



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأذنية

دراسة إحصائية لنقص السمع عند الأطفال المصابين بالأورام والمعالجين كيميائياً
بالسيسبلاتين

**Statistical study of the hearing loss in children diagnosed
with tumors treated chemically with cisplatin**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدّراسات العليا (الماجستير) في أمراض الأذن والأنف والحنجرة والرّأس
والعنق وجراحاتها

إشراف

أ. د. محمد نبوغ العوا

إعداد طالب الدّراسات العليا

حسين علي نجار

2022 م - 1443 هـ

كلمة شكر

أتقدم بجزيل الشكر للأستاذ الدكتور محمد نبوغ العوا لتفضله بالإشراف على رسالتي وتشجيعه

الدائم لي وملاحظاته البناءة في إعداد هذه الرسالة.

كما أتوجه بشكري لجميع أعضاء الهيئة التدريسية والتعليمية في قسم الأذنية في مستشفى المواساة

الجامعي.

د. حسين نجار

الإهداء

إلى روحه الطاهرة..... إلى من كان المثل والقُدوة الحسنة في حياتي....

والدي العزيز (رحمه الله)

إلى نبع الحنان والعطاء.....

أُمي الغالية

إلى السَّند والمحبة.....

إخوتي

إلى شريكة الدَّرب وأنيسة الرُّوح.....

زوجتي الحبيبة

إلى الأب الرُّوحي.....

الأستاذ الدكتور محمد نبوغ العوا

إلى أصحاب الفضل.....

أساتذتي في قسم الأذنية

إلى زملائي وأصدقائي.....

إلى الفريق المتفاني المعطاء.....

فريق سماعة حكيم

جدول المحتويات

4	جدول المحتويات
6	فهرس الأشكال
7	فهرس الجداول
8	قائمة الاختصارات:
9	ملخص البحث:
10	القسم التمهيدي
14	الباب الثاني: القسم النظري
15	<u>الفصل الأول: التطور الجنيني وتشريح الأذن Embryology and Anatomy of the Ear</u>
15	1.1. التطور الجنيني للأذن Embryology of Ear
21	1.2. تشريح الأذن:
35	<u>الفصل الثاني: فيزيولوجية الأذن</u>
35	1.3. فيزيولوجية الأذن الخارجية:
36	1.4. فيزيولوجية الأذن الوسطى:
39	1.5. فيزيولوجية الأذن الداخلية:
50	<u>الفصل الثالث: نقص السَّمع عند الأطفال Hearing loss in Children</u>
51	1.6. تصنيفات نقص السَّمع:
52	1.7. أنواع نقص السَّمع:
56	<u>الفصل الرابع: السيسبلائين في المعالجة الكيماوية للأورام عند الأطفال</u>
56	1.8. مقدمة:
57	1.9. لمحة تاريخية عن السيسبلائين:

1.10.	آلية عمل السيسبلاتين: 57.....
1.11.	المقاومة على السيسبلاتين: 61.....
1.12.	الاستعمالات السريرية: 63.....
1.13.	السمية والتأثيرات الجانبية: 67.....
73.....	الباب الثالث: القسم العملي
74	الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه.....
1.14.	مبررات البحث 74.....
1.15.	هدف البحث 74.....
1.16.	الطرائق Methods 74.....
1.17.	الموارد المتاحة للبحث ومكانها: 76.....
1.18.	الميزانية: 76.....
1.19.	الاعتبارات الأخلاقية: (Ethical Considerations) 76.....
1.20.	فرضيات البحث: 77.....
1.21.	تحليل البيانات: 77.....
1.22.	الاستبيان والموافقة المستنيرة: 78.....
81	الفصل الثاني: نتائج البحث Results.....
81.....	أولاً: وصف عينة البحث: 81.....
82.....	ثانياً: الإحصاء الوصفي لعينة البحث: 82.....
86.....	ثالثاً: الإحصاء الاستدلالي: 86.....
88	الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية.....
89.....	الدراسة الأولى: Yasui et al 89.....
90.....	الدراسة الثانية: Turan et al 90.....
92.....	الدراسة الثالثة: Camet et al 92.....

93.....	الدراسة الرَّابعة: Choeypasert et al
96	<u>الفصل الرَّابع: مناقشة النَّائج</u>
97	<u>الفصل الخامس: المعقَّات و المحددات</u>
97	<u>الفصل السَّادس: الخلاصة Conclusion</u>
98	<u>الفصل السَّابع: التَّوصيات Recommendations</u>
99.....	المراجع Reference
105.....	Abstract

فهرس الأشكال

17.....	الشكل 1. مراحل تطوّر الأذن الخارجيّة.
18.....	الشكل 2. مراحل تطوّر الأذن الوسطى.
20.....	الشكل 3. مراحل تطوّر الأذن الدّاخلية.
21.....	الشكل 4. أقسام الأذن الثّلاثة.
25.....	الشكل 5. شكل ترسيمي لجوف الأذن الوسطى.
26.....	الشكل 6. عظيّمات السّمع.
30.....	الشكل 7. الثّيه العظمي.
33.....	الشكل 8. الثّيه الغشائي.
37.....	الشكل 9. تأثير فرق المساحة وذراع الرّافعة.
38.....	الشكل 10. شكل ترسيمي لميكانيك عمل الأذن الوسطى.
40.....	الشكل 11. مقطع عرضي في القوقعة.
42.....	الشكل 12. مخطط يظهر انتقال الموجة الصّوتية ضمن سوائل القوقعة.
43.....	الشكل 13. مقطع عرضي لعضو كورتي يظهر تراكييه الخلوية الهامة.
45.....	الشكل 14. الحركية الكهربائيّة للخلية المشعّرة الخارجيّة.

- الشكل 15. نوعا الخلايا المشعرة الدهليزية..... 49
- الشكل 16. البنية ثلاثية الأبعاد للسيسبلاتين..... 56
- الشكل 17. المعالم التاريخية للسيسبلاتين 57
- الشكل 18. مخطط لآليات عمل السيسبلاتين..... 61
- الشكل 19. تأثيرات السيسبلاتين السمية..... 67
- الشكل 20. تفاعل السيسبلاتين مع النظام الدفاعي الوقوعي..... 71
- الشكل 21. الآليات التي يسبب بها السيسبلاتين الموت الخلوي والسمية الأذنية..... 72
- الشكل 22. وصف عينة البحث..... 81

فهرس الجداول

- جدول 1. أنواع نقص السَّمع..... 50
- جدول 2. جرعات السيسبلاتين للأنواع المختلفة من الأورام..... 65
- جدول 3. توزع المرضى بحسب الجنس..... 79
- جدول 4. توزع المرضى حسب الفئات العمرية..... 80
- جدول 5. توزع المرضى حسب نوع الورم..... 83
- جدول 6. توزع المرضى حسب الأدوية الأخرى السامة للأذن..... 83
- جدول 7. جرعات السيسبلاتين في عينة البحث..... 84
- جدول 8. توزع المرضى حسب التقييم السَّمعي بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج..... 84
- جدول 9. توزع المرضى حسب التقييم السَّمعي عند انتهاء العلاج..... 85
- جدول 10. توزع المرضى حسب التقييم السَّمعي بعد ستة أشهر من انتهاء العلاج..... 85
- جدول 11. مقارنة الجنس بين المجموعتين..... 86
- جدول 12. مقارنة الفئات العمرية بين المجموعتين..... 87
- جدول 13. مقارنة نوع الورم بين المجموعتين..... 87
- جدول 14. مقارنة الأدوية الأخرى السامة للأذن بين المجموعتين..... 87
- جدول 15. مقارنة جرعات السيسبلاتين بين المجموعتين..... 88
- جدول 16. المقارنة مع Yasui et al..... 89
- جدول 17. المقارنة مع Turan et al..... 91

جدول 18. المقارنة مع Camet et al. 92

جدول 19. المقارنة مع Choeypasert et al. 93

قائمة الاختصارات:

ABG	air-bone gap
AC	air-conduction
BC	bone-conduction
CDDP	Cis-DiamineDichloroPlatine II
Ctr1	Copper Transporter 1
FADD	Fas-associated death domain
FDA	Food and Drug Administration
GR	glutathione reductase
HL	Hearing loss
HMG	high mobility group
MMR	mismatch repair
MPT	Mitochondrial permeability transition
NER	nucleotide excision repair
ROS	reactive oxygen species
SOD	superoxide dismutase
WHO	World Health Organization

ملخص البحث:

خلفية البحث وهدفه: السيسبلاتين هو دواء مهم من أدوية العلاج الكيميائي في علاج أورام كثيرة عند الأطفال. إن أهم التأثيرات الجانبية للسيسبلاتين هو سميته الأذنية حيث يسبب نقص سمع حسي عصبي. يحدث فقدان السَّمع التالي للعلاج بالسيسبلاتين عند البالغين والأطفال وخاصة الأطفال الصغار جداً. هذا الاختلاط خطير جداً بشكل خاص عند الأطفال الصغار لأن فقدان السَّمع يؤدي إلى ضعف اكتساب اللغة، وصعوبة التَّعلم. كان الهدف من الدِّراسة هو دراسة نقص السَّمع عند الأطفال المصابين بالأورام والموضوعين على علاج كيميائي يشمل السيسبلاتين عند بدء العلاج ثم بعد انتهاء العلاج، لتحديد دور السيسبلاتين في إحداث نقص السَّمع وسرعة تطوره من خلال مراجع التَّقييم السَّمعي المجرى لهؤلاء الأطفال ضمن قسم السَّمعيات في مستشفى المواساة الجَّامعي.

مواد البحث وطرائقه: دراسة وصفية تحليلية تراجعية - تقديمية لجميع الأطفال (من عمر شهر إلى 14 سنة) المصابين بأفات ورمية والخاضعين لعلاج كيميائي بالسيسبلاتين والمقبولين في قسم الأورام في مستشفى الأطفال في دمشق في الفترة الممتدة بين 1/6/2016 و 1/6/2018. تضمنت البيانات التي تم جمعها العمر والجنس ونوع الورم والأدوية الأخرى السَّامة للأذن وعدد جرعات السيسبلاتين والجرعة التَّراكمية، وموجودات التَّقييم السَّمعي قبل وبعد المعالجة. وتُعدّ القيمة التَّبويّة (P-value) هامة إحصائياً في حال كانت أقل من 0.05.

النتائج: شملت الدِّراسة 37 طفلاً (ذكور: 22 (59.5%)، إناث: 15 (40.5%). كان متوسط أعمارهم 5.18 سنة (SD: 3.5 سنة. المدى: 0.4 - 12.7 سنة). أظهرت النتائج وجود دلالة هامة لمتوسط الجرعة المفردة والتراكمية من السيسبلاتين في حدوث نقص السَّمع الحسي العصبي عند الأطفال، ولم يكن هناك علاقة بين حدوث نقص السَّمع الحسي العصبي عند الأطفال وجنس المريض أو عمره أو نوع الورم.

الخلاصة: نقص السَّمع الحسي العصبي من أهم التأثيرات الجانبية للعلاج بالسيسبلاتين. وحسب نتائج دراستنا تُعد جرعة السيسبلاتين (سواء الجرعة المفردة أو الجرعة التَّراكمية) أهم عامل في حدوث السَّمية الأذنية. يزداد احتمال حدوث نقص السَّمع كلما زادت جرعة السيسبلاتين.

الكلمات المفتاحية: سيسبلاتين، نقص السَّمع الحسي العصبي، أورام الأطفال، الجرعة التَّراكمية للسيسبلاتين.

القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة

يعتبر السيسبلاتين من أكثر العلاجات استخداماً ضمن بروتوكولات العلاج الورمي، لكنه يتسبب بدرجة عالية من السمية الأذنية، حيث يُعتبر نقص السمع من أهم التأثيرات غير المرغوبة للعلاج بالسيسبلاتين وخاصة عند الأطفال. لذلك لابد من تسليط الضوء على دور السيسبلاتين في إحداث نقص السمع عند الأطفال ودراسة مختلف العوامل التي يمكن أن تسبب في حدوث نقص سمع تالي للعلاج بالسيسبلاتين عند الأطفال.

ثانياً: المشكلة البحثية والتساؤلات

يعد السيسبلاتين واحداً من أقوى وأكثر الأدوية استعمالاً في علاج أنواع مختلفة من الأورام الصلبة مثل: أورام الخصية، المبيض، الرأس والعنق، المثانة، الرئة، الميلانوما، الليمفوما، وأورام أخرى. لكن التأثيرات السمية للسيسبلاتين واسعة وبشكل خاص السمية الأذنية والتي تكون أشيع عند الأطفال بشكل خاص. ولايزال هناك نقص واضح في المعلومات المتعلقة بحدوث نقص السمع عند الأطفال بعد العلاج بالسيسبلاتين من حيث نسبة حدوث نقص السمع، وماهي العوامل التي تزيد من حدوثه عند الأطفال، لذلك أجريت هذه الدراسة لتحديد نسبة حدوث نقص السمع التالى للعلاج بالسيسبلاتين في مشافي جامعة دمشق.

ثالثاً: هدف البحث وأهميته

دراسة نقص السمع عند الأطفال المصابين بالأورام والموضوعين على علاج كيميائي يشمل السيسبلاتين عند بدء العلاج ثم بعد انتهاء العلاج، لتحديد دور السيسبلاتين في إحداث نقص السمع وسرعة

تطوره من خلال مراجع التقييم السمعي المجرى لهؤلاء الأطفال ضمن قسم السمعيات في مستشفى المواساة الجامعي.

رابعاً: مبررات البحث

شيوع الإصابات الورمية عند الأطفال والاستخدام الواسع للسيسبلاتين في معظم برامج العلاج الكيميائي. وبعد نقص السمع الحسي العصبي من أهم التأثيرات الجانبية لاستخدام السيسبلاتين ضمن برامج العلاج الورمي، لذا نبرر أهمية هذا البحث في إظهار نسبة نقص السمع الحسي العصبي التالي للعلاج بالسيسبلاتين وبالتالي ضرورة البحث عن بدائل أفضل للعلاجات الورمية وضرورة الكشف المبكر لنقص السمع الناتج لتدبيره باكراً.

خامساً: فرضيات البحث:

من المتوقع وجود نسبة لا يمكن إهمالها من نقص السمع الحسي العصبي عند الأطفال المصابين بالأورام والمعالجين بالسيسبلاتين وهي بحاجة لكشف مبكر ومتابعة لإجراء التدبير اللازم للحفاظ قدر الإمكان على حاسة السمع عند الطفل.

سادساً: حدود البحث

كان حجم العينة صغير، حيث تم استبعاد عدد كبير من الأطفال المعالجين بالسيسبلاتين لعدم إجراءهم اختبارات سمعية قبل البدء بالعلاج بالسيسبلاتين.

سابعاً: مناهج البحث وأدواته

□ تصميم البحث:

دراسة رقابية حشدية تراجعية Retrospective cohort study خلال الفترة 2016/6/1-

2017/6/1، وتقديرية prospective خلال الفترة 2017/6/1-2018/6/1.

□ معايير القبول في الدراسة:

1. معايير القبول في الدراسة:

01.الأطفال من عمر شهر إلى 14 سنة المقبولون في مستشفى الأطفال المشخص إصابتهم آفة ورمية

وموضوعون على برنامج علاجي يحوي السيسبلاتين.

02.الطفل المتابع من الناحية السمعية خلال فترة علاجه (على الأقل أجرى ثلاث تخطيطات سمع).

2. معايير الاستبعاد من الدراسة:

i. طفل مصاب بآفة ورمية وموضوع على علاج جراحي أو علاج لا يتضمن السيسبلاتين.

ii. وجود نقص سمع مسبق.

iii. عدم استكمال العلاج بالسيبلاتين.

iv. عدم وجود متابعة سمعية تالية لتطبيق كل شوط علاجي.

□ طريقة الدراسة:

مراجعة السجلات الطبية للمرضى بما تحتويه من قصة ومعطيات سريرية ومتابعات للمرضى أثناء الاستشفاء والقبولات اللاحقة. تم تقييم المعطيات الديموغرافية والسرييرية (العمر والجنس ونوع الورم والبرنامج العلاجي وموجودات التقييم السمعي قبل وبعد المعالجة). ومتابعة ودراسة المرضى الجدد المقبولين خلال الفترة 2017/6/1-2018/6/1 وتعبئة الاستمارة الخاصة بموضوع البحث وجمع البيانات وتحليلها احصائياً.

ثامناً: مكونات البحث

يتكوّن البحث من ثلاثة أبواب:

أ. الباب الأول: القسم التمهيدي.

ب. الباب الثاني: القسم النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ فكرة عن

المرض، ويتكوّن من أربعة فصول:

الفصل الأول: التطور الجنيني وتشريح الأذن.

الفصل الثاني: فيزيولوجية الأذن.

الفصل الثالث: نقص السمع عند الأطفال حيث نتحدث فيه عن أهم أسباب وأنواع نقص السمع عند الأطفال.

الفصل الرابع: السيبلاتين في المعالجة الكيميائية للأورام عند الأطفال من حيث آلية التأثير والاستعمالات السريرية والسمية والتأثيرات الجانبية.

III. **الباب الثالث:** ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العلمي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى نتائج في هذا البحث، ويتكوّن من خمسة فصول:

1. **الفصل الأول:** هدف البحث وطريق إجراؤه: ويحتوي على مقدمة البحث، هدف البحث وأهميته، مبررات البحث، فرضيات البحث، مواد وطرق البحث (تصميم الدراسة، عينة البحث، معايير الاشتغال والاستبعاد، طرق العمل) وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت في البحث.

2. **الفصل الثاني:** نتائج البحث: ويحوي على عرض للنتائج الإحصائية التي توصلنا لها في دراستنا.

3. **الفصل الثالث:** المناقشة والمقارنة مع النتائج العالمية: ويحوي على مراجعة للنتائج ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

4. **الفصل الرابع:** يحوي مناقشة النتائج بعد مقارنتها مع الدراسات العالمية.

5. **الفصل الخامس:** المعوقات والمحددات.

6. **الفصل السادس:** الخلاصة: ويحوي على خلاصة لما توصلنا إليه في هذا البحث.

7. **الفصل السابع:** التوصيات.

الباب الثّاني: القسم النظري

يتألف الباب الثّاني من أربعة فصول:

الفصل الأوّل: التطّور الجنيني وتشريح الأذن.

الفصل الثّاني: فيزيولوجية الأذن.

الفصل الثّالث: نقص السّمع عند الأطفال.

الفصل الرّابع: السيّسبلاطين في المعالجة الكيماوية للأورام عند الأطفال.

الفصل الأول: التطور الجنيني وتشريح الأذن Embryology and Anatomy of the Ear

1.1. التطور الجنيني للأذن Embryology of Ear

تنشأ الأذن من الورقات الجنينية الثلاث: الأديم الظاهر Ectoderm والأديم المتوسط Mesoderm والأديم الباطن Endoderm. تلعب الأقواس الغلصمية دوراً مهماً في تطور الأذن البشرية. يبدأ تطور الجهاز الغلصمي في الأسبوع الرابع بهجرة خلايا العرف العصبي رأسياً إلى منطقة الرأس والرقبة. يتألف الجهاز الغلصمي من:^[1]

- أقواس غلصمية Branchial Arches.
- جيوب غلصمية Branchial Pouches.
- أثلام أو شقوق غلصمية Branchial Clefts.
- أغشية غلصمية Branchial Membranes.

1.1.1. تطور الأذن الخارجية Development of the External Ear

تنشأ الأذن الخارجية من تكاثر خلايا اللحمية المتوسطة للشق الغلصمي الأول والثاني وذلك في الأسبوع السادس من الحياة الجنينية. تبدأ الأذن الخارجية بالتطور الجنيني في منطقة أسفل الرقبة ثم مع تطور الوجه والفك السفلي تصعد تدريجياً إلى جانب الرأس بمستوى العين.^[2]

□ الصيوان Auricle:

يتطور الصيوان خلال الأسبوع السادس للحمل من اندماج ثلاثة أزواج من بروزات الأديم المتوسط عند النهايات الظهرية للقوسين الغلصمين الأول والثاني، تحيط بالشق البلعومي الأول وتدعى بروزات هيس Hillocks of His.

✓ تعطي القوس الغلصمية الأولى حديبات هيس الأولى والثانية والثالثة التي تتطور إلى الوتدة وجذر الحلزون والحلزون.

✓ وتعطي القوس الغلصمية الثانية حديبات هيس الرابعة والخامسة والسادسة التي تتطور إلى ساق مقابل الحلزون ومقابل الحلزون وفصيص الأذن ومقابل الوتدة.

□ مجرى السمع الظاهر External Auditory Canal:

يتطور من الشق البلعومي الأول حيث ينمو للداخل بشكل أنبوب قمعي حتى يصل للوريفة الداخلية المبطننة للجراب البلعومي الأول. يكون مجرى السمع الظاهر في البداية مملوءاً بشكل كامل بالخلايا الظهارية (سدادة ظهارية) ثم يحدث إعادة تقني في الشهر السابع. [الشكل 1]

□ غشاء الطبل Tympanic Membrane:

يتشكل غشاء الطبل في منطقة التماس بين السدادة الصمّاخية المشتقة من الأديم الظاهر والردب الطبلي النفيري المشتق من الأديم الباطن، وبما أن هذا التماس مائل لذا يكون غشاء الطبل مائلاً بالنسبة لمحور صماخ السمع الظاهر. وبين السدادة والردب يندخل عصب حبل الطبل وقبضة المطرقة وطبقة من الأديم المتوسط، لذا يكون غشاء الطبل مؤلفاً من 3 طبقات:

– الطبقة الخارجية الجلدية: مشتقة من الأديم الظاهر للشق الغلصمي

الأول تتماهى مع جلد مجرى السمع الظاهر.

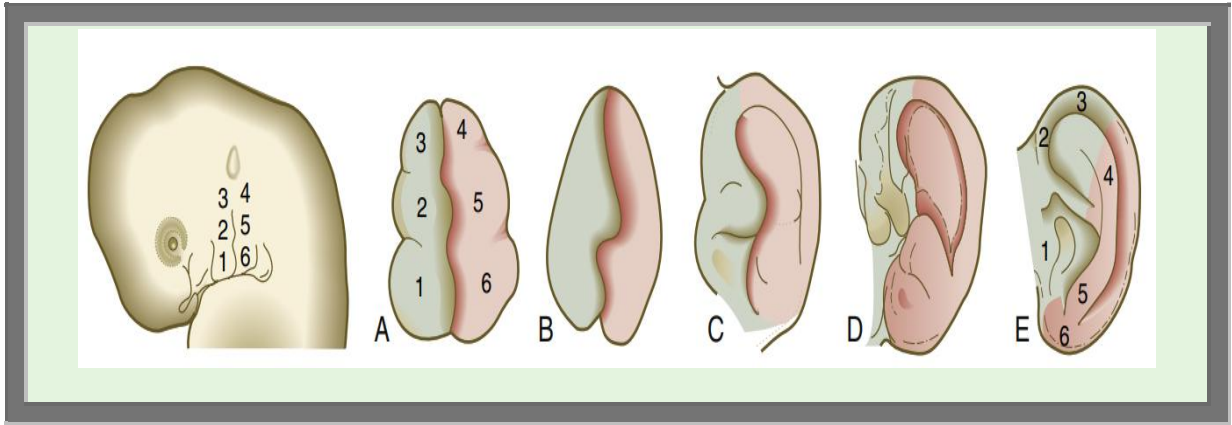
– الطبقة المتوسطة الليفية: مشتقة من الأديم المتوسط ما بين القوس

الغلصمية الأولى والرتج الطبلي النفيري محتوية قبضة المطرقة

وعصب حبل الطبل.

– الطبقة الداخلية المخاطية: مشتقة من الأديم الباطن للجيب الغلصمي

الأول وهي متمادية مع الغشاء المخاطي المبطن للأذن الوسطى.



الشكل 1 مراحل تطور الأذن الخارجية.^[3]

1.1.2. تطور الأذن الوسطى Development of the Middle Ear

✕ نفير أوستاش وجوف الطبل:

يتطور نفير أوستاش من الأديم الباطن للردب النفيري الطبلي (الجيب البلعومي الأول) بين القوسين الغلصميتين الأولى والثانية، يتشكل الجدار الوحشي للنفير في الأسبوع العشرين من الحياة الجنينية، وأول قسم من التجويف الطبلي يظهر هو السقلي الذي يتحد بنفير أوستاش، ويظهر الغار والردب فوق الطبل في الأسبوع الثالث والعشرين بامتصاص النسيج الأدمي المتوسط، وتظهر تهوية الأجواف عند نهاية الحياة الجنينية، أما الخلايا الخشائية فتبدأ بالتشكل قرب نهاية الحمل.

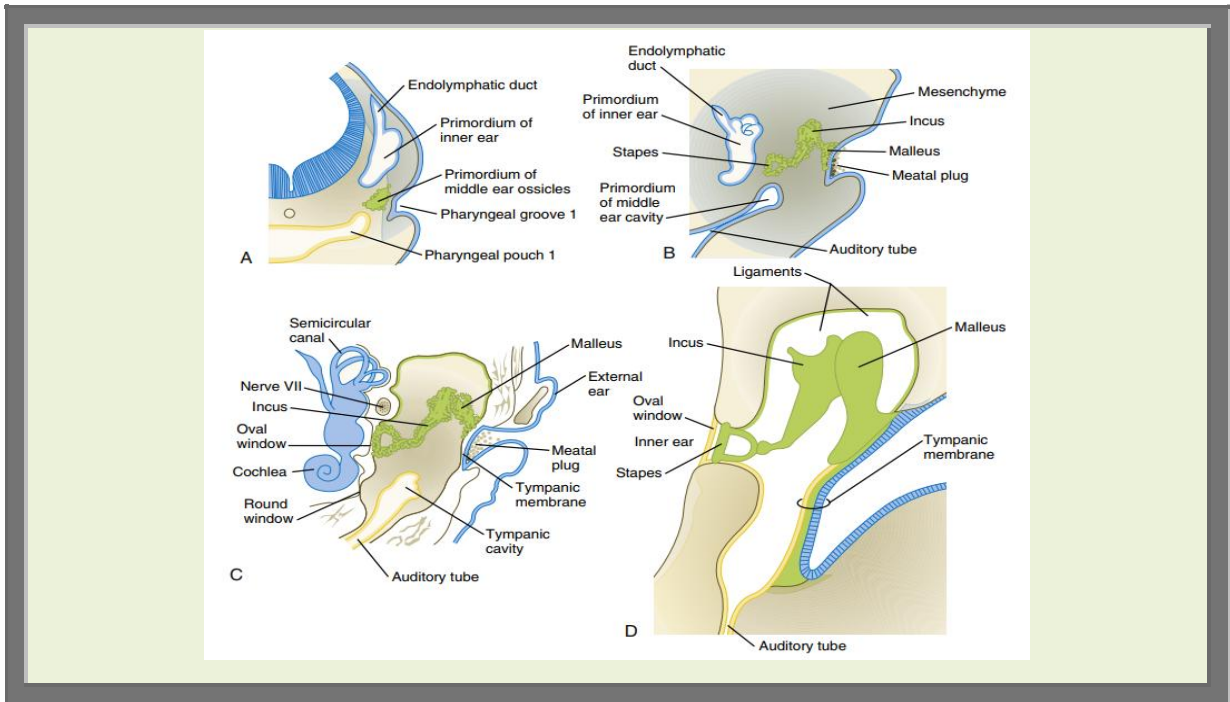
✕ العظيمات السمعية Auditory Ossicles:

- المطرقة: وتشتق من القوس الفكية السفلية الأولى بشكل أساسي وتبدأ بالتعظم خلال الشهر الرابع وتعطي القوس الأولى جسم السندان بينما تعطي القوس الثانية قبضة المطرقة.
- السندان: وتشتق من القوس الفكية السفلية المدعمة بغروف مايكل.
- الركابة: يظهر الشكل التمهيدي لها في اليوم 33 من الحياة الجنينية، يشتق الرأس والعنق والساقان من الأديم المتوسط للقوس الالامية (الثانية) أما القاعدة فتشتق من المحفظة الأذنية التي تتطور من

الأديم المتوسط، ويظهر الرباط الحلقى في نهاية الشهر الثالث، تصل الركابة لمرحلة بالغة من التطور قبل أسبوعين من الولادة.

