الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الجراحة

النتائج الجراحية لتعظم الدروز الباكر غير المترافق مع متلازمات عند الأطفال

The surgical results of nonsyndromic craniosynostosis in children

رسالة مقدمة لنيل درجة الدراسات العليا في اختصاص الجراحة العصبية

إعداد

الطبيب محمد علي رعد

إشراف **رئاسة**

المدرس الدكتور أحمد العسالي **الأستاذ الدكتور صلاح الدين رمضان**

القسم المعني

قسم الجراحة العصبية

2024

قرار لجنة الحكم

الدكتور :

الأستاذ في قسم : الجراحة ،اختصاص: جراحة عصبية ، كلية الطب البشري جامعة دمشق ، عضوا

د. أحمد جهاد عابدين

الدكتور :

الأستاذ المساعد في قسم : الأطفال ،اختصاص: أمراض عصبية عند الأطفال ، كلية الطب البشري جامعة دمشق ، عضوا

د . سمير بقلة

الدكتور :

المدرس في قسم : الجراحة ،اختصاص: جراحة عصبية ، كلية الطب البشري جامعة دمشق ، عضوا مشرفا

د أحمد العسالي

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

أ. أنّ كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها، نصاً أو مضموناً، خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية أو غيرها).

ب. أنَّه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة مقتبس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

محمد علي رعد

شهادة المشرف:

نشهد أنّ العمل الموصوف في هذه الرسالة، نتيجة عمل قام به المرشح

تحت إشراف م. د. **أحمد العسالي** – جامعة دمشق– كلية الطب البشري– قسم الجراحة العصبية.

فهرس المحتويات

قرار لجنة الحكم	1
تصريح خطي	3
الملخص	12
الجزء التمهيدي (الإطار العام)	14
الباب الأول أدبيات البحث	18
الفصل الأول: لمحة عن تعظم الدروز الباكر CRANIOSYNOSTOSIS	19
1.1 مقدمة	19
1.2 التصنيف	19
1.3 الوبائيات	21
1.4 المسببات والعوامل الوراثية	22
1.5 الفيزيولوجيا المرضية	22
1.6 المرض السريري والاستقصاءات الشعاعية	24
الفصل الثاني: تعظم الدروز الباكر وعلاجه	26
2.1 تعظم الدرز السهمي الباكر SAGITTAL CRANIOSYNOSTOSIS	26
2.2 تعظم الدرز الإكليلي الباكر CORONAL CRANIOSYNOSTOSIS	28
1.3 تعظم الدرز الجبهي (النتوبي) الباكر METOPIC CRANIOSYNOSTOSIS	30
1.4 تعظم الدرز اللامي الباكر LAMBDOID CRANIOSYNOSTOSIS	31

1.5 العلاج الجراحي 33

2.5.1 الاستطباب 33

2.5.2 توقيت الجراحة 34

2.5.3 الجراحة 34

2.5.4 النتائج 38

2.6 التطورات الحديثة في تعظم الدروز القحفية الباكر 39

2.6.1 التطور الجنيني للدروز القحفية 39

2.6.2 علم فوق الجينات لتعظم الدروز الباكر 40

الباب الثاني منهجية البحث وإجراءاته 43

الفصل الثالث: منهج البحث 44

3.1 السؤال البحثي 44

3.2 الفرضية البحثية 44

3.3 تصميم البحث 44

3.4 منهجية البحث 44

المواد والطرائق: 44

-مكان الدراسة: 44

-مدة الدراسة: 45

-تصميم الدراسة 45

-حجم العينة 45

3.5 معايير القبول 45

3.6 معايير الاستبعاد 45

3.7 المنهجية المتبعة (خطة البحث) 46

3.8 الأجهزة المستعملة في البحث 47

3.9 أخلاقيات البحث 47

3.10 جمع البيانات وتحليلها 47

الباب الثالث نتائج البحث ومناقشته 49

الفصل الرابع: نتائج البحث والدراسة الإحصائية 50

4.1 توصيف مرضى الدراسة 50

4.2دراسة توزع العينة حسب العمر عند التداخل الجراحي 50

4.3 توزع العينة حسب الجنس 52

4.4 توزع المرضى حسب نوع الدرز المصاب 53

4.5 توزع المرضى حسب عدد الدروز المصابة 54

4.6 دراسة نتائج الجراحة والاستشفاء بعد الجراحة والمراضة والوفيات 57

4.6.1 نتائج الجراحة 57

4.6.2 مدة الاستشفاء بعد الجراحة 58

4.6.3 كمية الدم المفقود أثناء الجراحة 60

4.6.4 الاختلاطات 62

الاختلاطات القريبة 62

الاختلاطات البعيدة 63

4.6.5 الوفيات بعد الجراحة 64

4.7 التطور الروحي الحركي بعد الجراحة لدى مرضى الدراسة 67

الفصل الخامس: مناقشة النتائج 72

الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية 73

الفصل السابع: الخلاصة والمحددات والتوصيات 79

7.1 الخلاصة 79

7.2 المحددات 79

7.3 التوصيات 79

المراجع 80

الملاحق 91

الملحق رقم (1): الموافقة المستنيرة 92

الملحق رقم (2): استمارة المريض الخاصة بالبحث 94

ABSTRACT 95

قائمة الأشكال والرسوم التوضيحية

الشكل 1_1: صور طبقي محوري CT ثلاثية الأبعاد للتغيرات العظمية النمطية في تعظم الدروز الباكر صفحة 22

الشكل 1_2: رسم توضيحي للجينات المشاركة في تعظم الدروز الباكر وتفاعلاتها صفحة 24

الشكل 1_3: علامات زيادة الضغط داخل القحف الكامنة صفحة 26

الشكل 2_1: مثال لطفل مصاب بتعظم الدرز الباكر السهمي: يظهر شكل الرأس النموذجي للرأس الزورقي صفحة 28

الشكل 2_2: مثال على طفل لديه تعظم الدروز الباكر الإكليلي أحادي الجانب صفحة 30

الشكل 2_3: مثال على طفل مصاب بتعظم الدروز الباكر الجبهي. صفحة 31

الشكل 2_4: مثال على طفل مصاب بتعظم الدروز الباكر اللامي صفحة 33

الشكل 2_5: رسم تخطيطي لشكل الرأس ومواضع الأذن في تسطح الرأس الوضعي صفحة 34

الشكل 2_6: (أ – هـ) رسم توضيحي للتقنية الجراحية صفحة 38

الشكل 2_7: (أ) منظر مكبر لمنطقة الدرز وعمليات التخلق الطبيعية. ب: المنظر الإكليلي لأنواع الدوز القحفية صفحة 40

القسم العملي

الشكل 4_1: مخطط المنسج التكراري لتوزع العمر في مجموعة العمر≤ 6 أشهر صفحة 52

الشكل 4_1: مخطط المنسج التكراري لتوزع العمر في مجموعة العمر6 > أشهر صفحة 52

الشكل 4_3: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب الجنس في مجموعتي الدراسة صفحة 54

الشكل 4–4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب نوع الدرز المصاب في مجموعتي الدراسة صفحة 55

الشكل 4–5: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب عدد الدروز المصابة في مجموعتي الدراسة صفحة 56

الشكل 4–6: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب نتائج الجراحة بتصنيف Whitaker في مجموعتي الدراسة صفحة 59

الشكل 4_7: مخطط المنسج التكراري لتوزع المرضى حسب مدة الاستشفاء في مجموعة العمر≤ 6 أشهر صفحة 60

الشكل 8_4: مخطط المنسج التكراري لتوزع المرضى حسب مدة الاستشفاء في مجموعة العمر>6 أشهر صفحة 60

الشكل 9_4: مخطط المنسج التكراري لتوزع المرضى حسب كمية الدم المفقود أثناء الجراحة في مجموعة العمر<6 أشهر صفحة 62

الشكل 10_4: مخطط المنسج التكراري لتوزع المرضى حسب كمية الدم المفقود أثناء الجراحة في مجموعة العمر>6 أشهر صفحة 62

الشكل 11–4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب الاختلاطات القريبة في مجموعتي الدراسة صفحة 64

الشكل 12–4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب الاختلاطات البعيدة في مجموعتي الدراسة صفحة 65

الشكل 13–4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب الوفيات بعد الجراحة في مجموعتي الدراسة صفحة 66

الشكل 14–4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب التطور الروحي الحركي بعد شهر من الجراحة في مجموعتي الدراسة صفحة 70

الشكل 15–4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب التطور الروحي الحركي بعد 3 أشهر من الجراحة في مجموعتي الدراسة صفحة 70

الشكل 16–4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب التطور الروحي الحركي بعد 6 أشهر من الجراحة في مجموعتي الدراسة صفحة 71

الشكل 17_4: منحنى بياني يوضح متوسط محصلة التطور الروحي الحركي في فترات المتابعة المحددة في مجموعة العمر≤ 6 أشهر صفحة 71

الشكل 18_4: منحنى بياني يوضح متوسط محصلة التطور الروحي الحركي في فترات المتابعة المحددة في مجموعة العمر> 6 أشهر صفحة 72

قائمة الجداول

الجدول 1_1: تصنيف التعظم الباكر للدروز حسب السبب صفحة 21

الجدول 1_2: الطفرات الجينية في تعظم الدروز القحفية المتلازمية صفحة 24

الجدول 1_4: تصنيف Whitaker لنتائج جراحة تعظم الدروز الباكر صفحة 48

الجدول 1_4: الصفات الديموغرافية والسريرية القاعدية لمجموعتي الدراسة صفحة 56

الجدول 2_4: نتائج الجراحة والاستشفاء بعد الجراحة والمراضة والوفيات لدى مرضى الدراسة صفحة 66

الجدول 3_4: التطور الروحي الحركي بعد الجراحة لدى مرضى الدراسة صفحة 69

جدول المقارنة مع الدراسات العالمية صفحة 74

قائمة الاختصارات

تعظم الدروز القحفية	Craniosynostosis
تصنيف Whitaker	Whitaker classification
تعظم الدرز السهمي الباكر	Sagittal Craniosynostosis
تعظم الدرز الإكليلي الباكر	Coronal Craniosynostosis
تعظم الدرز الجبهي (النتوبي) الباكر	Metopic Craniosynostosis
تعظم الدرز اللامي الباكر	Lambdoid Craniosynostosis
متلازمي	Syndromic
غير متلازمي	Non– syndromic

الملخص

خلفية البحث: يمكن أن يحدث تعظم الدروز الباكر، وهو اندماج سابق لأوانه في الدروز القحفية، كعيب معزول (غير متلازمي) أو كجزء من متلازمة، وقد يؤدي إلى ارتفاع الضغط داخل الجمجمة، وتشوه كل من الهيكل العظمي للجمجمة والوجه، لذا، عادة ما تكون الجراحة المبكرة هي أفضل خيار علاجي.

هدف البحث: تقييم النتائج الجراحية لإصلاح التعظم الباكر للدروز لمرضى مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، ودراسة الاختلاطات القريبة والمتأخرة، وتحديد العمر الأمثل للتداخل الجراحي.

مكان وزمان الدراسة: شعبة الجراحة ، في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، في الفترة بين1 /2021/1 و2023/1/31.

المرضى والطرائق: هذه الدراسة حشدية استعادية. حشدنا فيها المرضى بأعمار أقل من عامين ، ومن الجنسين، المراجعين لمستشفى الأطفال الجامعي في دمشق، واللذين يحتاجون عملية جراحية لإصلاح التعظم الباكر للدروز القحفية. قسم المرضى إلى مجموعتين، الأولى للأعمار التي تقل عن 6 أشهر، والثانية للأعمار الأكبر من ذلك.، وتوبع المرضى لمدة 6 أشهر.

النتائج: أجريت الدراسة والتحليل الإحصائي النهائي على 50 مريضاً بأعمار تراوحت بين شهر و15 شهر، توزعوا بين مجموعتي الدراسة (22 مريضاً أجريت لهم الجراحة بعمر أصغر أو يساوي 6 أشهر، و28 مريضاً أجريت لهم الجراحة بعمر أكبر من 6 أشهر)، كانت العينة متجانسة بالنسبة للتوزع الجنسي، ونوع وعدد الدروز القحفية المصابة، ولم يلحظ فرق ذو أهمية إحصائية بين مجموعتي الدراسة من ناحية مدة الاستشفاء، أو كمية الدم المفقود حول الجراحة باختلاف العمر عند التداخل الجراحي ($P > 0.05$).

كانت النتائج الجراحية في الأعمار التي تقل عن 6 أشهر أفضل من نظيرتها بأعمار أكبر حسب تصنيف Whitaker ($p=0.012$)، كما كانت الاختلاطات القريبة التالية للجراحة، أكثر تواتراً في الأعمار التي تزيد عن 6 أشهر، سواء من ناحية العدد أو النوع ($p=0.038$)، وكذالك، حدثت الاختلاطات البعيدة بصورة أكثر تواتراً في الأعمار التي تزيد عن 6 أشهر، لكن الفرق بين المجموعتين لم يكن ذو أهمية إحصائية ($P > 0.05$).

كان التطور الروحي الحركي بعد الجراحة أفضل في الأعمار التي تقل عن 6 أشهر في المتابعات الأولى بعد الجراحة ($P < 0.001$) بعد شهر، ($p=0.001$) بعد ثلاثة أشهر، ثم، تلاشى الفرق المهم إحصائياً في متابعة الشهر السادس، مع كون النتائج بالمجمل أفضل في الأعمار التي تقل عن 6 أشهر، وكون التحسن ضمن المجموعة نفسها ذو دلالة إحصائية في كافة الأعمار. فضلاً عن ذلك، لم يلحظ فرق ذو أهمية إحصائية بين مجموعتي الدراسة من ناحية الوفيات حول وبعد الجراحة ($P > 0.05$).

الاستنتاجات: تصحيح تعظم الدروز الباكر المجرى بعمر أصغر من 6 أشهر يؤدي لنتائج جراحية أفضل حسب تصنيف Whitaker، ومعدلات إعادة جراحة أقل، فضلاً عن تطور روحي حركي أفضل.

الكلمات المفتاحية: تعظم الدروز الباكر، غير المتلازمي، الجراحة، الأطفال، تصنيف Whitaker، الدرز السهمي، الإكليلي، الجبهي، اللامي.

متن البحث

الجزء التمهيدي (الإطار العام)

1. مقدمة

يكتمل 90% من حجم الرأس عند البالغين خلال العام الأول من العمر، و 95% ينجز خلال السنوات الست الأولى، ويستمر الرأس بالنمو حتى عمر السبع سنوات (1–3)، وفي نهاية السنة الثانية، تتصل عظام القحف مع بعضها عن طريق التحام الدروز القحفية (4).

يشير مصطلح تعظم الدروز الباكر، والذي كان يعرف سابقاً بتضيق القحف، الى التعظم الباكر للدروز القحفية، ونسبة حدوثه 1 لكل 2500 ولادة حية، ويمكن أن يحدث تعظم الدروز الباكر بشكل معزول، بنسبة 84% أو في سياق اضطراب ثانوي استقلابي، بنسبه 9%، أو يترافق مع متلازمات مرضية، بنسبة 5% (1).

ينتج عن تعظم الدروز الباكر تشوه بشكل الرأس:

- التعظم الباكر للدرز السهمي: يشكل 45% من تعظم الدروز الباكر، وينتج عنه الرأس الزورقي (5–7).
- التعظم الباكر للدرز الاكليلي: يشكل 25% من تعظم الدروز الباكر، وينتج عن التعظم أحادي الجانب الرأس الوارب، وعن ثنائي الجانب الرأس الصغير المدبب (8, 9) .
- التعظم الباكر للدرز الجبهي: يشكل 20% من تعظم الدروز الباكر، وينتج عنه الرأس المثلثي(10) .
- التعظم الباكر للدرز اللامي: يشكل 5% من تعظم الدروز الباكر، وينتج عنه تسطح القحف(11) .

يمكن ان يؤدي التعظم الباكر للدروز الى تضيق القحف، مما يؤدي الى حدوث ارتفاع التوتر داخل القحف بنسبة 11% (12)، وهذا بدوره يؤهب لحدوث تأخر التطور الروحي الحركي عند الأطفال بنسبة 37% (13).

يعد العلاج الجراحي العلاج الأساسي لمعظم حالات التعظم الباكر للدروز، وفي حال تعظم درز وحيد يجرى خزع الدرز بشكل خطي، وتشمل اختلاطات العمل الجراحي: النزف، والاحتشاء، والانتان، والتهاب السحايا (14).

ويعد تحديد العمر المثالي للتداخل الجراحي موضوع بالغ الأهمية، ويعد التداخل بعد الشهر الثالث لوقاية الطفل من التبدلات الفيزولوجية، الناتجة عن النزف المهدد للحياة (15، 16)، ويفضل عدم التأخر بعد عمر السنة، للحفاظ على الناحية الجمالية للقحف، وتجنب أعراض فرط التوتر داخل القحف(17) .

2. إشكالية البحث

يعد تعظم الدروز الباكر من التشوهات الشائعة عند الأطفال، وما يرافقها من تأخر للتطور الروحي الحركي، ولا يزال العمر الأمثل للتداخل الجراحي لإصلاح تعظم الدروز الباكر مثار جدل عند أغلب الجراحين، ومثله طريقة الإصلاح الجراحي، وما يتبعه من اختلاطات تالية للعمل الجراحي.

3. **تساؤلات**

أي عمر هو الأمثل للتداخل الجراحي، وتقييم التطور الروحي الحركي عند الأطفال، وتدبير الاختلاطات القريبة والبعيدة.

4. حدود البحث

حتى نتمكن من الوصول إلى حجم عينة كافٍ، سيجرى البحث على جميع المرضى المقبولين في شعبة الجراحة ، في مستشفى الأطفال الجامعي، والخاضعين لعملية إصلاح تعظم دروز باكر، مع مراعاة عوامل الإدخال والاستبعاد، في الفترة بين2021/1/1 و 2023/1/31.

5. **هدف البحث**

إن الدراسة الحالية تهدف الى تقييم النتائج الجراحية لإصلاح التعظم الباكر للدروز لمرضى مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وتحليل بياناتهم، والحالة السريرية قبل وبعد العمل الجراحي، ومدة المكوث في المستشفى، ودراسة الاختلاطات القريبة والمتأخرة، وتحديد العمر الأمثل للتداخل الجراحي.

6. **أهمية البحث**

دراسة حديثة لإصلاح تعظم الدروز الباكر، وتحديد العمر الأمثل للتداخل الجراحي.

7. **مبررات البحث**

وجد أن التداخل الجراحي خلال بين الشهرين الرابع والسادس هو العمر الأمثل، لإصلاح التعظم الباكر للدروز، مما يقي الطفل من حدوث تأخر بالتطور الروحي الحركي.

8. الدراسات السابقة والخلفية النظرية

المؤلفون	عنوان البحث	المجلة مكان الدراسة وسنة النشر	أهم النتائج
MARCELO FERREIRA وزملاؤه (18)	**Early surgical treatment of nonsyndromic craniosynostosis**	***SURGICAL NEUROLOGY البرازيل 2006***	كان متوسط وقت الجراحة 186 دقيقة، ومتوسط وقت الاستشفاء 6.8 يوم، ومعدل الوفيات 2.6 ٪، ويمكن التدريب المناسب للطاقم الجراحي والسريري أن يقلل من المخاطر، ويقلل من المضاعفات، في علاج تعظم الدروز الباكر
J ESPARZA وزملاؤه(19)	**Surgical treatment of isolated and syndromic craniosynostosis. Results and complications in 283 consecutive cases**	***NEUROSURGERY إسبانيا 2018***	كانت أفضل النتائج في المرضى الذين يعانون من تعظم الدروز الباكر المعزول، والأسوأ في حالات تعظم الدروز الباكر. المتلازمي، ومتعدد الدروز. كان معدل وشدة المضاعفات مرتبطاً بنوع الإجراء الجراحي، وكان أعلى بين المرضى الذين يخضعون لإعادة العمليات.
ALAN F. UTRIA وزملاؤه (20)	Timing of cranial vault remodeling in non–syndromic craniosynostosis: a single–institution 30–year experience	***JNS Pediatrics أمريكا 2016***	يعد التوقيت، عاملاً مهما يجب مراعاته عند التخطيط للجراحة، تظهر البيانات المقدمة في هذه الدراسة أن المرضى الذين خضعوا لعملية جراحية قبل 6 أشهر من العمر زادت احتمالات الحاجة إلى مراجعة جراحية كبيرة لديهم

9. منهج البحث وأدواته

تصميم الدراسة: دراسة حشدية استعادية A retrospective cohort srudy

زمان ومكان الدراسة: في الفترة بين2021/1/1 و2023/1/31، في شعبة الجراحة ، في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، الجمهورية العربية السورية.

10. تبويب البحث وهيكليته

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، فالملحقات التي تشمل نموذج الموافقة المستنيرة الذي قدم للمرضى، والاستمارة الخاصة بجمع بيانات المرضى، وأخيراً ملخص البحث باللغة الإنكليزية.

ل. قائمة بالمراجع والمصادر الأولية

1-Persing JA. MOC-PS(SM) CME article: managementconsiderations in the treatment of craniosynostosis.Plast Reconstr Surg 2008;121(4 Suppl):1–11.
2-Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA. A population-based studyof craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989–2003. Am J MedGenet A. 2008;146A:984–991.

3-Di Rocco F, Arnaud E, Renier D. Evolution in the frequency ofnonsyndromic craniosynostosis. J Neurosurg Pediatr. 2009;4:21–25.
4- Selber J, Reid RR, Chike-Obi CJ, et al. The changing epidemiologic spectrum of single-suture synostoses. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122:527–533.

5- Kolar JC. An epidemiological study of non syndromal craniosynostoses. J Craniofac Surg 2011;22(1):47–9.

6- Cohen SR, Pryor L, Mittermiller PA, et al. Non syndromic craniosynostosis: current treatment options. last Surg Nurs 2008;28(2):79–91.

7- Gerety PA, Basta MN, Fischer JP, et al. Operativ management of non syndromic sagittal synostosis: a head-to-head meta-analysis of outcomes comparing 3 techniques. J Craniofac Surg 2015; 26(4):1251–7.

8- Sun J, Ter Maaten NS, Mazzaferro DM, et al. Springmediated cranioplasty in sagittal synostosis: does age at placement affect expansion? J Craniofac Surg 2018;29(3):632–5.

الباب الأول

أدبيات البحث

الفصل الأول: لمحة عن تعظم الدروز الباكر Craniosynostosis

1.1 مقدمة

هو التعظم المبكر للدروز القحفية، تستخدم تسميات مختلفة، غالباً ما تعد مترادفة، ويحدث تعظم الدروز الباكر في المقام الأول بصورة مجهولة السبب، وقد يكون متلازمياً، أو ينشأ بشكل ثانوي، وينتج عنه تشوه في شكل الجمجمة، بالإضافة إلى التشوه، يمكن أن يتأثر نمو الدماغ، وقد يزداد الضغط داخل القحف، مما يؤدي إلى مضاعفات مهمة (21)، وحتى لو لم تكن هناك مشكلة في الضغط داخل القحف، فقد يؤدي التشوه إلى مشاكل نفسية اجتماعية (22)، لذلك، يوصى بإجراء عملية جراحية، يعتمد الوقت الأمثل لها على الدرز المصاب، والتقنية الجراحية المستخدمة.

إن التصحيح الجراحي لتعظم الدروز الباكر ليس مفهوماً جديداً، لكنه ارتبط بارتفاع معدلات المراضة، وكان مثيراً للجدل للغاية في أيامه الأولى. في عام 1890، وصف Odilon Lannelongue الشق الجراحي الأول للدروز، وفي عام 1892 وصف Lane تقنية لخزع الدروز الملتحمة synostectomy (23).

تأسس العلاج الحديث والناجح لتشوهات القحف، وتعظم الدروز الباكر، وأخذ شكله النهائي على يد Tessier (24). فيما يلي، سنناقش التشوهات المختلفة، والتقنيات الجراحية، والنتائج المتوقعة للعلاج.

