الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

دراسة معدل انتشار إيجابية أضداد النوى (ANA) لدى مرضى التصلب اللويحي

بحث علمي أُعِد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية الفرعية في الأمراض العصبية

إعداد طالبة الدراسات العليا

ديا صفوان المسعد

إشراف

الأستاذ الدكتور محمد شحادة آغا

قسم الأمراض العصبية

2021 م

لجنة المناقشة:

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق

بعد الاطلاع على النسخة المعدلة المقدمة من قبل طالبة الدراسات العليا:

ديا صفوان المسعد تبين أنه قد تم التقييد بكافة الملاحظات المطلوبة.

أعضاء اللجنة:

الأستاذ الدكتور رئيس قسم الأمراض الباطنة، اختصاص عصبية، كلية الطب البشري، جامعة دمشق– مشرفاً

أ.د محمد شحادة آغا

الأستاذ الدكتور في قسم الأمراض الباطنة، اختصاص عصبية، كلية الطب البشري، جامعة دمشق– عضواً

أ.د غسان حمزة

الأستاذ الدكتور في قسم الأمراض الباطنة، اختصاص مفاصل، كلية الطب البشري، جامعة دمشق– عضواً

أ.د ماجد عبود

شكر وتقدير:

يا من عاهدت نفسي أن أحمل اسمه وأحفره من ذهب أينما حللت، إلى قدوتي، ومن أمسك يدي في كل مراحل عمري، إلى الداعم والمُحب والمعطاء، إلى الأب والأستاذ والصديق..

والدي الحبيب

إلى قلب يحب بلا حدود، وحضن أجده دائماً بانتظاري، إلى عيون سهرت خوفاً ومحبةً وقلقاً..

والدتي الحبيبة

إلى صديقتي وشريكة الأفراح والأحزان....إلى قلبين صغيرين ملؤوا حياتنا فرحاً وأملاً..

أختي وعائلتها

إلى روحك الطاهرة التي ماتزال تعيش معنا كل تفاصيل حياتنا، إلى دموعك يوم تفوقي في الثانوية العامة، أهديك أيضاً هذا النجاح وأنا على يقين أنك في السماء تباركني وتحرسني..

إلى روح جدي

أستاذي العزيز الذي نهلت من علمه ومحبته منذ سنوات دراستي الجامعية، لك مني كل التقدير والاحترام

الاستاذ الدكتور غسان حمزة

وأخيراً وليس آخراً....إلى حضنٍ ضمني منذ بدايتي، إلى عقلٍ علمني الطبَ، إلى من نهلتُ منه الحكمةَ والصبر، إلى رجلٍ علمني مواجهة الحياة بكل ما فيها من يسرٍ وعسر..

إلى أستاذي ومعلمي وأبي الروحي وطبيبي وقدوتي ..... الأستاذ الدكتور محمد شحادة آغا

تصريح بعدم التداول

أنا طالبة الدارسات العليا ديا صفوان المسعد، أقدم هذا البحث لنيل درجة الدراسات العليا في الأمراض العصبية، وأصرح على مسؤوليتي الكاملة أن العمل المقدم فيما يلي من إنتاجي بالكامل وكل المعلومات المستقاة من مصادر أخرى فيه مسندة إلى أصحابها بكل دقة، وأن الاقتباسات الحرفية من الأعمال الأخرى، إن وجِدت، لا تتجاوز الحجم الأدنى الضروري للاقتباس وهي مبينة بوضوح بحصرها بين علامات التنصيص«» ومسندة صراحة إلى مصادرها.

فهرس المحتويات:

الفصل والمبحث	العنوان	رقم الصفحة
ملخص البحث		13
الفصل التمهيدي	**الإطار العام للدراسة**	17
	المقدمة	17
1-1	مشكلة البحث	19
2-1	أهمية البحث	20
3-1	أهداف البحث	20
4-1	فرضيات البحث	21
5-1	حدود البحث	22
6-1	عينة البحث	22
7-1	منهج البحث	23
8-1	محددات البحث	23
9-1	أدوات البحث وطرائقه	24
10-1	مكونات البحث	26
الفصل الأول	**الإطار النظري**	28
المبحث الأول	**التصلب اللويحي**	28
1-1-2	مقدمة تعريفية عن المرض	28
2-1-2	الآلية الإمراضية	29
3-1-2	الأنماط السريرية	32
4-1-2	التظاهرات السريرية	40
5-1-2	تقييم العجز	46
6-1-2	التظاهرات الشعاعية	47
7-1-2	الاستقصاءات التشخيصية	52
8-1-2	المعايير التشخيصية	55
9-1-2	التشخيص التفريقي	59

10-1-2	العلاجات المتوفرة - علاج الهجمة الحادة - العلاج المعدل لسير المرض	61
المبحث الثاني	**الأضداد المضادة للنوى ANA**	63
1-2-2	طرق معايرة الأضداد المضادة للنوى	63
2-2-2	أهمية نماذج التلوين للANA	65
3-2-2	النتيجة المعتمدة لإيجابية أضداد ANA	66
4-2-2	طرق الطور الصلب	66
5-2-2	أهمية إيجابية أضداد الANA	67
6-2-2	المحددات السريرية لاختبار أضدادANA	68
الفصل الثاني	**الإطار العملي**	71
أولاً:	**منهجية البحث الإحصائية المتعلقة بالاستبيان**	71
1-1-3	مجتمع البحث	71
2-1-3	حساب حجم عينة البحث	71
3-1-3	إعداد أداة البحث (الاستبيان)	76
4-1-3	إجراءات تطبيق البحث	76
5-1-3	محتوى استبيان البحث	77
ثانياً:	**التحليل الإحصائي واختبار الفرضيات**	79
1-2-3	المعالجة الإحصائية	79
2-2-3	صدق أداة البحث	80
3-2-3	حساب قيمة معامل الصدق والثبات (معامل ألفا – كرونباخ)	81
4-2-3	دراسة وتحليل علاقات الارتباط	83
5-2-3	اختبار فرضيات البحث	84
6-2-3	استعراض الدراسات السابقة ومقارنتها مع دراستنا	91
	نتائج البحث	105
	الخاتمة	107
	المراجع	108
	الملاحق	113
	الملخص باللغة الانكليزية	121

قائمة الجداول

رقم الجدول	محتوى الجدول	رقم الصفحة
	القسم النظري	
1-1	مجموعات الخطورة لهجمات جديدة لدى مرضى المتلازمة السريرية المعزولة والتصلب اللويحي الباكر.	36
1-2	معايير تشخيص التصلب اللويحي الهاجع الناكس وفق ماكدونالد 2017	56
1-3	معايير تشخيص التصلب اللويحي المترقي منذ البدء	57
1-4	جدول يبين مجموعة من الأمراض التي تترافق مع إيجابية أضداد ANA	68
	القسم العملي	
2-1	أعداد الذكور والإناث في عينة البحث	71
2-2	أنماط التصلب اللويحي (كل نمط على حدة)	74
2-3	أعداد مرضى التصلب اللويحي بحسب التظاهرات السريرية	74
2-4	أعداد المرضى وفق المتغير الأضداد المضادة للنوى (ANA)	75
2-5	يلخص الخصائص الديموغرافية والورمية لمرضى التصلب اللويحي في البحث	75
2-6	قيم معامل الارتباط (r)	81
2-7	Reliability Statistics (Cronbach's Alpha)	82
2-8	الارتباطات ما بين الأضداد المضادة للنوى(ANA) والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي وأنماطه	84
2-9	الارتباطات ما بين مشعر العجز الموسع(EDSS) والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي وأنماطه	86
2-10	الارتباطات مابين التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي والجنس	89
2-11	الجدول يوضح تواتر إيجابية الأضداد المضادة للنوى في دراسة Dore-duffy et al	92

2-12	مواصفات العينة المدروسة (في بحث Robert C. Collard)	93
2-13	يوضح مواصفات العينات المدروسة بشكل مستقبلي وارتباطها مع إيجابية الأضداد المضادة للنوى (في بحث Robert C. Collard)	94
2-14	يوضح مواصفات العينات المدروسة بشكل راجع وارتباطها مع إيجابية الأضداد المضادة للنوى (في بحث Robert C. Collard)	95
2-15	نتائج الأضداد المضادة للنوى للمرضى في نقطتين زمنيتين (في بحث Robert C. Collard)	96
2-16	المواصفات السريرية للعينة المدروسة (في بحث Tourbah et al)	97
2-17	الاضطرابات المخبرية في المجموعة الثانية "MS plus"	97
2-18	سير المرض لدى مرضى التصلب اللويحي	98
2-21	موصفات العينة المدروسة (في بحثAlnajashi et al)	102
2-22	العلاقة بين الأضداد المضادة للنوى (ANA) وقيمة EDSS الوسطية (في بحث Alnajashi et al)	102

فهرس الأشكال البيانية:

رقم الشكل	العنوان	رقم الصفحة
الشكل(1)	**مخطط الأعمدة البيانية لتوزع أعداد المرضى وفق المتغير الأضداد المضادة للنوى (ANA)**	**85**
الشكل(2)	**المخطط الدائري ثلاثي الأبعاد لنسب المرضى ذوي إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) ضمن عينة البحث**	**85**
الشكل(3)	**مخطط الأعمدة البيانية لتوزع أعداد المرضى وفق المتغير أنماط التصلب اللويحي (Types of MS)**	**87**
الشكل(4)	**مخطط الأعمدة البيانية لمتغيري مقياس حالة العجز الموسع (EDSS) والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي**	**87**
الشكل(5)	**مخطط الأعمدة البيانية لمتغيري مقياس حالة العجز الموسع (EDSS) وأنماط التصلب اللويحي (Types of MS)**	**88**
الشكل(6)	**مخطط المدرّج التكراري لبيانات مقياس حالة العجز الموسع (EDSS) ضمن عينة البحث وفق المستويات الثلاثة (Mild, Moderate, Severe)**	**88**
الشكل(7)	**مخطط الأعمدة البيانية لتوزع أعداد المرضى وفق المتغير التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي.**	**90**
الشكل(8)	**مخطط الأعمدة البيانية لمتغيري التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) والجنس**	**90**

قائمة الأشكال والصور:

رقم الشكل	محتوى الشكل أو الصورة	رقم الصفحة
1-1	توزع آفات نزع الميالين حول الوريدات	30
1-2	الآلية الإمراضية للتصلب اللويحي المترقي منذ البدء	32
1-3	رنين مغناطيسي للدماغ يبدي نموذج بالو–المتراكز	38
1-4	رنين مغناطيسي للدماغ للنمط ماربرغ من التصلب اللويحي	39
1-5	رنين مغناطيسي للدماغ للتصلب اللويحي الكتلي	40
1-6	رنين مغناطيسي للدماغ والحجاج يبدي التهاب العصب البصري في سياق التصلب اللويحي	43
1-7	اختبار الضوء المتأرجح	43
1-8	توضيح سريري لاختبار الضوء المتأرجح	44
1-9	مكان الإصابة تشريحياً في شلل الحملقة مابين النوى	45
1-10	رنين مغناطيسي للدماغ يبدي آفات التصلب اللويحي النموذجية فوق الخيمة	47
1-11	رنين مغناطيسي للدماغ يبدي آفات تتماشى مع إصابة الأوعية الصغيرة	48
1-12	رنين مغناطيسي للدماغ يبدي آفات التصلب اللويحي تحت الخيمة	49
1-13	رنين مغناطيسي للدماغ يبدي نماذج التعزيز في التصلب اللويحي	50
1-14	رنين مغناطيسي للعمود الرقبي يبدي إصابة نموذجية للتصلب اللويحي	51
1-15	علامة الوريد المركزي شعاعياً مع التشريح المرضي الخاص بها	52
1-16	رحلان الغلوبيولينات وحيدة النسيلة	53
1-17	الكمونات البصرية المحرضة	54
1-18	التصوير المقطعي للتماسك البصري	55
1-19	التألق المناعي غير المباشر لتحري الأضداد المضادة للنوى	64
1-20	نماذج التلوين الخاصة بالـANA	65

قائمة الاختصارات:

MS	**Multiple Sclerosis**
ANA	**Anti-nuclear antibodies**
RRMS	**Relapsing remitting multiple sclerosis**
SPMS	**Secondary progressive multiple sclerosis**
PPMS	**Primary progressive multiple sclerosis**
PRMS	**Progressive relapsing multiple sclerosis**
INF-β	**Interferon-beta**
CIS	**Clinically isolated syndrome**
RIS	**Radiologically isolated syndrome**
DIS	**Dissemination in space**
DIT	**Dissemination in time**
CNS	**Central nervous system**
OCB	**Oligoclonal Bands**
CSF	**Cerebrospinal fluid**
MRI	**Magnetic resonance imaging**
FLAIR	**Fluid-attenuated inversion recovery**
GRE	**Gradient-echo**
Eps	**Evoked Potentials**
VEP	**Visual Evoked Potential**
SSEP	**Somatosensory Evoked Potential**
BAERs	**Brainstem Auditory Evoked Responses**
EDSS	**Expanded Disability Status Scale**
DMT	**Disease Modifying therapy**
MAGNIMS	**Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis**
EBV	**Epstein Bar Virus**
INO	**Inter-nuclear ophthalmoplegia**
MLF	**Medial Longitudinal Fasciculus**

OCT	**Optic Coherence Tomography**
RNFL	**Retinal Nerve Fiber Layer**
RAPD	**Relative Afferent Pupillary Defect**
ON	**Optic Neuritis**
PD	**Proton density**
HIV	**Human immunodeficiency virus**
SLE	**Systemic Lupus Erythematous**
FDA	**US Food and Drug Administration (FDA)**
PML	**Progressive Multifocal Leukoencephalopathy**
(ds)DNA	**Double Strand DNA antibodies**
SSPE	**Subacute Sclerosing Panencephalitis**
TNF-a	**Tumor necrosis factor- alpha**
INF-y	**Interferon-gamma**
ESR	**Erythrocyte Sedimentation Rate**
CRP	**C-reactive Protein**
ELISA	**Enzyme-linked immunoassay**
LE Cell assay	**Lupus Erythematous Cell assay**
Indirect IFA	**Indirect Immunofluorescence assay**

الملخص

- **خلفية البحث:** يُعد التصلب اللويحي أشيع مرض غير رضي يصيب البالغين الصغار، ويترافق مع نسب متفاوتة من العجز الوظيفي. إن وقوع حالات التصلب اللويحي في ازدياد عالمي مع ما يرافقها من عبءٍ اجتماعي واقتصادي. لقد أُجريت عدة دراسات للبحث عن نسبة انتشار إيجابية الأضداد المضادة للنوى(ANA)، وغيرها من الأضداد المناعية الذاتية لدى مرضى التصلب اللويحي. وأظهرت واحدة من هذه الدراسات ترافق نسبة من مرضى التصلب اللويحي مع إيجابية لأضداد ANA، والذي يوجه نحو وجود اختلاف في الارتكاس المناعي في سياق التصلب اللويحي.

لقد خضع هذا المرض لدراساتٍ عديدةٍ لتحديد آلية تطوره كوسيلة لفهمه بشكل أعمق وبالتالي إمكانية تطوير علاجات أكثر فعالية. وكما هو معروف، فإن عدداً من الأمراض المفصلية تُبدي تظاهرات عصبية مركزية يمكن أن تقلد التصلب اللويحي. وبالنتيجة تم إدخال عيار الأضداد المناعية الذاتية كأضداد ANA والأضداد المضادة للفوسفولبيد والعامل الرثياني، ضمن الدراسة التشخيصية في الحالات المشتبهة من التصلب اللويحي.

وبالتالي، فإن الهدف هو بيان تواتر إيجابية الأضداد المناعية الذاتية وبشكل خاص الأضداد المضادة للنوى في الحالات المؤكدة من التصلب اللويحي وتقييم فيما إذا كان تواجد هذه الأضداد ذا قيمة سريرية.

- **الطرائق:** دراسة رقابية/مستقبلية، تم فيها تحري انتشار إيجابية الأضداد المضادة للنوى(ANA) لدى المرضى المراجعين لمشافي جامعة دمشق(مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي) المُشخص لهم بشكل مؤكد التصلب اللويحي. وتم جمع العينات مابين تشرين الثاني 2019 وتشرين الأول 2020.

- **النتائج:**

من خلال هذه الدراسة بقسميها النظري والعملي، تم التوصل إلى نتائج هامة يمكن تلخيصها في عدة نقاط رئيسية:

1- اتسمت هذه الدراسة بسمتين أساسيتين وهما **(النوعيّة والحداثة)**، لكون هذه الدراسة تُعدّ من الدراسات القليلة في سورية والمتخصصة في دراسة معدل انتشار إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) لدى مرضى التصلب اللويحي.

2- تم الوصول إلى نتيجة هامة وهي: عدم وجود أية علاقات ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) من جهة وكل من: التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) وأنماط التصلب اللويحي (Types of MS) ومقياس حالة العجز الموسع (EDSS) والعمر (Age) والجنس (Gender) من جهة أخرى. وبالتالي يمكن التوصل إلى نتيجة مهمة

وهي: عدم وجود أية أهمية تذكر لطلب معايرة الأضداد المضادة للنوى (ANA) لدى مرضى التصلب اللويحي، لعدم وجود انتشار واضح لهذه الأضداد المضادة للنوى عند هؤلاء المرضى.

3- توجد علاقات ارتباطية طردية متوسطة ذات دلالة إحصائية بين مقياس حالة العجز الموسع (EDSS) من جهة والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) وأنماط التصلب اللويحي (Types of MS) من جهة أخرى.

4- توجد علاقة ارتباطية طردية متوسطة ذات دلالة إحصائية بين التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) والجنس (Gender).

5- في عينة الدراسة والبالغة أربعين مريضاً: لم تُرَ أية قيمة أكبر من (8.0) في مقياس حالة العجز الموسع (EDSS). لكون الانتقال من (8.0) إلى (9.0) أمراً مهماً للطبيب المشرف، إذ يقضي بتحول المريض بشكل أساسي من حالة الاستقلالية إلى مُلازمة السرير.

6- تجلّى وبشكل واضح ضرورة الاعتماد على الأجهزة الحديثة في اقتباس الإشارات الحيوية (أجهزة تخطيط الأعصاب والعضلات)، ولاسيما عند قياس الكمونات البصرية المُحرضة (Visual Evoked Potentials) لدى مرضى التصلب اللويحي. لأن ذلك من شأنه أن يساعد السادة الأطباء في دعم التشخيص بشكل أوضح وأكثر دقة، وخاصة أن تأخر الكمونات المحرضة البصرية هي دليل جيد على آفات العصب البصري.

7- لم يتم الاعتماد على معادلة ستيفن ثامبسون (Steven Thompson equation) في اختيار حجم عينة البحث (العينات التكيفية)، لأنها قد تؤثر سلباً في نتائج البحث. وإنما تم اختيار حجم العينة بشكل علمي ومنطقي، اعتماداً على المعادلات الرياضية القائمة على جداول التوزيع الطبيعي، وكذلك نسبة الخطأ المعياري المسموح بارتكابه من قبل الباحث.

الخلاصة:

- لا يوجد علاقة ما بين إيجابية الأضداد المضادة للنوى وعمر المريض المصاب بالتصلب اللويحي.
- لا يوجد علاقة ما بين إيجابية الأضداد المضادة للنوى وجنس المريض المصاب بالتصلب اللويحي.
- لا يوجد علاقة ما بين إيجابية الأضداد المضادة للنوى وأنماط التصلب اللويحي.
- لا يوجد علاقة ما بين إيجابية الأضداد المضادة للنوى والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي.
- يمكن بالنتيجة عدم اللجوء إلى طلب معايرة هذه الأضداد بشكل روتيني لدى هذه الفئة من المرضى.

الكلمات المفتاحية: التصلب اللويحي MS، الأضداد المضادة للنوىANA.

الجزء التمهيدي:

المقدمة:

- يُعد التصلب اللويحي أشيع مرض غير رضي يصيب البالغين الصغار ويترافق مع نسب متفاوتة من العجز الوظيفي. وقوع حالات التصلب اللويحي في ازدياد عالمي مع العبء الاجتماعي والاقتصادي المرافق لها.
- هذا المرض التنكسي المزمن يصيب الجملة العصبية المركزية ويُعتقد أنه يحدث على أرضية مناعية ذاتية بتواسط الخلايا اللمفاوية المُفعّلة ذاتياً، والتي تعبر الحاجز الوعائي الدماغي لتصل بعدها إلى الجملة العصبية المركزية وتسبب التهاباً موضعاً ينتج عنه زوال النخاعين مع تندب دبقي وأخيراً خسارة المحاور العصبية.
- يصيب التصلب اللويحي فئة الشباب بشكل خاص بين عمري 20–40 سنة مع تواتر أعلى لدى النساء حيث تكون النسبة ضعف تلك المُشاهدة لدى الرجال.
- للتصلب اللويحي عدة أنماط والتي تعد مهمة ليس فقط لتحديد الإنذار وإنما أيضاً لوضع قرار العلاج. وتتضمن هذه الأنماط: الشكل الناكس الهاجع، الشكل المترقي منذ البدء، الشكل المترقي بشكل ثانوي وأخيراً الشكل المترقي الناكس. ويعد النمط الناكس الهاجع الأشيع بينهم بنسبة تصل إلى 87%.

- يُعتبر تشكيل معايير تؤدي إلى تشخيص دقيق في التصلب اللويحي أمراً مهماً، حيث يكون من النادر ومن غير المرغوب به إثبات التشخيص بالخزعة في معظم الحالات. يوجد عدة مجموعات من المعايير التشخيصية المُستخدمة عبر السنوات كوسيلة لمساعدة السريريين في وضع التشخيص الصحيح وكذلك الباحثين في اختيار هؤلاء المناسبين للخوض في الدراسات البحثية. الركيزة الأهم في هذه المعايير هي إثبات وجود افتراق زماني ومكاني في الأعراض والعلامات السريرية (أكثر من هجمة تصيب أكثر من مكان من الجملة العصبية المركزية) .
- لقد أُجريت عدّة دراسات للبحث عن نسبة انتشار إيجابية الأضداد المضادة للنوى(ANA) وغيرها من الأضداد المناعية الذاتية لدى مرضى التصلب اللويحي. وأظهرت واحدة من هذه الدراسات وجود نسبة من مرضى التصلب اللويحي ممن يبدون إيجابية لأضداد ANA والذي يوجه نحو اختلاف في الارتكاس المناعي في سياق التصلب اللويحي.
- وقد أظهرت دراسة أخرى عدم وجود ارتباط بين ظهور أضداد المضادة النوى (ANA) وكل من عمر المريض أو جنسه أو مدة المرض أو طبيعة سيره أو العجز الناتج عنه. ولكن ظهور هذه الأضداد قد ارتبط مع فعالية المرض وهذا يدل على أن التواتر المرتفع لأضداد ANA في التصلب اللويحي يعكس مجدداً اضطراباً في التنظيم المناعي.
- وفي دراسة أخرى تبين أن نسبة من مرضى التصلب اللويحي يطورون علامات جهازية لأمراض مناعية ذاتية أخرى(بشكل خاص أمراض النسيج الضام ومتلازمة أضداد الفوسفوليبيد)، ومنهم من تكون أضداد

النوى ANA إيجابية أو الأضداد المضادة للفوسفولبيد. ولكن تبين أن هؤلاء المرضى لايختلفون عن مجموع مرضى التصلب اللويحي ولا يجوز استبعادهم من الدراسات البحثية.

1-1- مشكلة البحث:

إن التصلب اللويحي من أشيع الأمراض العصبية التي نواجهها في يومنا هذا، والذي ما يزال تشخيصه يعتمد بشكل أساسي على الموجودات السريرية مع نفي التشاخيص التفريقية الأخرى لأمراض قد تشترك معه في العديد من التظاهرات، دون وجود اختبار تشخيصي جازم له. ولذلك فقد تناولنا دور الأضداد المضادة للنوى في التقييم التشخيصي ودلالة إيجابيتها لدى المرضى مع تشخيص مؤكد للتصلب اللويحي وفق المعايير المُعتمدة حالياً، وكذلك علاقة هذه الإيجابية مع نمط المرض وشدة العجز المرافق.

وهنا تبرز مشكلة البحث ضمن سؤالين أساسيين:

1- هل يجب طلب الأضداد المضادة للنوى ضمن التقييم الدوري لمرضى مشكوك بإصابتهم بالتصلب اللويحي؟

2- هل ثمة دلالة هامة لإيجابية الأضداد المضادة للنوى عند مرضى التصلب اللويحي من حيث علاقتها مع نمط الإصابة أو درجة العجز المرافق؟

1-2- أهمية البحث:

تنبثق أهمية البحث من تسليط الضوء على شريحة محددة من مرضى التصلب اللويحي، وما يترتب على المجتمع من أضرار صحية واجتماعية واقتصادية.

كما تكمن أهمية البحث في تحليل ودراسة إيجابية الأضداد المضادة للنوى ومدى ارتباطها بالمتغيرات والدلالات ذات الصلة بالتصلب اللويحي. والعمل الجادّ على توجيه الهيئات والقطّاعات الطبية من أجل إعداد إجراءات طبية استباقية، للحدّ من تفاقم مرض التصلب اللويحي في المجتمع.

1-3- أهداف البحث:

1- تقدير أولي لمعدّل طلب ودراسة إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) عند مرضى التصلب اللويحي (MS) ضمن أراضي الجمهورية العربية السورية، وبشكلٍ خاص في مدينة دمشق.

2- تحديد القيمة العلمية المرجوة من طلب تحليل الأضداد المضادة للنوى لمرضى التصلب اللويحي.

3- دراسة العلاقات بين مقياس حالة العجز الموسع (EDSS) من جهة وكل من التظاهرات السريرية وأنماط التصلب اللويحي من جهة أخرى.

4- تطبيق بعض الدراسات العالمية والعربية الحديثة بشكل عملي وعلى أرض الواقع في مدينة دمشق.

1-4- فرضيات البحث:

يقوم هذا البحث على اختبار مدى صحة ثلاث فرضيات رئيسية (الفرضية الأساسية وفرضيتان فرعيتان ذواتا صلة بموضوع البحث):

- الفرضية الأولى:

لا توجد علاقات ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) من جهة والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) وأنماط التصلب اللويحي (Types of MS) من جهة أخرى.

- الفرضية الثانية:

توجد علاقات ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مقياس حالة العجز الموسع (EDSS) من جهة والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) وأنماط التصلب اللويحي (Types of MS) من جهة أخرى.

- الفرضية الثالثة:

توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي والجنس.

1-5- حدود البحث:

- الحد الزماني:

من شهر تشرين الثاني عام 2019 وحتى تشرين الأول عام 2020.

- الحد المكاني:

طُبِقت هذه الدراسة في كل من مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي، دمشق.

- الحد البشري:

شريحة من مختلف الفئات العمرية من مرضى التصلب اللويحي (الذكور والإناث).

1-6- عينة البحث:

تم إجراء هذا البحث على عينة مقصودة من المرضى.