✕ عضلات الأذن الوسطى

عضلة موترة الطبلية: تنشأ من عضلية القوس الغلصمية الأولى وبالتالي يتم تعصيبها من الشعبة الفكبية السفلية لمثلث التوائم. عضلة الركابة: تنشأ من عضلية القوس الغلصمية الثانية وبالتالي يتم تعصيبها بفرع من العصب الوجهي.



الشكل 2. مراحل تطوّر الأذن الوسطى.^[4]

1.1.3. تطوّر الأذن الداخلية Development of the Inner Ear

تبدأ الأذن الداخلية بالأسبوع الحاملي الثالث كتسمك في الوريقة الخارجية على جانبي الجنين (اللوحة الأذنية).

1- التيه العظمي Bony Labyrinth:

إن النسيج الميزانشيمي المغلف للحوصل (الكيس) السمي يُشكّل المحفظة السّمية الغضروفية، ومن ثمّ يحدث تعظم المحفظة السّمية حوالي الأسبوع السادس عشر. ويمكن أن نَميّز 14 مركز تعظم في المحفظة الأذنية اعتباراً من الأسبوع السادس عشر ليكتمل تعظمها في الأسبوع 23، وآخر ما يتعظم المنطقة أمام قاعدة الركابة fissula ante fenestram التي يمكن أن تبقى غضروفية مدى الحياة.

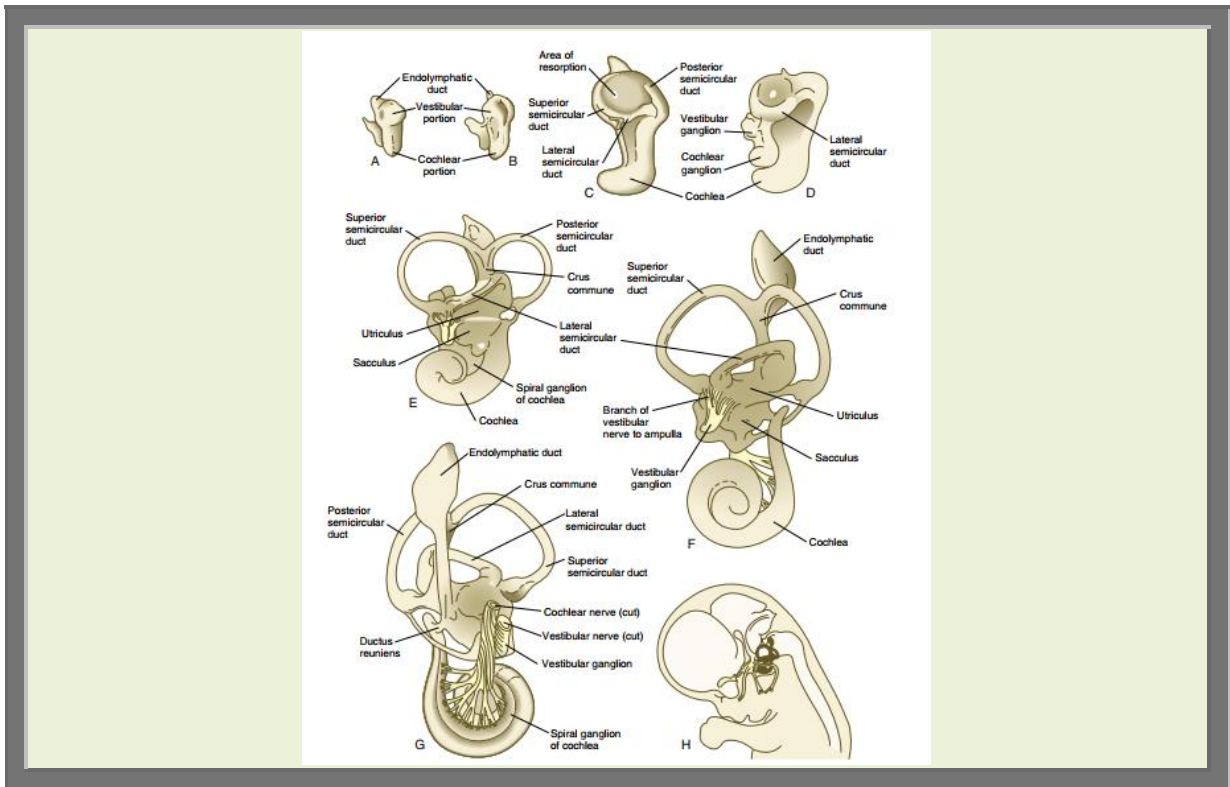
2- التيه الغشائي Membranous Labyrinth:

في الأسبوع الثالث للحياة الجنينية يتسمك الأديم الظاهر على جانب الرأس عند مستوى البطين الرابع ليُشكّل اللويح السمي placode، ثمّ ينغمد هذا اللويح مشكلاً وهدّة أو انخفاض pit، ثمّ ينفصل عن السطح مُشكلاً الحوصل (الكيس) السمي Otolocyst. وفي الأسبوع الخامس يُصبح للحوصل السمي ظهر عريض وبطن ضيق وبينهما يتطور كيس اللف الباطن مع قناته، وفي الأسبوع السادس تأخذ الأُقية نصف الهلالية شكلها وتنضم في الأسبوع الثامن للقريبة.

يظهر الحلزون كرتج سفلي من الحوصل السمي في الأسبوع السابع، ويأخذ هذا الكرتج بالاتفاف تدريجياً حتى يُشكّل في النهاية دورتين ونصف في نهاية المرحلة الجنينية الأولى (نهاية الشهر الثالث). ينخمس الكيس السمي في منتصفه بين الجزء الذي يعطي الأُقية نصف الدائرية والجزء الذي يعطي القوقعة فيتشكّل بذلك القريبة والكيس.

في الأسبوع الثالث تبدأ اللوحة المشتركة بالظهور والتي يتطور جزؤها العلوي ليعطي لوحة القريبة وعرف القناتين الهلالتين العلوية والجانبية أما جزؤها السفلي فيعطي لوحة الكيس وعرف القناة الخلفية، وخلال الأسبوع الثامن يمكن تمييز صفين من الخلايا بالإضافة للطبقة الوعائية وتكتمل في الأسبوع 11 أعضاء الدهليز النهائية مع الخلايا الحساسة والداعمة، وفي الأسبوع 20 يكتمل تطوّر الطبقة الوعائية والغشاء اللامس، وفي الأسبوع 23 ينقسم صفا الخلايا إلى خلايا داخلية وخلايا خارجية بحيث

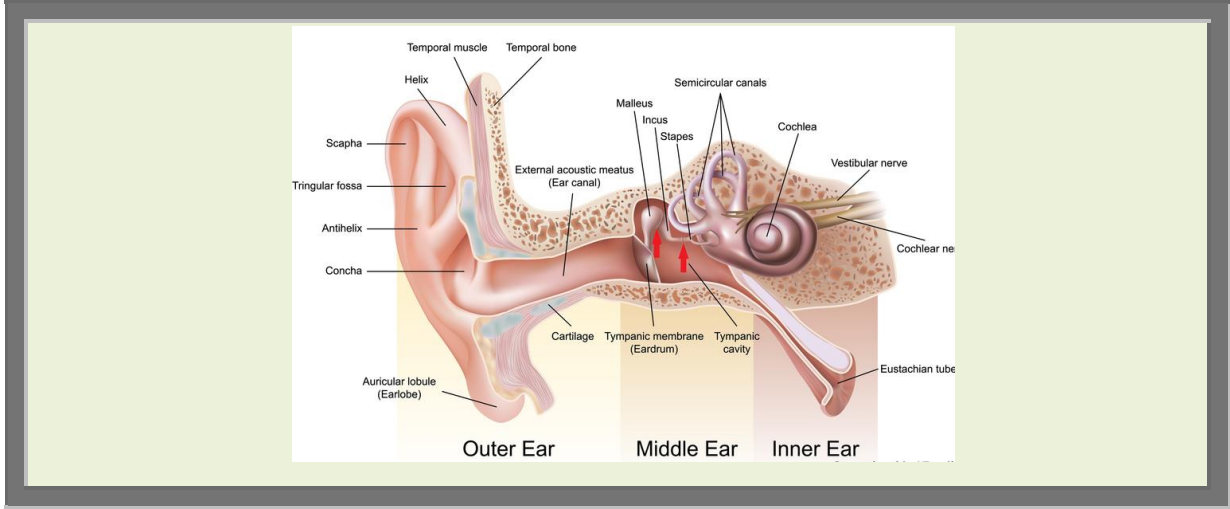
تصبح الخلايا الداخلية الجوف الحلزوني، والخارجية تعطي الخلايا المشعرة والقطبية وخلايا هانسن ودايتز، وفي الأسبوع 26 يتشكل نفق كورتني، هذا وتتكاثر خلايا العرف العصبي وحشي الدماغ المعيني لتشكل العقدة الوجهية السمعية التي تتحول إلى العقدة الركبية والدهليزية العلوية (القريبة والقناتان العلوية والجانبية) والعقدة السفلية (الكيس والقناة الخلفية والحزون). وخلافاً لكيس اللف الباطن الذي يتابع نموه حتى سن البلوغ فإن كلاً من التيه الغشائي والعظمي يكونان بالحجم نفسه لدى البالغ في الأسبوع 23 من الحمل وبذلك يكون كيس اللف الباطن أول عضو يبدأ في التطور وآخر عضو يتوقف عن النمو. وفي الأسبوع 26 ترسل الأذن الداخلية البشرية المعلومات السمعية إلى الدماغ.



الشكل 3. مراحل تطور الأذن الداخلية [5]

1.2. تشريح الأذن:

تُقسم الأذن لثلاثة أقسام: الأذن الخارجية والأذن الوسطى والأذن الداخلية.



الشكل 4. أقسام الأذن الثلاثة. [54]

1.2.1. الأذن الخارجية:

تتألف من الصيوان Pinna أو auricle ومجرى السمع الظاهر External Auditory Canal.

❖ الصيوان:

وهو عبارة عن بنية بشكل قمع تتألف من 3 طبقات وتتمدد مع الصمّاخ ومجرى السمع الظاهر، الجزء المركزي يتألف من غضروف مرّن محاط بطبقة من الجلد. مع وجود كمية قليلة من النسيج تحت الجلد بين الجلد والسّمحاق الغضروفي. يتصل بجانب الرأس بزاوية تقدر بحوالي 21-30 درجة، يصنع الصيوان زاوية قدرها 20 درجة مع مستوى الأفق كما يشكّل زاوية قدرها أقل من 90 درجة مع قشر العظم الخشائي وتتراوح أبعاده 5-6 سم ارتفاعاً ويشكّل العرض 55% من الارتفاع. وظيفياً يعمل الصيوان على تركيز الموجات الصوتية إلى مجرى السمع. التروية الدموية للأذن الخارجية تأتي من الفرع الظاهر للشريان السباتي عبر الأوعية الصيوانية الخلفية والصدغية السطحية. [6][7]

❖ مجرى السمع الظاهر:

طوله حوالي 2.5 سم ويتألف من جزء غضروفي وحشي وجزء عظمي أنسي، الجزء الغضروفي يشكل حوالي ثلث طول القناة ويشكل الجزء العظمي الثلثين الباقيين. يوجد ثقب صغيرة ضمن الجدار الأمامي والسفلي للقناة الغضروفية وتدعى شقوق سانتوريني. يشكل القسم الطبلي من العظم الصدغي معظم القناة العظمية. وإلى الأمام منها يقع المفصل الصدغي الفكي السفلي. جلد القسم الغضروفي أنخن ويحوي جريبات شعرية وغددًا تفرز الصملاخ بينما جلد القسم العظمي رقيق جداً ومثبت على السمحاق ويتمادى مع ظهارة غشاء الطبل كما لا يوجد فيه إفراز للصملاخ. يكون الجدار الأمامي لمجرى السمع الظاهر أطول بحوالي 4 ملم من الجدار الخلفي بسبب توضع غشاء الطبل بشكل مائل للأمام والأنسي. يحتوي مجرى السمع الظاهر على مضيقين اثنين:

المضيق العظمي الغضروفي: مكان الوصل العظمي الغضروفي وهو أضيق منطقة.

المضيق الغضروفي (البرزخ): ينجم عن تدلي الجدار الأمامي للمجرى ويقع على بعد حوالي 5 ملم وحشي غشاء الطبل.

1.2.2. الأذن الوسطى Middle Ear:

هي عبارة عن فراغ هوائي يتوضع ضمن صخرة العظم الصدغي ويشمل غشاء الطبل ونفير أوستاش والعظيمات السمعية وعضلاتها والمخاطية المغلفة لهذا الجوف والخلايا الهوائية الخشائية (الناتئ الخشائي).

1. غشاء الطبل Tympanic Membrane:

يشكل الجدار الأنسي لمجرى السمع الظاهر ومعظم الجدار الوحشي للأذن الوسطى ويتألف من 3 طبقات: خارجية، وسطى وداخلية. شكل الغشاء بيضوي بعرض 8 مم وارتفاع 10 مم تقريباً. يتوضع الغشاء بشكل مائل بحيث تكون الحافة العلوية وحشية أكثر بالنسبة للحافة السفلية، بالإضافة لذلك يميل للأنسي بالناتئ الطويل لعظم المطرفة. تتوضع الحلقة الليفية على محيط الغشاء وتقع في الثلم الطبلي وهو

عبارة عن ثلم في العظم عند النهاية الأنسية لمجرى السمع الظاهر، وهذه الحلقة غير مكتملة في القسم العلوي. [8][9]

يقسم الغشاء إلى:

- القسم الرخو pars flaccida: ويدعى غشاء شراپنيل Shrapnell membrane ويقع إلى الأعلى من التّنيات المطرفية الأمامية والخلفية.
- القسم المشدود pars tensa ويقع أسفل التّنيات، ويملك طبقة ليفية متوسطة أقوى من القسم الرخو.

تهاجر بشرة غشاء الطبل بشكل شعاعي بمعدل 1-2 ملم يومياً من قبضة المطرقة باتجاه المحيط.

2. جوف الطبل Tympanic Cavity:

جوف مملوء بالهواء يتشكل جنيناً من امتداد المعي الأمامي باتجاه بدأة العظم الصدغي حيث يمتد الجيب البلعومي الأوّل ليشكل عدة أجواف تتحد لاحقاً لتشكل جوفاً واحدة يدعى جوف الطبل، يتصل مع البلعوم الأنفي عبر نفير أوستاش، ويبطن بظهارة مخاطية مهدبة. تشريحياً يقسم إلى 5 أقسام بناءً على علاقتها مع الحلقة الطبلية وهي:

❖ جوف الطبل بالخاصة Mesotympanium

❖ الطبلبة السفلى Hypotympanium

❖ الرذب فوق الطبلبة Epitympanum أو العلية Attic

❖ الطبلبة الأمامية protympanium

❖ الطبلبة الخلفية retrotympanium

يتروى من الشرايين السباتية الظاهرة والباطنة.

جدار جوف الطبلة:

- الجدار السفلي: يتكون من صفيحة عظمية تفصل جوف الطبل عن بصلة الوداجي.
- الجدار العلوي: عظمي رقيق يفصل جوف الطبل عن الحفرة القحفية المتوسطة.
- الجدار الأمامي: عظمي يفصل جوف الطبل عن الشريان السباتي وتوجد في قسمه المتوسط فتحة نفير أوستاش التي تصل جوف الطبل مع البلعوم الأنفي، وفي قسمه العلوي تشاهد قناة موترة الطبلة.

- الجدار الخلفي: عظمي وتوجد فيه فتحة الغار التي تصل بين جوف الخشاء والعلية.
- الجدار الوحشي: ويشكله غشاء الطبل، يفصل بين الأذن الوسطى والأذن الظاهرة.
- الجدار الأنسي: ويفصل الأذن الوسطى عن الأذن الداخلية وأهم العناصر التي يحويها هذا الجدار:
 - ◀ الطنف promontory: عبارة عن تبارز عظمي مدور أملس يمثل اللفة القاعدية

للقوقعة يشاهد عليه ثقبان تصلان بين الأذن الوسطى والداخلية:

✓ النافذة البيضية oval window.

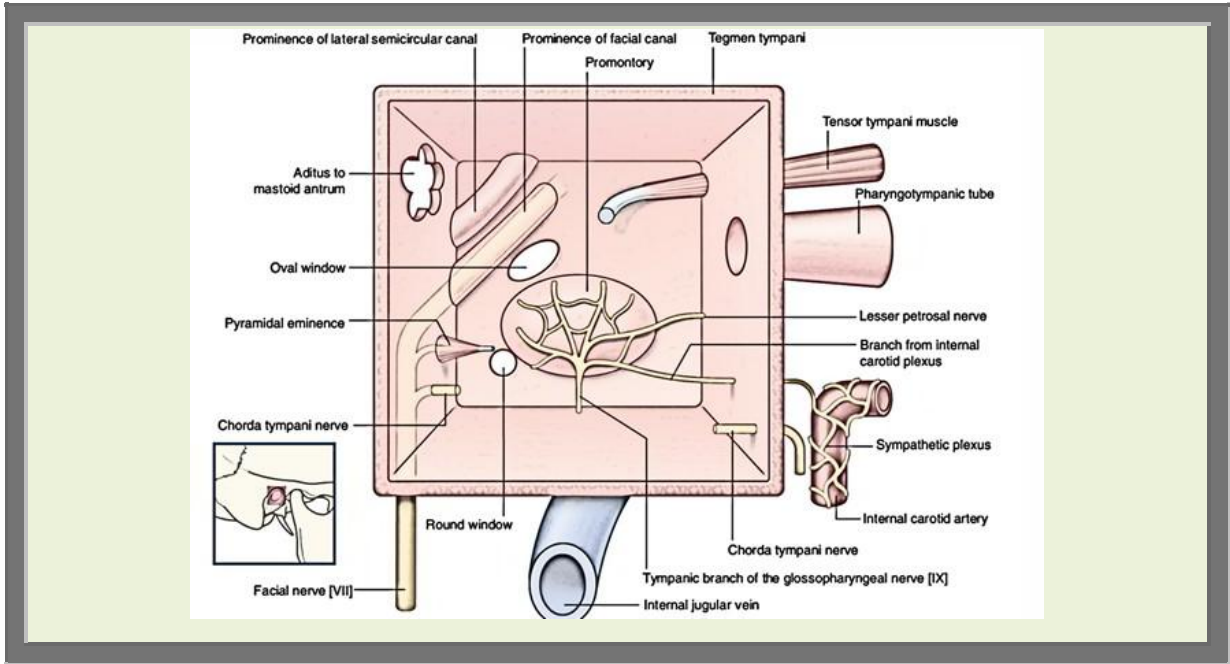
✓ النافذة المدورة round window.

◀ بروز القناة نصف الدائرية الوحشية lateral semicircular canal

.prominence

◀ بروز قناة العصب الوجهي facial nerve canal prominence.

◀ النائي الملعقي cochleariform process.



الشكل 5. شكل ترسيمي لجوف الأذن الوسطى.^[10]

3. العظيمات السمعية Auditory Ossicles:

وتتألف من المطرقة والسندان والركابة ووظيفتها نقل الأصوات من غشاء الطبل إلى الأذن

الباطنة.

المطرقة Malleus:

تزن حوالي 25 مغ وبطول 8 – 9 ملم.

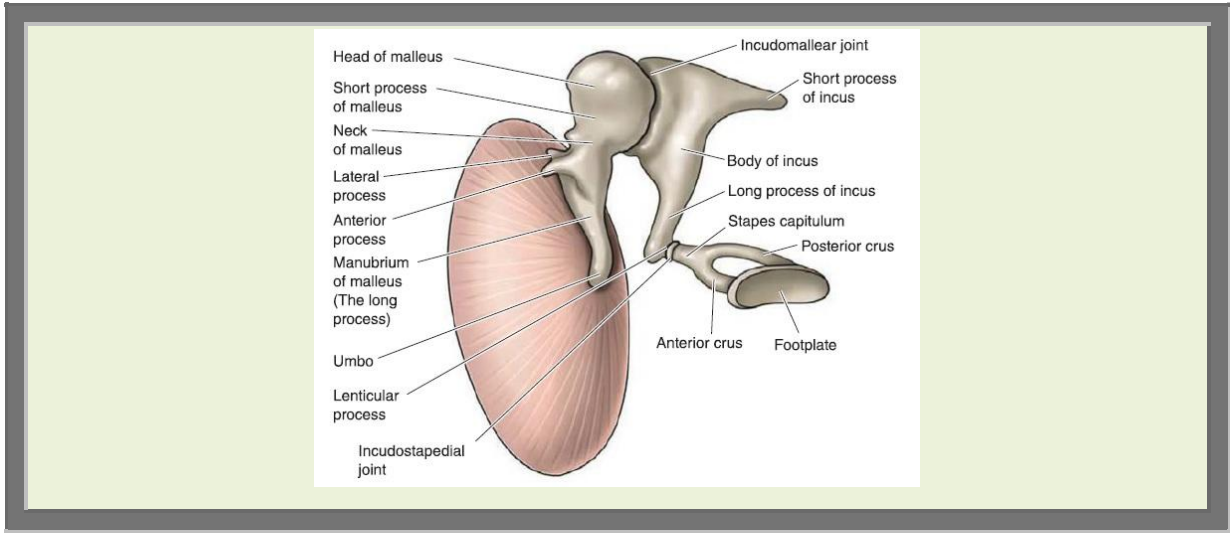
السندان Incus:

يوزن حوالي 30 ملم وبطول حوالي 7 ملم.

الركابة Stapes:

وهي أصغر عظام جسم الإنسان حيث وزنها 2 مغ تقريباً وبطول حوالي

3.5 ملم، وقد سميت بهذا الاسم نظراً لشكلها الذي يشبه ركاب الخيل.



الشكل 6. عظيمات السمع.^[11]

4. عضلات الأذن الوسطى Middle Ear Muscles:

■ العضلة موترة الطبلية:

تنشأ أليافها ضمن قناة موترة الطبلية لتجتمع ضمن وتر العضلة الذي يدور زاوية قدرها 90° حول النائي الملقي ليرتكز على عنق المطرقة تتعصب بفرع من العصب القحفي الخامس (فرع موترة الطبلية).

الوظيفة: تزيح قبضة المطرقة للأنسي بحيث تنقص مطاوعة غشاء الطبل والسلسلة العظمية وتفتح نفير أوستاش عند ارتفاع الضغط داخل الأذن الوسطى والناجم عن حركة غشاء الطبل للأنسي.

■ عضلة الركابة Stapedius Muscle:

تنشأ أليافها من النائي الهرمي على الجدار الخلفي لجوف الأذن الوسطى وترتكز على السويقة الخلفية لعظمية الركابة تماماً أسفل الرأس تتعصب بفرع من العصب القحفي السابع (عصب الركابة).

الوظيفة: تسهم عضلة الركابة بحماية الأذن الداخلية من الأصوات المرتفعة عبر تقلصها عند التعرض للأصوات ذات الشدة الأكبر من 80 ديسبل لمدة زمنية تزيد عن (10 ميلي ثانية) وأكثر ما تكون فعالة عند التعرض للأصوات ذات التوتر أكبر من 2000 هرتز، كما أنها تؤمن تروية السلسلة العظمية، وتقلل من الضجيج الناجم عن المضغ والكلام.

5. نفير أوستاش Eustachian Tube:

وهو عبارة عن قناة تسمح بانتقال الهواء بين جوف الأذن الوسطى والبلعوم الأنفي. يتوضع بزواية 45 درجة تقريباً ويمتد من الفوهة الطبلية الموجودة على الجدار الأمامي للأذن الوسطى حتى الحيد النفيري في البلعوم الأنفي. التلث الداني منه يتشكل من العظم الصخري، بينما التلثان البعيدان عبارة عن أنبوب غضروفي ليفي والذي يكون مغلقاً أثناء الراحة. ترتكز العضلة موترة شراع الحنك على النهاية الغشائية الوحشية، وعند تقلصها تسحب هذا الغشاء مما يؤدي إلى زيادة لمعة القناة وذلك خلال البلع أو التثاؤب. الوصل العظمي الغضروفي هو أضيق مناطق القناة. يجاور الشريان السباتي الباطن الجدار الأنسي لنفير أوستاش بمستوى الفوهة الطبلية حيث يكون الفاصل العظمي رقيقاً أو غائباً أحياناً.

