى تحت التهوية الآلية أو غير المستقرين هيموديناميكياً .تم تبديل حجم واحد من البلازما في كل جلسة ،استغرقت كل جلسة حوالي ساعتين إلى3 ساعات من الوقت،وتم استخدام جهاز Spectra Optia من شركة Cardian BCT Temmo .

جهاز Spectra Optia من شركة Cardian BCT Temmo



**نموذج الموافقة الخطية على تطبيق تبديل البلازما العلاجي للطفل المصاب بمتلازمة غيلان باريه:**

أنا الموقع أدناه والد/والدة الطفل ..... .
أوافق على إجراء تبديل البلازما العلاجي لابني المصاب بمتلازمة غيلان باريه مع علمي بكيفية الإجراء و الاختلاطات الممكنة الحدوث بالرغم من اتخاذ جميع الاحتياطات الممكنة مثل(اضطراب الضغط الدموي،تسرع النبض القلبي،غثيان و إقياء ترفع حروري و عرواءات، زيادة الشعور بالتعب ،الشعور بالقلق و أحياناً ورم دموي أو كدمة مكان غرس الإبرة ).
كما أنه لدي الحق بطرح الأسئلة و النقاش مع الطبيب و إيقاف العلاج في أي وقت.
مع عدم تحميل الكادر الطبي أو التمريضي أية مسؤولية في حال حدوث أضرار ناجمة عن هذا الإجراء.
الاسم: التوقيع: التاريخ:

- **مراحل TPE المطبقة لدينا**:

تم تركيب قثطرة الوريد المركزي (الفخذية) لجميع المرضى ،(إلا المريض الأول حيث تم فتح خطين وريديين له و لكن تبين من خلال الجلسات المطبقة له إعاقة عملية التبديل و توقفها أحياناً و بالتالي طول مدة الجلسة بسبب مشاكل الأوردة المحيطية)، و تجرى التحاليل الدموية التالية :

CBC ،هيماتوكريت ،PT/PTT ،ألبومين،صوديوم، بوتاسيوم و الكالسيوم المشرد.

تجري عملية التبديل بوساطة محلول الألبومين 5% ،و في حال تطاول أزمنة التخثر تستخدم البلازما الطازجة المجمدة بنسبة ثلث حجم التبديل في الثلث الأخير من الجلسة.

يتم تقييم العلامات الحيوية للمريض(الضغط،النبض،الحرارة) قبل البدء،ثم سحب كمية من الدم إلى الجهاز مع إضافة Acid Citrate Dextrose (ACD-A) كمانع تخثربنسبة 13/1 -14/1 ،يقوم الجهاز بفصل البلازما عن الكريات الحمر و استبدال حجم واحد من بلازما المريض بمحلول التعويض في الجلسة الواحدة، مع العلم أن حجم الدوران خارج الدارة هو 193 مل لكل دورة.تتم مراقبة العلامات الحيوية و بشكل خاص الضغط و النبض على المونيتور كل ربع إلى نصف ساعة، و الدعم بالسيروم الملحي مع أو بدون المقويات القلبية عند حدوث هبوط الضغط. كما يتم تزويد الطفل بالكالسيوم فموياً أو وريدياً بوجود اضطراب البلع على شكل غلوكونات الكالسيوم للوقاية من انخفاض الكلس الناتج عن استخدام السيترات.و في نهاية الجلسة يتم إجراء التقييم السريري الكامل.و قبل البدء بالجلسة التالية تعاد التحاليل الدموية: هيماتوكريت، كالسيوم ،PT/PTT .

- **المتابعة:**

تمت متابعة المرضى في دراستنا من حيث التأثيرات الجانبية المحتملة ،و الحاجة للعناية المشددة والتهوية الآلية ،و مدة الاستشفاء ،والفترة اللازمة لاستعادة القدرة على المشي مع مساعدة و بدون مساعدة ،و العقابيل المحتملة وذلك على مدى ستة أشهر.و يتم تحديد سلم التقييم (HFDS المذكور سابقا) في أربع مراحل مختلفة:عند القبول،بعد انتهاء العلاج،بعد أربعة أسابيع من انتهاء العلاج وبعد ستة أشهر في درجات من 0-6.و تجرى استمارة خاصة لكل مريض تتضمن المعلومات التالية:

# استمارة مريض متلازمة غيلان باريه

***اسم المريض:*** ***رقم الاضبارة:***

***العمر:*** ***السكن:***

***الجنس:*** ***اللقاحات:***

***الشكوى عند القبول:*** ***الوزن :***

***سوابق الاصابة بمتلازمة غيلان باريه:*** ○ أول مرة ○ ناكس

***الفحص العصبي عند القبول:***

- القوة العضلية:

- المنعكسات الوترية:

- اصابة الأعصاب القحفية:

○لقوة ○الالعاب وصعوبة البلع ○اضطراب الرؤية ○ بحة صوت

- الاضطرابات الانباتية:

○لا يوجد ○ اضطراب النظم ○هبوط الضغط ○ارتفاع الضغط
○الاحتباس البولي

- العسرة التنفسية و صعوبة الكلام : ○موجودة ○ غير موجودة

***سلم التقييم عند القبول:***

***وجود انتان خلال شهر قبل القبول:*** ○لا يوجد ○انتان معوي ○انتان تنفسي ○التهاب الكبد

***مدة بدء المرض قبل القبول:***

***بزل السائل الدماغي الشوكي:***

***الدراسة الفيزيولوجية العصبية:***

***نمط الاصابة حسب الأعراض و الدراسة الفيزيولوجية العصبية:***

***نوع العلاج المطبق:***

❖ **تبديل البلازما العلاجي:** عدد جلسات التبديل المطبقة:

الاختلاطات: ○ اضطراب النظم القلب ○ اضطراب الضغط الدموي
○ اختلاج غير مفسر ○ اضطراب شاردي(الكالسيوم )
○الترفع الحروري

| جلسة التبديل | الأولى | الثانية | الثالثة | الرابعة |
|---|---|---|---|---|
| **الالعاب و صعوبة البلع** | | | | |
| **بحة الصوت** | | | | |
| **العسرة التنفسية و صعوبة الكلام** | | | | |
| **القوة العضلية في العلويين:**<br>**في السفليين:** | | | | |
| **المنعكسات الوترية في العلويين:**<br>**في السفليين:** | | | | |

***مدة المكوث بالمشفى:***

***سلم التقييم بعد انتهاء العلاج:***

***الحالة عند التخريج*** : ○وفاة ○ تحسن المريض

***سلم التقييم بعد 4 أسابيع من انتهاء العلاج:***

***سلم التقييم بعد 6 أشهر من انتهاء العلاج:***

***الفترة اللازمة لاستعادة القدرة على المشي مع مساعدة:***

***الفترة اللازمة لاستعادة القدرة على المشي دون مساعدة:***

***بعد 6 أشهر من العلاج*** : ○ الشفاء التام ○ عقابيل

## الدراسة الإحصائية:

تم تحليل العيّنة باستخدام برنامج SPSS.V22 واستخدمنا داخله اختبارات:

1. كاي مربّع للاستقلال (Chi-Square Test)
2. مان ويتني (Mann-Whitney U)
3. اختبار سبيرمان