1.2 التصنيف

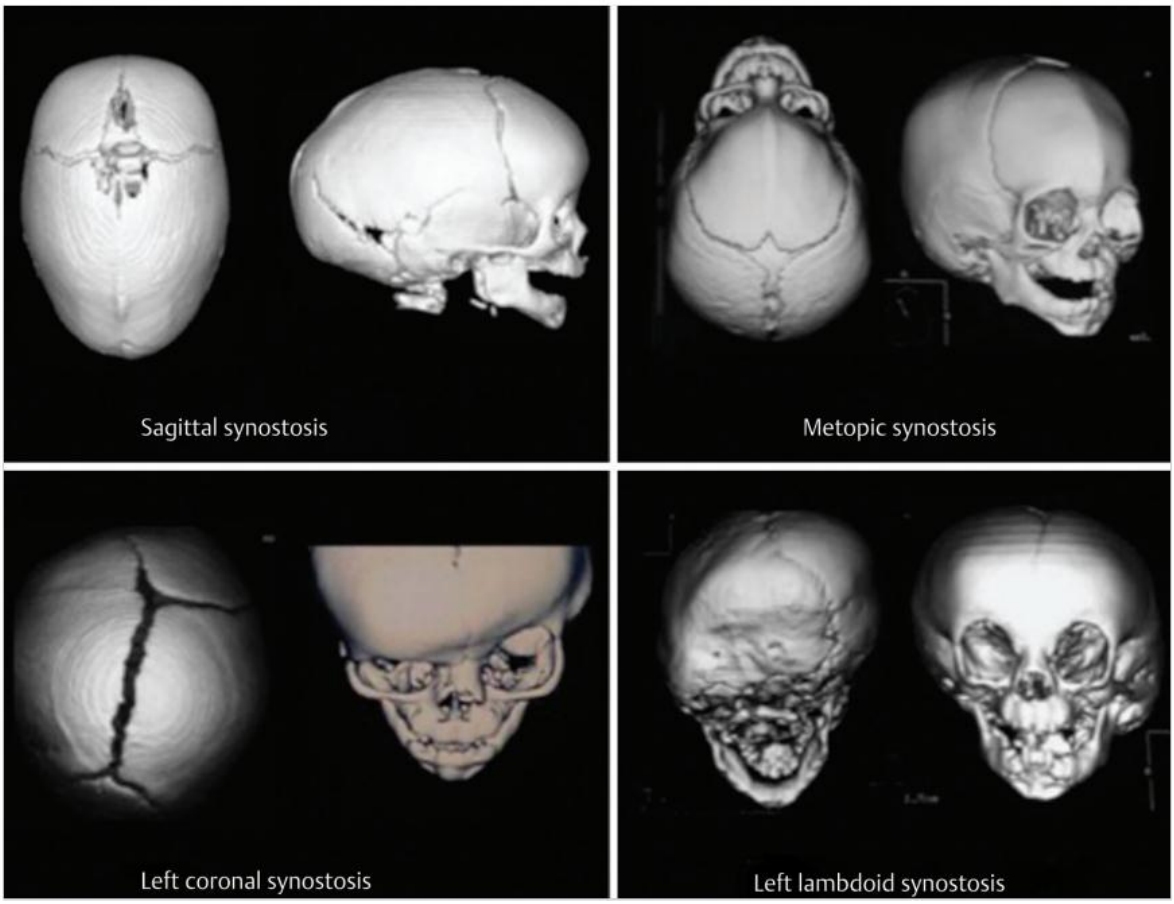
يمكن تصنيف تعظم الدروز القحفية على عدة أبعاد، والتي تستخدم الآن في التقييم السريري: اعتماداً على عدد الدروز المصابة، يمكن وصفها بأنها "بسيطة" أو "معزولة" إذا ما أغلق درز واحد فقط قبل الأوان، أو "معقدة" إذا تأثر أكثر من درز واحد (25).

يصف تعظم الدروز الباكر الأولي الإغلاق المبكر مجهول السبب، لواحد أو أكثر من الدروز القحفية، دون تغيرات جينية مكتشفة، بينما تعظم الدروز الثانوي ينتج عن عدد من الأمراض، وغالباً ما يكون مجرد تعبير عن المرض الأساسي، وهناك تصنيف آخر محتمل، هو إلى أنواع متلازمية، أو غير متلازمية.

تبلغ نسبة الحالات غير المتلازمية حوالي 80 إلى 85٪، مع تصنيف 15 إلى 20٪ على أنها متلازمية بالمقابل (26)، هذا وترتبط أكثر من 100 متلازمة معروفة بتعظم الدروز الباكر، وأهمها مدرج في الجدول (1_1).

يصف تصنيف النمط الظاهري phenotypic classification إما شكل الرأس، أو الدرز الأساسي المغلق باكراً، والمصطلحات الأكثر استخداما هي الرأس الزورقي scaphocephaly في التعظم الباكر للدرز السهمي، كما ينتج عن التعظم أحادي الجانب للدرز الاكليلي الرأس الوارب plagiocephaly ، وثنائي الجانب الرأس الصغير المدبب brachycephaly، الرأس المثلثيtrigonocephaly في التعظم الباكر للدروز الجبهية (ويعرف أيضا باسم metopic)، وتسطح القحف flattening في التعظم الباكر للدروز اللامية (الشكل 1_1).

الجدول 1_1: تصنيف التعظم الباكر للدروز حسب السبب (27)		
بدئي	غير المتلازمي حوالي 80 إلى 85٪	
	متلازمية حوالي 15 إلى 20٪	Apert's, Crouzon's، Pfeiffer's, Saethre–Chotzen
ثانوي	استقلابي	الكساح، فرط نشاط الدرق، نقص فوسفات الدم
	دموي	فرط الكريات الحمر الحقيقي، الداء المنجلي، التلاسيميا
	دوائي	فالبروات، فينتوئين، حمض الريتينوئيك، الميتوتركسات
	بنيوي	صغر حجم الرأس، فرط تصريف الشنت الدماغي



الشكل 1_1: صور طبقي محوري CT ثلاثية الأبعاد للتغيرات العظمية النمطية في تعظم الدروز الباكر. تعظم الدرز السهمي (أعلى ويسار)؛ تعظم الدرز الجبهي(أعلى ويمين)؛ تعظم الدرز الإكليلي الأيسر (أسفل ويسار)؛ تعظم الدرز اللامي الأيسر (أسفل ويمين)

1.3 الوبائيات

يقدر معدل حدوث تعظم الدروز الباكر ب 1 إلى 1.6 في 1000 ولادة حية، في إنجلترا (27) يقدر ب 0.4: 1,000، وفي فرنسا وهولندا ب 0.47: 1,000 و0.64: 1,000، على التوالي (28)، وبالمثل، قدر معدل انتشار المواليد في مجموعة كبيرة في الولايات المتحدة ب 0.43: 1,000 (2)، في معظم الحالات، يتأثر درز واحد فقط، وفي 5 إلى 15٪ من الحالات يغلق درزين أو أكثر (29).

تحدث معظم حالات تعظم الدروز القحفية بصورة مفردة، حيث يقدر أن الحالات العائلية تمثل 7 إلى 14٪ فقط، والتي تورث في الغالب بصورة صبغية جسدية سائدة؛ فإذا تأثر أحد الوالدين وطفل واحد، فإن خطر الإصابة بتعظم الدروز الباكر في الطفل التالي يقدر ب 50٪، وإذا كان كلا الوالدين لا عرضي وأصيب طفلان، يقدر خطر إصابة الطفل الثالث بنسبة 25٪ ، قد يكون لدى أفراد الأسرة المختلفين دروز مختلفة مصابة (30).

1.4 المسببات والعوامل الوراثية

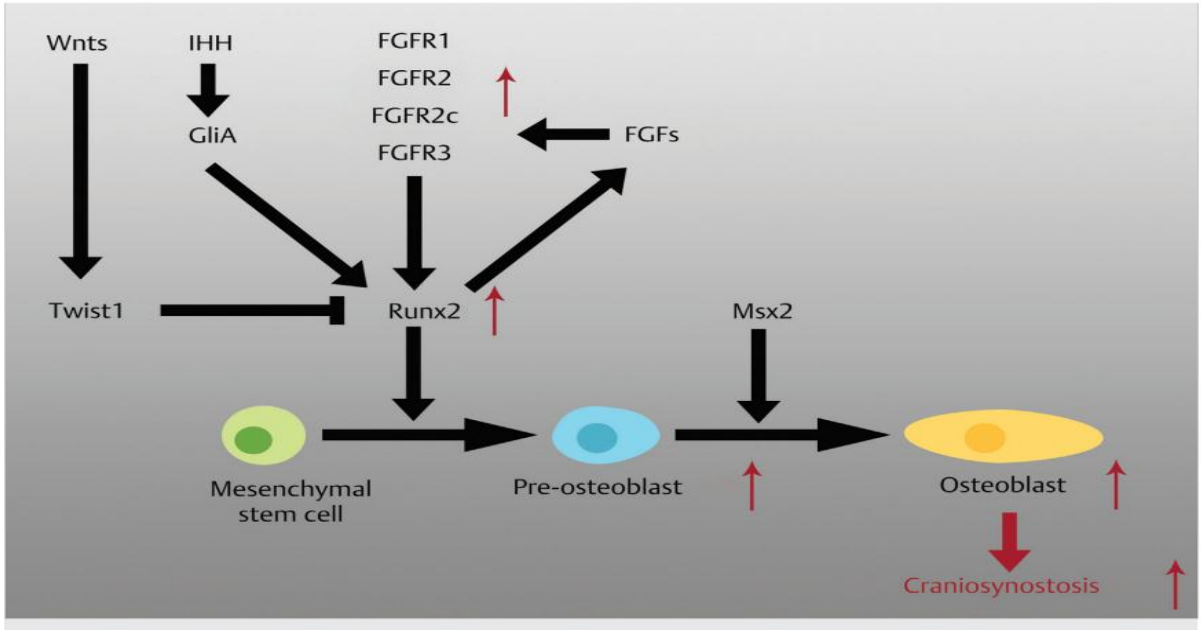
مسببات تعظم الدروز الباكر غير معروفة، ومع ذلك، هناك بعض العوامل المعروفة، التي قد تتزامن مع حدوث تعظم الدروز الباكر، حيث ارتبطت العديد من الطفرات، والاضطرابات الدموية، والاستقلابية بإغلاق الدروز المبكر، كما أن تدخين الأم للسجائر أثناء الحمل يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بتعظم الدروز الباكر، لذلك، من المهم وجود تاريخ دقيق للحمل والولادة، وعلى وجه التحديد، يجب النظر في التعرض داخل الرحم للأدوية، ومنتجات التبغ، والعقاقير (31–34).

علاوة على ذلك، افترض أن حدوث تحدد نمو داخل الرحم في الحمل التوأمي، أو وضع غير طبيعي في الحوض، أو الشرائط الأمنيوسية، أو قلة السائل السلوي كعوامل مسببة، وأيضاً، القصة العائلية مهمة، حتى لا يتم التغاضي عن الحالات العائلية (35).

بسبب التقدم في علم الوراثة الجزيئية، تم أيضا اكتشاف الطفرات الجينية، والتفاعلات المرتبطة بإغلاق الدروز المبكر.

1.5 الفيزيولوجيا المرضية

يعتمد نمو دروز القحف، وإغلاقها، على توازن معقد بين تكاثر الخلايا الجذعية الميزانشيمية داخل اللحمة المتوسطة للدروز القحفية، وتمايزها إلى بانيات عظمية (الشكل 2_1) (36). تحدث معظم حالات تعظم الدروز القحفية المتلازمية بسبب طفرات في الجينات التي ترمز لمستقبلات عامل نمو الخلايا الليفية (FGFR1 وFGFR2 وFGFR3)، أو عوامل النسخ Twist1 وRunx2 و Msx2 (37–39)، هذه الطفرات هي سبب ما يقرب من 20 ٪ (الجدول 2_1).



الشكل 2_1: رسم توضيحي للجينات المشاركة في تعظم الدروز الباكر وتفاعلاتها. FGFR1، ومستقبلات عامل نمو الخلايا الليفية 1 ؛ FGFs ، وعوامل نمو الخلايا الليفية

الجدول 2_1: الطفرات الجينية في تعظم الدروز القحفية المتلازمية

Gene	Mutation found in syndrome/ symptom	Genetic alteration	Pathophysiological mechanism/ gene function	Reference
FGFR1	Crouzon's, Pfeiffer's, Apert's, Beare–Stevenson, Jackson–Weiss	Gain-of-function	Activated FGF-signaling	5
FGFR2	Crouzon's, Pfeiffer's, Jackson–Weiss	Gain-of-function	Activated FGF-signaling	5
FGFR2c	Crouzon's, Apert's	Gain-of-function	Enhanced affinity for FGF7 and FGF10	5
FGFR3	Crouzon's, Muenke's	Gain-of-function	Activated FGF-signaling	5
Twist1	Saethre–Chotzen	Loss-of-function	Twist1 normal function: downregulation of Runx2	5,24
Msx2	Boston-type craniosynostosis	Gain-of-function	Promotes preosteoblast differentiation	25,26
Runx2/ Cbfa1	Pancraniosynostosis	Gain-of-function	Causes overossification. Runx2 deficient mice: complete bone loss	27
GliA	Greig's cephalopolysyn-dactyly with craniosy-nostosis	Unknown	Activated Gli3-signaling	28
NELL-1	Unilateral craniosynostosis	Gain-of-function	Unknown	29
FBN2, IGF2BP3, TINAGL1	Altered transcription in nonsyndromic craniosynostosis	FBN2, IGF2BP3: gain-of-function. TINAGL1: loss-of-function	In combination are associated with increased Runx2 expression	30

Abbreviation: FGFR, fibroblast growth factor receptor.

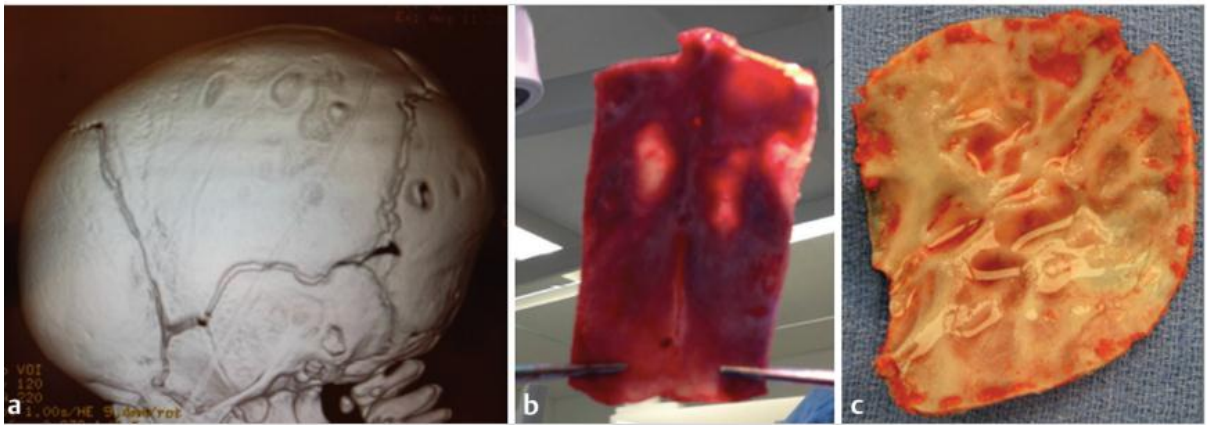
1.6 المرض السريري والاستقصاءات الشعاعية

يعتمد التشخيص المشتبه به لتعظم الدروز الباكر في المقام الأول على وجود ميزات نموذجية في الفحص السريري، موصوفة بالتفصيل لاحقاً. قد يكون التشوه مرئياً عند الولادة، ولكن، غالباً ما يصبح واضحاً فقط خلال الشهر الأول من الحياة.

يجب استقصاء التشوه المستمر بعد 2 إلى 3 أشهر من الولادة، أما في الأطفال الذين يعانون من المتلازمات، والتي يمكن أن تؤدي إلى تعظم الدروز الباكر الثانوي، يجب إجراء متابعة طويلة الأمد (40).

يجب أن يتضمن الفحص السريري تقييماً عصبياً مفصلاً لاستبعاد الأمراض المرتبطة به، ومن المهم الحصول على قياس لمحيط الرأس من أجل استبعاد صغر الرأس، مما قد يشير إلى إغلاق دروز ثانوي، مع تخلف عقلي، هذا ويشخص تعظم الدروز الباكر سريرياً في المقام الأول، ويتم تأكيده بوساطة التصوير المقطعي المحوسب (CT) في حال لم يكن هناك اشتباه سريري بحدوث تعظم، أو لوحظت صورة نموذجية لتسطح القحف الموضعي positional flattening، فلا يستطب حينها التصوير المقطعي المحوسب، من أجل تقليل التعرض للإشعاع.

لذلك، من المهم إجراء تقييم طبي من قبل أخصائي لديه خبرة في هذا المرض، حيث أنه في تعظم الدروز الباكر المشتبه به سريرياً، يستطب مزيد من التقييم بوساطة التصوير المقطعي المحوسب للجمجمة، مما يسمح بتحديد الدروز المغلقة قبل الأوان، ويظهر خصائص التشوه، بما في ذلك محيط الجمجمة، واحتمال وجود سماكة أو حواف في التعظم. يعمل التصوير المقطعي المحوسب أيضاً على استبعاد التشوهات الأخرى (41)، وقد يظهر استسقاء الرأس، أو علامات غير مباشرة لزيادة الضغط داخل القحف، أو ما يسمى ببصمة الإبهام، أو مظهر النحاس المطروق للصفيحة الداخلية (الشكل 3_1).



الشكل 3_1: علامات زيادة الضغط داخل القحف الكامنة. (أ) يظهر التصوير المقطعي المحوسب ثلاثي الأبعاد D3 ترقق بعض مواقع السطح الداخلي للجمجمة (مظهر "بصمة الإبهام" أو "النحاس المطروق"). (ب) مثال على درز سهمي مقطوع مع بعض البقع الشفافة. (ج) مثال على درز إكليلي مقطوع مع "بصمة الإبهام" على الصفيحة الداخلية.

الفصل الثاني: تعظم الدروز الباكر وعلاجه

2.1 تعظم الدرز السهمي الباكر Sagittal Craniosynostosis

مع حدوث بتواتر 5000/1 ولادة حية، هو تعظم الدروز الباكر الأكثر شيوعاً، عثر على التعظم المبكر المعزول للدرز السهمي في 50 إلى 60٪ من تعظم الدروز القحفية.

يصاب الذكور مرتين إلى ثلاث مرات أكثر من الإناث بسبب تعظم الدرز السهمي، يكون نمو الجمجمة مقيداً بالعرض، وهناك نمو تعويضي في الطول، هذا يخلق شكل رأس زورقي scaphocephaly، والتي تتميز برأس ضيق وممدود، مع قذال بارز (42، 43).

يصف مصطلح dolichocephaly (الجمجمة الممدودة) الرأس الطويل بجبهة عالية، وفي الحالات الشديدة، يلحظ تبارز جبهي ثنائية الجبهة (bifrontal bossing). في الفحص السريري، يمكن جس حواف الدرز العظمية (الشكل 1_2).

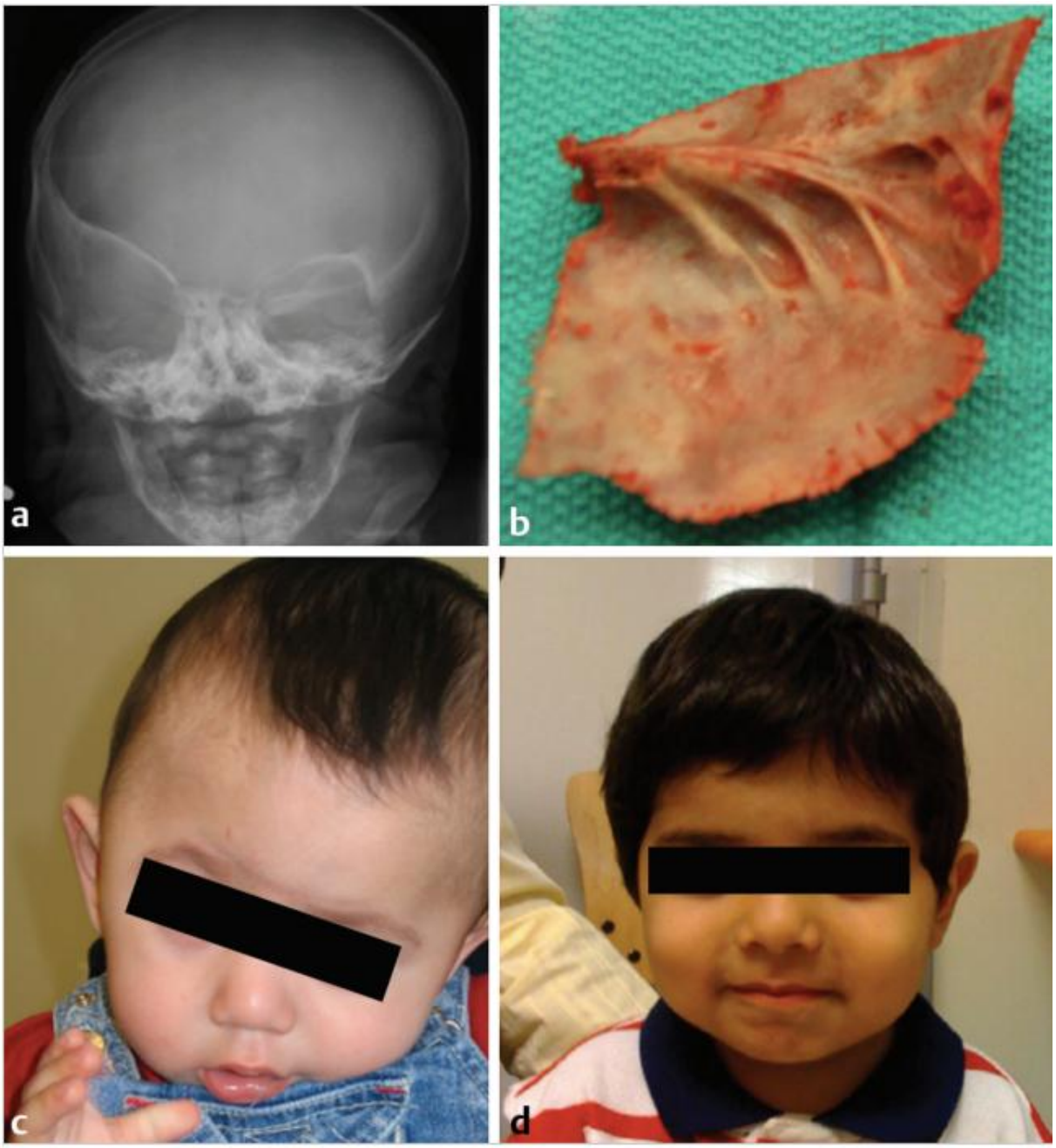
الشكل 1_2: مثال لطفل مصاب بتعظم الدرز الباكر السهمي: يظهر شكل الرأس النموذجي للرأس الزورقي. (أ) شكل رأس طويل مميز مع قذال بارز. (ب). مثال على درز سهمي مستأصل. (ج) صورة ما قبل الجراحة. (د) صورة ما بعد الجراحة بعمر السنتين

2.2 تعظم الدرز الإكليلي الباكر Coronal Craniosynostosis

مع حدوث 11000/1، يعد تعظم الدرز الباكر الإكليلي ثاني أكثر تعظم الدروز الباكر شيوعاً(44) ، وهو يمثل حوالي 20٪ من تعظم الدروز الباكر، ونسبة الإناث إلى الذكور هي 2: 1.

قد يحدث بجانب واحد، أو يكون ثنائي الجانب، إذ يظهر النمو المتزايد حينها في عرض الجمجمة وارتفاعها، ويتميز هذا الرأس القصير بوجود جبهة عالية، كذلك الأمر، بسبب التعظم ثنائي الجانب الإكليلي، تقصر الحفرة القحفية الأمامية، مما يؤدي إلى جوفي حجاج ضحلين، وذوي سقف متراجع، قد تترافق مع تباعد مؤقين، وجحوظ، وحول، يكون تعظم الدروز الباكر ثنائي الجانب الإكليلي أكثر تواردا بصورة عائلية بشكل ملحوظ من أحادي الجانب (8).

في تعظم الدروز الباكر الإكليلي أحادي الجانب (الرأس الوارب)، يحدث نمو عرضي لنفس الجهة، بحيث تبدو الجبهة عالية ومسطحة، مع بروز تعويضي للجبهة في الجهة المقابلة، وبسبب تقييد نمو العظم الجبهي في نفس الجهة، يحدث نمو معاوض لجناح الوتدي، والقسم السفلي من الوجه، وارتفاع الحجاج (وهو المنظر الكلاسيكي لعين المهرج harlequin eye).