6. البنى العصبية:

العصب الوجهي هو العصب الرئيسي الذي يمر عبر الأذن الوسطى، بعد دخوله العظم الصدغي عبر القناة السمعية الباطنة، يتجه القسم النثي منه إلى العقدة الركبية مباشرة إلى الأعلى من القوقعة. ثم ينعطف العصب الوجهي (الركبة الأولى) ويسير بشكل أفقي عبر الأذن الوسطى (القسم الطبلي من العصب). يتوضع العصب علوياً بالنسبة للثقب البيضوية. ثم ينعطف مجدداً (الركبة الثانية) ويسير بشكل عامودي (القسم العمودي من العصب). يخرج العصب من العظم الصدغي عبر الثقب الإبرية الخشائية. أثناء مرور العصب الوجهي ضمن العظم الصدغي يعطي 3 فروع:

i. الفروع الصخرية السطحية الكبرى إلى العقدة الركبية حيث تعطي الألياف نظيرة الودية

إلى الغدد الدمعية والغدد اللعابية الصغرى في الأنف.

ii. فرع إلى العضلة الركابية.

iii. فروع عصب حبل الطبل من القسم العامودي من العصب الوجهي والتي تمر تحت غشاء

الطبل، إلى الأنسي من المطرقة قبل خروجها من الأذن الوسطى عبر التلم الصخري

الطبلي. تتضمن لاحقاً مع العصب القحفي الخامس وتؤمن التعصيب الذوقية للثلاثين الأماميين من اللسان بالإضافة إلى التعصيب نظير الودي للغدد تحت الفك وتحت اللسان. يعطي العصب القحفي التاسع (البلعومي اللساني) فرعاً يمر عبر الطنف الطبلي يدعى العصب الطبلي أو عصب جاكبسون، ويعصب مخاطية جوف الأذن الوسطى ونفير أوستاش، بالإضافة لتعصيب نظير ودي لغدة النكفة. كما يعطي العصب المبهم فرعاً يمر عبر الأذن الوسطى يدعى عصب أرنولد، والذي يعصب مجرى السمع الظاهر.

1.2.3. الأذن الداخلية Inner Ear:

تقسم الأذن الداخلية إلى حجرتين يملؤهما سائل، واحدة داخل الأخرى يختلف السائل في الحجرتين على أساس نوعية الشاردة المسيطرة ضمن هذه السوائل. يكون السائل في الحجرة الخارجية أو العظمية مملوءاً بمحلول لملح الصوديوم يدعى اللف المحيطي Perilymph والذي يشبه تركيب السائل الدماغي الشوكي. الحجرة الداخلية أو الغشائية مملوءة بمحلول لملح عالي البوتاسيوم يدعى اللف الباطن endolymph، والذي يشبه السائل داخل خلايا الجسم.

(1) التب العظمي:

وهو تجويف في عظم الصخرة يقسم إلى الألفية الهلالية الثلاثة والدهليز والقوقعة العظمية، ويعد العظم الذي يشكل القوقعة والدهليز الأقصى في جسم الانسان.

□ القوقعة Cochlea:

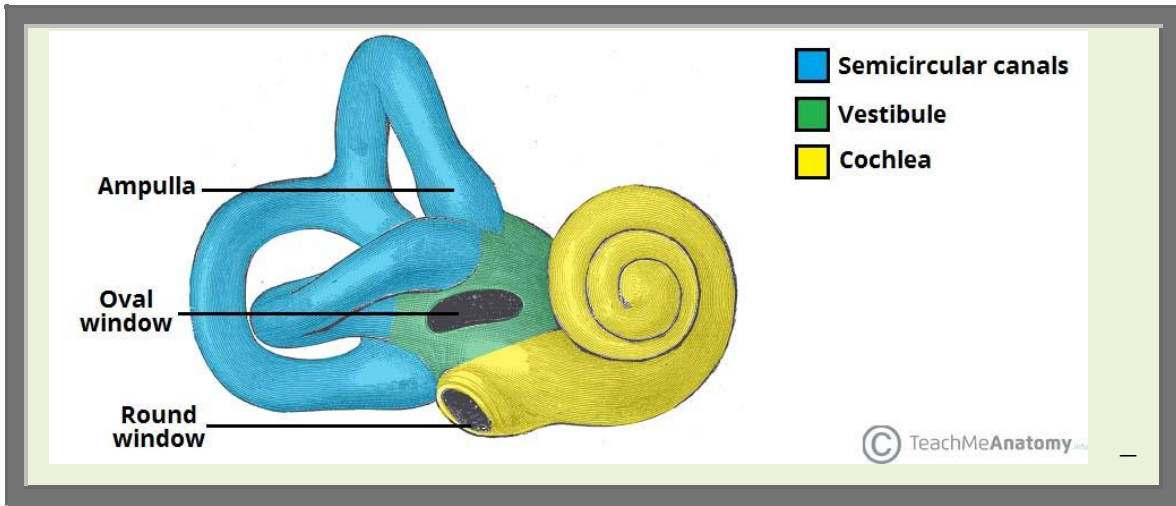
شكلها يشبه الصدف، قطرها عريض عند القاعدة وضيق عند القمة، تحوي القناة القوقعية الغشائية، والجزء من الأذن الداخلية المسؤول عن السمع.

تبدأ القناة الحلزونية للقوقعة عند الدهليز وتمتد لتشكّل لفتين ونصف حول محور عظمي يسمى العميد Modiolus وهو عظم اسفنجي ذو شكل مخروطي تدور حوله القناة الحلزونية. يحوي العميد على قنوات للأوعية الدموية ولألياف العصب السمعي وتكون قمة العميد متجهة باتجاه الأمام والوحشي والأسفل كما هو الحال بالنسبة لمحور غشاء الطبل.

تعطي اللفة القاعدية للقوقعة انطباعاً على الجدار الأنسي لجوف الطبل يسمى الطنف Promontory. يتصل التيه العظمي بمستوى اللفة القاعدية للقوقعة مع المسافة تحت العنكبوتية فوق الثقبه الوداجية وذلك عبر القناة المائية القوقعية Cochlear aqueduct، كما تعطي اللفة القاعدية نافذة على الجدار الأنسي لجوف الطبل تدعى النافذة المدورة التي تنغلق بواسطة غشاء الطبل الثانوي.

– الصفحة الحلزونية العظمية Osseous Spiral Lamina: عبارة عن رف عظمي منحني عريض عند القاعدة وضيق في القمة يقسم القناة القوقعية جزئياً إلى قناة دهليزية scala vestibuli في الأعلى وقناة طبليّة scala tympani في الأسفل تتصل هاتان القناتان عند ذروة الحلزون بواسطة ثقبه الحلزون Helicotrema.

– الرباط الحلزوني Spiral ligament: هو تسمك في السمحاق المغطي للقناة القوقعية مع القناة الحلزونية ضمن القوقعة. [12]



الشكل 7. التيه العظمي. [13]

□ الدهليز Vestibule:

عبارة عن جوف بيضوي صغير يقيس 5 ملم قطراً ويتألف من القريبة والكيس، يعطي الدهليز في جداره الوحشي نافذة تدعى النافذة البيضية التي تشغلها الصقيحة القاعدية للركابة، يتصل الدهليز في الأمام مع القوقعة وفي الخلف مع القنوات نصف الدائرية ومع الحفرة القحفية الخلفية عبر القناة الدهليزية المائية Vestibular aqueduct والتي تمتد حتى السطح الخلفي لعظم الصخرة حيث تنفتح إلى الخلف والوحشي من مسم السمع الباطن، ويمر عبرها قناة اللف الباطن ووعاءان دمويان صغيران.

□ القنوات نصف الدائرية Semicircular Canals:

ثلاث قنوات عظمية أمامية وخلفية ووحشية، تتماهى مع الدهليز بحيث تتوضع إلى الخلف والأعلى منه، وتتوضع بشكل متعامد مع بعضها البعض. تشغل ثلاثة مستويات في الفراغ وتشكل كل قناة ثلثي دائرة في شكلها، يقيس قطرها 1.5 ملم ماعدا منطقة منتبجة في نهاية كل قناة تدعى المجل Cupula.

(2) التيه الغشائي:

يتكون من سلسلة من الأجواف والقنوات المتصلة فيما بينها والمعلقة ضمن التيه العظمي، تمثل هذه الأجواف بسائل اللف الداخلي ويحيط بالتية الغشائي سائل اللف الخارجي الذي يشبه بتركيبه السائل خارج الخلوي. يُقسم التيه الغشائي إلى جزئين وظيفيين:

- الدهليز الغشائي.
- القوقعة الغشائية.

أولاً: الدهليز الغشائي:

مسؤول بشكل رئيسي عن عملية التوازن ويتألف من:

- القرية والكيس وهما جوفان صغيران متصلان ببعضهما.
- القناة القرية الكيسية: تصل القرية مع الكيس.
- القنوات نصف الدائرية: تشغل القنوات نصف الدائرية العظمية.
- قناة اللف الباطن: تنتهي بكيس اللف الباطن.

ثانياً: القناة القوقعية الغشائية:

مسؤولة عن وظيفة السمع، تتصل مع التيه الغشائي عبر قناة تدعى قناة عود الاتحاد ductus reuniens والتي تمتد بين الكيس والقناة القوقعية. وتمثل قناة بشروية حلزونية مغلقة من إحدى نهايتيها، وذات شكل مثلثي على المقطع المعترض، تتوضع ضمن القناة القوقعية العظمية وترتبط بها بواسطة الرباط الحلزوني والصفحة الحلزونية العظمية للعميد. يحدها من جهة الغشاء القاعدي الذي يفصلها عن سقالة الطبلية ومن الجهة الأخرى غشاء رايسنر الذي يفصلها عن سقالة الدهليز وفي داخل القناة القوقعية يوجد اللف الباطن.

تتوضع على الغشاء القاعدي العناصر السمعية الحساسة ضمن تشكيل يسمى عضو كورتى Corti organ الذي يحوي في منتصفه نفق كورتى وتتوضع على جانبي هذا النفق الخلايا المشعرة الحساسة التي تتألف من صف واحد من الخلايا الداخلية كأسية الشكل والتي تحوي ذراها 120 هدباً مجسماً و يبلغ عددها 3500 خلية وثلاثة صفوف من الخلايا المشعرة الخارجية أسطوانية الشكل والتي تحوي ذراها 148 هدباً مجسماً و يبلغ عددها حوالي 12000 خلية وتدعم هذه الخلايا بالخلايا المغذية والداعمة. ويلامس الخلايا المشعرة الحسية في عضو كورتى غشاء يسمى الغشاء اللامس (السقيفي)، كما يوجد في الجدار الوحشي لعضو كورتى تشكلات غدية تدعى الطبقة الوعائية يعتقد أنها مصدر اللمف الباطن.

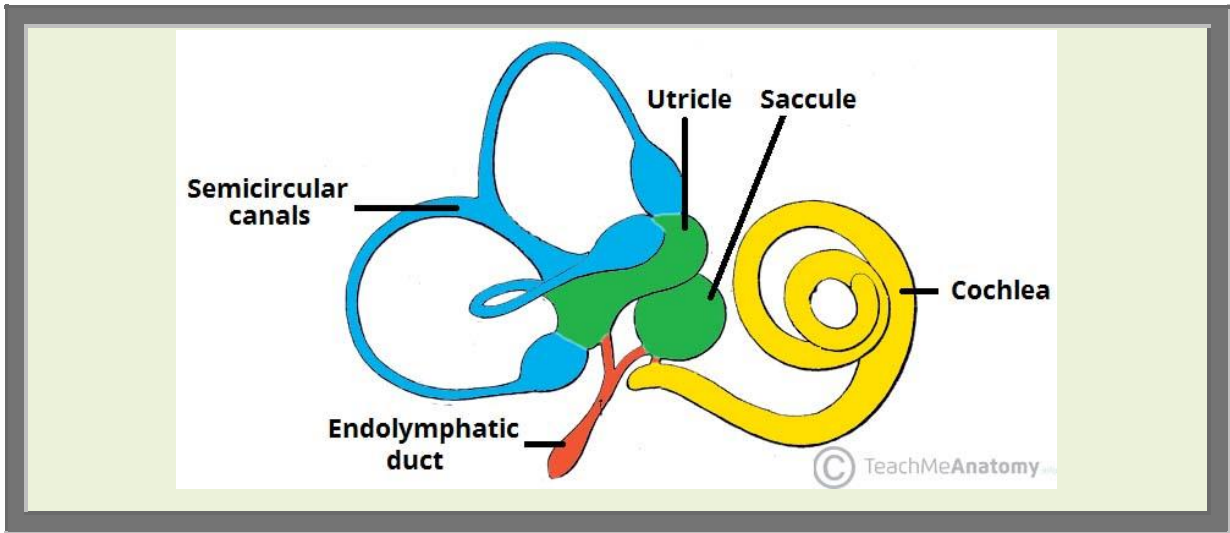
القنوات نصف الدائرية الغشائية:

ثلاث قنوات توجد ضمن القنوات نصف الدائرية العظمية تنفتح على القريبة عبر خمس فتحات، بدورها تتصل القريبة مع الكيبس عبر القناة القريبية الكيبسية التي تنشأ منها قناة اللمف الباطن. توجد الأجسام الحسية ضمن القنوات نصف الدائرية ضمن توسعات تدعى المجلات (تتواجد في نهايات هذه القنوات كما ذكرنا سابقاً) تدعى هذه الأجسام القديح المجلي Ampullary Crest، يكون القديح حساساً للتسارع الزاوي للرأس حيث يستجيب لحركة فتل أو دوران الرأس في مستوى القناة. إنّ الخلايا المشعرة الحسية الموجودة في القديح وكما هو الحال في خلايا اللطخة، تعرض العصبونات الحسية الأولية في العصب الدهليزي والتي تقع أجسام خلاياها أيضاً في العقدة الدهليزية. كما يوجد ضمن القريبة والكيبس أماكن متخصصة من الظهارة الحسية تدعى اللطخة Macula، تتوضع لطخة القريبة ضمن أرضها بمستوى مواز لقاعدة القحف، بينما تتوضع لطخة الكيبس بمستوى يعامد الجدار الأنسي للكيبس.

إنّ اللطخة هي بنى حساسة للجاذبية والتسارع الخطي، تتعصب الخلايا المشعرة الحسية ضمن اللطخة بألياف من الانقسام الدهليزي للعصب القوقعي الدهليزي (العصب القحفي الثامن).
تتوضع أجسام العصبونات الحسية البدئية في العقدة الدهليزية في مجرى السمع الباطن.

قناة اللف الباطن:

تمر عبر القناة الدهليزية المائية لتتبارز على الوجه الخلفي لعظم الصخرة في الحفرة القحفية الخلفية لتتوسع مشكلة جيئاً أعمى يدعى كيس اللف الباطن Endolymphatic sac، يتوضع كيس اللف الباطن بين طبقتي السحايا على الوجه الخلفي لعظم الصخرة ويسهم بتخزين الكمية المفرزة بشكل إضافي من اللف الباطن. يتعلق التيه الدهليزي ضمن التيه العظمي بواسطة الألياف الرقيقة التي تنقل اللف الخارجي.



الشكل 8. التيه الغشائي. [13]

سوائل الأذن الباطنة:

- اللف المحيطي: يشبه تركيب السائل خارج الخلوي، شاردة الصوديوم هي الشاردة الرئيسية فيه، يملأ التيه العظمي بالإضافة إلى نفق كورتي.
- اللف الباطن: يشبه تركيب السائل داخل الخلوي، شاردة البوتاسيوم هي الشاردة الرئيسية فيه، يملأ التيه الغشائي.

السبيل المركزية: نوى جذع الدماغ والقشر السمعي

تندمج المعلومات الواردة من كلتا القوقعتين، ويعاد تشكيل المحيط السمعي في جذع الدماغ والقشرة السمعية.

تتشابك تغضنات العصبونات القوقعية مع قواعد الخلايا المشعرة، حيث تقع أجسامها في العقدة الحلزونية، وتنشأ منها ألياف العصب القوقعي التي تحمل إشارات سمعية، حيث ينضم العصب القوقعي إلى العصب الدهليزي ليشكلا العصب القحفي الثامن.

تتابع ألياف العصب القحفي الثامن مسيرها إلى الجزء العلوي من البصلة السيائية حيث ينتهي العصبون الأول متشابكا مع عصبونات النواتين القوقعيتين الظهرية والبطنية. ثم تنشأ ألياف العصبون الثاني وتتابع مسيرها حتى تنتهي في النواة الزيتونية العلوية. وتسير عبر الجسم المنحرف وتنشأ ألياف العصبون الثالث من النواة الزيتونية العليا وتتابع مسيرها للأعلى لتشكيل الفتيل الوحشي، وتنتهي بعض ألياف الفتيل في الأكيمة السفلية التي تقع في أعلى جذع الدماغ، وهي مركز للمنعكسات السمعية، أي تسبب نشوء حركات انعكاسية في الرأس والعينين لتسهل في تحديد مكان الصوت ومصدره، وينتهي الباقي في النواة الركبية الأنسية التي تقع في القسم الخلفي من المهاد والتي تمثل المركز السمعي تحت القشر الدماغية. وتتابع ألياف العصبونات الأخيرة التي تنشأ من الأكيمة السفلية والنواة الركبية الأنسية مسيرها عبر السبيل السمعي بواسطة الشع السمعي إلى القشر السمعي الذي يقع في النصف العلوي للفص الصدغي. [12] [11]

الفصل الثاني: فيزيولوجية الأذن

تُقسم الأذن فيزيولوجياً إلى جهازين:

جهاز ناقل للقدرة الصوتية: يشمل الأذن الخارجية وغشاء الطبل والعظيمات السمعية.

وجهاز مستقبل للقدرة السمعية: يشمل عضو كورتي والعصب القوقعي واتصالاته العصبية المركزية.

الجهاز الناقل للصوت:

ينتقل الصوت إلى الأذن الداخلية بواسطة واحدة من الطرق الثلاثة التالية:

01. عن طريق عظيمات السمع من غشاء الطبل إلى النافذة البيضية وهذا هو الطريق الرئيسي المهم

في النقل السمعي.

02. عن طريق مباشر عبر الأذن الوسطى إلى النافذة المدورة عبر انتقاب واسع في غشاء الطبل.

03. عن طريق اهتزاز عظام القحف ومنه إلى الأذن الباطنة، كما يحدث أثناء انتقال اهتزازات صوت

المتكلم ذاته واهتزازات الموجات الصوتية في المحيط أو عند تطبيق الرنانة على الرأس.

1.3. فيزيولوجية الأذن الخارجية:

تلعب الأذن الخارجية دوراً منفصلاً لكن مهماً في السمع بسبب خواصها الصوتية. تملك المحارة

رنيناً حوالي 5 كيلوهرتز، كما أن السطح غير المنتظم للصيوان يملك رنيناً مختلفاً حسب اتجاه الصوت،

وهذا يساعد في تمييز الأصوات القادمة من الأمام أو من الخلف. وكما ذكرنا فإن انحناءات الصيوان تقوم

بتسهيل تحديد مكان الصوت في المستوى العمودي من المحيط وتسهم بكسب في شدة الصوت يقدر بحوالي

20 db للأصوات في مجال التواترات المتوسطة (2000-4000 هرتز) وذلك للأصوات الواردة مقابل

الأذن، ويقل الكسب في التواترات الأعلى والأخفض، وينعدم الكسب السمعي في الأصوات القادمة من

الاتجاه المعاكس للأذن وتكون شدته أخفض من شدة المصدر. [15][14]

يتصرف مجرى السمع الظاهر كمرنان لربع الإشارة quarterwave resonator حيث إن تردد المرنان F_0 يتحدد بطوله ولا علاقة له بانحنائه ويقدر ب 3.5 كيلوهرتز حسب القانون: $f_0 = \text{Velocity of sound} @ 350 \text{ m/s} / (4 \times 2.5 \text{ cm})$

هناك ثلاث آليات تسهم في تحديد مصدر الصوت في المستوى الأفقي من المحيط:

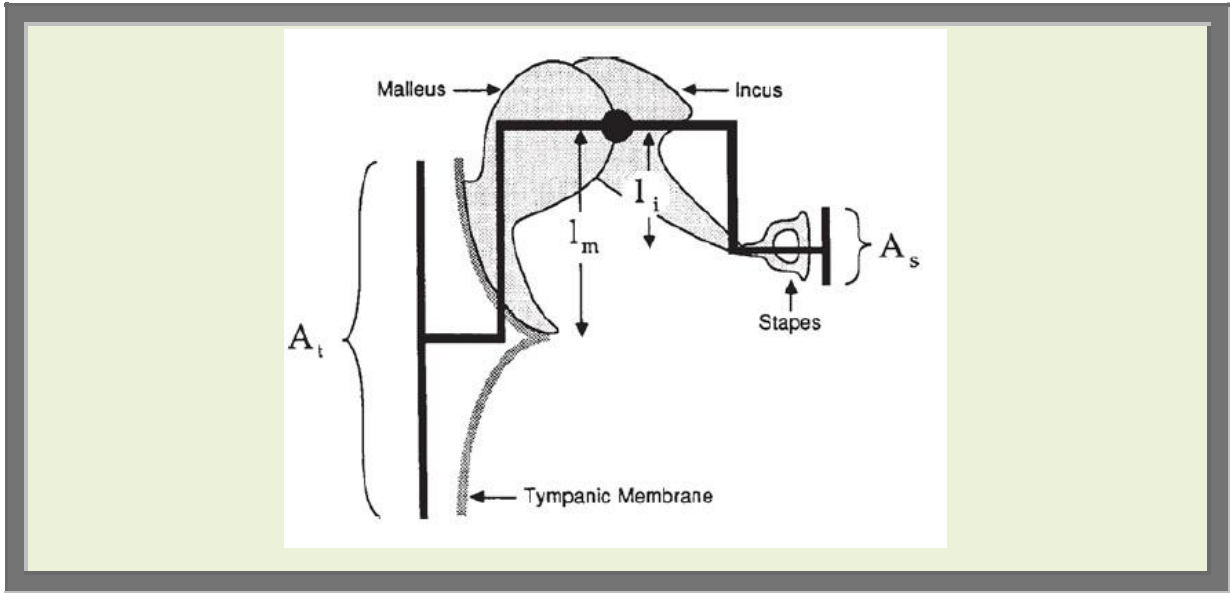
1. الكسب الرنيني Resonance Gain: للأذن الأقرب إلى مصدر الصوت.
 2. تأثير ظل الرأس Head Shadow Effect: يقلل من شدة الصوت بين الأذنين ما بين 5-15 ديسبل للترددات الأعلى من 2 كيلوهرتز.
 3. الافتراق الزمني في وصول التنبيه الناتج عن المنبه الصوتي على مستوى النوى الصاعدة في الجسر ويقدر هذا الاختلاف بحوالي 0.6 ميلي ثانية، وبالتالي يسهم في تحديد مصدر الصوت.
- يقوم الصيوان بتجميع الاهتزازات وتوجيهها إلى مجرى السمع الظاهر، والذي بدوره يوجهها نحو غشاء الطبل ويقوم بتضخيمها كما ذكر سابقاً. وعندما تصل الاهتزازات إلى غشاء الطبل، فإن قسماً منها ينعكس، ويمرّ قسم آخر إلى الأذن الوسطى ليصل عبر الهواء إلى النافذة المدورة، وقسم ثالث يدخل الأذن الوسطى ويصل للنافذة البيضية عن طريق العظيماات السمعية، وهو القسم الأكثر أهمية بالنسبة للسمع.

1.4. فيزيولوجية الأذن الوسطى:

تؤمن الأذن الوسطى معاوقة سمعية توافق بين الوسط الهوائي الخارجي والوسط السائل ضمن الأذن الداخلية، حيث يخسر الصوت أثناء انتقاله بين الهواء والسائل جزءاً من قدرته يقدر بحوالي 30 ديسيبل وتقوم الأذن الوسطى بتعويض هذا الضياع بآليتين رئيسيتين:

- تأثير فرق المساحة بين غشاء الطبل والنافذة البيضية وتقدر ب 14 ضعفاً.
 - تأثير ذراع الرافعة حيث إن قبضة المطرقة أطول من النتوء الطويل للسندان ب 1.3 مرة.
- وهكذا تؤمن الأذن الوسطى كسباً يتراوح بين 20-35 ديسيبل.

وبالإجمال تقوم السلسلة العظمية بوظيفة فلتر لعبور الحزمة مع نقل أعظمي للطاقة في المجال (1-20) كيلوهرتز. إن تغير الكتلة والصلابة في الأذن الوسطى يعدل استجابة التواتر فيها الأمر الذي يمكن مراقبته سريرياً، على سبيل المثال العضلتان الركابية وموترة الطبل تعملان عملاً واقياً حيث إنهما تتقلصان عبر قوس انعكاسية عصبية تتوسطها الأصوات العالية < 80 ديسيبل ويبلغ مقدار وقايتها 10 ديسيبل (حيث تعملان على تصليب السلسلة العظمية وحماية الأذن الداخلية من الأذية الصوتية).



الشكل 9. تأثير فرق المساحة وذراع الرافعة. [15]

فرق الصّحة Phase Difference Effect:

إن عمل غشاء الطبل بالإضافة إلى تأثير المساحة الذي سبق ذكره هو أن يمنع الاهتزازات الصوتية من الوصول إلى النافذة المدورة وبالتالي يزيل التأثير التّعكسي لوصول الصوت إلى النافذتين البيضية والمدورة في آن واحد. تنقل العظيمات السمعية الاهتزازات الصوتية عبر ثلاثة محاور حركية

الشكل [11]:

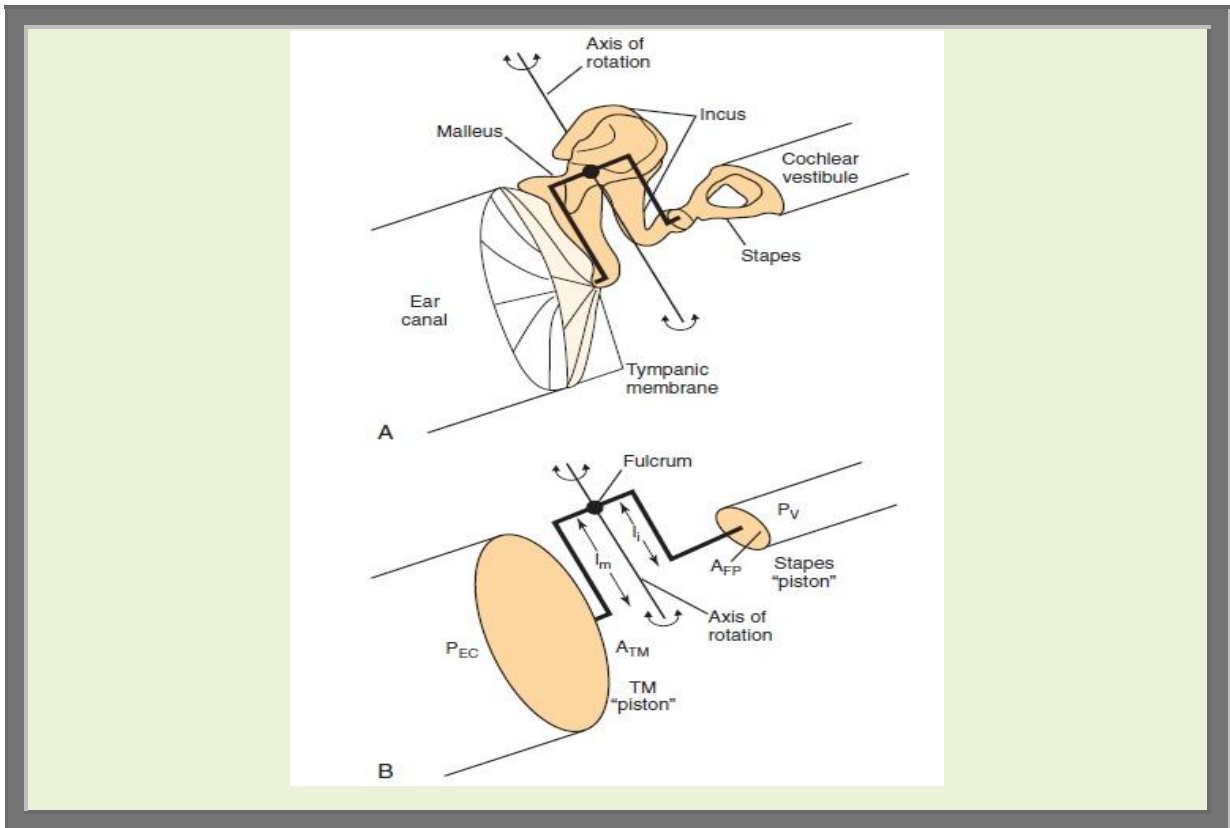
01. المحور الطبلي العظمي: يتألف من غشاء الطبل والمطرقة والسندان ومحور التّوران هنا أفقي

يمر من الرباط الأمامي للمطرقة والنّوء القصير للسندان.