حيث تم جمع استبيانات لعدد كبير من المرضى المؤكد لديهم الإصابة بالتصلب اللويحي اعتماداً على معايير ماكدونالد المعدلة لعام 2017، وقد بلغ هؤلاء المرضى (148) مريض/مريضة.

ومن ثم استُبعِد (108) مريض/مريضة بسبب سلبية نتائجهم للأضداد المضادة للنوى (ANA)، والتركيز على (40) مريضاً/مريضة فقط ممن أثبتت إيجابيتهم للأضداد المضادة للنوى (ANA)، فكانت عينة البحث النهائية: (Research Sample = n = 40 patients)

1-7- منهج البحث:

طُبِق (المنهج الوصفي التحليلي) في دراسة معدل انتشار إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) لدى مرضى التصلب اللويحي.

ولقد اعتمد البحث على منهج الاستدلال الإحصائي الطبي الحيوي

(Biomedical Statistical Inference Method)

وبعد تحديد أداة البحث (الاستبيان) وجمع الاستبيانات لعينة البحث والبالغة (أربعين مريض)، فُرِغت هذه الاستبيانات وتحليل النتائج والارتباطات إحصائياً باستخدام الحاسب، عن طريق استخدام نسخة حديثة ومتطورة من برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS)، من إنتاج شركة (IBM) الأمريكية الرائدة في مجال البرمجيات: IBM SPSS Statistics (Software Version: 24.0)

1-8- محددات البحث:

تبلورت محددات البحث في ثلاث نقاط رئيسية:

- هنالك العديد من الدراسات العالمية التي تناولت العلاقة ما بين التصلب اللويحي والأضداد المضادة للنوى، إلا أنه وحتى الآن لا يوجد اتفاق واضح حول الحالات التي يجب أن تعد إيجابية في تحليل (ANA)، فبعض الدراسات اعتبرتها عند تمديد 1:40 ودراسات أخرى عند 1:80 أو 1:160.

-هناك بعض الممارسات الشائعة التي قد تختلف عن التوصيات العالمية، فعلى سبيل المثال لم يكن دوماً بالإمكان إجراء بزل للسائل الدماغي الشوكي وإرسال عينات لتحري رحلان الغلوبيولينات قليلة الشرائط وذلك بسبب غلاء ثمنه وعدم توفره بشكل مجاني، مع العلم أنه لم يؤثر على دقة التشخيص في العينات المُستخدمة.

- كان العدد النهائي للمرضى المُدرجين في البحث متواضع نسبياً، وذلك بسبب الوضع الصحي المتردي العام نتيجة انتشار فيروس كورونا المستجد COVID19، والذي أدى لانخفاض عدد المرضى المراجعين للمشافي بشكل عام.

1-9 أدوات البحث و طريقة العمل :

دراسة مستقبلية وصفية (Prospective Study). تم جمع المرضى ذوي التشخيص المؤكد بالتصلب اللويحي المراجعين لكل من مستشفيي المواساة الجامعي والأسد الجامعي في دمشق، مابين تشرين الثاني 2019 وتشرين الأول 2020. **وفق المعايير التالية:**

- معايير الاشتمال لحالات التصلب اللويحي:

1- العمر 13 سنة فما فوق.

2- تشخيص مؤكد للمرض.

3- المرضى ذوو التشخيص حديث العهد وكذلك الذين مضى عدة سنوات على التشخيص.

4- جميع الأنماط السريرية للتصلب اللويحي.

5- إيجابية الأضداد المضادة للنوىANA المجراة عند بداية التشخيص أو في أي مرحلة من مراحل المرض.

6- إيجابية الأضداد المضادة للنوى أكبر أو تساوي 40/1

- معايير الاستبعاد:

1. العمر أقل من 13 سنة.
2. تشخيص غير مؤكد.
3. عيار الأضداد المضادة النوى ANA يقل عن 40/1.

بعد تحقيق المريض لمعايير البحث **تم إجراء ما يأتي**:

أولاً: الموافقة المستنيرة: شرح الحالة للمريض وذويه قبل إجراء الاختبار والحصول على الموافقة الخطية.

ثانياً: تقييم المرضى المشمولين في الدراسة، سيتم جمع عينات مرضى التصلب المقبولين في الشعبة العصبية أو المراجعين للعيادة العصبية لمستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي في دمشق. سيتم تأكيد تشخيص المرض بناءً على المعايير التشخيصية المعروفة للتصلب اللويحي.

ثالثاً: تحري اختبار أضداد المضادة للنوىANA بشكله الكمي لجميع المرضى المشمولين في الدراسة.

رابعاً: دراسة البيانات بعد جمعها تم إدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً واستخلاص النتائج، ثم قمنا بمقارنة النتائج التي توصلنا إليها في البحث مع نتائج دراساتٍ عالميةٍ مشابهةٍ. بعد الانتهاء من جمع البيانات تم وبشكل

دوريٍّ إدخال جميع البيانات إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 23 سنة 2015) الذي تم اعتماده في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج.

1-10 مكونات البحث: يتكون بحثنا هذا من جزأين:

<u>الجزء الأول:</u> القسم النظري:

ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل بكافة المصطلحات الواردة في الدراسة العملية، ويتكون هذا الجزء من مبحثين أساسيين:

- المبحث الأول: تحدثنا فيه عن التصلب اللويحي ابتداءً من المقدمة التعريفية والآلية الإمراضية وصولاً إلى العلاجات المتاحة حالياً.
- المبحث الثاني: تحدثنا فيه عن الأضداد المضادة للنوى من الدلالة التشخيصية وطرائق المعايرة.

<u>الجزء الثاني:</u> القسم العملي:

- وهو الإطار العملي لدراستنا و الخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج الماثلة أمامكم، وهو يتكون من ستة أجزاء:
- الأول و الثاني: تم الحديث عن جمع العينة وطريقة الدراسة المُتبعة ومعايير القبول والاستبعاد وحجم العينة الناتج، مع عرض الموافقة المستنيرة و استمارة البحث العملي المُستخدمة وتم عرض النتائج الإحصائية للوصول إلى نتيجة دراستنا.
- الثالث: تمت فيه مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة التي استطعنا الحصول عليها.

- الرابع: قمنا فيه بمناقشة النتائج .
- الخامس و السادس: تم الحديث فيهما عن محددات الدراسة و معوقاتها واختتمت الرسالة بالتأكيد على النتائج النهائية.

الإطار الأول الدراسة النظرية:

المبحث الأول: التصلب اللويحي

1-المقدمة التعريفية:

يمكن تصنيف الأمراض التي تصيب الميالين التابع للجملة العصبية المركزية (Central Nervous System) إلى تلك التي تنتج عن خلل بيولوجي في الميالين (خلل التملين dysmyelination) أو تلك التي تخرب الميالين أو الخلايا الدبقية متعددة التغصناتOligo-dendro-glial cells (زوال التملين demyelination).

تُقسم أمراض زوال التملين بحسب الآلية التي يتخرب فيها الميالين إلى كل من : المناعية الذاتية والإنتانية والسمية والاستقلابية، والحدثيات الوعائية. تتضمن أمراض خلل التملين حيث يتواجد فيها خلل بدئي في تشكل الميالين العديد من الأمراض الوراثية. ويعد التصلب اللويحي(Multiple Sclerosis) واحداً من أمراض زوال التملين بآلية التهابية مناعية ذاتية.[1]

يتصف التصلب اللويحي (MS) بكونه مرضاً مزمناً يترافق مع حدثية التهابية، مزيلة للميالين مع تدبق (تندب) وخسارة للخلايا العصبية، قد يكون ذا سير هاجع-ناكس أو مترقٍّ. تظهر آفات الـMS بشكل نموذجي خلال فترات زمنية مختلفة وفي أماكن متنوعة من الجملة العصبية المركزية (CNS) (أي يحقق خاصية الافتراق الزماني والمكاني). تتنوع تظاهرات المرض من كونه مجرد حالة سليمة نسبياً إلى شكل آخر مترقٍّ بسرعة ومُسبب للعجز . وسنأتي لاحقاً على تفصيل هذه الأنواع.[2]

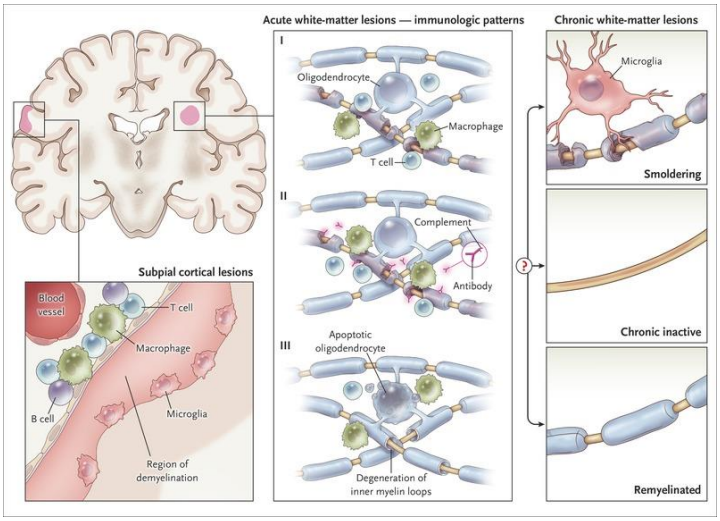
يتراوح العمر الوسطي لبدء الأشكال الناكسة من المرض بين 29 إلى 32 سنة. تميل الإصابة للبدء بشكل أبكر لدى النساء مقارنة مع الذكور بمعدل وسطي حوالي 5 سنوات. أما العمر الوسطي للشكل المترقي منذ البدء فهو بين 35 إلى 39 سنة. تبدأ حوالي 5% من الحالات قبل عمر 18 سنة، وتشاهد معظم هذه الحالات في سنوات المراهقة، إلا أنه توجد نسبة قليلة من تلك التي تبدأ خلال العقد الأول من العمر. أما أن تبدأ الإصابة لأول مرة بعد عمر 50 سنة فهو مشاهد فقط لدى 3- 12% من الحالات حسب بعض التقارير[1].

تمتاز حالات التصلب اللويحي بتوزع جغرافي مميز، حيث تُعد المناطق القريبة من خط الاستواء هي المناطق ذات الانتشار الأدنى للمرض(كآسيا، أفريقيا والشرق الأوسط). أحد الآليات المقترحة لتفسير هذا التوزع الجغرافي هو الدور الحامي لأشعة الشمس[2].

2- الآلية الإمراضية:

تُبدي آفات التصلب اللويحي الحديثة ارتشاحاً التهابياً ما حول الأوردة بخلايا وحيدة النوى مع سيطرة اللمفاويات التائية والبالعات، والتي يمكن أن ترتشح في المادة البيضاء. يتخرب في مواقع الالتهاب الحاجز الوعائي الدماغي (The Blood Brain Barrier) ولكن وبخلاف التهاب الأوعية، يبقى جدار الوعاء سليماً. من الواضح أيضاً وجود دور للمناعة الخلطية، حيث ترتشح أعداد قليلة من اللمفاويات البائية في الجملة العصبية وتتواجد الأضداد المناعية الذاتية النوعية للميالين على مستوى غمد الميالين[2].

رغم أن الإصابة تعف نموذجياً عن إصابة المحاور العصبية، قد يظهر أيضاً تخرب المحاور الجزئي أو التام، خاصةً في الآفات ذات الحدثية الالتهابية الشديدة. وبالتالي لم يعد بالإمكان اعتبار الـMS مرضاً يصيب بشكل معزول الميالين على اعتبار أن الأذية العصبية المحورية ملاحظة حالياً بشكل متزايد كمساهم أساسي في العجز العصبي غير العكوس[2].



الشكل(1-1): يبدي الشكل السابق توزع آفات نزع الميالين في المادة البيضاء حول البطينات المتوافقة مع التوزع ما حول الوريدات. مع وجود حدثين أساسيين هما نزع الميالين والخسارة المحورية[2].

- **<u>دور العوامل الوراثية:</u>**

إن تجمع بعض حالات المرض في عائلات معينة، مع زيادة الخطورة بحسب درجة التشابه الجيني، والانتشار الأعلى للتصلب اللويحي في بعض المجموعات العرقية، هي دلائل قوية للأساس الجيني للمرض. يترافق النمط HLA-DRB1*1501 مع خطورة تُقدر بحوالي 3 مرات أكثر لتطور التصلب اللويحي، أما النمط HLA-A*02 فيترافق مع نقص هام في الخطورة[3].

- **دور العوامل البيئية:**

لقد تم ذكر علاقة المئات من العوامل البيئية مع خطر تطور التصلب اللويحي. ولكن القليل منها فقط تمت دراسته بشكل كاف وفق أبحاث يمكن الاعتماد عليها. أهم هذه العوامل هي التعرض لأشعة الشمس وعوز الفيتامين د والبدانة، والتدخين. وكذلك التعرض لإنتان فيروس ابشتاين –بار (**Epstein–Barr virus**) [3].

الآلية الإمراضية الخاصة بالشكل المترقي من التصلب اللويحي:

أولاً: لابد أن نوضح أن الاختلاف بين الشكل المترقي والشكل الهاجع الناكس

(Relapsing Remitting MS) من التصلب اللويحي، **نسبي** وليس مطلقاً. لذلك يشترك النمط المترقي بالعديد من المظاهر المرضية مع النمط الناكس الأكثر شيوعاً. في وقت تكون فيه آفات المادة البيضاء الالتهابية العلامة الواسمة للRRMS، فإن العملية أكثر تعقيداً في الشكل المترقي وتتضمن العديد من السبل والآليات. كما تختلف الإمراضية ما بين المرضى وكذلك أيضاً لدى المريض نفسه خلال الوقت. لا يفسر العجز في التصلب اللويحي المترقي بشكل جيد من خلال آفات زوال الميالين، وإنما تلعب عوامل آخرى كالأذية النسيجية الواسعة في المادة البيضاء و المادة الرمادية التي تبدو طبيعية وضمور الدماغ المترقي والآفات القشرية وتنكس النخاع الشوكي، دوراً أكثر أهمية [4].

Inflammation	Axonal degeneration	Microglial activation	Mitochondrial injury	Oxidation byproducts	Glutamate excitotoxicity
					
• Compartmentalized inflammation • T cells, B cells • Lymphoid follicles • Relatively intact blood-brain barrier	• Demyelination • Loss of trophic support • Anterograde degeneration • Retrograde degeneration • Transsynaptic degeneration • Histotoxic hypoxia	• Surrounding chronic active lesions • Clustering preactive lesions • Tracking along axons (repair versus degeneration) • Oxidation products	• Nuclear/ mitochondrial DNA mutations • Clonal expansion and amplification • Decreased energy production and axonal degeneration • Amplification of oxidation	• Accumulation of reactive oxygen species (ROS) • Poor clearance with defective mitochondria • Microglial oxidative burst	• Direct demyelinating effects • Dysregulation of calcium homeostasis in axons and oligodendrocytes

الشكل(2-1): يوضح الشكل السابق مختلف الآليات المرضية التي قد تؤدي دوراً في تطور الشكل المترقي من التصلب اللويحي[4].

3-الأنماط السريرية:

يوجد في توصيف سير التصلب اللويحي تداخل بين ظاهرتين ألا وهما الهجمات والترقي. يمكن لهاتين الظاهرتين أن تتداخلا في مراحل مختلفة من المرض. يتكون التصنيف الحالي لسير الـMS من ثلاثة أطوار: الطور عالي الخطورة، الطور الهاجع الناكس والطور المترقي. يصل حوالي 80% من المرضى إلى الطور المترقي. ويُقسَّم كل طور من هذه الأطوار إلى فعال أو غير فعال[5].

- **الترقي والترقي الكاذب Progression and Pseudoprogression:**

الترقي بالتعريف هو التدهور المخاتل وغير العكوس في الوظيفة العصبية خلال سنوات الإصابة بالتصلب اللويحي. الآلية الإمراضية الرئيسية هي الخسارة المحورية المترقية.

الترقي الكاذب هو مصطلح مستخدم للدلالة على التدهور المخاتل التالي لعوامل مرتبطة بشكل غير مباشر أو غير مرتبطة إطلاقاً مع التصلب اللويحي. مثال على ذلك هو تدهور المشية لدى مريض MS تال لاعتلال الأعصاب المحيطية أو تطور داء باركنسون أو لآفة مفصلية تنكسية [5].

- **النمط الهاجع الناكس(RRMS):**

ويشكل حوالي 85% من مجمل حالات التصلب اللويحي، يتصف بهجمات مميزة تتطور خلال أيام لأسابيع (نادراً ساعات)، يليها غالباً تحسن تام على مدى أسابيع لأشهر. ويكون المريض ما بين الهجمات مستقراً من الناحية العصبية[2].

- **التصلب اللويحي المترقي الثانوي (SPMS):**

يبدأ هذا النمط دائماً بالشكل الهاجع الناكس (RRMS) وفي نقطة ما يتغير السير السريري حيث يعاني المريض من تدهور وظيفي غير مرتبط بالهجمات الحادة (التي بدورها قد تستمر أو تتوقف خلال طور الترقي). ينتج عن هذا النمط درجة أكبر من العجز العصبي الثابت مقارنةً مع RRMS. يقدر خطر الانتقال إلى الترقي الثانوي لدى مريض RRMS بحوالي 2% سنوياً، وهذا يعني أن الغالبية العظمى من مرضى RRMS سيدخلون في السير المترقي ثانوياً.[2]

- **التصلب اللويحي المترقي منذ البدء (PPMS):**

يشكل حوالي 15% من الحالات. لا يعاني هؤلاء المرضى من هجمات صريحة وإنما فقط من تدهور ثابت في الوظيفة منذ بدء الإصابة. ومقارنةً مع الشكل الهاجع الناكس الأشيع لدى النساء، يبدي النمط المترقي منذ البدء توزعاً أقرب إلى التساوي بين الجنسين، ويبدأ بعمر متقدم نسبياً (وسطياً حوالي 40 سنة) مع ترقٍ أسرع للعجز.[2]

- **الشكل المترقي الناكس (PRMS):**

يتداخل مع PPMS و SPMS ويشكل فقط حوالي 5% من المرضى. يبدي هؤلاء المرضى تدهوراً ثابتاً منذ البدء ولكن يعانون بالوقت ذاته من هجمات أحياناً تتراكب مع السير المترقي [2].

- **المتلازمة السريرية المعزولة CIS:**

يستخدم هذا المصطلح لتوصيف المرضى الذين يعانون من هجمة سريرية واحدة نموذجية للتصلب اللويحي(1).
وبحسب معايير التصلب اللويحي وفق الرنين المغناطيسي(MRI) 2016(MAGNIMS) ومعايير ماكدونالد 2017، يمكن للفعالية الشعاعية أن تحقق الافتراق الزماني والمكاني دون انتظار هجمة سريرية ثانية[5]

وبالتالي يمكن تشخيص (CIS) بعد هجمة وحيدة من أعراض عصبية بؤرية والتي يُفترض أنها تالية لحدثية التهابية مزيلة للميالين على مستوى الـCNS وذلك بعد التقييم المناسب. يجب أن تستمر الهجمة على الأقل 24ساعة ويرافقها عادةً آفات على الرنين المغناطيسي للدماغ، والتي بدورها تقترح احتمالاً للتصلب اللويحي.

قد لا يرافق التهاب العصب البصري والتهاب النخاع المستعرض الجزئي آفات على الزمن الثاني للرنين، إلا أنه من الأرجح ألا تكون معظم الحوادث البؤرية، مع رنين طبيعي أو غير نوعي، في سياق مزيل للميالين [6].

ويبقى السؤال الأهم دائماً عند تشخيص مثل هذه الحالات هو، متى يجب البدء بالعلاج المُعدل لسير المرض في هذه المرحلة من التشخيص؟

للإجابة على هذا السؤال، تم تصنيف مرضى المتلازمة السريرية المعزولة إلى مجموعات تبعاً لعوامل الخطورة الخاصة بتطور هجمات لاحقة.

الجدول(1-1): مجموعات الخطورة لهجمات جديدة لدى مرضى المتلازمة السريرية المعزولة والتصلب اللويحي الباكر [6] .

مجموعة الخطورة	النمط السريري	العلاج المعدل لسير المرض
منخفض الخطورة	المتلازمة السريرية المعزولة مع رنين دماغ طبيعي	لا يوجد استطباب
متوسط الخطورة	المتلازمة الشعاعية المعزولة مع خطورة أعلى مع إصابة النخاع الشوكي أو إيجابية الشرائط قليلة النسيلة التصلب اللويحي الهاجع الناكس دون هجمات أو آفات جديدة على الرنين خلال السنتين السابقتين	غير واضح
عالي الخطورة	CIS مع آفتين أو أكثر على الزمن الثاني بقطر 3ملم أو أكثر على رنين الدماغ، الخطورة أعلى لدى المدخنين، عمر أقل من 30 سنة ، انخفاض مستويات الفيتامين د	مستطب
خطورة عالية جداً	هجمة وحيدة ولكن يحقق معايير 2017 للMS وخطورة أعلى بوجود آفتين أو أكثر على رنين الدماغ CIS يليها فعالية جديدة على الرنين RRMS مع هجمتين أو أكثر خلال السنوات 3 السابقة (هجمات أو أفات جديدة على T2 أو آفات معززة)	مستطب

وبالتالي نستنتج من الجدول السابق أنه من غير المرجح أن يتلقى كل من مرضى CIS أو RRMS الفائدة المرجوة من العلاج المُعدل لسير المرض(Disease Modifying Therapy) في الحالات التالية: مرضى CIS مع رنين دماغ طبيعي، وربما أيضاً مرضى CIS أو RRMS مع غياب الدليل على فعالية المرض خلال السنتين السابقتين رغم عدم خضوعهم للعلاج المعدل.

وعلى الرغم من كون العلاج المُعدل لسير المرض (DMT) غير مُستطب لدى مرضى الCIS مع رنين دماغ طبيعي، إلا أنه من الضروري المراقبة سنوياً بالرنين لمدة 5سنوات للتأكد من استقرار الحالة. وتُطبق هذه التوصية أيضاً على مرضى التصلب اللويحي الهاجع الناكس مع غياب الفعالية السريرية أو الشعاعية[6] .

- **التصلب اللويحي الحميدBenign Multiple Sclerosis:**

يشير هذا النمط إلى مرضى التصلب اللويحي المحافظين على وظائف عصبية جيدة بعد 15سنة على الأقل من بدء الإصابة، وبذلك يُوضع هذا التشخيص دائماً بالطريق الراجع. لا يعاني حوالي 15% من مرضى الهجمة الوحيدة المزيلة للميالين من هجمات لاحقة، إلا أن التواتر الدقيق لهذا الشكل السليم من المرض غير معروف إما لكون العديد من المرضى لا يلجؤون إلى العناية الطبية أو تُفقد متابعتهم بعد الهجمة الأولى.[7]

- **التصلب اللويحي العنيفHighly-Aggressive Multiple Sclerosis:**

من الضروري الانتباه إلى عوامل الخطورة الخاصة بالتصلب اللويحي ذي السير العنيف لاختيار العلاج الأفضل المُعدل لسير المرض. وتُقسم هذه العوامل إلى عدة مجموعات وهي:

1- العوامل الديموغرافية: الذكور، عمر البدء بعد 40 سنة، العرق الأسود والتدخين.

2- العوامل السريرية: مواصفات الهجمات (التواتر، التحسن التالي للهجمة، العدد، طبيعة الهجمة والبدء متعدد البؤر)، العجز السريري

3- العوامل الشعاعية: الحِمل الشعاعي على الزمن الثاني (T2)، الآفات المُعززة، الضمور الدماغي....

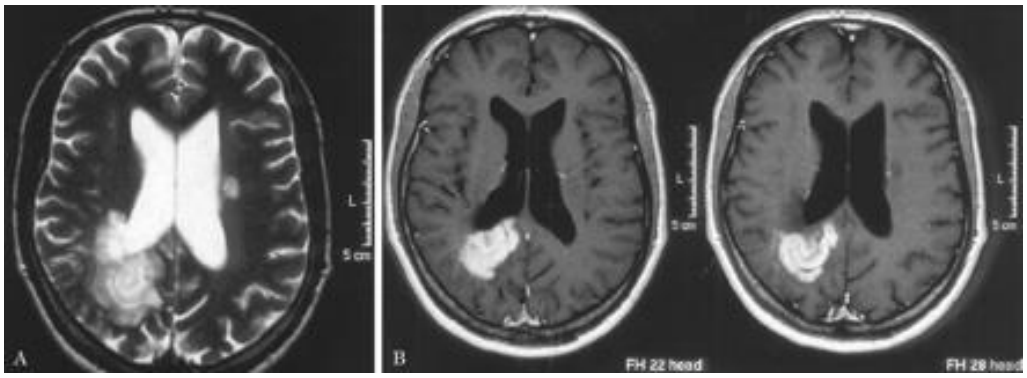
4- السائل الدماغي الشوكي: إيجابية الشرائط قليلة النسائل (OCBs).