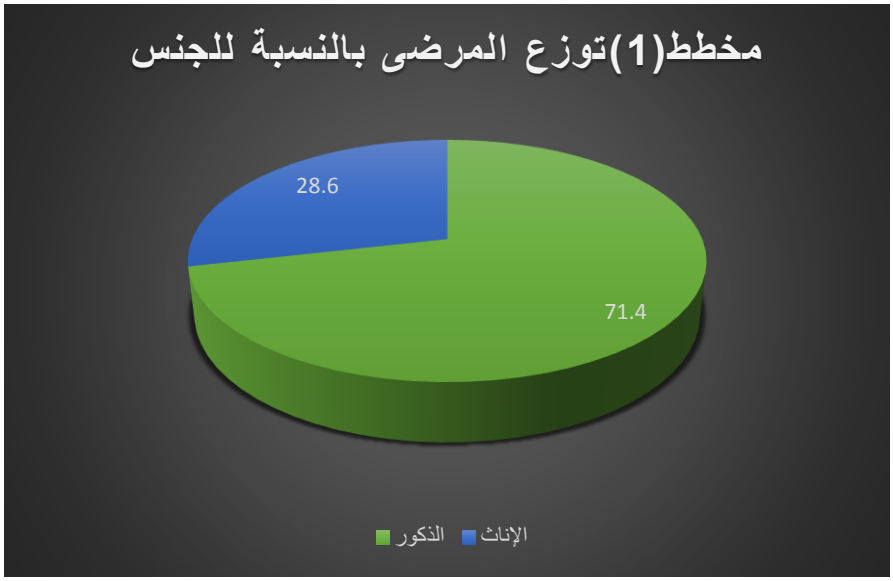
وكانت النتائج (القيم الإحصائيّة) تقارن بالقيمة (0.05) حتّى نستنتج وجود علاقة أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الإحصائيّة أكبر من 0.05 فلا يوجد علاقة، أما في حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائيّة واضحة ومعنويّة.

- **عينة الدراسة:**

تم تطبيق TPE لدى سبعة مرضى خلال سنة 2015 (من أصل 16 مريض) وتراوحت أعمارهم بين 5سنوات و14سنة بمتوسط أعمار بلغ( 9.85 ±2.85) سنة.، و يشكل الذكور النسبة الأكبر(71.4%ذكور مقابل 28.6% من الإناث).

جدول رقم(1)يبين توزع مرضى TPEحسب الجنس:

| الجنس | العدد | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| **الذكور** | 5 | 71.4% |
| **الاناث** | 2 | 28.6% |
| **المجموع** | 7 | 100% |

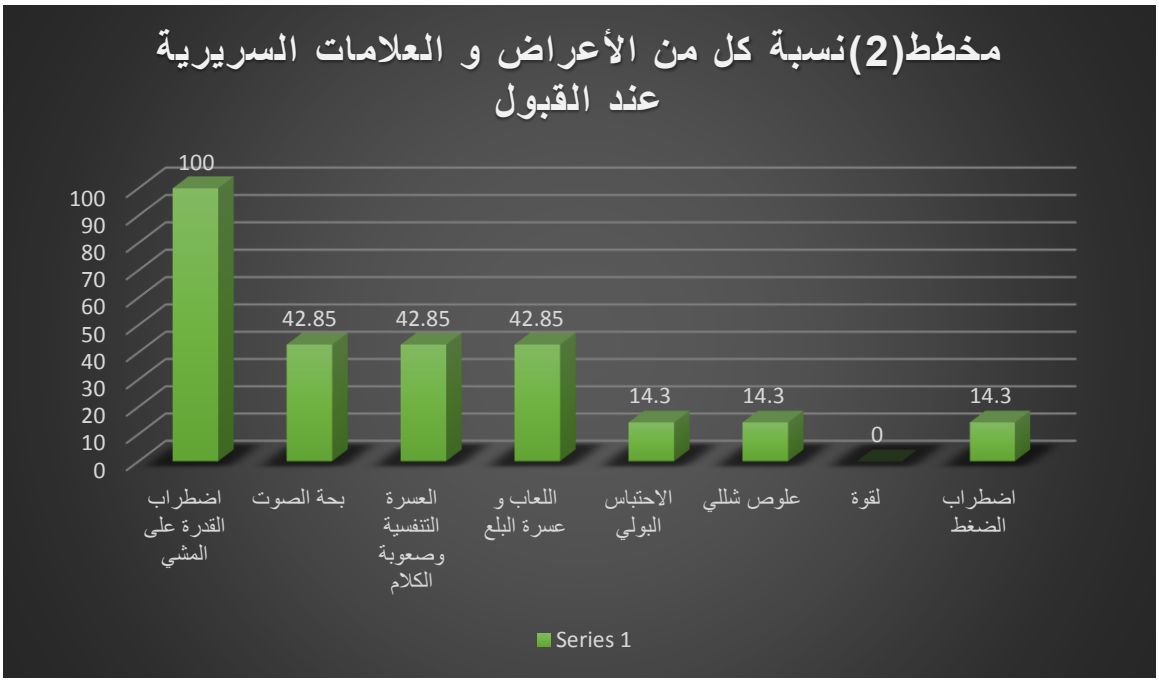


- **دراسة التظاهرات السريرية عند القبول:**

تنوعت الأعراض و العلامات السريرية عند القبول مع سيطرة اضطراب أو عدم القدرة على المشي لدى جميع المرضى.

جدول رقم (2) يبين الأعراض و العلامات السريرية عند القبول

| الشكوى عند القبول | العدد | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| **اضطراب أو عدم القدرة على المشي** | 7 | %100 |
| **بحة الصوت** | 3 | %42.85 |
| **العسرة التنفسية و صعوبة الكلام** | 3 | %42.85 |
| **اللعاب و عسرة البلع** | 3 | %42.85 |
| **الاحتباس البولي** | 1 | %14.3 |
| **علوص شللي** | 1 | %14.3 |
| **اضطراب الضغط** | 1 | %14.3 |
| **لقوة** | 0 | %0 |



- **تحليل السائل الدماغي الشوكي:**

أجري بزل السائل الدماغي الشوكي لدى جميع المرضى و ذلك خلال أسبوع واحد من الإصابة ،و تبين وجود الافتراق الآحيني الخلوي لدى مريض واحد فقط ( الخلايا:2 ، الآحين:0.8 غ/د ل) بنسبة 14.3%. بينما كان البزل طبيعياً لدى الستة الباقين ، و تم تشخيصهم بناء على السير السريري للأعراض و موجودات تخطيط الأعصاب الكهربائي الذي كان مشخصاً لهم جميعاً.

- **أنماط الاصابة لدى مرضى العينة:**

بالاعتماد على السريريات و نتيجة تخطيط الأعصاب تم تحديد نمط الإصابة و كان النمط الأشيع هو النمط المحوري AMAN بنسبة 57% يليه المزيل للنخاعين ،مع عدم وجود أية حالة من نمط ميللر فيشر

جدول(3) يبين أنماط الإصابة لمرضى TPE

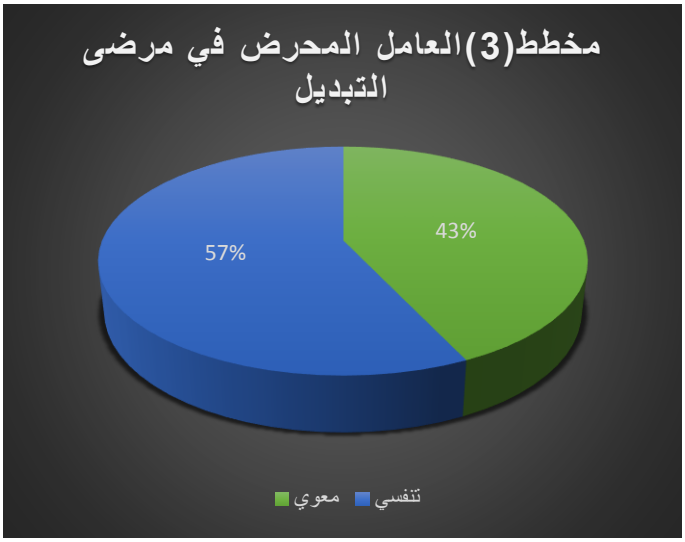
| نمط الإصابة لمرضى التبديل | العدد | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| **AMAN** | 4 | 57% |
| **AIDP** | 3 | 43% |
| **Miller Fisher** | 0 | 0% |
| **المجموع** | 7 | 100% |

