

بحث علمي أُعدَّ لتسليط الضوء على ظاهرة مُشاهدة في الأمراض العصبية

بعنوان

دلالة إيجابية الأضداد المضادة للنوى لدى مرضى التصلب اللويحي

The significance of positive Antinuclear Antibody (ANA) in patients with Multiple Sclerosis (MS)

إعداد الباحثين

المهندس أحمد قره جولي، الهندسة الطبية، أستاذ محاضر في جامعة دمشق

الدكتورة ديا المسعد، أخصائية الأمراض العصبية، كلية الطب البشري، جامعة دمشق

تشرين الثاني 2021 م

ترجمة ملخص البحث باللغة العربية:

الملخص (Abstract):

الخلفية (Background):

يُعد اختبار الأضداد المضادة للنوى (ANA) من الاختبارات الشائعة لتأكيد أو نفي التشخيصات الفعالة البديلة.

ولا يزال الغموض حتى الآن يرافق أهمية ودلالة إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) عند مرضى التصلب اللويحي (MS).

الهدف (Objective):

ينبثق الهدف من هذا البحث في دراسة موضوعين أساسيين:

1- العلاقة الارتباطية بين إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) من جهة والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) ونمط التصلب اللويحي (Types of MS) من جهة أخرى.

2- العلاقة الارتباطية بين مقياس حالة الإعاقة الموسع (EDSS) من جهة والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) ونمط التصلب اللويحي (Types of MS) من جهة أخرى.

الطريقة (Method):

تم إجراء هذا البحث على عينة مقصودة من المرضى.

حيث تم جمع الاستبيانات لعدد كبير من مرضى مؤكّد إصابتهم بالتصلب اللويحي اعتماداً على معايير ماكدونالد المعدلة لعام 2017، وقد بلغ هؤلاء المرضى (148) مريض/مريضة.

ومن ثم تم استبعاد (108) مريض/مريضة بسبب سلبية نتائجهم للأضداد المضادة للنوى (ANA)، والتركيز على (40) مريض/مريضة فقط ممن أثبتت إيجابيتهم للأضداد المضادة للنوى، دون التطرق إلى مرضى الذئبة الحمامية (Lupus Erythematosus).

النتائج (Results):

خلصت نتائج البحث إلى ما يلي:

1- عدم وجود أية علاقات ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين المتغير التابع (Y) وهو: إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) من جهة والمتغيرات المستقلة (X1, X2, X3, X4, X5) وهي: التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) ونمط التصلب اللويحي (Types of MS) ومقياس حالة الإعاقة الموسع (EDSS) والعمر (Age) والحالة الأسرية (Family Status) من جهة أخرى.

وبالتالي يمكن التوصل إلى نتيجة مهمة وهي: عدم وجود أية أهمية تذكر لطلب معايرة الأضداد المضادة للنوى (ANA) لدى مرضى التصلب اللويحي (MS).

2- توجد علاقات ارتباطية طردية متوسطة ذات دلالة إحصائية بين مقياس حالة الإعاقة الموسع (EDSS) من جهة والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) ونمط التصلب اللويحي (Types of MS) من جهة أخرى:

$$\text{Sig}_{(\text{EDSS \& Clinical Manifestations})} = p\text{-value}_2 = 0.000, r_2 = 0.608$$

$$\text{Sig}_{(\text{EDSS \& Types of MS})} = p\text{-value}_3 = 0.001, r_3 = 0.512$$

3- تجلّى وبشكل واضح ضرورة الاعتماد على الأجهزة الحديثة في اقتباس الإشارات الحيوية (أجهزة تخطيط الأعصاب والعضلات)، والتي تستخدم معدل أخذ عينات بقيم كبيرة نسبياً:

(Sampling Rate > 100 KHz)، ولاسيما في حال قياس (VEP) لدى مرضى التصلب اللويحي.

لأن ذلك من شأنه أن يساعد في تشخيص واكتشاف هذه الاستقصاءات الفيزيولوجية الكهربائية بشكل أوضح وأكثر دقة، وخاصة أن تأخر الكمونات المحرّضة البصرية هي دليل جيد على آفات العصب البصري.

الخلاصة (Conclusion):

كانت عينة البحث متجانسةً إلى حد كبير في المتغيرات المستقلة، مع التوصل إلى النتائج الأساسية المنشودة من هذا البحث.

وبالتالي: يمكن الاقتراح على السادة الأطباء عدم طلب معايرة الأضداد المضادة للنوى (ANA) لمختلف الفئات العمرية من مرضى التصلب اللويحي (MS).

مع التوصل إلى بقية الاستنتاجات الأخرى ذوات الصلة، ضمن التقييم الإحصائي للمتغيرات الفيزيولوجية العصبية.

الكلمات المفتاحية (Keywords):

الأضداد المضادة للنوى، التصلب اللويحي، تخطيط الأعصاب والعضلات.

الفصل التمهيدي
(الإطار العام للدراسة)

المقدمة

يُعد التصلب اللويحي من الأمراض غير الرضية الأكثر شيوعاً التي تصيب البالغين الصغار ويترافق مع نسب متفاوتة من العجز الوظيفي.