5- المُشعرات الحيوية: السلاسل الخفيفة للخيوط العصبية Neurofilament light chain. [8]

- **<u>بعض الأنماط النادرة والخاصة:</u>**

- نمط بالو-المتراكز (Balo-concentric MS) :

يمتاز هذا الشكل بوجود دوائر متناوبة من زوال الميالين ثم إعادة تشكله. شعاعياً تبدو الآفات كحلقات متحدة المركز أو بشكل الدوامة. سريرياً، يعاني المرضى من تظاهرات التصلب اللويحي النموذجية إلاّ أنه قد تشاهد أعراض تعكس التأثير الكتلي لهذه الآفات كالصداع والخزل الشقي والحبسة الكلامية. أما عن الإنذار، فليس بالسوء الذي كان يُظن به في السابق، حيث قد تبدي العديد من الحالات تحسناً جيداً.[1]

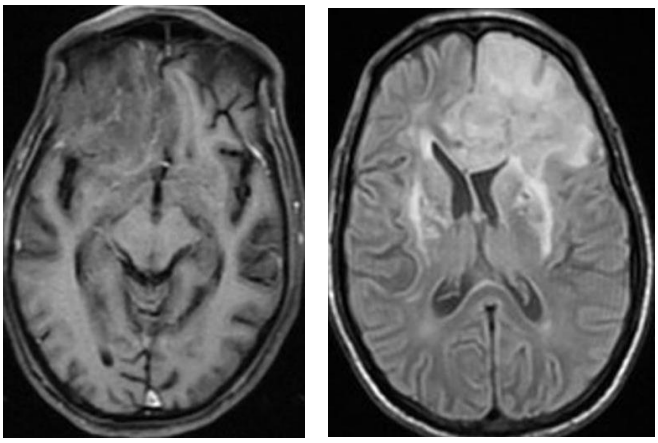


الشكل(3-1): مقاطع محورية على الزمن الثاني تبدي آفة كبيرة قفوية جدارية يمنى مع حلقات متناوبة متمركزة عالية وسوية الإشارة، توجد آفة صغيرة بيضوية في الجهة اليسرى. بعد حقن الغادولينيوم تبدي تعزيزاً واضحاً ومتزامناً للحلقات عالية الإشارة.[9]

- نموذج ماربرغ (Marburg MS):

يأخذ هذا الشكل سيراً مترقياً صاعقاً، تمتاز التظاهرات السريرية بكونها متعددة البؤر وتتضمن الاعتلال الدماغي والإصابة الحسية والحركية والاختلاجات والحبسة الكلامية. شعاعياً، توجد آفات كبيرة حادّة ثنائية

الجانب قد تُعزز جميعها بعد الحقن. في حال لم يُعالج فإن الإنذار سيئٌ جداً مع إمكانية الوفاة خلال سنة من بدء الأعراض. لذلك فهو يحتاج إلى علاج هجومي بالستيروئيدات وفُصادة البلازما، وكذلك أيضاً بالمثبطات المناعية.[1]

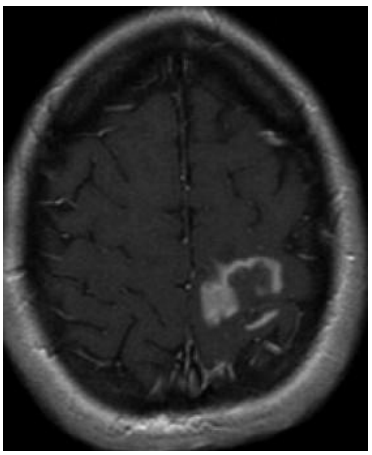


الشكل(4-1): آفة كبيرة جبهية يسرى مع تعزيز محيطي غير كامل وتأثير كتلي مرافق.[10]

- التصلب اللويحي الكتلي (Tumefactive MS) :

يمتاز بوجود آفات كبيرة (>2سم) من زوال الميالين الحاد المتواجد في إحدى نصفي الكرتين المخيتين وجذع الدماغ، ونادراً في النخاع الشوكي. قد يُشاهد هذا النمط كأول تظاهرة للمرض أو يتطور خلال سير التصلب اللويحي الهاجع الناكس. اعتماداً على حجم الآفة، قد يوجد تأثير كتلي هام مع ضغط على البطين الجانبي وانزياح للخط الناصف. تتراوح التظاهرات السريرية لدى هؤلاء المرضى من خفيفة إلى شديدة وقد تكون أحياناً غير نوعية وتعكس بشكل أكبر وجود آفة شاغلة لحيز مع أعراض متنوعة، كالاعتلال الدماغي والاختلاجات والخزل الشقي والإهمال، وغيرها من المتلازمات القشرية.

يعتمد التوجه نحو التشخيص على موقع الآفات، ووجود آفات أخرى وصفية أكثر للتصلب اللويحي، كالتعزيز الحلقي غير المكتمل(بشكل كلاسيكي تكون الحلقة مفتوحة باتجاه المادة الرمادية) ووجود تحدد للانتشار محيطي على متوالية الانتشار diffusion. في النهاية، قد تكون الخزعة ضرورية لوضع التشخيص الصحيح.[1]



الشكل(5-1): رنين مغناطيسي للدماغ مقطع محوري على الزمن الأول بعد الحقن يبدي كتلة داخل المحور تقيس حوالي 3 سم في الفص الجداري الأيسر مع تعزيز حلقي مفتوح موجه نحو القشر مع تأثير كتلي خفيف.[11]

4- التظاهرات السريرية:

يبدأ التقييم لتشخيص التصلب اللويحي بتحديد فيما إذا كانت التظاهرات السريرية للمريض نموذجية لزوال الميالين المرتبط بالMS. يوجد طيف واسع من الأعراض العصبية التي قد تُحرض تقييماً خاصاً بالتصلب اللويحي. وبشكل مُشابه، قد يعاني المرضى المؤكد تشخيصهم بالتصلب اللويحي من أعراض مزمنة وانتيابية كعقابيل لأذية الجملة العصبية المركزية. ومع ذلك يتطلب تشخيص التصلب اللويحي باستخدام المعايير التشخيصية الحالية، أولاً تحديد فيما إذا كانت التظاهرة السريرية تنتمي إلى واحد من المتلازمات النموذجية والتي تتضمن: التهاب العصب البصري

ومتلازمات جذع الدماغ (كشلل الحملقة ما بين النوى INO وألم مثلث التوائم) والمتلازمات المخيخية، والتهاب النخاع المستعرض.[12]

تعريف هجمة التصلب اللويحي:

وهي مرحلة سريرية وحيدة الطور تتطور فيها بشكل حاد أو تحت حاد مجموعة من الأعراض والعلامات الوصفية للتصلب اللويحي، والتي تعكس حدثية التهابية مزيلة للميالين بؤرية أو متعددة البؤر ضمن الجملة العصبية المركزية. سيرُ الهجمةِ عادةً لايقل عن 24 ساعة مع أو بدون تحسنٍ لاحقٍ وبغياب الترفع الحروري أو الإنتان. تتطور الأعراض نموذجياً، خلال ساعات إلى أيام لياليها تحسن تدريجي ومتفاوت خلال الأسابيع إلى الأشهر اللاحقة. يُعتبر البدء فوق الحاد أو التدريجي (أكثر من 12 أسبوع مثلاً) من التظاهرات غير الشائعة ويقترح تشاخيص تفريقية أخرى.[13]

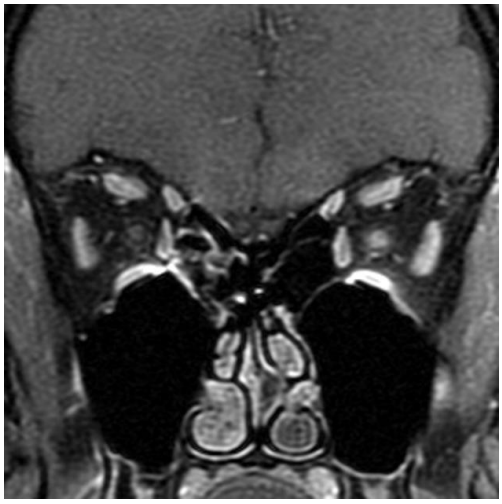
معظم الهجمات وحيدة الأعراض (71%) وتتضمن الإصابة الحسية (48%)، والهرمية(34%)، والبصرية (20%). قد يتغير نمط الهجمات خلال سير المرض، حيث تُسيطر الهجمات الحسية، البصرية وجذع الدماغ في المراحل المبكرة من المرض مقارنةً مع الهجمات المخيخية، والهرمية وإصابة المصرات(البولية/الشرجية) والتي تعد أشيع لاحقاً خلال تطور التصلب اللويحي. يوجد ميل لعودة ظهور الهجمات في المناطق المصابة سابقاً، ولكن عموماً لا يمكن التنبؤ بتوقيت وموقع الهجمات. يتناقص تواتر الهجمات مع تقدم العمر ومرور وقت على التشخيص. ووسطياً تميل النساء للإصابة بعدد أكبر من الهجمات خلال سير المرض.[13]

وسنعرض أبرز التظاهرات السريرية لهجمات التصلب اللويحي الوصفية:

- **التهاب العصب البصري (The Optic Neuritis):**

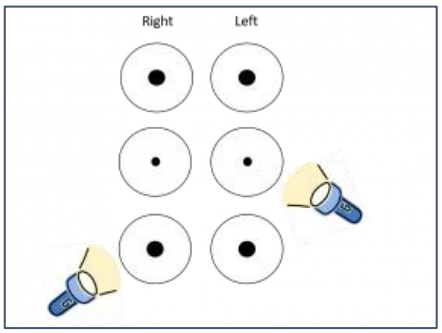
يُشاهد التهاب العصب البصري لدى حوالي 70% من مرضى التصلب اللويحي، ويكون أول تظاهرة للمرض لدى حوالي25% من الحالات[14]. يتظاهر عادةً بألم يسبق أو يرافق بدء الأعراض البصرية بنسبة حوالي 90%، إلا أن الألم عموماً يكون خفيف الشدة، ويتصف بكونه داخل كرة العين المصابة نفسها وغالباً ما يتفاقم بحركاتها، وقد ينتشر إلى المنطقة الجبهية. يُعزى هذا الألم إلى تمطط الغمد السحائي ما حول العصب البصري الملتهب والمتوذم، ويشاهد بشكل أشيع في سياق التهاب العصب البصري خلف المقلة الذي لايترافق مع تبدل في حليمة العصب البصري[15].

غالباً ما يكون اضطراب الرؤية مترقياً خلال فترة زمنية لا تتجاوز الأسبوع، أما التدهور على مدى أكثر من أسبوعين، فيجب أن يثير الشك بوجود تشخيص بديل. غالباً ما يكون قعر العين طبيعياً (في ثلثي الحالات)، ويُبدي وذمة حليمة عصب بصري بدرجات متفاوتة في الحالات المتبقية (35%) [16].

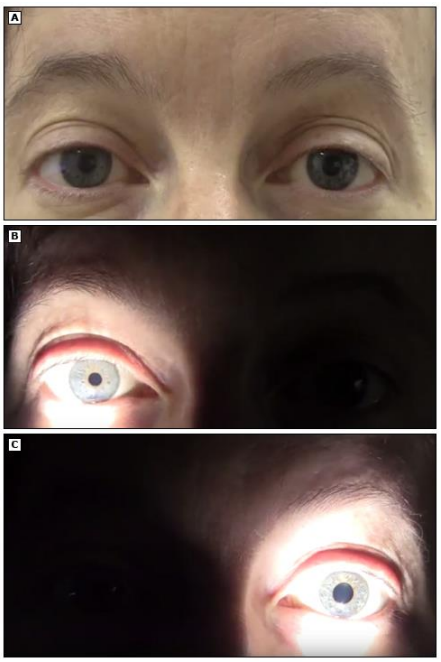


الشكل(6-1): التهاب عصب بصري أيسر على مقطع اكليلي للرنين المغناطيسي على الزمن الأول بعد حذف إشارة الشحم وحقن الغادولينيوم، يمكن ملاحظة التعزيز للعصب البصري.[17]

توجد علامةٌ سريريةٌ هامةٌ تُرافق التهاب العصب البصري خاصةً عندما يكون أحادي الجانب أو ثنائي الجانب بشكل غير متناظر ألا وهي عيب الحدقة الوارد النسبي (RAPD) والتي سيتم توضيحها من خلال الأشكال اللاحقة:



الشكل(7-1): اختبار الضوء المتأرجح يبدي RAPD أيمن. إضاءة العين اليسرى الطبيعية تسبب تقبض الحدقة في كلتا العينين، عند تأرجح الضوء بشكل سريع من العين اليمنى المصابة لليسرى السليمة تتوسع كلتا الحدقتين.[17]



الشكل(8-1): A في الضوء الساطع تتلقى كلتا العينين نفس كمية الضوء وسطياً، وبذلك تتقبض الحدقتان بالتساوي. (B) عند تسليط الضوء على العين السليمة تتقبض بشكل طبيعي، (C) عند تأرجح الضوء من العين السليمة إلى العين المصابة

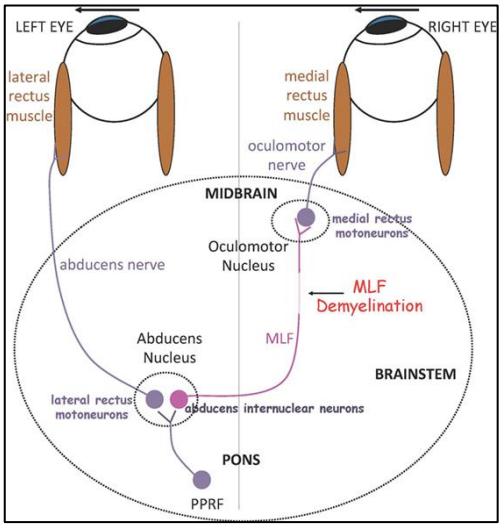
- **متلازمات جذع الدماغ :**

تتضمن التظاهرات الوصفية للتصلب اللويحي:

- شلل الحملقة ما بين النوى(INO)
- شلل العصب القحفي السادس
- علامات متعددة البؤر(مثال: خدر وجهي ودوار وفقد سمع)[12]

أما عن شلل الحملقة مابين النوى فينتج عن زوال الميالين مع أذية محورية في الفتيل الطولاني الأنسي(Medial Longitudinal Fasciculus) الواقع إما في الجسر(Pons) على الخط المتوسط (إلى الأمام من البطين الرابع) أو في الدماغ المتوسط (Midbrain) (إلى الأمام من المسال المخي). في هذه الحالة

تتأذى حركات العينين المتوافقة مع بطء في تقريب إحدى العينين خلال الحركات الأفقية مُترافق مع رأرأة في العين المُبعدة. وتكون الشكاية الرئيسية هي الشفع أو بشكل مُخاتل أكثر، تشوشاً في الرؤية خاصةً مع حركة الرأس. قد يترافق الـINO مع حوَل عامودي يُعرف بالانحراف التجانفي (Skew Deviation) مع كون العين الأعلى في جهة الإصابة.[19]



الشكل(9-1): يوضح مكان توضع زوال الميالين لدى مرضى INO.[20]

المتلازمة النخاعية:

أبرز مميزات المتلازمة النخاعية المشاهدة في سياق التصلب اللويحي هي:

1- تتطور الأعراض خلال ساعات لأيام

2- التهاب النخاع الجزئي

3- إصابة حسية صرفة

4- علامة ليرمت[1] **Lhermitte sign**

5- متلازمة براون سيكارد

6- التحسن العفوي[13]

5-تقييم العجز:

المُشعر الأشيع المُستخدم لتقييم العجز السريري هو مشعر حالة العجز الموسع

(Expanded Disability Status Scale) والذي يستخدم أرقاماً تتراوح بين الصفر عندما يكون الفحص سوياً وصولاً إلى قيمة 10 عندما تكون الوفاة ناتجة عن التصلب اللويحي. لدى معظم مرضى التصلب اللويحي توزع ثنائي القطب لقيم الEDSS، مع ذرى عند القيم 1 و6 (الحركة مع مساعدة بجهة واحدة). القيم من 4 فما فوق تعتمد بشكل كبير على قدرة المشي، أما تطور العتاهة، وفقد الرؤية، وضعف اليدين فقد تُغفل ملاحظتها من قبل هذه الوسيلة التقييمية عند بلوغها هذه القيم[1] .

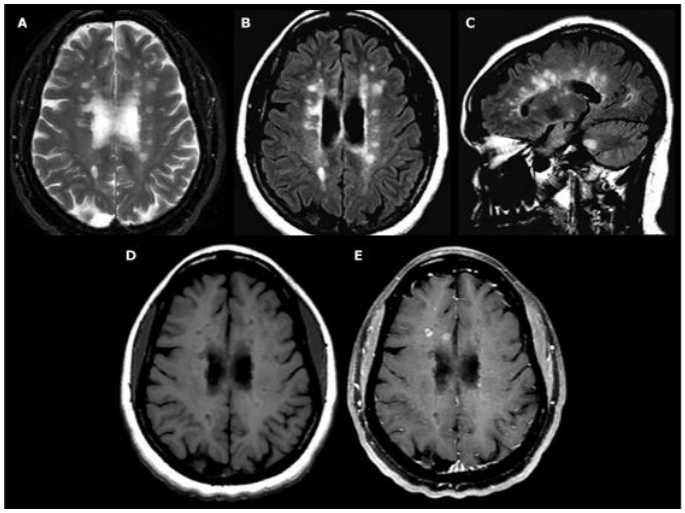
❖ الملحق (1): يتضمن تفصيل حساب مشعر العجز(EDSS).

[1] علامة ليرمت: إحساس يشبه الصعقة الكهربائية تتحرض بشكل خاص عند عطف العنق، تنتج عن زوال الميالين مع فرط الاستثارية الناتج على مستوى الأعمدة الظهرية من النخاع الشوكي.

6- التظاهرات الشعاعية:

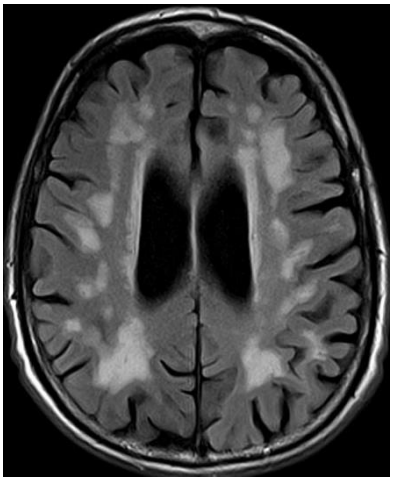
يشكل الرنين المغناطيسي الوسيلة التشخيصية الأهم لدعم تشخيص التصلب اللويحي. أفضل ما تُشاهد آفات المادة البيضاء الوصفية للتصلب اللويحي على متوالية الفلير (FLAIR) التي تقوم بتثبيط إشارة السائل الدماغي الشوكي (Cerebral Spinal Fluid) وبالتالي تزيد حساسية كشف الآفات المتوضعة حول البطينات. تميل الآفات النموذجية بيضوية الشكل للتوضع حول البطينات ومجاورة للقشر(Juxtacortical)[21].

تتصف اللويحات المتواجدة في المادة البيضاء العميقة بكونها خطية، مدورة، أو بيضوية عمودية على البطينات الجانبية. يتواجد حوالي 50-90% من الآفات ما فوق الخيمة في أو قرب السطح الثفني الحاجزي (The Calloso-septal Interface) وبالقرب من البطينات الجانبية والذي يعطي مظهر أصابع الداوسن "Dawson fingers" المتشعة خارجياً ابتداءً من البطينات الجانبية [22].



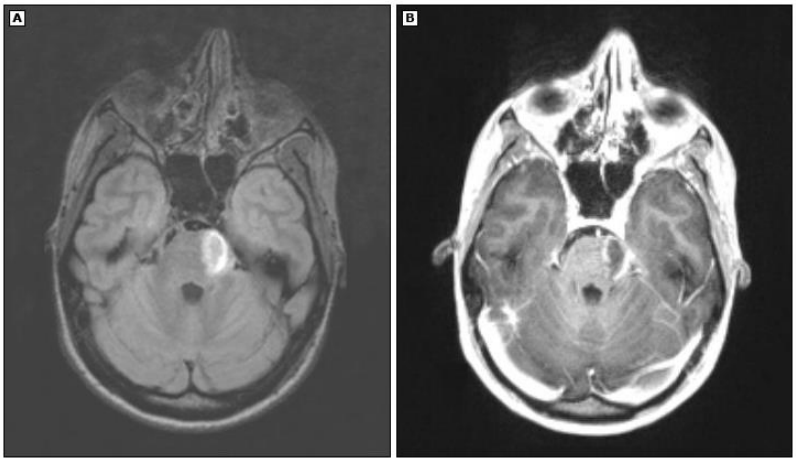
الشكل (10-1): مقاطع محورية على الزمن الثاني(A) والفلير(FLAIR) (B) تبدي آفات متعددة بيضوية الشكل عالية الإشارة تتماشى مع لويحات التصلب اللويحي. شكل بمقطع سهمي زمن الفلير (C) تبدي آفات متشعة من الجسم الثفني. المقطع المحوري(D) يبدي الزمن الأول بعد الحقن العديد حيث تظهر العديد من الآفات ناقصة الإشارة وتتماشى مع الفجوات السوداء(Black holes). الشكل (E) الزمن الأول بعد الحقن ومع حذف الشحم يبدي بعض اللويحات المعززة بشكل حلقي تتماشى مع لويحات فعالة [23].

بالمقابل، تشاهد الآفات الصغيرة الدائرية مرتفعة الإشارة على الزمن الثاني (T2) في المنطقة تحت القشرية (Subcortical) وتُعَدُّ وصفيَّةً للأذيات الوعائية الصغيرة أو الشقيقة [21].



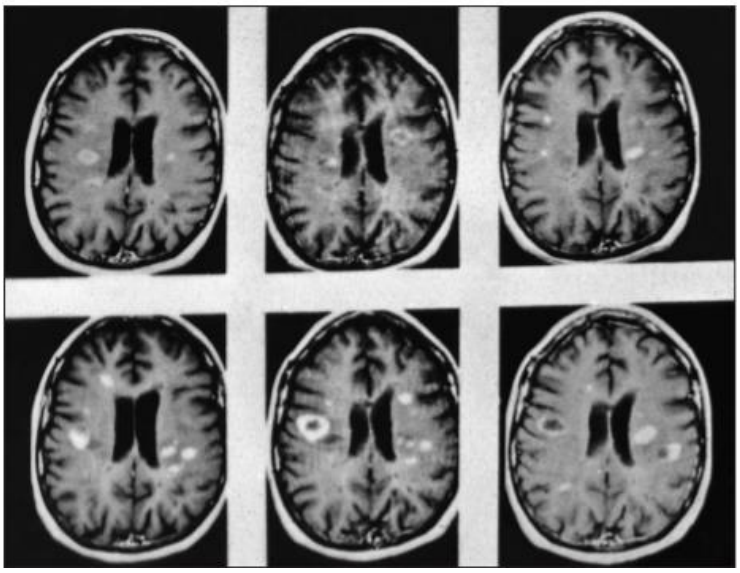
الشكل (11-1): آفات واسعة الانتشار في نصفي الكرتين المخيتين عالية الإشارة على الزمن الثاني T2، غير نوعية ولكنها تُرجِّح نقص التروية المزمن على مستوى الأوعية الصغيرة خاصةً لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني[24].

تتضمن مواقع آفات تحت الخيمة التي تعد نموذجية للتصلب اللويحي كل من المخيخ، السويقات المخيخية وجذع الدماغ. بخلاف آفات فوق الخيمة، فأفضل ما تُشاهد آفات الحفرة الخلفية باستخدام الزمن الثاني وذلك بسبب خوادع الجريان التي ترافق زمن الفلير[21].



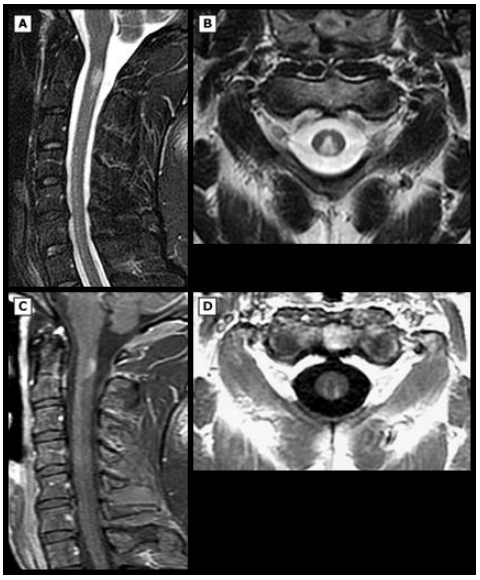
الشكل(12–1): مقاطع محورية بزمن الفلير تبدي آفة كبيرة مزيلة للنخاعين في القسم الأيسر من الجسر. يمكننا ملاحظة التعزيز المحيطي للآفة على الشكل المجاور التالي للحقن [23].

يُعد الرنين أداة مفيدة للتمييز بين آفات التصلب اللويحي الحادة، تحت الحادة والمزمنة. غالباً ما تُبدي الآفات الحادة (أقل من 12 أسبوع) تعزيزاً بعد حقن الغادولينيوم على الزمن الأول (T1) والذي يشير إلى وجود حدثية التهابية وتخرب للحاجز الوعائي الدماغي. تتضمن نماذج التعزيز كل من النمط الحلقي (بشكل حلقة غير مكتملة وبشكل أقل شيوعاً الحلقة المكتملة) أو النمط المتجانس أو التعزيز البقعي. عادةً ما يُرافق التعزيز الحلقي تخرب نسيجي هام[1].



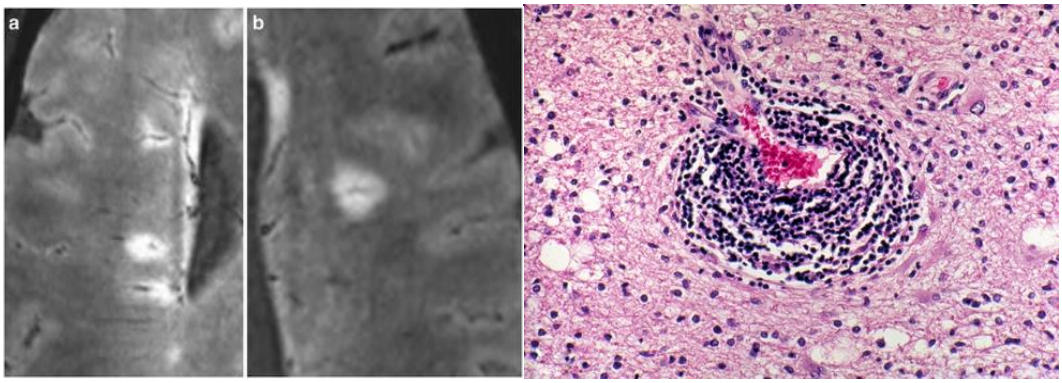
الشكل(13–1): صور رنين متتالية خلال 6 أشهر ابتداءً من اليسار الأعلى وانتهاءً في الصورة السفلية اليمنى لمريض يعاني من الشكل الهاجع الناكس. العديد من الآفات الجديدة المُعززة تظهر كل شهر وتتوقف عن التعزيز بعد حوالي شهر أو شهرين. بعض الآفات تُبدي تعزيزاً متجانس وأخرى ذات تعزيز حلقي[25].

يعاني أكثر من 90% من مرضى الـMS من آفات في النخاع الشوكي في مرحلة ما من سير المرض، ويبدي كذلك 30% من مرضى المتلازمة السريرية المعزولة (CIS) إصابة لاعرضية في النخاع الشوكي. أشيع مكان للإصابة هي النخاع الرقبي في مستوى الفقرة الرقبية الثانية أو الثالثة (C2 أو C3). تمتاز هذه الآفات بكونها قصيرة الشدفة (أي إنها تمتد على مسير أقل من شدفتين نخاعيتين متجاورتين) وغير متناظرة أيضاً. تُعَد الآفات منخفضة الإشارة على الزمن الأول أقل مشاهدة في النخاع الشوكي. كما أن إصابة النخاع أكثر إحداثاً للأعراض مقارنةً مع تلك التي تصيب الدماغ، وأخيراً يرتبط ضمور النخاع بشكل وثيق مع العجز العصبي[1].



الشكل(14−1): مقاطع سهمية (A) ومحورية(B) على الزمن الثاني تبدي بؤرة عالية الإشارة في الأعمدة الخلفية من النخاع الرقبي مستوى C2. المقطع (C) السهمي في الزمن الأول بعد الحقن والمحوري(D) تبدي تعزيزاً يتماشى مع لويحة فعالة.[21]

علامة الوريد المركزي (Central vein sign): تتماشى هذه العلامة مع لويحات نزع الميالين المحيطة بالوريدات والتي تفسر التوزع المميز لآفات التصلب اللويحي حول البطينات. لا تُعد علامة واسمة للتصلب اللويحي، ولكنها يمكن أن تفيد في تمييز MS عن مقلداته كالشقيقة وأمراض الأوعية الصغيرة وغيرها من اعتلالات الأوعية الالتهابية[24]. أفضل ما تُشاهد هذه العلامة على متوالية (Gradient echo T2*) (GRE) بالتشارك مع متوالية الفلير (FLAIR) والتي تُعرَف باسم (FLAIR*) وباستخدام جهاز رنين بقوة 3 تسلا [21].