- **العامل المحرض للإصابة:**

تنوعت أشكال الإنتان السابق للإصابة كعامل محرض ما بين المعوي و التنفسي.ووجد أن الانتان التنفسي هو العامل المحرض الأشيع بنسبة 57% ،ثم المعوي بنسبة 43%>

جدول (4): العوامل المحرضة في مرضى تبديل البلازما

| العامل المحرض | العدد | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| **معوي** | 3 | 43% |
| **تنفسي** | 4 | 57% |
| **المجموع** | 7 | 100% |




- **تم دراسة مرضى تبديل البلازما لدينا من حيث الحاجة للعناية المشددة و للتهوية الآلية ،وفترة الاستشفاء،ونسبة الشفاء الكامل و العقابيل والوفيات بعد 6 شهور :**

-تبين في دراستنا أن حوالي 57% احتاجوا إلى دخول العناية المشددة(4 مرضى من 7) ،و تم تطبيق التهوية الآلية لدى ثلاثة مرضى بنسبة 42.8%.
-بالنسبة لفترة الاستشفاء و الإنذار بعد 6 شهور: تم استبعاد المرضى الذين أوقف لهم التبديل .وتبين أن متوسط فترة الاستشفاء كان 18.4(±17.12)يوماً.
-أما نسبة حدوث الشفاء الكامل للمرضى خلال 6 أشهر بلغت 60%(3مرضى من 5)مقابل نسبة عقابيل لدى مريضين بنسبة 40% أحدهما لم تتطور لديه القدرة على المشي خلال 6 شهور و الآخر لديه القدرة على المشي مع عدم القدرة على الجري خلال الفترة المذكورة.ولم تسجل أية حالة وفاة لدى مرضىTPE .
-أما المريضان اللذان أوقفت لهما عملية التبديل ثم تطبيقIVIG ،كان متوسط فترة استشفائهما 86.5(±71.52) يوماً مع نسبة عقابيل 100 %بعد 6 أشهر.

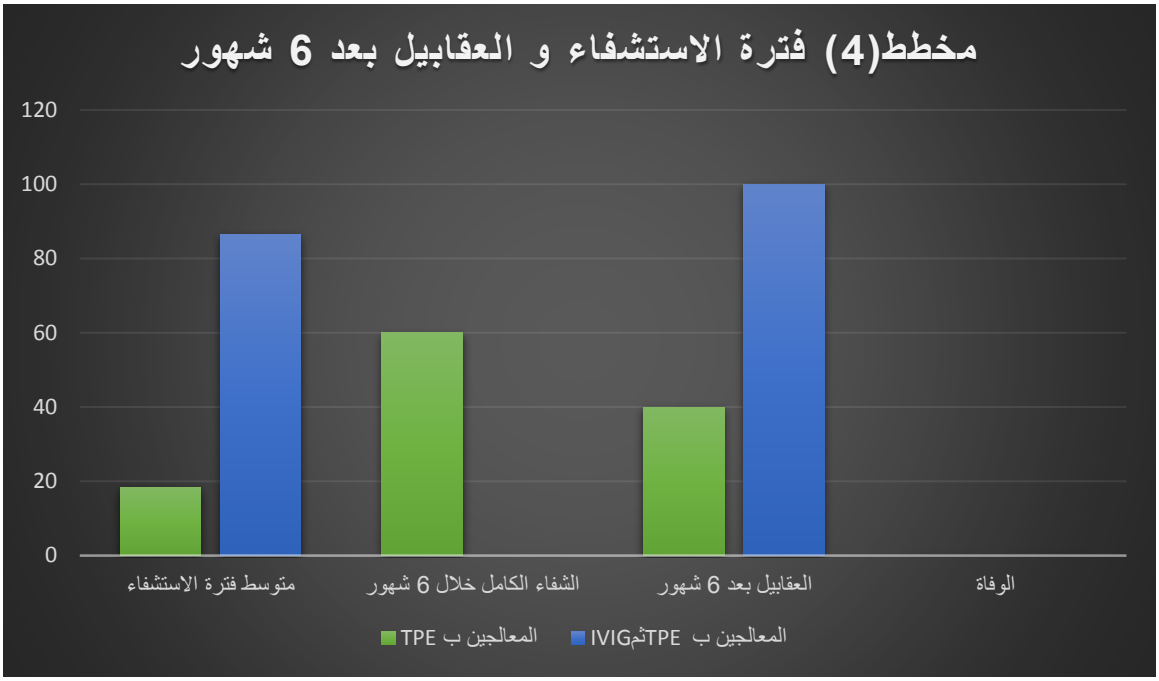
جدول رقم(5) يبين الحاجة للعناية المشددة و التهوية الآلية لجميع المرضى المعالجين ب TPE( كخطة كاملة والموقف لهم العلاج متبوعاً بivig ):

| **المرضى المعالجون ب TPE(لوحدها أو بالمشاركة مع IVIG)** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **الحاجة للعناية المشددة(بدون أو مع تهوية آلية)** | 4 | %57 | **متوسط مدة البقاء في العناية المشددة بالأيام±SD** | (43.7) ±39.5 |
| **الحاجة للتهوية الآلية** | 3 | %42.8 | **متوسط فترة التهوية الآلية بالأيام±SD** | (41.01)±46.6 |

جدول(6):فترة الاستشفاء والتقييم بعد6شهور لكل من مرضى TPE كخطة كاملة ،والموقف لهم العلاج متبوعاً بivig :

| | المعالجين بTPE | | المعالجين بTPEثمIVIG | |
|---|---|---|---|---|
| فترة الاستشفاء(بالأيام) Mean[2](SD±) | 18.4(±17.12) | | 86.5(±71.52) | |
| **شفاء كامل** | 3 | %60 | 0 | %0 |
| **عقابيل** | 2 | %40 | 2 | %100 |
| **وفاة** | 0 | %0 | 0 | %0 |

عقابيل=عدم القدرة على المشي أو قدرة على المشي مع عدم القدرة على الجري .