02. المفصل السندانى الركابى: وهو أسهل مفصل يتعرض للخلع بعكس المفصل السندان المطرقى الذى يتحرك بصعوبة.

03. الركابة: تهتز الصقيحة القاعدية للركابة وفق أحد محورين وذلك حسب شدة الصوت:

- محور شاقولي أو عمودي (نمط الحركة هنا ببيستوني).
- فى الأصوات العالية يتحول محور الحركة العمودي الى محور أفقي وتصبح الحركة البيستونية اهتزازية من جانب إلى آخر نتيجة قلب المحور بفعل الرباط الحلقى وتقلص عضلة الركابة واختلاف سماكة القاعدة وثخانة الرباط الحلقى.



الشكل 10. شكل ترسمي لميكانيك عمل الأذن الوسطى. [14]

1.4.1. فيزيولوجيا نفير أوستاش:

يسهم نفير أوستاش في تأمين دخول الهواء إلى الأذن الوسطى ليحقق ضغطاً متعادلاً على وجهي غشاء الطبل، ويكون النفير مغلق في حالة الراحة ويفتح أثناء بعض حركات البلع والتثاؤب والعطاس والسعال، تبلغ مدة الانفتاح (1\5 - 1\10) ثانية، ويبدأ عندما يصل الضغط الى 20-30 ملم زئبقي وهذا ما يعادل مقوية النفير، في حين ينغلق النفير بشكل منفعل *passive*. هنالك ثلاث عضلات تسهم في فتح نفير أوستاش وهي:

1. العضلة موترة شراع الحنك.
2. العضلة رافعة شراع الحنك.
3. العضلة النفيرية البلعومية.

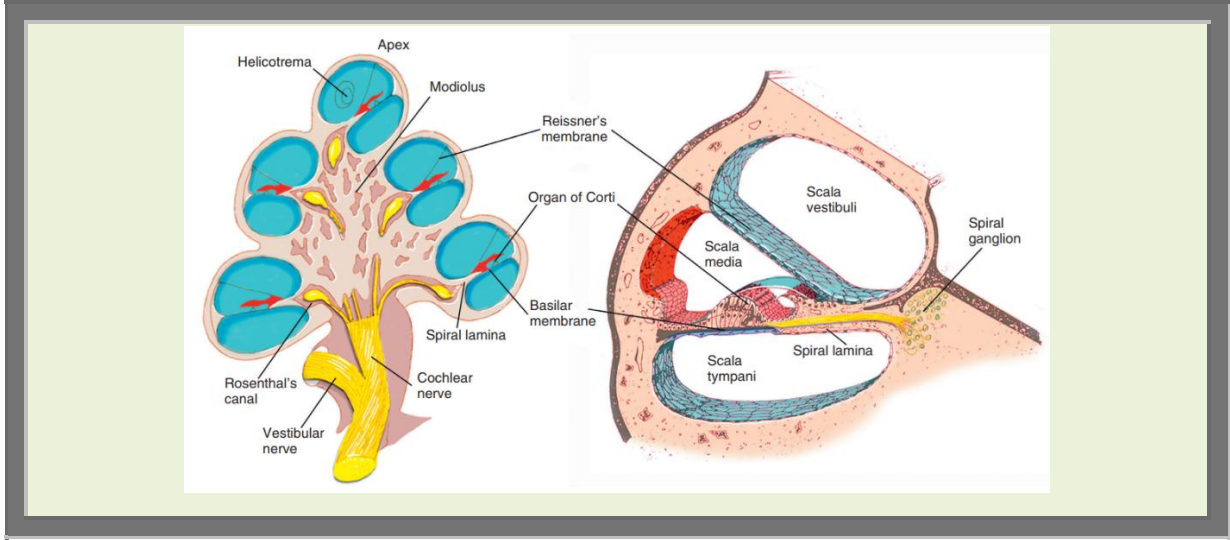
تتلخص وظائفه بـ:

1. تهوية الأذن الوسطى (تنظيم الضغط).
2. حماية الأذن الوسطى من دخول مفرزات البلعوم الأنفي إليها.
3. تصريف مفرزات الأذن الوسطى عبر حركة الأهداب باتجاه البلعوم الأنفي مما يدفع المفرزات من جوف الأذن الوسطى باتجاه البلعوم الأنفي.

1.5. فيزيولوجية الاذن الداخلية:**فيزيولوجية الحلزون:**

وهو عبارة عن قناة ملتفة دورتين ونصف بطول 35 مم يتوضع في مركزه العميد وترتكز على العميد صفيحة عظمية حلزونية أفقية يتصل بنهايتها غشاء يصل إلى جدار الحلزون هو الغشاء القاعدي يقسمه إلى قسمين علوي يدعى سقالة دهليزية يتصل بالنافذة البيضية، وسفلي يدعى سقالة طبليية ويتصل بالنافذة المدورة، بين السقالتين الطبليية والدهليزية يوجد السقالة المتوسطة تفصل السقالة المتوسطة عن

الدّهليزية بغشاء رايسنر وعن الطبليّة بالغشاء القاعدي وضمن السّقالة المتوسطة يوجد عضو كورتي الذي يستند على الغشاء القاعدي.



الشكل 11. مقطع عرضي في القوقعة.^[8]

لنتحدث الآن عن البنى السابقة بشيء من التفصيل:

الغشاء القاعدي القاسي الذي يتصل في الوحشي بالرباط الحلزوني المتين ويتألف الغشاء القاعدي من حوالي 20 - 30 ألف ليف وهذه الألياف تزداد بالطول من قاعدة القوقعة باتجاه القمة (0.04 — 0.05 ملم) بزيادة 12 ضعف وبالعكس الأقطار تتناقص من القاعدة باتجاه القمة نحو 100 ضعف أهمية هذه البنية من الناحية الفيزيولوجية هي أن الغشاء القاعدي عند قاعدة القوقعة كتلته أقل وصلابته أعلى فيهتز بالتواترات العالية وبالمقابل عند قمة القوقعة الغشاء القاعدي كتلته أعلى وصلابته أقل فيهتز بالتواترات المنخفضة اختلاف الغشاء القاعدي في الكتلة والصلابة على امتداد القوقعة يخلق التنظيم الموضع للحن حيث تكون القطع المختلفة للغشاء القاعدي حساسة بشكل غالب لتواترات مختلفة.

الشريط الوعائي الذي يبطن الرباط الحلزوني وبشكل الجدار الوحشي للقناة القوقعية وهو موعى بشكل غزير ونشط استقلابياً حيث يعمل الشريط الوعائي كبطارية يغذي تيارها الكهربائي السمع، ويعمل على خلق كمون ايجابي ضمن اللمف الباطن نسبة إلى اللمف المحيطي.

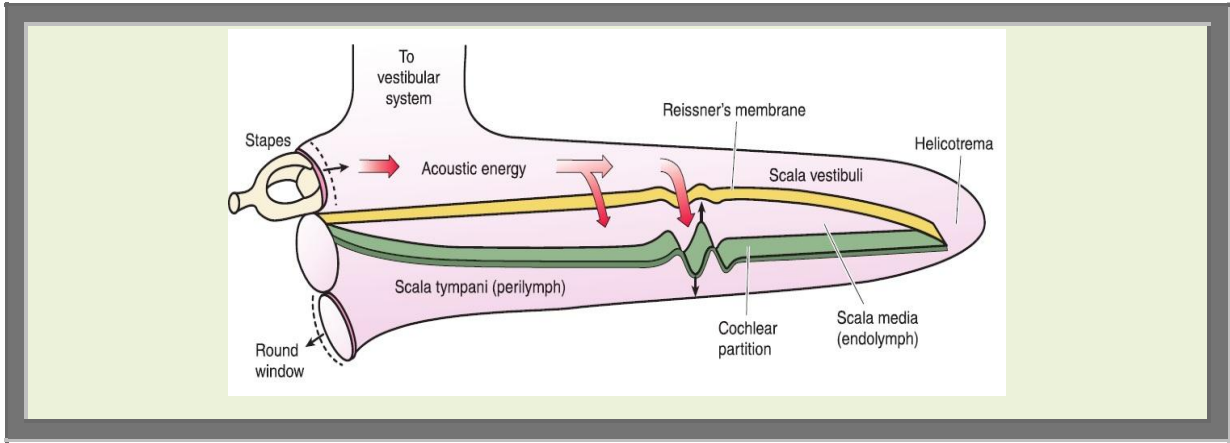
غشاء رايسنر الرقيق ذو الطبقتين الخلويتين يمتد ما بين الرباط الحلزوني عند الحد العلوي للشريط الوعائي والحافة المغطية للصفحة الحلزونية العظمية، مشكلاً الجدار الثالث للقناة القوقعية، وهو غشاء رقيق جداً مما يسمح بسهولة مرور الصوت من السقالة الدهليزية إلى السقالة المتوسطة حيث يمكن أن نعدّ السقتين حجرة واحدة.

تنتشر موجة الضغط المتولدة عن حركة الركابة على طول الحلزون وتتبدد في مكان تواترها المميز أو بمعنى آخر الموجة الصوتية تكون ضعيفة نسبياً في البداية وتصبح قوية عندما تصل إلى الجزء من الغشاء القاعدي الذي له تردد رنان طبيعي موافق لتردد الموجة الصوتية فتختفي الموجة الصوتية. الموصلات المحكمة بين قمة الخلايا المشعرة والخلايا الداعمة المحيطة تشكل الحاجز (الصفحة الشبكية) بين اللف الداخلي والخارجي.

سوائل الأذن الداخلية

السقالة الدهليزية والبطلية مملوءة بسائل اللف المحيطي الذي يتصل بالسائل الدماغي الشوكي حيث تركيبته مشابهة له والشاردة الرئيسية فيه هي شاردة الصوديوم. السقالة المتوسطة مملوءة بسائل اللف الباطن الذي يفرز من قبل الشريط الوعائي وتكون الشاردة الرئيسية فيه هي شاردة البوتاسيوم.

الفرق في التركيب الكيميائي بين اللف المحيطي والباطن يوفر طاقة كهربائية كيميائية والتي تعطي القدرة للخلايا الحسية. ومن ذلك نستنتج أن الخلايا الحسية ضمن الأذن الداخلية فريدة من نوعها حيث تعتمد على الطاقة التي تقدمها خلايا أخرى عكس بقية الخلايا التي تكون المواد الغذائية والأكسجين مصدراً لطاقتها.



الشكل 12. مخطط يظهر انتقال الموجة الصوتية ضمن سوائل القوقعة. [11]

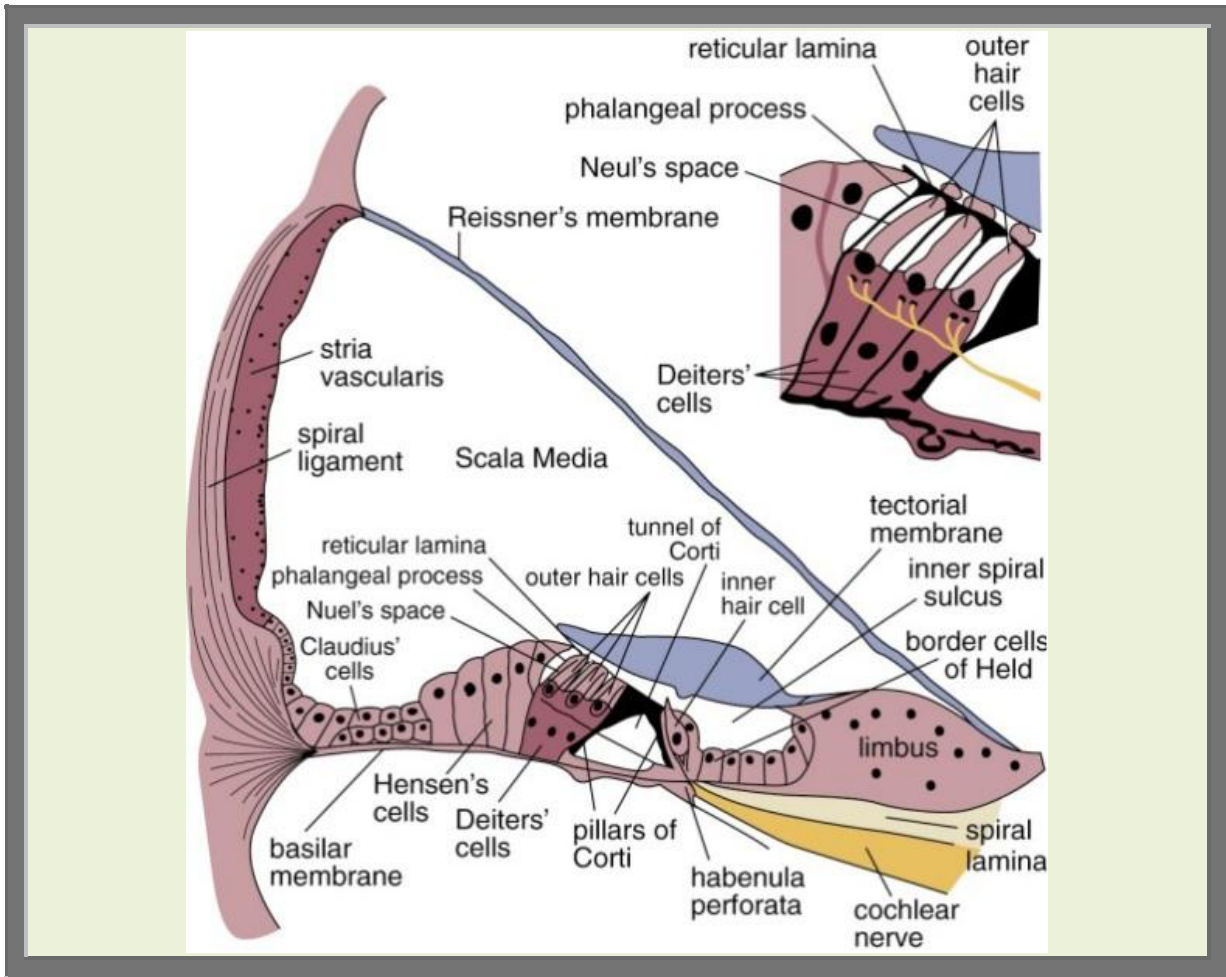
عضو كورتي organ of Corti:

تتوضع المستقبلات الحسية والنسج الداعمة الخاصة بالقدرة السّمعية على الغشاء القاعدي وتسمى هذه البنى بـعضو كورتي الذي يقوم بتوليد السيّالات العصبية استجابة لاهتزاز الغشاء القاعدي الذي يستند عليه.

وإن الخلايا الحسية المستقبلية في عضو كورتي هي الخلايا المشعرة التي تتوضع على الغشاء القاعدي وتحيط بها خلايا داعمة والخلايا المشعرة نوعان:

1- خلايا مشعرة داخلية: عبارة عن صف واحد من الخلايا الكأسية المهذبة عددها 3500 خلية قطرها 12 ميكرومتر ارتباطها ضعيف بالغشاء السّقي وتعرض حوالي 95 % من الألياف الواردة من عصب السّمي حيث كل خلية تتعصب بحوالي 10 إلى 20 عصبون ودورها الأهم في السّمع.

2- خلايا المشعرة الخارجية: عبارة عن 3 - 4 صفوف من خلايا اسطوانية مهذبة عددها 12 ألف خلية قطرها 8 ميكرومتر ذات النّصاق وثيق بالغشاء السّقي وتعرض 5% من ألياف العصب السّمي الواردة حيث كل 20 خلية تتعصب بعصبون واحد كما يصلها ألياف صادرة من الفشر السّمي عبر جذع الدّماغ وهي المسؤولة بشكل مسيطر على المضخمة الحلزونية.



الشكل 13. مقطع عرضي لعضو كورتني يظهر تراكيبه الخلوية الهامة.^[10]

آلية عمل الخلايا المشعرة:

مستقبلات ميكانيكية متخصصة تحول التّحريضات الميكانيكية المترافقة مع السّمع إلى سيالات عصبية من أجل نقلها إلى الدّماغ ويشق اسمها من حقيقة أنها تملك 100 هذب مجسم وإن الأهداب المجسمة لكل خلية مشعرة تنتظم في هندسة دقيقة هذا الانتظام غير متناظر ومستقطب، لأن الأهداب المجسمة تنتظم في أنساق قصيرة ثمّ متوسطة ثمّ طويلة تقع بالقرب من الهدب الحركي وهذا الانتقال التّدرجي من الأنساق القصيرة إلى الطويلة مرتبط بالنتائج الوظيفية لانحناء الحزمة على كمون غشاء الخلية حيث توجد قنوات للتحويل الميكانيكي الكهربائي في جدار الأهداب المجسمة. انكسار الأهداب

المجسمة باتجاه النسق الأطول يسبب تمزقاً بين الأهداب المجسمة الأمر الذي يؤدي إلى أن تسحب الروابط القمية قنوات التحويل فاتحة إياها ويخفف الانكسار في الاتجاه الآخر من توتر الروابط الذروي مما يؤدي إلى إغلاق قنوات التحويل، بمعنى آخر يقود انحناء الحزمة في اتجاه النسق الأطول إلى دخول شاردتي البوتاسيوم والكالسيوم داخل الخلية المشعرة عبر قنوات تنفتح في ذرى الأهداب المجسمة يؤدي هذا إلى نزع استقطاب الخلية المشعرة ———— تحرر مادة كيميائية ———— تعدل الفعالية الكهربائية للنورونات الواردة (زيادة تواتر النبضات)

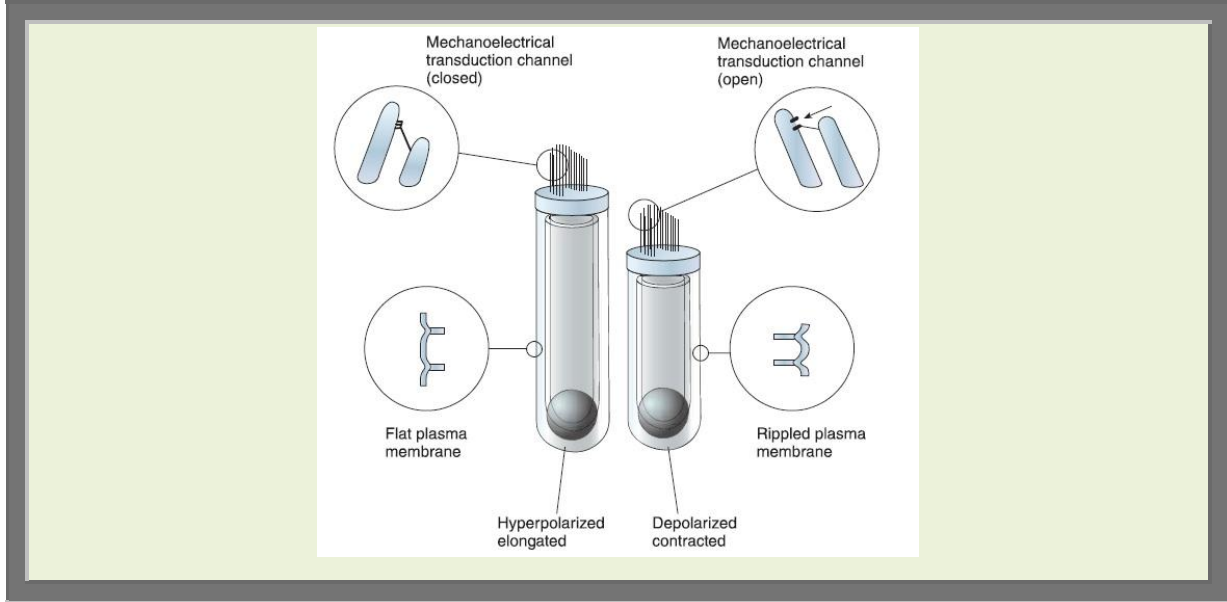
انحناء الحزمة في الاتجاه المعاكس ———— يؤدي إلى إغلاق قنوات التحويل ———— يؤدي إلى فرط استقطاب الخلية المشعرة وبالتالي نقص معدل تواتر النبض ضمن الليف العصبي الوارد.

آلية عمل الخلايا المشعرة الخارجية:

هي خلايا اسطوانية تمتلك ثلاث مناطق هي:

- 1- القمة عبارة عن صفيحة مسطحة صلبة تنغرس فيها الأهداب المجسمة مسؤولة عن تحويل الطاقة الميكانيكية للصوت إلى طاقة كهربائية.
- 2- القاعدة نصف الكروية وهي مسؤولة عن تحويل الطاقة الكهربائية إلى طاقة كيميائية عبر تعديل إطلاق النواقل العصبية.
- 3- الجزء الاسطواني المتطاوّل في الخلية المشعرة الخارجية هو المكان حيث تتحول الطاقة الكهربائية فيه إلى طاقة ميكانيكية هذه الوظيفة فريدة من نوعها في الخلية المشعرة الخارجية لا تستطيع أية خلية مشعرة أخرى (أو أي نوع آخر من الخلايا) أن تغير من طولها في التواترات السمعية كاستجابة للتحريض الكهربائي، هذه التغيرات في الطول قد تكون بأكثر من 1% من طول الخلية الأصلي إذا كان التحريض الكهربائي كبيراً.

إن الحركة الكهربائية للخلية الخارجية توفرها البنية الخاصة لهذه الخلية فهي خلايا قابلة للانضغاط، فالهيكل الخلوي المركزي مفقود في الجزء الاسطواني من الخلية المشعرة ويتم الحفاظ على شكل الخلية بواسطة لب سائل قابل للانضغاط.



الشكل 14. الحركة الكهربائية للخلية المشعرة الخارجية.^[11]

يمكن للبشر أن يميزوا بين الأصوات القريبة جداً في تواترها لأن الخلايا المشعرة الخارجية تقوم بعمل مضخمة حلزونية وإن دور الخلايا المشعرة الخارجية في السمع هو حسي وميكانيكي في الوقت نفسه. عندما يبدأ عضو كورتي بالاهتزاز استجابة للصوت القادم، حيث تشعر كل خلية مشعرة بالاهتزاز عبر انحناء أهدابها المجسمة يؤدي الانحناء إلى تغير الفولتاج ضمن الخلية المشعرة الخارجية مما يسبب حركة كهربائية إذا كانت القوة الميكانيكية الناتجة لها التواتر الطبيعي لذلك الجزء من القوقعة، ستزداد سعة الاهتزاز أما إذا كانت القوة الحركية الكهربائية ذات تواتر مختلف سيتناقص الاهتزاز. وإن الاهتزازات قد تحدث حتى عندما لا تصل الطاقة إلى النظام من الخارج ويحدث هذا في القوقعة حيث يمكن قياس الاهتزازات الصوتية الناجمة في القناة الأذنية وهذا ما يدعى البث الأذني السمعي العفوي.

رغم أن هنالك حوالي 90 - 95 % من ألياف العصب السمعي تعرض بواسطة الخلايا المشعرة الداخلية مع ذلك فإن تلف الخلايا الخارجية مع وظيفة طبيعية للخلايا المشعرة الداخلية يؤدي إلى فقدان سمع بمقدار كبير لذلك اقترح بأن الخلايا المشعرة الخارجية تتحكم بطريقة ما بحساسية الخلايا المشعرة الداخلية لدرجات الصوت المختلفة.

- تعصيب الخلايا المشعرة:

يوجد نوعان من النهايات العصبية تحت كل خلية مشعرة، النوع الأساسي هو النهايات التغصنية العصبية غير المحببة من الألياف الواردة (Afferent) من العصب الثامن، وهي تمتد كألياف مغمدة بالنخاعين وبالإضافة لهذه الألياف الواردة ونهاياتها اللامحبة لوحظ أيضاً عدد من النهايات المحببة التي تكون ماسة لكلا الخلايا المشعرة والنهايات العصبية للألياف الواردة، وهي عبارة عن ألياف صادرة (Efferent) غير مغمدة بالنخاعين تنشأ من جذع الدماغ في الحزمة القوقعية الزيتونية ويبدو أن التأثير الرئيسي لهذه الألياف العصبية الصادرة هو عبارة عن نوع من التثبيط أو الكبح.

فيزيولوجية الدهليز:

إن اللطخات في أعضاء الرمال الأذنية هي المسؤولة عن الإحساس بالجاذبية (التسارع الخطي)، اللطخات هي بنى مسطحة وبيضوية تغطي بخلايا مشعرة على امتداد سطحها. تتبارز الأهداب المجسمة للخلايا المشعرة نحو الأعلى وهي مغموسة في الغشاء الرملي الأذني الهلامي، والذي يحوي بلورات كربونات الكالسيوم التي تدعى الغبار الأذني Otoconia.

للغبار الأذني كثافة أكبر من الماء لذلك عند إمالة الرأس من جانب إلى جانب، ستسبب الجاذبية قوة ممزقة بين الغشاء الرملي الأذني وسطح اللطخات، مما يؤدي إلى انحناء الأهداب المجسمة. يؤدي انحراف الأهداب المجسمة في اتجاه الأهداب المجسمة الأطول إلى انفتاح قنوات التحويل وحدث نزاع

استقطاب الخلية المشعرة. يؤدي انحراف الأهداب المجسمة في اتجاه الأهداب المجسمة الأقصر إلى إغلاق قنوات التحويل وفرط استقطاب الخلية المشعرة. تستفيد القريبة والكيس من هذه الظاهرة ثنائية الاتجاه لأن هنالك خلايا مشعرة موجهة في كلا الاتجاهين على امتداد سطحها وبهذه الطريقة، قد ينتج عن لطخة وحيدة إشارات محرصة ومثبطة في نفس الوقت عند تغير وضعية الرأس.