الشكل(1-15): رنين مغناطيسي يوضح توضع الوريد ضمن مركز آفة مزيلة للميالين في سياق التصلب اللويحي والشكل المجاور له يوضح الارتباط التشريحي المرضي مع المنظر الشعاعي حيث يمكن ملاحظة تجمع اللمفاويات حول الوعاء الدموي[26].

7- الاستقصاءات التشخيصية:

أولاً الرنين المغناطيسي MRI :

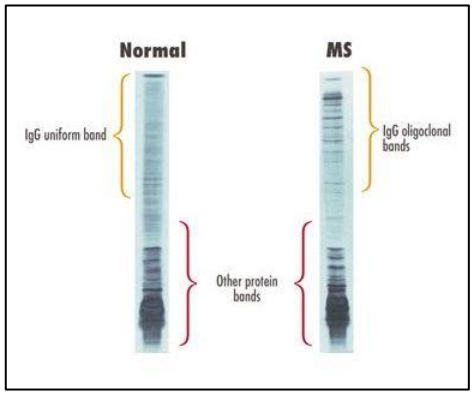
قد سبق تفصيله في القسم السابق.

ثانياً السائل الدماغي الشوكي CSF:

يكون السائل الدماغي الشوكي مضطرباً في 85 إلى 90% من مرضى التصلب اللويحي. يوجد بشكل نموذجي دليل على تصنيع داخل القراب (Intrathecal) للغلوبيولينات غاما (IgG) والمقاسة بارتفاع (IgG) الكلي، ارتفاع نسبة (IgG) (IgG Ratio)، أو وجود اثنين أو أكثر من الشرائط قليلة النسيلة[2] (Oligoclonal Bands) في الـCSF غير الموجودة في عينة مصل مسحوبة في نفس الوقت. إلا أن التصنيع داخل القراب للغلوبيولينات غاما غير نوعي للتصلب اللويحي، ويمكن أن يُشاهد في سياق الإنتانات كالسفلس والتهاب الدماغ الفيروسي وداء لايم[13].

[2] الشرائط قليلة النسيلة: يتم بشكل كامل تقريباً عزل الغلوبيولينات المناعية من السائل الدماغي الشوكي لدى الأفراد الأصحاء. نسبة الـIgG في الدم إلى الـCSF تصل بشكل طبيعي إلى 1:500 أو أكثر. قد يظهر ارتفاع الغلوبيولينات قليلة النسيلة في الـCSF في العديد من الأمراض التي تخرب الحاجز الوعائي الدماغي كالانتانات والأورام، أو يتم إنتاج هذه الشرائط داخل القراب كما هو الحال في التصلب اللويحي.

يكون ارتفاع الكريات البيضاء على حساب اللمفاويات[27] مع وجود أكثر من 5 كريات/ميكروليتر لدى حوالي 25% من المرضى. يكون عدد الخلايا عادةً أقل من 20 خلية/ميكروليتر، أما البروتين الكلي فيكون طبيعياً أو مرتفعاً بشكل خفيف. وفي حال كان تعداد الكريات البيضاء يفوق الـ 50 خلية/ميكرويتر، أو وجود خلايا متعددة أشكال النوى، أو ارتفاع البروتين ليتجاوز 100 ملغ/دل، فكل ذلك يجب أن يثير الشك لتشاخيص بديلة كالإنتانات أو أمراض الكولاجين الوعائية أو الأورام[23].

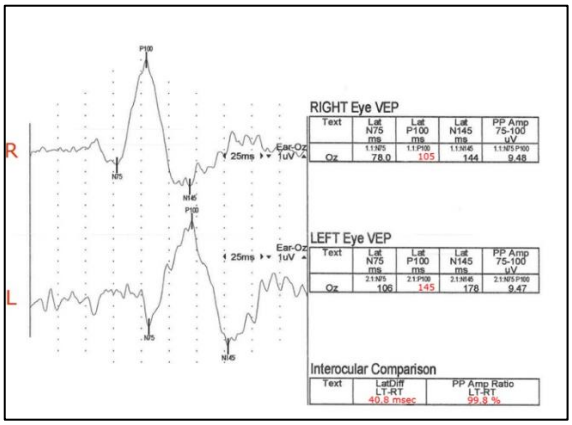


الشكل(16-1): يبدي رحلان الغلوبيولينات وحيدة النسيلة الطبيعي مقارنةً مع النتيجة التي تشاهد لدى مرضى التصلب اللويحي.[28]

ثالثاً الكمونات المُحرّضة Evoked Potentials (EPS):

وهي إشارات كهربائية من الجملة العصبية المركزية تتولد من التنبيه المحيطي لعضو حسي، تُعد مفيدة لكشف خلل وظيفي قد يكون خفياً. وإن تحري آفة تحت سريرية في موقع بعيد عن الخلل السريري الظاهر يدعم تعدد بؤر الإصابة في المرض (الافتراق المكاني). الكمونات المُحرّضة الأشيع هي الكمونات المُحرّضة البصرية Visual Evoked Potentials(VEPs)، الكمونات المُحرّضة الحسية الجسدية Somatosensory Evoked Potentials (SSEPs) والاستجابات المُحرّضة السمعية لجذع الدماغ Brainstem Auditory Evoked

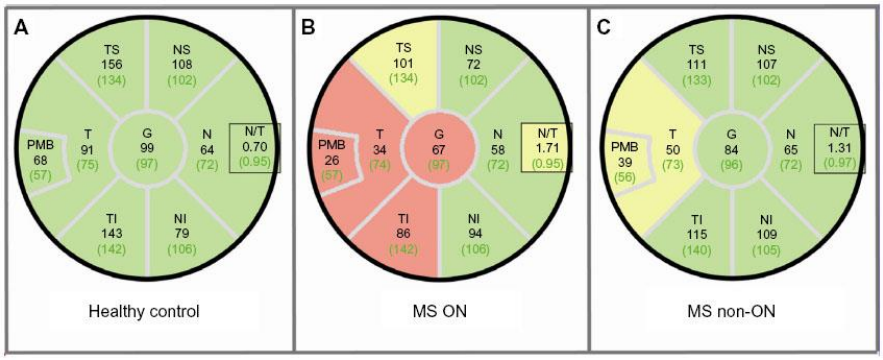
Responses(BAERs). وفي دراسة دور الـEPs في التصلب اللويحي، تبين أن الـVEPs بشكل أساسي مفيدة في تحديد زيادة خطر الـMS، حيث يُكشف تطاول زمن استثارة الموجة P100 لدى أكثر من 90% من حالات التهاب العصب البصري، حتى في تلك الحالات التي يُستعاد فيها النظر بشكل كامل[1].



الشكل(17-1): نموذج الـVEPs المعكوس مُسجَّل من سيدة بالغة تعاني من التهاب عصب بصري أحادي الجانب. تم تحديد الموجات N75, P100,N145 . العين اليمنى تبدي قيماً طبيعية. العين اليسرى ذات زمن استثارة أعظمي (Peak latency) بطيء بشكل هام[29].

رابعاً التصوير المقطعي للتماسك البصري Optic Coherence Tomography(OCT):

يمكن لهذا الإجراء أن يقيس سماكة طبقة الألياف العصبية التابعة للشبكية Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) باستخدام تقنية مشابهة للتصوير بالايكوغرافي، مع استخدام الضوء بدلاً من الصوت. طبقة الـRNLF مجردة من غمد الميالين وتحتوي على محاور تلتحم مع بعضها لتشكل العصب البصري. بالتالي يستخدم الـOCT لتقدير الأذية المحورية التالية لالتهاب العصب البصري، وبالتالي يوجد توافق بين درجة ضمور العصب البصري وترقق طبقة RNLF.[1]



الشكل(18-1): قيم سماكة الRNFL ماحول الحليمة في عدة حالات: (A) شخص طبيعي، (B) مريض MS مع قصة التهاب عصب بصري(ON) يبدي ترققاً في الأقسامG و T ، و (C) مريض MS دون قصة ON يبدي ترققاً بسيطاً في الربع الصدغي. الأرقام السوداء تشير إلى قيم السماكة للشخص، الأرقام الخضراء هي القيم الوسطية حسب العمر والجنس. الأرباع الملونة حسب الدلالات التالية: الأخضر للقيم بين المجال $5-95^{th}$ ، الأصفر بين $1-5^{th}$ والأحمر أقل من 1th.

الاختصارات: Gمعمم، NS أنفي علوي، NI أنفي سفلي، N/T نسبة أنفي–صدغي، TI صدغي سفلي، T صدغي، TS صدغي علوي، ON التهاب العصب البصري، PMB الحزمة الحليمية اللطخية.[30]

8- المعايير التشخيصية:

ابتداءً من معايير شوماخر Schumacher عام 1965، اعتمدت المعايير التشخيصية على خمس مبادئ لتأكيد تشخيص الـMS:

1- وجود متلازمة نموذجية لزوال الميالين المرتبط بالتصلب اللويحي

2- دليل موضوعي على إصابة الجملة العصبية المركزية (CNS)

3- إظهار الافتراق المكاني

4- إظهار الافتراق الزماني

5- عدم وجود تفسير آخر أفضل للموجودات

خلال السنوات العشرين الماضية، دعمت البيانات المتطورة ضرورة دمج الموجودات المخبرية والشعاعية مع التقييم السريري لتحقيق المبادئ السابقة. وبذلك طُرِح تعديل جديد لمعايير ماكدونالد McDonald عام 2017 لتحقيق هذه الغاية [12].

الجدول (2-1): ملخص معايير ماكدونالد 2017 لتشخيص التصلب اللويحي[31]

التظاهرة السريرية	المعايير الإضافية لوضع التشخيص
مريض يعاني من هجمة نموذجية أو CIS	
هجمتان أو أكثر مع دليل سريري على وجود آفتين أو أكثر أو هجمتان أو أكثر مع دليل سريري على وجود آفة واحدة ودليل واضح بالقصة المرضية لهجمة سابقة في مكان مختلف	لا حاجة لمعايير إضافية مع تحقق الافتراق المكاني(DIS) والزماني (DIT)
هجمتان أو أكثر مع دليل سريري على وجود آفة واحدة	تحقيق الافتراق المكاني من خلال أي مما يلي: 1.هجمة سريرية إضافية تصيب مكاناً مختلفاً من الجملة العصبية المركزية 2.آفة واحدة أو أكثر نموذجية للMS على الزمن الثاني T2 في مكانين أو أكثر مما يلي: حول البطينات، مجاورة للقشر أو قشرية، تحت الخيمة، النخاع الشوكي
هجمة واحدة مع دليل سريري على وجود آفتين أو أكثر	تحقيق الافتراق الزماني من خلال أي مما يلي: 1.هجمة سريرية إضافية 2.وجود متزامن لآفات معززة وغير معززة للحقن نموذجية للMS أو ظهور آفات جديدة على T2 أو معززة للحقن مقارنة مع رنين سابق (بغض النظر عن توقيت إجراء الرنين السابق) 3.إيجابية OCB

هجمة واحدة مع دليل سريري على وجود آفة واحدة	تحقيق الافتراق المكاني من خلال أي مما يلي: 1.هجمة سريرية إضافية تصيب مكاناً مختلفاً من الجملة العصبية المركزية 2. آفة واحدة أو أكثر نموذجية للـMS على الزمن الثاني T2 في مكانين أو أكثر مما يلي: حول البطينات، مجاورة للقشر أو قشرية، تحت الخيمة،النخاع الشوكي و الافتراق الزماني من خلال تحقيق أي مما يلي: 1.هجمة سريرية إضافية 2.وجود متزامن لآفات معززة وغير معززة للحقن نموذجية للـMS أو آفات جديدة على T2 أو معززة للحقن مقارنة مع رنين سابق (بغض النظر عن توقيت إجراء الرنين السابق) 3.إيجابية الـOCB في CSF

ملاحظة هامة: لا يجوز تطبيق معايير ماكدونالد لدى المرضى ذوي التظاهرات السريرية غير النموذجية لأن ذلك يترافق مع نقص الدقة التشخيصية.[12]

الجدول (3-1): معايير تشخيص التصلب اللويحي المترقي منذ البدء[31].

التظاهرة السريرية	المعايير الإضافية للتشخيص
سنة كاملة من المترقي (تحدد بشكل سابق أو لاحق)	**مع تحقيق على الأقل 2 مما يلي :** **آفة واحدة أو أكثر نموذجية لل MS على الزمن الثاني T2 في مكانين أو أكثر مما يلي:** **حول البطينات، مجاورة للقشر أو قشرية، تحت الخيمة** **2.آفتان أو أكثر في النخاع الشوكي** **3. إيجابية ال OCB في CSF**

المعايير الشعاعية للتصلب اللويحي وفق الرنين المغناطيسي[32]

Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis:

تحقق هذه المعايير التي نُشِرَت عام (2016) الافتراق المكاني من خلال تحري إصابة 2 على الأقل من أصل 5 من المناطق في الجملة العصبية المركزية:

حول البطينات: ≤3 آفات

قشرية–مجاورة للقشر: ≤1 آفة واحدة

النخاغ الشوكي: ≤1 آفة واحدة

العصب البصري: ≤1 آفة واحدة

أما الافتراق الزماني فيتحقق من خلال واحد من ممايلي:

1. آفة جديدة مقارنة مع رنين سابق (بغض النظر عن توقيت إجرائه):
   - عالية على الزمن الثاني و/أو معززة للغادولينيوم
2. وجود آفة معززة وآفة غير معززة عالية الإشارة على الزمن الثاني T2

ولا بدَّ من الإشارة إلى التعديل الأحدث لمعايير MAGNIMS والتي نشرت 20 آب (أغسطس) 2021 في مجلة (The Lancet) والتي ركزت على توصيات استخدام الرنين في تشخيص ومراقبة فعالية المرض وكذلك تحري فعالية العلاج.[33]

معايير بارخوف الشعاعية Barkhof imaging criteria [34]:

تفيد هذه المعايير في التنبؤ بتطور التصلب اللويحي لدى المرضى المتلازمة السريرية المعزولة (CIS)، لا تطبق بالمقابل هذه المعايير في حالات عدم الشك بالتصلب اللويحي (مثال الصداع المزمن) لأنها قد تقود إلى إيجابيات كاذبة.

تتحقق معايير بارخوف عند وجود 3 على الأقل ممايلي:

1. ≤ 1 آفة واحدة معززة للغادولينيوم أو ≤ 9 آفات عالية على T2
2. ≤ 1 آفة واحدة تحت الخيمة
3. ≤ 1 آفة واحدة مجاورة للقشر
4. ≤3 آفات حول البطينات

❖ آفة النخاع الشوكي يمكن أن تستبدل أي من آفات الدماغ السابقة.

9- التشخيص التفريقي:

في حال كان عمر المريض نموذجياً للتصلب اللويحي، مع تطور اثنتين أو أكثر من الهجمات على مستوى الجملة العصبية المركزية يليها تحسن جزئي، عندها يكون التشخيص التفريقي محدوداً نسبياً. أما في حال كانت التظاهرات السريرية غير نموذجية، أو كانت الهجمات وحيدة الطور، أو إذا حدث ترقٍ مستمر للعجز، ففي هذه الحالات السابقة كلها تطول قائمة التشخيص التفريقي. ففي حال كان المرض وحيد الطور مع أعراض تُعزى إلى إصابة

مكان واحد من الجملة العصبية المركزية، فهذا يولد تشخيصاً تفريقياً واسعاً يتضمن الأورام والحوادث الوعائية، والإنتانات، وهنا يقدم التقييم الشعاعي الصحيح المساعدة في توضيح الحالة.

يجب الانتباه بشكل خاص إلى تلك الحالات المترقية لنفي الأسباب القابلة للعلاج (كعوز فيتامين B12، آفات النخاع الانضغاطية، التشوهات الوعائية وغيرها) والأسباب الإنتانية (كالسفلس والـ HIV) والأمراض الوراثية (كحثول المادة البيضاء) [1].

من الأخطاء الشائعة التي تُرتكب في هذا السياق، هو التفسير الخاطئ للآفات المتعددة عالية الإشارة على الرنين على أنها مكافئة للتصلب اللويحي، حيث يجب أن تتوافق كل من الأعراض السريرية والتبدلات الشعاعية مع تشخيص الـ MS. فمن غير النادر مشاهدة عددٍ قليلٍ من آفات المادة البيضاء على الرنين خاصةً لدى المسنين وعلى نحو خاص أيضاً أولئك الذين يعانون من الشقيقة. كما أن العديد من التهابات الأوعية للـCNS كالذئبة الحمامية الجهازية (SLE)، داء جوغرن وغيرها، قد تنتج آفات متعددة مع أو بدون سير هاجع ناكس. دون أن ننسى كيف تم توصيف نمط مُقلد للتصلب شعاعياً يرافق طفرات جينات المتقدرات (كاعتلال العصب البصري لليبر (Leber´s Optic Neuropathy).[1]

ولنُبقِ دائماً في أذهاننا أن الأهم من التظاهرات الوصفية للتصلب اللويحي هي تلك التي تستدعي منا إعادة تقييم التشخيص **أي "الرايات الحمراء"**.[12]

بعض المظاهر التي توجه لاحتمالية وجود مرض آخر :

1- قصة عائلية إيجابية لمرض عصبي

2- سوية نخاعية محددة بشكل واضح مع غياب الإصابة فوق مستوى الثقبة الكبرى

3- ألم ظهري صريح مستمر

4- أعراض وعلامات تُعزى إلى مكان تشريحي واحد

5- المرضى فوق عمر 60 سنة أو أقل من 15 سنة عند بدء الإصابة

6- المرض المترقي.

10-العلاجات المتوفرة:

أولاً علاج الهجمة الحادة:

من المعروف أن معظم هجمات التصلب اللويحي يليها درجة من التحسن العفوي دون تطبيق علاج موجَه. دعمت العديد من الدراسات دور كل من الستيروئيدات القشرية والهرمون القشري الكظري(ACTH) وفُصادة البلازما. إلا أن هذه التجارب السريرية أكدت أن هذه العلاجات تسرع الشفاء على المدى القصير، إلا أنّها قد لا تغير النتائج على المدى البعيد فيما يخص درجة العجز العصبي، ومع ذلك يبقى علاج الهجمة هاماً فيما يخص تخفيف معاناة المريض.[35]

ثانياً العلاج المُعدل لسير المرض Disease Modifying Therapy:

التطور الأكبر في تدبير التصلب اللويحي كان بإدخال طيف واسع من العلاجات لمنع تطور المرض. يمكن تصنيف العلاجات المُعدِّلة لسير المرض إما بحسب طريقة الإعطاء، وإما باعتبارها خطاً أولاً أو ثانياً في التدبير.

تتضمن أدوية الخط الأول الموافَق عليها كل من الأدوية التي تُعطى حقناً والأدوية الفموية. قد يتم البدء مع بعض المرضى وبحسب التظاهرات السريرية بأدوية الخط الثاني.

منذ عام 1993 بدأ توفر أدوية الحقن والتي تتضمن الأشكال المختلفة من الانترفيرون بيتا Interferon (Beta) وشكلين من الغلاتيرامير أسيتات (Glatiramer acetate). يمتاز كل من الانترفيرون بيتا والغلاتيرامير بأمان استخدامهما على المدى الطويل، حيث لم تُسجَّل مخاطر هامة من تطبيقهما. بالمقابل فمن أهم مساوئهما هي الفعالية الضعيفة نسبياً، وأن طريقة التطبيق بالحقن تجعل تحملهما والالتزام بهما من قبل المريض محدودة.

- كما أشرنا يوجد طيف واسع من الأدوية وسيتم عرضها بشكل موجز في الملحق (2) من الرسالة.[8]

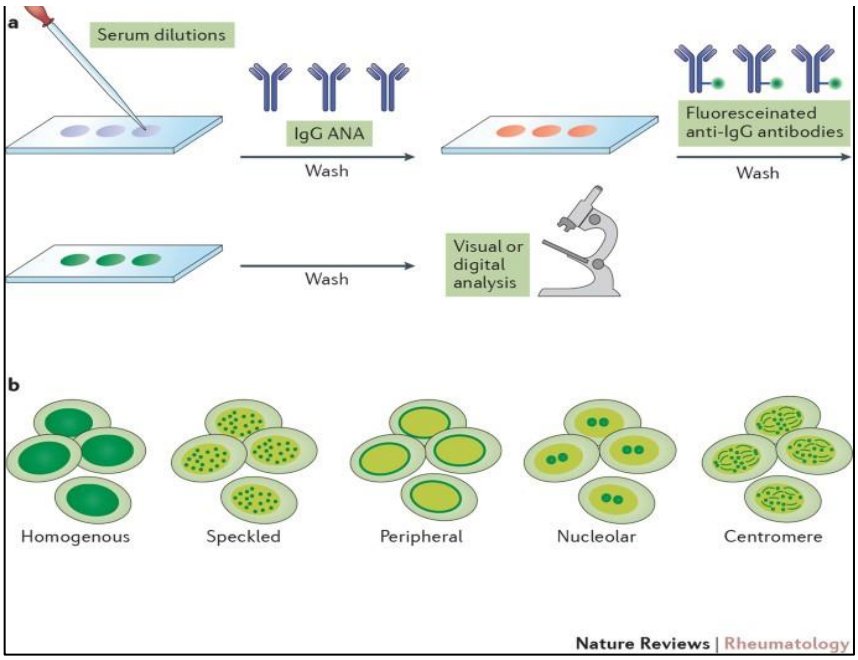
الفصل الثاني: الأضداد المضادة للنوى

1.طرق معايرة الأضداد المضادة للنوى:

على مدى خمسين عاماً كان التألق المناعي غير المباشر (Indirect Immunofluorescence) التقنية الأساسية المُتبعة لتحري الأضداد المضادة للنوى. لقد تطورت هذه التقنية لتأمين وسيلة أسرع وأكثر حساسية من الطريقة الأقدم المعروفة باسم "خلية الذئبة الحمامية" (Lupus Erythematosus (LE) cell). في اختبار LE Cell النادر إجراؤه حالياً، تؤخذ عينة من دم المريض وتُزرع ثم تُمدد على شريحة زجاجية للتلوين بتلوين رايت. ينتج عن عملية الارتباط مابين الأضداد الذاتية ومستضداتها ارتكاس فرط تحسس مع تخرب نوى الخلايا وتشكل للاندخالات. تنتج خلايا LE من تشكل اندخالات داخل سيتوبلاسمية تدفع النواة المتنكسة للكريات البيضاء من زمرة العدلات للمحيط، ويسهل وجود أضداد الـIgG المرتبطة والمتممة عملية البلعمة من قبل العدلات.[36]

وبالتالي حالياً فإنَّ الاختبار التقليدي للـANA هو التألق المناعي غير المباشر(Indirect Immunofluorescence) لارتباط المصل بنوى الخلايا Hep−2، تمتاز هذه الخلايا بنوى ذات حجم كبير تجعل من السهل رؤية نماذج التلوين. يُضاف إلى ذلك، أن هذه الخلايا تحتوي تقريباً على جميع المستضدات الذاتية الهامة سريرياً، مما يجعلها مثالية لتحري الأضداد الذاتية الموافقة. في حال تحري التألق على تمديد واحد أو أكثر (غالباً 1:40 و1:160) يتم تمديد المصل على التتالي وإعادة فحصه. نصل إلى نهاية الاختبار عندما تُبدي أقل من نصف الخلايا تألقاً ظاهراً على الشريحة. يتم تحديد عيار الـANA عند التمديد الذي يسبق مباشرة هذه النقطة.

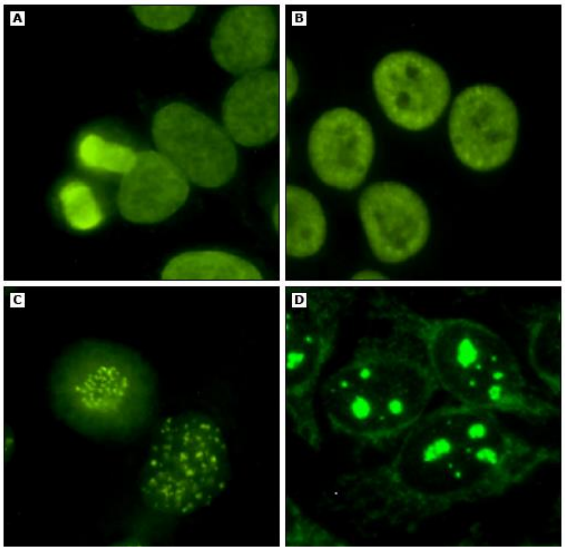
كلما كان التمديد أعلى كان التركيز و/أو ولوع الأضداد أعلى. وتُعطى النتيجة بأشكال مختلفة، فإما أن يُعطى العيار بحد ذاته أو تُذكر النتيجة كإيجابية، إيجابية بشدة وهكذا.[37]



الشكل (19–1): طريقة التألق المناعي غير المباشر لتحري الأضداد المضادة للنوى. يظهر في الأعلى شريحة مع خلايا مزروعة تم تعريضها لمصل ممدد، بعد عملية الغسيل لنزع الأضداد غير المرتبطة، يتم زرع الشريحة بكاشف متألق anti–IgG. تتم إعادة الغسيل مرة ثانية وتحري التألق بالمجهر وتحري نموذج التألق. لتحري إيجابية العينة، يتم تحري التمديد الذي مايزال يبدي تألقاً. يعبر التمديد النهائي عن العيار الكمي للANA. القسم السفلي من الشكل يبدي نماذج التلوين الأشيع والتي تميل للترافق مع بعض الأمراض دون غيرها. في بعض المصول يمكن أن تتواجد الANA بمزيج متفاوت، فاعتماداً على التمديد النسبي قد يشاهد أكثر من نموذج. على سبيل المثال قد يتصف المصل بوجود تمديد 1:640 متجانس و 1:2,560 مبقع. [36]

2. أهمية نماذج التلوين للـANA:

قد تضيف بعض المخابر إلى نتيجة الـANA نموذج التلوين المُنتج من قبل مصل المريض. تتضمن نماذج التلوين النووي: المتجانس، المبقع، المركزي، والنويي. [37]



الشكل(20-2): في النموذج المتجانس(A) تتلون كامل النواة بشكل متجانس. كما أن الصبغيات في الصفيحة الكردوسية(metaphase plate) تتلون أيضاً. في النموذج المبقع (B) تشاهد نقط من التألق الصغيرة المتشابهة على كامل النواة. يتظاهر النوذج المركزي(C) بوجود 30 إلى 60 نقطة موزعة على كامل النوى للخلايا المتبقية. تتوضع شيع

لدى مرضى داء النسيج الضام المختلط هو النووي المبقع والمنتج من قبل أضداد موجهة نحو مستضد U1RNP.