- **الاختلاطات أثناء تطبيق تبديل البلازما العلاجي:**

واجهتنا مجموعة من الاختلاطات أثناء تطبيق TPE.و تصدر عدم استقرارالضغط الدموي المترافق مع اللانظميات القلبية الاختلاطات بنسبة 28.6% لكل منهما و التي كانت تحدث أثناء الجلسة الثانية وتم بعدها إيقاف التبديل. و تطور اختلاج لحالة واحدة أثناء الجلسة الثانية ،و تحسس على البلازما لمريض واحد فقط،و اضطراب عوامل التخثر في حالة واحدة بعد الجلسة الثانية تم تحريه من خلال تطاول pt/ptt .ويوضح الجدول التالي الاختلاطات كاملة:

جدول رقم (7) يوضح اختلاطات تبديل البلازما :

| | المرضى المعالجين ب TPE<br>عدد المرضى الكلي=7 | |
|---|---|---|
| **الاختلاطات** | **عدد المرضى و النسبة المئوية** | |
| **اللانظميات القلبية** | 2 | %28.6 |
| **اضطراب الضغط الدموي** | 2 | %28.6 |
| **اختلاج غير مفسر** | 1 | %14.3 |
| **اضطراب شاردي (CA)** | 0 | %0 |
| **الترفع الحروري** | 0 | %0 |
| **الارتكاسات التحسسية(على البلازما )** | 1 | %14.3 |
| **الألم البطني** | 1 | %14.3 |
| **قلق وعدم ارتياح يتطلب التسكين** | 1 | %14.3 |
| **اضطراب عوامل التخثر** | 1 | %14.3 |

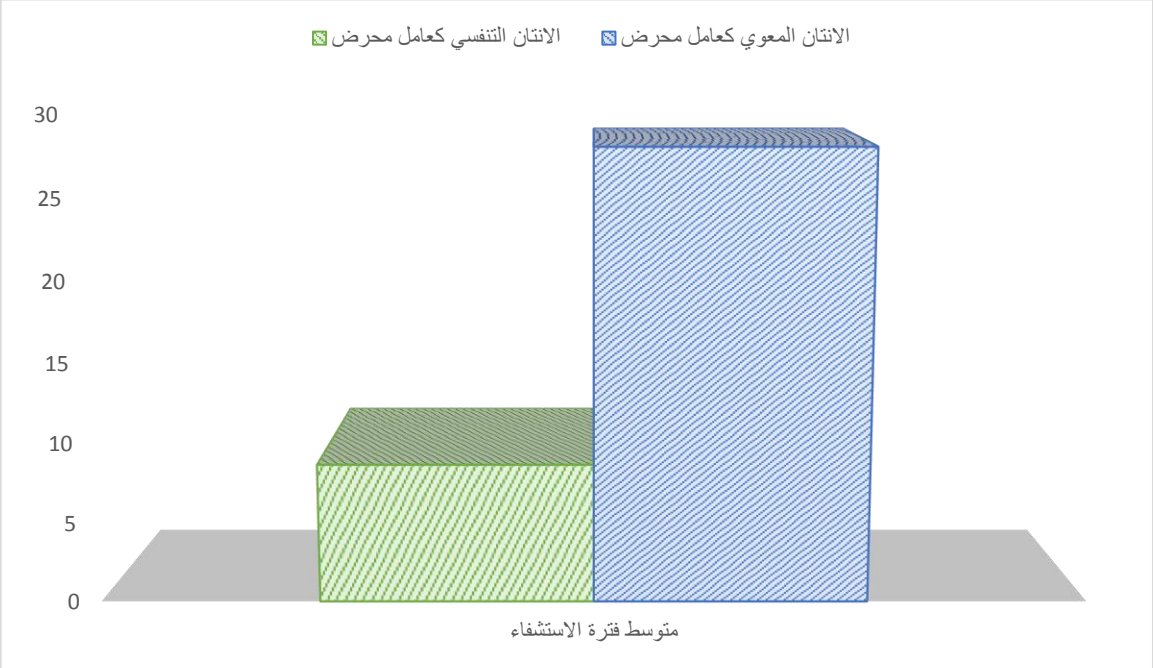
- **دراسة العلاقة بين نوع العامل المحرض للإصابة و تأثيره على متوسط فترة الاستشفاء و على مقدار التحسن في سلم التقييم بعد العلاج،وبعد 4 أسابيع و بعد 6 شهور لدى مرضى TPE:**

تم دراسة تأثير شكل الإنتان السابق للإصابة على فترة الاستشفاء وعلى تحسن سلم التقييم بعد انتهاء العلاج و بعد 4 أسابيع و بعد 6 شهور لدى مرضى **العلاج الكامل ب.TPE وعددهم5.** ،و تبين أنه في حال الإنتان المعوي تكون فترة الاستشفاء أطول بوسطي قدره 28(±23.22) مقابل 8.7(±2.37) في حال الانتان التنفسي و كان هذا الفرق غير هام إحصائياً (p-value>0.05 ).أما بالنسبة لتحسن سلم التقييم فقد كان التحسن أسرع بوجود الانتان التنفسي كعامل محرض.

جدول رقم (8) تأثير شكل الإنتان السابق للإصابة على فترة الاستشفاء وعلى تحسن سلم التقييم مع الزمن:

| العامل المحرض لدى المرضى المعالجين بال TPE | عدد المرضى | فترة الاستشفاء (SD±)Mean | سلم التقييم عند القبول (SD±)Mean | سلم التقييم بعد انتهاء العلاج (SD±)Mean | سلم التقييم بعد 4 أسابيع (SD±)Mean | سلم التقييم بعد 6 أشهر (SD±)Mean |
|---|---|---|---|---|---|---|
| تنفسي | 3 | (2.37±) 8.7 | (0±) 4 | (0.15±) 3 | (1.73±)2 | (1.73±) 1 |
| معوي | 2 | (23.22±)28 | (1.22)±4.5 | (1.15±)4 | (1.15±)4 | (1.73±)2.5 |
| P-Value | | 0.092 | | | | |

مخطط رقم (5)تأثير شكل العامل المحرض للإصابة لمرضى تبديل البلازما على متوسط فترة الاستشفاء

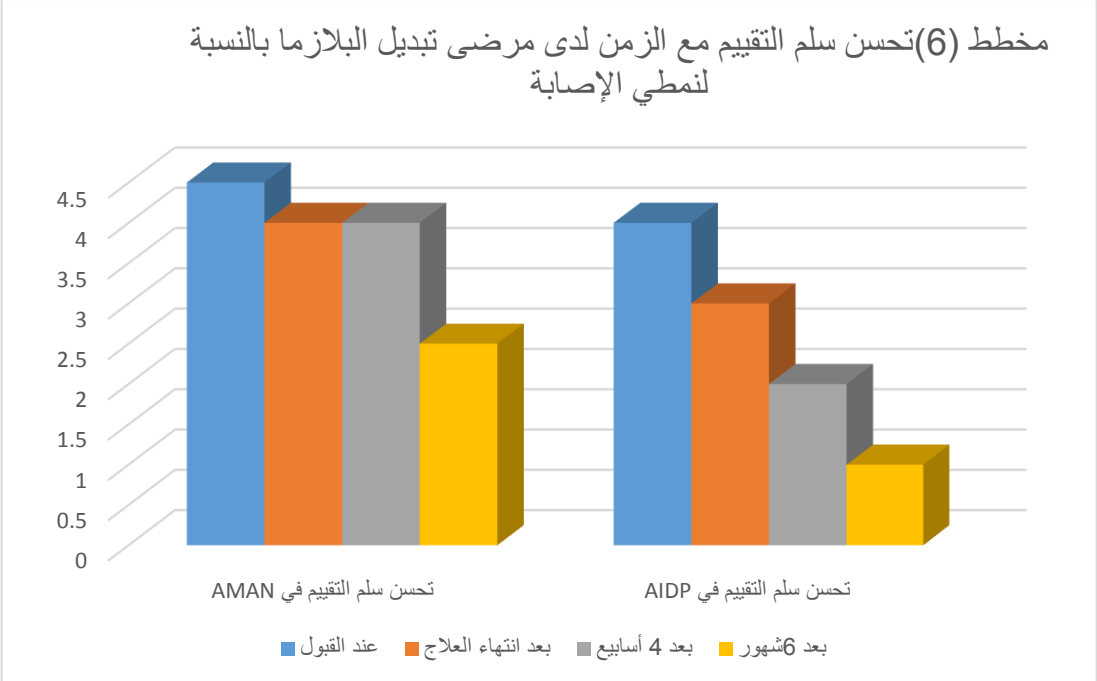


- **دراسة العلاقة بين نمط المرض لمرضى TPE و تأثيره على متوسط فترة الاستشفاء وعلى تحسن سلم التقييم بعد العلاج، و بعد 4 أسابيع،و بعد 6 أشهر :**

بعد استبعاد المريضين السابقين تبين أن متوسط فترة الاستشفاء كان أكبر في حال الإصابة بالنمط المحوري(28 ± 23.22يوما)مقارنة بالنمط المزيل للنخاعين (8.7± 2.37 يوما)و تم حساب p-value <0.05 يعني أن هذا الفرق غير هام إحصائياً.و لوحظ أن تحسن سلم التقييم كان أسرع في النمط المزيل للنخاعين مقارنة بالنمط المحوري.