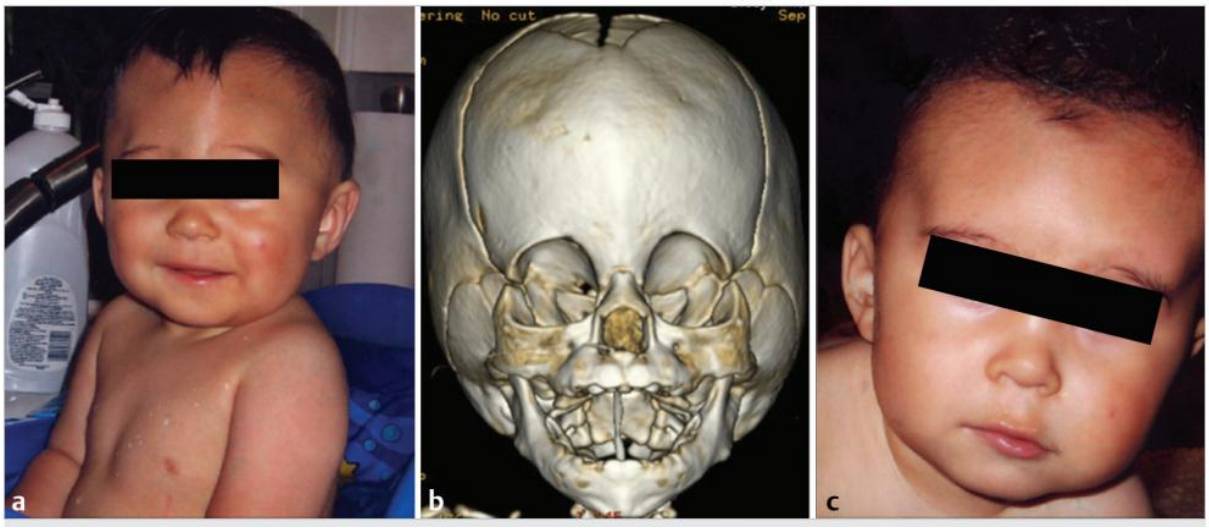


الشكل 2_2: مثال على طفل لديه تعظم الدروز الباكر الإكليلي أحادي الجانب: (أ) العين على الجانب الأيمن تبدو بمظهر المهرج المميز مع الجناح الوتدي المرتفع بشدة. (ب) مثال على الدرز الإكليلي المتعظم في منطقة الجناح الوتدي. (ج) سمات نموذجية للرأس الوارب الأمامي مع تعظم باكر للدرز الإكليلي الأيمن، يبدو تسطح الجبهة بنفس الجهة مع عدم وجود حماية للسقف الحجاجي على اليمين، وانحراف الأنف إلى الجانب الآخر.
(د) مراقبة ما بعد الجراحة لمدة ثلاث سنوات.

1.3 تعظم الدرز الجبهي (النتوبي) الباكر Metopic Craniosynostosis

تعظم الدرز الجبهي (المعروف أيضا باسم الدرز النتوبي metopic)، يحدث بتواتر 15000/1 ولادة حية، وهو أكثر شيوعاً بثلاث مرات عند الأولاد منه عند البنات، ويؤدي الإغلاق المبكر للدرز الأمامي إلى الحد من النمو في عرض الحفرة القحفية الأمامية، وتقلص الفص الجبهي ثنائي الجانب، ومظهر النمط الظاهري للرأس مثلثي الشكل (الشكل 3_3).

غالباً ما يؤدي انخفاض النمو في العرض إلى تقارب المؤقين، وتسطيح الأسطح الحجاجية الجانبية، ومن المهم التمييز بين بروز الدرز الجبهي الحميد وتعظم الدروز الباكر الجبهي الحقيقي، إذ يمكن أن يتعظم الدرز الجبهي من الناحية الفزيولوجية بين 6 و12 شهراً، مما قد يؤدي إلى ما يسمى بالتلال الجبهية الحميدة، ونظراً لأنه في هذه الحالات تتطور قاعدة الجمجمة بصورة طبيعية، لا يحدث قصور في الحفرة القحفية الأمامية، ولا تقارب في المؤقين، وهذه الحالة لا تحتاج لعلاج جراحي إلا لأغراض تجميلية(1, 8) .



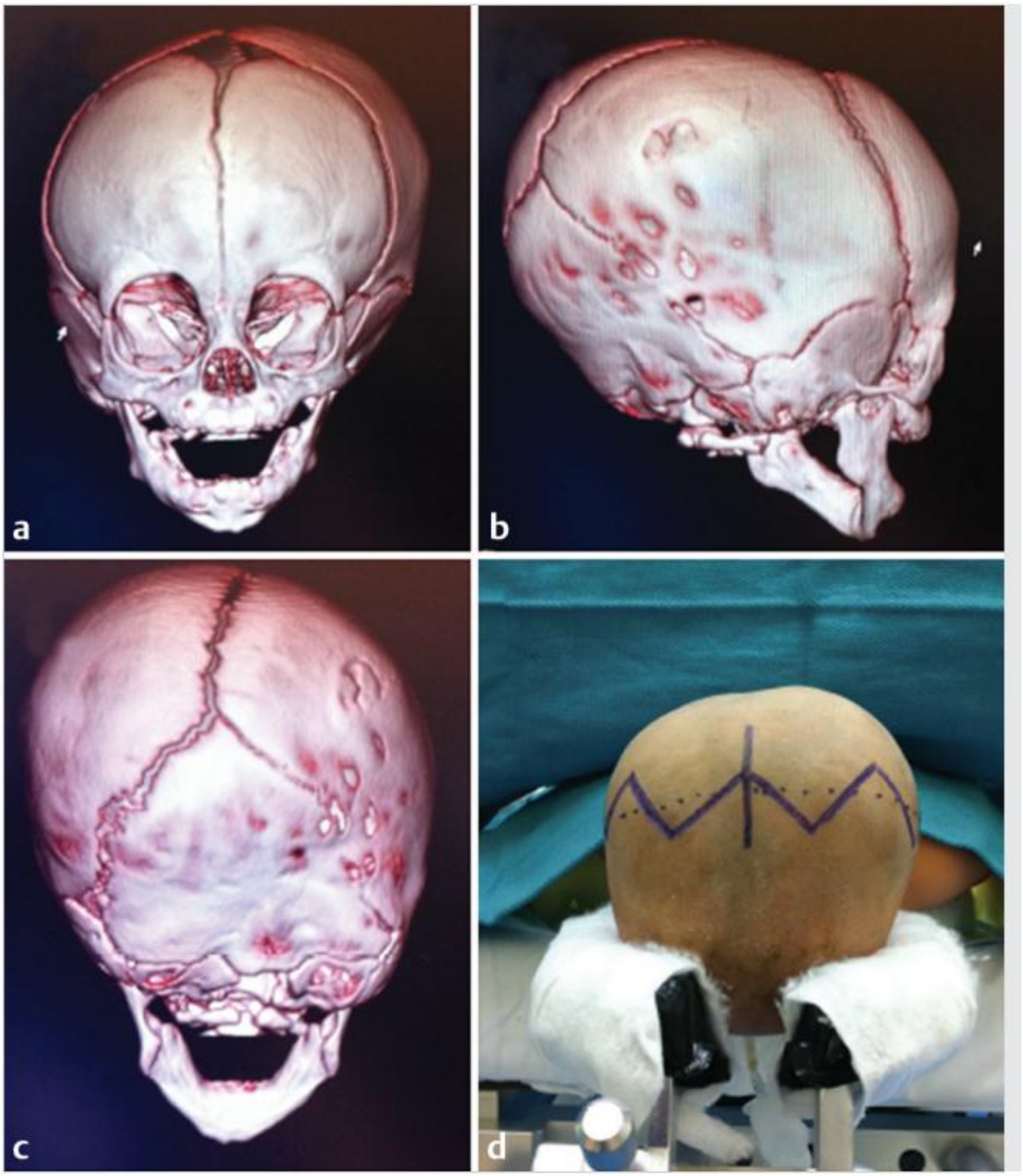
الشكل 3_2: مثال على طفل مصاب بتعظم الدروز الباكر الجبهي. (أ) درز أمامي متبارز مميز مع شكل جبهة مثلثي وتقارب مؤقين. (ب) التصوير المقطعي المحوسب ثلاثي الأبعاد لتعظم الدروز الباكر الجبهي. (ج) مراقبة ما بعد الجراحة لمدة ستة أشهر.

1.4 تعظم الدرز اللامي الباكر Lambdoid Craniosynostosis

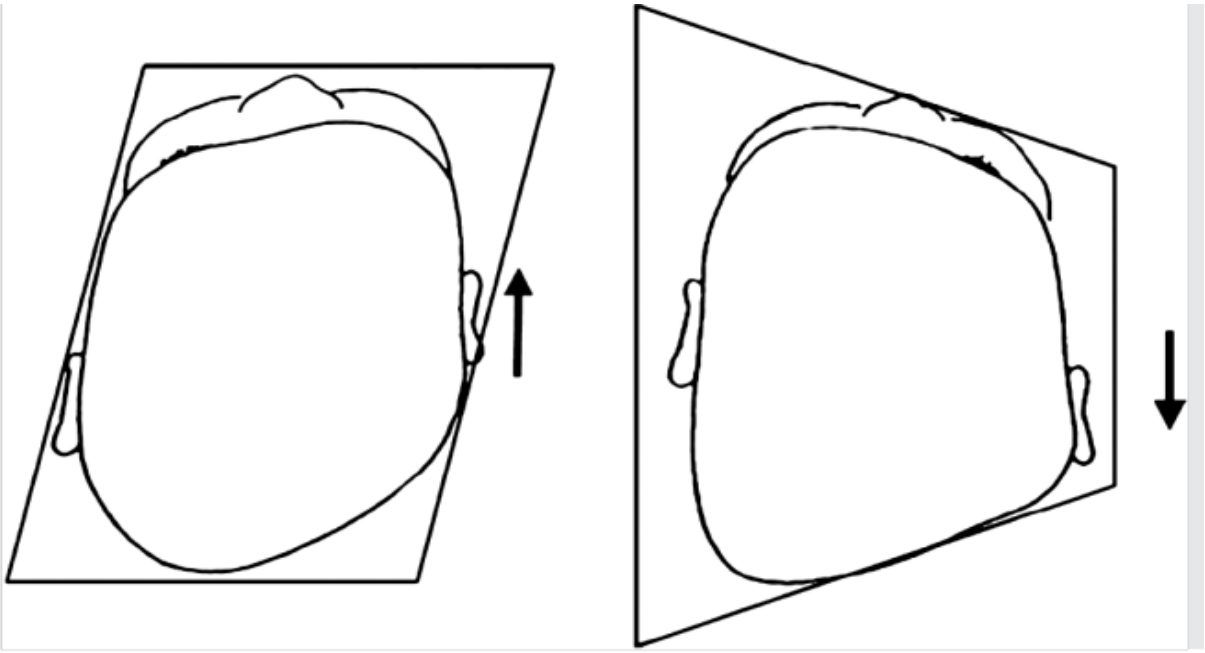
يقع الدرز اللامي بين العظم القذالي والعظم الجداري. إن تعظم الدرز اللامي الباكر نادر الحدوث، ويحدث بتواتر 1 / 200,000، وهو ما يقرب من 5 ٪ من جميع حالات تعظم الدروز الباكر(45) .

عندما يكون تعظم الدرز الباكر اللامي أحادي الجانب، فإنه يؤدي إلى تسطح القحف الخلفي، ويجب التمييز بين تسطح جانب واحد للرأس عن التسطح الوضعي، الذي يحدث بسبب تفضيل وضعية الرأس المستلقي إلى جانب واحد، تتقدم الأذن في الجهة الموافقة إلى الأمام بالنسبة للأذن المقابلة، وتكون الجبهة الموافقة بارزة.

في تعظم الدروز الباكر اللامي، هناك قيود على نمو قاعدة الجمجمة الجانبية، لذا تتراجع الأذن في الجهة الموافقة، وكذلك الجبهة إلى الخلف، بالنسبة إلى الجانب المقابل (الشكلان 4_2 و 5_2)، وهكذا، فإن الرأس الذي ينظر إليه من الأعلى يشبه متوازي الأضلاع في التسطح الوضعي، وشبه المنحرف في تعظم الدروز الباكر من جانب واحد(11) .



الشكل 4_2: مثال على طفل مصاب بتعظم الدروز الباكر اللامي. (أ – ب) CT مع تسطح القحف الخلفي بسبب الإغلاق المبكر لدرز lambdoid الأيمن. (ج) تجدر الإشارة إلى إصابة قاعدة القحف بأكملها. (د) وضع المريض وشق الجلد للتصحيح الثنائي لتسطح الرأس الخلفي



الشكل 5_2: رسم تخطيطي لشكل الرأس ومواضع الأذن في تسطح الرأس الوضعي (متوازي الأضلاع، الأذن المماثلة تتقدم إلى الأمام)، وتسطح الرأس الخلفي أحادي الجانب في تعظم الدروز الباكر اللامي (شبه المنحرف، الأذن المماثلة تتراجع إلى الخلف)

1.5 العلاج الجراحي

2.5.1 الاستطباب

عاملان رئيسيان يبرران الحاجة إلى الجراحة: الأول هو تصحيح تشوه الجمجمة لمنع العيوب النفسية الاجتماعية،33 والثاني هو الوقاية من الزيادة المحتملة في الضغط داخل القحف (46).

أظهرت الدراسات أن ما يصل إلى 30٪ من الأطفال، حتى مع تعظم الدروز الباكر أحادي الدرز فقط، يمكن أن يظهروا زيادة في الضغط داخل القحف (47–51)، كما هدفت العديد من الدراسات إلى فحص التطور العصبي المعرفي لدى الأطفال المصابين بتعظم الدروز الباكر أحادي الدرز؛ على وجه الخصوص، تم العثور على صعوبات في تعلم القراءة و/أو التهجئة على المدى الطويل، لدى الأطفال المصابين بتعظم الدروز الباكر، مقارنة بالأطفال الذين لا يعانون من تعظم الدروز الباكر (52).

هناك جدل حول ما إذا كانت العملية المبكرة يمكن أن تقلل من تطور هذا العجز (53).

2.5.2 توقيت الجراحة

الوقت الأمثل للعلاج الجراحي لتعظم الدروز الباكر مثير للجدل، في حين أن الأطفال الأكبر سناً يتحملون الجراحة بشكل أفضل من الناحية الديناميكية الدموية، فإن تصحيح التشوه وتجديد العظام يكون أفضل عند الأطفال الأصغر سناً.

الأطفال الأكبر سنا (> 6 أشهر) يتحملون فقدان الدم بشكل كبير، أفضل من الأطفال الأصغر سناً، ومع ذلك، عند الأطفال الذين تزيد أعمارهم عن 12 شهراً، قد تستغرق العملية وقتاً أطول، بسبب الحاجة لإعادة بناء العظام على نطاق أوسع، لتغطية عيوب العظام، والتي بدورها ترتبط بزيادة فقدان الدم (54).

يفضل معظم الجراحين إجراء عملية جراحية للأطفال المصابين بتعظم الدروز الباكر بين 3 و12 شهراً، وعلى وجه الخصوص، لتعظم الدرز السهمي بين 4 و6 أشهر من العمر، ولباقي الدروز بين 6 و12 شهراً ،42 يفترض أيضاً أن النمو المعرفي يكون أفضل إذا ما أجريت عملية جراحية للطفل قبل 12 شهراً من العمر (55).

يعتمد التوقيت أيضاً على التقنية الجراحية، حيث تجرى أحدث تقنيات التنظير الداخلي، خاصة مع تعظم الدرز السهمي، بين سن 1 و4 أشهر (56، 57).

2.5.3 الجراحة

وصفت العديد من التقنيات الجراحية، والفروق الدقيقة بينها، في الأدبيات البحثية. المبدأ العام هو السماح بالنمو الحر للجمجمة، عن طريق فتح، أو إزالة الدرز المغلق.

في تعظم الدروز الباكر السهمي، يجرى ما يسمى استئصال القحف الشريطي، حيث يزال الدرز السهمي المغلق (الشكلان 6_2، و7_2)، ومن الضروري لإعداد وتخطيط العملية وجود اليافوخ الأمامي أو الخلفي المفتوح.

يتم الكشف عن هذه اليوافيخ في بداية العملية، ثم، إجراء استئصال الدرز السهمي، الممتد من اليافوخ الأمامي (تقاطع الدرز السهمي والإكليلي والجبهي)، إلى اليافوخ الخلفي (تقاطع الدرز اللامي والسهمي). في وقت

لاحق، لتصحيح شكل الرأس المتطاول والضيق في الرأس الزورقي، يقطع العظم الجانبي في منطقة العظم الجداري والجبهي، هذا يسمح للقطر بين الجداريين بالزيادة، وشكل رأس للتطور.

لتقليل شكل الرأس المتطاول، والذي غالباً ما يرتبط بعظم قذالي مدبب، يعاد تشكيل العظم القذالي بوساطة بضع العظم المتعدد multiple osteotomies.

عادة ما يكون التثبيت بلويحات، أو خياطة ممتصة غير ضروري في تصحيح تعظم الدرز السهمي، حيث يمكن لعمليات القولبة الفزيولوجية أن تصحح شكل الرأس، نتيجة نمو الرأس الفزيولوجي السريع، بينما في الأطفال الأكبر سناً (> 12 شهراً)، بعد فترة نمو الرأس السريع، قد يكون التثبيت ضرورياً للحفاظ على شكل الرأس المصحح.

في تعظم الدروز الجبهي والإكليلي، يجرى تقديم أمامي جبهي– حجاجي في معظم المراكز (54) (الشكل 6_2)، لهذا الغرض، يتم إجراء حج قحف ثنائي الجبهي bifrontal craniotomy أولاً بعناية خاصة، لحماية الجيب السهمي العلوي.

توجد اختلافات لا حصر لها فيما يتعلق بالمدى الخلفي والجانبي لحج القحف، ثم يتبع ذلك إزالة كتلة الحواف العلوية والجانبية للحجاجين، هذا ويجب إجراء عمليات قطع العظم عند سقف الحجاج، والأنفي الغربالي، وفي الجانب عند منطقة الجناح الوتدي، لإزالة ما يسمى بالشريط الحجاجي orbital bandeau (الشكل 6_2 ب)، ثم، يعاد ربط كل من العظام، الجبهي و "الشريط الحجاجي" ، في وضع متقدم باستخدام ألواح ومسامير قابلة للامتصاص، ويتم ذلك عن طريق وضع حواف الحجاج الجانبية في وضع متقدم طبيعي، وبالتالي، تصحيح زاوية دخول الحجاج، ويصحح تشوه الجبهة، وهو إما الرأس المثلثي أو القصير، عن طريق إعادة تشكيل العظم الجبهي.

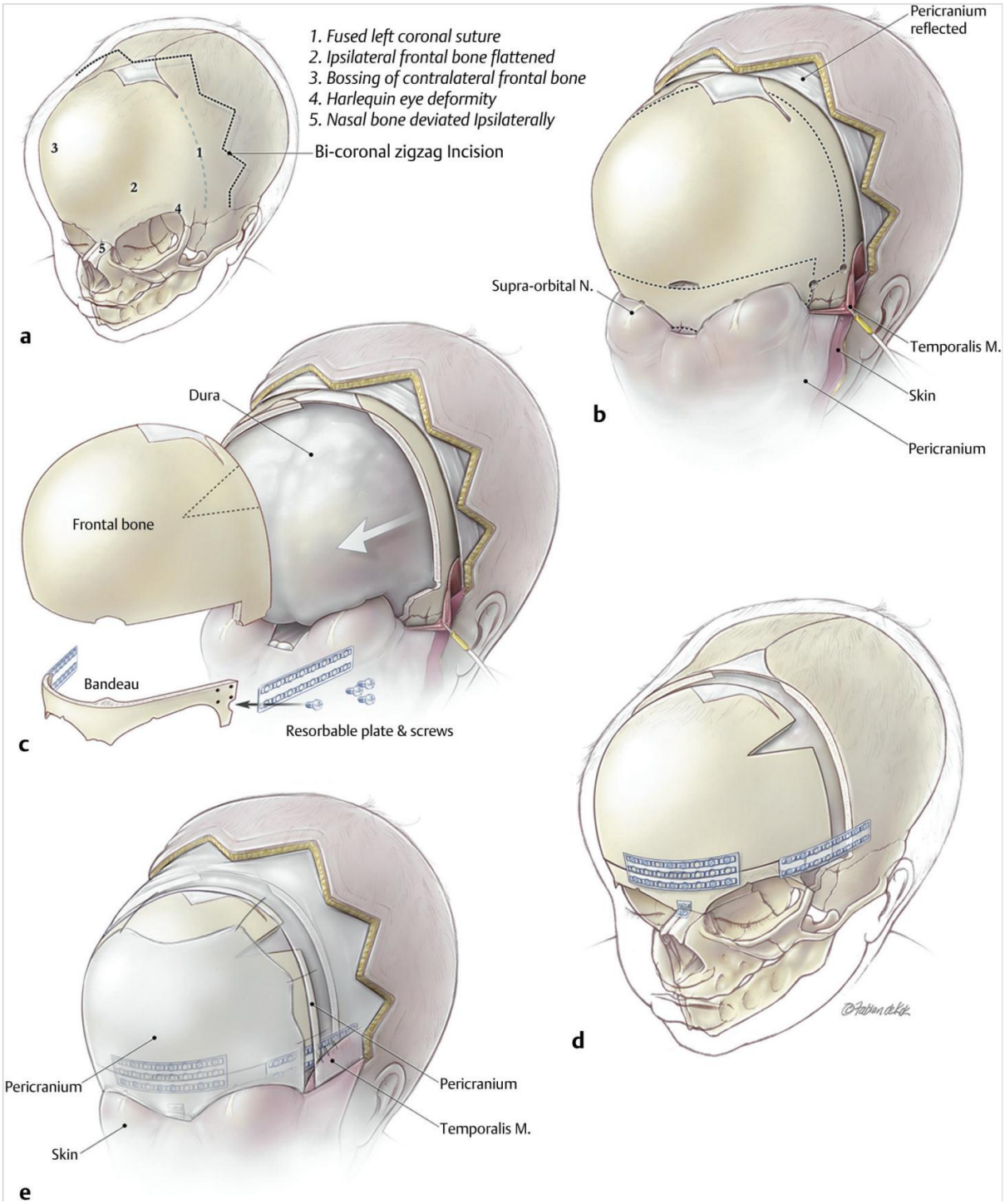
في تعظم الدرز اللامي، يجرى حج القحف القذالي مع تصحيح تسطح القحف الخلفي، ومرة أخرى، هناك اختلافات لا حصر لها بالنسبة للتصحيح أحادي أو ثنائي الجانب، ولتبادل الصفيحة القذالية المصابة مع غير المتأثرة، ودوران الصفائح العظمية.

في تقنيات التنظير الداخلي، يتم التصحيح في المقام الأول من خلال شقوق صغيرة في منطقة الدرز المغلق. تحت الرؤية بالمنظار، يجرى تهيئة لتحت السمحاق بمنطقة الدرز، تليها استئصال الدرز synostectomy، ثم، يخضع الأطفال للعلاج بالخوذة، لنمذجة شكل الرأس لمدة 7 إلى 12 شهراً، كما هو الحال مع التسطح الوضعي، بالإضافة إلى ذلك، فإن متوسط الإقامة في المستشفى هو 3 إلى 5 أيام للتقنية المفتوحة، ويوم إلى يومين بطريقة التنظير الداخلي.

المضاعفات الأكثر شيوعاً هي فقدان الدم، الذي يتطلب نقل الدم، لذا، فالإرقاء الدقيق في كل خطوة من العملية أمر ضروري، خاصة في جراحة التقدم الجبهي الحجاجي الأكثر تعقيداً، في جراحة الدرزين الإكليلي والجبهي، ولكن، باستخدام تقنية قياسية وبوجود فريق متمرس، يمكن أن يقتصر فقدان الدم على متوسط 120 مل، ومع ذلك، غالبا ما يشار إلى فقدان الدم بحوالي 250 مل، وهو ما يعادل ثلث إلى ربع إجمالي حجم الدم لدى الطفل (57).

هذا ويرتبط مقدار فقدان الدم بتوقيت العملية، وعمر المريض (57)، وتشمل المخاطر الجراحية الأخرى الصمة الهوائية أثناء العملية، والتي، مع ذلك، يمكن التحكم فيها جيداً بالتخدير الحديث، ووضعية المريض المضبوطة، والتقنيات الجراحية القياسية.

المضاعفات الأخرى التي يمكن تجنبها مع التخدير الحديث هي الوقاية من انخفاض حرارة الجسم، علاوة على ذلك، يمكن تقليل خطر الإنتان عن طريق الصادات الوقائية حول الجراحة (58).



الشكل 6_2: (أ – هـ) رسم توضيحي للتقنية الجراحية من أجل (أ) التقدم الجبهي الحجاجي مع حج القحف الجبهي وإزالة الشريط الحجاجي. (ب، ج) بعد إعادة البناء، يتم إجراء إعادة بناء بألواح ومسامير قابلة للامتصاص. (مستنسخة بإذن من جوزمان وآخرين(54))

2.5.4 النتائج

معدل الوفيات الآن أقل من 1٪، ومعدل المراضة حوالي 5٪، وترجع المراضة بشكل خاص إلى الإنتان، والذي تفيد التقارير بأنه يتراوح بين 1 و10٪ (59)، ويزداد الخطر في عمليات الإعادة، أو تصحيح المتلازمات المعقدة.

الأمر نفسه ينطبق على خطر إصابة السحايا، وتشكل ناسور دماغي شوكي، والذي يحدث أيضاً بشكل خاص في عمليات إعادة الجراحة، وغالباً ما يلاحظ ارتفاع الحرارة بعد العملية الجراحية في اليوم 2 إلى 3، ولكن نادراً ما يرتبط بالإنتان (19، 59).