أما في حالات الصلابة الجهازية المحدودة، فإن التلوين المركزي النووي هو المسيطر، في حين يُبدي مصل المرضى المصابين بالصلابة الجهازية المنتشرة النموذج النووي المبقع أو النويي. أما في متلازمة جوغرن، فيكون النمط المتجانس أو المبقع. ويمكن مشاهدة كل من النموذج المنتشر، المبقع أو النويي في الذئبة الحمامية الجهازية.[37]

3. النتيجة المعتمدة لإيجابية أضداد الـANA:

عند تمديد الـANA إلى(1:40) 5-35% من الأصحاء وخاصة النساء تكون نتيجتهم إيجابية. وبحسب الدراسات فإن 32% من البالغين الأصحاء كان العيار إيجابياً بتمديد 1:40، 13% بتمديد(1:80) و5% بتمديد 1:160 وفقط 3% بعيار (1:320) وهذا يشير إلى أن الـANA الإيجابي بعيارات منخفضة غالباً ما يكون إيجابياً بشكل كاذب.[38]

ولكون اختبار التألق المناعي غير المباشر يحمل إمكانية الحصول على نتيجة إيجابية كاذبة فقد أوصى مجموعة من الخبراء العالميين أن يتم تحديد التمديد المسحي الأولي من قبل كل مختبر بالاعتماد على تقييم عدد كاف من مصول الأسوياء. ويجب اعتماد التمديد الذي يترافق مع نتيجة إيجابية لدى 5% من الأسوياء على أنه التمديد المثالي. إلا أن هذه التوصية لم تعتمد على نطاق واسع بعد.

التغيرات في مستويات الـANA لا تفيد كوسيلة لمراقبة فعالية المرض. لذلك فمن غير الموصى به إعادة اختبار الـANA عند إيجابيته لمرة واحدة. بخلاف ذلك فإن التغيرات في مستوى الأضداد الموجهة dsDNA قد تفيد في مراقبة فعالية SLE.[37]

4. طرق الطور الصلب Solid Phase Assay:

وهي مجموعة من الطرق طُورت لجعل كشف الأضداد الذاتية مجدياً بشكل أكبر. ومنها طريقة مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالأنزيم (ELISA). حالياً الطريقة المعتمدة في العديد من المخابر هي (ELISA) والتي تقيس

ارتباط مصل المريض بمزيج من المستضدات التي قد تمثل أو لا تمثل كامل المستضدات خلايا Hep-2، ورغم أنها تعطي انطباعاً بالدقة (تعطي التركيز الحقيقي للأضداد) إلا أنها لا تشكل تقدماً كبيراً على الأقل في الوقت الحالي.[37]

5. أهمية إيجابية اختبار الأضداد المضادة للنوى:

كما أشرنا سابقاً، يوجد خلاف حول التمديد الأمثل الواجب استخدامه لتحري وجود الأضداد المضادة للنوى. في دراسة كبيرة متعددة المراكز لمتطوعين أسوياء بين عمر 20 و60 سنة، تمكنا من كشف الـANA لدى32% و 5% من المصول بتمديدات 1:40 و 1:160 على التوالي. في ذات الدراسة، تم تحديد انتشار الـANA لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية، التصلب الجهازي ومتلازمة جوغرن بتمديدات 1:40 لدى 97, 100, 84 % من مرضى الSLE، التصلب الجهازي ومتلازمة جوغرن على التوالي . وبتمديد 1:160، كانت حساسية كشف الـANA أقل بنسبة 95, 87, 74 % على التوالي. وبناءً على هذه النتائج اقترح الباحثون تحديد إيجابية اختبار ANA عند تمديد 1:40، وذلك للسماح بكشف أكبر عدد ممكن من المرضى المصابين بالأمراض المناعية الذاتية المترافقة مع ANA.

للأسف، سبب هذا الاقتراح بعض الإرباك للأطباء السريريين، وذلك بسبب الانتشار المرتفع للـANA بعيارات منخفضة لدى الأصحاء، ففي حال افترضنا أن انتشار الأمراض إيجابية ANA في عموم المجتمع حوالي

1%، فمن الواضح أن معظم الأفراد مع ANA إيجابي بتمديد 1:40 (حوالي 30% من الأصحاء) لديهم إيجابية كاذبة.[37]

6. المحددات السريرية لمعايرة الـANA:

كلما ارتفعت احتمالية وجود مرض مناعي ذاتي لدى مريض ما، زادت فرصة أضداد ANA في المساعدة بوضع التشخيص. كمثال، في حال وجود دليل سريري على وجود الذئبة الحمامية الجهازية (حساسية للضياء، انصباب جنب....)، الصلابة الجهازية (ظاهرة رينو، تبدلات جلدية...) أو متلازمة جوغرن (جفاف العينين والفم غير المفسر)، في الحالات السابقة غالباً ما ستكون نتيجة الـANA مفيدة. وبالمقابل، في حال تم طلب الأضداد بشكل أقل تحديداً، فإن غالبية النتائج الإيجابية ستعبر عن إيجابية كاذبة وقد تشتت الطبيب عن التشخيص الصحيح.[37]

الجدول(4-1): يبين الجدول التالي مجموعة من الأمراض التي تترافق مع إيجابية أضداد ANA بنسب متفاوتة.[37]

	النسبة المئوية للحالات إيجابية ANA
الأمراض المناعية الذاتية الجهازية	
الذئبة الحمامية الجهازية SLE(فعالة)	%100-98
SLE (هوادة)	%90
الصلابة الجلدية	%95
التهاب المفاصل الروماتيزمي	%45
متلازمة جوغرن	%60
أمراض النسيج الضام المختلط	%100
الذئبة الحمامية المحرضة دوائياً	%95-80
ظاهرة رينو	%40
التهاب العضلات العديد/ التهاب الجلد والعضلات	%35

التهاب المفاصل مجهول السبب لدى اليافعين	15-40%
الأمراض المناعية الذاتية النوعية للعضو	
التهاب الدرق هاشيموتو	50%
داء غريف	50%
التهاب الكبد المناعي الذاتي	70%
التشمع الصفراوي البدئي	50-70%
الأمراض الإنتانية	
الفيروسية	
EBV	
HIV	
HCV	
PARVOVIRUS 19	
الجرثومية	
التهاب الشغاف الجرثومي تحت الحاد	
السفلس	
الخباثات	
الأدواء اللمفاوية التكاثرية	
المتلازمات نظيرة الورمية	
متفرقات	
أدواء الأمعاء الالتهابية	
التليف الرئوي الخلالي	

ولا بد من الإشارة إلى أن المشكلة الأكثر تواتراً التي يمكن مواجهتها، هي أن العديد من المرضى قد يتظاهرون بأعراض متشابهة وغامضة والتي تتضمن الألم العضلي الهيكلي والتعب. وأن الكثير من الأطباء يستخدم اختبار الـANA كمساعد للقصة والفحص السريري لتمييز المرضى ذوي الأمراض المناعية

الذاتية من أولئك الذين يعانون من أمراض أخرى. ولكن إذا كان استخدام الـANA بهذه الطريقة مناسباً أم لا، فهو أمرٌ مختلف عليه.[37]

الإطار الثاني الدراسة العملية:

أولاً: منهجية البحث الإحصائية المتعلقة بالاستبيان

3-1-1- مجتمع البحث:

ضمّ مجتمع البحث جميع الفئات العمرية في المجتمع وفق شرائح مختلفة من مرضى التصلب اللويحي من الجنسين (الذكور والإناث).

حيث تراوحت أعمار المرضى في هذه البحث من: (13) سنة إلى (60) سنة.

وتم تقسيم مجتمع البحث إلى ثلاثة مستويات عمرية وفق التصنيف الديموغرافي النوعي:

- المستوى الأولى (من 13 سنة إلى 39 سنة): وهو المستوى الذي يمثل فئة الأطفال والشباب في المجتمع.
- المستوى الثاني (من 40 سنة إلى 59 سنة): وهو المستوى الذي يمثل متوسطي السن في المجتمع.
- المستوى الثالث (من 60 سنة إلى 90 سنة): وهو المستوى الذي يمثل كبار السن في المجتمع.

3-1-2- حساب حجم عينة البحث:

تمّ تحديد حجم العينة في دراستنا الطبية وفق المعادلات الرياضية القائمة على المناقشتين العلميتين التاليتين:

1- المناقشة الأولى (مجتمع البحث معلوم):

يمكن حساب حجم العينة وفق معادلة ستيفن ثامبسون (Steven Thompson equation):

$$n \geq \frac{N \times \sigma^2}{[[(N-1) \times (d^2 \div z^2)] + \sigma^2}$$

حيث:

n: حجم العينة المُراد دراستها ، N: حجم المجتمع.

Z: القيمة المعيارية عند مستوى ثقة معين والذي يقابل مستوى دلالة معين.

σ^2: مقدار التباين في المجتمع، و يكون: $\sigma^2 = p\ (1 - p)$

(probability) p: الاحتمالية، وتمثل درجة الاختلاف بين مفردات المجتمع الإحصائي.

d: نسبة الخطأ المعياري التقديري المسموح بارتكابه من قبل الباحث.

ولكن...

بما أن المجتمع غير معلوم، أي لا توجد أية بيانات دقيقة أو إحصاءات ثابتة صادرة عن وزارة الصحة أو المكتب المركزي للإحصاء التابع لرئاسة مجلس الوزراء لأعداد مرضى التصلب اللويحي في سورية، لذا: فلن يتم الاعتماد على معادلة ستيفن ثامبسون في هذه المناقشة العلمية الأولى.

2- المناقشة الثانية (مجتمع البحث غير معلوم):

يمكن حساب حجم العينة لمجتمع إحصائي غير معلوم وفق المعادلة الرياضية التالية:

$$n \geq \frac{z^2 \times \sigma^2}{d^2} = \frac{z^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

1- نأخذ مستوى ثقة عالياً = (95 %) ، وبالتالي يكون مستوى الدلالة: (5 % =).

ومن جداول التوزيع الطبيعي المعياري نستنتج أن: ($z_{value} = z_{\alpha/2} = 1.96$)

2- نأخذ الاحتمالية (p) والتي تمثل درجة الاختلاف بين مفردات المجتمع الإحصائي بقيمة عالية ومنطقية، وذلك بعد الرجوع إلى بعض البيانات في وزارة الصحة، وكذلك بعد أخذ آراء الأساتذة الأطباء الأخصائيين بالأمراض العصبية والأساتذة المتخصصين في الإحصاء الطبي الحيوي، ونعتمد على أن نسبة الاحتمالية في البحث هي: (p = 2.5 %).

3- نأخذ نسبة صغيرة للخطأ المعياري التقديري المسموح بارتكابه من قبل الباحث، وتساوي (5 %).

$$n \geq \frac{(1.96)^2 \times (0.025)(0.975)}{(0.05)^2} = 37.4556 \simeq \mathbf{38}$$

أي: يجب أخذ (38) مريضاً على الأقل من أجل إنجاح هذه الدراسة.

وقد اختير حجم عينة يساوي **(40)**.

$$n = 40$$

أي: تم أخذ **(40)** مريضاً في دراستنا القائمة من أجل تقييم دراسة معدل انتشار إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) لدى مرضى التصلب اللويحي.

وكانت العينة موزعة على الشكل التالي

أولاً من حيث الجنس:

الذكور: 14 الإناث: 26

نسبة الذكور في عينة البحث: 35 % نسبة الإناث في عينة البحث: 65 %

جدول (1-2): أعداد الذكور والإناث في عينة البحث:

GENDER

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	M	14	35.0	35.0	35.0
	F	26	65.0	65.0	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

ثانياً من حيث أنماط التصلب اللويحي :

النمط الهاجع الناكس: 31 مريض النمط المترقي بشكل ثانوي: 8 مرضى نمط بالو المتراكز: مريض واحد

جدول (2-2): أعداد مرضى أنماط التصلب اللويحي (كل نمط على حدة):

Types of MS

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	RR	31	77.5	77.5	77.5
	SP	8	20.0	20.0	97.5
	BALO	1	2.5	2.5	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

ثالثاً من حيث توزع التظاهرات السريرية المراجعين بها تم وضعها ضمن ثلاث مجموعات بحسب شدة الإصابة:

المجموعة (1): حسية وعينية : 22 مريض المجموعة (2): حركية ونخاعية: 14 مريض

المجموعة (3): الحفرة الخلفية (جذع الدماغ و المخيخ): 4 مرضى

جدول (2-3): أعداد مرضى أنماط التصلب اللويحي بحسب التظاهرات السريرية:

CLINICAL MANIFESTATIONS

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	SENSORY+OCULAR	22	55.0	55.0	55.0
	MOTOR+SPINAL	14	35.0	35.0	90.0
	BRAINSTEM+CEREBELLAR	4	10.0	10.0	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

رابعاً: من حيث توزع إيجابية الأضداد المضادة للنوى في العينة المدروسة:

1:40: 15 مريض

1:80: 24 مريض

1:160: مريض واحد فقط

جدول (4-2): أعداد المرضى وفق المتغير الأضداد المضادة للنوى (ANA)

ANA

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1/40	15	37.5	37.5	37.5
	1/80	24	60.0	60.0	97.5
	1/160	1	2.5	2.5	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

الجدول (5-2): يلخص الخصائص الديموغرافية لمرضى التصلب اللويحي في البحث

المتغير	العدد	النسبة المئوية
الجنس		
ذكر	14	%35
أنثى	26	%65
نمط التصلب اللويحي		
الهاجع الناكس	31	%77.5
المترقي بشكل ثانوي	8	%20
المترقي منذ البدء	0	%0
بالو المتراكز	1	%2.5
التظاهرات السريرية		
حسية وعينية	22	%55
حركية ونخاعية	14	%35
الحفرة الخلفية(جذع الدماغ والمخيخ)	4	%10
الأضداد المضادة للنوى(ANA)		
1:40	15	%37.5
1:80	24	%60
1:160	1	%2.5

3-1-3- إعداد أداة البحث (الاستبيان):

قمنا بإعداد استبيان للدراسة الميدانية، حيث تعد الأداة الرئيسية الملائمة للدراسة الميدانية للحصول على البيانات والمعلومات، ومن ثم تفريغ إجابات الأشخاص.

حيث تعد عمليات المسح والتجارب من أكثر المصادر شيوعاً لرصد ظاهرة جديدة، من خلال تطبيق الاستبيانات على العينة العشوائية أو المقصودة التي تنتمي لهذا المجتمع.

وتم إعداد الاستبيان وتقسيمه إلى قسمين أساسيين:

- القسم الأول: يحوي المتغيرات الديموغرافية وبيانات المريض، وقد تضمّن:
  رقم الاستبيان والاسم والجنس والعمر والعمل والحالة الاجتماعية لكل مريض.
- القسم الثاني: يتكون من الأسئلة والنتائج الخاصة بمتغيرات البحث والمعطيات الطبية ذات الصلة.

ولقد قمنا باختيار الشكل المغلق في إعداد الاستبيان لهذه الظاهرة الطبية، اعتماداً على المقياس العالمي **(ليكرت الثلاثي)**.

3-1-4- إجراءات تطبيق البحث:

تم الإطلاع على دراسات طبية عالمية خاصة بموضوع دراستنا لاختبار أدوات البحث، وكذلك لإنشاء محتوى استبيان يتلاءم وموضوع دراستنا.

ثم تم التأكد من مدى ملاءمة أداة البحث للظاهرة المدروسة من خلال تطبيق الأداة ميدانياً على العينة، مع استشارة الأطباء الأخصائيين قبل بداية أي إجراء طبي أو تطبيق عملي.

3-1-5- محتوى استبيان البحث:

تم الاعتماد على استمارة البحث التالية:

الاستبيان الخاص بدراسة معدل انتشار إيجابية أضداد النوى (ANA) لدى مرضى التصلب اللويحي:	
المعلومات الديموغرافية	
اسم المريض:	الجنس
العمر:	السكن
الحالة الاجتماعية:	العمل
نمط التصلب اللويحي المشخص	
الهاجع الناكس	المترقي منذ البدء
المترقي بشكل ثانوي	المترقي الناكس
الموجودات السريرية	
التهاب العصب البصري	متلازمات جذع الدماغ
متلازمة نخاعية	تظاهرات حسية
تظاهرات حركية	تظاهرات مخيخية
درجة العجز حسب مشعر EDSS	
الموجودات الشعاعية على الرنين المغناطيسي	
رنين الدماغ	رنين النخاع الرقبي
رنين النخاع الظهري	
الكمونات البصرية المُحرضة	
الموجودات المخبرية	
1. بزل السائل الدماغي الشوكي: Oligoclonal bands/IGg Index	2. ANA antibodies
العلاج المطبق	

كما تم الاعتماد على الموافقة المستنيرة للمشاركين بالبحث وفق التالي:

نحن بصدد إجراء بحثٍ علميٍّ عن (دراسة معدل انتشار إيجابية الأضداد المضادة للنوى ANA لدى مرضى التصلب اللويحي) في مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق.

بناءً على ذلك ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك.

❖ **لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية:**

+سيتم الاطلاع على معلومات من ملفكم الطبي من قبل الأطباءو الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المشفى.

+لن يتم نشر أيّ معلوماتٍ متعلقةٍ بكم ذات طابعٍ شخصيٍّ.

+في حال الموافقة على الدخول في الدراسة ستتمّ متابعة حالتكم و استخدام المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة و سؤالكم عن بعض المعلومات إن لم تكن واردةً في الملف.

+إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير المرض خلال إقامتكم في المشفى، وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً في المشفى.

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

اسم المشترك وتوقيعه : **اسم الطبيب وتوقيعه:**

ثانياً: التحليل الإحصائي واختبار الفرضيات

3-2-1- المعالجة الإحصائية:

بعد إدخال البيانات في الحاسب، تمت معالجتها إحصائياً وتحويلها إلى معلومات، باستخدام برنامج:

الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS)

(Statistical Package for the Social Sciences)

IBM SPSS Statistics (Software Version: 24.0)

*** ترميز البيانات في برنامج (SPSS):**

تم ترميز البيانات والنتائج الخاصة على برنامج (SPSS) وفق ما يلي:

أ- AGE: المستوى الأول: تم ترميزه (1)، المستوى الثاني: تم ترميزه (2)، المستوى الثالث: تم ترميزه (3).

ب- ANA: المستوى الأول (1:40): تم ترميزه (1)، المستوى الثاني (1:80): تم ترميزه (2)، المستوى الثالث (1:160): تم ترميزه (3).

ج- EDSS: المستوى الأول Mild (0-1): تم ترميزه (1)، المستوى الثاني Moderate (2-4): تم ترميزه (2)، المستوى الثالث Severe (5-9): تم ترميزه (3).

د- TYPES MS: المستوى الأول (RR): تم ترميزه (1)، المستوى الثاني (SP): تم ترميزه (2)، المستوى الثالث (BALO): تم ترميزه (3). أما المستوى الرابع فهو (PP) ولم يوجد أي مريض له ضمن عينة البحث المدروسة.

هـ- CLINICAL MANIFESTATIONS: المستوى الأول (SENSORY+OCULAR): تم ترميزه (1)، المستوى الثاني (MOTOR+SPINAL): تم ترميزه (2)، المستوى الثالث (BRAINSTEM+CEREBELLAR): تم ترميزه (3).

3-2-2- صدق أداة البحث:

1- الصدق الظاهري (صدق المحكمين):

تم عرض الاستبيان في صورته الأولية على الأساتذة المشرفين المتخصصين، وطُلب منهم إبداء الرأي في نوعية وسائل وأدوات البحث المستخدمة، وكذلك وضوح استبيان البحث ومدى ملاءمته لقياس الغاية التي وضع من أجلها، وتم حذف وإضافة بعض العبارات للاستبيان من أجل الحصول على دراسة إحصائية ثابتة.

2- الصدق البنائي:

بعد التصميم النهائي لاستبيان البحث وبعد التأكد من الصدق الظاهري، قمنا بالدراسة الإحصائية في حساب معاملات الارتباط للتعرف على ما إذا كانت هناك علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين كل سؤال وسؤال، واستخدمنا (معامل سبيرمان ومعامل بيرسون) للتحقق من وجود علاقات ارتباط.

حيث إن كلاً من معامل سبيرمان ومعامل بيرسون:

يقيسان معاملات الارتباط (**r**) وشدة العلاقة الارتباطية بين الظواهر المختلفة (ظاهرتين أو أكثر، أو متغيرين أو أكثر)، لمعرفة ما إذا كان تغير أحدهما مرتبطاً بتغير الآخر.

فمعامل سبيرمان يقيس: العلاقة بين متغيرين على شكل رتب، وهو من المقاييس اللا معلمية.

أما معامل بيرسون فيقيس: العلاقة بين متغيرين عددين، وهو من المقاييس المعلمية.

ولقد اعتمدنا في دراستنا القائمة على (**معامل سبيرمان**).

ومن ثم تحليل الارتباط من أجل دراسة العلاقة بين متغيرين، والهدف الأساسي له هو تحديد درجة العلاقة بين المتغيرات.

من (0): لا يوجد ارتباط (No Correlation)

إلى (±1): ارتباط كامل (Perfect Correlation).

وتشير قيم معامل الارتباط التي تقترب من (±1) إلى وجود ارتباط قوي نسبياً.

أما تلك التي تقترب من الصفر (0) فتشير إلى ارتباط ضعيف نسبياً.

ويتطلب كل مستوى قياس أنواعاً مختلفة من الحسابات، وبالتالي فلكل من هذه المستويات اختبارات ارتباط مختلفة.

وتكون قيم معامل الارتباط محصورة في مجال مغلق: [-1 , +1].

بعد موازنة قيمة (Sig = p–value) من الجداول الناتجة في برنامج SPSS مع مستوى الدلالة (ألفا) ولتكن تساوي (**0.01** أو **0.05**)، وبعد اتخاذ القرار بوجود ارتباط بين المتغيرين المدروسين أم لا، فإذا وجدت دلالة إحصائية فإنه يوجد علاقة ارتباط، وبعدها نأخذ قيمة (r) كمعامل ارتباط، من أجل دراسة وتحديد نوعية الارتباط (طردي أو عكسي) وكذلك لتحديد درجة الارتباط (قوة الارتباط)، وذلك وفق البيان والجدول التالي:

بيان قيم معامل الارتباط:

جدول (6–2): قيم معامل الارتباط (r)

قيمة معامل الارتباط	نوع ودرجة الارتباط
(+1)	ارتباط طردي تام
من (+0.70) وحتى (+0.99)	ارتباط طردي قوي
من (+0.30) وحتى (+0.69)	ارتباط طردي متوسط
من (+0.01) وحتى (+0.29)	ارتباط طردي ضعيف
(0)	ارتباط منعدم
من (-0.01) وحتى (-0.29)	ارتباط عكسي ضعيف
من (-0.30) وحتى (-0.69)	ارتباط عكسي متوسط
من (-0.70) وحتى (-0.99)	ارتباط عكسي قوي
(-1)	ارتباط عكسي تام

3–2–3– حساب قيمة معامل الصدق والثبات (معامل ألفا – كرونباخ Cronbach's Alpha):

تم جمع استبيانات العينة لـ (**40**) مريضاً، وتفريغ البيانات وترميز المعاملات والمتغيرات المطلوبة في البحث.

جدول (7- 2): Reliability Statistics (Cronbach's Alpha)

Case Processing Summary

		N	%
Cases	Valid	40	81.6
	Excluded[a]	9	18.4
	Total	49	100.0

a. Listwise deletion based on all variables in the procedure.

Reliability Statistics

Cronbach's Alpha	N of Items
.661	6

Item-Total Statistics

	Scale Mean if Item Deleted	Scale Variance if Item Deleted	Corrected Item-Total Correlation	Cronbach's Alpha if Item Deleted
AGE	7.58	3.276	.467	.598
EDSS	7.10	2.656	.587	.535
ANA	7.15	4.233	-.091	.761
CLINICAL. MANIFESTATIONS	7.25	2.756	.490	.578
TYPES.MS	7.55	3.382	.381	.623
FAMILY.STATUS	7.38	2.907	.592	.546

يتبين من الجدول (**7-2**) أن قيمة معامل ألفا – كرونباخ للعينة كاملة (40 مريضاً) تساوي:

(0.661 = 66.1%)

وبالتالي: يمكن القول بأن هذا الاستبيان يتمتع بنسبة ثبات **(66.1 %)** استناداً لقيمة معامل ألفا – كرونباخ.

وهي نسبة أكبر من النسبة (60 %) التي تشير إلى صدق وثبات الاستبيانات المُعدّة لدراسة ظاهرة ما.

لذا: فإننا نستنتج أن الاستبيان الخاص بدراستنا الحالية يتمتع بصفتي **(الصدق والثبات)**.

(حيث إنَّ الصدق يساوي الجذر التربيعي لمعامل الثبات ألفا – كرونباخ).

وبالتالي يمكننا تعميم النتائج المستخلصة على المجتمع البحثي.

3-2-4- دراسة وتحليل علاقات الارتباط:

1- وضع الفرضيات الإحصائية:

نقوم بوضع الفرضيات التالية لدراسة الارتباط:

- لا يوجد ارتباط بين المتغيرين المدروسين: H0 **(فرضية العدم)**.
- يوجد ارتباط بين المتغيرين المدروسين: H1 **(الفرضية البديلة)**.

نرفض H0 $\Longrightarrow$ if $Sig \leq \alpha = 0.05$ (5 %)

نقبل H0 $\Longrightarrow$ if $Sig > \alpha = 0.05$ (5 %)

2- موازنة قيمة (Sig = p-value) من الجداول الناتجة في برنامج SPSS مع مستوى الدلالة (ألفا) ولتكن تساوي (**0.01** أو **0.05**)، ومن ثم نقوم باتخاذ القرار بوجود ارتباط بين المتغيرين المدروسين أم لا.

<u>ملاحظة</u>

1. $Sig = p\text{-value} > 0.05$ (5 %) ➔ Not Significant (لا توجد دلالة إحصائية)
2. $Sig = p\text{-value} \leq 0.05$ (5 %) ➔ Significant (توجد دلالة إحصائية)
3. $Sig = p\text{-value} \leq 0.01$ (1 %) ➔ Very Significant (توجد دلالة إحصائية كبيرة)

3- عند وجود دلالة إحصائية فإنه يوجد علاقة ارتباط وبالتالي تؤخذ قيمة (r) كمعامل ارتباط، من أجل تحديد نوع الارتباط (طردي أو عكسي)، وكذلك من أجل تحديد درجة الارتباط "قوة الارتباط".

3-2-5- اختبار فرضيات البحث:

<u>الفرضية الأولى:</u>

لا توجد علاقات ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) من جهة والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) وأنماط التصلب اللويحي (Types of MS) من جهة أخرى.

