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

النتائج البعيدة لاستئصال غدة التيموس الموسَّع عبر نشر القص عند المصابين بالوهن العضلي الوخيم

بحث علمي أُعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الجراحة الصدريّة

إعداد طالب الدراسات العليا
عربي نزار عبّاس

إشراف المدرس الدكتور
عصام الخيّر

2023 م

إهداء

إلى معلمي الأول، إلى قدوتي ومثلي الأعلى

أبي الغالي

إلى نبع الحنان، إلى مصدر سعادتي وفرحي

أمي الغالية

إلى رفيقة طريقي، إلى سندي وصديقتي

أختي الغالية

إلى وطني الجريح والعزيز

سوريا

شكر وتقدير Acknowledgment

أتقدّم بالشكر والتقدير إلى السادة الأساتذة أعضاء الهيئة التدريسية الأفاضل في كلية الطب البشري في جامعة دمشق على ما بذلوه من جهود مخلصة لدعم المسيرة العلمية لي ولزملائي طلاب الدراسات العليا، وأخص بالذكر المدرس الدكتور عصام الخيّر المشرف على هذا العمل، كما أتوجه بالشكر لأعضاء لجنة الحكم على هذا البحث العلمي الأستاذ الدكتور غسان حمزة والأستاذ المساعد الدكتور حسين شعبان الذين أغنوا هذا البحث العلمي بملاحظاتهم وتوجيهاتهم القيّمة.

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الأطروحة بعنوان **(النتائج البعيدة لاستئصال غدة التيموس الموسَّع عبر نشر القص عند المصابين بالوهن العضلي الوخيم)** لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة تم أخذه بالكامل من عمل آخر أو أُنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أي جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي وأن الأعمال والنتائج المذكورة كلها هي نتيجة مجهود شخصي وتوجيه من الأستاذ المشرف ومن الأستاذ رئيس الشعبة التي أُنجز فيها العمل، وأن أية معلومات أو نتائج ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

فهرس المحتويات

الجزء التمهيدي 1

المقدمة:..... 1

المشكلة البحثية:..... 2

الأسئلة البحثية: 2

هدف البحث:..... 2

أهمية البحث: 2

محدوديات البحث:..... 2

مسوغات البحث: 3

الدراسات المرجعية:..... 3

الدراسة المرجعية الأولى: [2] Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis (Review) 3

الدراسة المرجعية الثانية: [3] Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis 4

الدراسة المرجعية الثالثة: International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis[4] 4

الدراسة المرجعية الرابعة: [6] Maximal Thymectomy for Myasthenia Gravis 5

الدراسة المرجعية الخامسة: Extended Thymectomy for Myasthenia Gravis Patients: A 20 year review[7] 5

منهج البحث:..... 6

الفرضية البحثية: 6

تصميم الدراسة: 6

مكان الدراسة: 6

زمن الدراسة: 6

أدوات البحث: 6

مكونات البحث: 7

الجزء الأول: القسم النظري 8

الفصل الأول: الوهن العضلي الوخيم Myasthenia Gravis 8

1-1-تعريف المرض Definition: 8

1-2-الوبائيات Epidemiology: 8

1-3-الآلية الإمراضية Pathogenesis: 9

1-3-1-دور غدة التيموس في إمراضية الوهن العضلي الوخيم Thymic Pathogenesis: 10

1-3-1-1-الوهن العضلي غير الورمي Nonthymomatous Myasthenia Gravis (NTMG): 10

1-3-1-2-الوهن العضلي الورمي Thymomatous Myasthenia Gravis (TMG): 12

1-4-الأضداد المناعية الذاتية Autoimmune Antibodies: 12

1-5-الأعراض والعلامات Signs & Symptoms: 14

1-6-التشخيص Diagnosis: 16

1-7-التقييم الشعاعي والكهربائي Radiographic & Electrophysiologic Evaluation: 16

1-8-العلاج الدوائي والداعم Treatment: 17

1-8-1-الأدوية المضادة لخميرة الكولين استراز Acetylcholinesterase inhibitors: 17

1-8-2-الستيروئيدات القشرية Corticosteroids: 17

1-8-3-الأزاثيوبرين ومثبطات المناعة الأخرى Azathioprine & Other Immunosuppressant: 18

1-8-4-تبديل البلازما والغلوبولين المناعي الوريدي Plasma Exchange & Intravenous Immunoglobulin:
19.....
الفصل الثاني: العلاج الجراحي للوهن العضلي الوخيم Surgical treatment of myasthenia gravis.....20
2-1-المقدمة Introduction:.....20
2-2-التشريح الجراحي لغدة التيموس Surgical Anatomy of Thymus: 21
2-3-استطبابات استئصال التيموس Thymectomy Indications: 23
2-3-تصنيف استئصال التيموس Thymectomy Classification: 24
2-4-استئصال التيموس عبر العنق Transcervical Thymectomy (T-1):.....26
2-5-استئصال التيموس عبر التنظير Videoscopic Thymectomy (T-2): 27
2-6-استئصال التيموس عبر القص Transsternal Thymectomy (T-3):.....28
2-7-استئصال التيموس عبر العنق وعبر القص Transcervical & Transsternal Thymectomy (T-4):29
الفصل الثالث: تقييم نتائج استئصال التيموس لعلاج الوهن العضلي الوخيم Evaluation of Results of Thymectomy for Myasthenia Gravis.....31
3-1-المقدمة Introduction:.....31
3-2-معايير المؤسسة الأمريكية للوهن العضلي الوخيم لتقييم النتائج MGFA Postintervention Status: 31
3-3-نتائج استئصال التيموس عبر العنق Results of Transcervical Thymectomy (T-1):.....33
3-4-نتائج استئصال التيموس عبر التنظير Results of VATS Thymectomy (T-2):.....34
3-5-نتائج استئصال التيموس عبر القص Results of Transsternal Thymectomy (T-3):.....36
3-6-نتائج استئصال التيموس عبر العنق وعبر القص Results of Transcervical & Transsternal Thymectomy (T-4): 38
الجزء الثاني: الدراسة العملية.....39

الفصل الأول: طرائق البحث وأدواته.....39

1-1-هدف الدراسة:.....39

1-2-تصميم الدراسة ومدتها:.....39

1-3-مجموعة الدراسة:.....39

1-4-حجم العينة: 40

1-5-التقنية الجراحية (تعريف استئصال التيموس الموسَّع عبر نشر القص):.....41

1-6-البروتوكول المتبع للدراسة:.....41

1-7-الميزانية:.....42

1-8-الاعتبارات الأخلاقية: 42

الفصل الثاني: النتائج 43

2-1-توزّع العينة حسب الجنس:.....43

2-2-توزّع العينة حسب العمر:.....44

2-3-توزّع العينة حسب مدة الأعراض قبل الجراحة:.....45

2-4-توزّع العينة حسب أضداد مستقبلات الأستيل كولين AChR AB: 46

2-5-توزّع العينة حسب وجود نسيج تيموسي هاجر في المنصف:.....47

2-6-توزّع العينة حسب نتائج العلاج الجراحي: 48

2-7-تحليل النتائج البعيدة باستخدام تحليل البقيا Survival Analysis: 52

2-8-دراسة تأثير المتغيرات على النتائج البعيدة: 53

الفصل الثالث: مناقشة النتائج.....55

الفصل الرابع: المقارنة مع الدّراسات العالميّة.....60

الفصل الرابع: محدّدات الدّراسة 64

الفصل الخامس: الخلاصة والتّوصيات 65

المراجع References 66

فهرس الأشكال

الشكل 1 : شكل ترسيمي يوضح منطقة الوصل العصبي العضلي والعناصر الأساسية في الآلية الإمراضية.[9] 10

الشكل 2 : تشريح غدة التيموس وعلاقتها بالعناصر المجاورة. 22

الشكل 3 : أماكن توضع النسج التيموسية الهاجرة في المنصف الأمامي والعنق. 23

الشكل 4 : مقدار التيموس والشحم المستأصل بشكل تقديري باستخدام الطرق الجراحية المختلفة.[34] 30

فهرس الجداول

الجدول 1 : تصنيف الوهن العضلي الوخيم حسب MGFA.[8] 15

الجدول 2 : الطرق الجراحية لاستئصال التيموس حسب MGFA.[8] 25

الجدول 3 : معايير الاستجابة حسب MGFA.[8] 32

الجدول 4 : توزّع مرضى العينة حسب الحالة السريرية أثناء فترة المتابعة. 49

الجدول 5 : تحليل Univariate Analysis للمتغيرات وعلاقتها مع الهجوع باستخدام Kaplan-Meier log-rank test. 53

الجدول 6 : تحليل Multivariate Analysis للمتغيرات وعلاقتها مع الهجوع باستخدام Cox Regression analysis. 54

الجدول 7 : النتائج البعيدة لأبرز الدراسات المنشورة والمقارنة مع الدراسة الحالية. 61

فهرس المخططات

المخطط 1 : توزع العينة حسب الجنس. 43

المخطط 2 : توزّع مرضى العينة حسب الفئات العمرية. 44

المخطط 3 : توزّع مرضى العينة حسب مدة الأعراض قبل الجراحة. 45

المخطط 4 : توزّع مرضى العينة حسب أضداد مستقبلات الأستيل كولين AChR AB. 46

المخطط 5 : توزّع مرضى العينة حسب وجود نسيج تيموسي هاجر في المنصف. 47

المخطط 6 : توزّع العينة حسب نتائج العلاج الجراحي. 48

المخطط 7 : نسب الهجوع التام CSR و التحسُّن I عند مرضى العينة خلال الفترة الزمنية المدروسة. 51

المخطط 8 : الاحتمالية التراكمية لحدوث CSR حسب Kaplan-Meier Survival Analysis.....52

الاختصارات

MG: Myasthenia Gravis.

TMG: Thymomatous Myasthenia Gravis.

NTMG: Nonthymomatous Myasthenia Gravis.

AChR: Acetylcholine Receptor.

MuSK: Muslce-specific Kinase.

LRP4: Lipoprotein Receptor-related Peptide 4.

PIS: Postintervention Status.

CSR: Complete Stable Remission.

PR: Pharmacologic Remission.

MM: Minimal Manifestation.

I: Improved.

U: Unchanged.

W: Worse.

E: Exacerbation.

D: Death.

TCT: Transcervical Thymectomy.

VATS: Video-assisted Thoracoscopic Surgery.

VATET: Video-assisted Thoracoscopic Extended Thymectomy.

RATS: Robotic-assisted Thoracoscopic Surgery.

الملخص

خلفية وهدف البحث: على الرغم من وجود الدليل العلمي على أفضلية الاستئصال الجراحي لغدة التيموس على العلاج الدوائي في تحقيق الشفاء والهجوع عند المصابين بالوهن العضلي الوخيم غير الورمي، مايزال الجدل العلمي محتدماً حول المدخل والطريقة الأمثل لاستئصال غدة التيموس الجذري، وماتزال الحاجة ماسة جداً للمزيد من الدراسات والأبحاث حول هذا الموضوع. يهدف هذا البحث إلى دراسة النتائج البعيدة لاستئصال غدة التيموس الموسَّع عبر نشر القص الطولاني التام عند المصابين بالوهن العضلي الوخيم غير الورمي، ودراسة العوامل المؤثرة على الإنذار.

المواد والطرائق: دراسة راجعة لسلسلة حالات سريرية تشمل 113 مريض من المصابين بالوهن العضلي الوخيم غير الورمي خضعوا لنفس الإجراء الجراحي لاستئصال غدة التيموس الموسَّع عبر نشر القص الطولاني التام في شعبة الجراحة الصدرية في مستشفى الأسد الجامعي خلال الفترة الممتدة من بداية عام 2000 حتى نهاية 2019 مع فترة متابعة تصل حتى 5 سنوات بعد الجراحة.

النتائج: تم تقييم النتائج وفق معايير المؤسسة الأمريكية للوهن العضلي MGFA التي صنفتها إلى 5 حالات: هجوع تام، تحسُّن، عدم تغيُّر، تراجُع، وفاة، وتم حساب النسب الإجمالية Crude Rates بتقسيم العدد النهائي للحالات على عدد المرضى الإجمالي. حيث بلغت نسبة الهجوع التام 50.4%، والتحسُّن 34.5%، وعدم التغيُّر 7%، والتراجُع 7%، والوفاة 0.8%. كما تم حساب الهجوع التام في نهاية كل سنة من سنوات المتابعة حيث بلغت 0%، 56.9%، 65.6%، 67.5%، و75% في نهاية السنة الأولى، الثانية، الثالثة، الرابعة، والخامسة على التوالي، وكذلك تم حسابها بطريقة تحليل البقيا الإحصائي Kaplan-Meier حيث بلغت نسبة الهجوع التام 68.1% في نهاية السنة الخامسة.

الخلاصة: استئصال التيموس الموسَّع عبر نشر القص الطولاني التام عند المصابين بالوهن العضلي الوخيم غير الورمي طريقة فعالة وآمنة في الوصول التدريجي إلى الشفاء والهجوع التام للمرض مع مرور الزمن بعد الجراحة وصلت نسبته حتى 75% من المرضى بعد 5 سنوات متابعة، ومع نسبة وفيات واختلاطات بعيدة متدنية جداً 0.8%، ولم يثبت أي علاقة لعمر المرضى أو جنسهم أو مدة الأعراض أو مستوى الأضداد الذاتية في المصل قبل الجراحة على الإنذار.

الكلمات المفتاحية: الوهن العضلي الوخيم، استئصال غدة التيموس الموسَّع عبر نشر القص.

الجزء التمهيدي

المقدمة:

أشار Blalock[1] عام 1941 ولأول مرة في الأدب الطبي إلى أهمية وفائدة استئصال غدة التيموس عند المصابين بالوهن العضلي الوخيم، وأصبح هذا الإجراء ركناً أساسياً في معالجة المرض على مستوى العالم. لكن الجدل العلمي بقي محتدماً لسنوات طويلة حول ضرورة وأفضلية استئصال التيموس على العلاج الدوائي المحافظ بالستيروئيدات ومثبطات المناعة الأخرى نظراً لغياب الدليل العلمي الصريح.[2]

نُشرت الدراسة العلمية الأولى والوحيدة حتى الآن MGTX[3] عام 2016 في مجلة The New England Journal of Medicine بقيادة A.Jaretzki من الولايات المتحدة الأمريكية و Newsom-Davis من بريطانيا ومشاركة 36 مركز عالمي، وهي تجربة سريرية مقارنة معشّاة متعددة المراكز حسمت الجدل القائم وقدّمت الدليل العلمي الواضح على أفضلية استئصال التيموس على العلاج الدوائي وتفوّقه في تحقيق الشفاء وهجوع المرض، وتخفيف الحاجة للأدوية وتخفيف الهجمات الحادة للمرض Exacerbation التي تستوجب إعادة القبول في المشفى.

وبعد اعتماد نتائج دراسة MGTX في الدليل العالمي لعلاج الوهن العضلي الوخيم ولاسيما في نسخته الأخيرة الصادرة عام 2021[4]، واعتبار استئصال التيموس الخيار الأفضل لمعظم حالات الوهن العضلي الوخيم غير الورمي، وتباين نتائج الدراسات المختلفة وفقاً لنوع المدخل الجراحي وطريقة الاستئصال عبر العنق أو عبر نشر القص أو بواسطة الجراحة التظيرية أو الروبوتية، احتدم الجدل العلمي من جديد حول المدخل الجراحي الأفضل الذي يسمح بتحقيق أعلى جذرية واستئصال أكبر قدر ممكن من النسيج التيموسي الموجود داخل المحفظة وخارجها بشكل هاجر في المنصف الأمامي والعنق، ولابد وفقاً لقواعد الطب المسند بالدليل من إجراء تجارب سريرية مقارنة معشاة متعددة المراكز ومراجعات منهجية للنتائج البعيدة لهذه الدراسات لتقديم الدليل العلمي الواضح للمفاضلة بين المداخل الجراحية المتنوعة.[5]

المشكلة البحثية:

عدم وجود دراسات عالمية مقارنة ومعشاة لاختيار المدخل والطريقة الجراحية الأمثل عند مرضى الوهن العضلي الوخيم.

الأسئلة البحثية:

ماهي الطريقة الجراحية الأمثل في تدبير الوهن العضلي الوخيم؟

ماهي درجة استجابة المرضى ونسبة هجوع المرض وفقاً للطريقة الجراحية المتبعة؟

ماهي العوامل الإنذارية المؤثرة على نتائج العمل الجراحي؟

هدف البحث:

يهدف هذا البحث إلى دراسة النتائج البعيدة لاستئصال غدة التيموس الموسَّع عبر نشر القص الطولاني التام عند مرضى الوهن العضلي الوخيم غير الورمي، ودراسة العوامل المؤثرة على الإنذار.

أهمية البحث:

الوصول إلى التدبير الأمثل لمرضى الوهن العضلي الوخيم غير الورمي.

محدوديات البحث:

كون مرض الوهن العضلي الوخيم غير شائع وعدد المرضى قليل، وهذا لا يسمح بإجراء دراسات مقارنة بين الطرق الجراحية المختلفة، والأفضل التركيز على طريقة واحدة ودراسة الإيجابيات والسلبيات، ثم مقارنتها مع الطرق الأخرى المنشورة في الأدب الطبي.

مسوغات البحث:

تعددت الآراء الطبية حول المدخل الجراحي الأمثل لاستئصال غدة التيموس، حيث تضمنت المداخل الجراحية: استئصال عبر القص، عبر العنق، بمساعدة الجراحة التظيرية والآلية، ولكل منها إيجابيات وسلبيات. ونظراً لغياب التجارب السريرية والمعشاة في هذا المجال، تطلّب المزيد من البحث والاستقصاء لاختبار الطريقة الجراحية المثلى.

الدراسات المرجعية:

الدراسة المرجعية الأولى: Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis (Review)[2]

وهي عبارة عن مراجعة منهجية منجزة عام 2013م من قبل Gabriel Cea و Michael Benatar وزملائهم ضمن مؤسسة THE COCHRANE COLLABORATION للأبحاث بهدف تقييم سلامة وفعالية استئصال التيموس في تدبير مرض الوهن العضلي الوخيم غير الورمي. تضمنت الدراسة 948 بحث منشور حول الموضوع نفسه وأكدت عدم وجود أي دراسة مقارنة معشاة منشورة في الأدب الطبي حول الموضوع، وهذا يجعل الدليل العلمي ضعيفاً، ولكن العديد من هذه الأبحاث أشارت إلى فعالية الإجراء (استئصال التيموس) عند المرضى من حيث ارتفاع نسبة هجوع المرض ونقص نسبة الهجمات الحادة الخطرة وانخفاض نسبة الوفيات عند المعالجين باستئصال التيموس، وهذا يفرض ضرورة إجراء تجارب مقارنة معشاة للوصول إلى الدليل العلمي القطعي بهذا الموضوع.

الدراسة المرجعية الثانية: Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis [3]

منشورة في مجلة the NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE عام 2016، وهي الدراسة الأولى والوحيدة الموجودة في الأدب الطبي بشكل تجربة سريرية معشاة (RCT) للمقارنة بين النتائج البعيدة لعلاج الوهن العضلي الوخيم بالكورتيزون فقط، أو بالكورتيزون مع استئصال التيموس حيث شارك في الدراسة 36 مركزاً عالمياً منها 32 مركزاً في الولايات المتحدة الأمريكية، واستمرت بين عامي 2006 وحتى 2012، وتضمنت 126 مريضاً مصاباً بالوهن العضلي الوخيم غير الورمي، وأثبتت بعد متابعة لمدة 3 سنوات أن استئصال التيموس يحسّن النتائج السريرية للمعالجة، وينقص الحاجة للأدوية ولاسيما مثبطات المناعة الأخرى، وينقص الحاجة للقبول في المشفى بسبب الهجمات الحادة للمرض، ويخفف الأعراض السريرية المرافقة للمرض، كما بينت الدراسة عدم وجود أي بحث في الأدب الطبي لمقارنة نتائج الطرق الجراحية المختلفة لاستئصال التيموس، وأكدت الحاجة الماسة وضرورة إجراء تجارب معشاة لمقارنة نتائج الطرق الجراحية المختلفة ولاسيما التقليدية المتمثلة باستئصال التيموس الموسع مع الطرق قليلة الرض بالجراحة التنظيرية أو الروبوتية.

الدراسة المرجعية الثالثة: International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis[4]

قامت المؤسسة الأمريكية للوهن العضلي الوخيم Myasthenia Gravis Foundation of America MGFA عام 2013 بتشكيل لجنة مكونة من 15 خبيراً ورائداً من جميع أنحاء العالم في مجال الوهن العضلي، وعقدت عدة اجتماعات وذلك من أجل وضع إرشادات عالمية موحدة لعلاج MG، وتم إصدارها عام 2016، ثم تم إصدار تحديث إضافي لها عام 2020. حيث قامت بتبني ننتائج دراسة MGTX التي بينت تفوق العلاج الجراحي على العلاج الدوائي في تدبير الوهن العضلي الوخيم، وأوصت بِعَدِّ استئصال غدة التيموس الخيار الأول في علاج معظم مرضى الوهن العضلي الوخيم ولاسيما المرضى الورميين وغير الورميين إيجابيي أَضداد مستقبلات الأستيل كولين.