يعتمد التصحيح الجيد في جراحة تعظم الدروز الباكر على عوامل متعددة، وعامل مهم في هذا الساق هو العمر عند التصحيح. لا يختلف نمو الرأس بعد تصحيح تعظم الدروز الباكر عن النمو الطبيعي، وبالتالي تجري عملية إعادة تشكيل كبيرة بعد العملية.

بشكل عام، يوصى بالتصحيح خلال السنة الأولى من العمر (60)، حيث تكون التصحيحات بعد السنة الأولى من العمر أكثر تعقيداً، لأن إعادة البناء الطبيعية محدودة، وتقل القدرة على نمو العظام، خاصة في تصحيح الرأس المثلثي، وتعظم الدروز الباكر الإكليلي، لذا يبدو أن التوقيت مهم.

أظهرت أعلى معدلات نكس للعمليات المجراة قبل 6 أشهر من العمر، وبعد 12 شهراً من العمر (61)، في حين أن العمليات ذات النتائج الأفضل، كانت لدى المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 6 و12 شهراً (15)، ومن المتوقع أنه بعد العملية الأولى يمكن الوصول إلى تصحيح جيد للتشوه لدى أكثر من 90٪ من المرضى (19).

2.6 التطورات الحديثة في تعظم الدروز القحفية الباكر

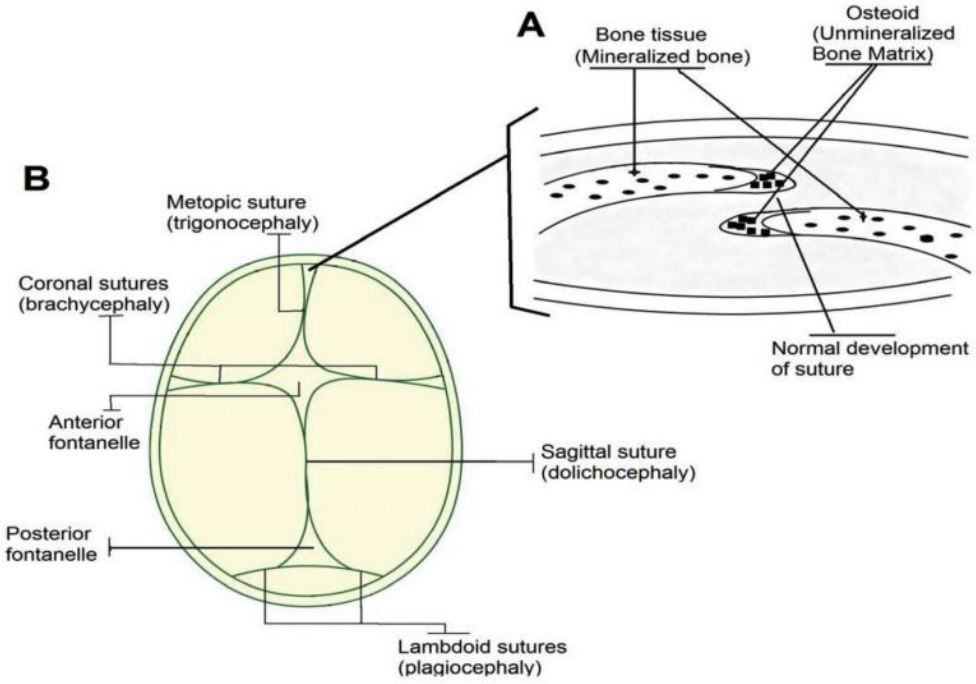
2.6.1 التطور الجنيني للدروز القحفية

تتكون الدروز القحفية من أنسجة ليفية، وتقع بين عظام الجمجمة (37، 62)، وتمتاز بالمرونة، وتؤدي هذه الميزة إلى عمليتين تطوريتين رئيسيتين: تسهيل الولادة من خلال قناة الولادة عن طريق تشوه الجمجمة المؤقت، وتوسع قبو الجمجمة أثناء نمو الدماغ (63).

تبدأ عملية النمو الجيني الشكلي هذه في مرحلة جنينية مبكرة (الأسبوع العشرين)، وتنتهي خلال مرحلة البلوغ (60).

ينقسم القحف إلى قسمين: القحف العصبي الذي يحمي الدماغ، والقحف الحشوي الذي يشكل الهيكل العظمي للوجه، والذي يحدث من خلال تكوين العظام داخل الغشاء (IM)، وداخل الغضروف (EC)، على التوالي.

أثناء تطور قبو الجمجمة، يبدأ التعظم داخل الغشاء من تكثف خلايا اللحمة المتوسطة غير المتمايزة، ويحيط بالدروز، في البداية، بعد بدء التكثف، تبدأ الخلايا في التكاثر من مراكز التعظم (64)، ويؤدي تكثف وتمايز اللحمة المتوسطة إلى تكاثر الخلايا الغضروفية وتمايزها.



الشكل 7_2: (أ) منظر مكبر لمنطقة الدرز وعمليات التخلق الطبيعية. ب: المنظر الإكليلي لأنواع الدوز القحفية. بإذن من مطبعة جامعة أكسفورد.

2.6.2 علم فوق الجينات لتعظم الدروز الباكر

يعرف علم فوق الجينات بأنه التوريث مع أو بدون تغيرات مؤقتة في التعبير الجيني، دون أي تغييرات في تسلسل الحمض النووي (65)، يمكن تصنيف التعديلات فوق الجينية مثل مثيلة الحمض النووي لثنائي نيوكليوتيدات CpG، وتعديلات الهستون (الأستلة أو إزالة الأستلة)، وتحديد موضع النيوكليوسوم، والإسكات القائم على الحمض النووي الريبي RNA، والتي تمت مراجعتها بشكل شامل من قبل العديد من الباحثين (66).

التعديلات فوق الجينية لها أهمية كبيرة للتطور الطبيعي، والعمليات البيولوجية، وهذه التعديلات هي المنظم الرئيسي للعديد من العمليات الخلوية، مثل تعبير الجينات، والحمض النووي الريبي الدقيق (miRNA)، والتمايز الخلوي، والتطور الجنيني. من الأهمية بمكان وضع إشارة على العلامات فوق الجينية، مثل المثيلة أو الأستلة، في الموقع الجينومي الصحيح، وفي الوقت المناسب، وإلا، فقد تحدث العديد من الأمراض، مثل السرطان وتعظم الدروز الباكر، كنتيجة لهذه الاختلالات في التعديلات فوق الجينية (66، 67).

بات من المعروف الآن أن هذه المواقع فوق الجينية قابلة للتعديل بسبب الظروف البيئية، والمنتجات مثل المكونات الغذائية، والمواد الكيميائية، والملوثات، من خلال التأثير على نشاط الإنزيمات المعدلة، بالإضافة إلى ذلك، أظهرت الدراسات الحديثة أن تقدم عمر الأم، أو الأب، قد يؤدي أيضاً إلى تشوهات مثيلة الحمض النووي في البويضة والحيوانات المنوية (68).

في تطور تعظم الدروز الباكر، لا تلعب العوامل الوراثية فحسب، بل العوامل فوق الجينية أيضاً أدواراً مهمة، وتنقسم بشكل أساسي إلى مجموعتين فرعيتين: القوى الميكانيكية، والعوامل البيئية الخارجية. بالإضافة إلى ذلك، يشار إلى الانضغاط داخل الرحم الناجم عن الحمل المتعدد، وارتفاع الوزن عند الولادة، وقلة السائل السلوي، كمؤثرات على تعظم الدروز الباكر الناجم عن أنماط التعبير الجيني في مسارات إشارات محددة.

في العام 2017، أظهرت دراسة نشرت من قبل Barreto وزملاؤه (69) أن آليات الإشارة في الدروز المتعظمة باكراً تختلف عن تلك الخاصة بالدروز الطبيعية المفتوحة، وسلطت هذه الدراسة الضوء على آثار البيئة غير الطبيعية خارج الخلية على العوامل فوق الجينية، التي قد تكون من أسباب تكون العظم المبكر، وتعظم الدروز.

أظهرت دراسات التوائم، وخاصة التوائم أحادية الزيجوت كمصادر بيولوجية قيمة، تأثيرات العوامل البيئية، على الرغم من أن معظم العوامل البيئية في الرحم هي نفسها بالنسبة للولادات المتعددة والمختلفة، إلا أن بعض القيود الجسدية لرأس الجنين مثل تحدد النمو داخل الرحم، قد تكون السبب في اندماج الدروز المبكر. ومع ذلك، لاحظت دراسة حديثة للتوائم المتطابقة وجود عدم توافق هيكلي في تعظم الدروز الباكر الإكليلي، قد يكون هذا بسبب الاختلافات أثناء الاستقرار في الرحم، والتعرض لشدات الضغط المختلفة (70).

في عام 2003، أظهر بورك وآخرون في نماذج الفئران أنه بوجود تحريض الشد، زاد مستوى التعبير الجيني Tbx2 في الدروز القحفية، مما أدى إلى تغيير تكوين العظام، في حين انخفض التعبير الجيني لمعقد Cx43، تشير هاتان الدراستان إلى أنه نتيجة للولادات المتعددة، قد تلعب القيود داخل الرحم دوراً في التسبب في تعظم الدروز غير المتلازمي، من خلال تغييرات التعبير الجيني التي تسببها الشدة. قد يكون النمو المفرط للعظام من مطرق العظام غير المعدني، أو التوقف المبكر لنمو الدماغ، هو سبب اندماج الدروز المبكر، مما قد يؤدي إلى تشوهات مورفولوجية وفزيولوجية ووظيفية، مثل تعظم دروز الباكر (71).

يمكن أن تحفز العديد من العوامل الأمومية تعظم الدروز الباكر خلال المرحلة الجنينية من فترة ما قبل الولادة، بعض هذه العوامل المرتبطة بتعظم الدروز الباكر يمكن أن تكون فيتامين د، وفرط نشاط الغدة الدرقية، وتدخين السجائر أثناء الحمل، والتعرض للمواد الماسخة، مثل أحماض الريتينويك، والفينيتوين، والفلوكونازول المضاد للفطريات، على سبيل المثال، تبين في المختبر أن زيادة مستوى حمض الريتينويك يعزز التمايز العظمي في خلايا اللحمة المتوسطة، المشتقة من الدروز، عن طريق زيادة تعبير BMP (31، 72–75).

في السنوات الأخيرة، إلى جانب تأثيرات الجانب الأمومي، بينت دراسة جديدة أن عمر الأب يرتبط أيضاً بزيادة خطر الإصابة بالتشوهات القحفية الوجهية الخلقية، وغيرها من الاضطرابات، ونظرا للزيادة في معدل الطفرات الجديدة المرتبطة بالشيخوخة في الحيوانات المنوية، فإن المتقدمين بالعمر أكبر عرضة للإصابة بالعديد من الاضطرابات أحادية الجين، ويطلق على هذا الوضع اضطرابات تأثير عمر الأب (PAE) (76)، وقد أسفرت هذه النتائج عن فرضية الانتقاء الأناني للحيوانات المنوية، التي اقترحت لفهم آلية الانتقاء التناسلي.

واحدة من أكثر النتائج إقناعاً، التي تم الحصول عليها من الدراسات حول فهم PAE من دراسة ماهر وآخرون في عام 2016، فبعد عزل الطفرات المسببة للأمراض مباشرة من الخصيتين البشريتين الطبيعيتين، استطاعوا دراسات الطفرات الجديدة وتفسير فرضية الانتقاء الأناني للحيوانات المنوية (76).

عامل محتمل آخر في تطور تعظم الدروز الباكر هو نقص المعلومات في مجال جزيئات الحمض النووي الريبي الصغيرة غير المشفرة التي تسمى miRNAs. استناداً إلى الدراسات التي أجريت على مسارات الإشارات الجزيئية المعروفة، وجد أن العديد من miRNAs مرتبطة بتنظيم تمايز تعظم الدروز، كما اقترحت بعض الدراسات أن بعض miRNAs مثل Mir–133b تلعب دوراً خاصاً في مسار إشارات FGF، والذي قد ينظم أيضاً تكوين دروز الجمجمة (77).

في الختام، كاضطراب متعدد العوامل وغير متجانس سريرياً، يجب تقييم تعظم الدروز الباكر من قبل خبراء متعددي التخصصات، وأصبح اليوم الاختبار الجيني الجزيئي، بالإضافة إلى التقييم السريري، الخطوة الرئيسية للاستشارة الوراثية، وحتى نصل لفهم الآليات الأساسية لتعظم الدروز الباكر بشكل كامل، وتقديم المشورة الوراثية المناسبة، يجب معالجة كل من السمات التشخيصية السريرية والجزيئية للحالة.

الباب الثاني

منهجية البحث

وإجراءاته

الفصل الثالث: منهج البحث

3.1 السؤال البحثي

أي عمر هو الأمثل للتداخل الجراحي، وتقييم التطور الروحي الحركي عند الطفل، وتدبير الاختلاطات القريبة والبعيدة.

3.2 الفرضية البحثية

فرضية العدم: لا يوجد فرق في النتائج الجراحية، وحدوث الاختلاطات، ولا التطور الروحي الحركي عند الطفل، باختلاف عمر التداخل الجراحي.

الفرضية البديلة: يوجد فرق في النتائج الجراحية، وحدوث الاختلاطات، ودرجة التطور الروحي الحركي عند الطفل، باختلاف عمر التداخل الجراحي.

3.3 تصميم البحث

ستجرى دراسة حشدية استعادية، تتضمن جميع المرضى المقبولين في شعبة الجراحة ، في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، والخاضعين لعملية إصلاح تعظم دروز باكر، في الفترة بين2021/1/1 و2023/1/31، والموافقين على بروتوكول العلاج، بعد التأكد من تحقيقهم معايير الإدخال والاستبعاد.

3.4 منهجية البحث

المواد والطرائق:

- **مكان الدراسة:**

شعبة الجراحة ، في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، الجمهورية العربية السورية.

- **مدة الدراسة:**

2021/1/1 و 2023/1/31

- **تصميم الدراسة**

دراسة حشدية استعادية A retrospective cohort srudy

- **حجم العينة**

بحسب تقييم سابق مقبول لدقّة المتوسطّات، وذلك حسب مجال ثقة 95 %، وانحراف معياري 20% على طرفي المتوسّط المقدّر لكل من المتغيّرات: العمر– الجنس – نوع الدرز المتعظم– عدد الدروز المتعظمة– عمر الطفل عند التداخل الجراحي– الاختلاطات القريبة\ البعيدة– زمن الإقامة في المشفى– الوفيات بعد الجراحة– التطور الروحي الحركي بعد الجراحة بشهر\ 3 أشهر\ 6 أشهر.

حسب حجم العيّنة المقبول باستخدام برنامج G*Power إصدار 3.1، وخلُص ب 50 مريضاً، اعتبرت قيمة مستوى الدلالة (p=0.05) لحساب الفروق بين المجموعات الفرعية كقيمة مفيدة إحصائيّاً.

3.5 معايير القبول

1. كلا الجنسين.
2. العمر بين شهر وسنتين .
3. جميع أنواع التعظم الباكر للدروز المثبت.
4. عدم إجراء أية جراحة سابقة لإصلاح الدروز.

3.6 معايير الاستبعاد

1. الإنتان الموضعي.
2. مرضى تعظم الدروز في سياق متلازمات.
3. المرضى فوق عمر سنتين.

الباب الثاني– منهجية البحث وإجراءاته

4. المرضى الذين رفض ذويهم الدخول بالدراسة بعد اطلاعهم المسبق على الدراسة.
5. المرضى الذين لم يكن بالإمكان جمع جميع بياناتهم اللازمة لهذه الدراسة.
6. المرضى الذين يشك بأن تسطح القحف لديهم وضعي.

3.7 المنهجية المتبعة (خطة البحث)

- يتضمن البحث العودة لأضابير المرضى، الذين خضعوا للعلاج الجراحي في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وسيقيم كل مريض حسب نوع الدرز المتعظم، الفحوص الدموية، والشعاعية، والسوابق المرضية، وبعدها، سيفرز المرضى وفقاً لإصاباتهم، لانتقاء المرضى الذين يحققون معايير الدخول بالدراسة.
- سينشأ لكل مريض ملف خاص بالدراسة ذو رقم خاص بالمشارك، يدون فيه المعلومات التالية: الاسم الكامل، والعمر، والمعلومات التي تمكن من التواصل مع ذويه؛ كالعنوان ورقم الهاتف، والقصة المفصلة حول الحالة المرضية، والسوابق المرضية والدوائية والجراحية والتحسسية، التي قد تؤثر على التداخل الجراحي.
- ستؤخذ موافقة ذوي المريض للدخول في الدراسة، مع التعهد بالحفاظ على السرية التامة للمعلومات، الخاصة به، والموجودة في ملفه الخاص، ضمن أرشيف شعبة الجراحة العصبية.
- ستقيم نتائج الجراحة وفق تصنيف Whitaker (الجدول 1_4) (78)، وذلك بمتابعة لمدة 6 أشهر.
- ستدرس نسب الشفاء، والاختلاطات المرافقة، وزمن الإقامة في المستشفى، والتكلفة الاجمالية، وتقييم التطور الروحي الحركي للمرضى.
- سيتابع المرضى خارج المستشفى، من خلال مراجعاتهم، والتواصل معهم، ثم ملء استبيان خاص بكل مريض، بناء على المعلومات التي حصلنا عليها.

الجدول 1_4: تصنيف WHITAKER لنتائج جراحة تعظم الدروز الباكر

I	لا حاجة لجراحة مراجعة، أو جراحة تصحيحية ثانية، والنتائج الجراحية ممتازة.
II	من المرغوب إجراء تصحيح للنسيج الرخو، وتعديلات طفيفة على حدود العظام، ولكنها ليست ضرورية، والنتائج الجراحية جيدة.
III	من الضروري إجراء خزوع عظمية بديلة، أو طعوم عظمية لتصحيح التشوه المتبقي، والنتائج الجراحية مقبولة.
IV	من الضروري إجراء جراحة ثانية كبرى، ضعفي الجراحة الأولى أو أكثر، والنتائج الجراحية سيئة.

3.8 الأجهزة المستعملة في البحث

المعدات التخديرية والجراحية المستهلكة روتينياً في جراحة التعظم الباكر للدروز، والمتوفرة في شعبة الجراحة، في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، من دون وجود أية تكلفة إضافية.

3.9 أخلاقيات البحث

ستؤخذ موافقة ذوي المريض على الدخول في الدراسة قبل القيام بأي إجراء، بعد إعلامه بكافة المعلومات الضرورية عن الوسائل العلاجية الممكنة، والتأثيرات الجانبية المتوقعة، والإجابة عن كافة تساؤلاته بوضوح، وإعلامه بإمكانية الخروج من الدراسة متى شاء، وأنّه لن يترتب عليه أيّة تكاليف، وأنّ معلومات الطفل الشخصية ستبقى سرية تماماً، وذلك عبر موافقة مستنيرة ستوقع من قبل ذوي المريض والباحث.

3.10 جمع البيانات وتحليلها

- ستجمع البيانات على استبانة خاصة لكل مشارك، وستدخل على برنامج **Microsoft Excel 365**، ومن ثمَّ تصدر لإجراء التحليل الإحصائي إلى برنامج **IBM SPSS** النسخة 26.
- بالنسبة للصفات الديموغرافية، سيتم تلخيصها باستخدام المتوسّط والانحراف المعياري للمتغيّرات المستمرّة، مع تمثيلها بيانياً بوساطة مخطط المنسج والأعمدة، أو بنسبة مئوية % للمتغيرات الكيفية، مع عرضها ضمن الجداول التكرارية.

- سيطبق اختبار **Independent–Samples T test** أو اختبار **Mann Whitney U test** في اختبار العلاقة بين المتغيرات الكمية، ذات التوزع الطبيعي، وغير الطبيعي، على الترتيب، واختبار كاي مربع **Chi square**، و**Fisher's exact test** للمتغيرات الكيفية، واختبار **Mann Whitney U test** في اختبار العلاقة بين المتغيرات الترتيبية.
- سيطبق اختبار **ANOVA for repeated measures** لاختبار العلاقة بين فترات المتابعة المحددة فيما يخص التطور الروحي الحركي.
- وسيعتمد في دراستنا لتقدير الفروقات الإحصائية مستوى 0،05 من الأهمية، وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات.
- وهكذا، فمن أجل أي قيمة ل **P–Value** أعلى من 0.05، سيعتبر الفرق المشاهد محض الصدفة، أو بتعبير أدق، غير مهم إحصائياً، والعكس بالعكس، فإذا كانت قيمة ال **P–Value** أقل من 0.05، لا يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة، بل هو فرق حقيقي يمكن عزوه للخاصة المدروسة (أي أنه مهم إحصائياً).

الباب الثالث

نتائج البحث

ومناقشته

الفصل الرابع: نتائج البحث والدراسة الإحصائية

ستقارن الفروق في النتائج الجراحية، وحدوث الاختلاطات، ودرجة التطور الروحي الحركي عند الطفل، باختلاف عمر التداخل الجراحي.

4.1 توصيف مرضى الدراسة

قيّمنا أهلية 70 مريضاً للدخول في الدراسة، استبعد منهم 20 مريضاً (5 مرضى لديهم تعظم دروز في سياق متلازمي، و8 مرضى فقدوا للمتابعة أو لم تكن سجلاتهم كاملة، و7 مرضى رفض ذويهم المشاركة، بعد إطلاعهم على الموافقة المستنيرة)، وبقي بذلك 50 مريضاً، توزعوا بين مجموعتي الدراسة بالصورة التالية (22 مريضاً أجريت لهم الجراحة بعمر أصغر أو يساوي 6 أشهر، و28 مريضاً أجريت لهم الجراحة بعمر أكبر من 6 أشهر)، وأدخلوا في التحليل الإحصائي النهائي للدراسة، أجري التحليل الإحصائي حسب البروتوكول per– protocol analysis، وفي حال فقد متابعة للمرضى loss to follow–up في متابعة الشهر الثالث أو السادس، اتبعنا أسلوب تكرار آخر قيمة متوفرة.

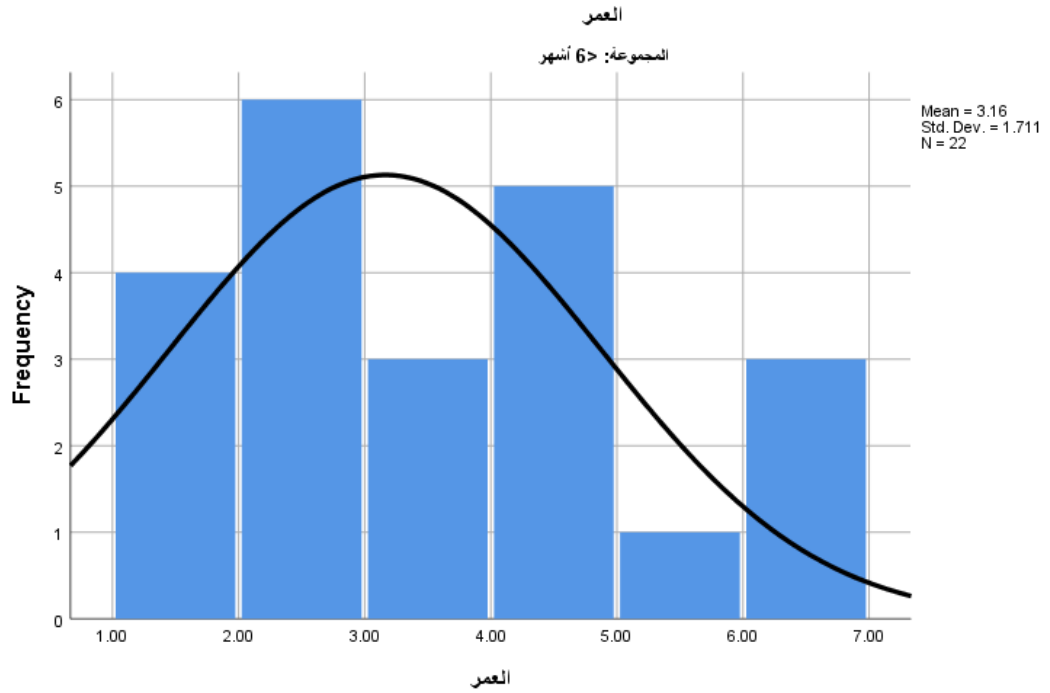
4.2 دراسة توزع العينة حسب العمر عند التداخل الجراحي

قسنا العمر حسب متغير كمي مستمر بالشهر، ووجدنا:

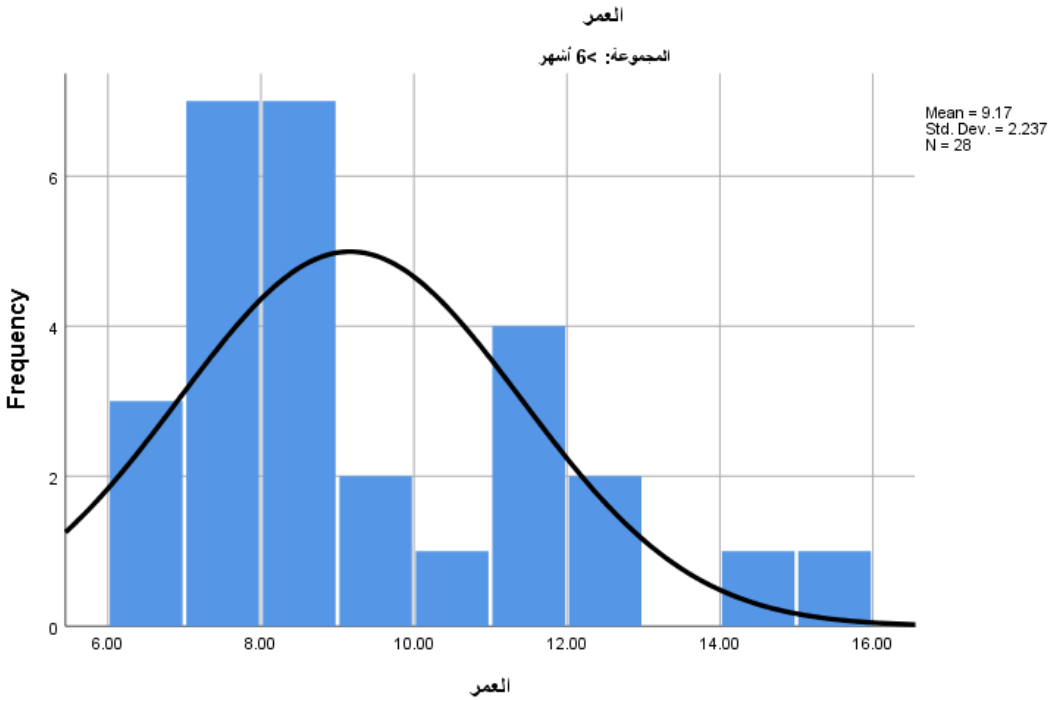
مجموعة العمر≤ 6 أشهر: (22 مريضاً)، المتوسط الحسابي لعمر المرضى 3.16 شهراً، والانحراف المعياري يساوي ± 1.71.