هذا المرض التنكسي المزمن يصيب الجملة العصبية المركزية ويُعتقد أنه يحدث على أرضية مناعية ذاتية بتوسط الخلايا للمفاوية المُفعّلة ذاتياً، والتي تعبر الحاجز الوعائي الدماغي لتصل بعدها إلى الجملة العصبية المركزية وتسبب التهاب موضع ينتج عنه زوال النخاعين مع تندب دبغي وأخيراً خسارة المحاور العصبية.

يصيب التصلب اللويحي فئة الشباب بشكل خاص بين عمري 20-40 سنة، مع تواتر أعلى لدى النساء حيث تكون النسبة ضعف تلك المُشاهدة لدى الرجال.

للتصلب اللويحي عدة أنماط والتي تعد مهمة ليس فقط لتحديد الإنذار وإنما أيضاً لوضع قرار العلاج. وتتضمن هذه الأنماط: الشكل الناكس الهاجع، الشكل المترقي منذ البدء، الشكل المترقي بشكل ثانوي وأخيراً الشكل المترقي الناكس. ويعد النمط الناكس الهاجع الأشيع بينهم بنسبة تصل إلى 87%.

يُعتبر تشكيل معايير تؤدي إلى تشخيص دقيق في التصلب اللويحي أمراً مهماً، حيث يكون من النادر ومن غير المرغوب به إثبات التشخيص بالخزعة في معظم الحالات. يوجد عدة مجموعات من المعايير التشخيصية المُستخدمة عبر السنوات كوسيلة لمساعدة السريريين في وضع التشخيص الصحيح وكذلك الباحثين في اختيار هؤلاء المناسبين للخوض في الدراسات البحثية. الركيزة الأهم في هذه المعايير هو إثبات وجود افتراق زمني ومكاني في الأعراض والعلامات السريرية (أكثر من هجمة تصيب أكثر من مكان من الجملة العصبية المركزية).

لقد أُجريت عدّة دراسات للبحث عن نسبة انتشار إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) وغيرها من الأضداد المناعية الذاتية لدى مرضى التصلب اللويحي. وأظهرت واحدة من هذه الدراسات وجود نسبة من المرضى التصلب اللويحي ممن يبدون إيجابية لأضداد ANA والذي يوجه نحو اختلاف في الارتكاس المناعي في سياق التصلب اللويحي.

وقد أظهرت دراسة أخرى عدم وجود ارتباط بين ظهور أضداد النوى ANA وكل من عمر المريض، جنسه، مدة المرض، طبيعة سيره أو العجز الناتج عنه. ولكن ظهور هذه الأضداد قد ارتبط مع فعالية المرض وهذا يقترح أن التواتر المرتفع لأضداد ANA في التصلب اللويحي يعكس مجدداً اضطراب في التنظيم المناعي.

وفي دراسة أخرى تبين أن نسبة من مرضى التصلب اللويحي يطورون علامات جهازية لأمراض مناعية ذاتية أخرى (بشكل خاص أمراض النسيج الضام ومتلازمة أضداد الفوسفوليبيد)، ومنهم من تكون أضداد النوى ANA إيجابية أو الأضداد المضادة للفوسفوليبيد. ولكن تبين أن هؤلاء المرضى لا يختلفون عن مجموع مرضى التصلب اللويحي ولا يجوز استبعادهم عن الدراسات البحثية.

1-1- مشكلة البحث:

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

وهنا تبرز مشكلة البحث ضمن سؤالين أساسيين:

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

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

1-2- أهمية البحث:

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

كما تكمن أهمية البحث في تحليل ودراسة إيجابية الأضداد المضادة للنوى ومدى ارتباطها بالمتغيرات والدلالات ذات الصلة بالتصلب اللويحي.

والعمل الجادّ على توجيه الهيئات والقطاعات الطبية من أجل إعداد إجراءات طبية استباقية، للحدّ من تفاقم مرض التصلب اللويحي في المجتمع.

1-3- أهداف البحث:

- 1- تقدير أولي لمعدّل طلب ودراسة إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) عند مرضى التصلب اللويحي (MS) ضمن أراضي الجمهورية العربية السورية، وبالتحديد في مدينة دمشق.
- 2- تحديد القيمة العلمية المرجوة من طلب تحليل الأضداد المضادة للنوى لمرضى التصلب اللويحي.
- 3- دراسة العلاقات بين مقياس حالة الإعاقة الموسع (EDSS) من جهة وكل من التظاهرات السريرية ونمط التصلب اللويحي من جهة أخرى.
- 4- تطبيق بعض الدراسات الأوروبية والعربية الحديثة بشكل عملي وعلى أرض الواقع في مدينة دمشق.

1-4- فرضيات البحث:

يقوم هذا البحث على اختبار مدى صحة ثلاث فرضيات رئيسية (الفرضية الأساسية وفرضيتين فرعيتين ذواتي صلة بموضوع البحث):

• الفرضية الأولى:

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

• الفرضية الثانية:

توجد علاقات ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مقياس حالة الإعاقة الموسع (EDSS) من جهة والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) ونمط التصلب اللويحي

(Types of MS) من جهة أخرى.

• الفرضية الثالثة:

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

1-5- حدود البحث:

• الحد الزمني:

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

• الحد المكاني:

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

• الحد البشري:

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

1-6- عينة البحث:

تم إجراء هذا البحث على عينة مقصودة من المرضى.