جدول (8-2): الارتباطات مابين الأضداد المضادة للنوى(ANA) والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي وأنماطه:

Nonparametric Correlations

Correlations

			AGE	FAMILY.STATUS	TYPES.MS	EDSS	CLINICAL.MANIFESTATIONS	ANA
Spearman's rho	AGE	Correlation Coefficient	1.000	.581**	.327*	.358*	.277	.070
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.039	.023	.083	.666
		N	40	40	40	40	40	40
	FAMILY.STATUS	Correlation Coefficient	.581**	1.000	.301	.496**	.537**	.109
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.059	.001	.000	.502
		N	40	40	40	40	40	40
	TYPES.MS	Correlation Coefficient	.327*	.301	1.000	.512**	.330*	-.220
		Sig. (2-tailed)	.039	.059	.	.001	.038	.172
		N	40	40	40	40	40	40
	EDSS	Correlation Coefficient	.358*	.496**	.512**	1.000	.608**	-.096
		Sig. (2-tailed)	.023	.001	.001	.	.000	.557
		N	40	40	40	40	40	40
	CLINICAL.MANIFESTATIONS	Correlation Coefficient	.277	.537**	.330*	.608**	1.000	-.145
		Sig. (2-tailed)	.083	.000	.038	.000	.	.371
		N	40	40	40	40	40	40
	ANA	Correlation Coefficient	.070	.109	-.220	-.096	-.145	1.000
		Sig. (2-tailed)	.666	.502	.172	.557	.371	.
		N	40	40	40	40	40	40

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

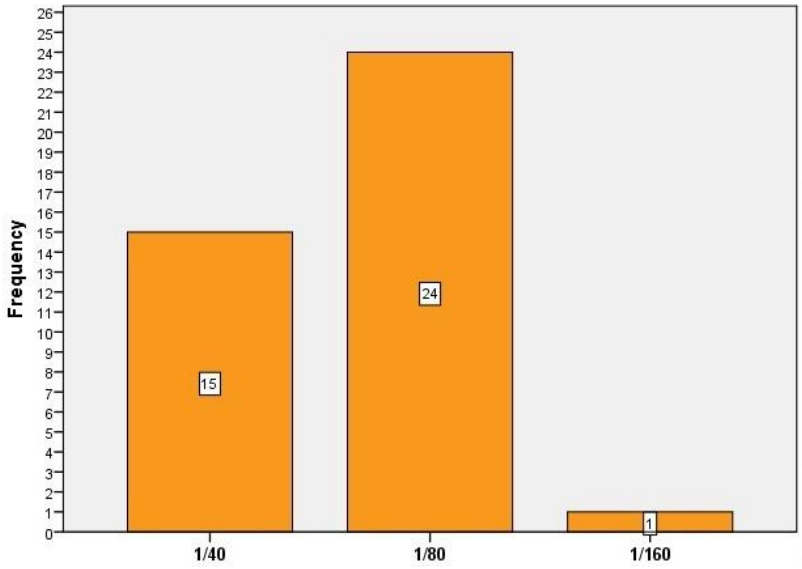
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

All Sig = Sig (ANA) & (Clinical Manifestations, Types of MS, EDSS, Age, Gender) = p-value > 0.05

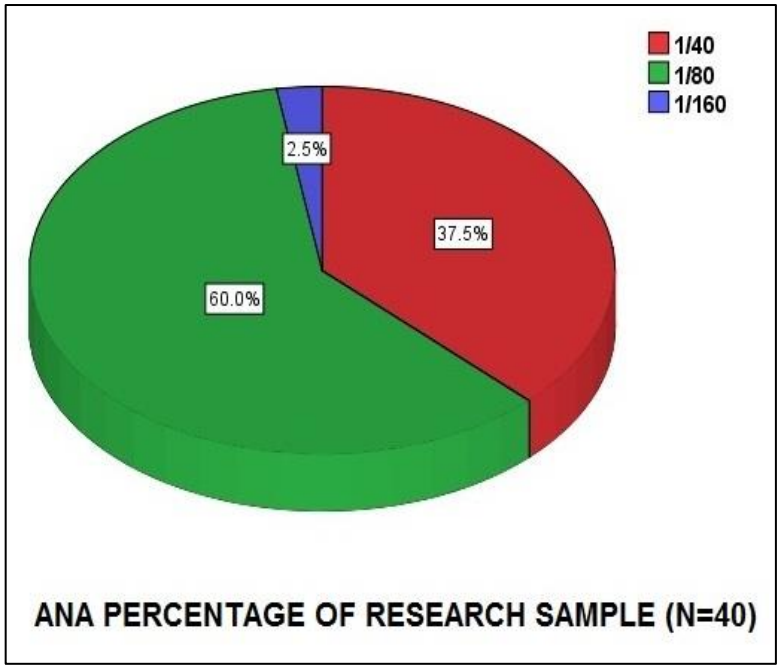
(Not Significant)

أي يمكن الاستنتاج بأنه:

لا توجد أية علاقات ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين المتغير التابع (Y) وهو: إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) من جهة والمتغيرات المستقلة (X1, X2, X3, X4, X5) وهي: التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) وأنماط التصلب اللويحي (Types of MS) ومقياس حالة العجز الموسع (EDSS) والعمر (Age) والجنس (Gender) من جهة أخرى.



الشكل(1): مخطط الأعمدة البيانية لتوزع أعداد المرضى وفق المتغير الأضداد المضادة للنوى (ANA).



الشكل(2): المخطط الدائري ثلاثي الأبعاد لنسب المرضى ذوي إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) ضمن عينة البحث.

الفرضية الثانية:

توجد علاقات ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مقياس حالة العجز الموسع (EDSS) من جهة والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) وأنماط التصلب اللويحي (Types of MS) من جهة أخرى.

جدول (9-2): الارتباطات ما بين مشعر العجز الموسع(EDSS) والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي وأنماطه.

Correlations

			TYPES.MS	CLINICAL. MANIFESTATIONS	EDSS
Spearman's rho	TYPES.MS	Correlation Coefficient	1.000	.330*	.512**
		Sig. (2-tailed)	.	.038	.001
		N	40	40	40
	CLINICAL. MANIFESTATIONS	Correlation Coefficient	.330*	1.000	.608**
		Sig. (2-tailed)	.038	.	.000
		N	40	40	40
	EDSS	Correlation Coefficient	.512**	.608**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.001	.000	.
		N	40	40	40

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

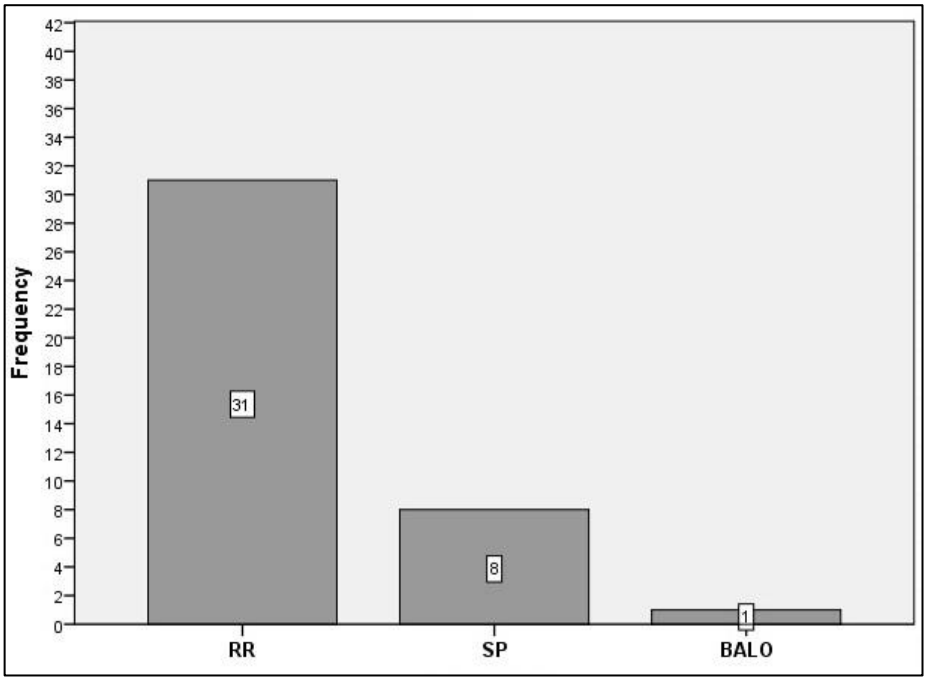
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

$Sig_{(EDSS\ \&\ Types\ of\ MS)} = p\text{-}value_2 = 0.001 < 0.01$ (Very Significant), $r_2 = 0.512 < 0.70$

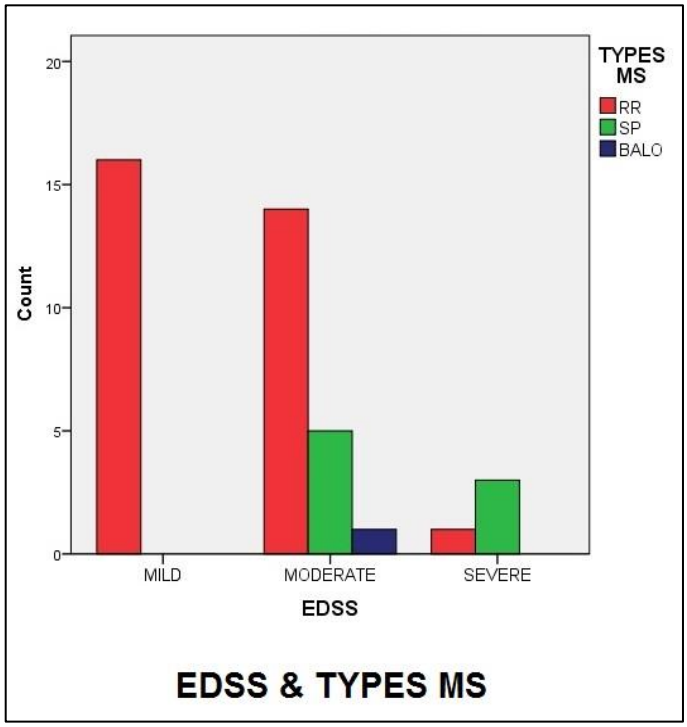
$Sig_{(EDSS\ \&\ Clinical\ Manifestations)} = p\text{-}value_3 = 0.000 < 0.01$ (Very Significant), $r_3 = 0.608 < 0.70$

أي يمكن الاستنتاج بأنه:

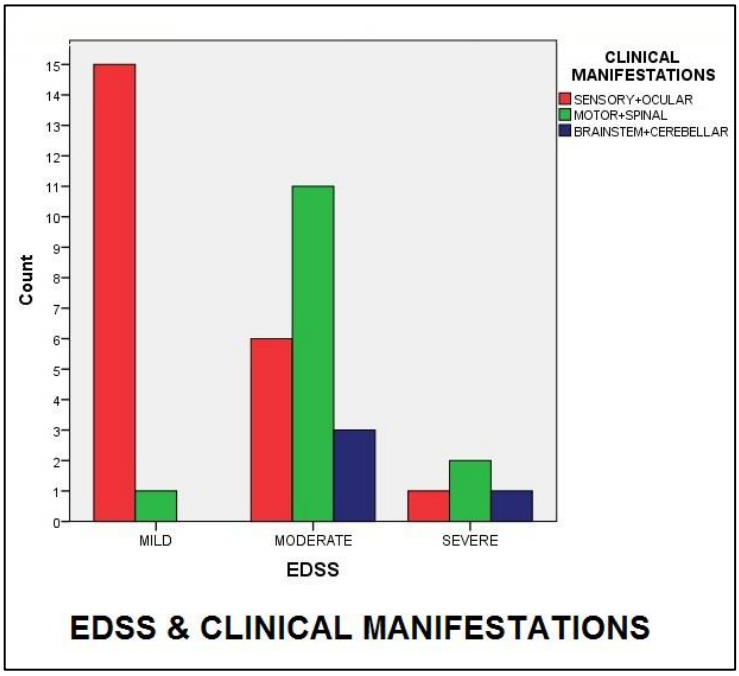
توجد علاقات ارتباطية طردية متوسطة ذات دلالة إحصائية بين مقياس حالة العجز الموسع (EDSS) من جهة والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) وأنماط التصلب اللويحي (Types of MS) من جهة أخرى.



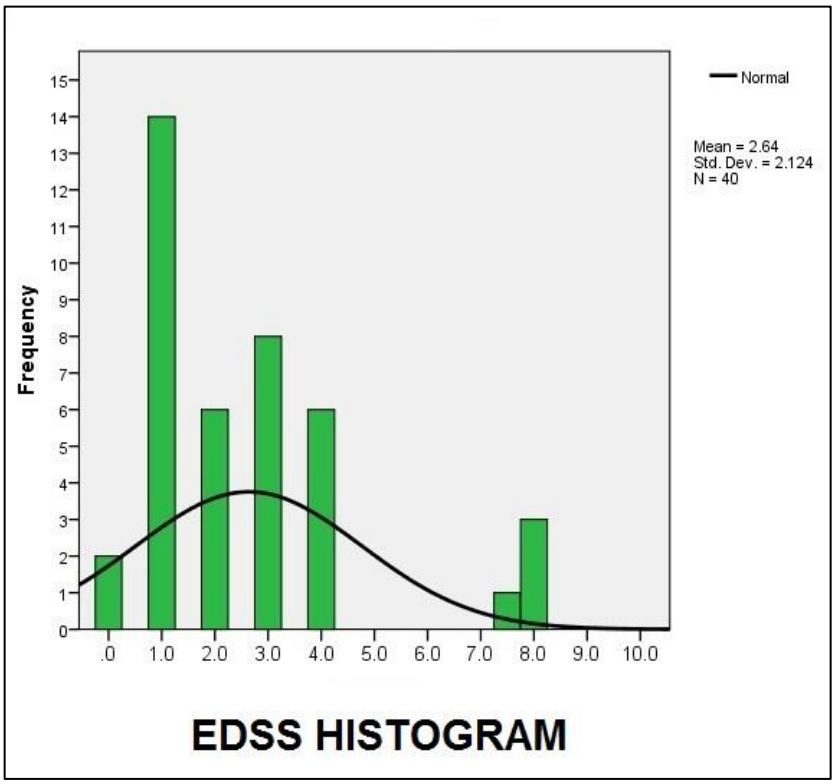
الشكل (3): مخطط الأعمدة البيانية لتوزع أعداد المرضى وفق المتغير أنماط التصلب اللويحي (Types of MS).



الشكل (4): مخطط الأعمدة البيانية لمتغيري مقياس حالة العجز الموسع (EDSS) والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي



الشكل (5): مخطط الأعمدة البيانية لمتغيري مقياس حالة العجز الموسع (EDSS) وأنماط التصلب اللويحي (Types of MS)



الشكل (6): مخطط المدرّج التكراري لبيانات مقياس حالة العجز الموسع (EDSS) ضمن عينة البحث وفق المستويات الثلاثة (Mild, Moderate, Severe)

الفرضية الثالثة:

توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي والجنس.

جدول (10-2): الارتباطات مابين التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي والجنس.

Correlations

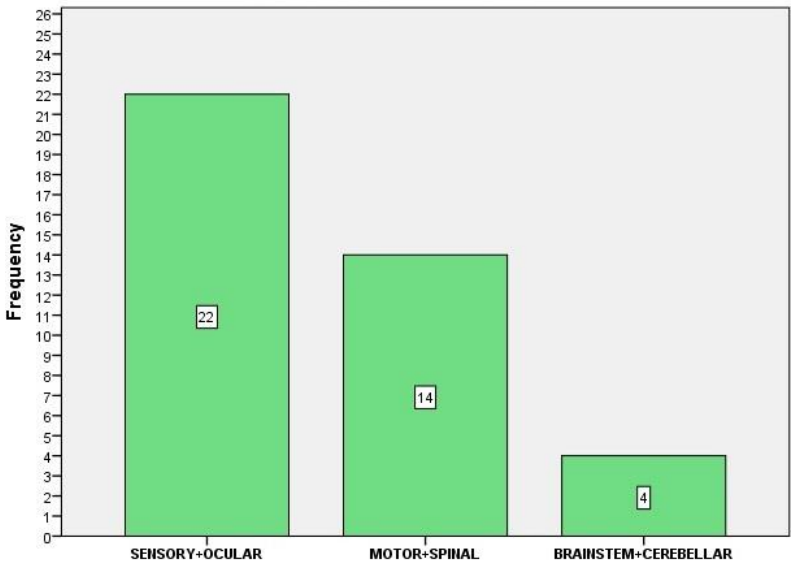
			CLINICAL. MANIFESTATIONS	GENDER
Spearman's rho	CLINICAL. MANIFESTATIONS	Correlation Coefficient	1.000	.322*
		Sig. (2-tailed)	.	.043
		N	40	40
	GENDER	Correlation Coefficient	.322*	1.000
		Sig. (2-tailed)	.043	.
		N	40	40

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

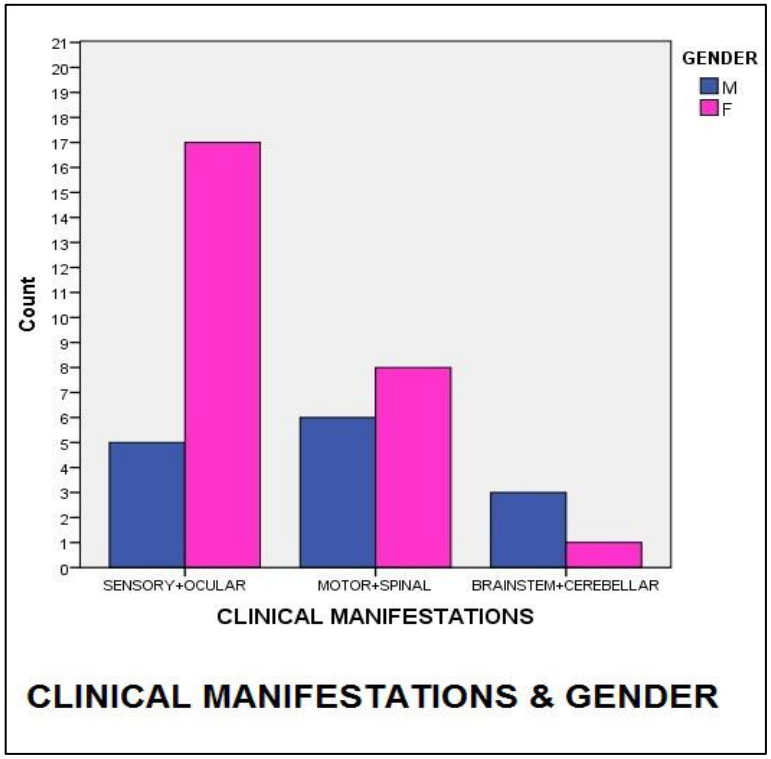
$Sig_{(Clinical\ Manifestations\ \&\ Gender)} = p\text{-}value_4 = 0.043 < 0.05$ (Significant), $r_4 = 0.322 < 0.70$

أي يمكن الاستنتاج بأنه:

توجد علاقة ارتباطية طردية متوسطة ذات دلالة إحصائية بين التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) والجنس (Gender).



الشكل(7): مخطط الأعمدة البيانية لتوزع أعداد المرضى وفق المتغير التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي.



الشكل (8): مخطط الأعمدة البيانية لمتغيري التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) والجنس (Gender)

والآن باستعراض الدراسات السابقة حول الموضوع:

عند استعراض الأدب الطبي وُجدت عدد من الدراسات التي تناولت العلاقة ما بين التصلب اللويحي والأضداد المضداة للنوى.

سوف نستعرض وبشكل موجز أبرز الدراسات المتناولة في هذا الصدد وفق ترتيب زمني من الأقدم إلى الأحدث.

البحث الأول: Dore-Duffy et al [39]

نشرعام 1982 بعنوان الأضداد المضادة للنوى في التصلب اللويحي :

“Antinuclear Antibodies in Multiple Sclerosis”.

تم فيه فحص جميع مرضى التصلب اللويحي سريرياً في جامعة Connecticut وتصنيفهم كحالة تصلب لويحي مؤكد بالاعتماد على معايير مكالبين McAlpine.

أظهر البحث وجود أضداد الـANA بمستويات منخفضة عند معايرتها بطريقة التألق المناعي غير المباشر (indirect immunofluorescence) في مصل المرضى المصابين بالتصلب اللويحي.

لقد وجدت هذه الأضداد لدى 22 (81%) من 27 مريض تصلب لويحي وأربعة (20%) من 20 شاهد سوي. تراوحت عيارات أضداد النوى بين 8 و32 لدى مرضى التصلب اللويحي في حين أنها نادراً ما تجاوزت 8 لدى مجموعة الشاهد.

وقد كانت أشيع نماذج التألق المشاهدة لدى مصول مرضى التصلب هي: المنتشر، المبقع الناعم، والمنتشر مع المبقع الناعم النووي. لقد شوهد أيضاً كل من الشكل المبقع النويي الكبير(nucleolar) والمبقع الناعم السيتوبلاسمي.

جدول(11-2) يوضح تواتر إيجابية الأضداد المضادة للنوى في دراسةDore-duffy et al		
تواتر إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA)		
التصلب اللويحي	22 من أصل 27 مريض	%80
الشاهد	4 من أصل 20 مريض	%20
الذئبة الحمامية الجهازية	10 من أصل 10 مرضى	%100

وكما هو معروف فقد تقلد التظاهرات العصبية للذئبة الحمامية الجهازية(SLE) تلك الخاصة بالتصلب اللويحي وقد تبقى لسنوات معزولة قبل أن تصاب الأجهزة الأخرى. وتترافق الذئبة الحمامية الجهازية بشكلها الفعال مع إيجابية أضداد ANA بعيارات مرتفعة، وانخفاض مرافق في مستويات المتممة.

وقد تبين وفق الدراسة أن لدى مرضى الـMS مستويات الـANA أقل من تلك المشاهدة في SLE، وبذلك لايمكن استخدام هذه الأضداد للتمييز ما بين التصلب اللويحي و الذئبة الحمامية المتظاهرة بإصابة عصبية مركزية معزولة.

يُضاف لذلك أن تركيز البروتين الكلي في السائل الدماغي الشوكي عادةً ما يكون طبيعياً أو مرتفعاً بشكل بسيط في كلتا الحالتين باستثناء التهاب النخاع المستعرض في سياق الـSLE حيث يكون مستوى البروتين الكلي في CSF أكثر من 100 ملغ/دل، وتكون نسبة الغلوبيولينات المناعية من نوع G (IgG) من البروتين الكلي طبيعية في الـSLE ومرتفعة في نظيره MS.

كما بين البحث أن مصل مرضى التصلب اللويحي يُبدي نماذجَ من التألق النووي مُشابهةً لتلك المشاهدة في الـSLE. ويحتوي مصل غالبية مرضى التصلب اللويحي مستويات منخفضة من الـANA مع درجات متفاوتة من النوعية، يُستثنى منها النموذج النووي المحيطي الذي يعد نوعياً للذئبة الحمامية الجهازية الفعالة.

فخلصت الدراسة إلى القول، أنه من غير المرجح وجود علاقة مباشرة مابين مستويات من الـANA المنخفضة في مصل مرضى الـMS وتظاهراتهم السريرية. إلا أن وجود مجموعة متباينة من الأضداد بعيارات منخفضة موجهة لمستضدات نووية وسيتوبلاسمية في كل من الـSLE والـMS و التهاب الدماغ الشامل المصلب تحت الحاد (SSPE) قد تعكس آلية إمراضية مناعية مشتركة وبالتالي تقود إلى دعم فكرة التبدل في الارتكاس المناعي لدى هذه الحالات المرضية.

البحث الثاني[40] Robert C. Collard

نُشِر عام 1997 بعنوان تواتر وأهمية الأضداد المضادة للنوى في التصلب اللويحي

"Frequency and significance of antinuclear antibodies in multiple sclerosis"

في مجلة "American Academy of Neurology" :

وهو دراسة مستقبلية شملت 71 مريضاً مصاباً بالتصلب اللويحي (العينة مؤلفة من 51 امرأة و20 رجلاً) وفق المواصفات التالية:

الجدول(12-2): مواصفات العينة المدروسة في بحث Robert C. Collard

المواصفات	المرضى
الجنس	
ذكر	20
أنثى	51
العمر	9± 45
مدة MS	9±14
نمط MS	
RR/SP	34
CP	35
S	2
EDSS	
5.5-0	41
6.5-6.0	10
7≤	20

MS : التصلب اللويحي،RR/RP :الهاجع الناكس/ المترقي الثانوي،CP : المترقي المزمن، S: المستقر، EDSS: مشعر العجز الموسع.

أظهرت الدراسة تواتراً مرتفعاً لإيجابية أضداد الـANA لدى مرضى التصلب اللويحي (22.5%) مقابل (7.1%) مجموعة الشاهد. كما تم استبعاد المرضى المعالجين والذين قد تتحرض لديهم إيجابية كاذبة بتأثير المعالجة مع بقاء التواتر أعلى لدى المصابين بالـMS.

وقد ترافق إنقاص مستوى الإيجابية إلى تمديد 1:40 مع إمكانية أعلى لكشف الأضداد لدى كل من مجموعة مرضى التصلب ومجموعة الشاهد، وفي هذه الحالة أيضاً بقي التفوق في تواتر الإيجابية لصالح التصلب اللويحي.

لم تُبدِ الدراسة ارتفاع معدل الإيجابية للأضداد مع التقدم بالعمر، حيث كانت العينات المدروسة من فئات عمرية متباينة دون أن تحقق اختلافاً هاماً في تواتر الإيجابية بينها.

الجدول(13-2): يوضح مواصفات العينات المدروسة بشكل مستقبلي وارتباطها مع إيجابية الأضداد المضادة للنوى.

المواصفات السريرية	ANA إيجابي	ANA سلبي	نسبة إيجابية ANA	قيمةP
الجنس				
ذكر	4	16	20	0.75
أنثى	12	39	24	
العمر				
39≥	7	14	33.3	0.34
49-40	6	25	19.4	
50≤	3	16	15.8	
مدة MS				
5-0	2	13	13.3	
14-6	7	18	28	0.56
15≤	7	24	22.6	
سير MS				
CP/S	9	28	24.3	0.70
RR/RP	7	27	20.6	
EDSS				
5.5-0	8	33	19.5	0.36
6.5-6.0	4	6	40	
7≤	4	16	20	

MS: التصلب اللويحي،RR/RP :الهاجع الناكس/ المترقي الثانوي،CP : المترقي المزمن، S: المستقر، EDSS: مشعر العجز الموسع.

ومن الجدول السابق نستنتج عدم وجود رابط بين الأضداد والمواصفات السريرية كالعمر ومدة المرض، وسير الإصابة أو درجة العجز المرافق لها.

شملت الدراسة أيضاً عينات تم جمعها بالطريق الراجع ل 162 مريض مصاب بالتصلب اللويحي. وتم وفق البحث المنشور دراسة الارتباط ما بين تواتر إيجابية الـANA مع الجنس، العمر وسير المرض وتبين حسبه، وجود الارتباط مع العمر وغيابه مع كل من الجنس وسير الـMS. أشار البحث إلى وجود ارتباط مابين تواتر الـANA ومدة المرض مع وجود ميل للارتباط مع درجة العجز.