مجموعة العمر> 6 أشهر: (28 مريضاً)، المتوسط الحسابي لعمر المرضى 9.16 شهراً، والانحراف المعياري يساوي ± 2.23.

لدراسة كون التوزع يتبع منحنى التوزع الطبيعي، طبقنا اختبار Shapiro Wilk، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <p= 0.31؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، التوزع العمري يتبع المنحنى الطبيعي في مجموعتي الدراسة، وسنستخدم الاختبارات المعلمية Parametric tests لدراسة العمر.



الشكل 1_4: مخطط المنسج التكراري لتوزع العمر في مجموعة العمر≥ 6 أشهر



الشكل 1_4: مخطط المنسج التكراري لتوزع العمر في مجموعة العمر6 > أشهر

طبق اختبار Independent–samples t Test، لدراسة وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 >0.000 =p، وأصغر حتى من 0.001؛ أي قيمة مهمة إحصائياً، وعليه، وعليه، نرفض فرضية العدم H0، ونقبل الفرضية البديلة H1، ونستنتج وجود فرق مهم إحصائياً في التوزع العمري بين مجموعتي الدراسة.

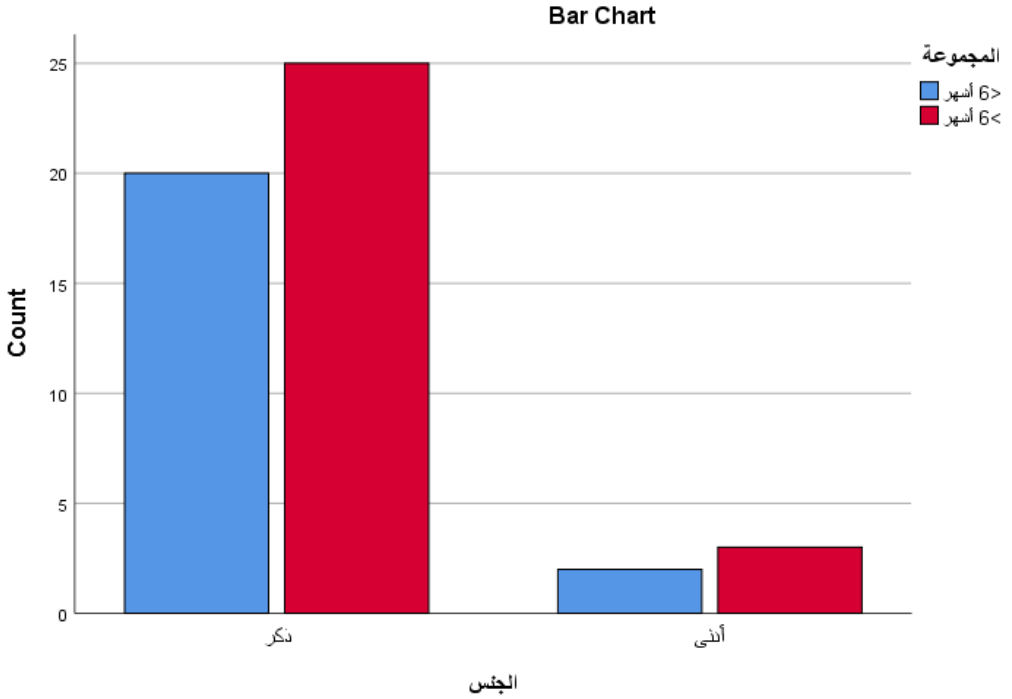
4.3 توزع العينة حسب الجنس

قسنا جنس المرضى حسب متغير اسمي ثنائي (ذكر/ أنثى)، وجدنا النتائج التالية:

مجموعة العمر≤ 6 أشهر: 20 طفلاً، ما نسبته (90.9%) من مرضى العينة ذكور، وطفلتين، ما نسبته (9.1%) إناث، بنسبة ذكور/ إناث= 10.

مجموعة العمر> 6 أشهر: 25 طفلاً، ما نسبته (89.3%) من مرضى العينة ذكور، و3 طفلات، ما نسبته (10.7%) من مرضى العينة إناث، بنسبة ذكور/ إناث= 8.3.

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعتين بالنسبة للتوزع الجنسي، طبقنا اختبار Fisher's exact ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <1.0=p؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض عدم وجود فارق بين المجموعتين فيما يخص التوزع الجنسي.



الشكل 3_4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب الجنس في مجموعتي الدراسة

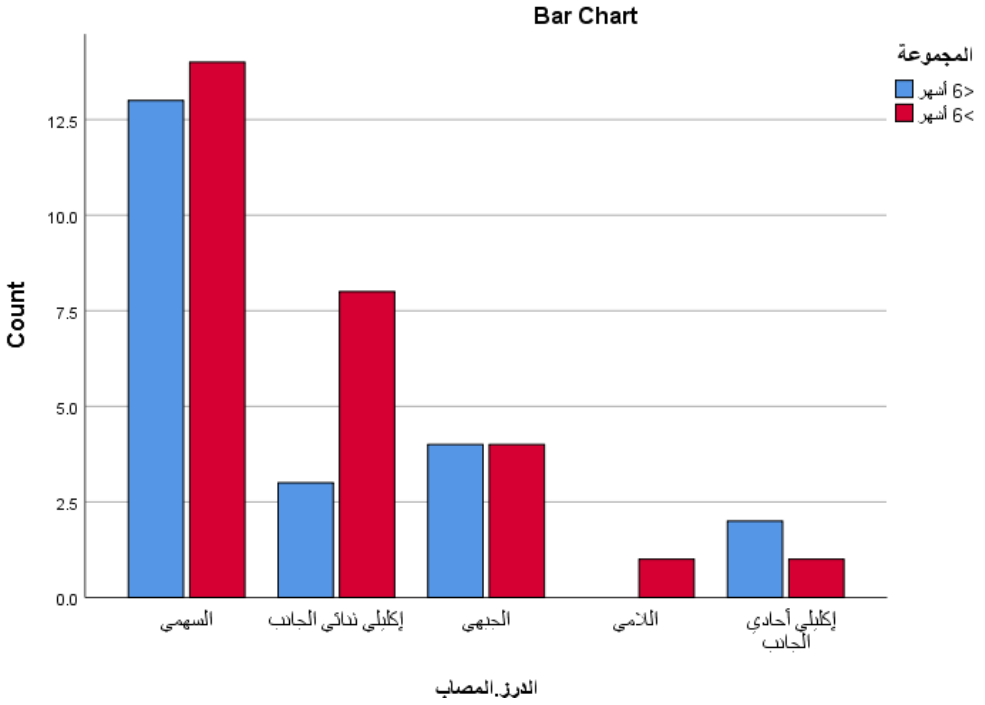
4.4 توزع المرضى حسب نوع الدرز المصاب

قسنا نوع الدرز المصاب بالتعظم الباكر حسب متغير اسمي (السهمي الإكليلي ثنائي الجانب/ الإكليلي أحادي الجانب/ الجبهي/اللامي)، ووجدنا النتائج التالية:

مجموعة العمر≤ 6 أشهر: 13 مريضاً، ما نسبته (59.1%) من مرضى العينة لديهم تعظم مبكر بالدرز السهمي، و4 مرضى، ما نسبته (18.2%) لديهم تعظم مبكر بالدرز الإكليلي ثنائي الجانب، و3 مرضى، ما نسبته (13.6%) لديهم تعظم مبكر بالدرز الجبهي، ومريضين، ما نسبته (9.1%) لديهم تعظم مبكر بالدرز الإكليلي أحادي الجانب.

مجموعة العمر> 6 أشهر: 14 مريضاً، ما نسبته (50%) من مرضى العينة لديهم تعظم مبكر بالدرز السهمي، و8 مرضى، ما نسبته (28.6%) لديهم تعظم مبكر بالدرز الإكليلي ثنائي الجانب، و4 مرضى، ما نسبته (14.3%) لديهم تعظم مبكر بالدرز الجبهي، ومريض، ما نسبته (3.6%) لديه تعظم مبكر بالدرز الإكليلي أحادي الجانب، ومثله للدرز اللامي.

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعتين بالنسبة لنوع الدرز المصاب، طبقنا اختبار Chi-square nominal-by-nominal ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <p=0.36؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض عدم وجود فرق بين المجموعتين فيما يخص لنوع الدرز المصاب.



الشكل 4-4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب نوع الدرز المصاب في مجموعتي الدراسة

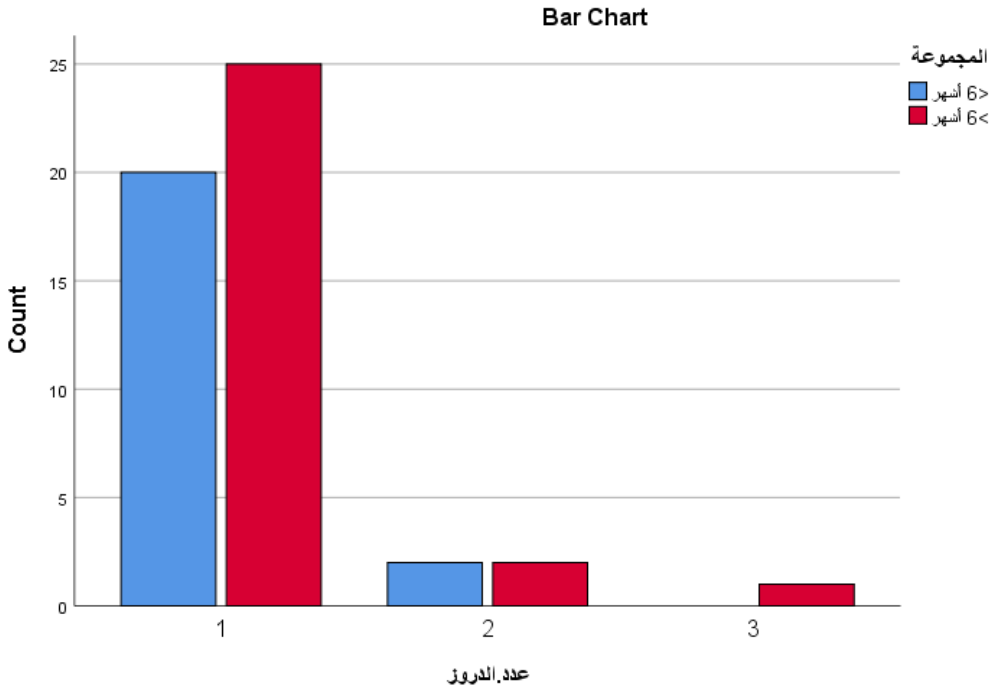
4.5 توزع المرضى حسب عدد الدروز المصابة

قسنا عدد الدروز المصابة بالتعظم الباكر حسب متغير كمي ترتيبي، ووجدنا النتائج التالية:

مجموعة العمر≥ 6 أشهر: 20 طفلاً، ما نسبته (90.9%) من مرضى العينة لديهم درز واحد متعظم، وطفلين، ما نسبته (9.1%)، لديهم تعظم مبكر بدرزين.

مجموعة العمر> 6 أشهر: 25 طفلاً، ما نسبته (89.3%) من مرضى العينة لديهم درز واحد متعظم، وطفلين، ما نسبته (7.1%)، لديهم تعظم مبكر بدرزين، وطفل (3.6%)، لديه تعظم مبكر بثلاث دروز.

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعتين بالنسبة لنوع الدرز المصاب، طبقنا اختبار Chi–square nominal–by–nominal ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <p=0.74؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض عدم وجود فرق بين المجموعتين فيما يخص عدد الدروز المصابة.



الشكل 5–4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب عدد الدروز المصابة في مجموعتي الدراسة

الجدول 1_4: الصفات الديموغرافية والسريرية القاعدية لمجموعتي الدراسة

		العمر≤ 6 أشهر (22 مريض)	العمر> 6 أشهر (28 مريض)	قيمة P
العمر (شهر)		3.16 ±*1.71	9.16 ±*2.23	**0.000[1]
المجال		6.00 -1.00	15.00 -6.80	
جنس المرضى (عدد المرضى%)	ذكر	20 (%90.9)	25 (%89.3)	1.0[2]
	أنثى	2 (%9.1)	3 (%10.7)	
الدرز المصاب (عدد المرضى%)	السهمي	13 (%59.1)	14 (%50)	0.36[3]
	الإكليلي ثنائي الجانب	4 (%18.2)	8 (%28.6)	
	الإكليلي أحادي الجانب	2 (%9.1)	1 (%3.6)	
	الجبهي	3 (%13.6)	4 (%14.3)	
	اللامي	0	1 (%3.6)	
عدد الدروز	درز واحد	20 (%90.9)	25 (%89.3)	0.74[3]
	درزان	2 (%9.1)	2 (%7.1)	
	3 دروز	0	1 (%3.6)	

1: حسب اختبار Independent-sample *t* Test

2: حسب اختبار Fisher's exact

3: حسب اختبار Chi-square

*: الأرقام معبر عنها (المتوسط ± الانحراف المعياري)

**: <.001

4.6 دراسة نتائج الجراحة والاستشفاء بعد الجراحة والمراضة والوفيات

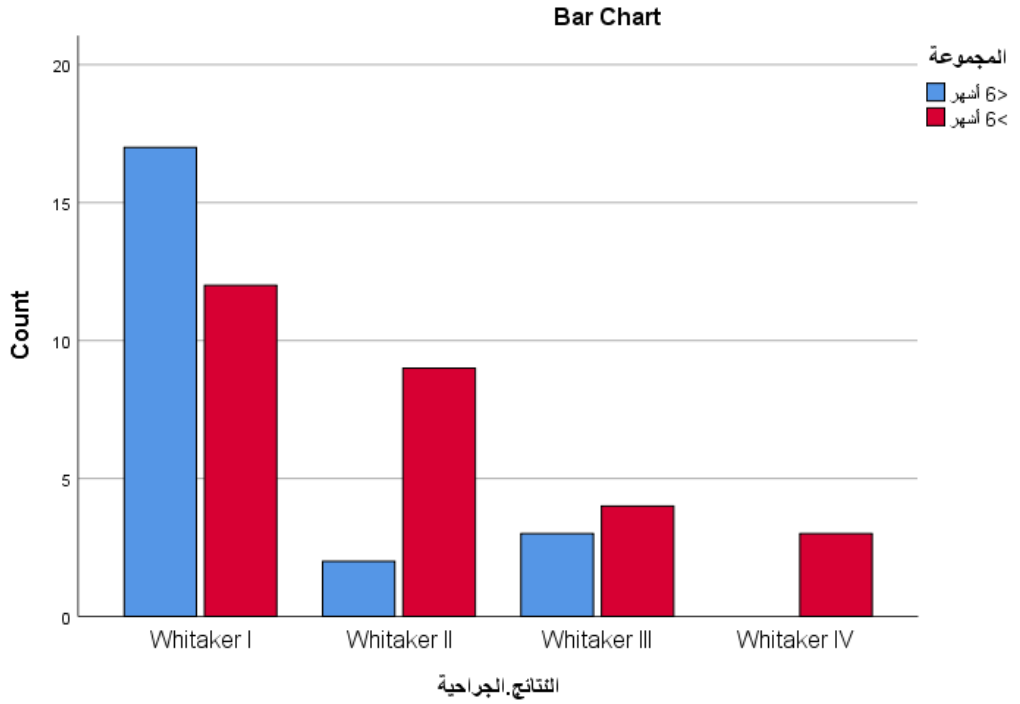
4.6.1 نتائج الجراحة

قسنا نتائج الجراحة حسب متغير كمي ترتيبي، وذلك وفق تصنيف **Whitaker**، المذكور في الفصل الثالث، ووجدنا النتائج التالية:

مجموعة العمر≤ 6 أشهر: 19 طفلاً كانت نتائجهم الجراحية بين الممتازة والجيدة (Whitaker الأول أو الثاني): (17 (77.3%) من مرضى العينة حصلوا على نتائج ممتازة، وطفلين، ما نسبته (9.1%)، حصلوا على نتائج جيدة)، وبالمقابل، كانت النتائج مقبولة (Whitaker الثالث) لدى 3 أطفال (13.6%).

مجموعة العمر> 6 أشهر: 21 طفلاً كانت نتائجهم الجراحية بين الممتازة والجيدة (Whitaker الأول أو الثاني): (12 (42.9%) من مرضى العينة حصلوا على نتائج ممتازة، و9 أطفال، ما نسبته (32.1%)، حصلوا على نتائج جيدة)، وبالمقابل، كانت النتائج مقبولة إلى سيئة (Whitaker الثالث أو الرابع) لدى 7 أطفال: (4 (14.3%) من مرضى العينة حصلوا على نتائج مقبولة، و3 أطفال، ما نسبته (10.7%)، حصلوا على نتائج سيئة).

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعتين بالنسبة لنتائج الجراحة، طبقنا اختبار Mann Whitney U، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 >p=0.012؛ أي قيمة مهمة إحصائياً، وعليه، نرفض فرضية العدم H0، ونقبل الفرضية البديلة H1، ونستنتج وجود فرق بين المجموعتين فيما يخص نتائج الجراحة.



الشكل 6–4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب نتائج الجراحة بتصنيف Whitaker في مجموعتي الدراسة

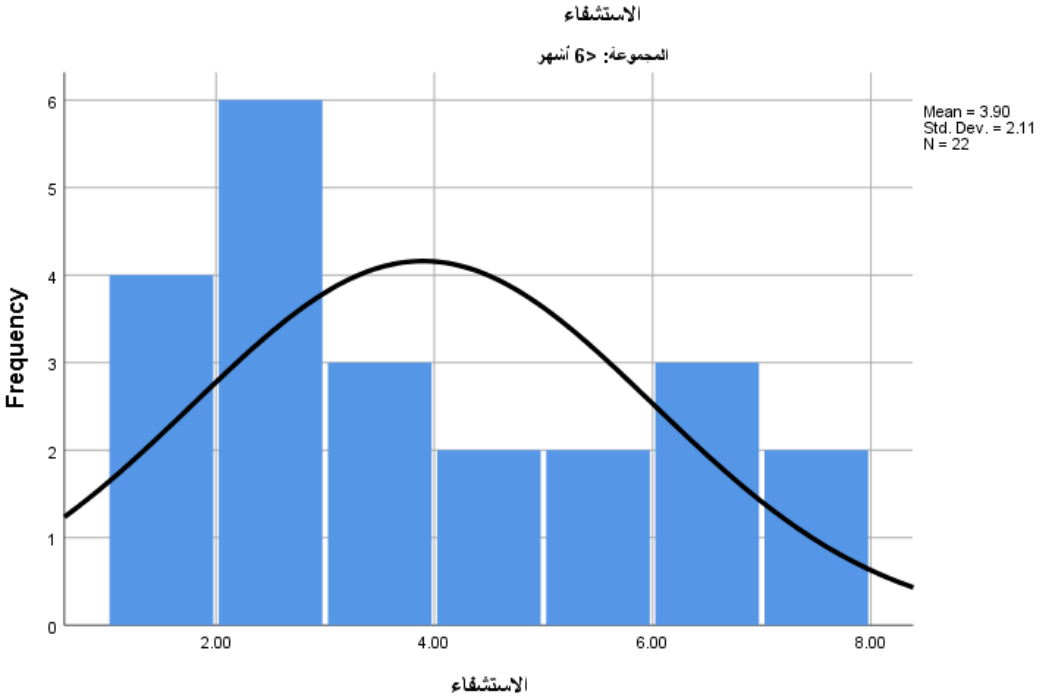
4.6.2 مدة الاستشفاء بعد الجراحة

قسنا مدة البقاء في المستشفى باليوم، حسب متغير كمي مستمر، ووجدنا:

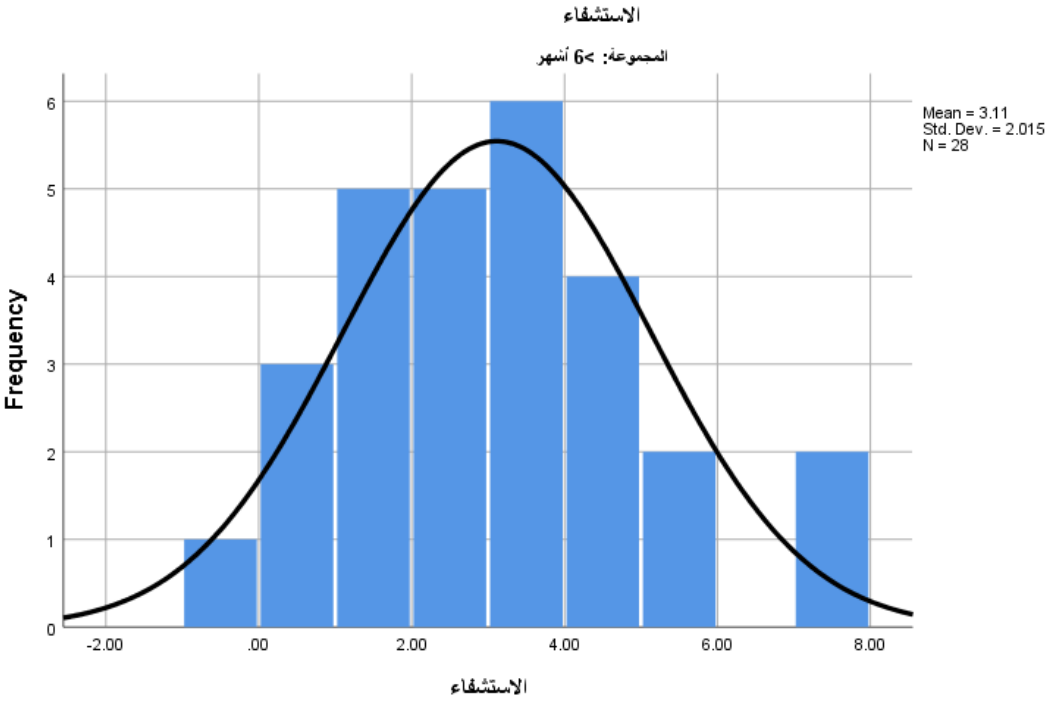
مجموعة العمر≥ 6 أشهر: المتوسط الحسابي 3.89 يوم، والانحراف المعياري يساوي ± 2.10.

مجموعة العمر> 6 أشهر: المتوسط الحسابي 3.81 يوم، والانحراف المعياري يساوي ± 2.01.

لدراسة كون التوزع يتبع منحنى التوزع الطبيعي، طبقنا اختبار Shapiro Wilk، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 >p= 0.01؛ أي قيمة مهمة إحصائياً، وعليه، التوزع لا يتبع المنحنى الطبيعي في مجموعتي الدراسة، وسنستخدم الاختبارات اللامعلمية non–parametric tests لدراسة مدة الاستشفاء.