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

ومن ثم تم استبعاد (108) مريض/مريضة بسبب سلبية نتائجهم للأضداد المضادة للنوى (ANA)، والتركيز على (40) مريض/مريضة فقط ممن أثبتت إيجابيتهم للأضداد المضادة للنوى (ANA)، فكانت عينة البحث النهائية:

(Research Sample = n = 40 patients)

1-7- منهج البحث:

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

ولقد اعتمد البحث على منهج الاستدلال الإحصائي الطبي الحيوي

(Biomedical Statistical Inference Method).

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

IBM SPSS Statistics (Software Version: 24.0)

1-8- محددات البحث:

تبلورت محددات البحث في ثلاث نقاط رئيسية:

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

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

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

(الإطار العملي)

أولاً: منهجية البحث الإحصائية المتعلقة بالاستبيان

3-1-1- مجتمع البحث:

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

حيث تراوحت أعمار المرضى في هذه البحث من: (11) سنة إلى (60) سنة.

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

- المستوى الأولى (من 11 سنة إلى 39 سنة): وهو المستوى الذي يمثل فئة الأطفال والشباب في المجتمع.
- المستوى الثاني (من 40 سنة إلى 59 سنة): وهو المستوى الذي يمثل متوسطي السن في المجتمع.
- المستوى الثالث (من 60 سنة إلى 90 سنة): وهو المستوى الذي يمثل كبار السن في المجتمع.

3-1-2- حساب حجم عينة البحث:

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

1- المناقشة الأولى (مجتمع البحث معلوم):

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

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

حيث:

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

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

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

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

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

ولكن...

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

2- المناقشة الثانية (مجتمع البحث غير معلوم):

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

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

1- نأخذ مستوى ثقة عالي = (95%)، وبالتالي يكون مستوى الدلالة: ($\alpha = 5\%$).

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

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

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

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

أي: يجب أخذ (38) مريض على الأقل من أجل إنجاز هذه الدراسة.

وقد تم اختيار حجم عينة يساوي (40) مريض في دراستنا القائمة من أجل تقييم دراسة معدل انتشار إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) لدى مرضى التصلب اللويحي:

$$n = 40$$

3-1-3- إعداد أداة البحث (الاستبيان):

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

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

وتم إعداد الاستبيان وتقسيمه إلى قسمين أساسيين:

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

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

3-1-4- إجراءات تطبيق البحث:

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

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

3-1-5- محتوى استبيان البحث:

تم الاعتماد على استمارة البحث التالية:

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

ثانياً: التحليل الإحصائي واختبار الفرضيات

3-2-1- المعالجة الإحصائية:

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

الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS)

(Statistical Package for the Social Sciences)

IBM SPSS Statistics (Software Version: 24.0)

* ترميز البيانات في برنامج (SPSS):

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

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

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

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

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

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

و- Family Status: عازب: تم ترميزه (1)، متزوج: تم ترميزه (2)، مطلق: تم ترميزه (3).

3-2-2- صدق أداة البحث:

1- الصدق الظاهري (صدق المحكمين):

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

2- الصدق البنائي:

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

حيث أن كلاً من معامل سبيرمان ومعامل بيرسون⁽⁵⁰⁾:

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

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

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

ولقد اعتمدنا في دراستنا القائمة على (معامل سبيرمان).

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

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

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

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

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

ويتطلب كل مستوى قياس أنواع مختلفة من الحسابات، وبالتالي فلكل من هذه المستويات اختبارات ارتباط مختلفة. وتكون قيم معامل الارتباط محصورة في مجال مغلق: $[-1, +1]$.

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

بيان قيم معامل الارتباط:

جدول (1): قيم معامل الارتباط (r)

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

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

تم جمع استبيانات العينة لـ (40) مريض، وتفرغ البيانات وترميز المعاملات والمتغيرات المطلوبة في البحث.

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

Case Processing Summary

		N	%
Cases	Valid	40	100.0
	Excluded ^a	0	.0
	Total	40	100.0

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

Reliability Statistics

Cronbach's Alpha	N of Items
.661	6

Item-Total Statistics

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

المصدر: باستخدام برنامج SPSS

يتبين من الجدول (2) أن قيمة معامل ألفا - كرونباخ للعينة كاملة (40 مريض) تساوي:

$$(0.661 = 66.1\%)$$

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

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

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

(حيث أن الصدق يساوي الجذر التربيعي لمعامل الثبات ألفا - كرونباخ).

وبالتالي يمكننا تعميم النتائج المستخلصة على المجتمع البحثي.

3-2-4- دراسة وتحليل علاقات الارتباط:

1- وضع الفرضيات الإحصائية:

نقوم بوضع الفرضيات التالية لدراسة الارتباط:

- لا يوجد ارتباط بين المتغيرين المدروسين: H_0 (فرضية العدم).
- يوجد ارتباط بين المتغيرين المدروسين: H_1 (الفرضية البديلة).

if $Sig \leq \alpha = 0.05$ (5 %) \Rightarrow نرفض H_0

if $Sig > \alpha = 0.05$ (5 %) \Rightarrow نقبل H_0

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

ملاحظة:

1. Sig = p-value > 0.05 (5 %) \Rightarrow Not Significant (لا توجد دلالة إحصائية)

2. Sig = p-value \leq 0.05 (5 %) → Significant (توجد دلالة إحصائية)

3. Sig = p-value \leq 0.01 (1 %) → Very Significant (توجد دلالة إحصائية كبيرة)

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

3-2-5- اختبار فرضيات البحث:

الفرضية الأولى:

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

جدول (3): Correlations (ANA) & (Clinical Manifestations, Types of MS)

Nonparametric Correlations

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

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).
* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

المصدر: باستخدام برنامج SPSS

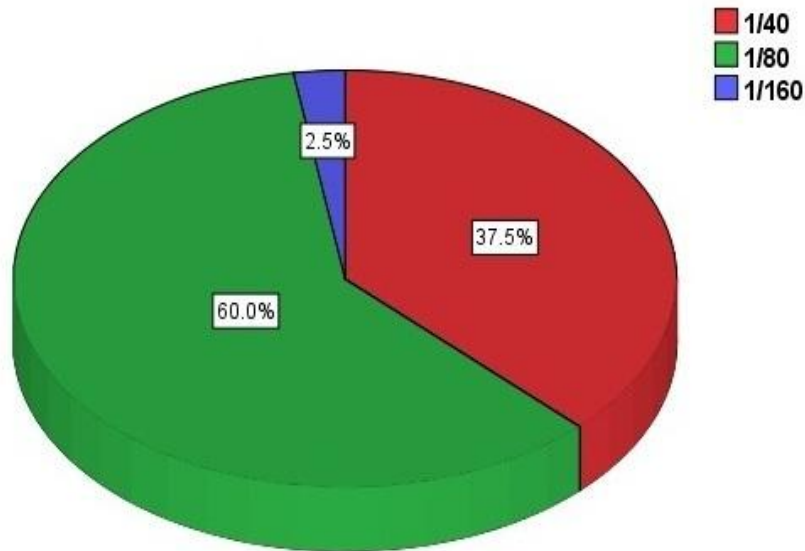
All Sig = Sig_{(ANA) & (Clinical Manifestations, Types of MS, EDSS, Age, Family Status)} = p-value > 0.05

(Not Significant)

أي يمكن الاستنتاج بأنه:

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

الشكل (1): المخطط الدائري ثلاثي الأبعاد لنسب المرضى ذوي إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) ضمن عينة البحث



ANA PERCENTAGE OF RESEARCH SAMPLE (N=40)

المصدر: باستخدام برنامج SPSS

الفرضية الثانية:

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

جدول (4): Correlations (EDSS) & (Clinical Manifestations, Types of MS)

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

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

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

المصدر: باستخدام برنامج SPSS

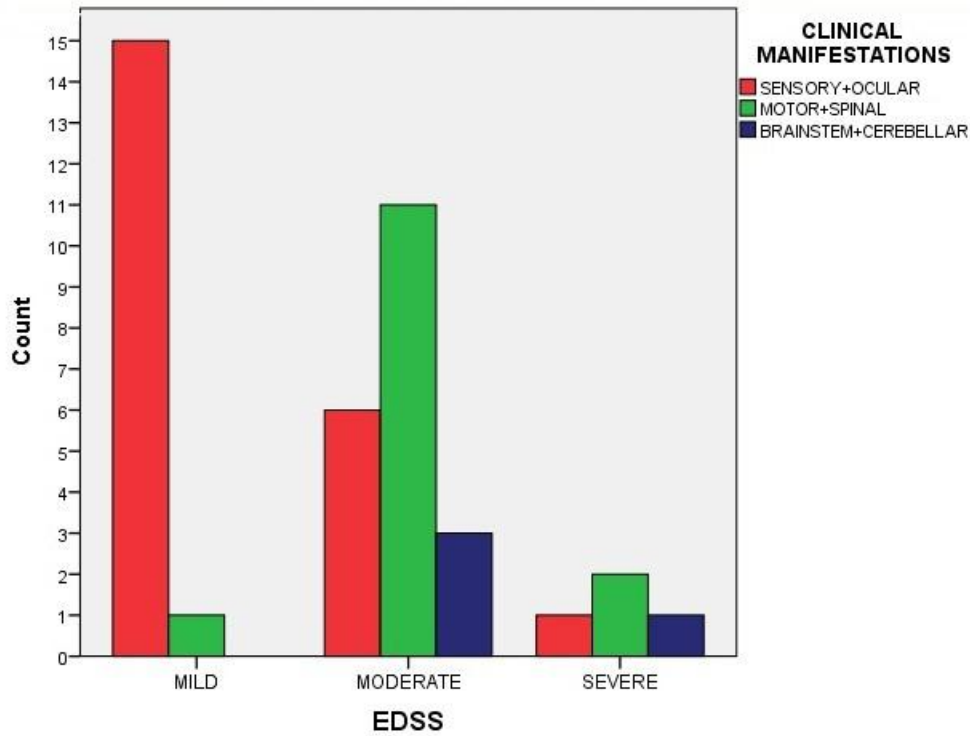
$\text{Sig}_{(\text{EDSS} \ \& \ \text{Clinical Manifestations})} = p\text{-value}_2 = 0.000 < 0.01$ (Very Significant), $r_2 = 0.608 < 0.70$

$\text{Sig}_{(\text{EDSS} \ \& \ \text{Types of MS})} = p\text{-value}_3 = 0.001 < 0.01$ (Very Significant), $r_3 = 0.512 < 0.70$

أي يمكن الاستنتاج بأنه:

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

الشكل (2): مخطط الأعمدة البيانية لمتغيري مقياس حالة الإعاقة الموسع (EDSS) والتظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations)