الدراسة المرجعية الرابعة: Maximal Thymectomy for Myasthenia Gravis[6]

أظهرت العديد من التقارير وجود نسج تيموسية مجهرية وعيانية هاجرة في الشحم المنصفي الأمامي والرقبي، وعليه فقد قام Jaretzki وزملاؤه بابتكار وتطبيق طريقة استئصال التيموس الأعظمي عبر العنق وعبر القص والتي تحقق أكبر قدر ممكن من الاستئصال الجراحي للنسيج التيموسي داخل المحفظة وخارجها والهاجر في الشحم المنصفي والرقبي. عرضوا نتائجهم عبر سلسلة حالات تشمل 72 مريض وهن عضلي وخيم غير ورمي، ووصلت نسبة الهجوع إلى 81% بعد متابعة 89 شهراً. وإلى هذا اليوم ماتزال هذه الطريقة هي المعيار الذهبي في استئصال التيموس عند مرضى الوهن العضلي الوخيم والتي تقارن بها نتائج باقي الطرق الجراحية المتنوعة نظراً لجذريتها الواسعة والكبيرة.

الدراسة المرجعية الخامسة: Extended Thymectomy for Myasthenia Gravis Patients: A 20 year review[7]

تعد هذه الدراسة من أكبر الدراسات المنشورة في الأدب الطبي عن موضوع استئصال التيموس عند مرضى الوهن العضلي الوخيم، حيث قام Masaoka وزملاؤه بعرض خبرتهم في استئصال التيموس الموسَّع عبر نشر القص الطولاني التام عبر سلسلة حالات تشمل 286 مريض وهن عضلي وخيم غير ورمي مع فترة متابعة امتدت حتى 20 سنة. أظهرت الدراسة نتائج عالية للهجوع وصلت حتى 67.2% خلال فترة المتابعة. حيث أكدت هذه الدراسة على ضرورة وأهمية استئصال كامل الشحم المنصفي الأمامي المرافق للتيموس لتحقيق الشفاء والهجوع عند المرضى بسبب احتوائه على نسج تيموسية هاجرة، وبيّنت أفضلية المدخل الجراحي الموسَّع على باقي المداخل في تحقيقه لجذرية الاستئصال، ولم توصِ بمدخل رقبي إضافي لتحقيقه نسبة فائدة إضافية ضئيلة في تحقيق الهجوع.

منهج البحث:

الفرضية البحثية:

تفترض هذه الدراسة أنه كلما كان الاستئصال الجذري لغدة التيموس والنسج التيموسية الهاجرة في شحم المنصف والعنق أوسع، كانت نسبة هجوع مرض الوهن العضلي الوخيم أعلى.

تصميم الدراسة:

مراجعة لسلسلة حالات، دراسة سريرية استعادية (راجعة) Review of case series, a clinical retrospective study.

مكان الدراسة:

شعبة الجراحة الصدرية، مستشفى الأسد الجامعي في دمشق.

زمن الدراسة:

الفترة الممتدة من بداية عام 2000 وحتى نهاية عام 2019.

أدوات البحث:

سنقوم إدخال البيانات في جداول تكرارية وتمثيلها في مخططات بيانية، ثم سيتم جمع النتائج وفرزها ومقارنتها بالدراسات العالمية المجراة. كما سيتم إدخال المعلومات لقاعدة بيانات الحاسب باستخدام برنامج Microsoft Excel 2013، وستستخدم الاختبارات الإحصائية المناسبة لحجم العينة وبما يتوافق مع المتغيرات المدروسة عبر برنامج IBM SPSS Statistics 26.0، وسيتم الأخذ بعين الاعتبار جميع القيم الموافقة ل P Value < 0.05، أي القيم ذات الأهمية الإحصائية. كما تم استخدام المعايير العالمية للمؤسسة الأمريكية للوهن العضلي الوخيم[8] MGFA Postintervention Status كأداة للتصنيف السريري ولتقييم الاستجابة السريرية.

مكونات البحث:

يتكون البحث من مقدمة نظرية تتناول مراجعة شاملة للأدب الطبي، يليها تفصيل لخطة البحث ومنهجيته وطرق تحليله الإحصائي، ثم عرض للنتائج ومناقشتها ومقارنتها بنتائج الباحثين الآخرين، ثم ذكر لمحددات الدراسة وتوصياتها، فالمراجع، وأخيراً ملخص البحث باللغة الإنكليزية.

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول: الوهن العضلي الوخيم Myasthenia Gravis

1-1-تعريف المرض Definition:

الوهن العضلي الوخيم Myasthenia Gravis مرض مناعي ذاتي يتصف بحدوث ضعف وتعب عضلي بعد الجهد وبدون ألم ناجم عن اضطراب في النقل العصبي العضلي بسبب وجود أضداد مناعية ذاتية Autoimmune Antibodies جائلة في الدم تنافس الأستيل كولين على مستقبلاته Acetylcholine Receptors الموجودة في الغشاء بعد المشبكي في منطقة الوصل العصبي العضلي Neuromuscular Junction فتحاصره و تنقص تأثيره.[9]

1-2-الوبائيات Epidemiology:

يُقدَّر مُعدَّل حدوث الوهن العضلي الوخيم 5.3 إصابة سنوية لكل مليون نسمة من السكان بمجال يتراوح من 1.7 إلى 21.3 إصابة سنوية لكل مليون نسمة من السكان، ويُقدَّر مُعدَّل انتشار الوهن العضلي الوخيم 77.7 إصابة لكل مليون نسمة من السكان بمجال يتراوح من 15 حتى 179 إصابة لكل مليون نسمة من السكان، ويتراوح مُعدَّل وفيات الوهن العضلي الوخيم من0.1 إلى 0.9 وفاة سنوية لكل مليون نسمة من السكان.[10]

1-3-الآلية الإمراضية Pathogenesis:

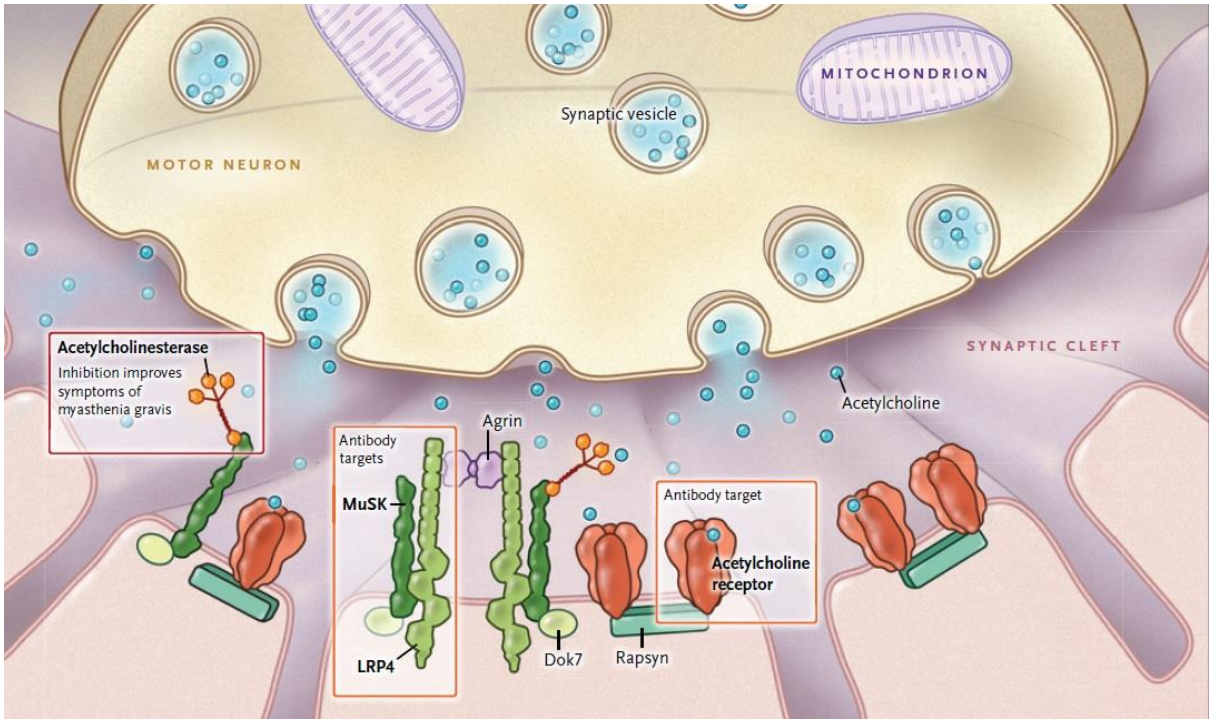
تُعدُّ مناطق الوصل العصبي العضلي Neuromuscular Junctions الموجودة في مختلف أنحاء الجسم المسؤول الرئيس والمشرف المباشر على إدارة الأفعال الحركية عند الإنسان، تتشكل هذه المناطق في أماكن التقاء نهايات الأعصاب الحركية مع الألياف العضلية الموجودة في العضلات المخططة.[11]

تُصنِّع النهايات العصبية للأعصاب الحركية الأستيل الكولين وتخزّنه في حويصلات تسمى Quanta وتطلقه عند ورود الأوامر الحركية، فيعبر منطقة الوصل ويتحد مع مستقبلاته الموجودة على سطح الليف العضلي المطوّى بشدة بشكل يشبه الزغابات المعدية لزيادة مساحته وبالتالي زيادة عدد المستقبلات عليه، وتكون درجة الاستجابة وشدة الانقباض العضلي مرتبطة بعدد هذه المستقبلات وكمية الأستيل كولين المحررة وطول مدة إطلاقها، لأن الخميرة الحالة للأستيل كولين Acetylcholinesterase الموجودة في المكان نفسه تقوم باستمرار بحلّه وإنهاء فعله.[11]

توجد عند الأغلبية الساحقة من المرضى المصابين بالوهن العضلي الوخيم، حوالي 85% منهم، أضداد مناعية ذاتية جائلة في الدم وفي مناطق الوصل العصبي العضلي وموجّهة ضد المستقبلات الغشائية للأستيل كولين Acetylcholine Receptor Antibodies (AChR Ab) تنافس الأستيل كولين وتحاصره وتمنعه من الارتباط مع مستقبلاته الموجودة على غشاء الليف العضلي، وبالتالي تنقص عدد الألياف العضلية المفعَّلة فتضعف شدة الاستجابة ويظهر الضعف العضلي.[12]

كما توجد أنواع أخرى من الأضداد خاصة بالليف العضلي تعطّل عمل هذه المستقبلات مثل Muscle-specific Kinase Antibodies (MuSK)، و Lipoprotein Receptor–related Peptide 4 (LRP4).[12]

وتوجد آليات أخرى تنقص عدد المستقبلات الفعّالة مثل تسطّح غشاء الليف العضلي بفعل المتممة ستُذكر لاحقاً.[12]



الشكل 1 : شكل ترسيمي يوضح منطقة الوصل العصبي العضلي والعناصر الأساسية في الآلية الإمراضية.[9]

1-3-1-دور غدة التيموس في إمراضية الوهن العضلي الوخيم Thymic Pathogenesis:

تُعدُّ غدة التيموس العضو الأساس المرتبط بالمرض، وتصنّف الإصابة في مجموعتين: الوهن العضلي غير الورمي والوهن العضلي الورمي.

1-3-1-1-الوهن العضلي غير الورمي Nonthymomatous Myasthenia Gravis (NTMG):

هو الشكل الأكثر شيوعاً ويشكل حوالي 80% من الحالات، وتكون إصابة التيموس فيه بشكل فرط تصنع لمفاوي أو ضمور في الغدة.[12]

الوهن المترافق مع فرط التصنع اللمفاوي Lymphofollicualr Hyperplasia يغلب في الأعمار الشابة تحت سن الأربعين، ويتميز بزيادة خفيفة في وزن الغدة مع وجود أجربة لمفاوية غنية بالمراكز المنتشة بداخلها

Germinal Centers. تحتوي المراكز المنتشة الموجودة بداخل الأجربة كمية كبيرة من الخلايا التيموسية المشبهة بالعضلية Thymic Myoid Cells، التي تحمل على سطحها المستقبلات الجنينية للأستيل كولين المماثلة لنظيرتها الموجودة في مناطق الوصل العصبي العضلي في العضلات المخططة، وهذه الكمية الكبيرة غير موجودة في الحالات الطبيعية عند الأشخاص الأسوياء، لذلك تُعدُّ بسبب ما تحمله على سطحها من مستقبلات جنينية للأستيل كولين جسماً غريباً تهاجمه غدة التيموس بتفعيل جهاز المناعة الذاتية وفق الآليات الآتية:[12]

أولاً، تُعدُّ الخلايا التيموسية المشبهة بالعضلية Myoid Cells مولد الضد Antigen الرئيس الدائم الموجود في غدة التيموس، والذي يقوم بتحريض و تفعيل جميع أذرع المناعة الذاتية، وفي مقدمتها الخلايا اللمفاوية البائية التي تقوم بتصنيع أضداد ذاتية لمستقبلات الأستيل كولين الموجودة داخل غدة التيموس، ولهذا لا يمكن الوصول إلى الشفاء والهجوع التام للمرض بدون استئصال مولد الضد الدائم.[11,12]

ثانياً، تقوم التيموس بتفعيل الخلايا اللمفاوية التائية للإشراف على تصنيع الأضداد خارج التيموس لمهاجمة مستقبلات الأستيل كولين الموجودة في مناطق الوصل العصبي العضلي في العضلات المخططة، ولذلك تظهر معايرتها أنها موجودة عند معظم المرضى المصابين بفرط التصنع وتدعم الاستطباب الجراحي في هذه الحالات،[11,12]

ثالثاً، تقوم التيموس أيضاً بتفعيل جهاز المتممة لمهاجمة مستقبلات الأستيل كولين أينما وجدت داخل وخارج التيموس، وهذا يؤدي مع الزمن لتخرُّب مناطق الوصل العصبي العضلي وتسطح الغشاء وخسارة عدد كبير من المستقبلات الفاعلة بسبب تراكم المعقدات المناعية في منطقة الوصل وهذا يؤثر سلباً مع الزمن على النتائج عند تأخير المعالجة الجراحية للمرض.[11,12]

الوهن العضلي غير الورمي المترافق مع ضمور في غدة التيموس Nonthymomatous Myasthenia Gravis Thymic Atrophy يُشاهد عادة عند الأشخاص الذين تجاوزت أعمارهم الخمسين عاماً نتيجة التبدلات الحاصلة في الغدة مع تقدم العمر واستحالة النسيج اللمفاوي التيموسي إلى نسيج شحمي، ويشكل حوالي 5 – 10%

من حالات الوهن العضلي، وتكون الخلايا المشبهة بالعضلية موجودة في الغدة بشكل قليل جداً، لكن أضداد مستقبلات الأستيل كولين موجودة بنسبة عالية تصل حتى 90% من الحالات، ولذلك يفيد استئصال غدة التيموس عند مجموعة كبيرة من هؤلاء المرضى.[12]

1-3-1-2-الوهن العضلي الورمي Thymomatous Myasthenia Gravis (TMG):

تشاهد أورام التيموس عند حوالي 20% من المصابين بالوهن العضلي الوخيم، وتغلب عند المرضى فوق الأربعين من العمر، وتكون الخلايا المشبهة بالعضلية Myoid Cells قليلة أو شبه غائبة في هذه الأورام، لكن الأضداد الذاتية الموجهة لمستقبلات الليف العضلي المخطط مثل MuSK و LRP4 شائعة و موجودة عند أكثر من 90% من المرضى، واستئصال التيموس هو أساس المعالجة للتخلص من الورم، ولن ندخل في تفاصيل هذا الشكل من الوهن كونه غير مشمول بموضوع البحث.[12]

1-4-الأضداد المناعية الذاتية Autoimmune Antibodies:

المستضد الأساس في الوهن العضلي الوخيم هو مستقبلات الأستيل كولين (AChRs)، حيث توجد أضداد مستقبلات الأستيل كولين عند حوالي 70-85% من مرضى الوهن العضلي الوخيم. تنافس هذه الأضداد المناعية الذاتية الأستيل كولين على مستقبلاته وترتبط بها، وبالتالي تعيق نقل السيالة العصبية. كما تقوم هذه الأضداد بعد ارتباطها مع مستقبلات الأستيل كولين بتفعيل عناصر المتممة، وهذا يؤدي لتخريب الغشاء بعد المشبكي في اللوحة المحركة.[13,14]

يكون بعض مرضى الوهن العضلي الوخيم سلبيّي أضداد مستقبلات الأستيل كولين، ويملكون عوضاً عن ذلك أضداداً مناعيةً ذاتيةً موجهةً نحو muscle-specific kinase (MuSK)، وهو بروتين يُسهم في تجميع مستقبلات الأستيل كولين في منطقة الوصل العصبي العضلي. توجد هذه الأضداد عند حوالي 1-10% من المرضى. تقلل هذه الأضداد من كثافة مستقبلات الأستيل كولين، وتعطّل توضعها المناسب في الغشاء بعد المشبكي، وذلك بشكل مباشر حتى لو لم يتم تفعيل عناصر المتممة.[13,14]

لا توجد أضداد ذاتية موجهة نحو AChRs أو MuSK عند نسبة ضئيلة من مرضى الوهن العضلي الوخيم، ويملكون أضداداً موجهة نحو lipoprotein receptor–related peptide 4 (LRP4)، وهو مستقبل ينقل الإشارة نحو MuSK لبدء تجميع AChR. توجد هذه الأضداد عند 1–5% من مرضى الوهن العضلي الوخيم، وعند 7–33% من مرضى الوهن العضلي الوخيم سلبيّي أضداد AChR وMuSK.[13,14]

تفيد أضداد MuSK و LRP4 في كشف وتشخيص مرض الوهن العضلي الوخيم، ولكن لم يُثبت حتى الآن علاقتهما بغدة التيموس وكذلك لم تُثبت فائدة استئصال التيموس عند هؤلاء المرضى، ولذلك مايزال الموضوع بحاجة إلى دراسات معمقة لتوضيحه.[12–14]

لا يمكن كشف أضداد AChR في المصل عند 12–17% تقريباً من مرضى MG المعمم، وهذا يدعى MG سلبي المصل. لايختلف هؤلاء المرضى سريرياً عن أولئك ذوي العيارات المرتفعة ويظهرون استجابة سريرية مشابهة تجاه مثبطات خميرة الكولين استراز، مثبطات المناعة، فصد البلازما واستئصال التيموس.[13,14]

هناك عدة تفسيرات ممكنة لفشل كشف الأضداد بالمعايرات الملائمة. إذا كانت العيارات المصلية للأضداد منخفضة قد تفشل طريقة المعايرة في كشف أضداد بشكل كافي بسبب ارتباطها في الصفيحة الانتهائية. من العوامل الممكنة الأخرى: نقص ألفة الأضداد أو تغيرات شديدة في ارتكاس الأضداد لمستضدات المعايرة. وقد تكون الأضداد موجهة لأماكن غير أماكن الارتباط الرئيسية أو إلى أماكن مخفية عند استخلاصها. يمكن لأضداد AChR أن لا تُكشف في المستقبلات منزوعة التعصيب أو غير الناضجة. قد تعزى سلبية المصل أيضاً لوجود مرض لفترة قصيرة مع تطبيق علاج مثبط للمناعة قبل أن تتم المعايرة.[11]

بعض المرضى يظهرون وجود أضداد مناعية ذاتية موجهة نحو بروتينات داخل خلوية، على الرغم من أنها غير مرضية إلا أنها تفيد كواسمات لمرض الوهن العضلي الوخيم.[13,14]

1-5-الأعراض والعلامات Signs & Symptoms:

يمكن أن يكون الضعف العضلي موضعاً أو معمماً، وعادةً ما يكون دانياً أكثر منه قاصياً، ويصيب الضعف العضلي عضلات العين في معظم الحالات، والتي تتظاهر بالشفع وإطراق الجفن. يغلُب على الإصابة أن تكون متناظرة عدا الإصابة العينية حيث تكون غير متناظرة وتصيب عضلات عينية مختلفة. يزداد الضعف العضلي على الجهد والاستخدام المتكرر للعضلة، ويتباين هذا الضعف من يوم لآخر وخلال اليوم نفسه، حيث تكون القوة العضلية شبه طبيعية في الصباح.[14] عموماً يمكن تقسيم درجة الوهن العضلي حسب التصنيف السريري للمؤسسة الأمريكية للوهن العضلي الوخيم Myasthenia Gravis foundation of America (MGFA)[8] clinical classification الموضحة في الجدول (1).

أوضحت MGFA[8] أنّ التصنيف السابق طريقة قياس شخصية لدرجة الأعراض، فما يَعدُّه بعضُ الأطباء ضعفاً متوسطاً قد يَعدُّه البعض الآخر ضعفاً بسيطاً أو حتى شديداً، وعلى الرغم من ذلك أوصت المؤسسة الأمريكية للوهن العضلي باستخدامه كبديل أو متمم لطرق التصنيف السابقة. بالإضافة فقد تم وضع طريقة تصنيف موضوعية Quantitative MG scoring system أوصت باستخدامها بالتشارك مع التصنيف السابق في الدراسات المستقبلية Prospective Studies، حيث يتم إجراء فحص عصبي لقوة العضلات المختلفة في الجسم وتعطى نقاط محددة على حسب استجابة المريض ويتم جمعها في النهاية والحصول على النتيجة النهائية.