تملك الخلايا المشعرة آلية تضبط نقطة الاستقرار فيها، والهامة خاصة في الأعضاء الرملية الأذنية. عندما يحدث ميلان الرأس بوضعية ثابتة، تنحرف الأهداب المجسمة للخلية المشعرة ويحدث كمون مستقبل ضمن الخلية. ولكن وعلى مدى التواني القليلة التالية، يعود الكمون داخل الخلية بشكل جزئي إلى المستويات الطبيعية، الأمر الذي يدعى التكيف adaptation وهذا يسمح للخلية المشعرة بأن تستجيب للتغيرات التالية في وضعية الرأس بدلاً من الاستقرار من دون استجابة في وضعية منحرفة بشكل كامل. يعتقد أن محركات الأكتين-الميوزين ضمن الأهداب المجسمة تتفعل بأسلوب يحافظ على الروابط القمية بين الأهداب المجسمة المتجاورة.

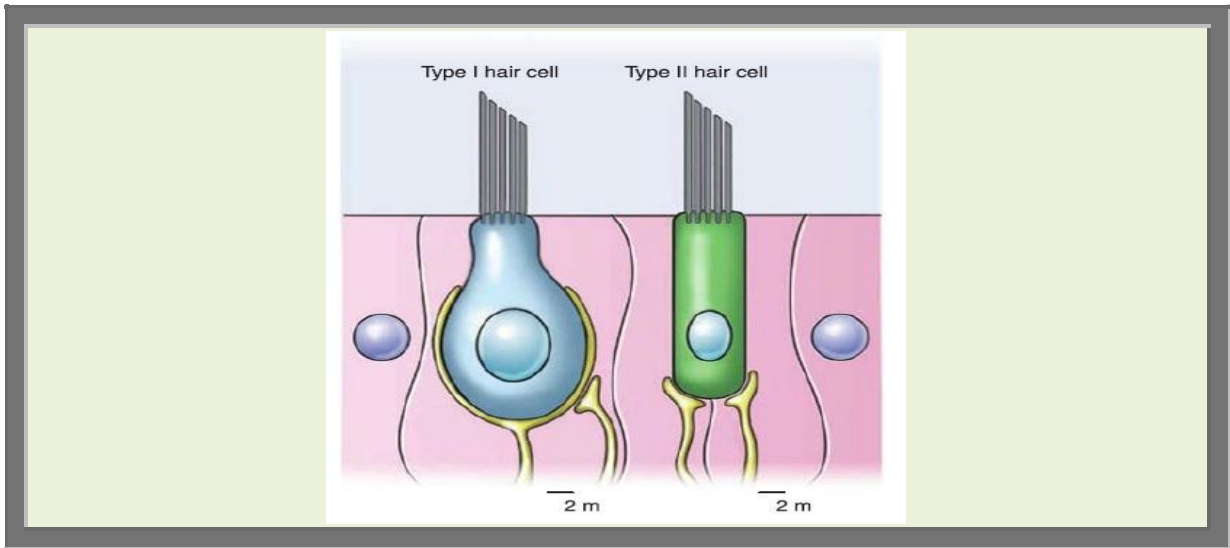
إن المجالات في القنوات الهلالية هي المسؤولة عن الإحساس بإدارة الرأس (التسارع الزاوي). يحوي مجل القناة الهلالية العرف، والذي يشبه في شكله سرج الحصان، تستقر الخلايا المشعرة على سطح العرف.

تتبارز الأهداب المجسمة للأعلى من سطح العرف ونحو مادة هلامية تدعى القديح Cupula. مع إدارة الرأس، تسبب عطالة اللف الباطن ضمن القناة الهلالية حركة القديح، مما يحرف الأهداب المجسمة للخلية المشعرة ويحرض التحويل. القنوات الهلالية الثلاثة (الوحشية، العلوية، والخلفية) تكون متعامدة على بعضها الآخر، ولذلك تعطي إشارات حسية مع أي نمط من دوران الرأس. تتزاور كل قناة هلامية مع قناة هلامية أخرى في مستوى مواز في الجانب الآخر للرأس على سبيل المثال، كلتا القناتين الوحشيتين في ذات

المستوى، القناة الخلفية اليسرى في مستوى القناة العلوية اليمنى نفسه، والقناة الخلفية اليمنى في مستوى القناة العلوية اليسرى نفسه.

يعطي أحد العضوين الدهليزيين استجابة محرضة، ويعطي العضو الدهليزي الآخر، استجابة مثبّطة من أجل الدوران في مستوى ما، هذا الوارد المزدوج يُدمج بعد ذلك في جذع الدماغ لضبط التوازن.

الأهداب الحركية للخلايا المشعرة في القنوات الهلالية الوحشية موجهة باتجاه الجانب القريب، لذلك انزياح القديح باتجاه الدهليز يعطي استجابة محرضة (جريان اللف الباطن باتجاه المجل (ampullopetal endolymph flow)). وفي المقابل الأهداب الحركية للقنوات الهلالية العلوية والخلفية موجهة باتجاه الجانب البعيد، لذلك انزياح القديح باتجاه القناة يعطي استجابة محرضة (جريان اللف الباطن بعكس المجل (ampullopetal endolymph flow)). ضمن أعضاء الرّمال الأذنية والقنوات الهلالية، هناك نمطان مختلفان من الخلايا المشعرة، النمط I والنمط II. فيزيولوجياً، تعمل هذه الخلايا بشكل مختلف، على الرّغم من أن كليهما خلايا مستقبلية ميكانيكية والتي تحول حركة الرأس وترسل هذه المعلومات نحو الدماغ. الخلايا المشعرة من النمط I أصغر عمراً من ناحية تطور السلالات من الخلايا المشعرة من النمط II.



الشكل 15. نوعا الخلايا المشعرة الدهليزية.^[11]

الفصل الثالث: نقص السمع عند الأطفال Hearing loss in Children

يحدث نقص السمع بمعدل 1 - 3 لكل 1000 وليد وبمعدل 2 لكل 1000 طفل صغير، كما يطور معظم الأطفال نقص سمع عابر ينجم عادة عن إنتانات الأذن الوسطى وعقابيلها وذلك خلال الفترة العمرية الممتدة ما بين الولادة وحتى عمر 11 سنة من الحياة.^[16] يتأثر الأطفال قبل تطور اللغة لديهم بالدرجات الخفيفة لنقص السمع وذلك عكس البالغين الذين تطورت اللغة لديهم، حيث يعد التأثير السلبي الأهم لنقص السمع هو تأثيرها على اكتساب اللغة وما يتلو ذلك من نتائج على كافة الأصعدة التطورية. يمكن اكتشاف معظم حالات نقص السمع الخلقي بعد الولادة مباشرة عبر المسح السمعى للولدان، كما أن عدداً منها يتظاهر لاحقاً خلال الطفولة.

تُعرّف الإعاقة السمعية Hearing Impairment وفقاً لمنظمة الصحة العالمية World Health Organization WHO بأنها وجود نقص سمع أكثر من 40 db في الأذن الأفضل عند البالغين وأكثر من 30 db في الأذن الأفضل عند الأطفال. حيث تُؤخذ متوسط العتبات السمعية بالنغمة الصافية على التواترات (500-1000-2000-4000).

وتصنف حسب هذه المتوسطات إلى:

- 0- لا يوجد إعاقة: المتوسط ≥ 25 db في الأذن الأفضل
- 1- إعاقة خفيفة: المتوسط 26-40 db في الأذن الأفضل
- 2- إعاقة متوسطة: المتوسط 41-60 db في الأذن الأفضل
- 3- إعاقة شديدة: المتوسط 61-80 db في الأذن الأفضل
- 4- إعاقة عميقة تتضمن الصمم: المتوسط ≤ 80 db في الأذن الأفضل

كما يوجد تصنيف آخر لدرجات نقص السمع والإعاقة السمعية وذلك حسب اللجنة المتحدة للسمع والنطق والكلام كالتالي [19] [18]:

- 1 - لا يوجد إعاقة سمعية: العتبة ما بين 10-15 ديسيبل.
- 2 - إعاقة سمعية خفيفة: العتبة ما بين 16-25 ديسيبل.
- 3 - إعاقة سمعية معتدلة: العتبة ما بين 26-40 ديسيبل.
- 4 - إعاقة سمعية متوسطة: العتبة ما بين 41-55 ديسيبل.
- 5 - إعاقة سمعية شديدة بشكل متوسط: العتبة ما بين 56-70 ديسيبل.
- 6 - إعاقة سمعية شديدة: العتبة ما بين 71-90 ديسيبل.
- 7 - إعاقة سمعية عميقة: العتبة ≤ 90 ديسيبل.

1.6. تصنيفات نقص السمع:

□ حسب البدء:

- خلقي congenital موجود منذ الولادة.
- مكتسب acquired يحدث بعد الولادة.

□ حسب السبب:

- مورثي genetic قد يظهر بعد الولادة وقد يكون ذا بدء متأخر late onset.
- غير مورثي Non-genetic أو (بيئي environmental).

□ حسب المدة:

- مؤقت temporary: يحدث خلال فترة محددة ثم يعود للطبيعي.
- دائم permanent: غير قابل للتحسن ومستمر.

□ حسب التطور الزمني:

- مفاجئ sudden: ذو بدء سريع ويتطور بسرعة خلال ساعات أو أيام.
- مترقي progressive: ترقى النقص يكون بشكل مستمر.
- متموج fluctuating: تغيرات دورية ما بين تحسن ونقص.

□ حسب جهة الإصابة:

- متناظر Symmetric: إصابة ثنائية للأذنين معاً بالدرجة نفسها تقريباً.
- غير متناظر Asymmetric: إصابة أذن أكثر من الأخرى.

□ حسب التطور اللغوي:

- قبل تطور اللغة والكلام prelinguistic: قد يكون خلقياً أو مكتسباً خلال فترة الحياة الأولى قبل تطور اللغة والكلام.
- بعد تطور اللغة والكلام postlinguistic: يكون دائماً بشكل مكتسب. [20]

1.7. أنواع نقص السمع:

i. نقص السمع النقلي (التوصيلي) Conductive HL:

يصيب الأذن الخارجية أو الوسطى ويؤدي إلى إعاقة وصول الصوت خلال طريقه باتجاه الأذن الداخلية. [22] [21]

ii. نقص السمع الحسي العصبي Sensorineural HL:

يصيب الأذن الداخلية، القوقعة أو العصب السمعي.

iii. نقص السمع المختلط Mixed HL:

تشارك وجود نقص سمع نقلي ونقص سمع حسي عصبي.

iv. نقص سمع مركزي Central HL (يصيب المراكز السمعية العليا)

ويمكن التمييز بينهم عادة باختبار السمع بالنغمة الصّافية وذلك اعتماداً على عتبة التوصيل الهوائي air-conduction (AC) thresholds وعتبة التوصيل العظمي bone-conduction (BC) thresholds والفرق بينهما air-bone gap (ABG) حسب الجدول التالي:

جدول 1. أنواع نقص السمع.^[23]

Hearing Type Classification	AC Thresholds	BC Thresholds	ABG	Affected Mechanism(s)
Normal-hearing	≤ 25 dB HL	≤ 15 dB HL (some clinicians use 25 dB HL)	≤ 10 dB (nonsignificant)	Not applicable
Normal-hearing with significant ABG	≤ 25 dB HL	≤ 15 dB HL (some clinicians use 25 dB HL)	> 10 dB (significant)	Conductive
Conductive	> 25 dB HL (elevated)	≤ 15 dB HL (some clinicians use 25 dB HL)	> 10 dB (significant)	Conductive
Sensorineural	> 25 dB HL (elevated)	> 15 dB HL (elevated) (some clinicians use 25 dB HL as the cutoff)	≤ 10 dB (nonsignificant)	Sensorineural
Mixed	> 25 dB HL (elevated)	> 15 dB HL (elevated) (some clinicians use 25 dB HL as the cutoff)	> 10 dB (significant)	Sensorineural and conductive

1.7.1. نقص السمع النقلي Conductive HL:

يشير وجوده إلى مشكلة ميكانيكية ويمكن تقسيمه حسب المكان إلى آفات في الأذن الخارجية وآفات في الأذن الوسطى.

آفات الأذن الخارجية:

أمثلة	التصنيف
صغر الصيوان، تضيق مجرى السمع الخارجي	خلقى
سدادة صملاخية، أورام عظمية	انسدادى
إنتانات مجرى السمع	إنتاني
رضوض الرأس ومجرى السمع	رضي

آفات الأذن الوسطى:

أمثلة	التصنيف
-------	---------

خلقي	متلازمات خلقية، تثبيت المطرقة أو السندان أو الركابة، داء تكون العظم الناقص
إنتاني	التهاب الأذن الوسطى الحاد أو المصلي
رضي	انتقاب غشاء الطبل الرضي انصباب دموي ضمن الأذن
ورمي	خبيثة SCC، سليمة (كوليستاتوم)

1.7.2. نقص السمع الحسي العصبي (SNHL) sensorineural HL:

وينجم عن الاضطرابات التي تصيب الأذن الداخلية، العصب القحفي الثامن، قناة السمع الباطنة أو الدماغ. ويقسم إلى خلقي أو مكتسب. أسباب نقص السمع الحسي العصبي الخلقي:

التصنيف	أمثلة
إنتانات خلقية	الخمج بالفيروس المضخم للخلايا CMV الخمج بالتوكسوبلاسموز الخلقي الخمج الخلقي بالحصبة الألمانية الخمج الخلقي بالإفرنجي (السفلس)
تشوهات خلقية	تشوهات القوقعة، القنوات نصف الدائرية، وقناة السمع الباطن.
عوامل مورثية	متحبة 80%، سائدة 17%، مرتبطة بالصبغي X 2%، متقدريّة 1%

أسباب نقص السمع الحسي العصبي المكتسب:

1. الخداج ونقص وزن الولادة:

يتزايد خطر حدوث نقص السمع مع تناقص وزن الولادة وتناقص العمر الحولي، ويقدر بنسبة

تتراوح بين 0.5 – 2.4 % من الأطفال ناقصي الوزن عند الولادة (>1500غ).^[24]

2. فرط بيليروبين الدم:

يسبب فرط بيليروبين الدم الشديد نقص سمع حسي عصبي بسبب أذية النواة القوقعية لأن البيليروبين يعد مادة سامة تؤذي الخلايا العصبية الموجودة فيها. كما تؤثر على السبيل السمعي المركزي. ويكون نقص السمع أعظمياً إذا ما ارتفعت قيمة بيليروبين الدم فوق العتبة (المستوى) التي تستدعي تبديل الدم. [25]

3. التهاب السحايا:

يعد التهاب السحايا الجرثومي أشيع أسباب الصمم المكتسب بعد الولادة، حيث يحدث نقص سمع عابر بنسبة 10 % ودائم بنسبة 2.5-18% [26] [27]

4. الأدوية السامة للأذن:

من الأدوية المسببة: الأمينوغليكوزيدات، مدرات العروة، أدوية المعالجة الكيماوية للأورام (مثل السيسلاتين)، الساليسيلات، مضادات الملاريا. [28]

1.7.3. نقص السمع المركزي:

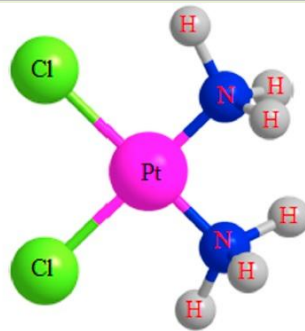
ينجم عن خلل في استقبال أو تحليل المعلومات السمعية في المراكز السمعية أو العصب السمعي، وتنتج عن أذية على مستوى الخلايا المشعرة في القوقعة أو على مستوى العصب السمعي أو جذع الدماغ. يتم تشخيص الاعتلال العصبي السمعي عادةً في المرحلة التي يبدأ فيها الطفل في تعلم اللغة والكلام واكتساب مهارات التواصل ويجب أخذ تشخيص الاعتلال العصبي السمعي بعين الاعتبار في حالات صعوبة السمع ومشاكل الاستقبال السمعي والتي لا يمكن أن تفسر بالاختبارات السمعية المعتادة. [29] [30]

تشمل عوامل الخطورة للاعتلال العصبي السمعي: الإنتان داخل الرحم، الخداج، الإنتانات الجرثومية الشديدة، فرط بيليروبين الدم، نقص الأكسجة، رضوض الرأس والأذيات العصبية خلال مرحلة الطفولة.

الفصل الرابع: السيسبلاتين في المعالجة الكيميائية للأورام عند الأطفال

1.8. مقدمة:

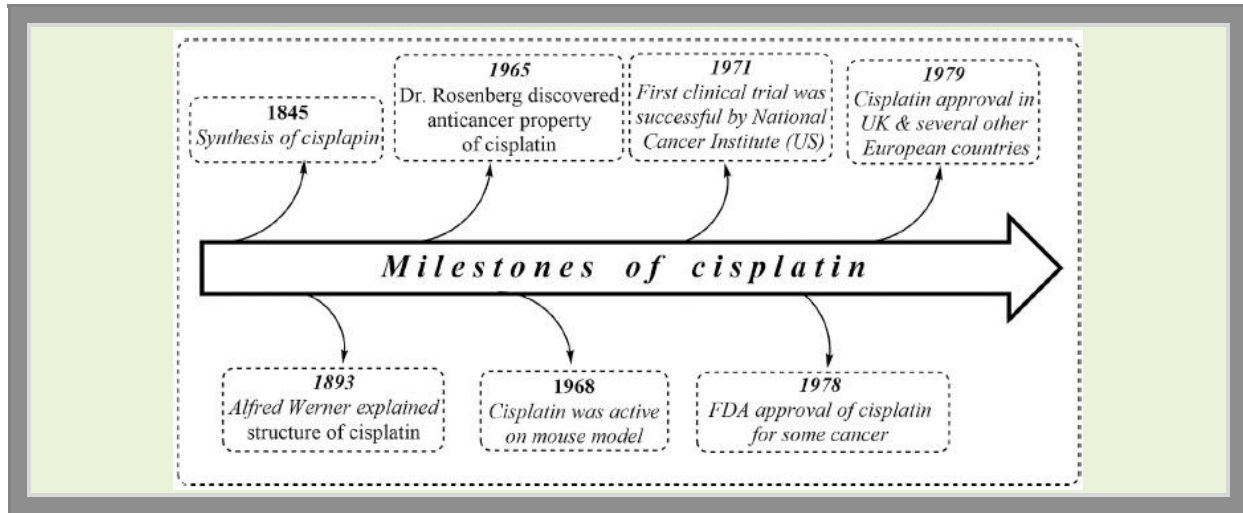
يعد السيسبلاتين أو سيس-ثنائي أمين ثنائي كلوروبلاتين الثنائي Cis— DiamineDichloroPlatine II -CDDP واحداً من أقوى وأكثر الأدوية استعمالاً في علاج أنواع مختلفة من الأورام الصلبة مثل: أورام الخصية، المبيض، الرأس والعنق، المثانة، الرئة، الميلانوما، الليمفوما، وأورام أخرى. وهو أول دواء كيميائي ذو أساس معدني، ويقدر أن ما يقارب 2 بليون دولار من أدوية السرطان المبنية على البلاتين تباع حول العالم، وتقريباً 50% من المرضى تعالج بالسيسبلاتين. يبدي السيسبلاتين فعالية مضادة للأورام عبر آليات متعددة، أهمها توليد آفات في ال DNA عبر التفاعل مع أساس البورين فيه ويتلو ذلك تفعيل عدة سبل لنقل الإشارة تقود بالنهاية إلى الموت الخلوي المبرمج. لكن تعد الآثار الجانبية بالإضافة للمقاومة الدوائية التحديين الأهم للذين يحدان من تطبيقه وفعالته. تنجم المقاومة عليه عن عدة عوامل منها: انخفاض تراكم الدواء ضمن الخلايا السرطانية، تعطيل الدواء بسبب التفاعل مع الغلوتاثيون والميتالوثيون والإصلاح السريع لآفات ال DNA. من أهم الآثار الجانبية له: الغثيان والسمية الكلوية، السمية القلبية، السمية الكبدية، السمية العصبية والسمية الأذنية وهي تختلف بالشدة من مريض لآخر. [31] [32]



الشكل 16. البنية ثلاثية الأبعاد للسيسبلاتين. [31]

1.9. لمحة تاريخية عن السيسبلاتين:

تم تحضير المركب الكيميائي لأول مرة في العام 1845 وسمي ملح بايرون نسبة لمكتشفه. وفي العام 1893 تم شرح البنية الكيميائية له. أما خاصيته في تثبيط الانقسام الخلوي فقد اكتشفت صدفة من قبل بارنيت روزنبرغ في العام 1965 كما تبين في العام 1969 ان للسيسبلاتين القدرة على كبح الساركوما واللويميا في الفئران [33] وفي التجارب اللاحقة تبين فعاليته ضد أنواع مختلفة من الأورام لدى الحيوانات. في العام 1971 بدأت أولى التجارب السريرية عليه وبعد 7 سنوات فقط تمت الموافقة عليه من قبل هيئة الأغذية والأدوية الأمريكية. [31]



الشكل 17. المعالم التاريخية للسيسبلاتين [31]

1.10. آلية عمل السيسبلاتين:

❖ يتم إعطاء السيسبلاتين للمريض بشكل محلول عقيم بالسيروم الملحي عبر الوريد، وبسبب ارتفاع تركيز شاردة الكلور في الدم فإن الدواء يبقى محايداً وغير متبدل، ويبقى جائلاً في المجرى الدموي عبر الجسم. ترتبط بروتينات البلازما (الألبومين، الترانسفيرين، السيستينين) بقوة معه مما يؤدي إلى تعطيل كمية كبيرة من الدواء المعطى، ويقدر أن 65-95% من الدواء المعطى قد يرتبط ببروتينات البلازما خلال 24 ساعة بعد الإعطاء. الجزء المتبقي منه ينتقل إلى الخلايا

الورمية بالانتشار المنفعل عبر الغشاء البلاسمي، كما أن الدراسات الحديثة بينت أن البروتين الناقل للنحاس (Copper Transporter 1) Ctr1 مسؤول عن قبط السيسبلاتين. [34] يسبب السيسبلاتين انخفاضاً في تركيز CTR1 مما يؤدي إلى انخفاض تراكم الدواء ضمن الخلايا السرطانية. وأيضاً فإن الخلايا ذات التعبير الأعلى عن هذا البروتين يمكن أن تملك تراكماً أكبر للدواء مما يجعلها أكثر حساسية له. [31] [32]

❖ بعد دخول السيسبلاتين إلى الخلية يتم تفعيله عبر استبدال واحدة من جزيئات الكلور المرتبطة به بجزيئة ماء وذلك بسبب انخفاض تركيز شاردة الكلور ضمن الخلايا.

❖ الشدة التأكسدية oxidative stress هي آلية شائعة جداً في السمية الخلوية للسيسبلاتين، وتنشأ عبر تشكيل زمر أكسجينية فعالة (reactive oxygen species (ROS) مثل جذور الهيدروكسيل. تعد الـ ROS مسؤولة عن الأكسدة الفائقة للشحم، نضوب مجموعات السلفهيدريل، تغيير العديد من سبل نقل الإشارة والعديد من التفاعلات الأخرى. هذه التفاعلات تسبب أذى في الـ DNA وينجم عن ذلك موت مبرمج للخلية. تعد المتقدرات واحدة من أهم أهداف الشدة التأكسدية وتؤثر الـ ROS على وظيفة المتقدرات التنفسية وتسبب خللاً وظيفياً في الخلية. تسبب الـ ROS بالتآزر مع Bax (Bcl2 associated X) وشاردة الكالسيوم Ca^{2+} أذية في الدنا المتقدري mtDNA وتؤثر على النفوذية المتقدرية (Mitochondrial permeability transition) والذي يسهل تمزق المتقدرة، وهذا يحرر Cyt C (cytochrome C) وprocaspase-9 الذي يرتبط مع العامل المفعّل للبروتياز المسبب للموت الخلوي 1 في البلازما cytosolic Apaf-1 (apoptotic protease activating factor 1) ومع ATP ليشكل مركباً يفعل الـ caspase-9. بعد تفعيله يتفاعل الـ caspase-9 مع باقي مركبات

الـ caspase لتفعيل caspase-3، caspase-6 و caspase-7 مما يؤدي إلى الموت الخلوي المبرمج عبر انشطار الركائز الأساسية cleavage of key substrates.

❖ كما يسبب السيسبلاتين الموت الخلوي عبر التأثير على الغشاء الخلوي، البروتين عبر الغشائي النمط 2 type II transmembrane protein و Fas ligand (FasL) تفعل مستقبلات FAS والتي تسهل تشكيل مركب الموت الخلوي المبرمج من FADD (Fas-associated death domain) و procaspade-8 وهذا المركب يفعل caspase-8 وبدوره يفعل caspase-3، caspase-6 و caspase-7 ويقود للموت الخلوي.