جدول رقم (9) يبين تأثير نمط الإصابة على فترة الاستشفاء لدى مرضى TPE و على مقدار و سرعة التحسن في سلم التقييم مع الزمن .

| نمط الإصابة عند المعالجين بتبديل البلازما | عدد المرضى | فترة الاستشفاء | سلم التقييم عند القبول | سلم التقييم بعد انتهاء العلاج | سلم التقييم بعد 4 أسابيع | سلم التقييم بعد 6 أشهر |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (SD±)Mean | (SD±)Mean | (SD±)Mean | (SD±)Mean | (SD±)Mean |
| **AMAN** | 2 | (23.22±)28 | (1.22)±4.5 | (1.15±)4 | (1.15±)4 | (1.73±)2.5 |
| **AIDP** | 3 | (2.37±) 8.7 | (0±) 4 | (0.15±) 3 | (1.73±)2 | (1.73±) 1 |
| **P-Value** | | 0.300 | | | | |



- **الفترة اللازمة لاستعادة القدرة على المشي، وعدد المرضى الذين استعادوا القدرة على المشي خلال 6 أشهر:**

تمت متابعة المرضى خلال 6 شهوربهدف معرفة عدد المرضى الذين استعادوا القدرة على المشي والفترة اللازمة لذلك.و أجريت جلسات العلاج الفيزيائي لجميع المرضى بمعدل 3 جلسات على الأقل أسبوعياً.تبين عدم قدرة أي من المرضى الموضوعين سابقا على التهوية الآلية على المشي(مع مساعدة أو بدونها) خلال الفترة المذكورة .بينما استعاد جميع المرضى غير الموضوعين على التهوية القدرة على المشي دون مساعدة. وتبين أن الفترة اللازمة لاستعادة القدرة على المشي مع مساعدة كانت 7.75(±2.89) يوماً،كما أن الفترة اللازمة لاستعادة القدرة على المشي دون مساعدة 65(±38.8) يوما.

جدول رقم(10) يبين الفترة اللازمة لاستعادة القدرة على المشي

| الفترة اللازمة لاستعادة القدرة على المشي (بالأيام) | المرضى المعالجين ب TPEغير الموضوعين على التهوية الآلية n=4 |
|---|---|
| | (SD±)Mean |
| مع المساعدة | 7.75(±2.89) |
| بدون مساعدة | 65(±38.8) |

جدول رقم (11):عدد ونسبة المرضى غير الموضوعين على التهوية الآلية الذين استعادوا القدرة على المشي مع مساعدة و بدون مساعدة خلال 6 أشهر :

| مرضى TPEغير الموضوعين على التهوية الآلية | n=4 | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| المرضى الذين استعادوا القدرة على المشي مع مساعدة خلال 6 أشهر | 4/4 | %100 |
| المرضى الذين استعادوا القدرة على المشي دون مساعدة خلال 6 أشهر | 4/4 | %100 |

# المناقشة:

-يزداد حدوث متلازمة غيلان باريه عند الأطفال مع التقدم بالعمر ،حيث لم تسجل أية حالة تحت عمر ال 5 سنوات.

-في دراستنا،الذكور عرضة للإصابة أكثر من الإناث بنسبة 71.4 %،وهذا مشابه للدراسات العالمية التي تبين سيطرة الذكور حيث أن نسبة ذكور:إناث هي تقريبا 1.2-1.5 :1 ( pithadia and Kakadia,2010;Tang et al.2011).

**-بالنسبة للتظاهرات السريرية عند القبول:**

- سيطرة اضطراب القدرة على المشي بنسبة 100%.
- بالنسبة لإصابة الأعصاب القحفية فقد حدثت إصابة العصب المبهم المتمثلة ببحة الصوت بنسبة 42.85% من المرضى، اللعاب و عسرة البلع بنفس النسبة، و لم تتطور إصابة العصب الوجهي لدى أي من الحالات.
- توزعت اضطرابات الجهاز الإنباتي عند القبول بين اضطراب الضغط و الاحتباس البولي و العلوص الشللي بنسبة 14.3% لكل واحد منها.

**-تحليل السائل الدماغي الشوكي:**

وجد الافتراق الآحيني الخلوي لدى مريض واحد فقط خلال الأسبوع الأول للإصابة(بنسبة 14.3%). و لم تتم إعادة البزل لأي منهم خلال الأسبوع الثاني،حيث تم الاعتماد على نتيجة تخطيط الأعصاب في التشخيص.

و هنا تكمن الأهمية التشخيصية لإجراء تخطيط الأعصاب الكهربي في المراحل المبكرة (خلال الخمسة أيام الاولى)حيث يكون البزل طبيعيا غالبا.

**- أنماط الإصابة:**

وتبين في دراستنا أن مرضى TPE أغلبهم من النمط المحوري بنسبة57% مع التنويه إلى قلة عدد المرضى.

و أوضحت الدراسات العالمية في أمريكا الشمالية و أوروبا أن النمط الأشيع في GBS هو النمط المزيل للنخاعين.( McGrogan et al.2009;Tang et al.2011).بينما يعتبر AMAN الأشيع في الصين،اليابان و أمريكا الوسطى و الجنوبية (McGrogan et al.2009;Tang et al.2011).و هذا التنوع في حدوث الأنماط ايمكن أن يعزى إلى عوامل جينية أو بيئية مع عدم وجود دراسات إلى الآن توضح سبب الاختلاف (McGrogan et al.2009).

- **العامل المحرض للإصابة :**

وجد أن الانتان التنفسي هو العامل المحرض الأشيع بنسبة(57%) بالمقارنة مع المعوي(43%).و هذا موافق للدراسات العالمية التي تؤكد أن التنفسي هو الأشيع بنسبة 40-70%،بينما يشكل المعوي 7-20%(McGrogan et al.2009;Tang et al.2011).وحدثت أغلب هذه الانتانات خلال شهر قبل بداية المرض.