الدرجة	التعريف
الدرجة I	ضعف في أي عضلة عينية. قد يوجد ضعف في إغلاق العين. قوة باقي العضلات طبيعية.
الدرجة II	ضعف بسيط يصيب العضلات غير العضلات العينية. قد يترافق أيضاً مع ضعف عضلي عيني أياً كان شدته. IIa يصيب الضعف بشكل أساسي عضلات الأطراف، أو الجذع، أو كلاهما. قد يترافق أيضاً مع إصابة العضلات البلعومية الحنجرية بدرجة أقل. IIb يصيب الضعف بشكل أساسي العضلات البلعومية الحنجرية، أو العضلات التنفسية، أو كلاهما. قد يترافق أيضاً مع إصابة عضلات الأطراف، أو عضلات الجذع، أو كليهما بدرجة مماثلة أو أقل.
الدرجة III	ضعف متوسط يصيب العضلات غير العضلات العينية. قد يترافق أيضاً مع ضعف عضلي عيني أياً كان شدته. IIIa يصيب الضعف بشكل أساسي عضلات الأطراف، أو الجذع، أو كلاهما. قد يترافق أيضاً مع إصابة العضلات البلعومية الحنجرية بدرجة أقل. IIIb يصيب الضعف بشكل أساسي العضلات البلعومية الحنجرية، أو العضلات التنفسية، أو كلاهما. قد يترافق أيضاً مع إصابة عضلات الأطراف، أو عضلات الجذع، أو كليهما بدرجة مماثلة أو أقل.
الدرجة IV	ضعف شديد يصيب العضلات غير العضلات العينية. قد يترافق أيضاً مع ضعف عضلي عيني أياً كان شدته. IIIa يصيب الضعف بشكل أساسي عضلات الأطراف، أو الجذع، أو كلاهما. قد يترافق أيضاً مع إصابة العضلات البلعومية الحنجرية بدرجة أقل. IIIb يصيب الضعف بشكل أساسي العضلات البلعومية الحنجرية، أو العضلات التنفسية، أو كلاهما. قد يترافق أيضاً مع إصابة عضلات الأطراف، أو عضلات الجذع، أو كليهما بدرجة مماثلة أو أقل.
الدرجة V	إجراء تنبيب رغامي مع أو بدون تهوية آلية، ما عدا عندما يتم هذا الإجراء روتينياً في مرحلة ما بعد الجراحة. استخدام أنبوب أنفي معدي للتغذية بدون تنبيب رغامي يضع المريض في الدرجة IVb.

الجدول 1 : تصنيف الوهن العضلي الوخيم حسب MGFA.[8]

1-6-التشخيص Diagnosis:

يتم وضع التشخيص السريري للوهن العضلي الوخيم من خلال الصورة السريرية الواضحة الوصفية ومن خلال تمييز نموذج من الضعف المتغير والمتذبذب على مدى اليوم والأشهر والسنوات، وهذا يسبب اشتدادات وهجوعات ملموسة. يتم تأكيد التشخيص من خلال تحسن واضح محدث بعد حقن وريدي لمادة إيدروفونيوم كلورايد، وهو دواء مضاد لخميرة الكولين استراز سريع التأثير. يتم دعم التشخيص السابق من خلال إثارة استجابة متناقصة لتنبيهات متكررة للعصب الحركي بالإضافة لكشف أضداد AChR في المصل.[15,16]

1-7-التقييم الشعاعي والكهربائي Radiographic & Electrophysiologic Evaluation:

يجب إجراء التصوير الطبقي المحوري للصدر Chest CT Scan لجميع مرضى الوهن العضلي الوخيم لتقييم حالة التيموس من حيث وجود ورم أو فرط تصنع أو ضمور شحمي بالغدة، ويفيد تصوير PET/CT Scan في حال وجود كتلة للتعرف على طبيعتها السليمة أو الخبيثة. لا يُنصح في حال وجود كتلة بإجراء الخزعة قبل الجراحة تجنباً لانزراع الورم وحتمية الاستئصال الجراحي في مقاربة هذه الحالة في حال لم يكن هناك غزو موضعي يمنع الجراحة .[11]

يشمل التقييم الكهربائي للMG التنبيه المتكرر للعصب الحركي وتخطيط العضلات الكهربائي وحيد الليف Single-fiber electromyography (SFEMG). يُظهِر حوالي 85% من مرضى MG المعمم و10% من مرضى الشكل العيني تناقصاً شاذاً في استجابة عضلات الكتف أو اليد. كما أن 86% من مرضى الشكل المعمم و63% من مرضى الشكل العيني يظهرون شذوذات في (SFEMG). ومع إضافة ليف ثاني يصبح SFEMG إيجابياً عند 99% من مرضى MG المعمم، وهذا يجعله أكثر حساسية.[17]

1-8-العلاج الدوائي والداعم Treatment:

يتضمن علاج هذا المرض الاستخدام الحذر لمجموعتين من الأدوية: مضادات خميرة الكولين استراز ومثبطات المناعة بما فيها الستيروئيدات القشرية، وفي السورات الحادة للمرض يجرى تبديل البلازما وإعطاء الغلوبولين المناعي الوريدي.

1-8-1-الأدوية المضادة لخميرة الكولين استراز Acetylcholinesterase inhibitors:

إنّ الدوائين اللذين يعطيان أفضل النتائج في تحسين الضعف عند مرضى الوهن العضلي الوخيم هما: النيوستغمين (بروستغمين) والبيريدوستغمين (مستنون)، والدواء الأخير هو المفضل من قبل معظم الأطباء والمرضى، وأكثر فعالية من النيوستغمين.

الجرعة المعتادة للبيريدوستغمين هي 30-90 مغ كل 6 ساعات (عادة ما تجرب حبة عيار 60 مغ أولاً) في الحالات الخفيفة، وفي مرضى الهجوع الجزئي بعد استئصال التيموس. وفي حالات الوهن العضلي العيني الصرف، فإن استخدام مثبطات الكولين استراز قد يكون العلاج الوحيد الضروري لفترة من الزمن (غالباً ما يستجيب الوهن العيني لجرعات صغيرة من الستيروئيدات القشرية).[18]

1-8-2-الستيروئيدات القشرية Corticosteroids:

بالنسبة للمرضى ذوي الضعف المعمم المتوسط إلى الشديد والذين يستجيبون بشكل غير كافٍ لمضادات خميرة الكولين استراز فإنَّ استخدامَ الستيروئيدات القشرية طويل الأمد هو أكثر أشكال العلاج فعالية. إن جرعات صغيرة من الستيروئيدات القشرية (15-25 مغ بريدنيزون يومياً) لوحدها أو مشاركة مع الأزاتيوبرين غالباً ما تكون كافية لضبط الوهن العضلي الوخيم العيني، ولكن يجب الأخذ بالحسبان الآثار الجانبية للعلاج طويل الأمد بالستيروئيدات القشرية.

إنّ الصيغة المعتادة للعلاج بالستيروئيدات القشرية هو بريدنيزون (أو جرعات متطابقة من البريدنيزولون)، بحيث يبتدأ بجرعة 15–20 مغ باليوم وتُرفع تدريجياً حتى الحصول على استجابة سريرية مقبولة أو الوصول إلى جرعة يومية 50–60 مغ.

مع جرعات أعلى أو ارتفاع أسرع للجرعة فقد يحصل تفاقم في الضعف في الأسابيع الأولى، وقد ينصح بإدخال المريض للمشفى ومراقبة حذرة لعسرة التنفس.

يحدث التحسن بعد البدء بالستيروئيدات القشرية خلال بضعة أسابيع، ويمكن تخفيض الجرعة تدريجياً على مدى أشهر إلى أخفض حد تبقى فيه فعالةً حالما نحصل على الفاعلية القصوى للبريدنيزون. في بدء العلاج بالستيروئيدات القشرية فإن الأدوية المضادة لخميرة الكولين استيراز تعطى معاً، ومع تحسن المريض يمكن تخفيض جرعة مضادات الكولين استراز.[18]

1-8-3-الأزاثيوبرين ومثبطات المناعة الأخرى Azathioprine & Other Immunosuppressant:

يُعدُّ الأزاتيوبرين عامل إضافي مساعد للستيروئيدات عند المرضى الذين لا يتحملون البريدنيزون أو لا يستجيبون له، ومن الممكن تدبير المرض إلى حد معقول عند بعض المرضى باستخدام الأزاتيوبرين لوحده.

تبدأ المعالجة نموذجياً بـ 50 مغ (حبة واحدة) يومياً لعدة أيام، وفي حال تحمل هذه الجرعة فإنها ترفع إلى 2–3 مغ/ كغ/ يوم (150–250 مغ يومياً). إلا أن التحسن يحدث بشكل أبطأ بكثير من الستيروئيدات القشرية، ويمكن ألا تظهر الاستجابة الواضحة حتى عدة شهور أو سنة. يجب فحص وظائف الكبد وتعداد الدم الكامل بشكل منتظم.[18]

يُعدُّ السيكلوسبورين من مثبطات المناعة الأخرى التي أظهرت فائدة في التجارب السريرية، يعطى بجرعة يومية (6 مغ/كغ) مقسمة إلى دفعتين. ولكنه غالباً لا يستخدم في الوقت الحالي بسبب تأثيراته الجانبية الخطيرة (فرط التوتر الشرياني، السمية الكلوية) وتكلفته العالية.[18]

يُستخدم Mycophenolate حالياً كعامل إضافي للستيروئيدات القشرية. يحدث التحسن السريري عموماً بوقت أبكر منه مع الأزاتيوبرين. يعتقد العديد من الخبراء في هذا المجال بأن الميكوفينولات مفضل على معظم الأدوية المساعدة، وفي بعض الحالات الأخف فقد يكون فعالاً لوحده. الإسهال هو التأثير الجانبي الرئيسي.[18]

في ضوء تجارب استطلاعية فإن العديد من الأدوية الأخرى مثل التاكروليموس (Tacrolimus) والريتوكسيماب (Rituximab) والإيتانيرسيبت (Etanercept) قد تم استخدامها عند المرضى المعتمدين أو المقاومين للستيروئيدات القشرية، بما فيهم ذوو أضداد (MuSK).[19,20]

1-8-4-تبديل البلازما والغلوبولين المناعي الوريدي Plasma Exchange & Intravenous Immunoglobulin:

في حالات الوهن العضلي الوخيم الشديدة المعندة على العلاج بمضادات خميرة الكولين استراز والستيروئيدات القشرية، أو خلال الفترة الحادة من التدهور يجب اللجوء إلى خيارات أخرى، حيث يمكن الحصول على هجوع مؤقت باستخدام تبديل البلازما والغلوبولين المناعي الوريدي.

يمكن لهذا الشكل من المعالجة أن يكون منقذاً للحياة في الأزمات الوهنية، كما يمكن استخدامه قبل وبعد استئصال التيموس وعند البدء بالمعالجة بمثبطات المناعة، كما أنه مفيد في تخفيف الضعف المذكور سابقاً الذي يحدث غالباً عند البدء بجرعات عالية من الستيروئيدات القشرية.

من النقاط السلبية على هذين العلاجين: التكلفة العالية، الحاجة لتجهيزات وطاقم متخصصين، تغيير محتمل في سوائل الجسم، واضطراب شوارد والحاجة لقثطرة داخل الأوعية. يمكن أن يترافق IVIG بحدوث متلازمة شبيهة بالزكام، التهاب سحايا عقيم، قصور كلوي، صداع، انخفاض أو ارتفاع توتر شرياني، تأق في مرضى عوز IgA وخطورة محدودة للأمراض المنتقلة بالدم.[21]

الفصل الثاني: العلاج الجراحي للوهن العضلي الوخيم

Surgical treatment of myasthenia gravis

2-1-المقدمة Introduction:

لاحظ Blalock في ثلاثينيات القرن الماضي تحسن أعراض الوهن العضلي الوخيم بعد استئصال ورم تيموسي عند أنثى شابة، وعليه افترض أن مرضى الوهن العضلي الوخيم غير الورمي قد يستفيدون أيضاً من استئصال التيموس.[22] قرر بعدها إجراء استئصال تيموس لدى 20 مريضَ وهن عضلي وخيم غير ورمي، ولاحظ تحسن الأعراض السريرية عند أكثر من النصف، وبالتالي أُدخل إجراء استئصال التيموس الجراحي في الطرق العلاجية للوهن العضلي الوخيم غير الورمي.[1,23] ومنذ ذلك الحين أثير الكثير من الجدل بين الأطباء حول دور الجراحة في علاج الوهن العضلي الوخيم بسبب غياب التجارب السريرية المعشاة والمراجعات المنهجية التي تجزم بفائدة الجراحة، واقتصر الأدب الطبي حول هذا الموضوع على خبرات الأطباء والمراكز، ولكلٍ منهم طريقة جراحية مختلفة.

وفي عام 2016 قام Wolfe وزملاؤه[3] بنشر أول تجربة سريرية معشاة RCT متعددة المراكز تثبت تفوّق الجراحة على العلاج الدوائي عند مرضى الوهن العضلي الوخيم. حيث تمت المقارنة بين النتائج البعيدة لعلاج الوهن العضلي الوخيم بالكورتيزون فقط، أو بالكورتيزون مع استئصال التيموس. شارك في الدراسة 36 مركزاً عالمياً منها 32 مركز في الولايات المتحدة الأمريكية، واستمرت بين عامي 2006 وحتى 2012، وتضمنت 126 مريضاً مصاباً بالوهن العضلي الوخيم غير الورمي، وبيّنت بعد متابعة المرضى لمدة 3 سنوات أن استئصال التيموس يحسّن النتائج السريرية للمعالجة، ويخفف الأعراض السريرية المرافقة للمرض، وينقص الحاجة للأدوية ولاسيما مثبطات المناعة، وينقص الحاجة للقبول في المشفى بسبب الهجمات الحادة للمرض (الأزمات الوهنية).

لكن الجدل مايزال قائماً حول الطريقة الجراحية الأفضل لاستئصال أكبر قدر من النسيج التيموسي عند المرضى ويحتاج إلى تجربة سريرية مقارنة معشاة جديدة لحسم الجدل وتقديم الدليل العلمي.

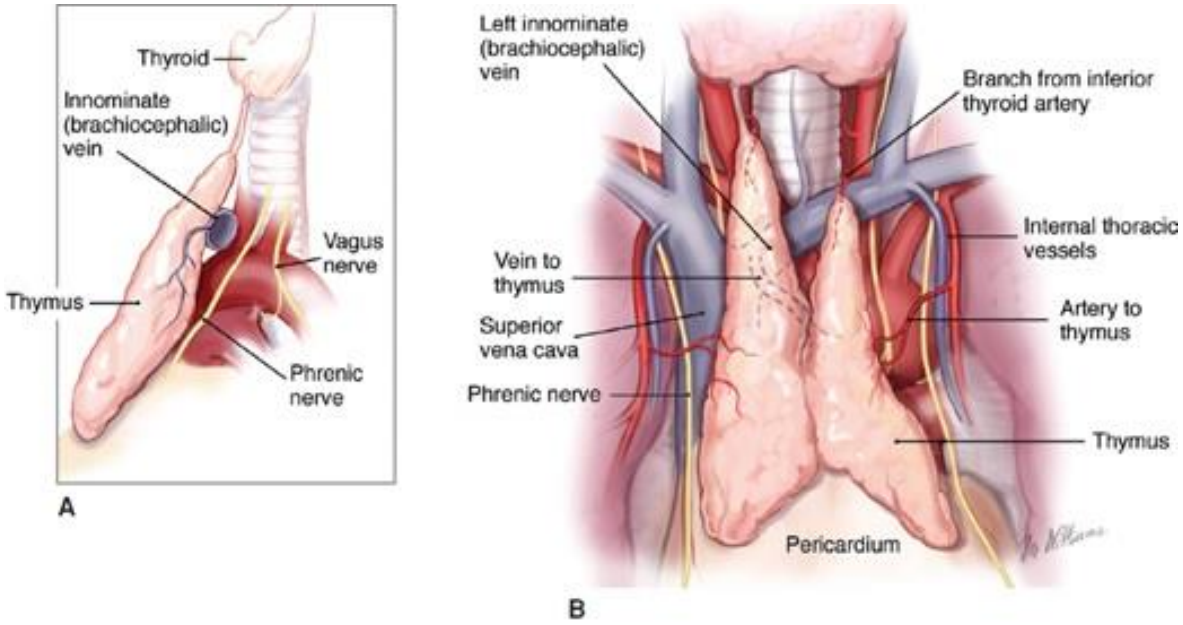
سوف نستعرض هنا الطرق الجراحية المختلفة لاستئصال غدة التيموس وخصوصية كل منها.

2-2-التشريح الجراحي لغدة التيموس Surgical Anatomy of Thymus:

غدة التيموس هي بنية مسطحة ذات فصين تتوضع في المنصف الأمامي أمام التأمور والأوعية الكبيرة. يلتحم الفصان في الجزء المتوسط من الغدة مما يعطي بنية ذات شكل H. يمتد القرنان العلويان للعنق ويمران عموماً أمام وفوق الوريد اللا اسم له ويتصلان مع الدرق بالأربطة الدرقية التيموسية. يتوضع القرنان السفليان فوق التأمور ويتصلان مع الوسادة الشحمية التأمورية.[24]

تتلقى غدة التيموس ترويتها الشريانية من فروع الشريان الدرقي السفلي في الأعلى، وفروع من الشريان الثديي الباطن من الجانبين، ومن فروع تأمورية حجابية في الأسفل. ويعود النزح الوريدي الأساسي عبر فروع مركزية من السطح الخلفي للغدة إلى الوريد اللا اسم له ومن خلال أوردة صغيرة ترافق التروية الشريانية.[24]

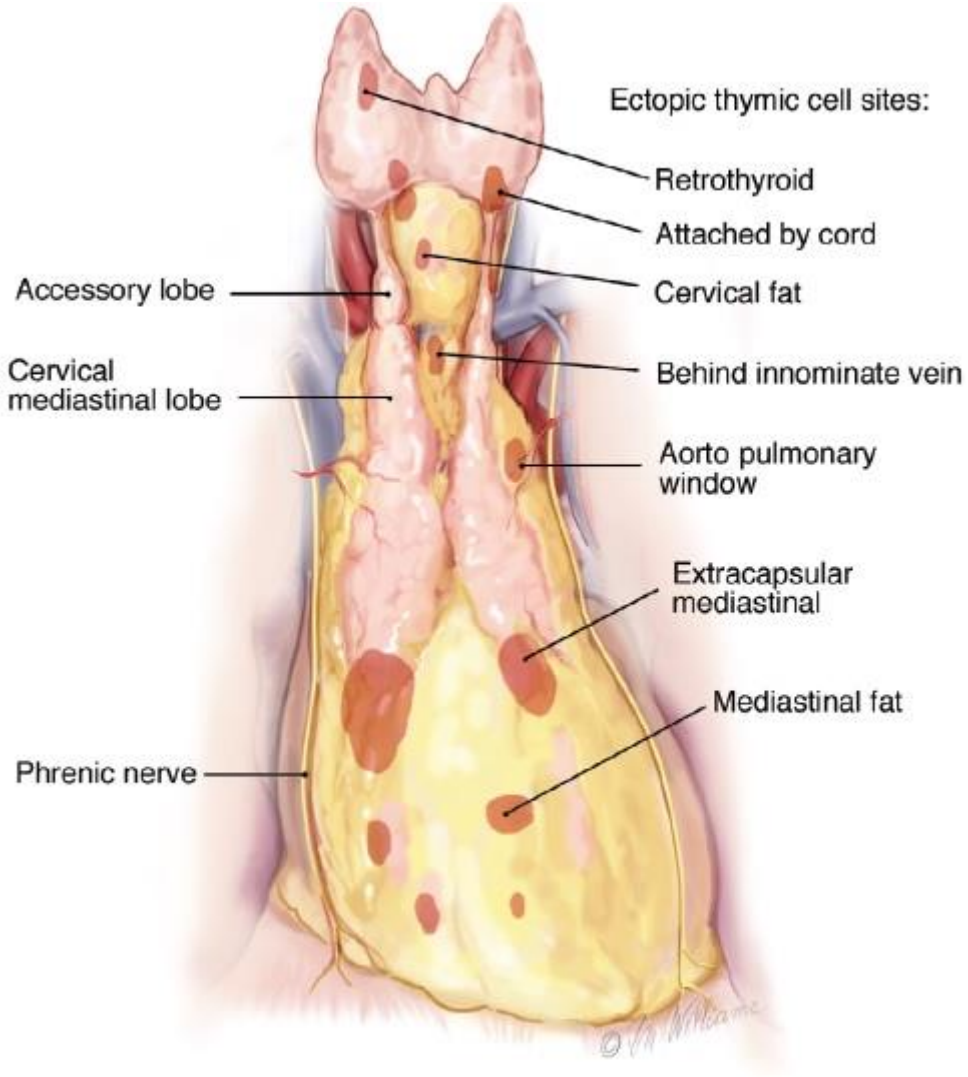
تتوضع التيموس قريباً من العصبين الحجابيين في مستوى مدخل الصدر، وتصبح العلاقة لصيقة في الجزء المتوسط من الغدة حيث ينزل كلا العصبين من العنق إلى الصدر. ومن الواضح أن لهذه العلاقة أهمية جراحية كبيرة. وبينما يمر القطبان العلويان للغدة عادةً أمام الوريد اللااسم له فإن العصبين الحجابيين يمران خلف الوريد.[24]



الشكل 2 : تشريح غدة التيموس وعلاقتها بالعناصر المجاورة.

تزن غدة التيموس حوالي 15 غ عند حديثي الولادة، وتنمو حتى سن البلوغ حيث تصل لوزن 40 غ، وبعد ذلك تضمر وتبقى بحالة ضمورية في الأعمار المتقدمة.[24]

تنشأ غدة التيموس جنينياً من القوس الغلصمية الثالثة وأحيانا الرابعة، ثم تهاجر نحو الأسفل لتستقر في المنصف الأمامي[24]، وفي طريق الهجرة قد تبقى بعض النسج التيموسية المتناثرة في العنق والمنصف خارج الغدة الأساسية، وهذا ما يفسر وجود نسج تيموسية خارج محفظة الغدة هاجرة في شحم المنصف والعنق عند بعض المرض.[25–27] وتعززت أهمية استئصال هذه الجذر الهاجرة جراحياً عندما حدثت استجابة كاملة بعد استئصال البقايا التيموسية بعد أن فشل العلاج الجراحي الأول وهو استئصال التيموس بالخاصة.[7] كل ذلك عزز فرضية أن الاستئصال الجذري لغدة التيموس مع النسج الشحمية المحيطة بها في المنصف الأمامي هو التدبير الجراحي الأمثل.