الشكل 4_7: مخطط المنسج التكراري لتوزع المرضى حسب مدة الاستشفاء في مجموعة العمر≥ 6 أشهر



الشكل 4_8: مخطط المنسج التكراري لتوزع المرضى حسب مدة الاستشفاء في مجموعة العمر< 6 أشهر

طبق اختبار Mann Whitney U، لدراسة وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <0.91 =p؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، ونستنتج عدم وجود فرق مهم إحصائياً في المدة اللازمة للاستشفاء بعد الجراحة، بين مجموعتي الدراسة.

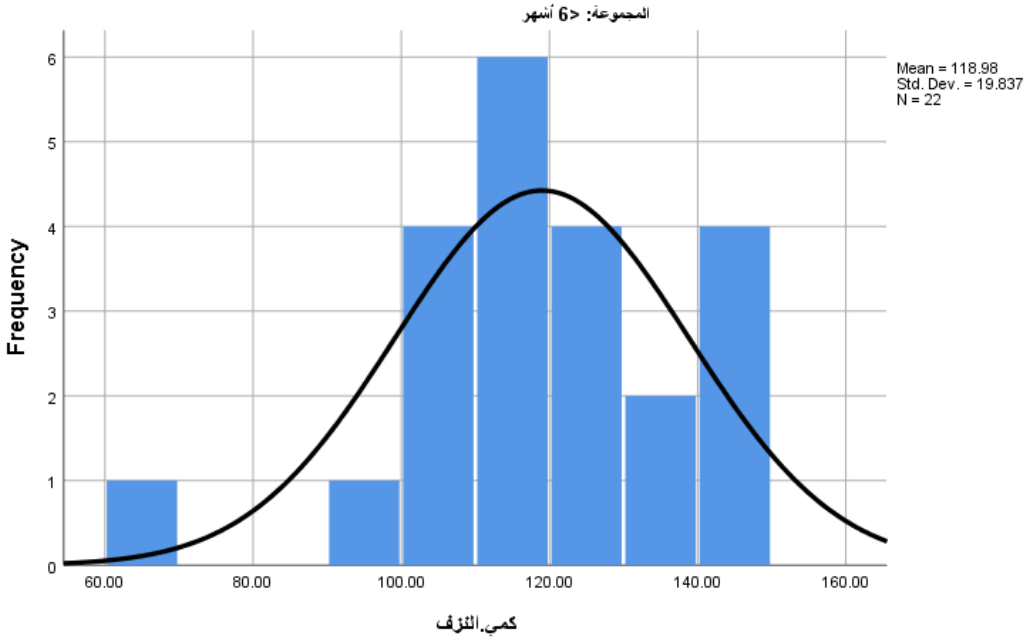
4.6.3 كمية الدم المفقود أثناء الجراحة

قسنا كمية الدم المفقود أثناء الجراحة بالميليلتر، حسب متغير كمي مستمر، ووجدنا:

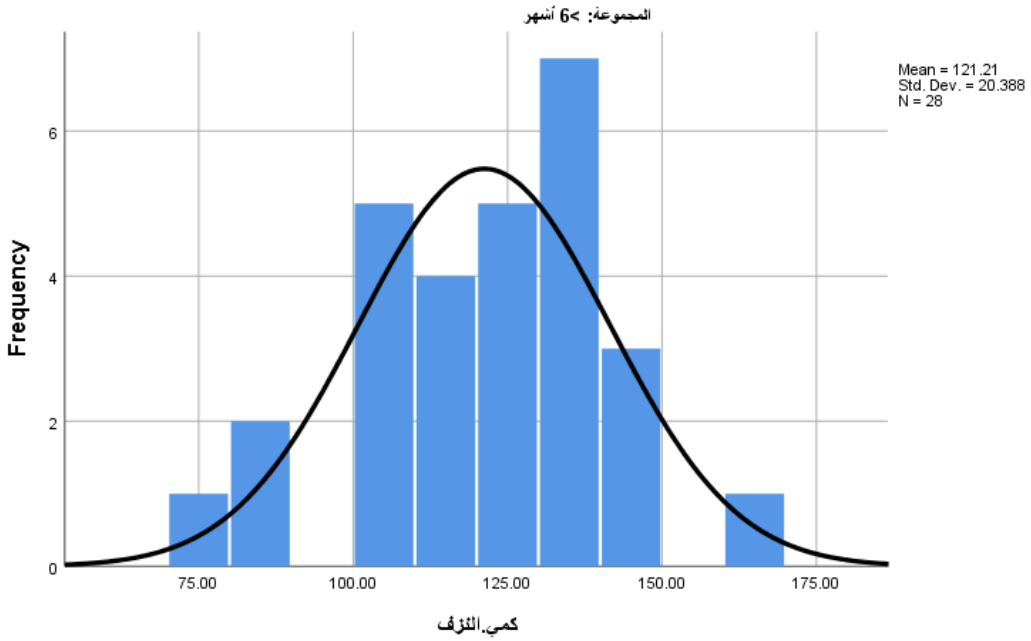
مجموعة العمر≤ 6 أشهر: المتوسط الحسابي 118.97 مل، والانحراف المعياري يساوي ± 19.83.

مجموعة العمر> 6 أشهر: المتوسط الحسابي 121.20 مل، والانحراف المعياري يساوي ± 20.38.

لدراسة كون التوزع يتبع منحنى التوزع الطبيعي، طبقنا اختبار Shapiro Wilk، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <0.21 =p؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، التوزع يتبع المنحنى الطبيعي في مجموعتي الدراسة، وسنستخدم الاختبارات المعلمية parametric tests لدراسة فقد الدم.



الشكل 9_4: مخطط المنسج التكراري لتوزع المرضى حسب كمية الدم المفقود أثناء الجراحة في مجموعة العمر≥ 6 أشهر



الشكل 10_4: مخطط المنسج التكراري لتوزع المرضى حسب كمية الدم المفقود أثناء الجراحة في مجموعة العمر<6 أشهر

4.6.4 الاختلاطات

الاختلاطات القريبة

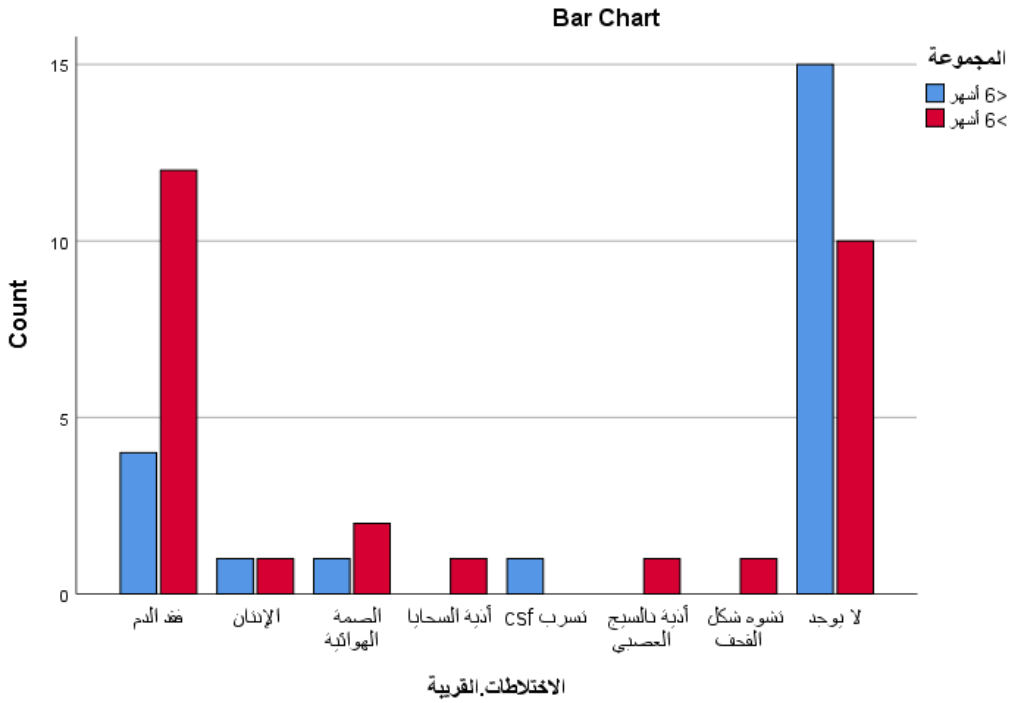
قسنا حدوث الاختلاطات الشائعة: فقد الدم، الإنتان (بما فيها التهاب السحايا)، الصمة الهوائية، أذية السحايا، أذية النسيج العصبي، أذية الحجاج، وذلك حسب متغير اسمي، ووجدنا النتائج التالية:

مجموعة العمر≤ 6 أشهر: حدثت الاختلاطات لدى 7 مرضى، وتوزعت بالصورة التالية: 4 مرضى، ما نسبته (18.2%) من مرضى العينة كان لديهم فقد دم مهم حول الجراحة، ومريض واحد (4.5%) حدث لديه إنتان ومثله بالنسبة للصمة الهوائية ، وأذية الحجاج .

مجموعة العمر> 6 أشهر: حدثت الاختلاطات لدى 18 مريضاً، وتوزعت بالصورة التالية: 12 مريضاً، ما نسبته (42.9%) من مرضى العينة كان لديهم فقد دم مهم حول الجراحة، ومريضين (7.1%) حدث لديهم صمة هوائية، ومريض واحد (3.6%) حدث لديه إنتان ومثله بالنسبة لأذية السحايا، والنسيج العصبي، وأذية الحجاج.

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعتين بالنسبة للاختلاطات، طبقنا اختبار Chi-square nominal-by-nominal، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 >p=0.038؛ أي قيمة مهمة إحصائياً، وعليه، نرفض فرضية العدم H0، ونقبل الفرضية البديلة H1، ونستنتج وجود فرق مهم إحصائياً في حدوث الاختلاطات القريبة بين مجموعتي الدراسة.

وعند دراسة الارتباط بين العمر عند الجراحة والاختلاطات القريبة وجدنا أن قيمة معامل الارتباط cramer's هو 54؛ أي انه ارتباط طردي، ومتوسط.



الشكل 11–4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب الاختلاطات القريبة في مجموعتي الدراسة

الاختلاطات البعيدة

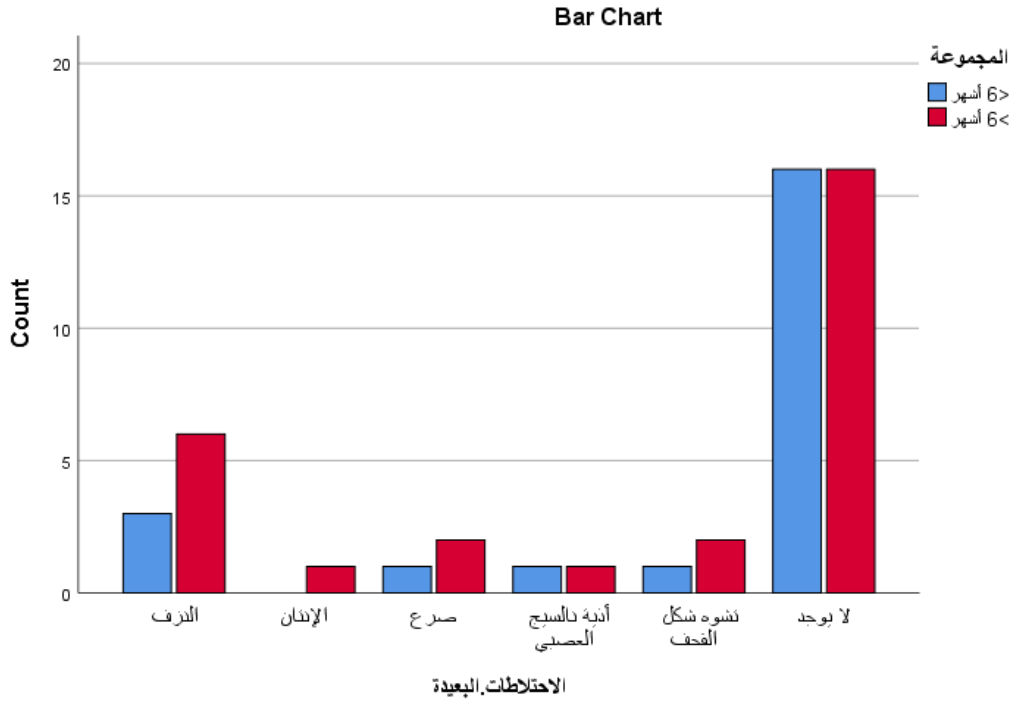
قسنا حدوث الاختلاطات الشائعة: ناسورcsf ، الإنتان، الصرع، بؤر أذية النسيج العصبي، تشوه شكل القحف (عودة التعظم)، وذلك حسب متغير اسمي، ووجدنا النتائج التالية:

مجموعة العمر≥ 6 أشهر: حدثت الاختلاطات لدى 6 مرضى، وتوزعت بالصورة التالية: 3 مرضى، ما نسبته (13.6%) من مرضى العينة كان لديهم ناسورcsf ، ومريض واحد (4.5%) حدث لديه بؤر صرعية، ومثله بالنسبة لأذية النسيج العصبي، وتشوه شكل القحف.

مجموعة العمر< 6 أشهر: حدثت الاختلاطات لدى 12 مريضاً، وتوزعت بالصورة التالية: 6 مرضى، ما نسبته (21.4%) من مرضى العينة كان لديهم ناسور csf، ومريضين (7.1%) حدث لديهم بؤر صرعية، ومثلهم تشوه شكل القحف، ومريض واحد (3.6%) حدث لديه إنتان ومثله بالنسبة لأذية النسيج العصبي.

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعتين بالنسبة للاختلاطات، طبقنا اختبار Chi–square nominal–by–nominal، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 >p=0.27؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، ونستنتج عدم وجود فرق مهم إحصائياً في حدوث الاختلاطات البعيدة بين مجموعتي الدراسة.

وعند دراسة الارتباط بين العمر عند الجراحة والاختلاطات البعيدة وجدنا أن قيمة معامل الارتباط cramer's هو 19 ؛ أي انه ارتباط طردي، وضعيف.



الشكل 12–4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب الاختلاطات البعيدة في مجموعتي الدراسة

4.6.5 الوفيات بعد الجراحة

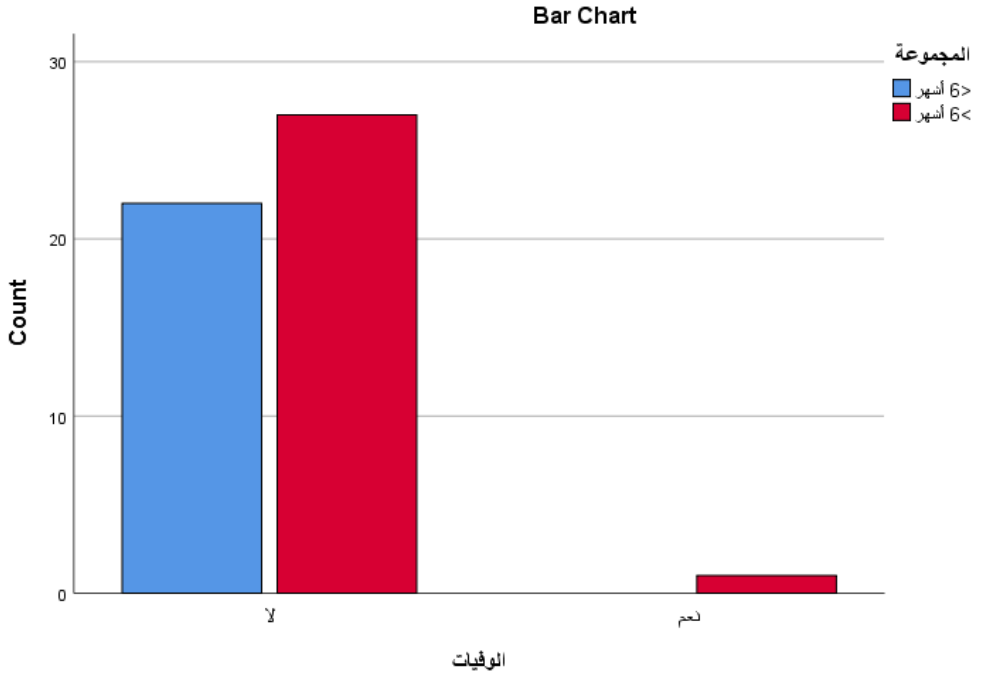
قسنا حدوث الوفاة في أي نقطة زمنية بعد الجراحة حسب متغير اسمي ثنائي (نعم/ لا)، وجدنا النتائج التالية:

مجموعة العمر≥ 6 أشهر: لم تسجل أية وفيات.

مجموعة العمر> 6 أشهر: مريض واحد (3.6%) توفى.

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعتين بالنسبة للتوزع، طبقنا اختبار Fisher's exact ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة، 0.05 <1.0 =p؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض عدم وجود فرق بين المجموعتين فيما يخص الوفيات بعد الجراحة.

وعند دراسة الارتباط بين العمر عند الجراحة والوفيات، وجدنا أن قيمة معامل الارتباط cramer's هو 12 ؛ أي انه ارتباط طردي، وضعيف.



الشكل 13–4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب الوفيات بعد الجراحة في مجموعتي الدراسة

الجدول 2_4: نتائج الجراحة والاستشفاء بعد الجراحة والمراضة والوفيات لدى مرضى الدراسة

		العمر≥ 6 أشهر (22 مريض)	العمر< 6 أشهر (28 مريض)	قيمة P
مدة الاستشفاء (يوم)		3.89 ±*2.10	3.81 ±2.01	0.91[1]
المجال		7.56 -1.00	7.81 -1.47	
كمية الدم المفقود أثناء الجراحة (مل)		118.97 ±*19.83	121.20 ±20.38	0.69[2]
المجال		149.26 -61.29	164.52 -79.10	
تصنيف Whitaker	I	(%77.3) 17	(%42.9) 12	0.012[1]
	II	(%9.1) 2	(%32.1) 9	
	III	(%13.6) 3	(%14.3) 4	
	IV	0	(%10.7) 3	

	فقد الدم	4 (18.2%)	12 (42.9%)	
	الإنتان	1 (4.5%)	1 (3.6%)	
	الصمة الهوائية	1 (4.5%)	2 (7.1%)	
الاختلاطات القريبة	أذية السحايا	0	1 (3.6%)	0.038[3]
(عدد المرضى%)	أذية النسيج العصبي	0	1 (3.6%)	
	أذية الحجاج	1 (4.5%)	0	
	تشوه شكل القحف	0	1 (3.6%)	
	لا يوجد	15 (68.2%)	10 (35.7%)	
	ناسور csf	3 (13.6%)	6 (21.4%)	
	الإنتان	0	1 (3.6%)	
الاختلاطات البعيدة (عدد المرضى%)	الصرع	1 (4.5%)	2 (7.1%)	0.27[3]
	بؤر أذية نسيج عصبي	1 (4.5%)	1 (3.6%)	
	عودة التعظم	1 (4.5%)	2 (7.1%)	
	لا يوجد	16 (72.7%)	16 (57.1%)	
	نعم	0	1 (3.6%)	
الوفيات (عدد المرضى%)				1.0[4]
	لا	22 (100%)	27 (96.4%)	

1: حسب اختبار Mann Whitney U

2: حسب اختبارIndependent-sample *t* Test

3: حسب اختبار Chi-square

4: حسب اختبار Fisher's exact

4.7 التطور الروحي الحركي بعد الجراحة لدى مرضى الدراسة

قسنا التطور الروحي الحركي بعد الجراحة وفق متغير كيفي ترتيبي (سيء– متوسط– جيد)، وذلك في متابعات الشهر، والثلاثة أشهر، والستة أشهر بعد الجراحة، وكانت النتائج كما هو مبين في الجدول 3–4. وجدنا بتطبيق اختبار Mann Whitney U، أن قيمة مستوى الدلالة $p< 0.05$؛ أي قيمة مهمة إحصائياً، وذلك في متابعات الشهرين الأول والثالث، أي قيمة مهمة إحصائياً، وعليه، نرفض فرضية العدم H0، ونقبل الفرضية البديلة H1، ونستنتج وجود فرق مهم إحصائياً في التطور الروحي الحركي بين مجموعتي الدراسة في هاتين المتابعتين، على عكس متابعة الشهر السادس، حيث وجدنا أن $p= 0.07> 0.05$؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض عدم وجود فرق بين المجموعتين فيما يخص التطور الروحي الحركي بعد الجراحة في هذه المتابعة.

طبق اختبار ANOVA for repeated measures، لدراسة التطور الروحي الحركي ضمن كل مجموعة، ووجدنا أن $p< 0.05$؛ وذلك في كل المتابعات، في مجموعتي الدراسة، أي؛ هناك تحسن مهم إحصائياً التطور الروحي الحركي في مجموعتي الدراسة، في فترات المتابعة المحددة.

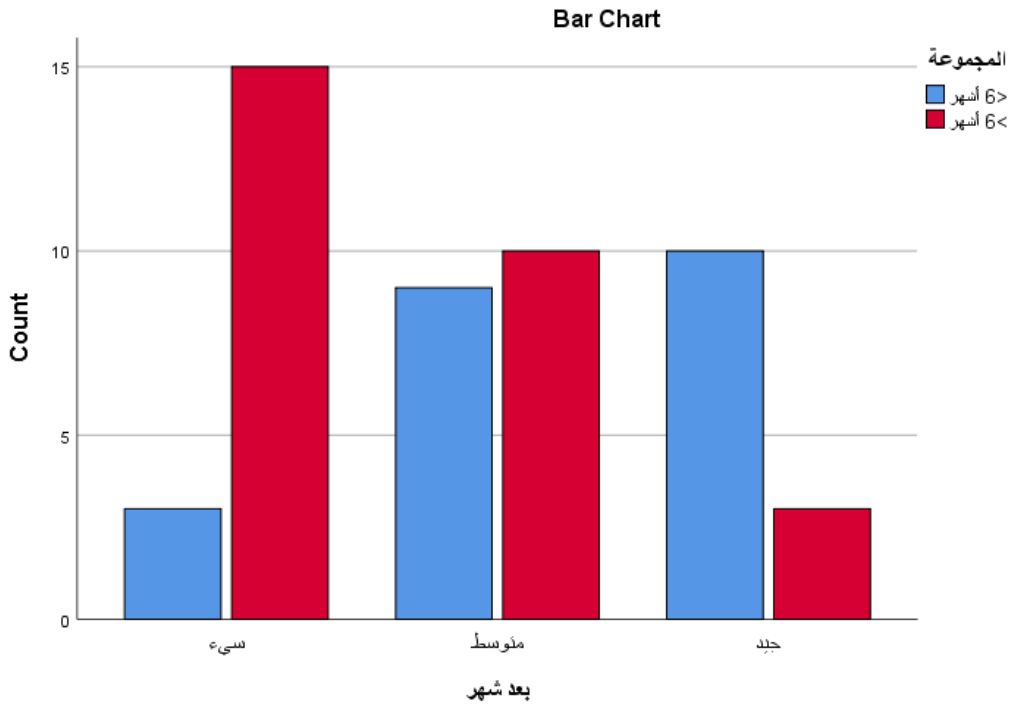
الجدول 3_4: التطور الروحي الحركي بعد الجراحة لدى مرضى الدراسة

		العمر≤6 أشهر (22 مريض)	العمر> 6 أشهر (28 مريض)	قيمة P
بعد شهر	سيء	(%13.6) 3	(%53.6) 15	*0.000[1]
	متوسط	(%40.9) 9	(%35.7) 10	
	جيد	(%45.5) 10	(%10.7) 3	
بعد 3 أشهر	سيء	0	(%26.1) 6	0.01[1]
	متوسط	(%27.3) 6	(%35.7) 10	
	جيد	(%72.7) 16	(%42.9) 12	
بعد 6 أشهر	سيء	0	(%10.7) 3	0.07[1]
	متوسط	(%9.1) 2	(%14.3) 4	
	جيد	(%90.9) 20	(%42.9) 12	
	الفرق ضمن المجموعة نفسها[2]	P=0.0001*	P= 0.001	