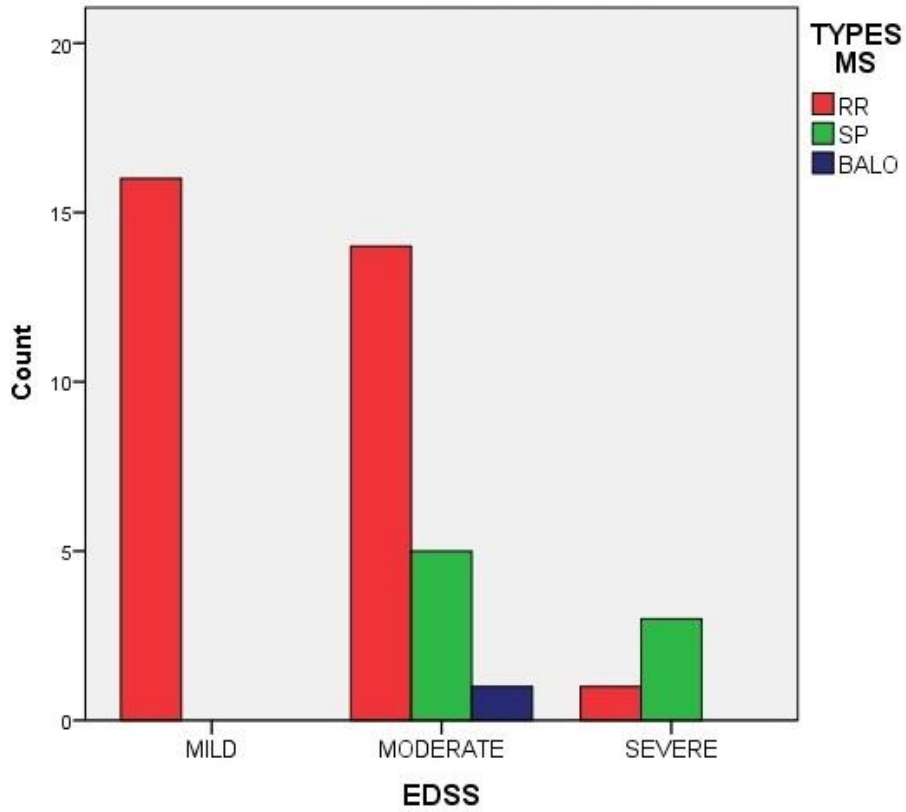


EDSS & CLINICAL MANIFESTATIONS

المصدر: باستخدام برنامج SPSS

الشكل (3): مخطط الأعمدة البيانية لمتغيري مقياس حالة الإعاقة الموسع (EDSS) ونمط التصلب

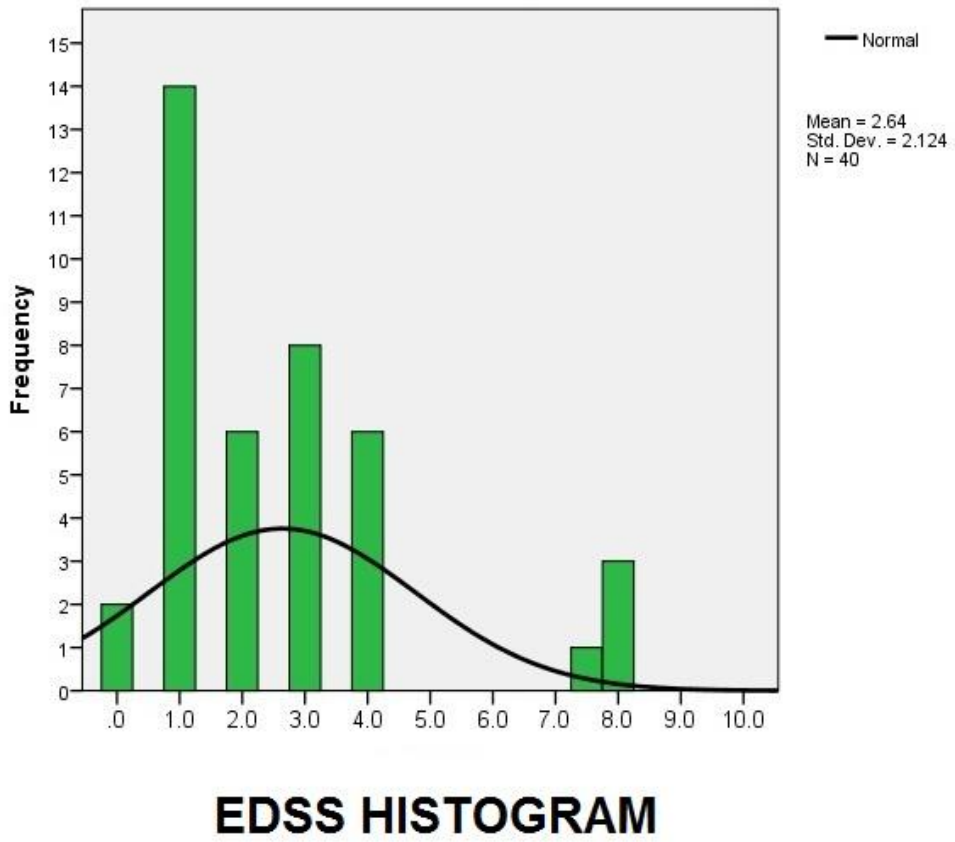
اللويحي (Types of MS)