الشكل 3 : أماكن توضع النسج التيموسية الهاجرة في المنصف الأمامي والعنق.

2-3-استطبابات استئصال التيموس Thymectomy Indications:

قامت المؤسسة الأمريكية للوهن العضلي الوخيم عام 2013 بتشكيل لجنة مكونة من 15 خبيراً ورائداً من جميع أنحاء العالم في مجال الوهن العضلي، وعقدت عدة إجتماعات وذلك من أجل وضع إرشادات عالمية موحدة لعلاج MG، وتم إصدارها عام 2016[21]، ثم أُعيد إصدار تحديث إضافي لها عام 2020[4]. حيث تم تحديد بوضوح استئطبابات العلاج الجراحي للوهن العضلي الوخيم وفق مايأتي:

- يُستطب استئصال التيموس في الوهن العضلي الوخيم المعمم غير الورمي إيجابي أضداد مستقبلات الأستيل كولين عند المرضى بين 18-50 سنة، وذلك في مرحلة مبكرة من المرض لتحسين النتائج السريرية، وتخفيف الاعتماد على الأدوية المثبطة للمناعة، وتقليل سورات (هجمات) المرض والحاجة للاستشفاء. كما تستطب الجراحة عند هؤلاء المرضى في حال فشل الاستجابة على العلاج البدئي بمثبطات المناعة أو عدم تحمل تأثيراتها الجانبية.
- تُعد عملية استئصال التيموس عند مرضى الوهن العضلي الوخيم عملية انتخابية ويجب أن تجرى بعد السيطرة الجيدة على المرض واستقرار حالة المريض.
- في حالة أورام التيموس المرافقة للوهن العضلي الوخيم تُستطب الجراحة لإزالة كامل الورم وقد تُسهم في تحسين الوهن العضلي الوخيم.
- يُستطب استئصال التيموس عند مرضى الوهن العضلي الوخيم سلبيي أضداد مستقبلات الأستيل كولين إذا لم يستجيبوا على العلاج بمثبطات المناعة أو لتجنب وتخفيف الآثار الجانبية المتعلقة بها.
- لا يوجد دليل واضح حتى الآن في الأدب الطبي يدعم استئصال التيموس عند مرضى الوهن العضلي الوخيم إيجابي مستقبلات MuSK، أو LRP4، أو غيرها.

2-3-تصنيف استئصال التيموس Thymectomy Classification:

تتضمن المداخل الجراحية لاستئصال التيموس: استئصال عبر نشر القص، عبر العنق، استئصال بالجراحة التنظيرية، بالإضافة لمدخل قصي رقبي مشترك. حيث قامت المؤسسة الأمريكية للوهن العضلي الوخيم (MGFA) بوضع تصنيف موحد لطرق استئصال التيموس موضحة في الجدول (2)، مع تعريف واضح لكل طريقة، وذلك لاستخدامه في الأبحاث المستقبلية.[8]

تصنيف استئصال التيموس MGFA Thymectomy Classification	
T-1 Transcervical Thymectomy (a)-Basic (b)-Extended	استئصال التيموس عبر العنق • بسيط • موسع
T-2 Videoscopic Thymectomy (a)-Classic (b)-VATET	استئصال التيموس عبر التنظير • كلاسيكي • موسع
T-3 Transsternal Thymectomy (a)-Standard (b)-Extended	استئصال التيموس عبر القص • نظامي • موسع
T-4 Transcervical & Transsternal Thymectomy	استئصال التيموس عبر العنق وعبر القص

الجدول 2 : الطرق الجراحية لاستئصال التيموس حسب MGFA.[8]

2-4-استئصال التيموس عبر العنق (T-1) Transcervical Thymectomy:

تم تطوير استئصال التيموس عبر العنق (TCT) من أجل استئصال غدة التيموس عند مرضى يعانون من الوهن العضلي الوخيم (MG). في عام 1911 أجرى Saurbruch أول عملية للوهن العضلي الوخيم مستخدماً المدخل عبر العنق. حيث نجح باستئصال غدة التيموس مرافق لغدة الدرق على مرحلتين عند امرأة شابة مصابة بداء غريف والوهن العضلي والوخيم مع حدوث سيطرة تالية للأعراض عند هذه المريضة.[28]

وفي ستينيات القرن الماضي عمم Papatestas التداخل عبر العنق إلى غدة التيموس، حيث قام في العام 1987 بنشر بيانات تم جمعها خلال السنوات الثلاثين السابقة.[29] وكانت طريقته تجرى بدون استخدام المبعد الذاتي الرافع للقص، وبجزء كبير منها باستخدام التسليخ الكليل الأعمى إلى المنصف الأمامي.

على الرغم من أن هذه الطريقة تتميز بأنها أقل رضاً من بقية المداخل الجراحية الأخرى، لكن نادراً ما تعطينا استئصالاً كاملاً للتيموس، وبناءً على عدد من التقارير التي أثبتت وجود بقايا تيموسية عند هؤلاء المرضى الذين أجروا تداخلاً جراحياً ثانياً بعد الجراحة عبر العنق، فقد أوصى Jaretzki و Sonett بضرورة التخلي عن هذه الطريقة باستئصال التيموس.[30]

في ثمانينيات القرن الماضي تم تطوير المبعد الرافع للقص من قبل Joel Cooper، حيث حسّن بشكل كبير رؤية الغدة التيموسية من العنق، وبالتالي تحول الإجراء الأعمى بشكل كبير إلى آخر يسمح برؤية جيدة لكامل المنصف الأمامي وتسليخ التيموس عن البنى المحيطة تحت الرؤية المباشرة. سمحت هذه العملية المسماة (TCT الموسع) من قبل Cooper بإجراء استئصال أكثر كمالاً للنسيج التيموسي مما كان ممكناً سابقاً عبر الشق الرقبي.[31] وبالتالي فقد شجّعت النتائج المنشورة من قبل هذه المجموعة وآخرون اعتماد المدخل عبر العنق إلى غدة التيموس.

يعتقد مؤيدو طريقة TCT الموسع أنّ لها محاسن كثيرة، فهي أقل مراضة وأقل حاجة للاستشفاء مقارنة ببقية الطرق، بالإضافة أنّها أقل تكلفةً ومقبولة أكثر بالنسبة للمرضى وأطباء الداخلية العصبية. كل هذه الأمور تساهم بتحويل مرضى الوهن العضلي الوخيم للجراحة بشكل أبكر.[31]

2-5-استئصال التيموس عبر التنظير Videoscopic Thymectomy (T-2):

منذ دخول الجراحات التنظيرية والقليلة الرض إلى الممارسة السريرية تم تطبيق هذه التقنيات أيضا في جراحة استئصال التيموس. فقد قامت العديد من المراكز بتطبيق الجراحة الصدرية التنظيرية المساعدة بالفيديو (VATS) والجراحة الروبوتية Robotic VATS في العلاج الجراحي للوهن العضلي الوخيم. لم يقتصر الأمر على هذا الحد، بل قام الباحثون بتطوير هذه الطرق واستئصال التيموس الموسع ثنائي الجانب بالتنظير Video-assisted Thoracoscopic Extended Thymectomy (VATET)، وذلك من أجل تحقيق أكبر قدر ممكن من جذرية استئصال غدة التيموس.[30]

يتم استئصال التيموس عبر VATS بالدخول إلى المنصف من إحدى الجهتين (أيمن أو أيسر)، وتُزال غدة التيموس مع كميات متغايرة من شحم المنصف الأمامي. ولأن هذا الإجراء يكون أحادي الجانب فإن الجانب المقابل تكون ساحة الرؤية فيه ضعيفة مما يؤثر سلباً على الاستئصال الجذري الواسع للتيموس والشحم المنصفي. بينما الاستئصال عبر VATET يعطي رؤية أفضل لساحة العمل الجراحي بسبب المدخل الثنائي الجانبي، وبالتالي يمكن استئصال التيموس ونسبة كبيرة من الشحم المنصفي، أي جذرية أكبر بالجراحة.[30]

استخدم Mantegazza وزملاؤه[32] طريقة الVATET في استئصال التيموس مع إضافة شق رقبي، وذلك لتحقيق أكبر قدر ممكن من الاستئصال الجراحي للتيموس مع الشحم المنصفي والرقبي المرافق.

كذلك استئصال التيموس بالجراحة الروبوتية RATS تتم إما عبر جهة واحدة أو عبر الجهتين، ولكن من مميزات الجراحة الروبوتية الرؤية المحسّنة وثلاثية الأبعاد والمكبّرة حتى 12 ضعف، بالإضافة لأذرع الروبوت الدقيقة والأصغر حجماً من الأدوات التنظيرية والتي تعطي حرّية أكبر في المناورة وإجراء حركات الاستئصال الدقيقة. كل هذه الأمور تعطي الجراحة الروبوتية القدرة على استئصال جذري واسع آمن للتيموس مع الشحم المنصفي وحتى الرقبي.[30]

على الرغم من أنّ هذه الطرق أقل رضاً من الطرقة الجراحية التقليدية الغازية وأقل مراضةً وتحتاج إلى وقت أقل للاستشفاء، إلا أنها تُعدُّ تقنيات متقدمة ويجب أنّ تجرى فقط من قبل جراحين متمرسين بتقنية VATS بشكل عام يمتلكون الخبرة والشغف والصبر لإتمام الإجراء على أكمل وجه.[30]

2-6-استئصال التيموس عبر القص (T-3) Transsternal Thymectomy:

يعد استئصال التيموس عبر القص أكثر الطرق الجراحية شيوعاً. يتضمن استئصال التيموس النظامي نشر قص جزئي أو تام واستئصال غدة التيموس، أما الاستئصال الموسَّع فهو استئصال كامل غدة التيموس مع تجريف كامل شحم المنصف الأمامي بما فيه من جزر تيموسية هاجرة من الحجاب الحاجز حتى القطبين السفليين للدرق، ومن العصب الحجابي الأيمن إلى العصب الأيسر عبر نشر قص طولاني تام.[30]

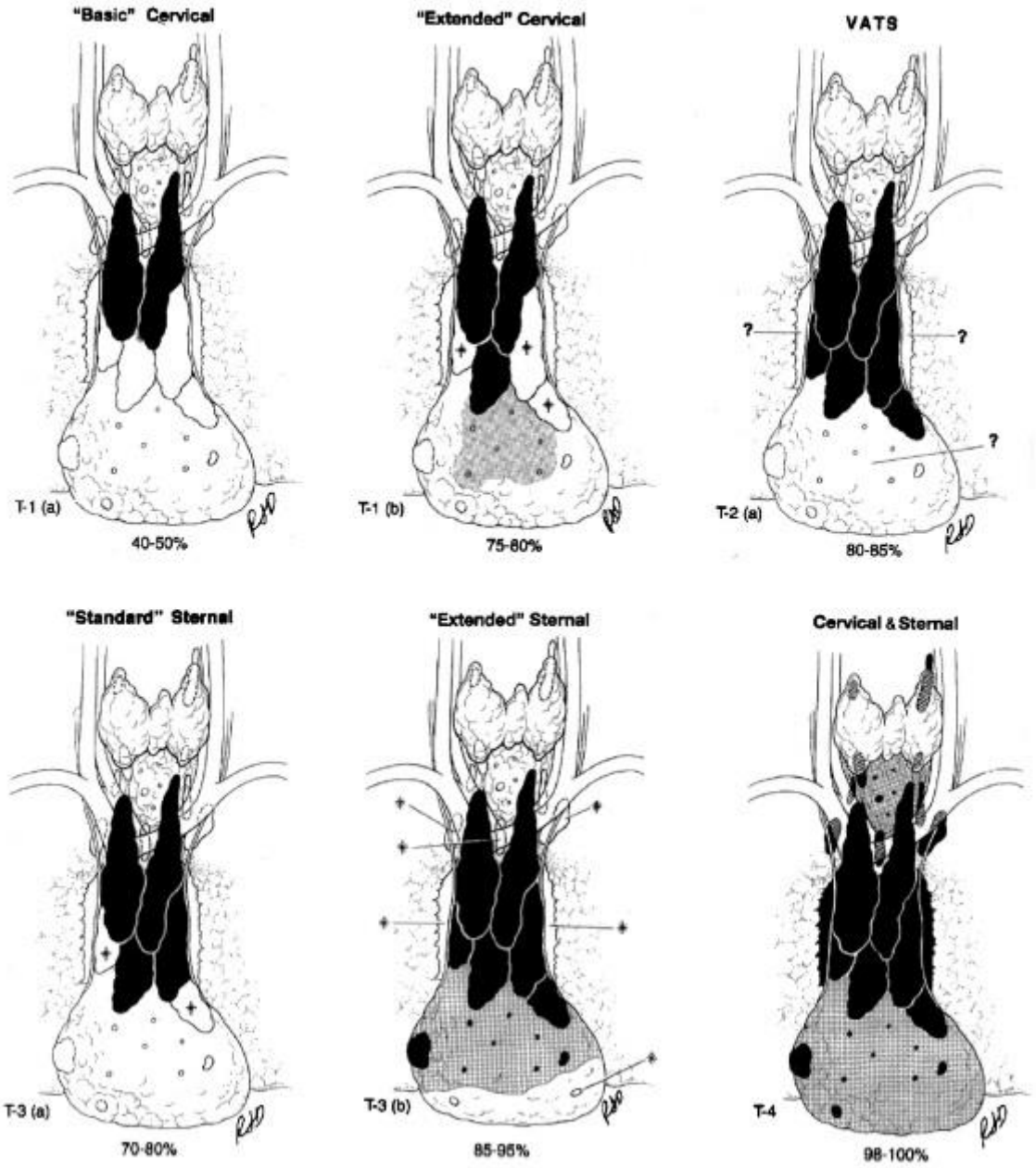
بدأ Blalock، وClagett، وKeynes باستخدام طريقة استئصال التيموس النظامي عبر القص Standard Thymectomy، وذلك باستئصال غدة التيموس لوحدها عبر نشر قص جزئي أو تام، حيث كان يعتقد أنها تمثل كامل النسج التيموسية الموجودة في المنصف. أما حالياً أصبح حجم الاستئصال باستخدام هذه الطريقة أكبر مما وُصِفَ في البداية، وقام البعض بإجراء بعض التعديلات عليه كاستخدام شق صغير مع استخدام المنظار، أو استخدام شقوق جلدية مختلفة أصغر مع نشر جزئي للقص، ولكن اكتشاف بقايا تيموسية في المنصف والعنق عند إعادة التداخل الجراحي يثبت أن طريقة استئصال التيموس النظامي قاصرة ولا تحقق استئصال جراحي كامل، وعليه فإن العديد من المراكز قامت بالتخلي عن هذه الطريقة بالاستئصال.[30,33–35]

تعطي طريقة استئصال التيموس الموسَّع عبر نشر القص التام Extended Thymectomy ساحة عمل جراحي واسعة مقارنة بالاستئصال النظامي Standard Thymectomy، مما يتيح الاستئصال الجذري لغدة التيموس مع الشحم المنصفي المرافق. على الرغم من أن هذ الطريقة لا تتضمن تجريفاً نظامياً للشحم الرقبي، إلا أن العديد من المؤلفين يرى أن الخطورة الناجمة عن تجريف شحم العنق كاحتمالية إصابة العصبين الحنجريين الراجعين تفوق المكسب الخفيف الذي تحققه هذه الخطوة، وبالتالي الاستغناء عنها.[30,33–35]

2-7-استئصال التيموس عبر العنق وعبر القص Transcervical & Transsternal Thymectomy (T-4):

يُعدُّ Jaretzki وزملاؤه[6,27,30] المؤيدين الأساسيين لهذه الطريقة، حيث يتم الحصول على كشف واسع للعنق والمنصف باستخدام شق رقبي ونشر قص ناصف. يمكن ترك شقوق الجلد مفصولة لاعتبارات تجميلية أو يمكن أن توحد بشكل حرف T من أجل كشف أفضل، وبكلتا الطريقتين فإن ساحة العمل الجراحي تكون متمادية تحت مستوى تحت الجلد. يتم استئصال كل الأنسجة التيموسية داخل المحفظة وخارجها والهاجرة ضمن الشحم. ويُجرى إجراء التسليخ ككتلة واحدة للتأكد من استئصال كامل لكل النسج الحاوية على التيموس، بالإضافة إلى تجنب الانزراع المحتمل للتيموس في الجرح. يبدأ الاستئصال بدءاً من الحجاب الحاجز ويمتد بين السرتين الرئويتين وصولاً للوريد اللاسم له ويتجاوزه ويتابع في العنق خلف العضلات الشريطية خلف الغدة الدرقية وأعلاها وصولاً للغضروف الدرقي. مع تجنب أذية العصبين الحجابيين والمبهمين والحنجريين الراجعين.

لا شك أن هذه الطريقة نظرياً تزيل كامل النسيج التيموسي، لكن هذا الاستئصال الجذري يترافق مع أعلى نسبة مراضة واستشفاء من بين الطرق الأخرى بالإضافة للشق الجراحي الكبير السيء تجميلياً. يعتقد مؤيدو هذه الطريقة أنها الوسيلة الأفضل لتحقيق هجوع تام للوهن العضلي الوخيم، وأنّ نتائجها وفوائدها تفوق المخاطر والمراضة المرتبطة بها.



الشكل 4 : مقدار التيموس والشحم المستأصل بشكل تقديري باستخدام الطرق الجراحية المختلفة.[34]

الفصل الثالث: تقييم نتائج استئصال التيموس لعلاج الوهن العضلي الوخيم

Evaluation of Results of Thymectomy for Myasthenia Gravis

3-1-المقدمة Introduction:

مايزال الجدل مستمراً بين جراحي الصدر حول الطريقة الجراحية المثلى في علاج الوهن العضلي الوخيم غير الورمي. ويعزى ذلك بشكل أساسي لعدم وجود دراسات مستقبلية مضبوطة تقارن بين الطرق الجراحية المختلفة. وإلى أنّ يتم إجراء هكذا دراسة، لا يمكن إجراء مقارنة دقيقة وموثوقة بين الطرق الجراحية المختلفة لاستئصال التيموس.[30] سيتناول هذا الفصل أبرز ما نشر في الأدب الطبي من أبحاث تدرس نتائج استئصال التيموس لعلاج الوهن العضلي الوخيم بعد تصنيفها حسب MGFA، وسيتم تقييم وعرض النتائج ومقارنتها مع بعضها.

3-2-معايير المؤسسة الأمريكية للوهن العضلي الوخيم لتقييم النتائج MGFA Postintervention Status:

تم إصدار هذه المعايير عام 2000 لتقييم حالة مرضى الوهن العضلي الوخيم في أي وقت بعد بدء إدخال طريقة علاج معينة. والهدف من ذلك هو توحيد طريقة التقييم بين الدراسات والتجارب السريرية التي ستجرى مستقبلاً. حيث إنَّه كان سابقاً لكل باحث معايير خاصة لهجوع المرض على سبيل المثال، مما يعقّد الأمر عند مقارنة نتائج الدراسات المختلفة. يوضح الجدول (3) معايير الاستجابة ويعرِّف كل معيار حسب MGFA.[8]

معايير الاستجابة MGFA Postintervention Status	
هجوع تام Complete Stable Remission (**CSR**)	غياب الأعراض والعلامات السريرية وعدم تناول الأدوية لمدة عام على الاقل
هجوع دوائي Pharmacologic Remission (**PR**)	تناول بعض الأدوية ماعدا مثبطات الكولين استراز
تظاهرات صغرى Minimal Manifestation (**MM**)	وجود بعض العلامات بالفحص السريري
MM-0	عدم تناول الدواء لمدة عام على الأقل
MM-1	تناول بعض مثبطات المناعة
MM-2	تناول مضادات الكولين استراز <120 ملغ/يومياً لمدة عام
MM-3	تناول مضادات الكولين استراز وبعض مثبطات المناعة خلال العام الماضي
تحسُّن (**I**) Improved	تناقص مهم في التظاهرات السريرية وفي الحاجة للأدوية
عدم تغيّر (**U**) Unchanged	عدم تغيّر في التظاهرات السريرية وفي كمية الأدوية
تراجع (**W**) Worse	اشتداد في التظاهرات السريرية وزيادة الحاجة للأدوية
سورات المرض (**E**) Exacerbation	هجمة حادة واشتداد الأعراض (عناية مشددة)
وفاة (**D**) Death	الوفاة خلال شهر من الجراحة أو بسبب اختلاطات المرض

الجدول 3 : معايير الاستجابة حسب MGFA.[8]

3-3-نتائج استئصال التيموس عبر العنق Results of Transcervical Thymectomy (T-1):

نشر Papatestas وزملاؤه[29] عام 1987 خبرتهم الجراحية في علاج الوهن العضلي الوخيم على مدى أكثر من ثلاثين عاماً. من أصل 962 مريضاً خضعلوا لعملية استئصال تيموس، 651 مريضاً غير ورمي خضعوا لاستئصال تيموس بسيط عبر العنق. كانت نسبة الهجوع في المجموعة الأخيرة 23% خلال 5 سنوات وحوالي 40% خلال 10 سنوات، بينما كانت نسبة الوفيات 9%، ولم يُعطَ تعريف واضح لمعايير الهجوع في هذه الدراسة.

قام Cooper وزملاؤه[31] في عام 1988 بعرض خبرتهم في استئصال التيموس الموسع عبر العنق عند 65 مريض وهن عضلي وخيم غير ورمي. تمت متابعة المرضى وسطياً 3.5 سنة، سُجِّل تحسّن بالضعف العضلي عند 95% من المرضى، وعدم تغيّر عند 5%. في أخر زيارة في المتابعة 85% من المرضى لم يعانوا من ضعف معمم، وسُجِّل هجوع تام عند 33 مريض (52%)، وكان تعريف الهجوع زوال الأعراض وعدم الحاجة للأدوية.