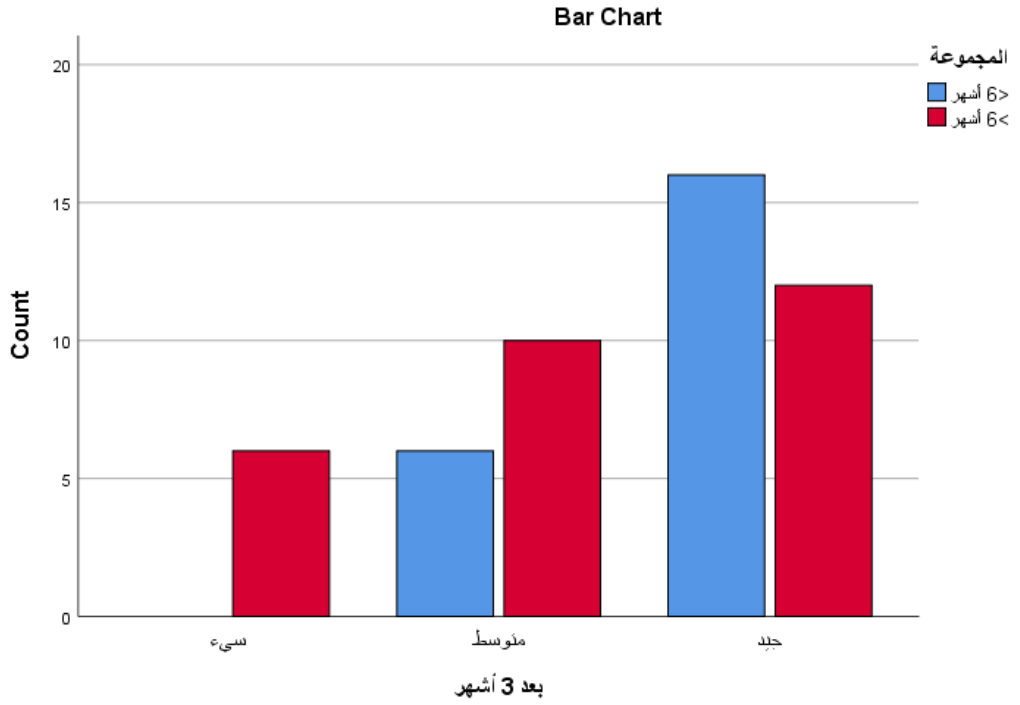
1: حسب اختبار Mann Whitney U

2: حسب اختبار ANOVA for repeated measures

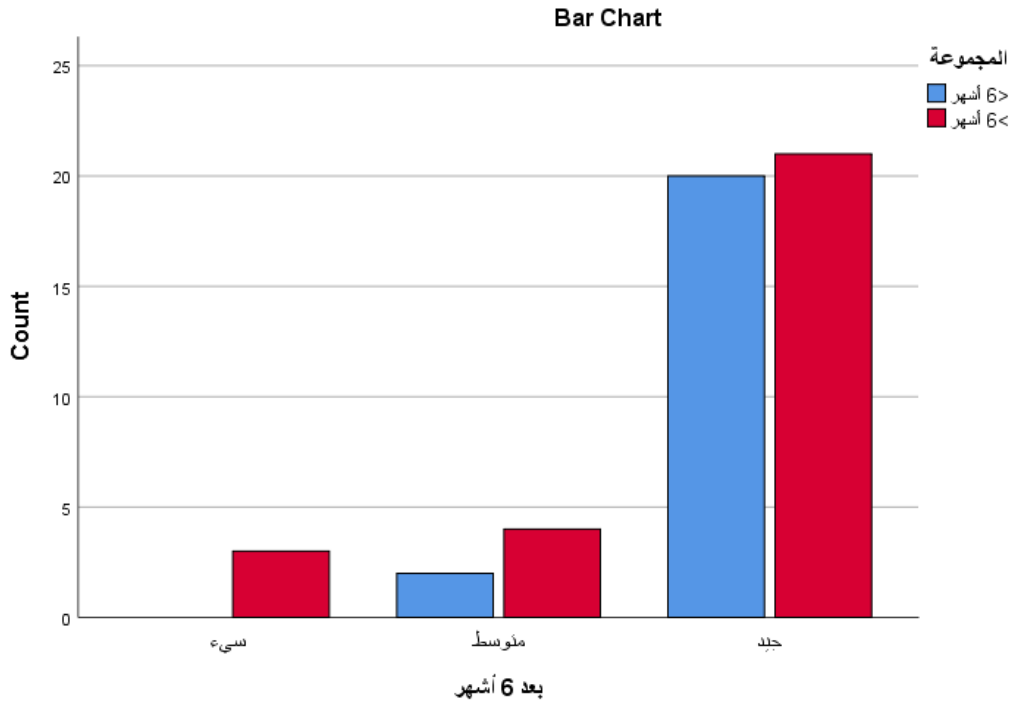
*: <.001



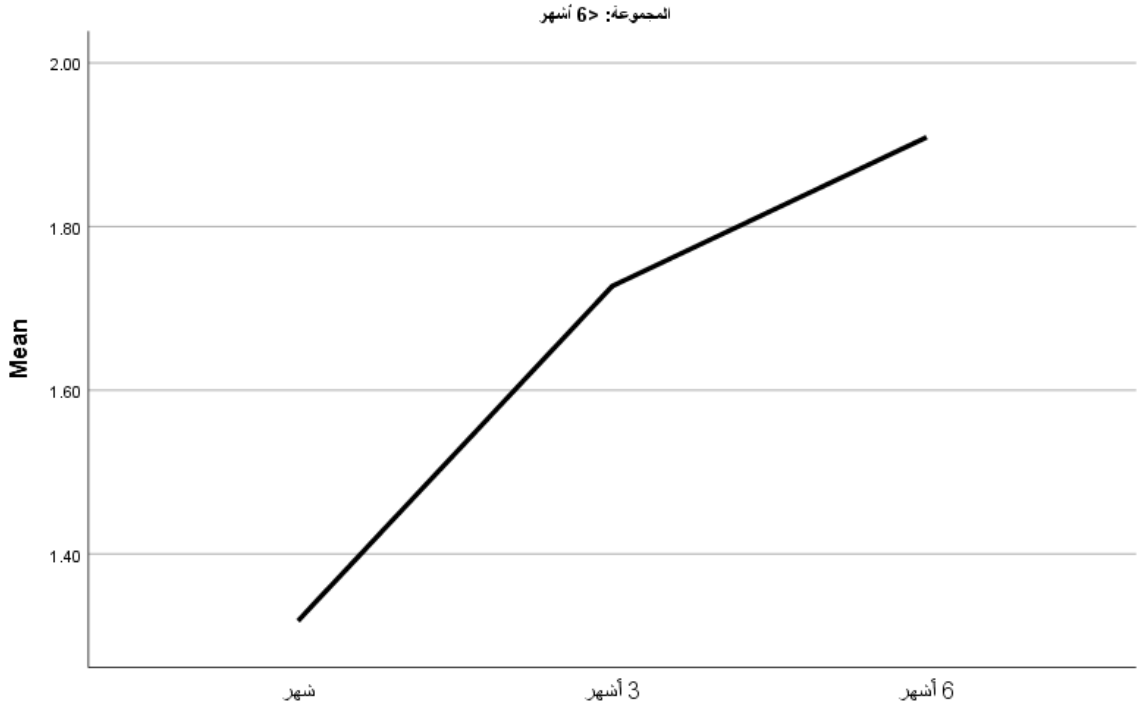
الشكل 14–4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب التطور الروحي الحركي بعد شهر من الجراحة في مجموعتي الدراسة



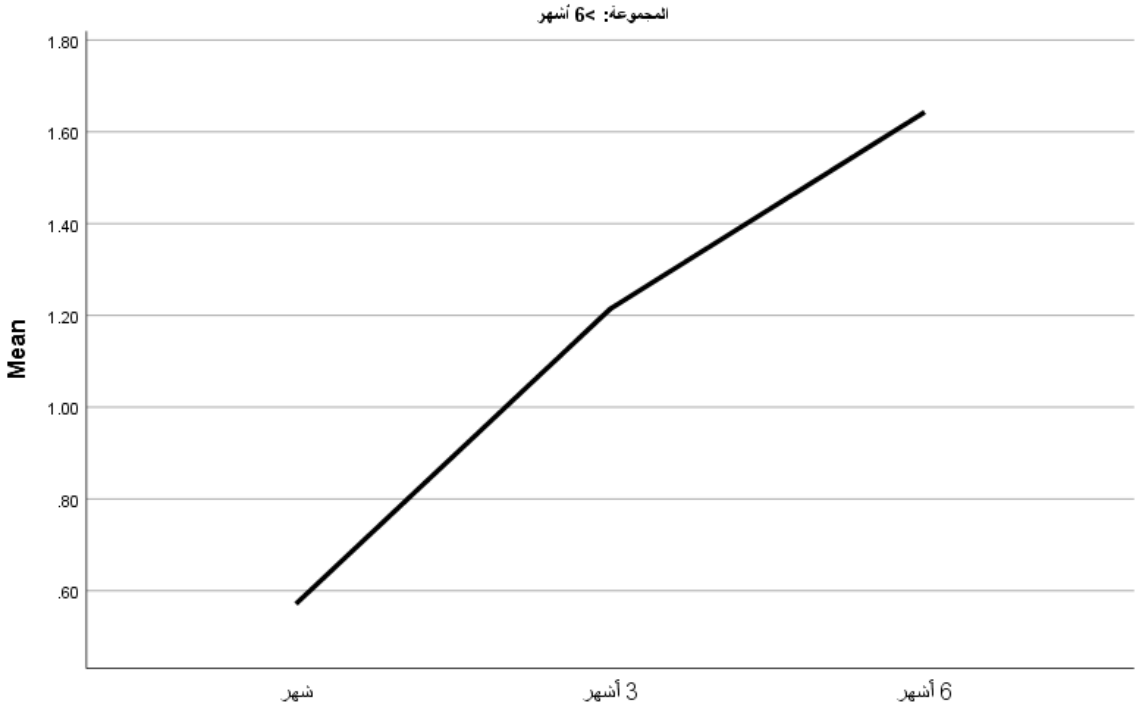
الشكل 15–4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب التطور الروحي الحركي بعد 3 أشهر من الجراحة في مجموعتي الدراسة



الشكل 16–4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب التطور الروحي الحركي بعد 6 أشهر من الجراحة في مجموعتي الدراسة



الشكل 17_4: منحنى بياني يوضح متوسط محصلة التطور الروحي الحركي في فترات المتابعة المحددة في مجموعة العمر≤ 6 أشهر



الشكل 18_4: منحنى بياني يوضح متوسط محصلة التطور الروحي الحركي في فترات المتابعة المحددة في مجموعة العمر> 6 أشهر

الفصل الخامس: مناقشة النتائج

بالعودة إلى عينة الدراسة التي شملت 50 مريضاً، (22 مريضاً أجريت لهم الجراحة بعمر أصغر أو يساوي 6 أشهر، و28 مريضاً أجريت لهم الجراحة بعمر أكبر من 6 أشهر)، أثبتنا في بداية الدراسة تجانس العينة من ناحية الجنس، مع غلبة الذكور في مجموعتي الدراسة (وهذا متوقع نظراً لشيوع تعظم الدروز الباكر عند الذكور أكثر من الإناث) (4)، ونوع وعدد الدروز القحفية المصابة، وبالتالي صلاحية العينة للمقارنة، دون رد النتائج لاحقاً لفروقات جنسية، أو ذات علاقة بالدروز، بينما الفرق العمري بين المجموعتين كان ذا أهمية إحصائية، كون هذا الفرق هو مبحثنا.

بمقارنة المجموعتين وجدنا النتائج التالية:

- لم يلحظ فرق ذو أهمية إحصائية بين مجموعتي الدراسة من ناحية مدة الاستشفاء، أو كمية الدم المفقود حول الجراحة باختلاف العمر عند التداخل الجراحي.
- وجدنا فرق ذو دلالة إحصائية في جودة النتائج الجراحية حسب تصنيف Whitaker، إذ كانت النتائج الجراحية في الأعمار التي تقل عن 6 أشهر أفضل من نظيرتها بأعمار أكبر.
- وجدنا فرق ذو دلالة إحصائية في حدوث الاختلاطات القريبة التالية للجراحة، سواء من ناحية العدد أو النوع، بين مجموعتي الدراسة، مع كونها أكثر تواتراً في الأعمار التي تزيد عن 6 أشهر، وكذلك، حدثت الاختلاطات البعيدة بصورة أكثر تواتراً في الأعمار التي تزيد عن 6 أشهر، لكن الفرق بين المجموعتين لم يكن ذو أهمية إحصائية.
- لم يلحظ فرق ذو أهمية إحصائية بين مجموعتي الدراسة من ناحية الوفيات حول وبعد الجراحة، وذلك بمتابعة المرضى لستة أشهر على الأقل بعد التداخل الجراحي.
- كان التطور الروحي الحركي بعد الجراحة أفضل في الأعمار التي تقل عن 6 أشهر في المتابعات الأولى بعد الجراحة، ثم، تلاشى الفرق المهم إحصائياً في متابعة الشهر السادس، مع كون النتائج بالمجمل أفضل في الأعمار التي تقل عن 6 أشهر، وكون التحسن ضمن المجموعة نفسها ذو دلالة إحصائية، وذلك لكل متابعة مقارنة بسابقتها في كلتا المجموعتين.

الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة FERREIRA وزملاؤه (18)
تصميم الدراسة	دراسة حشدية استعادية	دراسة حشدية استعادية
عدد المرضى	50 مريضاً، (22 مريضاً أجريت لهم الجراحة بعمر أصغر أو يساوي 6 أشهر، و28 مريضاً أجريت لهم الجراحة بعمر أكبر من 6 أشهر)	120 مريضاً
فترة المتابعة	6 أشهر	6 أشهر
العمر عند التداخل	شهر– 15 شهر	متوسط 7.08 شهر (1– 18 شهر)
الدروز المصابة	**مجموعة العمر≥ 6 أشهر:** 13 مريضاً (59.1%) لديهم تعظم مبكر بالدرز السهمي، و4 مرضى (18.2%) بالدرز الإكليلي ثنائي الجانب، و3 مرضى (13.6%) بالدرز الجبهي، ومريضين (9.1%) بالدرز الإكليلي أحادي الجانب. **مجموعة العمر< 6 أشهر:** 14 مريضاً (50%) لديهم تعظم مبكر بالدرز السهمي، و8 مرضى (28.6%) بالدرز الإكليلي ثنائي الجانب، و4 مرضى (14.3%) بالدرز الجبهي، ومريض (3.6%) بالدرز الإكليلي أحادي الجانب، ومثله للدرز اللامي.	الرأس الزورقي لدى 54 مريض (45%)، والرأس المسطح لدى 27 مريض (22%)، والرأس المثلثي لدى 19 مريض (16%)، والرأس القصير لدى 16 مريض (13%)، والرأس المدبب لدى 4 مرضى (3%)
النتائج	كان متوسط وقت الاستشفاء3.89± 2.10 يوم في مجموعة العمر≥ 6 أشهر، و3.81± 2.01 يوم في مجموعة العمر <6 أشهر (p> 0.05). مجموعة العمر≥ 6 أشهر: لا وفيات، وفي مجموعة العمر<6 أشهر: مريض واحد (3.6%) توفوا (p> 0.05). بالنسبة للاختلاطات القريبة: مجموعة العمر≥ 6 أشهر: حدثت الاختلاطات لدى 7 مرضى، 4 مرضى (18.2%) كان لديهم فقد دم مهم حول الجراحة، ومريض واحد (4.5%) حدث لديه إنتان ومثله بالنسبة للصمة الهوائية،. مجموعة العمر< 6 أشهر: حدثت الاختلاطات لدى 18 مريضاً: 12 مريضاً (42.9%) كان	كان متوسط وقت الاستشفاء 6.8 أيام. كان معدل الوفيات في هذه السلسلة 2.6 ٪ (3 مرضى). لم يلحظ أي مضاعفات جراحية في 103 مرضى (90.3٪). لدى 6 مرضى، كانت هناك مضاعفات تخديرية جراحية: توقف القلب والتنفس في فترة ما بعد الجراحة وصدمة نقص الحجم، والصرع، وناسور csf، والورم الدموي فوق الجافية، وتفتق جزئي في فروة الرأس. وشملت المضاعفات السريرية، التي لوحظت في 7 مرضى، الوذمة الرئوية، وانسداد الجهاز التنفسي، وعدوى المسالك البولية، والتهاب النسيج الخلوي الحجاجي، والصدمة الإنتانية.

	لديهم فقد دم مهم حول الجراحة، ومريضين (7.1%) حدث لديهم صمة هوائية، ومريض واحد (3.6%) حدث لديه إنتان ومثله بالنسبة لأذية السحايا، والنسيج العصبي، وتشوه شكل القحف.($p< 0.05$). بالنسبة للاختلاطات البعيدة: مجموعة العمر≤ 6 أشهر: حدثت الاختلاطات لدى 6 مرضى: 3 مرضى (13.6%) لديهم ناسور csf ، ومريض واحد (4.5%) حدث لديه بؤر صرعية، ومثله بالنسبة لأذية النسيج العصبي، وتشوه شكل القحف. مجموعة العمر> 6 أشهر: حدثت الاختلاطات لدى 12 مريضاً: 6 مرضى (21.4%) كان لديهم ناسور csf، ومريضين (7.1%) حدث لديهم بؤر صرعية، ومثلهم تشوه شكل القحف، ومريض واحد (3.6%) حدث لديه إنتان ومثله بالنسبة لأذية النسيج العصبي ($p> 0.05$).	

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة ESPARZA وزملاؤه (19)
تصميم الدراسة	دراسة حشدية استعادية	دراسة حشدية استعادية
عدد المرضى	50 مريضاً، (22 مريضاً أجريت لهم الجراحة بعمر أصغر أو يساوي 6 أشهر، و28 مريضاً أجريت لهم الجراحة بعمر أكبر من 6 أشهر)	283 مريضاً
فترة المتابعة	6 أشهر	لا يوجد (فقط مراجعة لسجلات المرضى لثمان سنوات)
العمر عند التداخل	شهر– 15 شهر	متوسط العمر عند الجراحة 6.75 شهر
الدروز المصابة	**مجموعة العمر≤ 6 أشهر:** 13 مريضاً (59.1%) لديهم تعظم مبكر بالدرز السهمي، و4 مرضى (18.2%) بالدرز الإكليلي ثنائي الجانب، و3 مرضى (13.6%) بالدرز الجبهي، ومريضين (9.1%) بالدرز الإكليلي أحادي الجانب. **مجموعة العمر> 6 أشهر:** 14 مريضاً (50%) لديهم تعظم مبكر بالدرز السهمي، و8 مرضى (28.6%) بالدرز الإكليلي ثنائي الجانب، و4 مرضى (14.3%) بالدرز الجبهي، ومريض (3.6%) بالدرز الإكليلي أحادي الجانب، ومثله للدرز اللامي.	الرأس الزورقي (عدد= 155) ، والرأس المثلثي (عدد= 50)، والرأس الوارب الأمامي (عدد = 28) ، وتسطح القحف (عدد= 1) ، والتعظم متعدد الدروز غير المتلازمي (عدد= 20) ، ومع متلازمات قحفية وجهية متنوعة (عدد= 32 ؛ 11 كروزون ، 11 أبيرت ، 7 فايفر ، 2 سيثر شوتزن، و 2 جمجمة أوراق البرسيم)
النتائج	مجموعة العمر≤ 6 أشهر: لا وفيات، وفي مجموعة العمر>6 أشهر: مريض واحد (3.6%) توفوا (p> 0.05). وفق تصنيف Whitaker: مجموعة العمر≤ 6 أشهر: 17 (77.3%) حصلوا على نتائج ممتازة، وطفلين، (9.1%)، حصلوا على نتائج جيدة، والنتائج مقبولة لدى 3 أطفال (13.6%). مجموعة العمر>6 أشهر: 12 (42.9%) حصلوا على نتائج ممتازة، و9 أطفال (32.1%)، حصلوا على نتائج جيدة، 4 أطفال (14.3%) حصلوا على نتائج مقبولة، و3 أطفال (10.7%)، حصلوا على نتائج سيئة. بالنسبة للاختلاطات القريبة: مجموعة العمر≤ 6 أشهر: حدثت الاختلاطات لدى 7 مرضى، 4	كان معدل الوفيات في السلسلة 2 من أصل 283 حالة % 0.7 توفي هؤلاء المرضى بعد سنة واحدة من الجراحة وفقاً لتصنيف Whitaker، تم تصنيف 191 مريضا في الفئة الأولى (67.49٪)، و51 في الفئة الثانية (18.02٪)، و30 في الفئة الثالثة (10.6٪) و14 في الفئة الرابعة(4.90%) . كانت المضاعفات الأكثر شيوعاً هي ارتفاع الحرارة مجهولة السبب (13.43٪)، يليها الإنتان (7.5٪)، والورم الدموي تحت الجلد (5.3٪)، وتمزق الجافية (5٪)، وتسرب السائل الدماغي الشوكي (2.5٪). كان عدد المضاعفات أعلى في مجموعة المرضى الذين أعيدت لديهم الجراحة (12.8٪)، وفي هذه المجموعة الفرعية، شكل

	مرضى (18.2%) كان لديهم فقد دم مهم حول الجراحة، ومريض واحد (4.5%) حدث لديه إنتان ومثله بالنسبة للصمة الهوائية، وناسور CSF. مجموعة العمر> 6 أشهر: حدثت الاختلاطات لدى 18 مريضاً: 12 مريضاً (42.9%) كان لديهم فقد دم مهم حول الجراحة، ومريضين (7.1%) حدث لديهم صمة هوائية، ومريض واحد (3.6%) حدث لديه إنتان ومثله بالنسبة لأذية السحايا، والنسيج العصبي، وتشوه شكل القحف.($p< 0.05$). بالنسبة للاختلاطات البعيدة: مجموعة العمر≥ 6 أشهر: حدثت الاختلاطات لدى 6 مرضى: 3 مرضى (13.6%) لديهم ناسور csf، ومريض واحد (4.5%) حدث لديه بؤر صرعية، ومثله بالنسبة لأذية النسيج العصبي، وتشوه شكل القحف. مجموعة العمر>6 أشهر: حدثت الاختلاطات لدى 12 مريضاً: 6 مرضى (21.4%) كان لديهم ناسور csf ، ومريضين (7.1%) حدث لديهم بؤر صرعية، ومثلهم تشوه شكل القحف، ومريض واحد (3.6%) حدث لديه إنتان ومثله بالنسبة لأذية النسيج العصبي ($p> 0.05$).	الإنتان 62.5٪، وتمزقات الجافية 93٪، وتسرب السائل الدماغي الشوكي 75٪ من الإجمالي. تم الحصول على أفضل النتائج في المرضى الذين يعانون من تعظم الدروز الباكر المعزول والأسوأ في حالات تعظم الدروز الباكر المتلازمي، ومتعدد الدروز، كان معدل وشدة المضاعفات مرتبطاً بنوع الإجراء الجراحي، وكان أعلى بين المرضى الذين يخضعون لإعادة العمليات.

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة UTRIA وزملاؤه (20)
تصميم الدراسة	دراسة حشدية استعادية	دراسة حشدية استعادية
عدد المرضى	50 مريضاً، (22 مريضاً أجريت لهم الجراحة بعمر أصغر أو يساوي 6 أشهر، و28 مريضاً أجريت لهم الجراحة بعمر أكبر من 6 أشهر)	413 مريضاً (146 مريضاً أجريت لهم الجراحة بعمر أصغر أو يساوي 6 أشهر، و267 مريضاً أجريت لهم الجراحة بعمر أكبر من 6 أشهر)
فترة المتابعة	6 أشهر	متوسط مدة المتابعة 5 سنوات (مراجعة لسجلات المرضى بين 1990 و2013)
العمر عند التداخل	شهر– 15 شهر	شهر– 15 شهر
الدروز المصابة	**مجموعة العمر≤ 6 أشهر:** 13 مريضاً (59.1%) لديهم تعظم مبكر بالدرز السهمي، و4 مرضى (18.2%) بالدرز الإكليلي ثنائي الجانب، و3 مرضى (13.6%) بالدرز الجبهي، ومريضين (9.1%) بالدرز الإكليلي أحادي الجانب.20 طفلاً، ما نسبته (90.9%) من مرضى العينة لديهم درز واحد متعظم، وطفلين، ما نسبته (9.1%)، لديهم تعظم مبكر بدرزين. **مجموعة العمر> 6 أشهر:** 14 مريضاً (50%) لديهم تعظم مبكر بالدرز السهمي، و8 مرضى (28.6%) بالدرز الإكليلي ثنائي الجانب، و4 مرضى (14.3%) بالدرز الجبهي، ومريض (3.6%) بالدرز الإكليلي أحادي الجانب، ومثله للدرز اللامي.25 طفلاً، ما نسبته (89.3%) من مرضى العينة لديهم درز واحد متعظم، وطفلين، ما نسبته (7.1%)، لديهم تعظم مبكر بدرزين، وطفل (3.6%)، لديه تعظم مبكر بثلاث دروز.	لوحظ نغلاق درز واحد في 282 مريضاً (68٪)، ولوحظ تعظم 2 في 33 مريضاً (8٪)، ولوحظ تعظم 3 دروز أو أكثر في 29 مريضا (7٪).كان تعظم الدرز المعزول الأكثر شيوعاً هو السهمي 142 مريضاً (30٪)، يليه التعظم الإكليلي 81 مريضاً (17٪).
النتائج	كان متوسط وقت الاستشفاء3.89± 2.10 يوم في مجموعة العمر≤ 6 أشهر، و3.81± 2.01 يوم في مجموعة العمر> 6 أشهر (p> 0.05). وفق تصنيف Whitaker: مجموعة العمر≤ 6 أشهر: 17 (77.3%) حصلوا على نتائج ممتازة، وطفلين، (9.1%)، حصلوا على نتائج جيدة، والنتائج مقبولة لدى 3 أطفال (13.6%).	كان متوسط مدة الاستشفاء 3.91 أيام في مجموعة العمر≤ 6 أشهر مقابل 5.02يوم في مجموعة العمر> 6 أشهر (p> 0.05). وفقاً لتصنيف Whitaker، تم تصنيف 298 مريضا في الفئة الأولى (70%)، و65 في الفئة الثانية (16٪)، و13 في الفئة الثالثة (3٪) و46 في الفئة الرابعة(11%) .