الجدول(14-2): يوضح مواصفات العينات المدروسة بشكل راجع وارتباطها مع إيجابية الأضداد المضادة للنوى.

المواصفات السريرية	ANA إيجابي	ANA سلبي	نسبة إيجابية ANA	قيمةP
الجنس				0.65
ذكر	10	32	23.8	
أنثى	33	87	27.5	
العمر				**0.004**
39≥	15	72	20.8	
49-40	17	36	32.1	
50≤	3	11	50.0	
مدة MS				**0.01**
5-0	17	68	20.0	
14-6	14	33	29.8	
15≤	12	18	40.0	
سير MS				0.51
CP/S	18	43	29.5	
RR/RP	25	76	24.8	
EDSS				0.09
5.5-0	28	97	22.4	
6.5-6.0	11	17	39.3	
7≤	4	5	44.4	

MS: التصلب اللويحي،RR/RP :الهاجع الناكس/ المترقي الثانوي،CP : المترقي المزمن، S: المستقر، EDSS: مشعر العجز الموسع.

ارتبطت حالة الأضداد المضادة للنوى وفعالية المرض (مستقر، هاجع، أو هجمة) في نقطتين زمنيتين (واحدة مستقبلية وأخرى بالطريق الراجع) لمجموعة مؤلفة من 16 مريض. كان الفاصل الزمني الوسطي لاختبار الأضداد 2.75 سنة. وتبين وجود ارتباط ذي قيمة إحصائية مع فعالية التصلب اللويحي (P=0.02).

الجدول (15-2): نتائج الأضداد المضادة للنوى للمرضى في نقطتين زمنيتين

Table 3 *Results of antinuclear antibody testing of individual patients at twotime points**

Patient	ANA #1	Clinical #1	Interval 1 → 2 (yr)	ANA #2	Clinical #2
1	Neg	Remission	4.67	Pos	Exacerbation
2	Neg	Remission	0.46	Pos	Exacerbation
3	Neg	Remission	2.73	Pos	Exacerbation
4	Pos	Exacerbation	8.20	Neg	Exacerbation
5	Pos	Exacerbation	2.69	Pos	Remission
6	Neg	Remission	3.03	Neg	Exacerbation
7	Neg	Remission	7.66	Neg	Remission
8	Neg	Remission	4.17	Neg	Exacerbation
9	Neg	Remission	1.60	Neg	Remission
10	Neg	Stable	2.21	Neg	Remission
11	Neg	Exacerbation	0.74	Neg	Exacerbation
12	Neg	Stable	2.64	Neg	Exacerbation
13	Neg	Stable	1.79	Neg	Remission
14	Neg	Remission	0.52	Neg	Remission
15	Neg	Exacerbation	0.84	Neg	Exacerbation
16	Neg	Remission	0.07	Neg	Remission

* Of the patients defined as "remission/stable," there were one ANA-positive patient and 18 ANA-negative patients. Of the patients defined as "exacerbation," there were five ANA-positive patients and eight ANA-negative patients. $\chi^2 = 5.60$; $p = 0.02$.

أشار البحث المُقدم إلى إمكانية وجود علاقة محتملة ما بين إيجابية الأضداد وهجمة التصلب اللويحي. وهذا يقترح دور الخلل المناعي الجهازي المرافق للهجمة في إنتاج أضداد ANA، ويتضمن هذا الخلل ارتفاع نسبة (T4/T8) وزيادة إنتاج الانترفيرون غاما (INF-Y) والعامل المنخر الورمي ألفا (TNF-a).

وفي المقابل فإن عينات السائل الدماغي الشوكي لدى مرضى التصلب اللويحي لم تُبدِ أي منها إيجابية للـANA وبذلك لا يمكن اقتراح وجود إنتاج موضعي لهذه الاضداد في الـCSF كجزء من إنتاج الـIgG غير النوعي المعروف ظهوره في سياق التصلب اللويحي.

البحث الثالث[41] A .Tourbah et al

نُشِرَ عام 1998 بعنوان التظاهرات المناعية الذاتية الجهازية والتصلب اللويحي

"Systemic Autoimmune Features and Multiple Sclerosis"

وهو دراسة مستقبلية Prospective شملت 161 مريضاً محققين لمعايير التصلب اللويحي المُحتمل أو المؤكد ما بين تشرين الأول 1990 وحزيران 1992.

تم تقييم مرضى التصلب اللويحي المشمولين في الدراسة لوجود أي مظاهر سريرية أو جانب سريرية (Paraclinical) توحي بمرض مناعي ذاتي آخر مع تقدير تواتر هذه الاضطرابات لدى مجموعة المرضى الذين كان تشخيصهم النهائي هو التصلب اللويحي.

الجدول (16-2): المواصفات السريرية للعينة المدروسة	
الجنس	
ذكر	57
أنثى	104
العمر عند بدء التظاهرات العصبية	15-64
عدد الحالات غير المترافقة مع اضطرابات سريرية أو بيولوجية جهازية (المجموعة الأولى)	77
عدد الحالات المترافقة مع خلل واحد على الأقل غير وصفي للـMS (المجموعة الثانية) "MS plus"	84

الجدول(17-2): الاضطرابات المخبرية في المجموعة الثانية "MS plus" :

Table 2. Unusual Biological Findings in 50 MS Plus Patients With the Final Diagnosis of Multiple Sclerosis*

Biological Findings	No. of Patients
Positive ANA titers	33
1:50	14
1:100	15
1:200	4
1:500	0
Positive anticardiolipin antibody titers	8
GPL	5
MPL	2
GPL plus MPL	1
Decreased C3 and/or C4 levels	5
Circulating immune complexes	5
Cryoglobulinemia	3
Increased levels of angiotensin-converting enzyme	1
Positive titers for Lyme disease in serum and CSF	1

لم يجد البحث فارقاً هاماً بين المرضى الذين يعانون فقط من التصلب اللويحي وأولئك الذين لديهم تظاهرات أخرى فيما يخص عمر بدء الإصابة، الأعراض والعلامات الأولى للمرض والتطور السريري، رغم أن عدداً أكبر من الحالات إيجابية الـANA كانت ذات سير مترقٍ ثانوي، إلا أن ذلك لم يكن ذا قيمة إحصائية(P>0.5).

الجدول (18-2) سير المرض لدى مرضى التصلب اللويحي

Findings*	Disease Course, No. (%) of Patients		
	Relapsing-Remitting	Secondary Progressive	Primary Progressive
Positive ANA titers	14 (42)	16 (48)	3 (9)
Negative ANA titers	52 (55)	39 (41)	3 (3)

كما أن وجود الشرائط قليلة النسيلة (OCB) و/أو تصنيع IgG في CSF كان متقارباً نسبياً لدى كل من المجموعتين. لدى مجموعة التصلب اللويحي مع تظاهرات أخرى تم وضع تشخيص مؤكد للـMS لدى 50 من أصل 64 (78.1%) بعد 5 سنوات من متابعة الحالة. أما الـ14 حالة المتبقية فقد وجد خليط من الاضطرابات السريرية، البيولوجية والشعاعية مع عيار الـANA 1:200 أو 1:500 لدى 12 مريضاً وبالتشارك مع أضداد متلازمة الفوسفوليبيد (aPLs) لدى 6 مرضى، وجود أضداد DNA لدى 4 مرضى، التهاب العضلات لدى مريض واحد ومتلازمة جوغرن لدى مريض واحد فقط وموجودات خاصة على الرنين المغناطيسي لدى 7 حالات (طبيعي لدى 1، ارتفاع إشارة على الزمن الثاني نقطي لدى 2، ارتفاع إشارة خفيف معمم لدى 4، إصابة الجسر بشكل حصري لدى 1). ومع ذلك فما يزال من غير الواضح مدى أهمية وجود خلل مناعي ذاتي لدى مرضى التصلب اللويحي .

تناول البحث أيضاً ما يعرف أيضاً "بالتصلب الذئبي" Lupoid Sclerosis والذي ذُكرَ لأول مرة عام 1972 في مجلة Brain. وهو مصطلح غامض ومايزال محط جدل إلا أنه يُستخدم حالياً لمجموعة المرضى الذين يحققون كلاً من معايير التصلب اللويحي والـSLE. ويُبدي الرنين المغناطيسي للدماغ في هذه الحالات إشارات مرتفعة لآفات تتماشى مع الـMS وآفات أخرى غير نوعية تصيب المادة البيضاء تشير لانسداد الأوعية الصغيرة. تبين وجود الأضداد المضادة للفوسفوليبيد والأضداد الموجهة للنخاعين في بعض هذه الحالات. أما مرنان النخاع فيبدي اضطراب الإشارة المتوافقة مع الهجمات السريرية.

قام ميشيل كريمر وزملاؤه "Michael Kremer and colleagues " بكشف 6 حالات مشخصة بالتصلب اللويحي، 5 منها تعاني من خزل نصفي تشنجي مترقٍّ، دون هجمات سابقة لدى 3 منها. لم تعان أي من الحالات السابقة من إصابة في العصب البصري، كما لم يجر تصوير للدماغ أو تخطيط بالكمونات المحرضة أو تحرٍ للشرائط قليلة النسيلة في ذلك الوقت لأي منها. عانى مريض واحد فقط من تظاهرات سريرية جهازية يمكن أن

تحقق المعايير الحديثة للذئبة الحمامية الجهازية (آلام مفصلية، ترفع حروري، انصباب مصليات....). وحالة أخرى لم تبدِ أي دليل سريري أو مخبري للSLE وبُني التشخيص فقط على وجود التهاب عنبة مزمن مع ارتفاع سرعة التثفل بمقدار 37ملم/ساعة المُجراة مرة واحدة فقط. جميع الحالات السابقة ترافقت مع إيجابية الـANA ولكن بسيطرة التمديد 1:40 وفي حالتين فقط 1:20. كان هنالك نوع خاص من خلايا الذئبة في الدم المحيطي لدى 4 من 6 حالات (scanty LE cells) والتي كانت تعد من الاختبارات النوعية للذئبة قديماً غير أنه تم إهمال هذا الاختبار حالياً. وربما الأهم أن 5 مرضى كان لديهم إيجابية كاذبة لاختبار تحري السفلس ولمرة واحدة على الأقل والتي نعلم الآن أنها قد تمثل مضاد التخثر الذئبي (Lupus anticoagulant).

وبالعودة إلى دراسة 1998، لدى معظم مرضى الدراسة (93.5%) مع عيار الـANA 1:100 كان التشخيص النهائي هو التصلب اللويحي. ولكن يبقى تواتر وجود الـANA وأهميته لدى مرضى التصلب اللويحي موضوع جدل كبير. أما أضداد aPLs فترافق عادةً الـSLE إلا أنه تم توصيفها أيضاً في حالات عصبية أخرى بما في ذلك الـMS.

وكانت النتيجة النهائية للدراسة أن مرضى التصلب اللويحي مع تظاهرات مناعية ذاتية بما في ذلك ANA بتمديد 1:100 أو أقل و/أو aPLs المعزولة لايختلفون عن غيرهم من مرضى الـMS ولايجوز استبعادهم من التجارب السريرية.

البحث الرابع Alasdair Coles[38]

نشر عام 2004 بعنوان: يبدو مشابهاً للتصلب اللويحي لكن أضداد ANA إيجابية، هل يعاني مريضي من الذئبة؟

"Looks like multiple sclerosis, but the ANA is positive. Does my patient have lupus?"

في دراسة مرضى الـSLE كانت إيجابية الـANA وفق طريقة مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالأنزيم ELISA مابين 62–90% وكما هو معروف فإن أضداد dsDNA أكثر نوعية ولكنها بالمقابل أقل حساسية.

يؤمن العديد من الباحثين أن التصلب اللويحي مرض مناعي ذاتي. كما توجد علاقة مابين الـMS وإصابات الدرق المناعية الذاتية. غير ان إصابة الدرق ليست من تظاهرات التصلب اللويحي غير المعالج. ولكن قد تشاهد أمراض الدرق بازدياد لدى أقارب المصابين بالتصلب اللويحي من الدرجة الأولى كما وقد تتحرض كتأثير جانبي للعلاجات المعدلة لسير التصلب اللويحي.

وبذلك فمن غير المفاجئ أن يكون انتشار الأضداد الذاتية المضادة للدرق مرتفعاً لدى مرضى الـMS. وغالباً وبذات الآلية الإمراضية تتواجد أضداد موجهة للعضلات الملساء والمستضدات النووية بتواتر أعلى لدى مرضى الـMS مقارنةً مع الشاهد.

ماذا يترتب على وجود أضداد ANA إيجابية لدى مريض تصلب لويحي؟

بحسب المقال فإن هذه الإيجابية تتطلب معايرة كل من سرعة التثفل، تعداد الدم الكامل (لتحري نقص اللمفاويات ونقص الصفيحات)، الوظيفة الكلوية وأضداد الكارديوليبين. كما يجب تحري مضاد التخثر الذئبي فقد يكون إيجابياً بغياب أضداد الكارديوليبين. ولابد من الإشارة أيضاً إلى إن اضطراب هذه الأضداد يجب أن يعد ذا أهمية فقط في حال كانت العيارات متوسطة إلى مرتفعة مع استمرار ارتفاعها بعد ستة أسابيع على الأقل من المعايرة الأولى.

ولكن في الواقع لا يوجد دليل صريح على ارتفاع الأضداد المضادة للكارديوليبين لدى مرضى الـMS.

وبالنتيجة وصل المقال إلى الخلاصة التالية وهي التحري الروتيني للANA وربما أيضاً لأضداد الكارديوليبين في حالات الشك بالتصلب اللويحي هو إجراء رخيص الثمن وبسيط ويحمل فرصة كشف حالات غير مشكوك بها قابلة للعلاج.

البحث الخامس [42] Alnajashi et al

وهو الأحدث نُشِر في شباط 2021 بعنوان انتشار الأضداد المضادة للنوى لدى مرضى التصلب اللويحي،دراسة حالة شاهد.

“Prevalence of antinuclear antibody in patients with multiple sclerosis: a case control study”

يعتمد تشخيص التصلب اللويحي وفق معايير ماكدونالد 2017 على نفي التشاخيص المُحتملة الأخرى التي قد تفسر أعراض المريض.

إن مصطلح (لا يوجد تفسير آخر أفضل) غامض بعض الشيء وذلك بغياب اختبار تشخيصي واضح يفيد في نفي الاحتمالات البديلة. إلا أن اضطراب نتائج الفحوص المخبرية يُعتمد عليه كراية حمراء. ولكن ما هي الفحوص المخبرية الواجب اعتمادها؟ الجواب على هذا السؤال يختلف أيضاً ما بين المراكز الطبية حسب المتوفر من التحاليل وكذلك التكلفة المادية، وقد تتضمن: تعداد الدم الكامل، الوظيفة الكبدية والكلوية، الوظيفة الدرقية، ANA، فيتامين B12، الفولات، سرعة التثفل ESR والبروتين الارتكاسي C (CRP).

وفي الواقع يوجد العديد من الحالات المرضية التي قد تكون مُقلدة للـ MS ولايوجد بالمقابل توصيات واضحة حول الطريقة المعتمدة لنفي التشاخيص البديلة والتي عادةً ما تُترك لخبرة الطبيب المعالج.

غالباً ما يتم البحث عن دلائل لإصابة مناعية ذاتية جهازية بما في ذلك الـSLE ومتلازمة جوغرن. ومن الشائع تحري الـANA وهي مجموعة من الأضداد الذاتية الموجهة لمستضدات نووية وخلوية. غالباً ما تُعبِر هذه الأضداد عن خلل مناعي ولكن النتائج الإيجابية ليست جميعها بذات القيمة السيريرية أو مدعاة للقلق.

ترتكس هذه الأضداد لأكثر من 150 مستضد نووي ولا تترافق جميعها مع أمراض مناعية ذاتية. من الشائع طلب اختبار الـANA عند الشك بوجود مرض مناعي ذاتي بما في ذلك الـSLE وغيرها من الأمراض المفصلية. هذا الاختبار يمتاز بالحساسية ولكنه يفتقد للنوعية في سياق تشخيص الـSLE كون هذه الأضداد متواجدة في أنماط مختلفة من الأمراض المناعية الذاتية بما في ذلك صلابة الجلد ومتلازمة جوغرن وأحياناً حتى لدى الأسوياء.

ومع ذلك فإن اختبار الـANA عموماً ذو قيمة تنبئية إيجابية منخفضة. وبذلك فمايزال من غير الواضح أهمية إجراء هذا الاختبار لدى مرضى التصلب اللويحي.

وقد وجدت دراسات محدودة حول العلاقة ما بين الـMS وANA وغالبيتها مجراة قبل صدور معايير ماكادونالد 2000.

وقد أُجريت دراسة سابقة قبل عام 2000 لتحري ضرورة استبعاد مرضى التصلب اللويحي ذوي الـANA الإيجابي من التجارب السريرية، وكانت النتيجة في النهاية غياب الفارق ما بين مرضى الـMS مع عيار منخفض للـANA وأولئك سلبيي الاختبار.

هذه الدراسة الحالية من نوع حالة شاهد نشرت عام 2021 تم جمع العينات في المملكة العربية السعودية من كانون الثاني 2018 وحتى كانون الثاني 2020. مجموعة الحالة كانت جميع مرضى التصلب اللويحي المشخصين وفق معايير ماكدونالد مع استبعاد جميع الحالات التي تعاني من أمراض مرافقة مفصلية أو مناعية ذاتية وفق الموجودات السريرية أو المخبرية. أما مجموعة الشاهد فكانت جميع المرضى الذين يعانون من مشاكل عصبية غير الـMS المراجعين للعيادة العصبية في ذات التوقيت.

الجدول (19-2): موصفات العينة المدروسة في (بحث Alnajashi et al) :		
المواصفات	**حالة التصلب اللويحي=115**	**الشاهد=103**
العمر الوسطي مقاساً بالسنوات	(%18.9)33	34 (18.5)
الجنس ذكر أنثى	 (%41.7)48 (%58.29)67	 (%21.3)22 (%78.64)81
EDSS	(SD±1.9)1.7	
مدة المرض	7 سنوات (SD±16.5)	
نمط التصلب اللويحي	RR %98 SP %13 PP %7	
إيجابية الANA	74.8%	%65

تمت فيها مقارنة انتشار إيجابية أضداد الـANA مع مستوياته بين مرضى الMS ومرضى الأمراض المفصلية.
كما تم طرح العلاقة بين مستوى الـANA ودرجة العجز مقاساً وفق مشعر (EDSS).

حيث بينت الدراسة أن الـANA الإيجابي لايترافق مع درجة أعلى من العجز.

الجدول(20-2): العلاقة بين الأضداد المضادة للنوى (ANA) وقيمة EDSS الوسطية				
مستوى الANA	قيمة EDSS الوسطية	N	الانحراف المعياري	قيمة P بين المجموعتين
سلبي	20	29	232199	0.37
إيجابي خفيف	15	69	176418	0.83
إيجابي متوسط	17	13	213713	0.4
إيجابي شديد	21	4	239357	0.93
المجموع	17	115	196277	

تم تصنيف قيم الANA إلى إيجابي خفيف ≥160، إيجابي متوسط ≥640، إيجابي شديد ≥1280

P ذو قيمة إحصائية عندما يكون ≤0.05

وفق الدراسة تبين أن إيجابية الـANA لدى مرضى التصلب اللويحي ليس بالأمر النادر إلا أنه لا يختلف بشكل هام عن مجموعة الشاهد. معظم المرضى إيجابيي الـANA كان العيار لديهم ضمن المجال المنخفض وهذا يقترح أن التحري الروتيني للـANA لدى مرضى التصلب غير ضروري.

يضاف إلى ذلك أن وجود الANA لدى مرضى الMS لا يستدعي التسرع في طلب دراسة إضافية عندما لا تتحقق المعايير السريرية والشعاعية النموذجية للMS وخاصة عندما تكون إيجابية الـANA ضمن المجال الخفيف إلى المتوسط.

لم يلاحظ اختلاف شدة التصلب اللويحي ما بين المرضى إيجابيي وسلبيي الأضداد. التواتر العام لإيجابية الANA في عامة البشر حسب الأدب المنشور تتراوح مابين (13–50%) غالباً مع عيار منخفض(1:40). الانتشار الأعلى للـANA كان لدى النساء المتقدمات في السن وكذلك في بعض الأعراق كالأمريكيين الأفارقة.

بدراسة 176 فرداً مع تشخيص MS مؤكد كان تحري الأضداد المناعية الذاتية غير مجدٍ اقتصادياً حيث إن 18% من المرضى كانت لديهم مستويات مرتفعة من الأضداد ولكن أقلية فقط هم الذين طوروا مرضاً مناعياً ذاتياً آخر خلال 10 سنوات من المتابعة. لايزال من المختلف عليه فيما إذا كان من الضروري التعمق في دراسة مرضى الMS إيجابيي الـANA أو أن يتم علاج هذه الحالات بشكل مختلف.

وبذلك فإن معايرة الـANA لايجوز أن تكون ضمن الدراسة الروتينية لنفي التشاخيص الأخرى، إلا في حال وجود مايشير في القصة أو الفحص السريري ما يوجه لطلبه.

2–المقارنة مع دراستنا:

البحث الأول:

– لم نعتمد في دراستنا على مقارنة انتشار الأضداد المضادة للنوى لدى مرضى التصلب اللويحي مع مجموعة الشاهد.

– لم يتم في دراستنا تحري نموذج التألق المناعي كما في هذه الدراسة. إلا أن النتائج كانت متوافقة في أنه من غير المرجح وجود علاقة مباشرة مابين مستويات الـANA المنخفضة في مصل مرضى الـMS وتظاهراتهم السريرية.

البحث الثاني:

- لم نعتمد في دراستنا على مقارنة انتشار الأضداد المضادة للنوى لدى مرضى التصلب اللويحي مع مجموعة الشاهد.
- تم في هذا البحث جمع عينات بالطريقين المستقبلي والراجع، في حين اعتمدنا في دراستنا على الجمع المستقبلي فقط.
- ولكن بالتوافق مع هذه الدراسة، فلم يتم إيجاد رابط بين الأضداد والمواصفات السريرية كالعمر ومدة المرض، سير الإصابة أو درجة العجز المرافق لها وذلك في العينات المدروسة بشكل مستقبلي.
- للعينات المدروسة بالطريق الراجع تبين وجود الارتباط مع العمر وغيابه مع كل من الجنس وسير الـMS. وأشار البحث إلى وجود ارتباط مابين تواتر الـANA ومدة المرض مع وجود ميل للارتباط مع درجة العجز.
- تناول البحث أيضاً العلاقة مابين إيجابية الأضداد المضادة للنوى وفعالية التصلب اللويحي وتبين وجود ارتباط ذو قيمة إحصائية بينهما. في حين لم نتناول في دراستنا هذا الجانب.

البحث الثالث:

- توافقت نتيجة هذا البحث مع دراستنا في أن مرضى التصلب اللويحي مع تظاهرات مناعية ذاتية بما في ذلك ANA بتمديد 1:100 أو أقل و/أو aPLs المعزولة لايختلفون عن غيرهم من مرضى الـMS ولايجوز استبعادهم من التجارب السريرية.

البحث الرابع:

- والذي تناول ما يترتب على وجود إيجابية للأضداد المضادة للنوى لدى مرضى التصلب اللويحي

لم يتم تحري أضداد الكارديولبين لجميع مرضى دراستنا.

البحث الخامس:

- وفق هذه الدراسة ودراستنا، تبين أن إيجابية الـANA لدى مرضى التصلب اللويحي ليس بالأمر النادر إلا أنه لا يختلف بشكل هام عن مجموعة الشاهد. معظم المرضى إيجابيو الـANA كان العيار لديهم ضمن المجال المنخفض وهذا يقترح أن التحري الروتيني للـANA لدى مرضى التصلب اللويحي غير ضروري.

مناقشة النتائج

من خلال هذه الدراسة بقسميها النظري والعملي، تم التوصل إلى نتائج هامة يمكن تلخيصها في عدة نقاط رئيسية:

1- اتسمت هذه الدراسة بسمتين أساسيتين وهما **(النوعيّة والحداثة)**، لكون هذه الدراسة تُعدّ من الدراسات القليلة في سورية والمتخصصة في دراسة معدل انتشار إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) لدى مرضى التصلب اللويحي.

2- تم الوصول إلى نتيجة هامة وهي: عدم وجود أية علاقات ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين المتغير التابع (Y) وهو: إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) من جهة والمتغيرات المستقلة

(X1, X2, X3, X4, X5) وهي: التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) وأنماط التصلب اللويحي (Types of MS) ومقياس حالة العجز الموسع (EDSS) والعمر (Age) والجنس (Gender) من جهة أخرى.

وبالتالي يمكن التوصل إلى نتيجة مهمة وهي: عدم وجود أية أهمية تذكر لطلب معايرة الأضداد المضادة للنوى (ANA) لدى مرضى التصلب اللويحي، لعدم وجود انتشار واضح لهذه الأضداد المضادة للنوى عند هؤلاء المرضى.

3- توجد علاقات ارتباطية طردية متوسطة ذات دلالة إحصائية بين مقياس حالة العجز الموسع (EDSS) من جهة والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) وأنماط التصلب اللويحي (Types of MS) من جهة أخرى.

4- توجد علاقة ارتباطية طردية متوسطة ذات دلالة إحصائية بين التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) والجنس (Gender).

5- في عينة الدراسة والبالغة أربعين مريضاً: لم تُرَ أية قيمة أكبر من (8.0) في مقياس حالة العجز الموسع (EDSS).

لكون الانتقال من (8.0) إلى (9.0) أمراً مهماً للطبيب المشرف، إذ يقضي بتحول المريض بشكل أساسي من حالة الاستقلالية إلى الملازمة السرير.

6- تجلّى وبشكل واضح ضرورة الاعتماد على الأجهزة الحديثة في اقتباس الإشارات الحيوية (أجهزة تخطيط الأعصاب والعضلات)، ولاسيما عند قياس الكمونات البصرية المحرَّضة (VEP) لدى مرضى التصلب اللويحي.

لأن ذلك من شأنه أن يساعد السادة الأطباء في دعم التشخيص بشكل أوضح وأكثر دقة، وخاصة أن تأخر الكمونات المحرضة البصرية هي دليل جيد على آفات العصب البصري.

7- لم يتم الاعتماد على معادلة ستيفن ثامبسون (Steven Thompson equation) في اختيار حجم عينة البحث (العينات التكيفية)، لأنها قد تؤثر سلباً في نتائج البحث.

وإنما تم اختيار حجم العينة بشكل علمي ومنطقي، اعتماداً على المعادلات الرياضية القائمة على جداول التوزيع الطبيعي، وكذلك نسبة الخطأ المعياري المسموح بارتكابه من قبل الباحث.

الخاتمة

تم إعداد هذا البحث لتسليط الضوء على دراسة معدل انتشار إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) لدى مرضى التصلب اللويحي.