عرض DePerrot وزملاؤه[36] عام 2003 خبرتهم في استئصال التيموس الموسع عبر العنق بمساعدة المنظار عند 100 مريض وهن عضلي وخيم، 21 منهم اضطر لاستخدام نشر قص جزئي إضافي. خلال فترة متابعة 48 شهر وسطياً، كانت نسبة الهجوع CSR بعد 5 سنوات 30% وبعد 10 سنوات كانت 91% بشكل ملفت للنظر.

في دراسة Shrager وزملاؤه[37] المنشورة عام 2006 والتي تتضمن 151 مريضَ وهن عضلي وخيم غير ورمي تمت متابعتهم لمدة 53 شهراً وسطياً، وصلت نسبة الهجوع CSR إلى 45% بعد 6 سنوات. لكن معيار الهجوع كان يتضمن تناول المريض لكمية خفيفة من مثبطات المناعة.

في عام 2010 نشر Zielinski وزملاؤه[38] دراستهم التي تضمن مقارنة نتائج 3 طرق لاستئصال التيموس. تم إجراء استئصال تيموس موسع عبر العنق وأسفل الرهابة بمساعدة التنظير المساعد بالفيديو عند 291 مريض

NTMG، وبلغت نسبة الهجوع التام CSR بعد متابعة 5 سنوات 53%، بينما حوالي 6% من المرضى أبدو عدم تغيّر وتراجع ووفاة.

وفي عام 2015 عرض Ruffini وزملاؤه[39] خبرتهم على مدار أكثر من 20 سنة في استئصال التيموس الموسع عبر العنق مع نشر قص جزئي عند 215 مريض وهن عضلي وخيم. كان وسطي فترة المتابعة 127 شهراً، حيث بلغت نسبة الهجوع التام CSR 34%، بينما نسبة الهجوع الدوائي PR كانت 4%. إجمالاً كانت نسبة التحسن I 85%، ونسبة عدم التغير U 4%، ومريض واحد تراجع W، و3 وفيات D.

3-4-نتائج استئصال التيموس عبر التنظير (T-2) Results of VATS Thymectomy:

عرض Manlulu وزملاؤه[40] عام 2005 خبرتهم في استئصال التيموس عبر تنظير الصدر الأيمن على 38 مريض وهن عضلي وخيم غير ورمي. كانت فترة المتابعة 69 شهراً وسطياً، حيث كانت نسبة الهجوع التام CSR بعد 5 سنوات منخفضة 13%، ووصلت حتى 75% بعد 10 سنوات. بشكل عام كان عدد المرضى الذين شهدوا تحسناً بالأعراض 33 (91.6%)، بينما اثنان أبدوا عدم تحسن (5.5%)، ووفاة مريض واحد (2.7%)، وبدون تراجع لأي حالة.

قام Keating وزملاؤه[41] في عام 2011 بعرض خبرتهم في استئصال التيموس عبر تنظير الصدر الأيمن RVATS عند 57 مريض MG غير ورمي. كانت مدة المتابعة 32 شهراً وسطياً. بلغت نسبة CSR 15% بعد 3 سنوات، و28% بعد 5 سنوات. وصلت نسبة المرضى غير العرضيين بعد 5 سنوات إلى 59%، وهي تشمل CSR وPR وMM مجتمعين.

نشر Tomulescu وزملاؤه[42] عام 2011 خبرتهم في استئصال التيموس الموسع أحادي الجانب باستخدام VATS عند مرضى الوهن العضلي الوخيم غير الورمي. تضمنت الدراسة 240 مريض مع فترة متابعة 67 شهراً وسطياً. تم الاستئصال من الجهة اليمنى عند جزء من المرضى والجزء الآخر من الجهة اليسرى. كانت نسبة

الهجوع التام CSR 60% بنهاية 5 سنوات، ووصلت إلى 88% بنهاية السنة العاشرة، وبدون أي وفيات خلال المتابعة.

في عام 2003 نشر Mantegazza وزملاؤه[32] خبرتهم في استئصال التيموس الموسع باستخدام VATS ثنائي الجانب مع شق رقبي عند 159 مريض MG غير ورمي. حيث وصلت نسبة الهجوع التام إلى 50.6% خلال 6 سنوات.

في دراسة Liu وزملائه[43] عام 2015 التي أجري فيها مقارنة استئصال التيموس الموسع باستخدام VATS ثنائي الجانب مع VATS أيمن عند 103 مريض MG غير ورمي، كانت نسبة الهجوع التام CSR بعد 5 سنوات في المجموعة الأولى 52%، و47% في المجموعة الثانية.

في دراسة Siwachat وزملائه[44] عام 2018 تمت مقارنة نتائج استئصال التيموس عبر VATS مع استئصال التيموس عبر القص. شملت الدراسة 98 مريض MG، تم إجراء استئصال تيموس عبر VATS عند 53 مريض، وعبر القص عند 45 مريض. وصلت نسبة CSR بعد 4 سنوات 27% وبعد 8 سنوات 60% في مجموعة التنظير، أما مجموعة الفتح فوصلت نسبة CSR بعد 4 سنوات 19.2% وبعد 8 سنوات 40%.

وفي دراسة Qiu وزملائه[45] عام 2020، تمت المقارنة بين استئصال التيموس عبر تنظير الصدر الأيمن VATS مع المدخل التنظيري أسفل الرهابي Subxiphoid. شملت الدراسة 131 مريض MG، حيث تمكن متابعة 112 مريضاً. بالنسبة لمرضى التنظير أسفل الرهابي، بلغت نسبة CSR 39.7%، ونسبة PR 13.8%، ونسبة MM 36.2%، ونسبة I 1.7%، ونسبة U 3.4%، ونسبة W 3.4%، وسورة للمرض E عند 1.7%. أما مرضى تنظير الصدر فقد بلغت نسبة CSR 37.3%، ووونسبة PR 11.8%، ونسبة MM 37.3%، ونسبة I 1.9%، ونسبة U 5.9%، ونسبة E 3.9%، ونسبة W 1.9%.

أما Ruckert وزملاؤه[46] فقد عرضوا عام 2008 خبرتهم في استئصال التيموس بالجراحة الآلية (الروبوتية) RATS عند 106 مريض MG. كانت فترة المتابعة 30 شهراً وسطياً، ووصلت نسبة CSR بعد 5 سنوات إلى 42%.

كما قام Marulli وزملاؤه[47] بعرض خبرتهم عام 2013 في استئصال التيموس باستخدام RATS عند 100 مريض MG. خلال فترة متابعة 67 شهراً وسطياً، كانت نسبة CSR 28.5% عند 5 سنوات.

نشر Yin وزملاؤه[48] عام 2018 خبرتهم في استئصال التيموس باستخدام RATS عند 37 مريض MG. كان وسطي فترة المتابعة 70 شهراً، وصلت فيها نسبة CSR خلال 5 سنوات إلى 40.6%.

3-5-نتائج استئصال التيموس عبر القص (T-3) Results of Transsternal Thymectomy:

يعد Masaoka وزملاؤه[7] من أبرز المؤلفين في هذا المجال، حيت نشروا عام 1996 خبرتهم على مدى أكثر من 20 سنة في استئصال التيموس الموسع عبر القص. شملت الدراسة 375 مريض MG، 286 مريض غير ورمي و89 مريض ورمي. بلغت نسبة الهجوع عند مرضى NTMG 45.8% بعد 5 سنوات، 55.7% بعد 10 سنوات، 67.2% بعد 15 سنة، 50% بعد 20 سنة. أما مرضى TMG فكانت نسبة الهجوع 23% بعد 5 سنوات، 30% بعد 10 سنوات، 31.8% بعد 15 سنة، 37.5% بعد 20 سنة. عُرِّف الهجوع في هذه الدراسة على أنه زوال الأعراض وعدم الحاجة للأدوية.

في عام 2003 نشر Mantegazza وزملاؤه[32] خبرتهم في استئصال التيموس الموسع عبر القص عند 47 مريض MG غير ورمي. تمت متابعة جميع المرضى لمدة 6 سنوات، وكانت نسبة CSR 48.7%.

قام Park وزملاؤه[49] عام 2006 بعرض خبرتهم في استئصال التيموس الموسع عبر القص. شملت الدراسة 98 مريض NTMG و49 مريض TMG، وتمت متابعتهم لمدة 89.7 شهراً وسطياَ. بلغت نسبة CSR عند مرضى NTMG 29.6% بعد 5 سنوات و45.2% بعد 10 سنوات، أما مرضى TMG فكانت نسبة CSR 13.3% بعد 5 سنوات و27.7% بعد 10 سنوات.

عرض Meyer وزملاؤه[50] عام 2009 نتائجهم بمقارنة اسئتصال التيموس الموسع عبر نشر القص مع استئصال التيموس عبر VATS. شملت الدراسة 95 مريض MG، 48 مريضاً في مجموعة الجراحة التنظيرية تمت متابعتهم 6 سنوات وسطياً، و47 مريضاً في مجموعة الجراحة المفتوحة تمت متابعتهم في 4 سنوات وسطياً. في مجموعة الجراحة التنظيرية، كانت نسبة CSR 34.9%، ونسبة PR 4.7%، ونسبة MM 55.8%. أما مجموعة الفتح الجراحي فكانت نسبة CSR 15.8%، ونسبة PR 7.9%، ونسبة MM 55.8%.

في عام 2010 نشر Zielinski وزملاؤه[38] دراستهم التي تضمن مقارنة نتائج 3 طرق لاستئصال التيموس. خضع 60 مريض NTMG لاستئصال تيموس بسيط عبر القص، و75 مريض NTMG لاستئصال تيموس موسع عبر القص، وتمت متابعتهم لمدة 5 سنوات. بلغت نسبة CSR عند مجموعة الاستئصال البسيط 20%، بينما عند مجموعة الاستئصال الموسع وصلت نسبة CSR إلى 50.7%. وكانت نسبة عدم التغير في الأعراض والتراجع والموت 26% في الاستئصال البسيط، و4% في الاستئصال الموسع.

في عام 2010 نشر Lin وزملاؤه[51] خبرتهم باستئصال التيموس عبر القص مقارنة بطريقة VATS. كانت فترة المتابعة 44 شهراً وسطياً، وشملت 60 مريض NTMG، 22 في مجموعة نشر القص و38 في مجموعة VATS. بلغت نسبة CSR في مجموعة نشر القص 36% في نهاية فترة المتابعة، بينما كانت 32% في مجموعة التنظير. كانت نسبة التحسن والتي تشمل CSR، PR، MM، وI 77% في مجموعة الاستئصال عبر القص، و90% في مجموعة VATS.

عرض Spillane وزملاؤه[52] عام 2013 خبرتهم لأكثر من 12 عام في استئصال التيموس الموسع عبر القص. تضمنت الدراسة 89 مريض MG تمت متابعتهم 3.8 سنة وسطياً. في نهاية فترة المتابعة كانت نسبة CSR 34%، ونسبة PR 33%، ونسبة MM 12%، ونسبة I 13%، ونسبة عدم التحسن 2%، ونسبة E 1%.

أجرى Xie وزملاؤه[53] عام 2016 مقارنة بين نتائج استئصال التيموس الموسع عبر القص وعبر VATS. شملت الدراسة 81 مريض MG، وكان وسطي المتابعة 76 شهراً. 50 مريض أُجري لهم استئصال تيموس موسع عبر القص، و31 مريض أُجري لهم استئصال تيموس موسع عبر VATS (16 مريض من الجهة اليمنى، و15 مريض من الجهة اليسرى). كانت نسبة CSR بعد 5 سنوات 42% في مجموعة نشر القص، بينما وصلت إلى 52.1% في مجموعة التنظير. بالإضافة إلى أنه لم يوجد فرق إحصائي مهم في مجموعة التنظير بين الجهة اليمنى واليسرى في ما يخص الوصول إلى CSR.

3-6-نتائج استئصال التيموس عبر العنق وعبر القص & Results of Transcervical Transsternal Thymectomy (T-4):

يُعدُّ Jaretzki وزملاؤه[6] مبتكري هذه الطريقة، حيث تم نشر عام 1988 خبرتهم في استئصال التيموس الأعظمي عبر العنق وعبر القص عند 72 مريض NTMG تمت متابعتهم لمدة 40 شهراً وسطياً. كانت نسبة الهجوع بعد 5 سنوات 50% ووصلت بعد 7.5 سنة إلى 81%. كان تعريف الهجوع هو زوال الأعراض وعدم الحاجة للأدوية.

الجزء الثاني: الدراسة العملية

الفصل الأول: طرائق البحث وأدواته

1-1-هدف الدراسة:

يهدف هذا البحث إلى دراسة النتائج البعيدة لاستئصال غدة التيموس الموسَّع عبر نشر القص الطولاني التام عند مرضى الوهن العضلي الوخيم غير الورمي، ودراسة العوامل المؤثرة على الإنذار.

1-2-تصميم الدراسة ومدتها:

تمّ إعداد البحث بشكل دراسة راجعة (استعادية) Retrospective Study لسلسلة حالات سريرية Case Series بهدف تقييم النتائج البعيدة لاستئصال غدة التيموس الموسَّع عبر نشر القص الطولاني التام عند المصابين بالوهن العضلي الوخيم غير المترافق مع ورم تيموسي Nonthymomatous MG خلال فترة زمنية تبلغ عشرين سنة وتمتد من بداية عام 2000 وحتى نهاية عام 2019، مع فترة متابعة تصل حتى خمس سنوات بعد الجراحة وذلك في شعبة الجراحة الصدرية في مستشفى الأسد الجامعي التابع لجامعة دمشق ومن قبل نفس الجراح.

1-3-مجموعة الدراسة:

تشمل الدراسة جميع المرضى المصابين بالوهن العضلي الوخيم غير المترافق مع ورم تيموسي الذين خضعوا لعلاج جراحي تم فيه استئصال غدة التيموس الموسَّع عبر نشر قص طولاني تام والذين تتراوح أعمارهم بين 10-65 سنة، ودرجات إصابتهم بين الثانية والرابعة ضمناً وفق تصنيف المؤسسة الأمريكية للوهن العضلي الوخيم MGFA، ولم يمضِ على تشخيص إصابتهم أكثر من 10 سنوات، وبغض النظر كلّياً عن حالة الأضداد المناعية الذاتية لديهم.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- المرضى الذين عولجوا بمدخل جراحي غير نشر القص الطولاني التام.
- مرضى الوهن العضلي الوخيم الناكس بعد جراحة سابقة.
- مرضى الوهن العضلي الوخيم المترافق مع ورم تيموسي.
- المرضى الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 10 سنوات، أو الشيوخ الذين تزيد أعمارهم عن 65 سنة.
- المرضى الإناث الحوامل.
- الإصابات المهملة لأكثر من عشر سنوات.
- درجات الإصابة I و V حسب تصنيف المؤسسة الأمريكية للوهن العضلي الوخيم MGFA.

1-4-حجم العينة:

تشمل الدراسة جميع مرضى الوهن العضلي الوخيم المراجعين لشعبة الجراحة الصدرية في مستشفى الأسد الجامعي في دمشق من بداية عام 2000 حتى نهاية عام 2019 المرشحين للجراحة والموافقين على التقنية الجراحية والمحققين لمعايير الاشتمال سابقة الذكر، على أن يتم الأخذ بعين الاعتبار: العدد الأصغري بالاعتماد على الموقع الالكتروني http://powerandsamplesize.com، واستخدام القانون الإحصائي المحدد لحجم العينة الأصغري المفترض جمعه لتحقيق مايلي: قوة دراسة إحصائية 80% مع نسبة خطأ 5%.

تم إجراء استئصال التيموس الموسَّع عبر نشر القص الطولاني التام عند 191 مريض خلال الفترة الزمنية المحددة للدراسة. كان بينهم 60 مريض (31.4%) وهن عضلي وخيم مترافق مع ورم تيموسي ومريضان مجرى لهم جراحة سابقة تم استبعادهم لعدم تحقيقهم لمعايير الاشتمال، كما تمّ استبعاد 16 مريضاً بسبب انقطاعهم عن المتابعة. وبالتالي أصبح عدد العينة النهائي 113 مريضاً محققين لمعايير الاشتمال أُجريت عليهم الدراسة.

1-5-التقنية الجراحية (تعريف استئصال التيموس الموسَّع عبر نشر القص):

هو استئصال كامل النسيج التيموسي داخل وخارج المحفظة مع تجريف كامل الشحم في المنصف الأمامي وأسفل العنق بما فيه من جزر تيموسية هاجرة من الحجاب الحاجز حتى القطبين السفليين للدرق، ومن العصب الحجابي الأيمن إلى العصب الأيسر عبر نشر قص طولاني تام.

1-6-البروتوكول المتبع للدراسة:

تمّ جمع المعلومات بالعودة إلى أضابير المرضى وسجلات العمليات وسجلات المتابعة والتواصل المباشر مع المرضى، وتمّ إدراج المعلومات وفق الاستمارة الخاصة بكل مريض التي تتضمن المعلومات الشخصية للمرضى، الحالة السريرية حسب تصنيف MGFA، مدة الأعراض قبل إجراء الجراحة، معايرة أضداد AChR في الدم، ودراسة معطيات التصوير البسيط والطبقي المحوري، ومعطيات تخطيط الأعصاب والعضلات، ومعطيات الدراسة النسيجية بعد الجراحة وخاصة نوع الإصابة، ونسبة النسيج التيموسي الهاجر خارج الغدة، والحالة السريرية أثناء المتابعة التالية للجراحة والتي استمرت حتى 5 سنوات.

طُبِّقت معايير MGFA Postintervention Status كأداة لتقييم الاستجابة السريرية بعد الجراحة. حيث تم تسجيل الحالة السريرية للمرضى عند المراجعة في نهاية السنة الأولى، الثانية، الثالثة، الرابعة، والخامسة بعد الجراحة.

أُدخِلت المعلومات لقاعدة بيانات الحاسب باستخدام برنامج Microsoft Excel 2013 وتم تمثيل البيانات ضمن جداول تكرارية ونسبية وعرضها في أشكال ومخططات بيانية، ثم أُدخلت البيانات إلى البرنامج الإحصائي IBM SPSS Statistics 26.0 لإجراء الاختبارات الإحصائية المناسبة لحجم العينة وبما يتوافق مع المتغيرات المدروسة. حيث تم إجراء تحليل البقيا Survival Analysis بطريقة Kaplan-Meier لحساب نسب الهجوع المتوقعة للمرضى، بالإضافة لدراسة تأثير المتغيرات وعلاقتها بهجوع المرض وتحديد االعوامل الإنذارية

وذلك بإجراء Log rank test و Cox regression analysis. وسيتم الأخذ بعين الاعتبار جميع القيم الموافقة P value < 0.05، أي القيم ذات الأهمية الإحصائية.

1-7-الميزانية:

لا حاجة لميزانية للدراسة كونها دراسة راجعة.

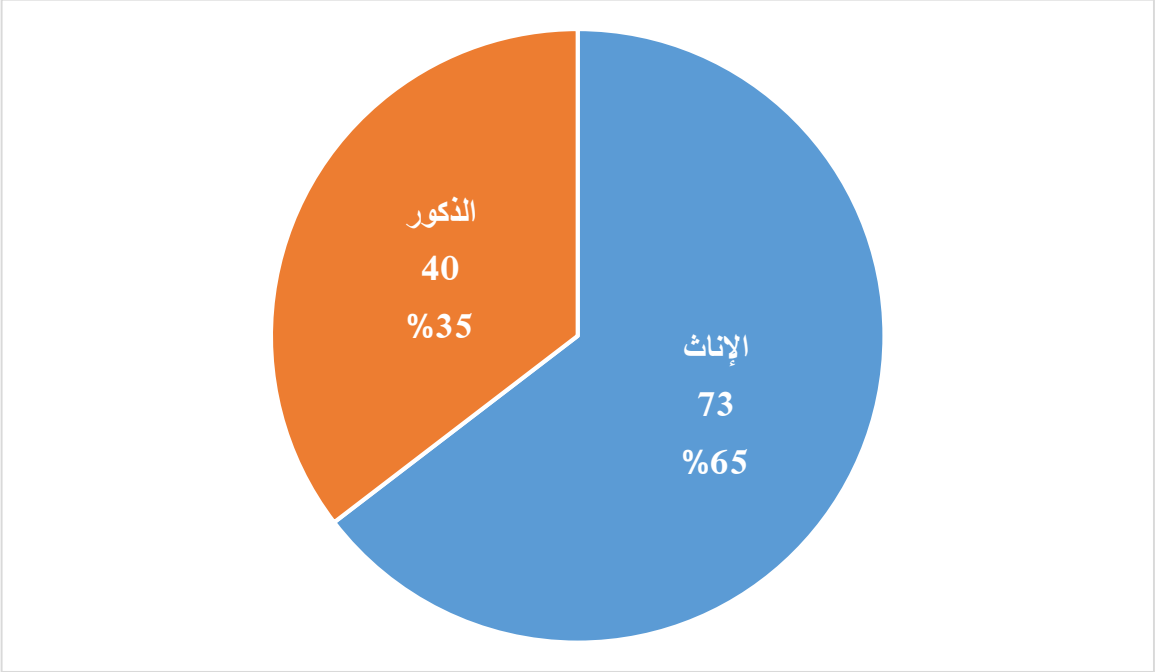
1-8-الاعتبارات الأخلاقية:

لا يوجد مخاطر محدّدة لهذه الدّراسة كونها دراسة راجعة تعتمد على الرّجوع لسجلّات المرضى و لا تشكل أيّ خطورة على المرضى. حيث تمّ أخذ الموافقة للاطلاع على أضابير المرضى وسجلات العمليات ودفاتر المراجعة. أُشير إلى المشاركين في الدراسة برموز في جميع الملفات الرقمية دون تدوين عناوين المشاركين أو أرقام هواتفهم أو أية معلومات تشير إلى الهوية الحقيقية لهم. مع العلم أن الموافقات المستنيرة لجميع المرضى موجودة في أضابيرهم مع شرح كامل للطريقة الجراحية المتبعة وغيرها من الطرق المتبعة لتدبير مثل هذه الحالات وفقاً لنظام العمل المعتمد في المشفى.