	مجموعة العمر> 6 أشهر: 12 (42.9%) حصلوا على نتائج ممتازة، و9أطفال (32.1%)، حصلوا على نتائج جيدة، 4 أطفال (14.3%) حصلوا على نتائج مقبولة، و3 أطفال (10.7%)، حصلوا على نتائج سيئة.	أظهر الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات زيادة احتمال الحاجة لمراجعة جراحية رئيسية (Whitaker الثالث أو الرابع) في المرضى الذين تقل أعمارهم عن 6 أشهر (OR 2.49) وزيادة احتمال طلب الحد الأدنى من المراجع الحاجة لمراجعة الجراحية (Whitaker الأول أو الثاني) في المرضى الأكبر سناً.

الفصل السابع: الخلاصة والمحددات والتوصيات

7.1 الخلاصة

بناء على نتائج دراستنا، نستنتج أن تصحيح تعظم الدروز الباكر المجرى بعمر أصغر من 6 أشهر يؤدي لنتائج جراحية أفضل حسب تصنيف Whitaker، ومعدلات إعادة جراحة أقل، مع حدوث الاختلاطات التالية للجراحة بنسبة أكبر في الأعمار الأكبر، فضلاً عن ذلك، كان التطور الروحي الحركي بعد الجراحة أفضل في الأعمار التي تقل عن 6 أشهر في المتابعات الأولى بعد الجراحة، ثم، تلاشى الفرق المهم إحصائياً في متابعة الشهر السادس، ولم تختلف معدلات الوفيات بعد الجراحة باختلاف العمر عند التداخل الجراحي.

7.2 المحددات

1. حجم العينة الصغير نسبياً، وتصميم الدراسة الحشدي الاستعادي، وكون الدراسة وحيدة المركز.
2. تغاير مشعرات المراقبة وتقييم جودة العمل الجراحي بين الدراسات، واختلاف التكنيك الجراحي.
3. قصر فترة المتابعة التي قد لا تكون كافية لكشف كل حالات الاختلاطات والوفيات.
4. كون تصنيف Whitaker المعتمد في تقييم جودة العمل الجراحي تصنيف شخصي، وبالتالي، يخضع لانحياز المراقب.

7.3 التوصيات

1. نوصي بإجراء التداخل الجراحي بعمر لا يزيد عن 6 أشهر، والمفضل حسبما اتفقت عليه الدراسات المختلفة هو بين 4– 6 أشهر.
2. نوصي بمزيد من الدراسات، متعددة المراكز، من نمط التجارب السريرية المقارنة ثنائية التعمية، بهدف تحديد أفضل عمر للتداخل الجراحي، وأفضل تكنيك جراحة لكل حالة، فضلاً عن ضرورة إيجاد مقاييس موضوعية لتقييم جودة النتائج الجراحية والاختلاطات.

المراجع

1. Persing JA. MOC-PS(SM) CME article: management considerations in the treatment of craniosynostosis. Plast Reconstr Surg. 2008;121(4 Suppl):1-11.

2. Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA. A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989-2003. Am J Med Genet A. 2008;146a(8):984-91.

3. Di Rocco F, Arnaud E, Renier D. Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis. J Neurosurg Pediatr. 2009;4(1):21-5.

4. Selber J, Reid RR, Chike-Obi CJ, Sutton LN, Zackai EH, McDonald-McGinn D, et al. The changing epidemiologic spectrum of single-suture synostoses. Plast Reconstr Surg. 2008;122(2):527-33.

5. Kolar JC. An epidemiological study of nonsyndromal craniosynostoses. J Craniofac Surg. 2011;22(1):47-9.

6. Cohen SR, Pryor L, Mittermiller PA, Meltzer HS, Levy ML, Broder KW, et al. Nonsyndromic craniosynostosis: current treatment options. Plast Surg Nurs. 2008;28(2):79-91.

7. Gerety PA, Basta MN, Fischer JP, Taylor JA. Operative Management of Nonsyndromic Sagittal Synostosis: A Head-to-Head Meta-analysis of Outcomes Comparing 3 Techniques. J Craniofac Surg. 2015;26(4):1251-7.

8. Miri S, Mittermiller P, Buchanan EP, Khosla RK. Facial twist (asymmetry) in isolated unilateral coronal synostosis: does premature facial suture fusion play a role? J Craniofac Surg. 2015;26(3):655-7.

9. Mundinger GS, Skladman R, Wenger T, Birgfeld CC, Gruss JS, Lee A, et al. Defining and Correcting Asymmetry in Isolated Unilateral Frontosphenoidal Synostosis: Differences in Orbital Shape, Facial Scoliosis, and Skullbase Twist Compared to Unilateral Coronal Synostosis. J Craniofac Surg. 2018;29(1):29-35.

10. Weinzweig J, Kirschner RE, Farley A, Reiss P, Hunter J, Whitaker LA, et al. Metopic synostosis: Defining the temporal sequence of normal suture fusion and differentiating it from synostosis on the basis of computed tomography images. Plast Reconstr Surg. 2003;112(5):1211-8.

11. Ploplys EA, Hopper RA, Muzaffar AR, Starr JR, Avellino AM, Cunningham ML, et al. Comparison of computed tomographic imaging measurements with clinical findings in children with unilateral lambdoid synostosis. Plast Reconstr Surg. 2009;123(1):300-9.

12. Thompson DN, Harkness W, Jones B, Gonsalez S, Andar U, Hayward R. Subdural intracranial pressure monitoring in craniosynostosis: its role in surgical management. Childs Nerv Syst. 1995;11(5):269-75.

13. Kapp-Simon KA, Speltz ML, Cunningham ML, Patel PK, Tomita T. Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: a review. Childs Nerv Syst. 2007;23(3):269-81.

14. Czerwinski M, Hopper RA, Gruss J, Fearon JA. Major morbidity and mortality rates in craniofacial surgery: an analysis of 8101 major procedures. Plast Reconstr Surg. 2010;126(1):181-6.

15. Foster KA, Frim DM, McKinnon M. Recurrence of synostosis following surgical repair of craniosynostosis. Plast Reconstr Surg. 2008;121(3):70e-6e.

16. Lee HQ, Hutson JM, Wray AC, Lo PA, Chong DK, Holmes AD, et al. Analysis of morbidity and mortality in surgical management of craniosynostosis. J Craniofac Surg. 2012;23(5):1256-61.

17. Derderian C, Seaward J. Syndromic craniosynostosis. Semin Plast Surg. 2012;26(2):64-75.

18. Ferreira MP, Collares MV, Ferreira NP, Kraemer JL, Pereira Filho Ade A, Pereira Filho Gde A. Early surgical treatment of nonsyndromic craniosynostosis. Surg Neurol. 2006;65 Suppl 1:S1:22-1:6; discussion S1:6.

19. Esparza J, Hinojosa J, García-Recuero I, Romance A, Pascual B, Martínez de Aragón A. Surgical treatment of isolated and syndromic craniosynostosis. Results and complications in 283 consecutive cases. Neurocirugia (Astur). 2008;19(6):509-29.

20. Utria AF, Lopez J, Cho RS, Mundinger GS, Jallo GI, Ahn ES, et al. Timing of cranial vault remodeling in nonsyndromic craniosynostosis: a single-institution 30-year experience. Journal of Neurosurgery: Pediatrics. 2016;18(5):629-34.

21. Wiegand C, Richards P. Measurement of intracranial pressure in children: a critical review of current methods. Dev Med Child Neurol. 2007;49(12):935-41.

22. Cloonan YK, Collett B, Speltz ML, Anderka M, Werler MM. Psychosocial outcomes in children with and without non-syndromic craniosynostosis: findings from two studies. The Cleft Palate-Craniofacial Journal. 2013;50(4):406-13.

23. Lane L. Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and microcephalus. Journal of the American Medical Association. 1892;18(2):49-50.

24. Tessier P. Treatment of facial dysmorphias in craniofacial dysostosis, Crouzon's and Apert's diseases. Total osteotomy and sagittal displacement of the facial massive. Faciostenosis, sequelae of Lefort 3 fracture. Deutsche Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde mit Zentralblatt fur die gesamte Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde. 1971;57(9):302-20.

25. Kimonis V, Gold JA, Hoffman TL, Panchal J, Boyadjiev SA. Genetics of craniosynostosis. Semin Pediatr Neurol. 2007;14(3):150-61.

26. van Veelen-Vincent MLC, Mathijssen I, Arnaud E, Renier D, Di Rocco F. Craniosynostosis. Neurosurgery. 2010:501-28.

27. Keating RF. Craniosynostosis: diagnosis and management in the new millennium. Pediatr Ann. 1997;26(1o):600-12.

28. Kweldam CF, van der Vlugt JJ, van der Meulen JJ. The incidence of craniosynostosis in the Netherlands, 1997-2007. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011;64(5):583-8.

29. Cohen MM, MacLean RE. Craniosynostosis: diagnosis, evaluation, and management: JHU Press; 2000.

30. Cohen MM, Jr. Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. Am J Med Genet. 1993;47(5):581-616.

31. Alderman BW, Bradley CM, Greene C, Fernbach SK, Barón AE. Increased risk of craniosynostosis with maternal cigarette smoking during pregnancy. Teratology. 1994;50(1):13-8.

32. Beeram MR, Abedin M, Shoroye A, Jayam-Trouth A, Young M, Reid Y. Occurrence of craniosynostosis in neonates exposed to cocaine and tobacco in utero. J Natl Med Assoc. 1993;85(11):865-8.

33. Gardner JS, Guyard-Boileau B, Alderman BW, Fernbach SK, Greene C, Mangione EJ. Maternal exposure to prescription and non-prescription pharmaceuticals or drugs of abuse and risk of craniosynostosis. Int J Epidemiol. 1998;27(1):64-7.

34. Lajeunie E, Barcik U, Thorne JA, El Ghouzzi V, Bourgeois M, Renier D. Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate. J Neurosurg. 2001;95(5):778-82.

35. Higginbottom MC, Jones KL, James HE. Intrauterine constraint and craniosynostosis. Neurosurgery. 1980;6(1):39-44.

36. Lenton KA, Nacamuli RP, Wan DC, Helms JA, Longaker MT. Cranial suture biology. Curr Top Dev Biol. 2005;66:287-328.

37. Du X, Xie Y, Xian CJ, Chen L. Role of FGFs/FGFRs in skeletal development and bone regeneration. J Cell Physiol. 2012;227(12):3731-43.

38. Melville H, Wang Y, Taub PJ, Jabs EW. Genetic basis of potential therapeutic strategies for craniosynostosis. Am J Med Genet A. 2010;152a(12):3007-15.

39. Bellus GA, Gaudenz K, Zackai EH, Clarke LA, Szabo J, Francomano CA, et al. Identical mutations in three different fibroblast growth factor receptor genes in autosomal dominant craniosynostosis syndromes. Nat Genet. 1996;14(2):174-6.

40. Currarino G. Sagittal synostosis in X-linked hypophosphatemic rickets and related diseases. Pediatr Radiol. 2007;37(8):805-12.

41. Boop FA, Chadduck WM, Shewmake K, Teo C. Outcome analysis of 85 patients undergoing the pi procedure for correction of sagittal synostosis. J Neurosurg. 1996;85(1):50-5.

42. Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaïti-Pellie C, Marchac D, Renier D. Genetic study of scaphocephaly. Am J Med Genet. 1996;62(3):282-5.

43. Sun J, Ter Maaten NS, Mazzaferro DM, Wes AM, Naran S, Bartlett SP, et al. Spring-Mediated Cranioplasty in Sagittal Synostosis: Does Age at Placement Affect Expansion? J Craniofac Surg. 2018;29(3):632-5.

44. Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaïti-Pellie C, Marchac D, Renier D. Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. Am J Med Genet. 1995;55(4):500-4.

45. Shuper A, Merlob P, Grunebaum M, Reisner SH. The incidence of isolated craniosynostosis in the newborn infant. Am J Dis Child. 1985;139(1):85-6.

46. Tamburrini G, Caldarelli M, Massimi L, Santini P, Di Rocco C. Intracranial pressure monitoring in children with single suture and complex craniosynostosis: a review. Childs Nerv Syst. 2005;21(10):913-21.

47. Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, Hirsch JF. Intracranial pressure in craniostenosis. J Neurosurg. 1982;57(3):370-7.

48. Whittle IR, Johnston IH, Besser M. Intracranial pressure changes in craniostenosis. Surg Neurol. 1984;21(4):367-72.

49. Shipster C, Hearst D, Somerville A, Stackhouse J, Hayward R, Wade A. Speech, language, and cognitive development in children with isolated sagittal synostosis. Dev Med Child Neurol. 2003;45(1):34-43.

50. Baird LC, Gonda D, Cohen SR, Evers LH, LeFloch N, Levy ML, et al. Craniofacial reconstruction as a treatment for elevated intracranial pressure. Childs Nerv Syst. 2012;28(3):411-8.

51. Bristol RE, Lekovic GP, Rekate HL. The effects of craniosynostosis on the brain with respect to intracranial pressure. Semin Pediatr Neurol. 2004;11(4):262-7.

52. Magge SN, Westerveld M, Pruzinsky T, Persing JA. Long-term neuropsychological effects of sagittal craniosynostosis on child development. J Craniofac Surg. 2002;13(1):99-104.

53. Lekovic GP, Bristol RE, Rekate HL. Cognitive impact of craniosynostosis. Semin Pediatr Neurol. 2004;11(4):305-10.

54. Guzman R, Looby JF, Schendel SA, Edwards MS. Fronto-orbital advancement using an en bloc frontal bone craniectomy. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2011;68(suppl_1):68-74.

55. Arnaud E, Meneses P, Lajeunie E, Thorne JA, Marchac D, Renier D. Postoperative mental and morphological outcome for nonsyndromic brachycephaly. Plast Reconstr Surg. 2002;110(1):6-12; discussion 3.

56. Jimenez DF, Barone CM. Early treatment of anterior calvarial craniosynostosis using endoscopic-assisted minimally invasive techniques. Childs Nerv Syst. 2007;23(12):1411-9.

57. Seruya M, Oh AK, Rogers GF, Boyajian MJ, Myseros JS, Yaun AL, et al. Factors related to blood loss during fronto-orbital advancement. J Craniofac Surg. 2012;23(2):358-62.

58. Pertschuk MJ, Whitaker LA. Psychosocial considerations in craniofacial deformity. Clin Plast Surg. 1987;14(1):163-8.

59. Esparza J, Hinojosa J. Complications in the surgical treatment of craniosynostosis and craniofacial syndromes: apropos of 306 transcranial procedures. Childs Nerv Syst. 2008;24(12):1421-30.

60. Tanimoto Y, Veistinen L, Alakurtti K, Takatalo M, Rice DP. Prevention of premature fusion of calvarial suture in GLI-Kruppel family member 3 (Gli3)-deficient

mice by removing one allele of Runt-related transcription factor 2 (Runx2). J Biol Chem. 2012;287(25):21429-38.

61. Selber JC, Brooks C, Kurichi JE, Temmen T, Sonnad SS, Whitaker LA. Long-term results following fronto-orbital reconstruction in nonsyndromic unicoronal synostosis. Plast Reconstr Surg. 2008;121(5):251e-60e.

62. Yousfi M, Lasmoles F, Lomri A, Delannoy P, Marie PJ. Increased bone formation and decreased osteocalcin expression induced by reduced Twist dosage in Saethre-Chotzen syndrome. J Clin Invest. 2001;107(9):1153-61.

63. Al-Rekabi Z, Cunningham ML, Sniadecki NJ. Cell Mechanics of Craniosynostosis. ACS Biomaterials Science & Engineering. 2017;3(11):2733-43.

64. Ma L, Golden S, Wu L, Maxson R. The molecular basis of Boston-type craniosynostosis: the Pro148-->His mutation in the N-terminal arm of the MSX2 homeodomain stabilizes DNA binding without altering nucleotide sequence preferences. Hum Mol Genet. 1996;5(12):1915-20.

65. Hirst M, Marra MA. Epigenetics and human disease. The international journal of biochemistry & cell biology. 2009;41(1):136-46.

66. Esteller M. CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future. Oncogene. 2002;21(35):5427-40.

67. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. Nature biotechnology. 2010;28(10):1057-68.

68. Yilmaz E, Mihci E, Nur B, Alper ÖM, Taçoy Ş. Recent advances in craniosynostosis. Pediatric Neurology. 2019;99:7-15.

69. Barreto S, González-Vázquez A, R. Cameron A, O'Brien FJ, Murray DJ. Identification of stiffness-induced signalling mechanisms in cells from patent and fused sutures associated with craniosynostosis. Scientific reports. 2017;7(1):11494.

70. Sanchez□Lara PA, Carmichael SL, Graham Jr JM, Lammer EJ, Shaw GM, Ma C, et al. Fetal constraint as a potential risk factor for craniosynostosis. American journal of medical genetics Part A. 2010;152(2):394-400.

71. Borke JL, Jack CY, Isales CM, Wagle N, Do NN, Chen JR, et al. Tension–Induced Reduction in Connexin 43 Expression in Cranial Sutures Is Linked to Transcriptional Regulation by TBX2. Annals of plastic surgery. 2003;51(5):499-504.

72. Shashi V, Hart TC. Environmental etiologies of orofacial clefting and craniosynostosis. Understanding craniofacial anomalies. 2002:163-205.

73. McCarthy JG, Reid CA. Craniofacial Synostosis in Association with Vitamin D–Resistant Rickets. Annals of Plastic Surgery. 1980;4(2):149-53.

74. Carmichael SL, Ma C, Rasmussen SA, Honein MA, Lammer EJ, Shaw GM. Craniosynostosis and maternal smoking. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. 2008;82(2):78-85.

75. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic Acid Embryopathy. New England Journal of Medicine. 1985;313(14):837-41.

76. Maher G, Goriely A, Wilkie A. Cellular evidence for selfish spermatogonial selection in aged human testes. Andrology 2: 304–314. 2014.

77. Ding H-L, Hooper JE, Batzel P, Eames BF, Postlethwait JH, Artinger KB, et al. MicroRNA profiling during craniofacial development: potential roles for Mir23b and Mir133b. Frontiers in physiology. 2016;7:281.

78. Wes AM, Naran S, Sun J, Mazzaferro D, Xu W, Nguyen P, et al. The Whitaker classification of craniosynostosis outcomes: an assessment of interrater reliability. Plastic and reconstructive surgery. 2017;140(4):579e-86e.

الملاحق

سنقوم بإجراء بحث علمي بعنوان:

النتائج الجراحية لتعظم الدروز الباكر غير المترافق مع متلازمات عند الأطفال

- يهدف هذا البحث إلى تقييم النتائج الجراحية لإصلاح التعظم الباكر للدروز لمرضى مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق، وتحليل بياناتهم، والحالة السريرية قبل وبعد العمل الجراحي، ومدة المكث في المستشفى، ودراسة الاختلاطات القريبة والمتأخرة، وتحديد العمر الأمثل للتداخل الجراحي.
- سنأخذ الأطفال من كلا الجنسين، بعمر يقل عن عامين ، المراجعين لمستشفى الأطفال الجامعي في دمشق، اللذين يحتاجون عملية جراحية لإصلاح التعظم الباكر للدروز.
- سنقسم المرضى إلى مجموعتين، الأولى للأعمار التي تقل عن 6 أشهر، والثانية للأعمار الأكبر من ذلك.
- ستدرس المراضة والوفيات والتطور الروحي الحركي بعد الجراحة، ودراسة كل حالة على حدة لتقييم نتائج العمل الجراحي.
- سوف تنظم استمارة خاصة لكل مريض، أعدت لهذا الغرض، وضمت معلومات عن عمر المريض، وجنسه، ومكان سكنه، والبيانات السريرية والشعاعية والدموية والوظيفية للمريض، عند الفحص الأولي، وبعد التدبير العلاجي المختار.
- رغم عدم وجود مخاطر مهددة، إلا أنه في حال حدوث أي اختلاط، ستتكفل المستشفى بمتابعة ومعالجة المرضى، حتى تحسن الحالة.
- سوف تعامل معلومات طفلك بسرية كاملة، ولن يطلع على بياناتك سوى الباحث الرئيسي، وبعد الانتهاء من الدراسة، سيتم إبلاغك بنتائج البحث، كما سيتم إبلاغك بأي نتائج تتعلق بحالتك الصحية.

- من حقك الانسحاب من البحث، في أي وقت، ومن دون إبداء أية أسباب.

عند وجود أي استفسار لديك يمكنك التواصل مع:

مقدم البحث: د. محمد رعد (رقم الهاتف:0938455522)

المشرف على البحث: م. د. أحمد العسالي

أقر أنني اطلعت وفهمت الإجراءات التي ستتم من خلال هذا البحث ووافقت عليها:

المشارك في البحث الباحث الرئيسي

الاسم:

التاريخ:

التوقيع: (أو البصمة):

ملاحظات:

1. من حق المتطوع الحصول على صورة من الإقرار هذا البحث.
2. هذا البحث توطئة لرسالة ماجستير.

الملحق رقم (2): استمارة المريض الخاصة بالبحث

اسم المريض: العمر : الجنس :

رقم الإضبارة: رقم الهاتف : مكان الإقامة :

تاريخ الدخول: ----------

شكل الرأس عند القبول: ----------

محيط الرأس عند القبول: ----------

تقيم التطور الروحي الحركي عند القبول: ----------

عدد الدروز المتعظمة: ----------

عمر الطفل عند التداخل الجراحي ----------

نوع التداخل الجراحي: ----------

الاختلاطات القريبة: ----------

الاختلاطات المتاخره: ----------

تقيم التطور الروحي الحركي بعد أجراء الجراحة: -بعد شهر-------

-بعد 3 أشهر---------- -بعد 6 أشهر ---------

ABSTRACT

Background: Craniosynostosis is a premature fusion of the cranial sutures. It can occur as an isolated (non-syndromic) defect or as part of a syndrome. It may lead to elevated intracranial pressure and deformities of both the vault of the skull and the face. Thus, early surgical intervention is considered the best treatment option.

Objective: To evaluate the surgical results of early repair of craniosynostosis in patients admitted to the University Children's Hospital in Damascus. Near and late complications will be assessed, in order to determine the optimal age of surgical intervention.

Place and time: Surgery Division, University Children's Hospital in Damascus, between 1/1/2021 and 31/1/2023.

Patients and methods: This is a retrospective cohort study. We recruited patients under the age of 2 of both sexes who needed craniosynostosis surgery. Patients were divided into two groups, the first for ages less than 6 months, and the second for older ages. Patients were followed-up for 6 months.

Results: The study and the final statistical analysis were conducted on 50 patients whose ages ranged from one month to 15 months-old; (22 patients had surgery at 6 months old or younger, and 28 patients had surgery at an age older than 6 months). The sample was homogeneous in the sexual distribution, the type, and number of cranial sutures affected. No statistically significant difference was observed between the two study groups in terms of hospitalization duration, or the amount of blood loss peri-operatively ($P > 0.05$). Surgical outcomes according to the Whitaker classification at ages under 6 months were better than older ages ($p=0.012$). in addition, near postoperative complications were more frequent at ages older than 6 monthsp both in quantity and quality ($p=0.038$). Also, distant complications occurred more frequently in ages over 6 months, but the difference between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). Psychomotor development after surgery was better at ages younger than 6 months in the first follow-up visits ($P < 0.001$) after one month and ($p=0.001$) after three months, afterwards, the statistically significant difference disappeared at sixth months. Still, the overall progression was better at ages younger than 6 months, and improvement within the same group was statistically significant at all ages. Furthermore, no statistically significant difference was observed between the two study groups in terms of postoperative mortality ($P > 0.05$).

Conclusions: Surgical correction of craniosynostosis performed at ages younger than 6 months leads to better surgical outcomes, lower re-operation rates, as well as better Psychomotor development.

Keywords: early, non-syndromic craniosynostosis, surgery, pediatric, Whitaker classification, sagittal suture, coronal, frontal, lambdoid.

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

The surgical results of nonsyndromic craniosynostosis in children

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree in Neuro Surgery

By

Mohammad Raad

Supervisor Dr. ***Ahmad Alassali,*** lecturer of Neurosurgery

Headed by Dr. Salah Alden Ramadan, Professor of Urologitsurgery

Program Authorized to Offer Degree:

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Damascus University

2024