**- دراسة مرضى TPE من حيث الحاجة للعناية المشددة، و التهوية الآلية ،و متوسط فترة الاستشفاء و الإنذار بعد 6 شهور و مقارنتها مع الدراسات العالمية:**

وجد في دراستنا أن الحاجة للعناية المشددة كانت بنسبة عالية (57%) من المرضى المطبق لهم تبديل البلازماو الحاجة للتهوية الآلية 42.8%(3 مرضى من 7 )كانت بنسبة عالية أيضاً ،مع العلم أن إحدى هذه الحالات الثلاثة وضعت تحت التهوية الآلية عند القبول و قبل البدء بالعلاج .أما الحالتان الباقييتان كانتا من الحالات الشديدة و المترقية بسرعة و من نمط الإصابة المحورية ،(مع وجود اضطراب إنباتي لدى إحداهما، و الآخر كان لديه الشلل نازلاً و المرض ناكساَ و احتاج في قبوله السابق ل IVIG ودخول العناية المشددة و التهوية الآلية أيضًا )،و تعرضا إلى اضطراب الضغط الدموي و اللانظميات القلبية ما اضطرنا إلى إيقاف عملية التبديل ، مع التنويه إلى قلة عدد مرضى التبديل في دراستنا.

و باستبعاد المريضين الذين أوقفت لهما عملية التبديل ، تبين أن متوسط فترة الاستشفاء هو 18.4(±17.12) يوماً، و نسبة الشفاء الكامل بعد 6 أشهر 60% ، وحدثت العقابيل بنسبة 40%(لدى مريضين :أحدهما أصبح قادراً على المشي دون مساعدة لكن مع عدم القدرة على الجري،أما الآخر كان موضوعاً على التهوية الآلية و لم تتطور لديه القدرة على المشي خلال هذه الفترة).

أما بالنسبة للوفيات فلم تحدث أية حالة وفاة.

و بالمقابل كانت نسبة العقابيل بعد 6 أشهر 100% للمريضين الموقف لهما التبديل،مع متوسط فترة استشفاء طويلة86.5(±71.52) بسبب شدة الإصابة و التحسن البطيء و حدوث اختلاطات التهوية الآلية و على رأسها ذات الرئة الإنتهازية.

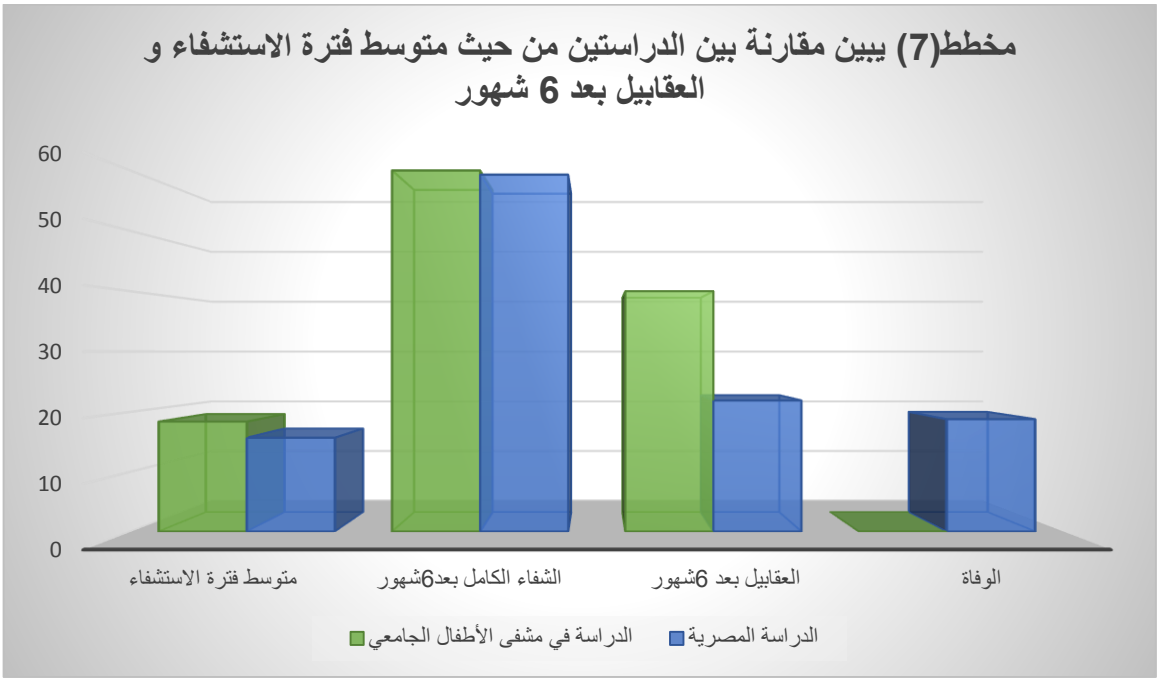
تم مقارنة نتائج دراستنا على المرضى المطبق لهم خطة تبديل كاملة من دون إيقاف و عددهم5 مع مرضى الدراسة المصرية( A comparison between plasmapheresis and intravenous immunoglobuline in children with Guillain-Barre Syndrome in Upper Egypt) المجراة عام 2015 من قبل ( Khaled saad-Ismail LotfyMohamad-Mohamed Ahmed Abd Elhamed-Amira Alhoufey)والتي أجريت على 62 مريضا من سنة 2010 إلى 2014 و طبق لدى 32 منهم تبديل البلازما العلاجي .

وتبين أن فترة الاستشفاء متقاربة لدى مرضى الدراستين (15.7 مقابل 18.4 يوماً في دراستنا).

- كما أن نسبة الشفاء الكامل بعد 6 شهور كانت نفسها تقريباً ،و لكن تفوقت الدراسة المذكورة في نقص نسبة العقابيل بالنسبة لدراستنا ، وحدثت لديهم 6 وفيات من 32 مريض مقابل عدم حدوث أية حالة وفاة لدينا.

جدول رقم (12 )مقارنة بين نتائج TPE في دراستنا و في الدراسة المصرية

| | | الدراسة المصرية | | الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | المرضى المعالجين ب TPE | | المرضى المعالجين بtpe كخطة كاملة | |
| عدد المرضى | | 32 | | 5 | |
| فترة الاستشفاء(بالأيام) [2] Mean(SD±) | | (8±)15.7 | | (17.12±)18.4 | |
| التقييم بعد 6 أشهر | شفاء كامل | 19 | %59.3 | 3 | %60 |
| | عقابيل | 7 | %21.9 | 2 | %40 |
| | وفاة | 6 | %18.8 | 0 | %0 |




## - الاختلاطات الحادثة لدى مرضى TPE:

لوحظ أثناء الدراسة أن اضطراب الضغط الدموي هو الاختلاط الأشيع و الأخطر و الذي حدث لدى اثنين من المرضى من أصل سبعة ،ثم تطور إلى الصدمة الدورانية و الحاجة للمقويات القلبية و التهوية الآلية و ترافقت مع لانظميات قلبية ،مع التنويه إلى حدوث هذا الاختلاط أثناء الجلسة الثانية و مع العلم بوجود اضطراب انباتي و عدم استقرار بالضغط لدى واحد منهما و كانت الإصابة شديدة مترقية إلى شلل رباعي خلال عدة ساعات فقط كما ترافق حدوث الصدمة الدورانية لديه مع اختلاج رمعي معمم تم

إيقافه فورا بالديازيبام و إجراء تحليل الشوارد و طبقي محوري للدماغ و كانت النتائج طبيعية ؟؟.أما الآخر كان لديه الشلل نازلاً و المرض ناكساَ (وهي حالة الشلل النازل الوحيدة وحالة النكس الوحيدة في الدراسة) و الإصابة شديدة أيضاًو مترقية بسرعةو قد تعرض لنفس الاختلاط في الإصابة السابقة أثناء تطبيق الغلوبيولين المناعي قبل حوالي 4 سنوات مع الحاجة أيضا للتهوية الآلية. لم يحدث نقص الكالسيوم لأي مريض بسبب تعويضه في كل جلسة فمويا ،أو وريدياً في حال عدم القدرة على البلع .