EDSS & TYPES MS

المصدر: باستخدام برنامج SPSS

الشكل (4): مخطط المدرج التكراري لبيانات مقياس حالة الإعاقة الموسع (EDSS) ضمن عينة البحث وفق المستويات الثلاثة (Mild, Moderate, Severe)



المصدر: باستخدام برنامج SPSS

الفرضية الثالثة:

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

جدول (5): Correlations (Clinical Manifestations) & (Gender)

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

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

المصدر: باستخدام برنامج SPSS

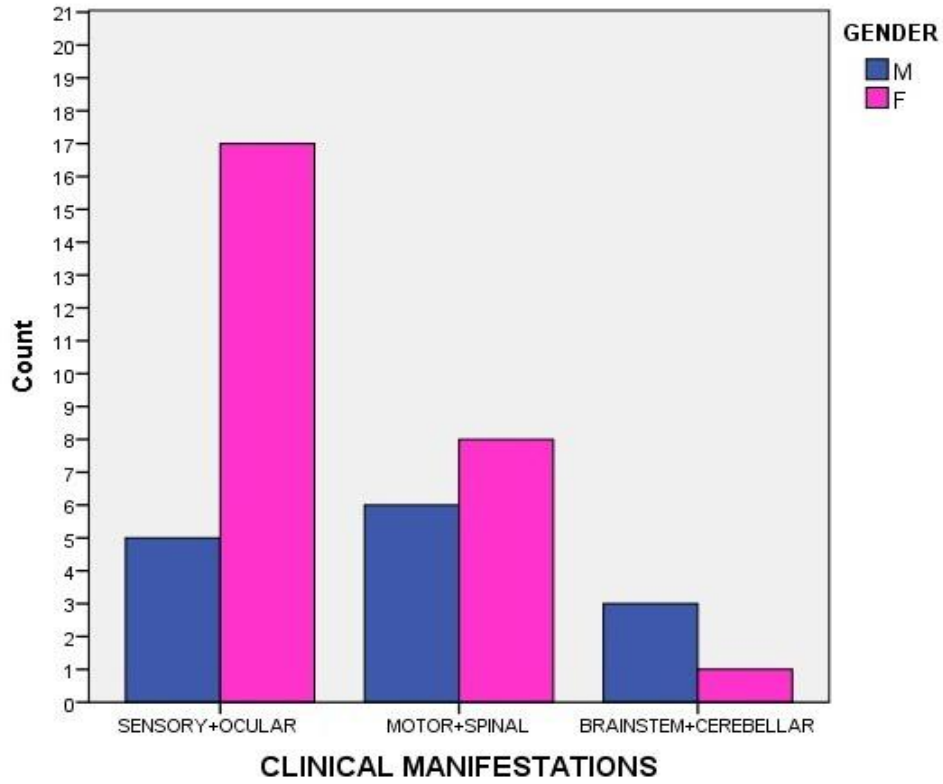
$$\text{Sig}_{(\text{Clinical Manifestations} \& \text{Gender})} = p\text{-value}_4 = 0.043 < 0.05 \text{ (Significant)}, r_4 = 0.322 < 0.70$$

أي يمكن الاستنتاج بأنه:

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

الشكل (5): مخطط الأعمدة البيانية لمتغيري التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي

(Gender) والجنس (Clinical Manifestations)



CLINICAL MANIFESTATIONS & GENDER

المصدر: باستخدام برنامج SPSS

نتائج البحث

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

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

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

(X1, X2, X3, X4, X5) وهي: التظاهرات السريرية للتصلب اللويحي (Clinical Manifestations) ونمط التصلب اللويحي (Types of MS) ومقياس حالة الإعاقة الموسع (EDSS) والعمر (Age) والحالة الأسرية (Family Status) من جهة أخرى.

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

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

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

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

لكون الانتقال من (8.0) إلى (9.0) أمراً مهماً للطبيب المشرف، إذ يقضي بتحول المريض بشكل أساسي من الوظيفة الذاتية إلى الوظيفة الملزمة بالسرير.

6- تجلّى وبشكل واضح ضرورة الاعتماد على الأجهزة الحديثة في اقتباس الإشارات الحيوية (أجهزة تخطيط الأعصاب والعضلات)، والتي تستخدم معدل أخذ عينات بقيم كبيرة نسبياً:

(Sampling Rate > 100 KHz)، ولاسيما في حال قياس (VEP) لدى مرضى التصلب اللويحي.

لأن ذلك من شأنه أن يساعد في تشخيص واكتشاف هذه الاستقصاءات الفيزيولوجية الكهربائية بشكل أوضح وأكثر دقة، وخاصة أن تأخر الكمونات المحرّضة البصرية هي دليل جيد على آفات العصب البصري.

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

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

المقترحات والتوصيات

بعد استعراض أهم النتائج المستخلصة من هذا البحث، يمكن القول بأن هناك الكثير من المقترحات والتوصيات التي تنبثق من موضوع دراسة معدل انتشار إيجابية الأضداد المضادة للنوى (ANA) لدى مرضى التصلب اللويحي، ومن أهم هذه المقترحات والتوصيات ما يلي:

1- الاقتراح على السادة الأطباء عدم طلب معايرة الأضداد المضادة للنوى (ANA) لمختلف الفئات العمرية من مرضى التصلب اللويحي.