والمقصود من دراستنا الوصول إلى حلول ممكنة وإجراءات سريعة تساعد هؤلاء المرضى في شتى المجالات.

وقمنا في دراستنا بتوضيح أعراض ونتائج إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) لدى مرضى التصلب اللويحي، وذلك وفق دراسة تحليلية وعلى أرض الواقع في مدينة دمشق.

وفي الختام أتقدم بالشكر الجزيل لكل من ساهم في إنجاز هذا العمل.

وأسأل الله تعالى أن يحقق هذا البحث الفائدة المرجوّة في المستقبل القريب، وتعميم نتائجه الطبية على مختلف الهيئات العاملة في المجالات العلمية والبحثية.

المراجع

1. DAROFF, ROBERT B, JANKOVIC, JOSEPH, MAZZIOTTA, JOHN C, and POMEROY, SCOTT L. (2016). **Bradley's Neurology in Clinical Practice** 7th edition. London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. ELSEVIER. P: 2681.
2. LONGO, DAN L, KASPER, DENNIS L, J. LARRY JAMESON, FAUCI, ANTHONY S, HAUSER, STEPHEN L, and JOSEPH LOSCALZO. (2013). **HARRISON'S™ NEUROLOGY IN CLINICAL MEDICIN**. 3rd. Edition. United States. McGraw-Hill Education. P:896.
3. Nourbakhsh Bardia, and Mowry Ellen M. (2019, June). **CONTINUUM, American Academy of Neurology (MULTIPLE SCLEROSIS AND OTHER CNS INFLAMMATORY DISEASES)**. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. VOLUME 25, ISSUE 3. P:596-610.
4. Ontaneda Daniel. (2019, June). **CONTINUUM, American Academy of Neurology (MULTIPLE SCLEROSIS AND OTHER CNS INFLAMMATORY DISEASES)**. Progressive Multiple Sclerosis. VOLUME 25, ISSUE 3. P: 736-752.
5. Kantarci, Orhun H. (2019, June). **CONTINUUM, American Academy of Neurology (MULTIPLE SCLEROSIS AND OTHER CNS INFLAMMATORY DISEASES)**. Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis. VOLUME 25, ISSUE 3.P: 636-654.
6. Metz, Luanne M. (2019, June). **CONTINUUM, American Academy of Neurology (MULTIPLE SCLEROSIS AND OTHER CNS INFLAMMATORY DISEASES)**. Clinically Isolated Syndrome and Early Relapsing Multiple Sclerosis. VOLUME 25, ISSUE 3. P:670-688
7. Olek, Michael J, and Howard, Jonathan. **Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults**. uptodate.com. Jul 2021. [Internet]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults.
8. Bowen, James D. (2019, June). **CONTINUUM, American Academy of Neurology (MULTIPLE SCLEROSIS AND OTHER CNS INFLAMMATORY DISEASES)**. Highly Aggressive Multiple Sclerosis. VOLUME 25, ISSUE 3. P: 689-714.

9. O. Kastrup, P. Stude, and V. Limmroth. **Balo's concentric sclerosis demonstrated by contrast MRI**. neurology.org. 13 November 2001;57(9). [Internet]. Available from: http://n.neurology.org/content/57/9/1610.
10. Jha, Praveen. **Marburg variant multiple sclerosis**. radiopaedia.org. [Internet]. Available from: https://radiopaedia.org/cases/marburg-variant-multiple-sclerosis
11. Martha A. Kaeser, Frank Scali, Frank P. Lanzisera, Glenn A. Bub, and Norman W. Kettner. **Tumefactive multiple sclerosis: an uncommon diagnostic challenge**. sciencedirect.com Mar 2011. Volume10. Issue (1), P:29–35. [Internet]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3110404/
12. Solomon, Andrew J. (2019, June). **CONTINUUM, American Academy of Neurology (MULTIPLE SCLEROSIS AND OTHER CNS INFLAMMATORY DISEASES)**. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis. VOLUME 25, ISSUE 3. P: 611–635.
13. Repovic, Pavle. (2019, June). **CONTINUUM, American Academy of Neurology (MULTIPLE SCLEROSIS AND OTHER CNS INFLAMMATORY DISEASES)**. Management of Multiple Sclerosis Relapses. VOLUME 25, ISSUE 3. P: :655–669.
14. Bennett, Jeffrey L. (2019, October). **CONTINUUM, American Academy of Neurology (NEURO-OPHTHALMOLOGY)**. Optic Neuritis. VOLUME 25, ISSUE 5, P: 1236–1264.
15. Syed A. Rizvi, Jonathan F, Cahill Patricia, and K. Coyle. (2000) **Clinical Neuro-immunology, Multiple Sclerosis and Related Disorders**. 2ND EDITION. Switzerland AG. Springer Nature.
16. Morrow, Mark J. (2019, October). **CONTINUUM, American Academy of Neurology (NEURO-OPHTHALMOLOGY)**. Ischemic Optic Neuropathy. VOLUME 25, ISSUE 5, P: 1215–1235.
17. Schubert, Roberto. **Optic neuritis**. radiopaedia.org. [Internet]. Available from: https://radiopaedia.org/cases/optic-neuritis-1?lang=us.
18. Mortensen, Peter W., Go Lee, Andrew, Al-Zubidi, Nagham, and Raviskanthan, Subahari. **History Reverse Relative Afferent Pupillary Defect (RAPD).** eyewiki.org. 27 July 2021. [Internet]. Available from: https://eyewiki.org/Reverse_Relative_Afferent_Pupillary_Defect_(RAPD)

19. Olek, Michael J, Ram N, Narayan, Frohman, Elliot M, and Frohman, Teresa C. **Manifestations of multiple sclerosis in adults**.uptodate.com. Jul 2021. [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/manifestations-of-multiple-sclerosis-in adults?search=uhthoff%20phenomenon&source=search_result&selectedTitle=1~5&usage_type=default&display_rank=1#H3613155376

20. Serra, Alessandro, Clara G, Chisari, and Matta, Manuela. **Eye Movement Abnormalities in Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Modeling, and Treatment**. frontiersin.org. 05 February 2018. [Internet]. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.00031/full

21. Klawiter, Eric C. (2013, August). **CONTINUUM, American Academy of Neurology (NEURO-OPHTHALMOLOGY)**. Current and New Directions in MRI in Multiple Sclerosis. Volume 19. Issue 4. P: 1058-1073.

22. OSBORN, Anne G, Hedlund, Gary L., and Salzman, Karen L. (2018). **OSBORN'S BRAIN, IMAGING, PATHOLOGY, AND ANATOMY**, 2ND EDITION. Canada. ELSEVIER.P:1388.

23. Olek, Michael J, and Howard, Jonathan. **Evaluation and diagnosis of multiple sclerosis in adults**. UpToDate.com. Mar 2021. [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=ms&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

24. Frank Gaillard. **Vascular Dementia**. radiopaedia.org. [Internet]. Available from: https://radiopaedia.org/cases/vascular-dementia?lang=us.

25. Confavreux, Christian, lassmann, Hans, Lan MacDonald, Miller, David, Noseworthy, John, Kenneth Smith,Hartmurt, Wekerle and al. (2006). **McAlpine s Multiple Sclerosis**. 4th Edition. China. ELSEVIER. P:970.

26. Craig Hacking, David Ryan et al. **Central vein sign** .radiopaedia.org. [Internet]. Available from: https://radiopaedia.org/articles/central-vein-sign-1.

27. Flemming, Kelly D., Jones Jr, Lyell K. (2015). **MAYO CLINIC NEUROLOGY BOARD REVIEW**. United States of America. Oxford University Press.P:441.

28. Halbgebauer S, Huss A, Buttmann M, Steinacker P, et al. **OLIGOCLONAL BANDS CAN BE FOUUND IF YOU LOOK HARD ENOUGH**. RESEARCH.ORG. [Internet]. Available from: https://multiple-sclerosis-research.org/2016/03/oligoclonal-bands-can-be-fouund-if-you-look-hard-enough/.
29. Donnell Creel. **Visually Evoked Potentials**. Webvision.med.2012. [Internet]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107218/.
30. Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Brandt AU, Paul F, and Dorr J. **Optical coherence tomography for retinal imaging in multiple sclerosis**. 2014. [Internet]. Available from: https://www.dovepress.com/optical-coherence-tomography-for-retinal-imaging-in-multiple-sclerosis-peer-reviewed-fulltext-article-DNND.
31. Updated McDonald Criteria Expected to Speed the Diagnosis of MS and Reduce Misdiagnosis. SOCIETY NEWS RESEARCH AND CLINICAL December 21, 2017
32. Henry, Knipe and Marcos, Gil Alberto da Veiga, et al. **MAGNIMS consensus on MRI diagnosis of multiple sclerosis**. . radiopaedia.org. [Internet]. Available from: https://radiopaedia.org/articles/magnims-consensus-on-mri-diagnosis-of-multiple-sclerosis#:~:text=The%20new%202016%20MAGNIMS%20MRI,infratentorial%3A%20%E2%89%A51%20lesions
33. Mike P Wattjes, Olga Ciccarelli, Daniel S Reich, Brenda Banwell et al. (2021). **2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis**.P: 653-71 [Internet]. Available from : https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442221000958
34. S A Trip, D H Miller. **IMAGING IN MULTIPLE SCLEROSIS**. (2005). [Internet]. Available from https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/76/suppl_3/iii11.full.pdf
35. Michael J Olek, and Jonathan Howard,uptodate.com. **Treatment of acute exacerbations of multiple sclerosis in adults**. May 2021. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-exacerbations-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=ms&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H3543528203.

36. David S. Pisetsky. **Antinuclear antibody testing — misunderstood or misbegotten?** (2017). NATURE REVIEWS | RHEUMATOLOGY.
37. Donald B Bloch. **Measurement and clinical significance of antinuclear antibodies.** uptodate.com. Jul 2021. [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/measurement-and-clinical-significance-of-antinuclear-antibodies?search=ana&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
38. Alasdair Coles. **Looks Like Multiple Sclerosis, but the Ana is Positive: Does My Patient Have Lupus?** BMJ review. 2004. [Internet]. Available from: https://pn.bmj.com/content/4/4/212.
39. Dore-Duffy, Paula, James O. Donaldson, Barbara L. Rothman, et al, Zurier, Robert B. . **Antinuclear Antibodies in Multiple Sclerosis**. jamanetwork.com. 1982. [Internet]. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/581022
40. Robert C. Collard, Richard P.M. Koehler, David H. Mattson. **Frequency and significance of antinuclear antibodies in multiple sclerosis**. neurology.org. 1997. [Internet]. Available from: https://n.neurology.org/content/49/3/857.
41. Ayman Tourbah, Alexis Clapin, Olivier Gout, et al Bertrand Fontaine, Roland Liblau, Frederic Batteux, and al. **Systemic Autoimmune Features and Multiple Sclerosis**. jamanetwork.com. 1998;55(4):517-521. [Internet]. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/773690.
42. Hind Alnajashi, Foziah Alshamrani. **Prevalence of antinuclear antibody in patients with multiple sclerosis.** The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2021.volume 57, Article number: 27.

الملاحق:

الملحق(1) مشعر حالة العجز الموسع EDSS:

الجملة الوظيفية
الوظيفة الهرمية
0 طبيعي
1 علامات غير سوية دون عجز
2 عجز خفيف
3 خزل نصفي أو شقي خفيف إلى متوسط، خزل طرف واحد شديد
4 خزل نصفي أو شقي شديد، خزل رباعي متوسط أو شلل طرف واحد
5 شلل نصفي أو شقي أو خزل رباعي شديد
6 شلل رباعي
V غير معروف
الوظيفة المخيخية
0 طبيعي
1 علامات غير سوية دون عجز
2 رنح خفيف
3 رنح جذع أو أطراف متوسط
4 رنح شديد، جميع الأطراف
5 غير قادر على إجراء حركات متوافقة بسبب الرنح
V غير معروف
X يضاف إلى أي رقم عندما يتداخل الضعف مع الفحص (قوة 3 أو أكثر)
وظيفة جذع الدماغ
0 طبيعي
1 علامات فقط
2 رأرأة متوسطة أو أي عجز آخر خفيف
3 رأرأة شديدة ، ضعف هام في العضلات المحركة للعين، أو عجز متوسط للأعصاب القحفية الأخرى
4 رتة هامة أو عجز آخر هام
5 عدم القدرة على البلع أو الكلام

V غير معروف
الوظيفة الحسية
0 طبيعي
1 نقص فقط في حس الاهتزاز في طرف أو طرفين
2 نقص خفيف في حس اللمس أو الألم أو الوضعة، و/أو نقص متوسط في الاهتزاز في طرف أو اثنين ، أو نقص اهتزاز فقط في ثلاث أو أربع أطراف
3 نقص متوسط في حس اللمس أو الألم أو الوضعة، و/أو فقد حس الاهتزاز في طرف أو اثنين أو نقص خفيف في حس الألم أو اللمس و/أو نقص متوسط في جميع اختبارات الوضعة في ثلاث أو أربع أطراف
4 نقص متوسط في حس اللمس او الألم أو غياب حس الوضعة، لوحده أو بالتشارك في طرف أو اثنين، او نقص متوسط في اللمس أو الألم و/أو نقص شديد في حس الوضعة في أكثر من طرفين
5 فقد الحس في طرف أو اثنين، أو نقص متوسط في اللمس أو الألم و/أو حس الوضعة لمعظم الجسم تحت الرأس
6 فقد الحس تحت مستوى الرأس
V غير معروف
وظيفة المصرة البولية والشرجية
0 طبيعي
1 إلحاح بولي خفيف، أو احتباس
2 إلحاح متوسط، احتباس بولي أو شرجي، أو سلس بولي نادراً
3 سلس بولي متردد
4 في حاجة للقثطرة بشكل مستمر تقريباً
5 فقد الوظيفة البولية
6 فقد الوظيفة البولية والشرجية
V غير معروف
الوظيفة البصرية
0 طبيعي
1 عتمة مع حدة بصر مصححة أفضل من 30/20
2 عتمة مع حدة بصر من 30/20 إلى 59/20
3 عتمة أكبر أو نقص متوسط في الساحة البصرية لكن مع حدة بصر أعظمية من 60/20 إلى 99/20
4 نقص هام في الساحة البصرية مع حدة بصر أعظمية من 100/20 إلأى 200/20، درجة 3 مع حدة بصر أعظمية للعين الأفضل 60/20 أو أقل

5 العين الأسوأ مع حدة بصر أعظمية أقل من 200/20، درجة 4 مع حدة أعظمية للعين الأفضل 60/20 أو أقل
6 درجة 5 مع حدة أعظمية للعين الأفضل 60/20 أو أقل
V غير معروف
X تضاف لكل درجة من 0 ل6 عند وجود شحوب صدغي
الوظيفة المخية أو العقلية
0 طبيعي
1 تبدل حالة المزاج فقط (لايؤثر على مشعر العجز)
2 تدن خفيف في الحالة العقلية
3 تدن متوسط في الحالة العقلية
4 تدن واضح في الحالة العقلية
5 العتاهة
V غير معروف
الوظائف الأخرى
0 لايوجد
1 أي موجودات عصبية أخرى تعزى للتصلب اللويحي
V غير معروف
مشعر العجز الموسع
0 فحص عصبي سوي (0 في جميع الأنظمة الوظيفية، درجة 1 الدماغية مقبولة)
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
6.0

6.5
7.0
7.5
8.0 ملازم بشكل رئيسي للفراش أو الكرسي، لكن قد يغادر السرير بذاته معظم اليوم يحافظ على معظم وظائف الاهتمام الذاتي، استخدام فعال للذراع
8.5 ملازم للفراش معظم اليوم، بعض الاستخدام الفعال للذراع، مايزال محافظاً على بعض وظائف الاهتمام الذاتي
9.0 مريض ملازم للفراش بشكل كامل قادر على التواصل بشكل فعال أو البلع
9.5 مريض ملازم للفراش بشكل كامل غير قادر على التواصل بشكل فعال أو تناول الطعام/ البلع
10 الوفاة بسبب التصلب اللويحي

الملحق(2): موجز في الأودية المعدلة لسير التصلب اللويحي

اسم الدواء	الجرعة	الاستطبابات	التأثيرات الجانبية	المراقبة خلال العلاج
الانترفيرون بيتا Interferon-beta	– الجرعة المنخفضة من الانترفيرون بيتا – a1(عضلي مرة أسبوعياً) – الجرعة العالية من الانترفيرون بيتا– a1 (حقن تحت الجلد 3 مرات أسبوعياً) – انترفيرون بيتا– 1b (حقن تحت الجلد كل يومين) – بغيلاتيد انترفيرون بيتا–1a (حقن تحت الجلد كل أسبوعين)	المتلازمة السريرية المعزولة، والشكل الهاجع الناكس.	أعراض مشابهة للحمى(تعب عام، صداع، آلام عضلية وعرواءات)، ارتكاس مكان الحقن مع ألم، تشكل خراجات مكان الحقن العضلي. التأثيرات الأخطر والأقل شيوعاً تتمثل بالسمية الكبدية، نقص اللمفاويات، وأمراض الدرق. وقد يسيء لكل من الشناج والاكتئاب.	الوظيفة الكبدية، تعداد اللمفاويات والوظيفة الدرقية.
الغلاتيرامير أسيتات Glatiramer Acetate	–20 ملغ حقن مرة يومياً تحت الجلد –40ملغ حقن 3 مرات أسبوعياً تحت الجلد	المتلازمة السريرية المعزولة، والشكل الهاجع الناكس.	ارتكاس مكان الحقن مع ألم مرافق. الارتكاس الجهازي التالي للحقن يتضمن كل من التعب، الدوار، الألم	لا حاجة للفحوص المخبرية الدورية

			الصدري التعرق والغشي	
ثنائي ميتيل الفومرات Dimethyl Fumarate	240 ملغ مرتين يومياً	الشكل الهاجع الناكس غير موافق عليه في الCIS.	التوهج، الألم البطني، الغثيان والإسهالات (يمكن التخفيف منها بإعطائه مع الطعام) الإنتانات الانتهازية التي ترافق حالة التثبيط المناعي .	تعداد اللمفاويات والوظيفة الكبدية.
التريفلوناميد Teriflunomide	7ملغ أو 14 ملغ مرتين يومياً.	المتلازمة السريرية المعزولة، والشكل الهاجع الناكس	تساقط الأشعار، الصداع، الغثيان والإسهالات.	تعداد اللمفاويات والوظيفة الكبدية. يجب نفي السل الكامن قبل تطبيقه.
الناتاليزوماب Natalizumab	300 ملغ تسريب وريدي كل 4 أسابيع	الشكل الهاجع الناكس والمترقي الثانوي الفعال	اعتلال المادة البيضاء الدماغية متعددة البؤر المترقي (PML) والناتج عن إنتان بفيروس JC.	يطلب خمائر كبد مع تحري مشعر أضداد فيروس JC ورنين للدماغ قبل البدء بالعلاج. خلال العلاج : تحري مشعر الأضداد كل 6 أشهر
ألمتيزوماب Alemtuzumab	12ملغ/يوم لمدة 5 أيام متتالية، ثم بعد عام 12 ملغ/يوم لمدة 3 أيام متتالية وُيبرمج المريض بعدها على هذه الجرعة سنوياً في حال تطور هجمات مع غياب مضاد استطباب للتطبيق (نقص الصفيحات).	الشكل الهاجع الناكس مع استجابة غير كافية على دوائين أو أكثر من الأدوية المستطبة في هذا السياق.	الارتكاس التحسسي المرتبط بانحلال اللمفاويات المرافق للتسريب، تحريض الأمراض المناعية الذاتية، الإنتانات الانتهازية والخباثات.	تعداد الدم الكامل، كرياتينين مع فحص بول وراسب شهرياً حتى 48 شهر بعد آخر جرعة. الوظيفة الدرقية مع تحري تطور العقد الدرقية كل 3 أشهر. فحص جلدي مع مسحة مهبلية لتحري فيروس الورم الحليمي البشروي(papilloma) سنوياً.

فنغوليمود Fingolimod	0.5ملغ /يوم ، في حال وزن المريض 40 كغ أول أقل تصبح الجرعة 0.25ملغ/يوم.[a]	الشكل الهاجع الناكس والمترقي الثانوي الفعال.	البطاءة القلبية والتي تستدعي المراقبة المشفوية عند تناول أول جرعة، وذمة اللطخة الصفراء، الإنتانات الانتهازية، ارتفاع الضغط الشرياني وغيرها...	تحري وذمة اللطخة الصفراء. مراقبة أرقام الضغط الشرياني. مع فحص جلدي دوري
سيبونيمود Siponimod	2 ملغ حبة يومياً[b]	المتلازمة السريرية المعزولة، الشكل الهاجع الناكس، المترقي الثانوي الفعال.	مشابهة للفنغوليموند	ولأنه يتم رفع الجرعة تدريجياً على مدى 4أيام فمن غير الضروري إجراء المراقبة القلبية دورياً إلا في حالات محددة وهي : النبض الجيبي أقل من 55 / دقيقة، حصار أذيني بطيني درجة أولى أو ثانية، قصة احتشاء عضلة قلبية أو قصور قلب.
الأوكريليزوماب Ocrelizumab	300 ملغ مرتين بفاصل أسبوعين، ثم 600 ملغ كل 6 أشهر.	يستطب في علاج التصلب اللويحي المترقي منذ البدء [c]	إعادة تفعيل فيروس التهاب الكبد B. بالإضافة إلى الإنتانات الانتهازية الأخرى منها PML وزيادة خطر تطور الخباثات على رأسها سرطان الثدي (دون وجود	الفحوصات المصلية الخاصة بالتهاب الكبد قبل البدء بالعلاج

			تقارير تثبت ذلك بقوة حتى الآن).	
الكلادريبين Cladribine	1.75 ملغ/كغ /سنة على شكل 10 ملغ إلى 20 ملغ باليوم على مدى 4–5 أيام في الأسبوع الأول والأسبوع الخامس. ثم تعاد الجرعة في السنة اللاحقة.	الشكل الهاجع الناكس و المترقي الثانوي الفعال لدى المرضى الذين لم يبدوا استجابة أو تحملاً على الخيارات العلاجية الأخرى.	السمية الكبدية و القلبية، الإنتانات الانتهازية والخباثات، بالإضافة إلى كونه مشوهاً للأجنة.	
المتيوكساترون Mitoxantrone		كان هذا الدواء من أهم الأدوية المستخدمة في علاج الشكل المترقي الثانوي الفعال ولكن تراجع الحماس حول تطبيقه خاصة في الدول المتقدمة بسبب الخطورة السمية القلبية المرتبطة بالجرعة التراكمية بالإضافة إلى خطورة الخباثات على رأسها الابيضاضات النقوية.		

a) أول دواء موافق عليه للاستخدام لدى الأطفال بعمر 10سنوات أو أكبر
b) المرضى ذوي السيتوكروم CYP2C9*2/3 or CYP2C9*1/3 تكون جرعتهم 1 ملغ فقط بسبب الاستقلاب البطيء للدواء بوجود هذا التنوع الجيني. أما من يمتلك النمط CYP2C9*3/3 فمن غير المستطب استخدام السيبونيمود لديه.
c) أول دواء حاصل على موافقة FDA في علاج هذا النمط من MS

Abstract

The Prevalence of Positive Anti-Nuclear Antibodies in Patients with Multiple Sclerosis.

Dr. Dea Safwan ALMASSAAD

Background: Multiple sclerosis (MS) is the most common non-traumatic disabling disease to affect young adults. The incidence of MS is increasing worldwide, together with its socioeconomic impact. Several studies have been conducted to investigate the prevalence of positive antinuclear antibodies (ANA) and other autoimmune antibodies in patients with Multiple Sclerosis. The presence of a heterogeneous population of circulating antibodies to a variety of nuclear and cytoplasmic antigens lends further support to the concept that altered immune reactivity exists in MS.

Research objective: Assessment of the prevalence of antinuclear antibody positivity in patients with Multiple Sclerosis and the relationship of this positivity with the patient's age, sex, MS phenotypes, the clinical manifestations, and finally the degree of disability associated with it.

Material and method:

Study design: A prospective study that included patients with Multiple Sclerosis at Damascus University Hospitals (Al-Mowasat and Al-Assad Damascus University Hospitals) between 1/11/2019 to 1/10/2020.

Results:

A total of 148 patients with a confirmed MS diagnosis, the majority of whom were female, we collected 40 patients with positive antinuclear antibody (from 1:40 to 1:160). Through this study, with its theoretical and practical sections, important results have been reached that can be summarized in several main points:

- This study was characterized by two main features, namely (quality and novelty), because this research is one of the few studies in Syria specialized in studying the prevalence of antinuclear antibodies (ANA) in patients with Multiple Sclerosis.
- An important result was reached: the absence of any statistically significant correlations between the dependent variable (Y) which is: antinuclear antibody positivity (ANA) on one hand and the independent variables (X1, X2, X3, X4, X5), namely: clinical manifestations of Multiple Sclerosis , MS phenotypes, Expanded Disability Status Scale (EDSS), Age and

Gender on the other hand. Thus, an important conclusion can be reached, namely: the lack of any importance to routinely detect (ANA) in patients with Multiple Sclerosis, due to the absence of a significant prevalence of these antibodies among affected patients.

- There are moderate, statistically significant direct correlations between the Expanded Disability Status Scale (EDSS) on one hand, and the clinical manifestations of MS and its phenotypes on the other.
- There is a direct, medium, and statistically significant correlation between clinical manifestations of Multiple Sclerosis and the gender.
- In the study sample of forty patients: no value greater than (8.0) was seen in the Expanded Disability Status Scale (EDSS). Because the transition from (8.0) to (9.0) is important for the supervising physician, as it requires the patient to shift mainly from self-dependence to bed-bound state.
- The necessity of relying on modern devices especially when Visual Evoked Potentials (VEP) in patients with Multiple Sclerosis, was clearly demonstrated. Because that would make the diagnosis more clearly and more accurately, especially that the delay of the visual evoked potentials is a good evidence of lesions at the level of the optic nerve.
- The Steven Thompson equation was not relied upon in choosing the size of the research sample (adaptive samples), because it may negatively affect the research results. Rather, the sample size was chosen scientifically and logically, using mathematical equations and depending on the tables of the normal distribution, as well as the percentage of standard error allowed by the researcher.

Conclusions:

1. There is no relationship between the positivity of antinuclear antibodies and the age of patients with MS.
2. There is no relationship between the positivity of antinuclear antibodies and the gender of patients with MS.
3. There is no relationship between the positivity of antinuclear antibodies and the phenotypes of MS.
4. There is no relationship between the positivity of antinuclear antibodies and the clinical manifestations of Multiple Sclerosis.
5. As a result, it is not recommended to routinely detect these antibodies in this group of patients.

Key words: Multiple Sclerosis, Anti-nuclear Antibodies (ANA) .

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Internal Medicine Department

The Prevalence of Positive Anti-Nuclear Antibodies in Patients with Multiple Sclerosis.

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Neurology

By

Dea Safwan ALMASSAAD

Supervisor

Prof. Mohammad Shehadeh AGHA

2021