الفصل الثاني: النتائج

2-1-توزّع العينة حسب الجنس:

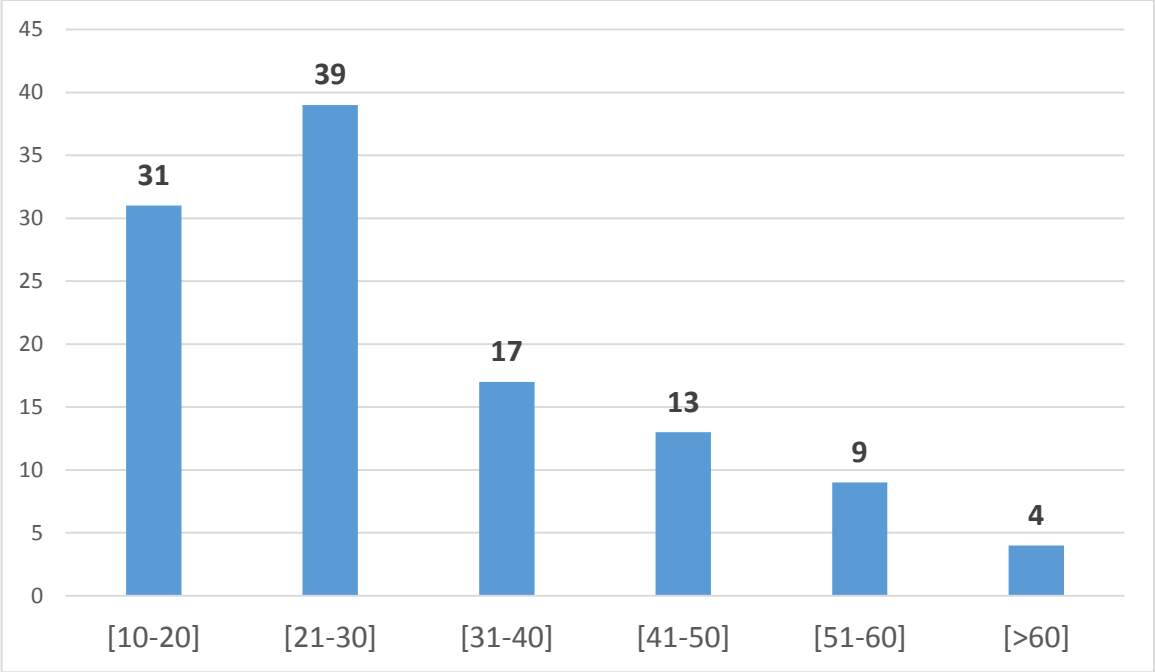
شملت العينة 113 مريضاً، 73 (64.60%) منهم كانوا من الإناث، و40 (35.39%) منهم كانوا من الذكور، بنسبة 1:1.8 إناث للذكور، كما هو موضح في المخطط (1).



المخطط 1 : توزع العينة حسب الجنس.

2-2-توزّع العينة حسب العمر:

تراوحت أعمار مرضى العينة بين [10-63] سنة، حيث كان متوسط الأعمار 29.75 سنة والانحراف المعياري 14.15، بينما كان الوسيط(الناصف) 26 سنة، أما المنوال فكان 10 و26 سنة. تم توزيع مرضى العينة إلى 6 فئات عمرية كما هو موضح في المخطط (2).

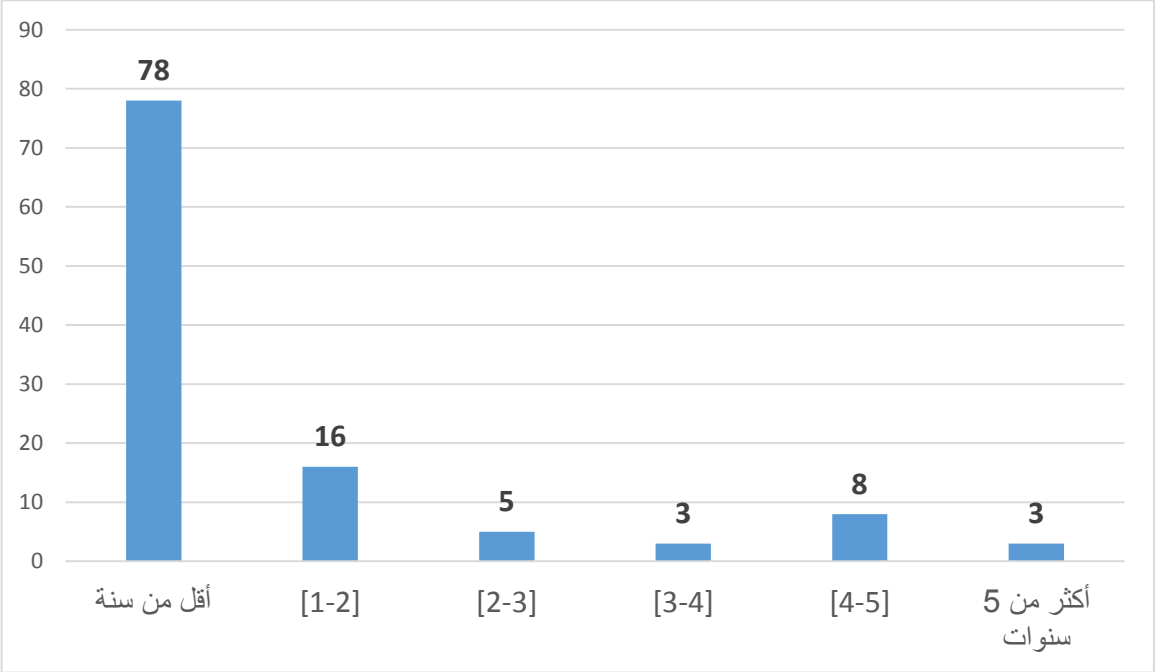


المخطط 2 : توزّع مرضى العينة حسب الفئات العمرية.

كذلك كان عدد المرضى الأقل من 30 سنة هو 65 (57.52%) مريض، بينما كان عدد المرضى المتراوحة أعمارهم من 30 سنة ومافوق 48 (42.47%) مريض.

2-3-توزّع العينة حسب مدة الأعراض قبل الجراحة:

تراوحت مدة أعراض الوهن العضلي الوخيم بين مرضى العينة من أقل من شهر إلى أكثر من خمس سنوات. تم توزيع مرضى الدراسة إلى 6 مجموعات موضحة في المخطط (3).

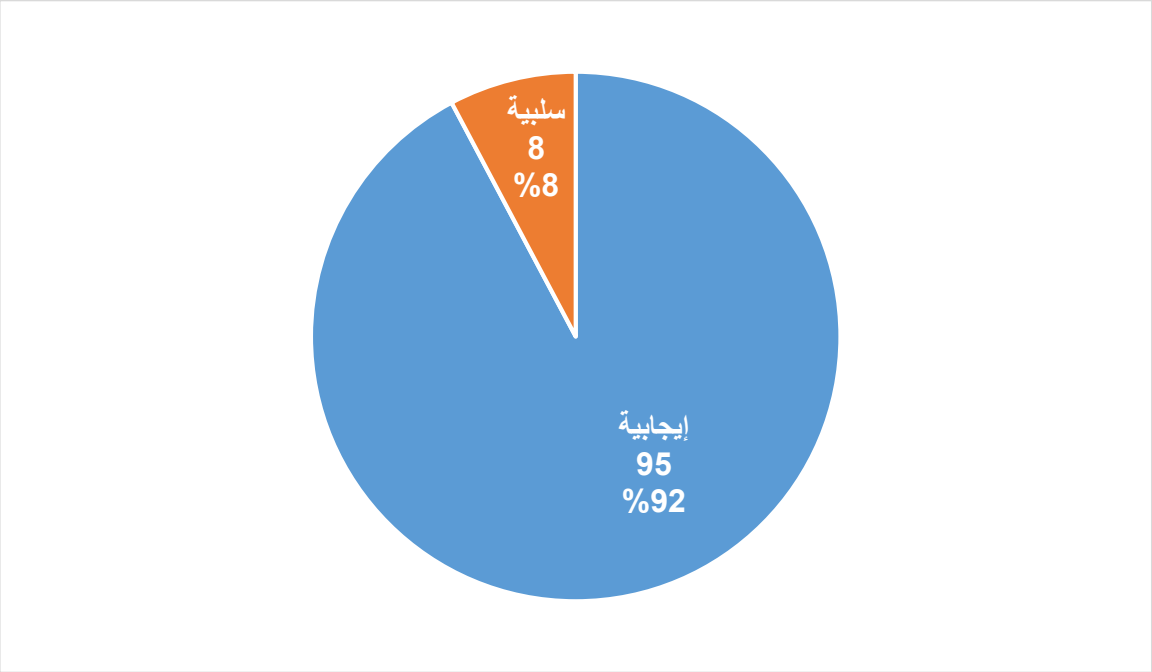


المخطط 3 : توزّع مرضى العينة حسب مدة الأعراض قبل الجراحة.

حيث كان مجموع مرضى العينة التي استمرت أعراضهم أقل من سنة 78 (69.02%) مريضاً، بينما كان مجموع المرضى التي استمرت أعراضهم أكثر من سنة 35 (30.97%) مريضاً.

2-4-توزّع العينة حسب أضداد مستقبلات الأستيل كولين AChR AB:

من أصل 113 مريضاً وجدت بيانات عن حالة أضداد مستقبلات الأستيل كولين في الدم عند 103 مريضاً فقط. وكانت الأضداد إيجابية عند غالبية مرضى العينة 92% كما هو موضح في المخطط (4).

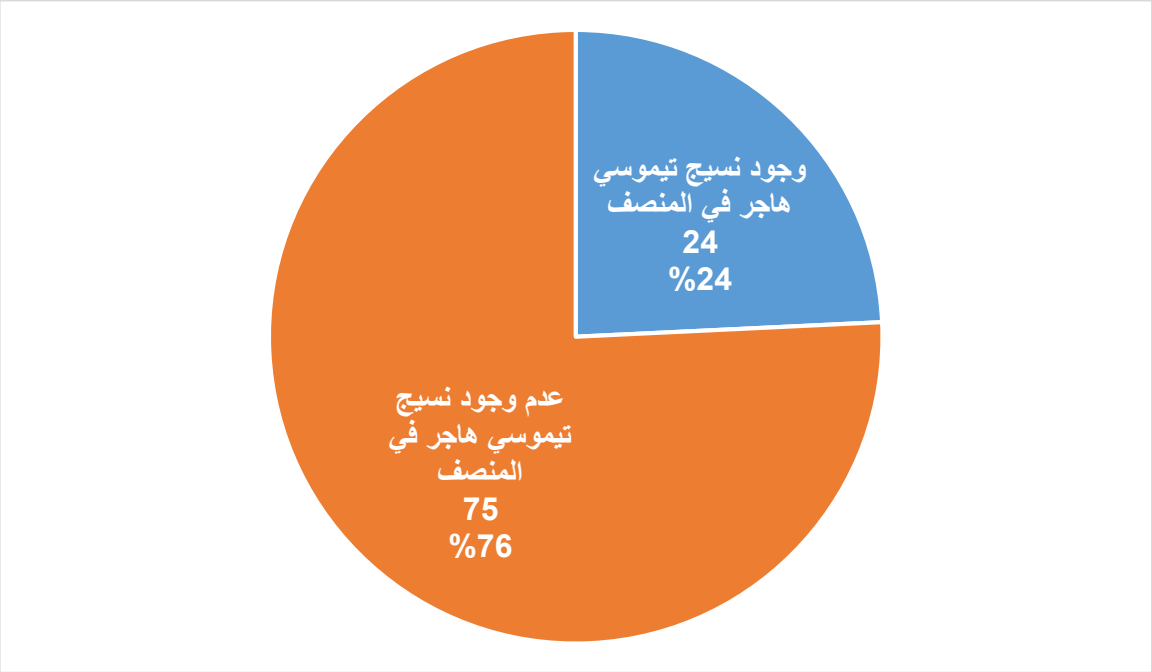


المخطط 4 : توزّع مرضى العينة حسب أضداد مستقبلات الأستيل كولين AChR AB.

ولم تُدرس الأضداد المناعية الأخرى MuSK و LRP4 لأسباب تقنية لعدم توافرها في المخابر المحلية.

2-5-توزّع العينة حسب وجود نسيج تيموسي هاجر في المنصف:

بالرجوع إلى تقارير التشريح المرضي المدوّنة في سجلات المتابعة، تبيّن أن البحث والتحري عن وجود نسيج تيموسي هاجر في شحم المنصف شمل 99 مريضاً من أصل 113 مريضاً، وتأكد وجوده عند 24 مريضاً (24%) كما هو موضح في المخطط (5).



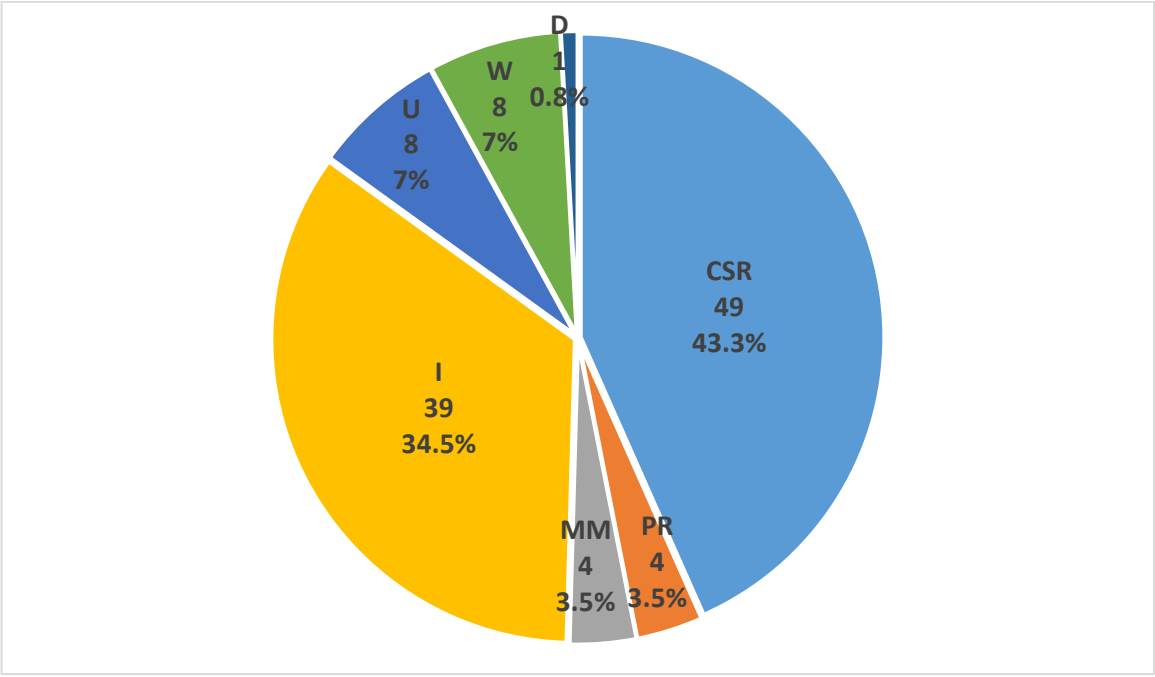
المخطط 5 : توزّع مرضى العينة حسب وجود نسيج تيموسي هاجر في المنصف.

2-6-توزّع العينة حسب نتائج العلاج الجراحي:

تم الإبلاغ عن النتائج الإجمالية Crude Rates بعد فترة متابعة تتراوح من 12 إلى 60 شهراً (34.5 شهراً وسطياً)، وذلك بتقسيم عدد مرضى كل حالة على عدد المرضى الكلي، حيث أظهرت ما يلي:

49 مريضاً (43.36%) في حالة هجوع تام للمرض CSR، و4 مرضى (3.53%) في حالة هجوع دوائي PR، و4 مرضى (3.53%) في حالة هجوع دوائي بتظاهرات صغرى MM.

وكان 39 مريض (34.51%) في حالة تحسُّن، بينما 8 مرضى (7.07%) في حالة عدم تغيّر، و8 مرضى (7.07%) في حالة تراجع، ووفاة مريض واحد (0.88%).



المخطط 6 : توزّع العينة حسب نتائج العلاج الجراحي.

المتابعة / PIS	السنة الأولى	السنة الثانية	السنة الثالثة	السنة الرابعة	السنة الخامسة
هجوع تام **CSR**	**0** (%0)	**45** (%56.96)	**42** (%65.63)	**25** (%67.57)	**24** (%75.00)
هجوع دوائي **PR**	**0** (%0)	**3** (%3.80)	**4** (%6.25)	**0** (%0)	**0** (%0)
تظاهرات صغرى **MM**	**2** (%1.76)	**2** (%2.53)	**1** (%1.56)	**2** (%5.41)	**1** (%3.13)
تحسُّن **I**	**98** (%86.73)	**19** (%24.05)	**7** (%10.94)	**6** (%16.22)	**3** (%9.38)
عدم تغيّر **U**	**10** (%8.85)	**4** (%5.06)	**3** (%4.69)	**2** (%5.41)	**2** (%6.25)
تراجع **W**	**1** (%0.88)	**5** (%6.33)	**6** (%9.38)	**2** (%5.41)	**2** (%6.25)
سورة للمرض **E**	**1** (%0.88)	**1** (%1.27)	**1** (%1.56)	**0** (%0)	**0** (%0)
وفاة **D**	**1** (%0.88)	**0** (%0)	**0** (%0)	**0** (%0)	**0** (%0)
المجموع	**113**	**79**	**64**	**37**	**32**

الجدول 4 : توزّع مرضى العينة حسب الحالة السريرية أثناء فترة المتابعة.

يوضّح الجدول (4) توزّع المرضى تبعاً لنتائجهم وحالتهم السريرية في كل سنة من سنوات المتابعة الخمس، حيث تم تقسيم عدد مرضى كل حالة على عدد المرضى المتابَعين في تلك السنة.

كان عدد المرضى المتابعين في نهاية السنة الأولى 113 مريضاً، منهم 98 مريضاً (86.7%) في حالة تحسُّن I، و10 مرضى (8.8%) في حالة عدم تغيّر U، ومريض واحد (0.8%) في حالة تراجع W، وسورة للمرض E عند مريض واحد (0.8%)، ووفاة D واحدة (0.8%). لم يكن هناك أية حالة هجوع تام CSR ولا هجوع دوائي PR، ومريضان فقط في حالة هجوع دوائي مع تظاهرات صغرى MM.

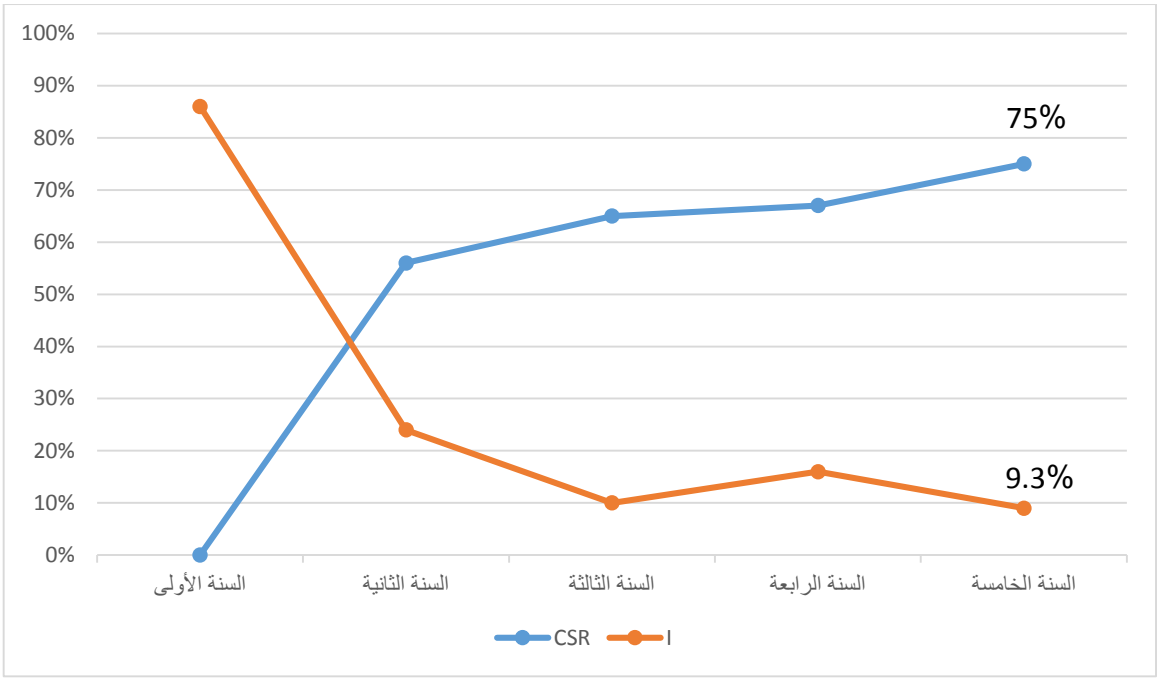
في نهاية السنة الثانية من المتابعة كان عدد المرضى المتابعين 79 مريضاً، منهم 45 مريضاً (56.9%) في حالة CSR، و3 مرضى (3.8%) في حالة PR، و مريضان (2.5%) في حالة MM. بينما كان 19 مريضاً (24%) في حالة I، و4 مرضى (5%) في حالة U، و5 مرضى (6.3%) في حالة W، وE عند مريض واحد (1.2%)، ودون وفيات.