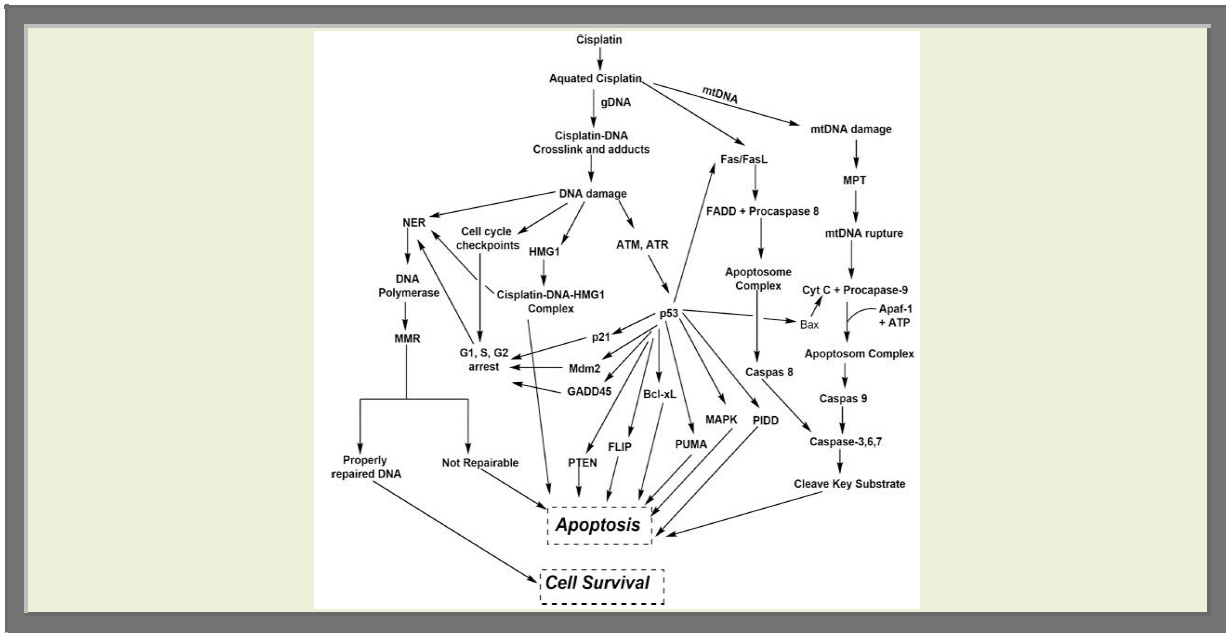
❖ إن الهدف الأساسي للسيسبلاتين هو الدنا الجينومي (gDNA) ولكن نسبة ضئيلة تقدر ب 1% من السيسبلاتين ضمن الخلوي ترتبط عادة به. إن العديد من البروتينات مثل بروتينات HMG (high mobility group) يمكنها التعرف بسهولة على روابط السيسبلاتين مع الدنا، HMG1 يتعرف بشكل انتقائي على معقد 1، cisplatin-DNA 2 ويرتبط معه، وله القدرة على حمايته من الإصلاح. هناك 3 طرق مختلفة يمكن لهذا المعقد (cisplatin-DNA-HMG1) اتباعها :

- (1) آلية NER (nucleotide excision repair) حيث يتم إصلاح الدنا ونجاة الخلية.
 - (2) نموذج منع الإصلاح حيث يحمي HMG معقد السيسبلاتين-دنا من أن يتم التعرف عليه من قبل أنزيمات إصلاح الدنا.
 - (3) نموذج الخطف حيث تقوم بروتينات HMG مثل SSRP1 بتعديل دورة حياة الخلية بعد أذية الدنا وتطلق الموت الخلوي.
- ❖ إن آلية إصلاح الدنا هي واحدة من أهم الأجزاء في السمية الخلوية للسيسبلاتين، حيث إن البروتينات NER و MMR (mismatch repair) هي المرتبطة بهذا الإصلاح. نظام NER يتضمن 17 بروتين مختلف والتي تتعرف على الروابط المتصالبة ضمن الطاق الواحد للـ Pt-

DNA ومن ثم تستأصل تسلسلات تصل حتى 20-29 زوج من الأساسات، ويقوم DNA polymerase بملء الفراغات الباقية. بالمقابل يحاول MMR وضع نكليوتيدات صحيحة على الطاق غير المتضرر مقابل المعقد ضمن الطاق بين الغوانين المتجاورين. وعندما يفشل في إصلاح الأذية يحدث الموت الخلوي.

❖ قد يحدث الموت الخلوي أيضاً عبر التوقيفات في دورة حياة الخلية في الأطوار G1، S، G2 المحدثة بالسيسبلاتين، هذه التوقيفات تعطي الوقت لإصلاح الدنا المتضرر قبل مرحلة تصنيعه. السيسبلاتين يفعل أنزيمات كيناز نقاط التفتيش Chk1 و Chk2 وهي مسؤولة عن التوقف في الطورين G و S. إن إلغاء هذه التوقيفات قد يسبب قتل الخلايا السرطانية عبر إجبارها على إعادة الدخول بالدورة الخلوية قبل الأوان ومع دنا متأذ غير مصلح مما يسهل الموت الخلوي عبر سبيل .NER

❖ أيضاً فإن البروتين الكابح للورم p53 يلعب دوراً مركزياً في الموت الخلوي المحدث بالسيسبلاتين. وهو بروتين ذو مدة حياة قصيرة ويسمى حارس الجينوم بسبب دوره في الحفاظ على استقراره عبر منع الطفرات الجينية. يتم تفعيل p53 عبر انزيمي كيناز مختلفين ATM و ATR. السيسبلاتين أولاً يفعل ATR كيناز والذي يفعل p53 مؤدياً لتفعيل عدة جينات وعدة آليات مسؤولة عن الموت الخلوي.



الشكل 18. مخطط لآليات عمل السييسبلاتين. [31]

1.11. المقاومة على السييسبلاتين:

العائق الأخطر أمام العلاج بالسييسبلاتين هو المقاومة تجاهه من قبل الخلايا السرطانية، وهذه المقاومة تعتمد على نوع الورم. كمثال: تعد الأورام الخصوية، المبيضية، أورام الرأس والعنق والورم الرئوي صغير الخلايا حساسة جداً للسييسبلاتين، بالمقابل فإن سرطان الرئة غير صغير الخلايا وسرطان الكولون والمستقيم مقاومة بشدة له. حيث وجد أن العديد من المرضى المعالجين به ينكس المرض ويصبحون مقاومين للعلاج الكيميائي. [35]

هنالك نوعان من المقاومة: المقاومة داخلية المنشأ والمقاومة المكتسبة.

المقاومة داخلية المنشأ هي التي تحدث منذ بداية العلاج، بينما في المقاومة المكتسبة يكون الدواء فعالاً في البداية ولكنه يفقد فعاليته مع الوقت. يمكن أن تنشأ المقاومة للسييسبلاتين عن: انخفاض القبط الخلوي له، نقص دخوله أو ازدياد خروجه عبر الغشاء الخلوي، نزع السمية الدوائية بواسطة النشول الخلوي أو التغير في هدف الدواء وإصلاح الدنا. يمكن أن تحدث المقاومة خلال 4 أوقات مختلفة: أثناء

وجود الدّواء في المجرى التّموي، أثناء دخوله وخروجه عبر الغشاء الخلوي، أثناء تواجده في البلازما الخلوية وأخيراً بعد ارتباطه بالدنا.

(1) **المقاومة أثناء دوران الدّواء ضمن مجرى الدّم:** يمكن للبروتينات الموجودة ضمن الدّم الارتباط بالسيسبلاتين، بالأخص الذين يدخل في تركيبها مجموعة الثّيول مثل الألبومين والسيستئين، وهذا الارتباط مسؤول عن تعطيل الدّواء. وكما ذكر فإن 65-95% من الدّواء يرتبط ببروتينات البلازما خلال يوم واحد من الإعطاء.

(2) **المقاومة أثناء الدّخول والخروج عبر الغشاء الخلوي:** انخفاض الدّخول وازدياد الخروج يؤدي إلى تراكم أقل للدّواء ضمن الخلايا السرطانية. وكما ذكرنا فإن دخول الدّواء إلى الخلايا يتم بالانتشار المنفعل عبر الغشاء البلاسمي وعبر البروتين الناقل للنحاس CTR1. يسبب السّيسبلاتين انخفاضاً في تركيز CTR1 مما يؤدي إلى نقص في دخوله إلى الخلايا. كما أن البروتين الخلوي TMEM205 مسؤول أيضاً عن المقاومة الخلوية للسيسبلاتين. بالإضافة لوجود العديد من البروتينات التي تطرح السّيسبلاتين خارج الخلية ومنها ATP7A و ATP7B و MRP مما يزيد المقاومة.

(3) **المقاومة أثناء التّواجد في البلازما الخلوية:** من أهم آليات المقاومة وذلك عبر تعطيل الدّواء بربطه مع الغلوتاثيون أو الميتالوثيون ومن ثمّ يتم طرحه خارج الخلية.

(4) **المقاومة بعد الارتباط بالدنا:**NER هي الوسيلة الأفضل لإزالة آفات الدّنا ولتسبب المقاومة. NER تستأصل النّكليوتيدات المتضررة من على كلا الطاقين ومن ثمّ تصنع دنا لإعادة استمرارية الجّين. لذلك فالخلايا التي لديها فرط تعبير ل NER تبدي حساسية أقل للسيسبلاتين. MMR هو بروتين مهم يحاول عادة إصلاح آفات الدّنا-سيسبلاتين، في حال فشله يقود إلى الموت الخلوي ولكن في حال نجاحه فإنه يحافظ على حياة الخلية. كما أن التّغيير في التّعبير عن الجّينات الورمية مثل c-fos، H-ras، c-abl و c-myc أو الجّينات الكابحة للورم مثل p53 يمكن أن تخلق مقاومة خلوية للسيسبلاتين.

1.12. الاستعمالات السريرية:

1.12.1. في علاج سرطان الرئة:

وهو من أكثر الأورام المسببة للوفاة، وله نوعان: السرطان صغير الخلايا والسرطان غير صغير الخلايا، ويختلف النوعان بطرق النمو والانتشار. يعد السرطان صغير الخلايا أكثر عدوانية وأسرع انتشاراً من بين كل سرطانات الرئة ويشكل 15 % منها وهو الأكثر استجابة للعلاج الكيميائي. عادة تكون هذه الأورام منتشرة في الجسم عند تشخيصها، لذلك يعد السيسبلاتين والكاربوبلاتين التواءين الأشيع استعمالاً في علاجها، لكن يعد السيسبلاتين هو التواء المفضل بسبب فعاليته المضادة للأورام الأقوى من الكاربوبلاتين وذلك على الرغم من آثاره الجانبية. [36] [37]

تستخدم الجراحة لعلاج المرحلة الأولى والثانية من الأورام غير صغيرة الخلايا وذلك لاستئصال الورم وبتلوها استخدام العلاج الكيميائي كعلاج مساعد. أما الأورام في المرحلة الثالثة والرابعة فلا يمكن استئصالها لذلك يعد العلاج الكيميائي أكثر فعالية وذلك بالاشتراك مع العلاج الشعاعي.

1.12.2. في علاج سرطان المبيض:

وهو واحد من أشيع أنواع الأورام عند النساء ويعد أكثر أورام الجهاز التناسلي الأنثوي المسببة للوفاة. رغم أن المسبب غير معروف لكن قد يكون للعامل الوراثي دور فيه بالإضافة لتشارك حدوثه مع سرطان الثدي أو الكولون. من الصعب جداً كشف أورام المبيض في مراحله المبكرة بسبب غياب الأعراض المرافقة له وعدم وجود برامج مسح فعالة. تعد الجراحة العلاج الرئيسي لمعظم أنواع هذه الأورام، وفي الخطوة التالية يتم إعطاء علاج كيميائي جهازي للقضاء على الكميات القليلة المتبقية من الخلايا الورمية. وعلى الرغم من الآثار الجانبية العديدة له، يستعمل السيسبلاتين كأكثر دواء فعال ضد الأورام المبيضية. لكن يبقى أهم عائق أمامه أنه على الرغم من نجاح المعالجة به هنالك احتمالية مرتفعة

لعودة الورم خلال السّنوات اللاحقة مع أن مقاومته للعلاج الكيميائي مرتفعة بشكل كبير. ولتجنب هذه المشكلة يتم استعمال علاج مؤلف من عدة أدوية بالإضافة للسيسبلاتين.

1.12.3. في علاج سرطان الخصية:

تعد السّيمينوما والأورام غير السّيمينوما أهم أورام الخصية عند الذكور. تحدث السّيمينوما في كل المجموعات العمرية وتنمو وتنتشر بشكل أبطأ من غير السّيمينوما. الأنظمة العلاجية المبنية على السّيسبلاتين هي العلاج الرّئيسي للسّيمينوما، حيث يحدث الشّفاء لدى 85% من المرضى المصابين بالسّيمينوما المتقدمة بعد 3 أو 4 دورات علاجية.^[38] الأورام غير السّيمينوما تشاهد عادة لدى الرّجال في أواخر المراهقة وأوائل الثلاثينات من العمر وتقسم إلى أربعة أنماط فرعية هي الكارسينوما الجنينية، كارسينوما الكيس المحي، الكوريوكارسينوما والتيراتوما. لتدبير التّيراتوما يعد العلاج المركب المؤلف من بليومايسين، إيتوبوسيد والسيسبلاتين هو الأكثر فعالية مع نسبة شفاء 90%.^[39] من الجدير بالذكر أن هيئة الأغذية والأدوية الأمريكية FDA Food and Drug Administration وافقت على استعمال السّيسبلاتين في علاج أورام الخصية والمبيض الانتقالية منذ عام 1978.

على الرّغم من أن السّبب الفعلي للحساسية المفرطة للأورام الخصوية تجاه السّيسبلاتين غير معروف، وضعت العديد من الآليات لشرح ذلك ومنها: التّعبير المفرط عن Kindlin-2 الذي ينظم موت الخلية الورمية، عوز الإصلاح للروابط المشتركة بين الطاقين وانخفاض تعبير ERCC1-XPF، وجود النمط الوحشي من p53 والمستويات العالية من Oct4 وغيرها من الآليات.

1.12.4. في علاج أورام الكبد:

على الرّغم من بقاء الجّراحة هي حجر الزاوية في علاج هذه الأورام، فإن العلاج الكيميائي يلعب دوراً أساسياً في شفاء الأطفال المصابين بالهيباتوبلاستوما. حيث إن الخطوة الأهم هي الاستئصال الكامل للورم لكن تبقى الفرصة الأكبر في الشّفاء عند تطبيق علاج متعدد مؤلف من الجّراحة والعلاج الكيميائي.

هناك بروتوكولان لتطبيق العلاج الكيميائي:

□ إما بعد المحاولة البدئية للاستئصال الجراحي لكل حالات الهيباتوبلاستوما بغض النظر عن انتشار

الورم داخل أو خارج الكبد.

□ أو قبل إجراء الجراحة وذلك لكل المرضى.

وقد تحسن إنذار مرضى الهيباتوبلاستوما بشكل كبير بعد إدخال السيبيلاطين ضمن الممارسات

العلاجية، وتتراوح نسبة الاستجابة عليه بين 80-100% ونسبة الاستئصال بين 67-80% مع نسبة بقيا

لـ 3 سنوات فوق ال 70%.^[40]

1.12.5. في علاج الأورام العظمية:

أدى إدخال العلاج الكيميائي إلى تحسن كبير في رعاية هؤلاء المرضى، حيث ازدادت نسبة البقيا بمقدار 5-6 أضعاف خلال أقل من عقد. حيث إنه قبل العلاج الكيميائي فقط نسبة قليلة من مرضى الساركوما العظمية كانت تنجو وخلال عقد من الزمن وصلت هذه النسبة إلى 60%. وقد لاقى السيبيلاطين بسرعة بعد إدخاله تفضيلاً في علاج الساركوما العظمية. وتصل نسبة الاستجابة عليه في الحالات الناكسة إلى حوالي 40%، كما يبدي فعالية كبيرة في الحالات المشخصة حديثاً واستجابة طويلة الأمد مع انخفاض ملحوظ في النكس بعد المتابعة. يبقى السيبيلاطين عنصراً أساسياً في علاج الساركوما العظمية سواء كعنصر وحيد أو كجزء من العلاج الثلاثي (ميتوتريكسات، دوكسوروبسين، سيبيلاطين) والذي يعد العامود الفقري في معظم النظم العلاجية الحديثة.^[41]

1.12.6. في علاج النوروبلاستوما:

تعد النوروبلاستوما واحدة من أكثر الأورام الصلبة عند الأطفال شيوعاً، وتنشأ من خلايا العرف العصبي إما في لب الكظر أو على طول سلسلة العقد الودية من العنق حتى الحوض. ويعد المسار السريري متنوعاً بشدة، يتراوح بين التراجع العفوي والخبثاء.

ليس للعلاج الكيميائي تأثير كبير على البقاء لدى الأطفال المصابين بورم محدد قابل للاستئصال مع خصائص بيولوجية وجينية مفضلة.

أما المصابون بورم مع خصائص غير مفضلة، أو المرحلة 4 ف قد تلقوا علاجاً كيميائياً، وعلى الرغم من أن هذا العلاج لم يزد من نسب الشفاء لكنه أنقص من حجم الورم البدئي، غالباً ما قضى على الخلايا الورمية في نقي العظم وأحياناً ساعد في نضج الخلايا الورمية.

فقط 40% من المرضى في المرحلة 4 أبدوا استجابة كاملة للعلاج الكيميائي، بينما 30% أبدوا استجابة جزئية و 30% لم تظهر عليهم أية استجابة.

كما أن العديد من الدراسات أكدت الفعالية المحدودة للعلاج الكيميائي في المرضى مع انتقالات ورمية. ويستعمل لإحداث هجوع في الورم، وإنقاص حدود الورم عبر الجسم في الورم البدئي والانتقالات.

[42]

1.12.7. في علاج باقي السرطانات:

يستعمل السيسبلاتين بشكل واسع في علاج كل من:

❖ أورام الدماغ لدى الأطفال: مثل الورم الأرومي النخاعي، الورم الانتنشي، الورم البطاني العصبي والورم النجمي. [43]

❖ أورام المعدة، اللوكيميا وأورام الشرج.

❖ في علاج أورام الثدي يعد السيسبلاتين مفيداً جداً حيث يزيد من مدة البقاء لدى المرضى.

❖ لا يعد السيسبلاتين دواءً فعالاً في علاج أورام الخلايا الشائكة في العنق والرأس لكنه يعطي نتيجة في 32% من مجمل المرضى.

❖ كما يمكن استعماله في علاج سرطان البروستات، المثانة، عنق الرحم ولمفوما لا هودجكين.

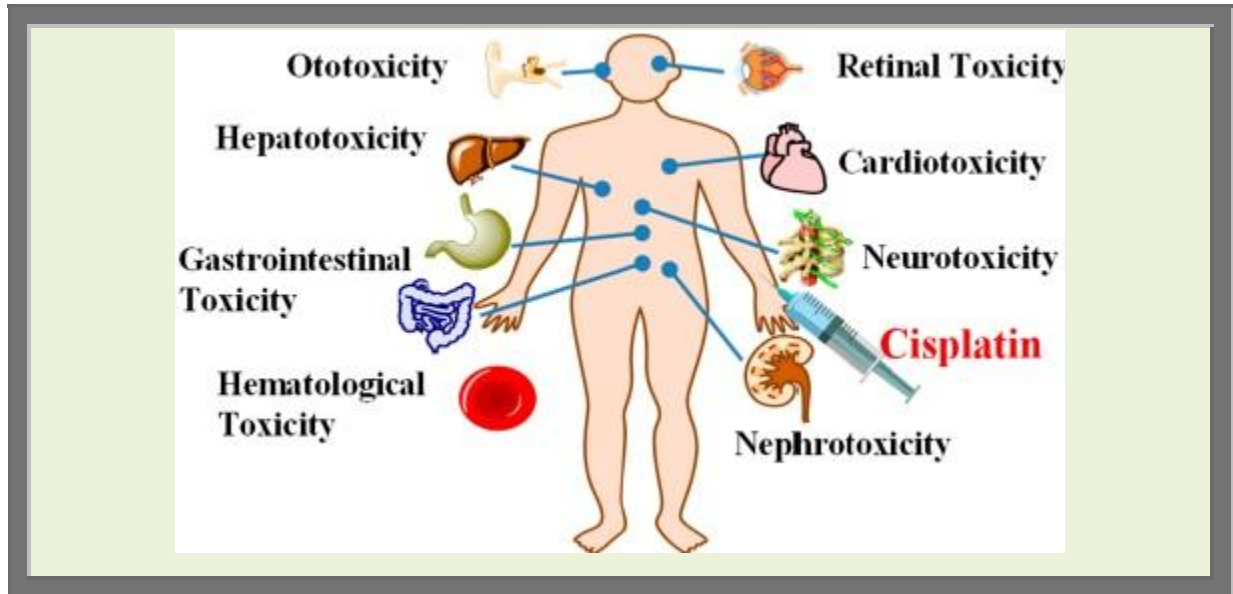
ويبين الجدول التالي الجرعات العلاجية للسيسبلاتين في الأنواع المختلفة من الأورام بالإضافة
لمدة الدورات العلاجية وتكرارها والمشاركات الممكنة:

جدول 2. جرعات السيسبلاتين للأنواع المختلفة من الأورام. [31]

Type of cancer	Cisplatin Dosage
Metastatic testicular cancer	20 mg/m ² once a day for five days per cycle
Metastatic ovarian Cancer	(1) 75–100 mg/m ² on day 1, every 4 weeks (taken with cyclophosphamide 600 mg/m ² day 1, every 4 weeks) (2) 100 mg/m ² per cycle once every 4 weeks (As single agent)
Advanced bladder cancer	70 mg/m ² on day 2, every 4 weeks (with gemcitabine)
Head and Neck cancer	75–100 mg/m ² on day 1, every 3–4 weeks
Oesophageal cancer	75–100 mg/m ² on day 1, every 3–4 weeks (with fluorouracil)
Gastric cancer	60 mg/m ² on day 1, every 3 weeks, (with epirubicin, capecitabine)
Lung cancer	(1) 75–100 mg/m ² on day 1, every 3–4 weeks (with vinorelbine) (2) 50 mg/m ² on days 1 and 8, every 4 weeks (with etoposide, radiation therapy)
Hodgkin's or non-Hodgkin's lymphoma	75 mg/m ² on day 1, every 3 weeks (with dexamethasone, gemcitabine)
Osteosarcoma	100 mg/m ² on day 1, every 3 weeks (with doxorubicin)

1.13. السمية والتأثيرات الجانبية:

يمتلك السيسبلاتين العديد من التأثيرات الجانبية السمية، بعضها قد يعود لفرط الجرعة. وتتضمن
بشكل أساسي: السمية الكلوية، السمية الأذنية، السمية الكبدية والسمية على الجهاز الهضمي.



الشكل 19. تأثيرات السيسبلاتين السمية. [44]

1.13.1. السمية الكلوية:

عند العلاج بالجرعة المعتادة من السيّسبلاتين فإن 25% منه يتم تصفيته خلال 24 ساعة، و50% خلال 5 أيام وخلالها فإن أكثر من 90% يتعرض للإطراح الكلوي. لذلك فإن الاطراح الكلوي هو الطريق الرئيسي لطرح السيّسبلاتين ولذلك يمكن أن يتراكم الدّواء في الكلى بكميات كبيرة أكثر من أي عضو آخر في الجّسم وقد تصل تراكيزه في ظهارة الأنبيب الكلوية القريبة إلى 5 أضعاف تركيزه في المصل وهذا مسؤول عن السّمية الكلوية. تشاهد السّمية الكلوية في 28-36% من المرضى عندما يتم علاجهم بالسيّسبلاتين كدواء وحيد بجرعة 50 مغ/م². تزيد السّمية الكلوية مدة وشدة مع تكرار الدّورات العلاجية من الدّواء، لذلك يجب أن تعود الوظائف الكلوية إلى الطبيعي قبل إعطاء الجرّعات التّالية للدّواء. يمكن أن يحدث القصور الكلوي الحاد مع أو بدون شح البول خلال 2-6 أيام بعد إعطاء الجرّعة المفرطة من الدّواء، بينما قد يبقى القصور الكلوي المزمن لمدة تزيد عن عامين عندما يكون المريض تحت العلاج بجرعة 20 مغ/م²/اليوم لمدة 5 أيام كل 5 أسابيع.

بسبب السّمية الكلوية يحصل ارتفاع في اليوريا الدّموية، الكرياتينين وحمض البول بينما تنخفض تصفية الكرياتينين ويحصل اضطراب في توازن الشّوارد. يمكن تخفيض خطر السّمية الكلوية عن طريق الإماهة الشّديدة 3-6 ل/يوم.

1.13.2. السمية الكبدية:

فرط الجرّعة قد تسبب السّمية الكبدية وذلك بشكل رئيسي عن طريق الشّدة التّأكسدية، وتنتظاهر بارتفاع ناقلات الأمين والبيليبروبين في الدّوران. تنخفض مستويات الغلوتاتيون والغلوتاتيون ريدكتاز بشكل واضح، بينما ترتفع مستويات الغلوتاتيون بيروكسيداز والغاما غلوتاميل ترانس بيبتيداز بعد العلاج بالسيّسبلاتين. كما ينشط السيّسبلاتين السيّتوكروم P450 و P450-2E1 والذي يسبب أذية كبدية. يمكن تخفيف الأذية الكبدية عن طريق الجرّعات العالية من السيّلينيوم والفيتامين E.

1.13.3. السمية على الجهاز الهضمي:

يحصل عادة لدى المرضى كلهم حس غثيان وإقياء بشكل واضح على الرغم من الاستعمال الروتيني لمضادات الإقياء، وقد تصبح شديدة لدرجة تستدعي إيقاف الدواء، وقد تبدأ خلال 1-4 ساعات بعد الإعطاء وتستمر حتى 24 ساعة. يشاهد الغثيان والإقياء المتأخران اللذان يبدآن أو يستمران بعد 24 ساعة بعد الجرعات العالية من الدواء وقد يستمران حتى فترة أسبوعين. من المظاهر الأخرى: الاسهال، فقد حس الذوق، الاحساس بطعم معدني، التهاب البنكرياس والتهاب الأغشية المخاطية. قد تصبح هذه السمية أسوأ عند استعمال العلاجات المركبة من عدة أدوية مع السيسبلاتين.

1.13.4. السميات الأخرى:

- السمية القلبية: اضطراب النظم، قصور القلب الاحتقاني، تغيرات تخطيطية والتهاب عضلية القلب.
- اضطراب الشوارد: انخفاض تركيز كل من المغنيزيوم، الكالسيوم، الصوديوم، البوتاسيوم والفوسفور في الدم.
- السمية العصبية: اعتلال الأعصاب المحيطية.
- تثبيط النقي: لدى 25-30% من المرضى، نقص البيض والصفائح وفقر الدم، نقص المعتدلات.
- السمية الوعائية: احتشاء العضلة القلبية، الحوادث الوعائية الدماغية، اعتلال الأوعية الدقيقة الخثري والتهاب الشرايين المخية.
- السمية العينية: التهاب العصب البصري، وذمة الحليمة والعمى المخي.