و حدث اضطراب عوامل التخثر متمثلاً بتطاول pt/ptt لدى مريض واحد فقط ،و تم استبدال محلول التبديل بالبلازما في الثلث الأخير من الجلسة ما أدى إلى عودة القيم إلى الطبيعي.

وتعرض مريض واحد فقط لارتكاس تحسسي على البلازما.

أجريت مقارنة بين اختلاطات TPE الحادثة في دراستنا مع دراسة بولندية في Jagielonian University Midical College بعنوان( Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit) و التي شملت 370 جلسة فصادة على 54 مريضا و ذلك عام 2015.وتبين الدراسة أن أشيع اختلاطات TPE هي اللانظميات القلبية بنسبة 2.7%مقابل 9.5% في دراستنا(من عدد الجلسات الكلي).يليها بالشيوع قلق و عدم ارتياح يتطلب التسكين بنسبة 1.35% مقابل 4.6% في دراستنا .أما اضطراب الضغط بنسبة 1.08% فقط مقابل9.5% في الدراسة المجراة في مشفانا. مع التنويه إلى قلة عدد المرضى في دراستنا بالمقارنة مع هذه الدراسة.

جدول رقم(13)يوضح مقارنة بين اختلاطات التبديل في دراستنا و الدراسة العالمية:

| | **الدراسة العالمية** | | **الدراسة المجراة في مشفانا** | |
|---|---|---|---|---|
| | **المرضى المعالجين بTPE**<br>**عدد الجلسات الكلي:370** | | **المرضى المعالجين بTPE**<br>**عدد الجلسات الكلي :24** | |
| **الاختلاطات** | **عددالجلسات التي حدثت فيها الاختلاطات مع النسبة المئوية** | | | |
| **اللانظميات القلبية** | 10 | %2.7 | 2 | %8.3 |
| **اضطراب الضغط** | 4 | %1.08 | 2 | %8.3 |
| **الترفع الحروري** | 2 | %0.54 | 0 | %0 |
| **الارتكاسات التحسسية(على االبلازما)** | 3 | %0.81 | 1 | %4.16 |
| **الألم البطني** | 2 | %0.54 | 1 | %4.16 |
| **قلق وعدم ارتياح يتطلب التسكين** | 5 | %1.35 | 1 | %4.16 |

**- دراسة تأثير كل من الانتان السابق للإصابة ،و نمط الإصابة ،وفترة ظهور الأعراض قبل البدء بتطبيق العلاج على متوسط فترة الاستشفاء و تحسن سلم التقييم مع الزمن :**

وجد أن سرعة التحسن خلال 6 أشهر كانت أفضل بقليل في حال كان الإنتان التنفسي هو العامل المحرض ،و عندما تكون الأصابة من النمط المزيل للنخاعين بالمقارنة مع النمط المحوري.

- متوسط فترة الاستشفاء أكبر في حال وجود انتان معوي سابق 28(±23.22)يوماً بالمقارنة مع الانتان التنفسي 8.7 (±2.37 يوما و كان هذا الفرق غير هام إحصائياً مع قيمة P VALUE >0.05 و أيضا في حال الإصابة المحورية AMAN 28(±23.22)يوما بالمقارنة مع المزيلة للنخاعين AIDP ( 8.7 ±2.37 )يوما مع P value >0.05 . مع العلم أن العامل المحرض لدى مريضي الإصابة المحورية هو الإنتان المعوي.

- أما بالنسبة لفترة ظهورالأعراض العصبية قبل البدء بالتطبيق : كانت أقل من أسبوع لدى جميع المرضى و تراوحت بين يوم إلى 6 أيام .ولذلك لا يمكن أخذ النتائج بالاعتبار بشكل صريح بسبب تقارب المدة و قلة العينة المدروسة (حيث لوحظ أن التطبيق المبكر خلال يوم أو يومين ترافق مع فترة استشفاء أطول و تحسن بطيء في سلم التقييم؟؟) .

**-و من حيث الفترة اللازمة لاستعادة القدرة على المشي:**

لم يتمكن أي من المرضى الموضوعين على التهوية الآليةمن استعادة القدرة على المشي خلال فترة الدراسة بالرغم من تطبيق جلسات العلاج الفيزيائي بانتظام. وتبين أن الفترة اللازمة لاستعادة القدرة على المشي مع مساعدة لدى غير الموضوعين على التهوية الآلية هي فترة قصيرة نسبياً (±2.89)7.75 يوماً. كما أن الفترة اللازمة لاستعادة القدرة على المشي بدون مساعدة ( ±38.8)65 يوماً و ذلك بمساعدة العلاج الفيزيائي الذي طبق لديهم جميعاً بعد زوال الألم مع حمية غذائية عالية البروتين(حسب إمكانية الأهل).و هذا يوضح الفعالية الجيدة للتبديل على الإنذار البعيد .

# التوصيات:

1- يعتبر تبديل البلازما العلاجي فعالاً في تدبير مرضى متلازمة غيلان باريه عند الأطفال ،ويمكن أن يحل محل IVIG في حال عدم توفره.
2- يجب تطبيق جلسات التبديل في وحدة العناية المشددة في حال المريض غير المستقر هيموديناميكياً.
3- أهمية الدعم المعنوي للطفل الموضوع على جهاز التبديل ، و الأفضل أن يتم بوجود الأهل، لتجنب شعوره بالملل و بالتالي تبديل الحجم المطلوب كاملاً ، و ذلك في حال المريض الواعي غير الموضوع على التهوية الآلية.
4- تركيب قثطرة الوريد المركزي(الفخذية) لجميع مرضى TPE لتجنب مشاكل الأوردة المحيطية و بالتالي إكمال الجلسة بالسرعة المطلوبة.
5- أهمية تطبيق جلسات العلاج الفيزيائي بعد زوال الألم و التي تسرع في عملية استعادة الحركة و الوقاية من حدوث الضمور العضلي بالإضافة إلى حمية غذائية عالية البروتين.
6- إجراء دراسات لاحقة مشابهة على عينات أكبر و لفترة زمنية أطول.

# المراجع حسب وروها في الدراسة:


1- *Eldar AH, Chapman J. "Guillain Barré syndrome and other immune mediated neuropathies: diagnosis and classification". Autoimmunity Reviews(April 2014) **13** (4-5): 525–30.*

2- *van Doorn, Pieter A; Ruts, Liselotte; Jacobs, Bart C. "Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome". The Lancet Neurology(October 2008) **7** (10): 939–950 .*

3- *Fisher M. "An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmolplegia, ataxia and areflexia)". N. Engl. J. Med. (1956) **255** (2): 57–65.*

4- *Shahrizaila, N.; Yuki, N.. "Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome". Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **84**(15 September 2012) (5): 576–583...*

5- • *Bickerstaff, E.R.. "Brain-stem encephalitis; further observations on a grave syndrome with benign prognosis.". British Medical Journal **1**(15 June 1957) (5032): 1384–7..*

6- *Bickerstaff, E.R.; Cloake, P.C. "Mesencephalitis and rhombencephalitis.". British Medical Journal **2**. (14 July 1951) (4723): 77–81...*

7- *Walgaard, Christa; Jacobs, Bart C; van Doorn, Pieter A. "Emerging drugs for Guillain-Barré syndrome". Expert Opinion on Emerging Drugs **16**(March 2011) (1): 105–120..*