في نهاية السنة الثالثة من المتابعة كان عدد المرضى المتابعين 64 مريضاً، منهم 42 مريضاً (65.6%) في حالة CSR، و4 مرضى (6.2%) في حالة PR، و مريض واحد (1.5%) في حالة MM. بينما كان 7 مرضى (10.9%) في حالة I، و3 مرضى (4.6%) في حالة U، و6 مرضى (9.3%) في حالة W، وE عند مريض واحد (1.5%)، ودون وفيات.

في نهاية السنة الرابعة من المتابعة كان عدد المرضى المتابعين 37 مريضاً، منهم 25 مريضاً (67.5%) في حالة CSR، ومريضان (5.4%) في حالة MM، ولم يكن هناك أي مريض في حالة PR. بينما كان 6 مرضى (16.2%) في حالة I، ومريضان (5.4%) في حالة U، ومريضان (5.4%) في حالة W، ولم يكن هناك أي وفيات أو سورات للمرض.

في نهاية السنة الخامسة والأخيرة من المتابعة كان عدد المرضى المتابعين 32 مريضاً، منهم 24 مريضاً (75%) في حالة CSR، ومريض واحد (3.1%) في حالة MM، ولم يكن هناك أي مريض في حالة PR. بينما كان 3 مرضى (9.3%) في حالة I، ومريضان (6.2%) في حالة U، ومريضان (6.2%) في حالة W، ولم يكن هناك أي وفيات أو سورات للمرض.

من الجدير بالذكر أن سجلات المتابعة الخاصة بكل مريض لم تُظهر أي اختلاطات متعلقة بالمدخل الجراحي المستخدم، مثل ذات العظم والنقي في عظم القص، أو النواسير العظمية الجلدية، أو عدم اندمال وتخلخل في عظم القص، أوتناذر الألم المزمن المستمر.



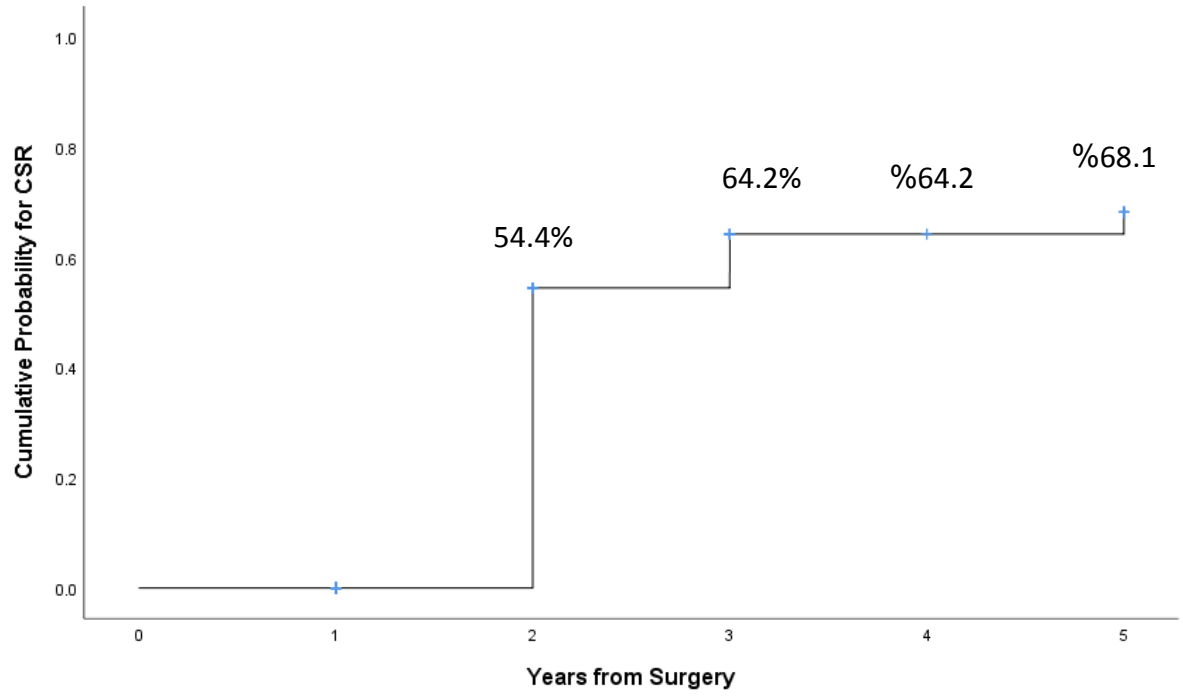
المخطط 7 : نسب الهجوع التام CSR و التحسُّن I عند مرضى العينة خلال الفترة الزمنية المدروسة.

يلخص المخطط (7) المعلومات السابقة ويُظهِر الرسم البياني قيمة نسب الهجوع التام CSR والتحسُّن I خلال فترة متابعة المرضى.

2-7-تحليل النتائج البعيدة باستخدام تحليل البقيا Survival Analysis:

بسبب التفاوت في فترات متابعة مرضى العينة فإن حساب نسبة الهجوع التام الإجمالية للمرضى بقسمة عدد المرضى المحققين لشروط الهجوع على عدد المرضى الكلي أو على عدد المرضى المتابعين يعطي نتائج غير دقيقة إحصائياً، فبعض المرضى تمت متابعتهم لمدة سنة، والبعض الأخر تمت متابعتهم لأكثر من 5 سنوات، وبالتالي فقد تكون نسب الهجوع أعلى في فترات المتابعة الأطول مقارنة بفترات المتابعة الأقصر التي قد تصل إلى مرحلة الهجوع لاحقاً، لذلك فقد أوصت المؤسسة الأمريكية للوهن العضلي MGFA بضرورة إجراء تحليل البقيا Survival Analysis طريقة Kaplan-Meier والذي يدرس احتمالية وقوع الحدث –وهو الهجوع التام في دراستنا– في فترة معينة من الزمن بالاستفادة من معلومات جميع أفراد العينة.

تم إجراء تحليل البقيا Kaplan-Meier Survival Analysis في دراستنا وأظهرت الدراسة نسب CSR 0% في السنة الأولى، 54.4% في السنة الثانية، 64.2% في السنة الثالثة، 64.2% في السنة الرابعة، و 68.1% في السنة الخامسة، كما هو موضّح في المخطط (8).



المخطط 8 : الاحتمالية التراكمية لحدوث CSR حسب Kaplan-Meier Survival Analysis.

2-8-دراسة تأثير المتغيرات على النتائج البعيدة:

تم تحديد المتغيرات التالية وهي: العمر، الجنس، مدة الأعراض قبل الجراحة، أضداد AChR، ووجود نسيج تيموسي هاجر في المنصف. تم تصنيف هذه المتغيرات كمشعرات أو عوامل إنذارية للتنبؤ باحتمالية حدوث الهجوع التام عند مرضى الوهن العضلي الوخيم.

ولندرس تأثير هذه العوامل على النتائج البعيدة، تم في البداية دراسة كل متغير على حدى Univariate Analysis وعلاقته مع حدوث الهجوع التام للمرض وذلك باستخدام تحليل Kaplan-Meier log-rank test.

من الجدول (5) نرى أنه وبعد إجراء التحليل المنفصل Univariate Analysis لكل متغير كانت القيمة p value لجميع المتغيرات أكبر من 0.05، وبالتالي قيمة غير مهمة إحصائياً، ماعدا وجود أضداد AChR في الدم كانت قيمة p value 0.047 تقريباً مطابقة ل 0.05.

المتغيّر	الفئة	KM 5-year CSR	p Value
العمر	<30 سنة	%59.9	0.322
	>30 سنة	%86.0	
الجنس	إناث	%69.1	0.790
	ذكور	%67.5	
مدة الأعراض قبل الجراحة	<1 سنة	%64.6	0.181
	>1 سنة	%75.2	
أضداد AChR	إيجابية	%68.3	0.047
	سلبية	%50	
نسيج تيموسي هاجر في المنصف	إيجابي	%54.2	0.44
	سلبي	%69.3	

الجدول 5 : تحليل Univariate Analysis للمتغيرات وعلاقتها مع الهجوع باستخدام Kaplan-Meier log-rank test.

في المرحلة الثانية تم دراسة المتغيرات كلها سوية Multivariate Analysis وعلاقتها مع بعضها وتأثيرها على حدوث الهجوع التام عند مرضى الوهن العضلي الوخيم، وتمت الدراسة الإحصائية باستخدام طريقة Cox Regression Analysis.

من الجدول (6) والذي يمثل التحليل عديد المتغيرات Multivariate Analysis، نجد أن القيمة p value (Sig.) لكل المتغيرات المدروسة أكبر من 0.05، وبالتالي القيمة غير مهمة إحصائياً.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Age	-.251-	.329	.582	1	.446	.778	.409	1.482
Gender	.095	.349	.075	1	.784	1.100	.555	2.179
Symp. Dur.	-.239-	.345	.481	1	.488	.787	.400	1.548
AChR AB	-1.399-	1.021	1.878	1	.171	.247	.033	1.825
Thy. In fat	.005	.445	.000	1	.991	1.005	.420	2.405

الجدول 6 : تحليل Multivariate Analysis للمتغيرات وعلاقتها مع الهجوع باستخدام Cox Regression analysis.

الفصل الثالث: مناقشة النتائج

أظهرت نتائج الدراسة والتي تم فيها إجراء استئصال التيموس الموسَّع عبر القص عند 113 مريض نسب عالية لهجوع مرض الوهن العضلي الوخيم، حيث وصلت نسبة الهجوع الإجمالية Crude remission rate لجميع مرضى العينة إلى حوالي 50.4% ما بين هجوع تام للمرض وهجوع دوائي. كذلك الأمر بالنسبة لحالة التحسّن، حيث وصلت نسبة التحسّن إلى 34.5% من كل مرضى العينة، جميعهم تناقصت أعراض الوهن العضلي لديهم بشكل واضح، وأيضاً تناقصت حاجتهم للأدوية عما قبل الجراحة، كما أفادوا بتحسن جودة حياتهم. فيما بقي حوالي 7% من مرضى العينة بدون أي تغيّر في الأعراض أو تعديل على الأدوية المتناولة، وبقيت حالة الوهن العضلي الوخيم لديهم كما كانت. وبنسبة مماثلة، حوالي 7% من مرضى العينة اشتدت عندهم أعراض الوهن العضلي الوخيم بعد الجراحة وازدادت حاجتهم للأدوية. سُجلت حالة وفاة واحد في الدراسة لمريض ذكر عمره 52 سنة، تطورت لديه نوبة وهنية شديدة بعد الجراحة مع قصور تنفسي مرافق، نُقل على إثرها إلى العناية المشددة وتم وضعه على المنفسة لعدة أسابيع دون إمكانية الاستغناء عنها، وتوفي في الشهر الأول من الجراحة نتيجة لتطور صدمةٍ انتانيةٍ ناجمةٍ عن ذات رئة مكتسبة على التهوية الغازية.

تم تحديد هذه النتائج وذلك بتحديد حالة المريض في أخر متابعة مسجلة له في سجلات المتابعة، حيث بعض المرضى وجدت لهم سجلات متابعة لسنة والبعض الأخر قاموا بالمراجعة دورياً لمدة 5 سنوات كاملة. يُعَدُّ الإبلاغ عن النتائج بهذ الطريقة، أي بقسمة مرضى كل مجموعة على عدد المرضى الكلي، غير دقيق علمياً، فبهذه الطريقة نقوم بإلغاء عامل الزمن، وقد نجد أن نسبة الهجوع عند المرضى المتابعين لفترات طويلة أكبر من المتابعين لفترات قصيرة، مهملين لاحتمال تحسن حالة المرضى بمرور الوقت.

بدراسة نتائج كل سنة على حدى، تُلاحظ أعلى نسبة تحسّن في نهاية السنة الأولى، وبالمقابل يُلاحظ أن نسبة الهجوع معدومة، وتفسير ذلك بأن المرضى قبل الجراحة يتم تحضيرهم بالعلاج الدوائي للوهن العضلي الوخيم، وبعد إجراء الجراحة يتم البدء بخفض جرعات الأدوية، الأمر الذي يحتاج لعدة أشهر حتى يتم إيقافها بشكل كامل، وحسب تعريف MGFA لحالة الهجوع التام CSR فهو الغياب التام للأعراض والعلامات السريرية وعدم تناول أي دواء لمدة عام كامل، وبالتالي على الرغم من وجود نسبة كبيرة من المرضى بدون أي أعراض وعلامات سريرية للوهن العضلي الوخيم، فإنهم غير محققين لشرط الزمن المطلوب نتيجة خفض الأدوية التدريجي خلال السنة الأولى، وعليه فقد تم جمعهم مع فئة التحسّن، وهذا ما يفسر النسبة الكبيرة للتحسّن بين المرضى وانعدام الهجوع في نهاية السنة الأولى.

ومع نهاية السنة الثانية وتحقيق المرضى المتحسّنين لشروط الهجوع التام كاملةً، يُلاحظ انخفاض كبير في فئة التحسّن، يقابله ارتفاع كبير في عدد مرضى الهجوع التام للمرض بنسبة 56.9%، بالإضافة لزيادة طفيفة في نسب PR و MM.

وباستكمال متابعة المرضى لوحظ ارتفاع تدريجي في نسب الهجوع التام على مدار السنوات اللاحقة، حتى وصلت نسبة CSR في نهاية السنة الخامسة إلى75%، بينما كان 9.3% من مرضى العينة بحالة تحسّن.

تبيّن من خلال تحليل نتائج الدراسة تناقص عدد المرضى المراجعين خلال سنوات المتابعة، فمن أصل 113 مريض قاموا بمراجعات دورية في السنة الأولى، فقط 32 مريض أتمّوا زيارات ومراجعات دورية لمدة 5 سنوات كاملة. يمكن تفسير ذلك بعدم التزام المرضى بتعليمات المراجعة ولاسيما عند الوصول لحالة الهجوع التام وزوال كافة الأعراض، أو متابعة علاجهم الدوائي مع طبيب الداخلية العصبية وعدم قيام المراجعات الدورية مع الطبيب الجرّاح، أو دخولهم في سنوات متأخرة من الدراسة وعدم القدرة لمتابعتهم لمدة 5 سنوات.

وللاستفادة من بيانات جميع مرضى العينة سواء المتابعين لفترات قصيرة أو المتابعين لفترات طويلة تم تحليل النتائج باستخدام تحليل البقيا الإحصائي Survival Analysis طريقة Kaplan-Meier حيث يتم حساب نسب الهجوع السنوية المتوقعة للمرضى المفقودين خلال المتابعة بالإعتماد على نسب هجوع المرضى المُتابعين، ثم يتم تقديم النسبة النهائية السنوية المتوقعة لهجوع المرض التام.

بلغت نسبة CSR في الدراسة الحالية باستخدام Kaplan-Meier Survival Analysis 68.1% بعد 5 سنوات.

أما بالنسبة للمتغيّرات المدروسة عند مرضى العينة فقد تم تحديد 5 متغيّرات، وكل متغيّر مقسّم لمجموعتين على الشكل التالي: العمر (أصغر من 30 سنة، أكبر أو يساوي 30 سنة)، الجنس (ذكر، أنثى)، مدة الأعراض قبل الجراحة (أقل من سنة، أكثر من سنة)، أضداد AChR (إيجابية، سلبية)، وجود نسيج تيموسي هاجر في المنصف (إيجابي، سلبي). وذلك لتحديد القيمة الإنذارية لكل متغيّر.

تم في البداية إجراء دراسة إحصائية لكل متغيّر على حدى Univariate Analysis وذلك بإجراء تحليل Kaplan-Meier log-rank test لدراسة نسب الهجوع التام للوهن العضلي الوخيم بين مجموعتي كل متغيّر.

بالنسبة للعمر، على الرغم من أن نسب الهجوع كانت أعلى عند المرضى الأكبر من 30 سنة من الأصغر من 30 سنة، لكن قيمة الدالة الإحصائية p Value كانت أكبر من 0.05، وبالتالي لا يوجد فرق إحصائي بين المجموعتين، أي أنه لا يوجد علاقة بين العمر والهجوع التام للمرض.

بالنسبة للجنس، فقد كانت نسب الهجوع شبه متساوية بين الجنسين، وكانت قيمة الدالة الإحصائية p Value أكبر من 0.05، وبالتالي لا يوجد فرق إحصائي بين الجنسين، وعليه فإنه لا يوجد علاقة بين الجنس والهجوع التام للمرض.

بالنسبة لمدة الأعراض قبل الجراحة، كانت نسب الهجوع في مجموعة المرضى التي امتدت أعراضهم لأكثر من سنة أكبر من نسب الهجوع في مجموعة المرضى التي امتدت أعراضهم أقل من سنة، لكن قيمة الدالة الإحصائية p Value أكبر من 0.05، أي لا يوجد فرق إحصائي بين المجموعتين، وبالتالي فإنه لا يوجد علاقة بين مدة الأعراض قبل الجراحة والهجوع التام للمرض.

أما بالنسبة لأضداد AChR، فإن نسب الهجوع عند المرضى إيجابيي الأضداد كانت أعلى من المرضى سلبيي الأضداد، وكانت قيمة الدالة الإحصائية p Value = 0.047 أقل من 0.05، أي يوجد فرق إحصائي بين المجموعتين، وبالتالي إيجابية أضداد AChR تترافق مع نسب هجوع أعلى للمرض بتحليل Univariate Analysis.

بالنسبة لوجود نسيج تيموسي هاجر في المنصف، كانت نسب الهجوع عند مرضى سلبيي النسيج التيموسي الهاجر في المنصف أعلى من المرضى الإيجابيين، ولكن قيمة الدالة الإحصائية p Value كانت أكبر من 0.05، وبالتالي لا يوجد فرق إحصائي بين المجموعتين، أي أنه لا يوجد علاقة في الدراسة الحالية بين وجود نسيج تيموسي هاجر في المنصف والهجوع التام للمرض. حيث تم تطبيق التقنية الجراحية نفسها عند جميع المرضى والتي تتضمن الاستئصال والتجريف الكامل للشحم المنصفي عبر نشر القص الطولاني التام، بدليل الحالات الناكسة في الأدب الطبي وصلت إلى الهجوع والشفاء بعد إعادة استئصال النسيج التيموسي المتبقي.[6,54]

تم أيضاً إجراء تحليل المتغيرات Multivariate Analysis باستخدام الطريقة الإحصائية Cox Regression Analysis والذي يحدد القيمة الإنذارية لكل متغير بالتشارك مع المتغيرات الأخرى. كانت قيمة الدالة الإحصائية p Value (sig.) لجميع المتغيرات الخمسة المدروسة أكبر من 0.05، أي أنها ليست ذات قيمة إنذارية في سير المرض.

على الرغم من أن المُتَغير (أضداد AChR في الدم) ذو أهمية إحصائية ضئيلة في تحليل Univariate Analysis، إلا أنه كان غير ذي أهمية إحصائية وإنذارية بتحليل Multivariate Analysis، ويفسر ذلك بأن المتغيرات المدروسة الأخرى أضعفت وأبطلت من تأثيره المنفرد على نسب الهجوع، وبالتالي الحصول على قيمة غير هامة إحصائياً. بالإضافة إلى وجود تفاوت كبير بين مجموعتي المُتَغير، 8 مرضى سلبيي الأضداد مقابل 95 مريض إيجابيين، مما يؤدي لإضعافه والحصول على قيمة غير مهمة إحصائياً، أي أنه لا يوجد علاقة بين إيجابية أضداد AChR والهجوع التام للمرض.

الفصل الرابع: المقارنة مع الدّراسات العالميّة

يلخص الجدول (7) أبرز ما نُشر في الأدب الطبي في مجال استئصال التيموس الجراحي بطرق مختلفة خلال العقود السابقة من الزمن والمقارنة مع الدراسة الحالية. من خلال الجدول نستنتج أن نتائج الدراسة الحالية متوافقة مع الدراسات العالمية من حيث نسب الهجوع التام CSR، سواء كان ذلك بحساب النسبة الإجمالية للهجوع للعينة Crude remission rate، أو باستخدم تحليل البقيا Kaplan-Meier survival analysis.

ماتزال دراسة Jaretzki وزملائه[6] المعيار الذهبي في استئصال التيموس الجذري عند مرضى MG والتي تقارن بها نتائج باقي الدراسات. في الدراسة الحالية كانت نسبة الهجوع الإجمالية Crude remission rate أقل بشكل طفيف من نسبة الهجوع عند Jaretzki، 43.3% مقابل 46%. بينما باستخدام تحليل البقيا KM survival analysis كانت نسبة CSR في الدراسة الحالية بعد 5 سنوات 68.1% مقابل 50% عند Jaretzki، الذي احتاج إلى 7.5 سنة للوصول إلى نسبة CSR 81%. وبالتالي نستنتج تحقيق الدراسة الحالية لجذرية واسعة في استئصال التيموس دون الحاجة لشق رقبي إضافي، والحصول على نتائج متشابهة مقارنة مع المعيار الذهبي في استئصال التيموس عند مرضى MG.

بالمقارنة مع دراسة أخرى مهمة وبارزة التي أجرى فيها Masaoka وزملاؤه[7] استئصال التيموس الموسَّع عبر نشر القص، بلغت نسبة CSR للسنة الخامسة من المتابعة في الدراسة الحالية 75% مقابل 45% في السنة الخامسة، و55% في السنة العاشرة، و67% في السنة الخامسة عشرة عند Masaoka، وبالتالي تفوّق نتائج الدراسة الحالية والحاجة لمدة زمنية أقصر للوصول للهجوع التام للمرض.