1.13.5. السمية الأنفية:

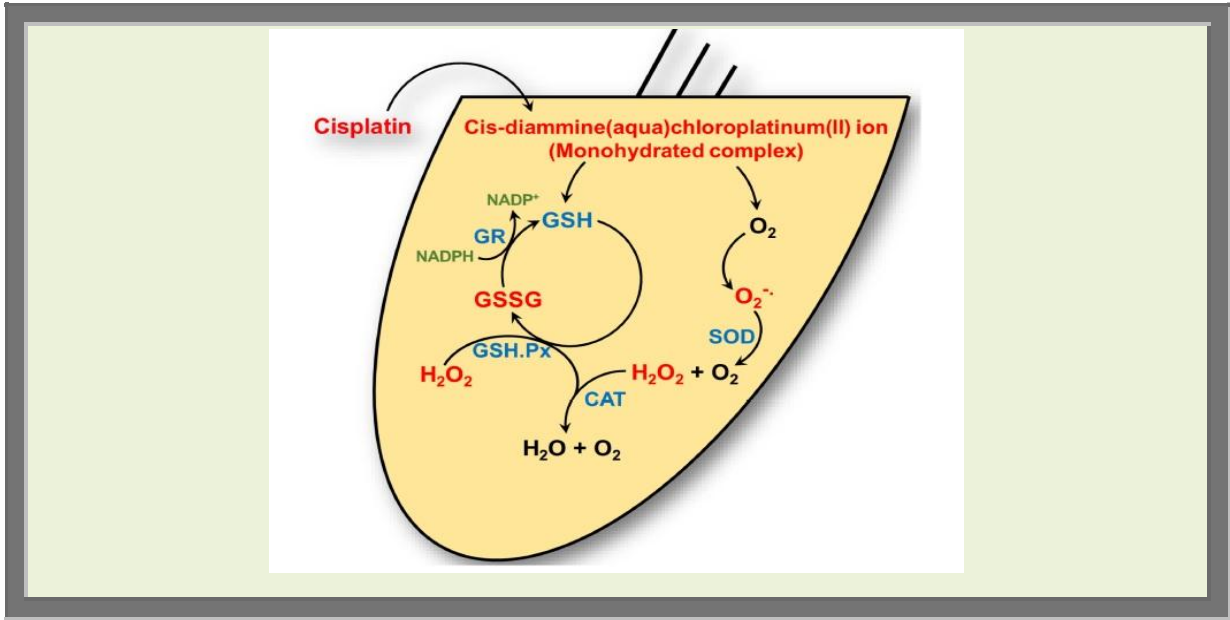
وتشاهد لدى 31% من المرضى المعالجين بجرعة وحيدة من السيسبلاتين 50 مغ/م²، كما تكون أعلى عند الأطفال 40-60%. وتنتشر بالطنين و/أو نقص السَّمع ويكون عادة على التواترات العالية (8000-4000 هرتز) ثنائي الجانب ودائم. إن إنتاج ال ROS ضمن خلايا القوقعة هو المسؤول عن

فقدان السمع، ذكر حدوث الصمم بعد جرعة أولية من السيسبلاتين. قد تحدث السمية السمعية خلال العلاج أو قد تكون متأخرة، ولذلك يجب إجراء الاختبارات السمعية قبل بدء العلاج، قبل كل جرعة لاحقة وعدة سنوات لاحقة. يزداد خطر السمية الأذنية بالسيسبلاتين عند تطبيق علاج شعاعي سابق أو مترافق معه، عند الأطفال الأقل من 5 سنوات وعند المرضى المعالجين بأدوية أخرى تسبب سمية أذنية مثل الأمينوغليكوزيدات ولدى مرضى القصور الكلوي. تم تجريب العديد من المقاربات لعلاج هذه الحالة وتتضمن إعطاء مضادات الأكسدة ومضادات الالتهاب بشكل جهازى أو موضعي. وسنتحدث بالتفصيل عن آليات الأذية السمعية.

توليد ال ROS في القوقعة ونظام مضادات الأكسدة الدفاعي [45]:

تتطلب الوظيفة الطبيعية للقوقعة وجود فعالية استقلابية عالية، وهذا يؤدي إلى تسرب الإلكترونات من السلسلة التنفسية المتقدرة، وهذه الإلكترونات تتفاعل مع الأكسجين O_2 لتشكل فوق الأكسيد O_2^{*-} . وتزيد المحرضات البيئية مثل الأصوات العالية الشدة التأكسدية في القوقعة. تبين أن الأدوية السامة للأذن ومن ضمنها السيسبلاتين تزيد من إنتاج الزمر الأكسجينية الفعالة (ROS) reactive oxygen species إما عبر تحفيز النظام الأنزيمي المرتبط بهذه العملية أو عبر تعطيل نظام مضادات الأكسدة. من الأهداف الرئيسية للسيسبلاتين لإنتاج ال ROS هو نظام أكسدة $NADPH$ NOX3 ويضاف له الكزانثين أو أكسيداز. تمتلك القوقعة نظام مضادات أكسدة دفاعياً فعالاً يتضمن فيتامين C، فيتامين E والثيولات منخفضة الوزن الجزيئي مثل GSH. بالإضافة لذلك يوجد العديد من الأنزيمات المضادة للأكسدة مثل SOD، superoxide dismutase، GSH.Px، catalase وكذلك يعد glutathione reductase. وكذلك يعد GR مهماً في الدفاع ضد ROS.

في حال غياب هذه الآليات لنزاع سمية ال ROS فإن ROS يسبب الأذية الخلوية عبر الأكسدة الفائقة للشحوم.

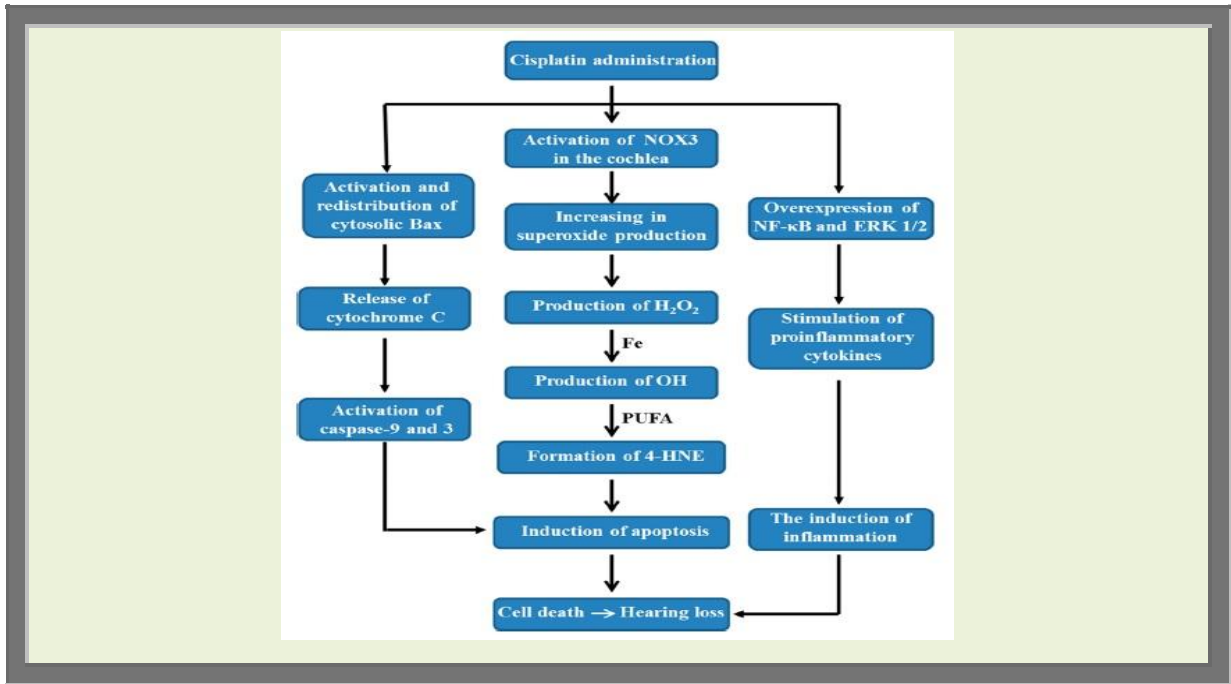


الشكل 20. تفاعل السيسبلاتين مع النظام الدفاعي الوقائي. [45]

مشاركة ازدياد توليد الـ ROS في نقص السَّمع المحرض بالسيسبلاتين [45]:

لوحظ عند دراسة الحيوانات المعالجة بالسيسبلاتين أن القوقعة لديهم أظهرت نضوب الـ GSH وانخفاض فعالية الأنزيمات مضادة الأكسدة مثل SOD، catalase، GSH.Px و GR مع ازدياد الأكسدة الفائقة للشحوم [46] وهذا ينجم عن:

1. الترابط التآهمي بين السيسبلاتين ومجموعات السلفهيدريل ضمن هذه الأنزيمات مسبباً تعطيلها.
 2. فقدان العوامل المعدنية المساعدة مثل النحاس والسيلينيوم الضرورية لفعالية الأنزيمات.
 3. ازدياد ROS الذي يستهلك الأنزيمات المضادة للأكسدة.
 4. نضوب العوامل الوقائية المساعدة للأنزيمات مضادة الأكسدة مثل GSH و NADPH.
- كل هذا يؤدي إلى ازدياد الشدة التأكسدية ضمن القوقعة مما يزيد الأكسدة الفائقة للشحوم الغشائية، تعطيل أنزيمات خلوية أساسية ونواقل غشائية وتخریب وظيفة النواقل الأيونية مما يؤدي بالنهاية إلى تعزيز النخر والموت الخلوي المبرمج.



الشكل 21. الآليات التي يسبب بها السيسبلاتين الموت الخلوي والسمية الأذنية. [46]

❖ نهاية القسم النظري

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من سبعة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه.

الفصل الثاني: نتائج البحث.

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة.

الفصل الرابع: مناقشة النتائج.

الفصل الخامس: المعوقات والمحددات.

الفصل السادس: الخلاصة.

الفصل السابع: التوصيات.

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1.14. مبررات البحث

شيوع الإصابات الورمية عند الأطفال والاستخدام الواسع للسيسبلاتين في معظم برامج العلاج الكيماوي. ويعد نقص السمع الحسي العصبي من أهم التأثيرات الجانبية لاستخدام السيسبلاتين ضمن برامج العلاج الورمي، لذا نبرر أهمية هذا البحث في إظهار نسبة نقص السمع الحسي العصبي التالي للعلاج بالسيسبلاتين وبالتالي ضرورة البحث عن بدائل أفضل للعلاجات الورمية وضرورة الكشف المبكر لنقص السمع الناتج لتدبيره باكراً.

1.15. هدف البحث

دراسة نقص السمع عند الأطفال المصابين بالأورام والموضوعين على علاج كيماوي يشمل السيسبلاتين عند بدء العلاج ثم بعد انتهاء العلاج، لتحديد دور السيسبلاتين في إحداث نقص السمع وسرعة تطوره من خلال مراجع التقييم السمعي المجرى لهؤلاء الأطفال ضمن قسم السمعيات في مستشفى المواساة الجامعي.

1.16. الطرائق Methods

1.16.1. مكان وزمان الدراسة:

قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة والرأس والعنق وجراحاتها في مستشفى المواساة الجامعي في دمشق ووحدة الأورام في مستشفى الأطفال الجامعي في الفترة الممتدة بين عامي 2016/6/1 و2018/6/1.

1.16.2. تصميم البحث:

دراسة رقابية حشدية تراجعية Retrospective cohort study خلال الفترة 2016/6/1-2017/6/1، وتقديرية prospective خلال الفترة 2017/6/1-2018/6/1.

1.16.3. المجتمع المستهدف:

جميع الأطفال (من عمر شهر إلى 14 سنة) المصابين بآفات ورمية والخاضعين لعلاج كيميائي بالسيسبلاتين والمقبولين في قسم الأورام في مستشفى الأطفال.

1.16.4. العينة البحثية:

جميع الأطفال (من عمر شهر إلى 4 سنة) المصابين بآفات ورمية والخاضعين لعلاج كيميائي بالسيسبلاتين والمقبولين في قسم الأورام في مستشفى الأطفال في دمشق في الفترة الممتدة بين 2016/6/1 و 2018/6/1 وفق معايير الاشتمال والاستبعاد المحددة.

1.16.5. طريقة الاختيار:

سيتم حصر كل مشاهدات مرضى الأورام الذين تم قبولهم في قسم أمراض الأورام في مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق خلال فترة الدراسة وتنطبق عليهم معايير الدخول بالدراسة.

1.16.6. معايير القبول في الدراسة:

3. معايير القبول في الدراسة:

03. الأطفال من عمر شهر إلى 14 سنة المقبولون في مستشفى الأطفال المشخص إصابتهم آفة ورمية

وموضوعون على برنامج علاجي يحوي السيسبلاتين.

04. الطفل المتابع من الناحية السمعية خلال فترة علاجه (على الأقل أجرى ثلاثة تخطيطات سمع).

4. معايير الاستبعاد من الدراسة:

٧. طفل مصاب بآفة ورمية وموضوع على علاج جراحي أو علاج لا يتضمن السيسبلاتين.

vi. وجود نقص سمع مسبق.

vii. عدم استكمال العلاج بالسيسبلاتين.

viii. عدم وجود متابعة سمعية تالية لتطبيق كل شوط علاجي.

1.16.7 المتغيرات المدروسة ومصادر المعلومات:

مراجعة السجلات الطبية للمرضى بما تحتويه من قصة ومعطيات سريرية ومتابعات للمرضى أثناء الاستشفاء والقبولات اللاحقة. تم تقييم المعطيات الديموغرافية والسريرية (العمر والجنس ونوع الورم والبرنامج العلاجي وموجودات التقييم السمعي قبل وبعد المعالجة). ومتابعة ودراسة المرضى الجدد المقبولين خلال الفترة 2017/6/1-2018/6/1 وتعبئة الاستمارة الخاصة بموضوع البحث وجمع البيانات وتحليلها إحصائياً.

1.17. الموارد المتاحة للبحث ومكانها:

- أرشيف السمعيات في قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة والرأس والعنق وجراحاتها.
- أرشيف قسم الأورام في مستشفى الأطفال الجامعي.

1.18. الميزانية:

لم يكن هناك أية ميزانية أو كلف إضافية.

1.19. الاعتبارات الأخلاقية: (Ethical Considerations)

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية خلال

عملية البحث وفي بحثنا هذا سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصادقية والثقة والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج السمعية دون إلحاق الأذى بهم.

1.20. فرضيات البحث:

من المتوقع وجود نسبة لا يمكن إهمالها من نقص السمع الحسي العصبي عند الأطفال المصابين بالأورام والمعالجين بالسيسبلاتين وهي بحاجة لكشف مبكر ومتابعة لإجراء التدبير اللازم للحفاظ قدر الإمكان على حاسة السمع عند الطفل.

1.21. تحليل البيانات:

سيتم جمع البيانات التي تم تدوينها في الاستبيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بشكل جيد ودراستها إحصائياً عبر برنامج SPSS ثم مقارنة النتائج التي تم الوصول إليها مع النتائج العالمية. أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) وكذلك حزمة Office 2019. وعدت قيمة P value الأقل من 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) هامة إحصائياً.

✕ الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

- للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التكرار، النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart).
- للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

✕ الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- اختبار T-Test لمقارنة المتغيرات الكمية.
- اختبار مربع كاي (chi-square) لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزيع الطبيعي.

1.22. الاستبيان والموافقة المستنيرة:

تم إدراج البيانات ضمن استبيان خاص بالبحث، بعد أخذ الموافقة المستنيرة من المرضى المشاركين بالدراسة أصولاً. فيما يلي نسخة عن الاستبيان والموافقة المستنيرة التي تم توزيعها على المرضى:

استمارة بحث: دراسة إحصائية لنقص السمع عند الأطفال المصابين بالأورام والمعالجين كيميائياً بالسيسبلاتين		
المعلومات الديموغرافية		
الاسم:	الجنس:	العمر:
رقم الاضبارة:	رقم الهاتف:	
نوع الورم		
Neuroblastoma		Hepatoblastoma
CNS tumors		Osteosarcoma
Other tumors		Germ cell tumor
البروتوكول العلاجي:		
عدد جرعات السيسبلاتين		
متوسط جرعة السيسبلاتين المفردة		
متوسط جرعة السيسبلاتين التراكمية		
أدوية أخرى سامة للأذن		
نعم		لا
التقييم السمعي قبل المعالجة		
تخطيط السمع بالنغمة الصافية		
تخطيط جذع الدماغ ABR		
التقييم السمعي بعد انتهاء المعالجة		
تخطيط السمع بالنغمة الصافية		

	تخطيط جذع الدماغ ABR
التقييم السمعي بعد المعالجة بـ 6 أشهر	
	تخطيط السمع بالنغمة الصافية
	تخطيط جذع الدماغ ABR

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه:

دراسة إحصائية لنقص السمع عند الأطفال المصابين بالأورام والمعالجين كيميائياً بالسيسبلاتين

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن نقص السمع عند الأطفال التالي للمعالجة بالسيسبلاتين، وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

1. في حال الموافقة على الاشتراك سيتم توثيق نتائج الاختبارات السمعية بعد كل شوط علاجي بالسيسبلاتين.
2. سوف يساعد ذلك على اتخاذ القرار المناسب لعلاج طفلك.
3. سيتم الإطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
4. لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
5. أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة لن يؤثر على تدبير مرض طفلك.
6. في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على المشاركة في هذا البحث وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك حق الانسحاب في أي وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع:

التوقيع:

الرقم المتسلسل للمشارك:

التاريخ / /

توقيع الباحث:

اسم الباحث: د. حسين علي نجار

.....

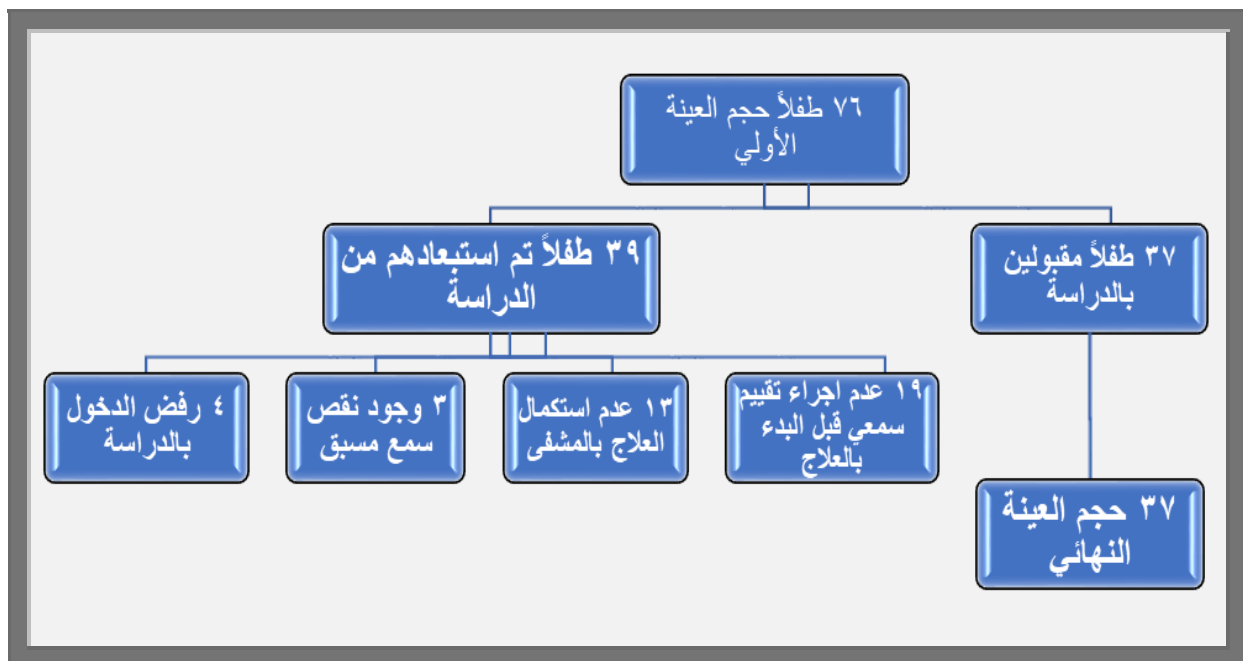
ملاحظة: بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذ موافقتهم الشفهية

بحضور فرد من عائلته.

الفصل الثاني: نتائج البحث Results

1.23. أولاً: وصف عينة البحث:

تم جمع بيانات 76 مريضاً مصابين بأورام وخضعوا لبرنامج علاجي يحوي السيسبلاتين. تم استبعاد 19 طفلاً لعدم اجرائهم تقييماً سمعياً قبل البدء بالعلاج بالسيسبلاتين، و13 طفلاً لعدم استكمالهم العلاج بمشفى الأطفال، و3 أطفال أظهر التقييم السمعي البدئي لهم وجود نقص سمع مسبق، بينما رفض ذوي 4 أطفال الدخول بالدراسة. [الشكل 22] في نهاية البحث اكتملت بيانات 37 مريضاً مصابين بالأورام وخضعوا لمعالجة بالسيسبلاتين وحققوا معايير البحث، وقمنا بإدخال البيانات إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 25 سنة 2017).



الشكل 22. وصف عينة البحث.

1.24. ثانياً: الإحصاء الوصفي لعينة البحث Statistical Description:**1.24.1. توزّع المرضى بحسب الجنس:**

كان هناك رجحانٌ للذكور حيث كانت نسبة الذكور إلى الإناث 1.46: 1 وشكّل الذكور 59.5%

من عينة البحث. [الجدول 3]

جدول 3. توزّع المرضى بحسب الجنس.

النسبة (%)	العدد		
59.5%	22	ذكور	الجنس
40.5%	15	إناث	
100%	37	Total	

1.24.2. توزّع المرضى بحسب العمر:

□ كان متوسط عمر المرضى 5.18 سنة [المدى: 0.4 – 12.7 سنة، الانحراف المعياري 3.54 سنة].

□ وبتقسيم المرضى إلى فئات عمرية نلاحظ شيوع المرض في الفئة العمرية الأقل من 4 سنوات. [الجدول 4]

جدول 4. توزّع المرضى حسب الفئات العمرية.

النسبة (%)	العدد		
48.7%	18	أقل من 4 سنوات	الفئة العمرية (سنة)
27%	10	4-8 سنوات	
24.3%	9	أكبر من 8 سنوات	
100%	37	Total	

1.24.3. توزّع المرضى بحسب نوع الورم:

إن الأورام الأكثر شيوعاً عند الأطفال التي تمّت معالجتها بالسيسبلاتين هي أورام الجَمَلَة العصبية المركزية بنسبة 37.8%، يليها الساركوما العظمية بنسبة 32.4%، ثمّ أورام الخلايا المنتشة (Germ cell tumor) بنسبة 21.6%، ثمّ الورم الأرومي الكبدي (Hepatoblastoma) 3 مرضى. [الجدول 5]

جدول 5. توزّع المرضى حسب نوع الورم.

النسبة (%)	العدد	نوع الورم
37.8%	14	CNS tumors
32.4%	12	Osteosarcoma
21.6%	8	Germ cell tumor
8.1%	3	Hepatoblastoma
100%	37	Total

1.24.4. توزّع المرضى حسب الأدوية الأخرى السامة للأذن:

بلغت نسبة تناول أدوية أخرى سامة للأذن 40.5%، شملت الأدوية السامة للأذن الأمينوغليكوزيدات (جنتاميسين وأميكاسين) بشكل أساسي. [الجدول 6]

جدول 6. توزّع المرضى حسب الأدوية الأخرى السامة للأذن.

النسبة (%)	العدد	تناول أدوية أخرى سامة للأذن
40.5%	15	نعم
59.5%	22	لا

1.24.5. دراسة جرعة السيسبلاتين في عينة البحث:

- كان متوسط عدد الجرّعات 4.86 جرعة (المدى: 4 – 8 جرعات، الانحراف المعياري 0.918).
- كان متوسط الجرّعة المفردة 82.03 مغ/م² (المدى: 70 – 120 مغ/م²، الانحراف المعياري 11.45 مغ/م²).

- كان متوسط الجرعة التراكمية 472 مغ/م² (المدى: 300 – 850 مغ/م²، الانحراف المعياري 160 مغ/م²). [الجدول 7]

جدول 7. جرعات السيسبلاتين في عينة البحث.

الانحراف المعياري	المتوسط		
0.918	4.86	عدد الجرعات	جرعات السيسبلاتين
11.45	82.03	الجرعة المفردة (مغ/م ² /جرعة)	
160	472	الجرعة التراكمية (مغ/م ²)	

1.24.6. دراسة التقييم السمعي بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج:

تم إجراء تخطيط السمع بالنغمة الصافية لـ 11 طفلاً أعمارهم أكبر من 6 سنوات، بينما تم إجراء تخطيط جذع الدماغ لجميع عينة البحث، وفيما يلي نتائج التقييم السمعي بعد 3 أشهر من بدء العلاج وعند انتهاء العلاج وبعد 6 أشهر من انتهاء العلاج:

1- التقييم السمعي بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج:

حدث نقص السمع بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج بالسيسبلاتين عند 5 مرضى (13.5%)، وكان السمع طبيعياً عند 32 مريضاً. كان 3 من المرضى لديهم نقص سمع خفيف ومريضان لديهما نقص سمع متوسط. [الجدول 8]

جدول 8. توزيع المرضى حسب التقييم السمعي بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج.

النسبة	العدد		
86.5 %	32	سمع طبيعي	نقص سمع (N=5)
8.1 %	3	نقص سمع خفيف	
2.7 %	1	نقص سمع متوسط	
2.7 %	1	نقص سمع شديد	
0	0	نقص سمع عميق	
100 %	37	Total	

2- دراسة التقييم السمعي عند انتهاء العلاج:

عند انتهاء العلاج وُجد نقص السمع عند 9 مرضى (24.3%)، وكان السمع طبيعياً عند باقي المرضى. كان 3 من المرضى لديهم نقص سمع خفيف و5 مرضى لديهم نقص سمع متوسط ومرض واحد حدث لديه نقص سمع شديد. [الجدول 9]

جدول 9. توزيع المرضى حسب التقييم السمعي عند انتهاء العلاج.

النسبة	العدد	
75.7 %	28	سمع طبيعي
8.1 %	3	نقص سمع خفيف
13.5 %	5	نقص سمع متوسط
2.7 %	1	نقص سمع شديد
0	0	نقص سمع عميق
100 %	37	Total

3- دراسة التقييم السمعي بعد ستة أشهر من انتهاء العلاج:

حدث نقص السمع بعد 6 أشهر من بدء العلاج بالسيسبلاتين عند 16 مريضاً (43.2%)، وكان السمع طبيعياً عند 21 مريضاً. كان 6 من المرضى لديهم نقص سمع خفيف و7 مرضى لديهم نقص سمع متوسط و3 مرضى حدث لديهم نقص سمع شديد بينما لم تُسجل حالات نقص سمع عميق. [الجدول 10]

جدول 10. توزيع المرضى حسب التقييم السمعي بعد ستة أشهر من انتهاء العلاج.

النسبة	العدد	
56.8 %	21	سمع طبيعي
16.2 %	6	نقص سمع خفيف
18.9 %	7	نقص سمع متوسط
8.1 %	3	نقص سمع شديد
0	0	نقص سمع عميق
100 %	37	Total

1.25. ثالثاً: الإحصاء الاستدلالي Inferential Statistical:

قسمنا المرضى إلى مجموعتين بناءً على نتائج التقييم السمعي بعد 6 أشهر من انتهاء العلاج بالسيسبلاتين:

□ المجموعة الأولى Normal hearing group: شملت المرضى الذين لم يحدث لديهم نقص سمع حسي عصبى.