8- *Sejvar, James J.; Baughman, Andrew L.; Wise, Matthew; Morgan, Oliver W.. "Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis". Neuroepidemiology **36**(2011) (2): 123–133. PMID .*

9- *Yuki, Nobuhiro; Hartung, Hans-Peter (14 June 2012). "Guillain–Barré Syndrome". New England Journal of Medicine **366** (24): 2294–2304...*

10- *van den Berg, Bianca; Walgaard, Christa; Drenthen, Judith; Fokke, Christiaan; Jacobs, Bart C.; van Doorn, Pieter A.. "Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis". Nature Reviews Neurology **10**(15 July 2014) (8): 469–482..*

11- Green DM, Ropper AH. Mild Guillain–Barré syndrome. Arch Neurol. 2001;58:1098–101

12- *Ryan, Monique M. (December 2013). "Pediatric Guillain-Barré syndrome". Current Opinion in Pediatrics **25** (6): 689–693 .*

13- Gupta SK, Taly AB, Suresh TG, Rao S, Nagaraja D. Acute idiopathic axonal neuropathy (AIAN) - a clinical and electrophysiology observation. Acta Neurol Scand. 1994;89:220–4

14- Ropper AH. The Guillain–Barré syndrome. N Engl J Med. 1992;326:1130–6.

15- *Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC, Hughes RA (Sep 2010). "Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination". The Lancet Infectious Diseases **10** (9): 643–51..*

16- *Rinaldi, Simon (June 2013). "Update on Guillain-Barré syndrome". Journal of the Peripheral Nervous System **18** (2): 99–112..*

17- *Willison, Hugh J.; Goodyear, Carl S. (September 2013). "Glycolipid antigens and autoantibodies in autoimmune neuropathies". Trends in Immunology **34** (9): 453–459 .*

18- *Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. (25 Feb 2014). "Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia". European Journal of Endocrinology **170** (3): G1–47..*

19- Sejvar jj,Baughman AL, Wise M,Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barre syndrome: a systematic review and meta-analysis.Neuroepidemiology .2011,36(2):123-133.

20- ANNE D .WALLING,MD,ChB,and GRETCHEN DICKSON,MD,MBA University of Kansas School of Medicin,Wichita,Kansas.Guillain Barre Syndrome .February 1 ,2013

21- Chiò A, Cocito D, Leone M, Giordana MT, Mora G, Mutani R. Guillain–Barré syndrome: A prospective, population based incidence and outcome survey. Neurology. 2003;60:1146–50

22- *Odaka M. "Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome".(2003) Brain (OUP) **126** (10): 2279–90.*

23- Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, et al. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome: Multidisciplinary Consensus Group. Arch Neurol. 2005;62:1194–8.

24- Durand MC, Porcher R, Orlikowski D, Aboab J, Devaux C, Clair B, et al. Clinical and electrophysiological predictors of respiratory failure in Guillain–Barré syndrome: A prospective study. Lancet Neurol. 2006;5:1021–8

25- Sharshar T, Chevret S, Bourdain F, Raphael JC. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain–Barré syndrome.Early predictors of mechanical ventilation in Guillain–Barré syndrome. Crit Care Med. 2003;31:278–83

26- . Lawn ND, Wijdicks EF. Post-intubation pulmonary function test in Guillain–Barré syndrome. Muscle Nerve. 2000;23:613–6

27- *Liu, J; Wang, LN; McNicol, ED. "Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome.". (20 October 2013)The Cochrane Database of Systematic Reviews **10**: CD009950. dpub2.*

28- *Khan, F.; Amatya, B.. "Rehabilitation interventions in patients with acute demyelinating inflammatory polyneuropathy: a systematic review.". (September 2012) European journal of physical and rehabilitation medicine **48** (3): 507–22.*

29- *Khan, F; Ng, L; Amatya, B; Brand, C; Turner-Stokes, L. "Multidisciplinary care for Guillain-Barré syndrome.". (6 October 2010)The Cochrane database of systematic reviews (10): CD008505..*

30- Burns TM, Lawn ND, Low PA, Camilleri M, Wijdicks EF. Adynamic Ileus in severe Guillain–Barré syndrome. Muscle Nerve. 2001;24:963–5

31- Alireza Abdollahi, Plasmapheresis-Review Article, Iranian Journal Of Pathology 2014(9)3, 169-182

32- Joseph Shwartz,Jeffrey L.Winter,Anand Padmanabhan,Rasheed A,Balgun,Meghan Delaney,Michael L,Linenberger,Zbigniew M,Szczepiorkowski,Mark E,Williams,Yanun Wu,and Beth H Shaz,Guidelines of the use of therapieutic apheresis in clinical practice-Evidence based approach from the write committee of the American Society For Apheresis:The sixth special issue,journal of clinical apheresis 28:145-284(2013)

33- *Benson H.Sederholm,Pharm.D.,B.C.P.S. Treatment of acute immune mediated neuropathy:Guillain Barre Syndrome and Clinical Variants..*

34- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain–Barré syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain–Barré syndrome. Ann Neurol. 1997;41:298–306

35- van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome.Dutch Guillain-Barré Study Group. N Engl J Med. 1992;326:1123–9

36- korinthenberg,R,Schessel,J,Kirschner:Intravenusly administered immunoglobuline in the treatment of childhood Guillain Barre syndrome:A randomized trial Pediatric 2005(116:8)

37- Czaplinsk,A,Steck,AJ:Immuno-mediated neuropathies:J NEUROL 2004(138:250)

38- *"Immune Globulin". Dynamed Plus. EBSCO Health. Retrieved 23 November 2015.* (Subscription may be required or content may be available in libraries.)

39- *Daw, Z; Padmore, R; Neurath, D; Cober, N; Tokessy, M; Desjardins, D; Olberg, B; Tinmouth, A; Giulivi, A. "Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis.". Transfusion(August 2008)* ***48*** *(8): 1598–601 .*

40- *"HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: HYQVIA [Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase] Solution for subcutaneous administration" (PDF). FDA.*

41- *Lichtiger, Lichtiger. "Laboratory Serologic Problems Associated with Administration of Intravenous IgG". Current Issues in Transfusion Medicine. he University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Retrieved 23 November 2015.*

42- Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Feb 17. CD001446.

43- Hughes RA, Swan AV, van Koningsveld R, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19. CD001446.

44- Odaka M, Tatsumoto M, Hoshiyama E, Hirata K, Yuki N. Side effects of combined therapy of methylprednisolone and intravenous immunoglobulin in Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol*. 2005. 53(4):194-6.

45- A. K. Meena, S. V. Khadilkar,[1] and J. M. K. Murthy Ann Indian Acad Neurol. 2011 Jul; 14(Suppl1): S73–S81 TREATMENT GUIDELINES FOR GUILLAIN BARRE SYNDROME

46- van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA, Jacobs BC. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. Lancet Neurol. 2007;6:589–94

47- Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome.Lancet. 2005;366;(9497):1653-1666.

48- Durand MC, PORCHER R, Orlikowski D, et al.Clinical and electrophysiological predictors of respiratory failure in Guillain Barre syndrome:a prospective study. Lancet Neurol. 2006;5(12):1021-1028.

49- *van Doorn PA, Kuitwaard K, Walgaard C, et al.. "IVIG treatment and prognosis in Guillain-Barré syndrome". Journal of Clinical Immunology. (May 2010) 30 Suppl 1: S74–8.. .*

50- *Hughes RA, Swan AV, Raphaël JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. "Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review".(Sep 2007) Brain* ***130****: 2245–57*

.