وبالمقارنة مع باقي الدراسات المنشورة والمُستخدِمة لطريقة الاستئصال الجراحي نفسها نلاحظ توافق نتائج الدراسة الحالية مع الدراسات المشابهة بنسب متفاوتة كما هو موضح في الجدول (7).

Author	Year	n	Surgical approach	CSR %	
				Crude	Kaplan-Meier 5-Y
Papatestas[29]	1987	651	Basic Trancervical	–	23 40 (10-Y)
Cooper[31]	1988	65	Extended Trancervical	52	–
Deperrot[36]	2003	100	Extended Trancervical + Video Assisted	41	30 91 (10-Y)
Shrager[37]	2006	151	Extended Trancervical	37.1	45 (6-Y)
Zielinski[38]	2010	291	Extended Trancervical + Subxiphoid + VATS	–	53
Ruffini[39]	2015	215	Extended Trancervical + partial sternotomy	34	27 37 (10-Y) 46 (15-Y)
Manlulu[40]	2005	38	Classic VATS	22.2	13 75 (10-Y)
Keating[41]	2011	57	Classic VATS	–	28
Tomulescu[42]	2011	240	Classic VATS	61	60 88 (10-Y)
Xie[53]	2016	31	Classic VATS	–	52
Siwachat[44]	2018	53	Classic VATS	28.3	27 (4-Y) 60.3 (8-Y)
Qiu[45]	2020	63	Classic VATS	37.7	–
Mantegazza[32]	2003	159	Extended Bi-VATS	33.3	50.6 (6-Y)
Ruckert[46]	2008	106	Extended RoboticATS	–	42
Liu[43]	2015	31	Extended Bi-VATS	55	52
Zielinski[38]	2010	60	Standard Transsternal	–	20
Mantegazza[32]	2003	47	Extended Transsternal	44.7	48.7 (6-Y)
Park[49]	2006	98	Extended Transsternal	–	29.6 45.2 (10-Y)
Spillane[52]	2013	89	Extended Transsternal	34	–
Zielinski[38]	2010	75	Extended Transsternal	–	50.7
Xie[53]	2016	50	Extended Transsternal	–	42
Siwachat[44]	2018	45	Extended Transsternal	26.7	19.2 (4-Y) 40.8 (8-Y)
Masaoka[7]	1996	286	Extended Transsternal	45.8 (5-Y) 55.7 (10-Y) 67.2 (15-Y)	–
Jaretzki[6]	1988	72	Transsternal+Transcervical	46	50 81 (7.5-Y)
Abbas*	2023	113	Extended Transsternal	43.3	68.1

الجدول 7 : النتائج البعيدة لأبرز الدراسات المنشورة والمقارنة مع الدراسة الحالية.

كذلك الأمر بمقارنة الدراسة الحالية مع الطرق الجراحية الأخرى المستخدمة، يُظهر الجدول (7) تفوق نتائج الدراسة الحالية على مجمل نتائج الطرق المختلفة الأخرى، سواء الاستئصال عبر العنق، أو عبر التنظير الكلاسيكي والموسع. باستثناء دراسة Tomulescu وزملائه[42] التي استُخدم فيها VATS في استئصال التيموس، حيث كانت نسبة CSR الإجمالية 61% متفوقة على الدراسة الحالية، وكانت نسبة KM CSR بعد 5 سنوات 60%، بنسبة مقاربة للدراسة الحالية، ووصلت إلى 88% في السنة العاشرة. أيضاً دراسة Liu وزملائه[43] االتي استُخدم فيها VATS ثنائي الجانب، كانت فيها نسبة CSR الإجمالية 55% أعلى من الدراسة الحالية، أما نسبة KM CSR بعد 5 سنوات فكانت 52% أقل من الدراسة الحالية. كذلك دراسة Cooper وزملائه[31] التي تم فيها استئصال التيموس الموسع عبر العنق، كانت نسبة الهجوع الإجمالية 52% أعلى من الدراسة الحالية. من الجدير بالذكر أيضاً دراستي Deperrot وزملائه[36] التي استُخدم فيها الاستئصال عبر العنق بمساعدة الفيديو، و Manlulu وزملائه[40] التي استُخدم فيها VATS التقليدي في الاستئصال، حيث على الرغم من كون نسب KM CSR فيهما بعد 5 سنوات أقل من الدراسة الحالية، إلا أنه قد وصلت فيهما بعد 10 سنوات إلى 91% و75% على التسلسل، أي الوصول لنسب هجوع تام أعلى ولكن بمدة زمنية أطول تعادل ضعف مدة الدراسة الحالية.

كما يظهر من الجدول (7) والدراسات العالمية تحسُّن نسب الهجوع التام لمرضى الوهن العضلي مع مرور الزمن بعد الجراحة وهذا ما يتوافق مع دراستنا، أي أن احتمالية الهجوع التام للمرض تزداد سنوياً بشكل تدريجي.

يؤكد كل ماسبق على أن الطريقة المستخدمة في الدراسة الحالية، وهي استئصال التيموس الموسَّع عبر نشر القص عند مرضى الوهن العضلي الوخيم، تتيح أكبر قدر من الاستئصال الجراحي الجذري لغدة التيموس مع شحم المنصف المجاور لها، والذي يحوي على بؤر تيموسية هاجرة قد تعيق وصول المريض لحالة الهجوع التام. حيث وكما ذُكر سابقاً، أظهرت تقارير التشريح المرضي وجود نسيج تيموسي هاجر في شحم المنصف عند حوالي ربع مرضى العينة المدروسة، وعليه فإن المدخل الجراحي الواسع المُستخدم يعطي رؤية أفضل لساحة العمل الجراحي، وإمكانية أكبر لاستئصال التيموس الجذري والشحم المحيط بها "حلاقة المنصف". وهذا ما يفسّر نتائج الهجوع التام المرتفعة للوهن العضلي الوخيم للعينة المدروسة.

بالنسبة للمتغيرات المدروسة، بداية مع العمر، أظهرت الدراسة الحالية عدم وجود علاقة بين عمر المريض والوصول إلى حالة الهجوع التام وهذا ما يتوافق مع دراسة Jaretzki[6]، Mantegazza[32]، Shrager[37]، Xie[53]، Liu[43]، Tomulescu[42]، وSiwachat[44]، بينما أظهرت دراسة Masaoka[7]، Park[49]، و Lin[51] أن الأعمار الصغيرة تترافق مع نسب هجوع تام أعلى، وهو ما يخالف الدراسة الحالية.

بالنسبة للجنس، فإن جميع الدراسات العالمية التالية: Jartezki[6]، Masaoka[7]، Tomulescu[42]، Mantegazza[32]، Shrager[37]، Xie[53]، Siwachat[44]، Park[49]، Liu[43]، و Lin[51] أظهرت عدم وجود علاقة بين الجنس والوصول لحالة الهجوع التام، وهذا ما يتوافق مع الدراسة الحالية.

أما مدة الأعراض قبل الجراحة، لم يكن هناك علاقة في الدراسة الحالية بين طول أو قصر مدة الأعراض قبل الجراحة مع الوصول لحالة الهجوع التام، وهذا ما يوافق دراسة Jaretzki[6]، Mantegazza[32]، Shrager[37]، Xie[53]، Siwachat[44]، Park[49]، و Lin[51] بينما يخالف دراسة Masaoka[7]، Tomulescu[42]، و Liu[43]، حيث وجدوا أنه كلما كانت مدة الأعراض أقصر قبل الاستئصال الجراحي كلما ازدادت نسب الهجوع التام.

كما وافقت الدراسة الحالية الدراسات العالمية الآتية: Jaretzki[6]، Masaoka[7]، Mantegazza[32]، و Lin[51] وذلك بالنسبة لأضداد AChR، حيث إيجابيتها أو سلبيتها لم يترافق مع نسب هجوع تام أعلى.

الفصل الرابع: محدّدات الدّراسة

من أهم محددات الدراسة الحالية هو التسرب الكبير في أعداد المرضى المتابَعين خلال فترة الدراسة وعدم الالتزام بتوصيات المراجعة والزيارة الدورية، وهذا أدى إلى تضاؤل في عدد العينة المدروسة بمرور الزمن وعدم القدرة على الحصول على البيانات اللازمة الخاصة بنتائج المتابعة بسبب تعذّر التواصل مع القسم الأعظم من المرضى، كون الدراسة راجعة ومضى عليها فترة طويلة من الزمن.

عدم القدرة على تحري أضداد MuSK و LRP4 لأسباب تقنية لأنها غير متوافرة في المخابر المحلية، وبالتالي عدم القدرة على معرفة المرضى الحاملين لهذه الأضداد واستبعادهم من الدراسة، حيث لا يوجد دليل علمي واضح يدعم إجراء الجراحة عند هؤلاء المرضى، لذلك من المحتمل وجود هؤلاء المرضى في العينة المدروسة غير مستجيبين للجراحة.

الفصل الخامس: الخلاصة والتّوصيات

أولاً، استئصال التيموس الجراحي عبر نشر القص الطولاني التام طريقة فعّالة في علاج المصابين بالوهن العضلي الوخيم غير الورمي لأنه يسمح بالاستئصال الجذري الواسع لأكبر قدر ممكن من النسيج التيموسي داخل وخارج المحفظة ومن النسيج الهاجر في المنصف والعنق وتحقيق مع مرور الزمن بعد الجراحة نسبة شفاء وهجوع تام للمرض تصل حتى 75% بعد خمس سنوات من الجراحة.

ثانياً، المدخل الجراحي لاستئصال التيموس الموسَّع عبر نشر القص الطولاني التام آمن جداً، ولم يترافق مع أي اختلاطات بعيدة للجراحة كالانتان والنواسير وعدم الاندمال والألم المزمن المستمر وغير ذلك.

ثالثاً، لم تثبت من خلال المتابعة بعد الجراحة أي علاقة للإنذار مع عمر المرضى أو جنسهم أو مدة الأعراض أو مستوى الأضداد الذاتية في المصل قبل الجراحة.

رابعاً، يُنصح بالعمل على تأمين التحاليل المخبرية النوعية لكشف أضداد MuSK وLRP4 في مخابرنا المحلية ولاسيما الجامعية نظراً لأهميتها الكبيرة في تقييم مرضى الوهن العضلي الوخيم قبل الجراحة لاختيار الطريقة العلاجية المناسبة.

خامساً، يُنصح بإجراء دراسات مستقبلية مضبوطة للمقارنة بين طريقتي استئصال التيموس عند المصابين بالوهن العضلي الوخيم عبر نشر القص الطولاني التام، أو بواسطة الجراحة التنظيرية المساعدة بالفيديو VATS، سيما وأن مؤشرات الأدب الطبي الحديثة تشجّع كثيراً على استخدام الطريقة التنظيرية.

References المراجع

1. Blalock A, Harvey AM, Ford FR, Lilienthal JL. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland: Preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1941;117(18):1529-1533. doi:10.1001/jama.1941.02820440037009
2. Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10). doi:10.1002/14651858.CD008111.pub2
3. GI W, HJ K, IB A, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(6):511-522. doi:10.1056/NEJMOA1602489
4. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021;96(3):114-122. doi:10.1212/WNL.0000000000011124
5. M.J. Magee, Sonett JR. Evaluation of Results of Thymectomy for nonthymomatous Myasthenia Gravis. In: *J. LoCicero, III, R. Feins, Y. Colson, et Al. Shields' General Thoracic Surgery (8th Edition, Volume Two)*. ; 2019:2139-2143.
6. A J, AS P, DS Y, et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;95(5):747-757. Accessed October 4, 2021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3361927/
7. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(3):853-859. doi:10.1016/s0003-4975(96)00376-1
8. A J, RJ B, RM E, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*. 2000;55(1):16-23. doi:10.1212/WNL.55.1.16
9. NE G. Myasthenia Gravis. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2570-2581. doi:10.1056/NEJMRA1602678
10. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010;10. doi:10.1186/1471-2377-10-46
11. Younger DS. Myasthenia Gravis. In: *J. LoCicero, III, R. Feins, Y. Colson, et Al. Shields' General Thoracic Surgery (8th Edition, Volume Two)*. ; 2019:2129-2138.
12. Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Ströbel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev*. 2013;12(9):875-884. doi:10.1016/J.AUTREV.2013.03.007
13. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(5):259-268. doi:10.1038/NRNEUROL.2016.44
14. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1023-1036. doi:10.1016/S1474-4422(15)00145-3
15. Zisimopoulou P, Brenner T, Trakas N, Tzartos SJ. Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens. *Autoimmun Rev*. 2013;12(9):924-930. doi:10.1016/J.AUTREV.2013.03.002
16. Chiou-Tan FY, Gilchrist JM. Repetitive nerve stimulation and single-fiber

electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Review of recent literature. *Muscle Nerve*. 2015;52(3):455-462. doi:10.1002/MUS.24745
17. SANDERS DB. The electrodiagnosis of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;505(1):539-556. doi:10.1111/J.1749-6632.1987.TB51322.X
18. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2018;36(2):311-337. doi:10.1016/j.ncl.2018.01.011
19. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(11):1342-1348. doi:10.1001/JAMANEUROL.2016.1637
20. Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2014;15(4):167-178. doi:10.1097/CND.0000000000000034
21. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-425. doi:10.1212/WNL.0000000000002790
22. BLALOCK A, MASON MF, MORGAN HJ, RIVEN SS. MYASTHENIA GRAVIS AND TUMORS OF THE THYMIC REGION. *Ann Surg*. 1939;110(4):544-561. doi:10.1097/00000658-193910000-00005
23. Blalock A. THYMECTOMY IN THE TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS: Report of Twenty Cases. *J Thorac Surg*. 1944;13(4):316-339. https://doi.org/10.1016/S0096-5588(20)31647-0
24. Safieddine N, Keshavjee S. Anatomy of the thymus gland. *Thorac Surg Clin*. 2011;21(2):191-195. doi:10.1016/J.THORSURG.2010.12.011
25. Jaretzki A, Bethea M, Wolff M, et al. A rational approach to total thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 1977;24(2):120-130. doi:10.1016/S0003-4975(10)63720-4
26. Masaoka A, Nagaoka Y, Kotake Y. Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70(4):747-754. doi:10.1016/s0022-5223(19)40309-7
27. Jaretzki A 3rd, Wolff M. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96(5):711-716.
28. Cooper JD. History of Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Thorac Surg Clin*. 2019;29(2):151-158. doi:10.1016/j.thorsurg.2018.12.011
29. Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg*. 1987;206(1):79-88. doi:10.1097/00000658-198707000-00013
30. Sonett JR, III AJ. Thymectomy for Nonthymomatous Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132(1):315-328. doi:10.1196/ANNALS.1405.004
31. Cooper JD, Al-Jilaihawa AN, Pearson FG, Humphrey JG, Humphrey HE. An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 1988;45(3):242-247. doi:10.1016/S0003-4975(10)62457-5
32. Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, et al. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: Remission after 6 years of follow-up. *J Neurol Sci*. 2003;212(1-2):31-36. doi:10.1016/S0022-510X(03)00087-X
33. Jaretzki A. Thymectomy for myasthenia gravis. *Neurology*. 1997;48(Suppl 5):52S-63S. doi:10.1212/WNL.48.SUPPL_5.52S
34. Jaretzki A. Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of controversies--patient management. *Neurologist*. 2003;9(2):77-92. doi:10.1097/01.NRL.0000051446.03160.2E
35. Jaretzki A, Steinglass KM, Sonett JR. Thymectomy in the management of myasthenia

gravis. *Semin Neurol*. 2004;24(1):49-62. doi:10.1055/S-2004-829596
36. De Perrot M, Bril V, McRae K, Keshavjee S. Impact of minimally invasive trans-cervical thymectomy on outcome in patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24(5):677-683. doi:10.1016/J.EJCTS.2003.08.002
37. Shrager JB, Nathan D, Brinster CJ, et al. Outcomes after 151 extended transcervical thymectomies for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(5):1863-1869. doi:10.1016/J.ATHORACSUR.2006.05.110
38. M Z, L H, J H, J P, T N, A S. Comparison of complete remission rates after 5 year follow-up of three different techniques of thymectomy for myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(5):1137-1143. doi:10.1016/J.EJCTS.2009.11.029
39. Ruffini E, Guerrera F, Filosso PL, et al. Extended transcervical thymectomy with partial upper sternotomy: results in non-thymomatous patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(3):448-454. doi:10.1093/EJCTS/EZU442
40. Manlulu A, Lee TW, Wan I, et al. Video-assisted thoracic surgery thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Chest*. 2005;128(5):3454-3460. doi:10.1378/CHEST.128.5.3454
41. Keating CP, Kong YX, Tay V, Knight SR, Clarke CP, Wright GM. VATS thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: standardized outcome assessment using the myasthenia gravis foundation of America clinical classification. *Innovations (Phila)*. 2011;6(2):104-109. doi:10.1097/IMI.0B013E3182165CDB
42. Tomulescu V, Sgarbura O, Stanescu C, et al. Ten-year results of thoracoscopic unilateral extended thymectomy performed in nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Surg*. 2011;254(5):761-765. doi:10.1097/SLA.0B013E31823686F6
43. Liu Z, Yang J, Lin L, Huang J, Jiang G. Unilateral video-assisted thoracoscopic extended thymectomy offers long-term outcomes equivalent to that of the bilateral approach in the treatment of non-thymomatous myasthenia gravis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;21(5):610-615. doi:10.1093/ICVTS/IVV176
44. Siwachat S, Tantraworasin A, Lapisatepun W, Ruengorn C, Taioli E, Saeteng S. Comparative clinical outcomes after thymectomy for myasthenia gravis: Thoracoscopic versus trans-sternal approach. *Asian J Surg*. 2018;41(1):77-85. doi:10.1016/J.ASJSUR.2016.09.006
45. Qiu Z, Chen L, Lin Q, et al. Perioperative outcomes and mid-term effects in performing video-assisted thoracoscopic extended thymectomy for myasthenia gravis: subxiphoid versus right thoracic approaches. *J Thorac Dis*. 2020;12(4):1529-1539. doi:10.21037/JTD.2020.03.43
46. Rückert JC, Ismail M, Swierzy M, et al. Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci robotic system for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:329-335. doi:10.1196/ANNALS.1405.013
47. Marulli G, Schiavon M, Perissinotto E, et al. Surgical and neurologic outcomes after robotic thymectomy in 100 consecutive patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(3):730-736. doi:10.1016/J.JTCVS.2012.12.031
48. Yin DT, Huang L, Han B, et al. Independent long-term result of robotic thymectomy for myasthenia gravis, a single center experience. *J Thorac Dis*. 2018;10(1):321-329. doi:10.21037/JTD.2017.12.07
49. Park IK, Choi SS, Lee JG, Kim DJ, Chung KY. Complete stable remission after extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30(3):525-528. doi:10.1016/J.EJCTS.2006.06.009
50. Meyer DM, Herbert MA, Sobhani NC, et al. Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(2):385-391.

doi:10.1016/J.ATHORACSUR.2008.11.040

51. Lin MW, Chang YL, Huang PM, Lee YC. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis: a comparison of surgical methods and analysis of prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(1):7-12. doi:10.1016/J.EJCTS.2009.05.027
52. Spillane J, Hayward M, Hirsch NP, Taylor C, Kullmann DM, Howard RS. Thymectomy: role in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol*. 2013;260(7):1798-1801. doi:10.1007/S00415-013-6880-8
53. Xie X, Gan X, Chen B, et al. Left- and right-sided video-assisted thoracoscopic thymectomy exhibit similar effects on myasthenia gravis. *J Thorac Dis*. 2016;8(1):124-132. doi:10.3978/J.ISSN.2072-1439.2016.01.40
54. Masaoka A, Monden Y, Seike Y, Tanioka T, Kagotani K. Reoperation after transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Neurology*. 1982;32(1):83-85. doi:10.1212/WNL.32.1.83

Abstract

Introduction: Although the efficacy of thymectomy has been proven to be superior over medical treatment in achieving complete stable remission (CSR) in patients with myasthenia gravis (MG), the ideal operative technique for thymectomy remains controversial. This research aims to study the long-term results of extended transsternal thymectomy for patients with non-thymomatous MG (NTMG), and also identify potential prognostic factors.

Methods: A retrospective case series of 113 patients with NTMG who underwent extended thymectomy through complete longitudinal Sternotomy in thoracic surgery department in Al-Assad University Hospital between 2000 and 2019, with a follow-up period up to 5 years after surgery.

Results: Results were evaluated according to Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Postintervention Status which are: Remission, Improvement, Unchanged, Worse, and Death. Crude rates were calculated by dividing each one of the previous statuses by the total number of patients. Crude rates revealed 50.4% were in remission, 34.5% improved, 7% unchanged, 7% were worse, and 0.8% died. Also, complete remission rate were calculated at the end of each year, and was 0%, 56.9%, 65.6%, 67.5%, and 75% at the end of the first, second, third, fourth and fifth year, respectively. Kaplan-Meier Survival Analysis showed a CSR of 68.1% at 5 years.

Conclusions: Extended transsternal thymectomy is considered an effective treatment in gradually achieving CSR over time in patients with NTMG. CSR rate was 75% at 5 years. Morbidity and mortality rate was only 0.8%. Age, gender, symptoms duration and acetylcholine receptors antibodies did not have any prognostic effect.

Key Words: Myasthenia Gravis, Extended Transsternal Thymectomy.

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

Long-term Results of Extended Transsternal Thymectomy for Patients with Myasthenia Gravis

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

By

Arabi Nizar Abbas

Supervisor

Assist. Prof. Dr. Issam Alkhayer

2023