2- حث المؤسسات الحكومية الداعمة للقطاع الصحي وعلى الأخص (وزارة الصحة ووزارة التعليم العالي والبحث العلمي ومنظمة الهلال الأحمر السوري)، وكذلك تلك المنظمات الدولية الناشطة في مجتمعنا (كمنظمة الصحة العالمية) على زيادة توزيع الأدوية الخاصة بمرضى التصلب اللويحي.

3- البدء بإجراء دراسات نوعية لتحديد مدى متانة وسلامة دواء (فينجوليمود) عند الأطفال المصابين بالتصلب اللويحي الهاجع الناكس، أسوة بالتوصيات الأخيرة لإدارة الغذاء والدواء الأمريكية.

حيث تميز دواء فينجوليمود بانخفاض معدل الانتكاس وتراكم أقل للآفات وفق التصوير بالرنين المغناطيسي مقارنة بالإنترفيرون بيتا 1-ألفا، على الرغم من زيادة معدل التأثيرات الجانبية في مجموعة فينجوليمود عند الأطفال.

4- دعم المنظومات الصحية من مشافي حكومية وعيادات شاملة في مجتمعنا، والتي تُعنى برعاية مرضى التصلب اللويحي، وزيادة أعداد الكادر الطبي والتمريضي والإداري في هذه المنظومات.

5- العمل على تنظيم دورات طبية وورشات عمل تخصصية للكادر الطبي والتمريضي من أجل رفع سوية الكفاءة العلمية المتعلقة بالأمراض العصبية.

6- السعي لإنشاء قاعدة بيانات خاصة بمرضى التصلب اللويحي، من أجل رفد وزارة الصحة والمكتب المركزي للإحصاء التابع لرئاسة مجلس الوزراء بهذه القاعدة، بغية الوصول إلى الهدف الأساسي وهو تخفيض الأضرار الصحية والاقتصادية والاجتماعية الناجمة عن مرض التصلب اللويحي في المجتمع.

الخاتمة

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

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

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

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

ونسأل الله تعالى أن يحقق هذا البحث الفائدة المرجوة في المستقبل القريب، وأن تُعمم نتائجه الطبية على مختلف الهيئات العاملة في المجالات العلمية والبحثية.

المراجع والمصادر

1. ROBERT B. DAROFF, MD. JOSEPH JANKOVIC, MD. JOHN C. MAZZIOTTA, MD. PhD, SCOTT L. POMEROY, MD, PhD. Bradley's Neurology in Clinical Practice 7th edition, 2016.
2. STEPHEN L. HAUSER, MD. HARRISON'S NEUROLOGY IN CLINICAL MEDICINE 3rd Edition, 2013.
3. Bardia Nourbakhsh, MD. MAS; Ellen M. Mowry, MD. MCR, FAAN, FANA. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. American Academy of Neurology, 2019.
4. By Daniel Ontaneda, MD. Progressive Multiple Sclerosis. American Academy of Neurology, 2019.
5. Orhun H. Kantarci, MD. Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis. American Academy of Neurology, 2019.
6. Luanne M. Metz, MD, FRCP. Clinically Isolated Syndrome and Early Relapsing Multiple Sclerosis. American Academy of Neurology, 2019.
7. Michael J Olek, DO. Jonathan Howard, MD. uptodate.com. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults.
8. By James D. Bowen, MD. Highly Aggressive Multiple Sclerosis. American Academy of Neurology, 2019.
9. Kastrup, P. Stude, V. Limmroth. Balo's concentric sclerosis demonstrated by contrast MRI. A case report of Balo's concentric sclerosis, 2001.

10. Case contributed by Dr Praveen Jha. radiopaedia.org. Marburg variant multiple sclerosis.

11. Martha A. Kaeser Frank Scali, Frank P. Lanzisera, Glenn A. Bub, and Norman W. Kettner. Tumefactive multiple sclerosis: an uncommon diagnostic challenge. This case report describes a rare presentation of multiple sclerosis (MS), 2011.

12. Andrew J. Solomon, MD. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis. American Academy of Neurology, 2019.

13. Pavle Repovic, MD, PhD. Management of Multiple Sclerosis Relapses. American Academy of Neurology, 2019

14. Jeffrey L. Bennett, MD, PhD, FAAN. Optic Neuritis. American Academy of Neurology, 2019.

15. Syed A. Rizvi • Jonathan F. Cahill Patricia K. Coyle. Clinical Neuro-immunology, Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2ND EDITION, 2000.

16. Mark J. Morrow, MD, FAAN. Ischemic Optic Neuropathy. American Academy of Neurology, 2019.

17. Dr Roberto Schubert. radiopaedia.org. Optic neuritis

18. Peter W. Mortensen, MD, Andrew Go Lee, MD, Nagham Al-Zubidi, MD, Subahari Raviskanthan MBBS. eyewiki.org. History Reverse Relative Afferent Pupillary Defect (RAPD), 2021.

19. Michael J Olek, DO, Ram N Narayan, MD, Elliot M Frohman, MD, PhD, FANA, FAAN, Teresa C Frohman, MSPA, PA-C, FANA. uptodate.com. Manifestations of multiple sclerosis in adults.

20. Alessandro Serra, Clara G. Chisari and Manuela Matta. Eye Movement Abnormalities in Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Modeling, and Treatment, 2018.
21. Eric C. Klawiter, MD, MSc Current and New Directions in MRI in Multiple Sclerosis, American Academy of Neurology, 2013.
22. Anne G. OSBORN. OSBORN'S BRAIN, 2ND EDITION, 2018.
23. Michael J Olek, DO Jonathan Howard, MD. Evaluation and diagnosis of multiple sclerosis in adults. UpToDate.com: Literature review current through, 2021.
24. Assoc Prof Frank Gaillard. radiopaedia.org Vascular Dementia.
25. Christian Confavreux, Hans Lassmann, Ian MacDonald, David Miller, John Noseworthy, Kenneth Smith, Hartmut Wekerle. McAlpine's Multiple Sclerosis 4th Edition, 2006.
26. Assoc Prof Craig Hacking and Dr David Ryan et al. radiopaedia.org. Central vein sign.
27. Kelly D. Flemming, MD Consultant, Lyell K. Jones Jr, MD MAYO CLINIC NEUROLOGY BOARD REVIEW, 2015.
28. Halbgebauer S, Huss A, Buttman M, Steinacker P, Oeckl P, Brecht I, Weishaupt A, Tumani H, Otto M MULTIPLE-SCLEROSIS-RESEARCH.ORG. OLIGOCLONAL BANDS CAN BE FOUND IF YOU LOOK HARD ENOUGH, 2018.
29. Donnell Creel, PhD. Visually Evoked Potentials. The Organization of the Retina and Visual System, 2012.

30. Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Brandt AU, Paul F, Dorr J . Optical coherence tomography for retinal imaging in multiple sclerosis, 2014.
31. Updated McDonald Criteria Expected to Speed the Diagnosis of MS and Reduce Misdiagnosis. SOCIETY NEWS RESEARCH AND CLINICAL December 21, 2017.
32. Dr Henry Knipe and Dr Marcos Gil Alberto da Veiga et al. radiopaedia.org MAGNIMS consensus on MRI diagnosis of multiple sclerosis.
33. S A Trip, D H Miller. IMAGING IN MULTIPLE SCLEROSIS, 2005.
34. Michael J Olek, DO, Jonathan Howard, MD. uptodate.com. Treatment of acute exacerbations of multiple sclerosis in adults, 2021.
35. Donald B Bloch, MD.uptodate.com. Measurement and clinical significance of antinuclear antibodies.
36. Paula Dore–Duffy, PhD; James O. Donaldson, MD; Barbara L. Rothman; et al Robert B. Zurier, MD. Antinuclear Antibodies in Multiple Sclerosis, 1982.
37. Robert C. Collard, Richard P.M. Koehler, David H. Mattson. Prospective study. Frequency and significance of antinuclear antibodies in multiple sclerosis, 1997.
38. Ayman Tourbah, MD, PhD; Alexis Clapin, MD; Olivier Gout, MD; et al Bertrand Fontaine, MD, PhD; Roland Liblau, MD, PhD; Frederic Batteux, MD; Jean–Louis Stiévenart, MD; Bernard Weill, MD, PhD; Catherine Lubetzki, MD, PhD; Olivier Lyon–Caen, MD. Arch Neurol. 1998;55(4):517–521. Systemic Autoimmune Features and Multiple Sclerosis. A 5–Year Follow–up Study.

39. المهندس ألفريد أورتنر، مدير شركة إي إم إس (EMS)، المتخصصة في تصميم وإنتاج الأجهزة العصبية المتطورة: أجهزة تخطيط الدماغ الكهربائي (EEG) وأجهزة تخطيط الأعصاب والعضلات والكمونات المثارة (EMG, NCS, EP)، فيينا، النمسا:

(www.emsbiomed.com)

40. غمد المايلين، الكيمياء العصبية الأساسية، الجوانب الجزيئية والخلوية والطبية، الطبعة السادسة، جامعة كارولينا الشمالية، الولايات المتحدة الأمريكية:

(www.cfnc.org)

41. منظمة مايو كلينك (Mayo Clinic) الأمريكية: مجموعة طبية وبحثية غير ربحية، مقرها الرئيسي في روتشستر بولاية مينيسوتا الأمريكية، وصنفت مؤسسة يو إس نيوز أند وورلد ريبورت مايو كلينك في روتشستر بأنه أفضل مستشفى محلي في تصنيفاتها لعامي 2018-2019:

(www.mayoclinic.org)

42. د. هاني عرموش، دليل الأسرة الطبّي، دار النفائس، 2000، مرجع أخذ من مكتبة الأسد بدمشق وقد أُدرج في بحث سابق للمهندس أحمد قره جولي بعنوان: (أثر تنامي مرض اعتلال الأعصاب السكري في المجتمع).

43. د. عدنان ماجد بري، مبادئ الإحصاء والاحتمالات.

44. الأستاذة الدكتورة ديورا رومسي، بروفيسورة في قسم الإحصاء في جامعة أوهايو، الولايات المتحدة الأمريكية، من كتاب: (Statistics for Dummies)، الطبعة الثانية، 2016.

45. د. باول إليس، المرجع الأساسي في حجم الأثر، 2010، جامعة كامبريدج، بريطانيا.

46. د. لورانس أرباوم، من كتاب: (Statistical power analysis for the behavioral sciences)، الطبعة الثانية، جامعة كامبريدج، بريطانيا.