□ المجموعة الثانية Hearing loss group: شملت المرضى الذين حدث لديهم نقص سمع بعد المعالجة بالسيسبلاتين (Cisplatin-induced hearing loss).

1.25.1. مقارنة الجنس بين المجموعتين:

لم يكن لتوزيع الذكور والإناث بين المجموعتين أية دلالة إحصائية (p-Value أكبر من 0.05).

[الجدول 11]

جدول 11. مقارنة الجنس بين المجموعتين.

P-value	X ² - test	نقص سمع (n=16)	سمع طبيعي (n=21)	
0.315	1.009	11 (50%)	11 (50%)	ذكور
		5 (33.3%)	10 (66.7%)	إناث

1.25.2. مقارنة العمر بين المجموعتين:

كان متوسط العمر في مجموعة السمع الطبيعي 5.29 سنة، وفي مجموعة نقص السمع 5.03

سنة، وباستخدام اختبار T-Test لم يكن لفرق متوسط العمر بين المجموعتين أية دلالة إحصائية (P-

value = 0.833). ولم يكن لتوزيع المرضى بين المجموعتين حسب الفئات العمرية أية دلالة إحصائية

هامة. [الجدول 12]

جدول 12. مقارنة الفئات العمرية بين المجموعتين.

الفئة العمرية	سمع طبيعي (n=21)	نقص سمع (n=16)	X ² - test	P-value
أقل من 4 سنوات	9 (50%)	9 (50%)	3.092	0.213
4-8 سنوات	8 (80%)	2 (20%)		
أكبر من 8 سنوات	4 (44.4%)	5 (55.6%)		

1.25.3. مقارنة نوع الورم بين المجموعتين:

لم يكن لتوزيع المرضى بين المجموعتين حسب نوع الورم أية دلالة إحصائية هامة. [الجدول 13]

جدول 13. مقارنة نوع الورم بين المجموعتين.

	سمع طبيعي (n=21)	نقص سمع (n=16)	X ² - test	P-value
CNS tumors	8 (57.1%)	6 (42.9%)	0.452	0.929
Osteosarcoma	6 (50%)	6 (50%)		
Germ cell tumor	5 (62.5%)	3 (37.5%)		
Hepatoblastoma	2 (66.7%)	1 (33.3%)		

1.25.4. مقارنة الأدوية الأخرى السامة للأذن بين المجموعتين:

لم يكن لتوزيع المرضى بين المجموعتين حسب تناول أدوية أخرى سامة للأذن أية دلالة إحصائية هامة. [الجدول 14]

جدول 14. مقارنة الأدوية الأخرى السامة للأذن بين المجموعتين.

تناول أدوية أخرى سامة للأذن	نعم	لا	سمع طبيعي (n=21)	نقص سمع (n=16)	X ² - test	P-value
تناول أدوية أخرى سامة للأذن	نعم		10 (66.7%)	5 (33.3%)	1.009	0.315
	لا		11 (50%)	11 (50%)		

1.25.5. مقارنة جرعات السيسبلاتين بين المجموعتين:

- كان متوسط عدد جرعات السيسبلاتين أعلى في مجموعة نقص السمع لكن دون وجود دلالة إحصائية لذلك الفرق.

- كان متوسط الجرعة المفردة أعلى في مجموعة نقص السمع مع وجود دلالة إحصائية هامة (P-value = 0.049).

- كان متوسط الجرعة التراكمية للسيسبلاتين أعلى في مجموعة نقص السمع مع وجود دلالة إحصائية هامة (P-value = 0.0001). [الجدول 15]

جدول 15. مقارنة جرعات السيسبلاتين بين المجموعتين.

P-value	t- test	نقص سمع (n=16)	سمع طبيعي (n=21)	
0.259	1.148	1.56 + 5	0.56 + 4.7	عدد الجرعات
0.049	2.042	14.6 + 86.2	7 + 78.8	الجرعة المفردة (مغ/2/جرعة)
0.0001	4.302	171 + 579	89 + 391	الجرعة التراكمية (مغ/م ²)

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية

توثق دراستنا حالات نقص السمع الحسي العصبي التالي للمعالجة بالسيسبلاتين. قمنا بمراجعة نتائج عدة دراسات مشابهة لدراستنا، وتناولت موضوع تأثير المعالجة بالسيسبلاتين على السمع من عدة جوانب. وفيما يلي الدراسات المقارنة وأهم نقاط المقارنة بينها وبين دراستنا.

1.26. الدراسة الأولى: Yasui et al

عنوان الرسالة:

Cisplatin-induced Hearing Loss: The Need for a Long-term Evaluating System ^[47]

أجرى هذه الدراسة Yasui وزملاؤه في مستشفى الأطفال في سايتاما، اليابان، ونشرت عام 2014م. شملت 55 طفلاً وتمت مقارنة نتائج التقييم السمعى عند الأطفال اليابانيين المصابين بالأورام والذين خضعوا لعلاج كيميائي يحوي السيسبلاتين بعد تقسيمهم إلى مجموعة المرضى ذوي السمع الطبيعي والمرضى الذين لديهم نقص سمع، وفيما يأتي أبرز نقاط المقارنة بين دراستنا ودراسة Yasui وزملائه.

جدول 16 . المقارنة مع Yasui et al.

Yasui et al دراسة			دراستنا				
اليابان			سوريا			البلد	
2014			2021			السنة	
55			37			العدد	
2			5.18			متوسط العمر (سنة)	
31			22			الجنس (الذكور)	
9			14			CNS tumors	نوع الورم
0			12			Osteosarcoma	
0			8			Germ cell tumor	
16			3			Hepatoblastoma	
29			0			Neuroblastoma	
1			0			Nasopharyngeal carcinoma	
P-value	نقص سمع N=35	سمع طبيعي	P-value	نقص سمع	سمع طبيعي N=21	مجموع الدّراسة	

		N=20		N=16		
0.43	2	1	0.833	5.03	5.29	متوسط العمر (سنة)
0.26	22	9	0.315	11	11	الجنس (الذكور)
0.74	400	380	0.0001	579	391	الجرعة التراكمية للسيسبلاتين

نلاحظ من الجدول السابق ما يلي:

- العمر الوسطي للمرضى متقارب بين مجموعتي الدراسة في دراستنا، وكذلك في الدراسة اليابانية.
- توزيع المرضى حسب الجنس في مجموعتي الدراسة متقارب في الدراستين وبدون دلالة إحصائية.
- كانت أكثر الأورام شيوعاً في دراستنا هي أورام الجذلة العصبية المركزية يليها الساركوما العظمية، بينما كان النوروبلاستوما هو الأكثر شيوعاً في الدراسة اليابانية يليها الهيباتوبلاستوما.
- كان متوسط الجرعة التراكمية للسيسبلاتين في دراستنا أعلى في مجموعة نقص السمع مع وجود دلالة إحصائية هامة، بينما كان المتوسط متقارباً بين المجموعتين في الدراسة اليابانية وبدون دلالة إحصائية هامة.

1.27. الدراسة الثانية: Turan et al

عنوان الرسالة:

Cisplatin ototoxicity in children: risk factors and its relationship with polymorphisms of DNA repair genes ERCC1, ERCC2, and XRCC1 ^[48]

أجرى هذه الدراسة Turan وزملاؤه في جامعة إيجة في إزمير، تركيا، ونشرت عام 2019 م. شملت 50 طفلاً وقام بمقارنة نتائج التقييم السمعي عند الأطفال المصابين بالأورام والذين

خضعوا لعلاج كيميائي يحوي السيسبلاتين، وفيما يأتي أبرز نقاط المقارنة بين دراستنا ودراسة Turan وزملائه.

جدول 17. المقارنة مع Turan et al.

دراسة Turan et al			دراستنا			
تركيا (2019)			سوريا (2021)			البلد (السنة)
50			37			العدد
9.3			5.18			متوسط العمر (سنة)
58%			59.5%			الجنس (الذكور)
32%			37.8%			CNS tumors
26%			32.4%			Osteosarcoma
14%			21.6%			Germ cell tumor
6%			8.1%			Hepatoblastoma
12%			0			Neuroblastoma
6%			0			Nasopharyngeal carcinoma
4%			0			Parotid carcinoma
44%			43.2%			نسبة حدوث نقص السمع
P-value	نقص سمع N=22	سمع طبيعي N=28	P-value	نقص سمع N=16	سمع طبيعي N=21	مجموع الدراسة
0.688	9.1	9.6	0.833	5.03	5.29	متوسط العمر (سنة)
0.263	4	9	0.315	5	10	الأدوية الأخرى السامة للأذن
0.363	319	241	0.0001	579	391	الجرعة التراكمية للسيسبلاتين

نلاحظ من الجدول السابق ما يلي:

- كان متوسط العمر في الدراسة التركيبية أعلى من متوسط العمر في دراستنا. العمر الوسطي للمرضى متقارب بين المجموعتين في دراستنا، وكذلك في الدراسة التركيبية وبدون دلالة إحصائية.
- كان توزيع المرضى حسب الجنس ونوع الورم والأدوية الأخرى السامة للأذن ونتائج التقييم السمعي متشابهاً تقريباً في الدراستين.
- العمر الوسطي للمرضى متقارب بين مجموعتي الدراسة في دراستنا، وكذلك في الدراسة التركيبية.

- توزع المرضى حسب الجنس في مجموعتي الدراسة متقارب في الدراستين وبدون دلالة إحصائية.
- كان متوسط الجرعة التراكمية للسيسبلاتين في دراستنا أعلى في مجموعة نقص السمع مع وجود دلالة إحصائية هامة، بينما كان المتوسط متقارباً بين المجموعتين في الدراسة التركية وبدون دلالة إحصائية هامة.

1.28. الدراسة الثالثة: Camet et al

عنوان الرسالة:

Cisplatin Ototoxicity: Examination of the Impact of Dosing, Infusion Times, and Schedules in Pediatric Cancer Patients [49]

أجريت هذه الدراسة Camet وزملاؤه في جامعة واشنطن في الولايات المتحدة الأمريكية، ونشرت عام 2021 م. شملت 153 طفلاً وقام بمقارنة نتائج التقييم السمعي عند الأطفال المصابين بالأورام والذين خضعوا لعلاج كيميائي يحوي السيسبلاتين، وفيما يأتي أبرز نقاط المقارنة بين دراستنا والدراسة الأمريكية.

جدول 18. المقارنة مع Camet et al.

دراسة Camet et al			دراستنا		
البلد (السنة)			سوريا (2021)		
العدد			37		
متوسط العمر (سنة)			5.18		
الجنس (الذكور)			59.5%		
نوع الورم			37.8%		
			41.2%		
			20.9%		
			21.6%		
			8.1%		
			0		
نسبة حدوث نقص السمع			43.2%		
مجموع الدراسة			72.55%		
P-value			P-value		
نقص سمع طبيعي			نقص سمع طبيعي		
N=42			N=42		

	N=111			N=16	N=21	
0.0003	7.5	6.1	0.833	5.03	5.29	متوسط العمر (سنة)
0.019	75	60	0.049	86.2	78.8	الجرعة المفردة للسيسبلاطين
0.327	400	383	0.0001	579	391	الجرعة التراكمية للسيسبلاطين

نلاحظ من الجدول السابق ما يلي:

- كان متوسط العمر في الدراسة الأمريكية أعلى من متوسط العمر في دراستنا، والعمر الوسطي للمرضى متقارب بين المجموعتين في دراستنا، بينما كان أعلى في مجموعة نقص السمع في الدراسة الأمريكية مع دلالة إحصائية هامة.
- كان توزيع المرضى حسب الجنس ونوع الورم متشابهاً تقريباً في الدراستين.
- نسبة حدوث نقص السمع في الدراسة الأمريكية أعلى من نسبة حدوثه في دراستنا.
- كان متوسط الجرعة المفردة للسيسبلاطين في دراستنا والدراسة الأمريكية أعلى في مجموعة نقص السمع مع وجود دلالة إحصائية هامة.
- كان متوسط الجرعة التراكمية للسيسبلاطين في دراستنا أعلى في مجموعة نقص السمع مع وجود دلالة إحصائية هامة، بينما كان المتوسط متقارباً بين المجموعتين في الدراسة الأمريكية وبدون دلالة إحصائية هامة.

1.29. الدراسة الرابعة: Choeyprasert et al

عنوان الرسالة:

Cisplatin-induced Ototoxicity in Pediatric Solid Tumors: The Role of Glutathione S-Transferases and Megalin Genetic Polymorphisms ^[50]

أجريت هذه الدراسة Choeyprasert وزملاؤه في جامعة ماهيدول، بانكوك، تايلاند، ونُشرت عام 2013 م. شملت 68 طفلاً وقام بمقارنة نتائج التقييم السمعي عند الأطفال المصابين بالأورام

والذين خضعوا لعلاج كيميائي يحوي السييسبلاتين، وفيما يأتي أبرز نقاط المقارنة بين دراستنا والدراسة التايلاندية.

جدول 19. المقارنة مع Choeprasert et al.

دراسة Choeprasert et al			دراستنا			
تايلاند (2013)			سوريا (2021)			البلد (السنة)
68			37			العدد
8.32			5.18			متوسط العمر (سنة)
% 58.8			%59.5			الجنس (الذكور)
%14.7			%37.8			CNS tumors
% 26.5			% 32.4			Osteosarcoma
% 27.9			%21.6			Germ cell tumor
%2.9			%8.1			Hepatoblastoma
%17.6			0			Neuroblastoma
%10.2			0			Other
525			472			الجرعة التراكمية للسيسبلاتين
% 79.4			% 43.2			نسبة حدوث نقص السمع
P-value	نقص سمع N=54	سمع طبيعي N=14	P-value	نقص سمع N=16	سمع طبيعي N=21	مجموع الدراسة
0.87	8.28	8.49	0.833	5.03	5.29	متوسط العمر (سنة)
0.120	25	9	0.315	5	10	الأدوية الأخرى السامة للأذن
0.002	596	393	0.0001	579	391	الجرعة التراكمية للسيسبلاتين

نلاحظ من الجدول السابق ما يلي:

– كان متوسط العمر في الدراسة التايلاندية أعلى من متوسط العمر في دراستنا، والعمر الوسطي

للمرضى متقارب بين المجموعتين في الدراستين دون دلالة إحصائية هامة.

- كان توزيع المرضى حسب الجنس متشابهاً في الدراستين.
- كانت أكثر الأورام شيوعاً في دراستنا هي أورام الجَمَلَة العصبية المركزية يليها السَّارَكوما العظمية، بينما كانت أورام الخلايا المنتشرة هي الأكثر شيوعاً في الدراسة التَّايَلاندية يليها السَّارَكوما العظمية.
- الجرعة التَّراكمية للسيسبلاتين في الدراسة التَّايَلاندية أكبر منها في دراستنا.
- نسبة حدوث نقص السمع في الدراسة التَّايَلاندية أعلى بكثير من نسبة حدوثه في دراستنا.
- كان متوسط الجرعة المفردة للسيسبلاتين في دراستنا والدراسة التَّايَلاندية أعلى في مجموعة نقص السمع مع وجود دلالة إحصائية هامة.
- كان متوسط الجرعة التَّراكمية للسيسبلاتين في دراستنا أعلى في مجموعة نقص السمع مع وجود دلالة إحصائية هامة، بينما كان المتوسط متقارباً بين المجموعتين في الدراسة التَّايَلاندية وبدون دلالة إحصائية هامة.

الفصل الرابع: مناقشة النتائج

السيسبلاتين هو دواء أساسي في بروتوكولات العلاج الكيماوي في علاج أورام كثيرة عند الأطفال. إن أهم التأثيرات الجانبية للسيسبلاتين هو سميته الأذنية حيث يسبب نقص سمع حسي عصبي. يحدث فقدان السمع التالي للعلاج بالسيسبلاتين عند البالغين والأطفال وخاصة الأطفال الصغار جداً. السمية الأذنية ثنائية الجانب، وغير قابلة للعكس، وتظهر بعد فترة وجيزة من العلاج، وقد تتفاقم بعد الجرعات المتكررة. هذا الاختلاط خطير جداً بشكل خاص عند الأطفال الصغار لأن فقدان السمع يؤدي إلى ضعف اكتساب اللغة، وصعوبة التعلم والنمو النفسي، وما يترتب على ذلك من انخفاض في الأداء الاجتماعي الذي سيؤثر عليهم طوال حياتهم.

ونظراً لأن السيسبلاتين دواء مهم في العلاج الكيماوي لأورام الأطفال، ولأن العلاجات البديلة الأقل سمية للأذن (مثل كاربوبلاتين) تكون أحياناً غير فعالة بشكل كبير أو غير متوفرة، فهناك حاجة مستمرة لتحقيق فهم أكثر لعوامل الخطر التي تزيد من احتمال حدوث تسمم الأذن بالسيسبلاتين. بمراجعة النتائج التي توصلنا لها في الدراسة ومقارنتها مع دراسات المقارنة نصل للنقاط التالية:

❖ تحدث السمية الأذنية عند نسبة مهمة من الأطفال المعالجين بالسيسبلاتين وتراوح نسبة حدوثها كما وجدنا من نتائج دراستنا ودراسات المقارنة بين 40-80%.

❖ لم يكن للجنس أي أهمية في حدوث نقص السمع وذلك في دراستنا وجميع دراسات المقارنة رغم أن بعض الدراسات أكدت شيوع نقص السمع التالي للعلاج بالسيسبلاتين عند الذكور. [51][52]

❖ متوسط العمر في دراستنا أقل من أغلب دراسات المقارنة، أي أن معظم الأطفال في دراستنا هم الأطفال الصغار (أقل من 4 سنوات) وهم أكثر فئة تتأثر بالسمية الأذنية للسيسبلاتين [53] مما يؤكد أهمية دراستنا. ومع ذلك لم يُظهر الأطفال الصغار جداً (4 سنوات $\leq$ ، العدد = 18) زيادة في خطر

- الإصابة بفقدان السمع الناتج عن السيسبلاتين مقارنة بالأطفال الأكبر سناً (< 4 سنوات، العدد = 19).
تتفق هذه النتيجة مع دراسات المقارنة التي تُظهر عدم وجود ارتباط بين فقدان السمع والعمر الأصغر.
- ❖ لم يكن لوجود أدوية أخرى سامة للأذن أي دور في حدوث نقص السمع في دراستنا ودراسات المقارنة جميعها.
- ❖ الأورام التي يُستخدم لعلاجها السيسبلاتين كثيرة لكن أكثرها شيوعاً عند الأطفال هي الأورام العصبية والساركوما العظمية وأورام الخلايا المنتشرة، وإن للأورام العصبية أهمية خاصة كونها تتطلب غالباً معالجة شعاعية للرأس والعنق.
- ❖ حسب نتائج دراستنا ومعظم دراسات المقارنة فإن أهم العوامل التي تزيد نقص السمع هي جرعة السيسبلاتين وبشكل خاص الجرعة التراكمية للسيسبلاتين. فكلما زادت الجرعة التراكمية ازداد خطر الإصابة بنقص السمع بشكل كبير.

الفصل الخامس: المعوقات والمحددات

- ❖ دراسة وحيدة المركز مما أدى إلى صغر حجم العينة.
- ❖ عدم إجراء تقييم سمعي لنسبة كبيرة من الأطفال المعالجين بالسيسبلاتين.

الفصل السادس: الخلاصة Conclusion

- إن أهم التأثيرات السمية للسيسبلاتين هي السمية الأذنية وقد بلغت نسبة حدوث نقص السمع الحسي العصبي في دراستنا 43.2%.
- تُعد جرعة السيسبلاتين (سواء الجرعة المفردة أو الجرعة التراكمية) أهم عامل في حدوث السمية الأذنية، فكلما زادت جرعة السيسبلاتين ازداد احتمال حدوث نقص السمع.

- لم يكن لعمر المريض وجنسه ونوع الورم أي أهمية في حدوث نقص السمع الحسي العصبي عند الأطفال.

الفصل السابع: التوصيات Recommendations

- وضع بروتوكول موحد للتقييم السمعي للأطفال الخاضعين للعلاج بالسيسبلاتين حيث إن معظم الأطفال الذين تلقوا العلاج بالسيسبلاتين لم يكملوا التقييم السمعي قبل أو أثناء أو بعد العلاج الكيميائي.
- إجراء بحث أكثر شمولاً ودقة يشمل أكثر من مركز ليشمل عدد أكبر من المرضى (بحث متعدد المراكز) وذلك لتحديد عوامل الخطر التي يمكن أن تزيد نسبة حدوث نقص السمع الحسي العصبي التالي للعلاج الكيميائي كالقصور الكلوي والمعالجة الشعاعية المتزامنة مع العلاج الكيميائي.
- إجراء دراسات أخرى للأدوية الأخرى المعروفة بسميتها الأذنية عند الأطفال.
- التأكيد على ضرورة طلب تقييم سمعي لكل طفل يخضع للعلاج بالسيسبلاتين قبل البدء بالعلاج وأثناء إعطاء الدواء وبعد الانتهاء من العلاج وخصوصاً قبل البدء بالعلاج حيث وجدنا أن نسبة كبيرة من المرضى لم يُجرى لهم تقييم سمعي قبل البدء بالعلاج.

❖ نهاية القسم العملي

المراجع Reference

- [1]. Oliver, E. R., & Kesser, B. W. (2013). **Embryology of Ear (General)**. *Encyclopedia of Otolaryngology, Head and Neck Surgery*, 743–749. DOI: [10.1007/978-3-642-23499-6_531](https://doi.org/10.1007/978-3-642-23499-6_531)
- [2]. Fuchs, J. C., & Tucker, A. S. (2015). **Development and Integration of the Ear**. *Craniofacial Development*, 213–232. DOI: [10.1016/bs.ctdb.2015.07.007](https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.07.007)
- [3]. Carlson, B. M. (2018). **Human Embryology and Developmental Biology**. 6th Edition. Elsevier. pp 276.
- [4]. Carlson, B. M. (2018). **Human Embryology and Developmental Biology**. 6th Edition. Elsevier. pp 275.
- [5]. Carlson, B. M. (2018). **Human Embryology and Developmental Biology**. 6th Edition. Elsevier. pp 273.
- [6]. Lee, K. J. (2003). **Anatomy of the ear, Essential; Otolaryngology Head & Neck Surgery**. 8th Edition. *McGraw-Hill*. pp1–24.
- [7]. Gulya, A. J. (2010). **Anatomy of the Temporal Bone and Skull Base**. In: Gulya AJ, Minor LB, Poe DS (eds). **Glasscock-Shambaugh Surgery of the Ear. 6th edition**, *PMPH-USA*. pp 29–46.
- [8]. Runge, C. L., Friedland, D. R. (2020). **Neuroanatomy of the Auditory System**. In: Flint PW, Francis HW, Haughey, B. H, et al, eds. **Cummings Otolaryngology: Head & Neck Surgery. 7th Edition**. *Philadelphia: Elsevier*. chap 127: pp 1938– 1944.
- [9]. Lysakowski, A. (2020). **Anatomy of the Vestibular System**. In: Flint, P. W, Francis, H. W, Haughey, B. H, et al, eds. **Cummings Otolaryngology: Head & Neck Surgery. 7th Edition**. *Philadelphia: Elsevier*. chap 129: pp 1958– 1976.
- [10]. Ghada, M. W. F. **Ear Anatomy**. *Glob J Otolaryngol*. 2017; 4(1): 555630. DOI: [10.19080/GJO.2017.04.-555630](https://doi.org/10.19080/GJO.2017.04.-555630)

-
- [11]. Oghalai, J. S., Brownell, W. E. **Anatomy and Physiology of the Ear.** (2020). In: Lalwani, A.K, eds. **Current Diagnosis & Treatment Otolaryngology Head and Neck Surgery. 4th Edition.** *Mcgraw–Hill Education.* chap 46: pp 715– 735.
- [12]. Gelfand, S. A. **Anatomy and Physiology of the Auditory System.** In: Gelfand, S. A, **Essentials of Audiology. 4th Edition.** *New York, Thieme.* 2016; chap2: pp 30–69.
- [13]. Davies, K. **teachmeanatomy.** 19/8/2021.
<https://teachmeanatomy.info/head/organs/ear/inner-ear/>
- [14]. Chien, W. W, Lee, D. J. (2020). **Physiology of the Auditory System.** In: Flint, P. W, Francis, H.W, Haughey, B. H, et al, eds. **Cummings Otolaryngology: Head & Neck Surgery. 7th Edition.** *Philadelphia: Elsevier.* chap 128: pp 1945– 1957.
- [15]. Weber, P. C, Khariwala, S. (2013). **Anatomy and Physiology of Hearing.** In: Johnson, J. T, Rosen,, C. A (eds). **Bailey's Head & Neck Surgery Otolaryngology. Fifth Edition.** *Wolters Kluwer.* pp 2253– 2273.
- [16]. Gifford, K. A., Holmes, M. G., & Bernstein, H. H. (2009). **Hearing Loss in Children.** *Pediatrics in Review*, 30(6), 207–216. DOI: [10.1542/pir.30-6-207](https://doi.org/10.1542/pir.30-6-207)
- [17]. Lee, K.J. (2012). **Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery.** 10th Edition. *New York. McGraw–Hill.*
- [18]. Korver AM, Konings S, Dekker FW, et al. **Newborn hearing screening vs later hearing screening and developmental outcomes in children with permanent childhood hearing impairment.** *JAMA.* 2010; 304:1701. DOI: [10.1001/jama.2010.1501](https://doi.org/10.1001/jama.2010.1501)
- [19]. Lang–Roth, R. (2012). **Hearing impairment and language delay in infants: Diagnostics and genetics.** *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 13: Doc05. DOI: [10.3205/cto000108](https://doi.org/10.3205/cto000108)
- [20]. Stach, B. A. (2010). **The nature of hearing disorder.** In: Stach, B.A. **Clinical Audiology: An Introduction.** 2nd ed. *USA, Delmar, Cengage Learning.* 2010; pp100–134.
- [21]. Roizen, N. J. (1999). **Etiology of hearing loss in children. Nongenetic causes.** *Pediatric Clinics of North America*, 46(1), 49–64. DOI: [10.1016/s0031-3955\(05\)70080-8](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70080-8)

-
- [22]. Wasserman, E. E., Nelson, K., Rose, N. R., Eaton, W., Pillion, J. P., Seaberg, E., et al. (2007). **Maternal Thyroid Autoantibodies during the Third Trimester and Hearing Deficits in Children: An Epidemiologic Assessment.** *American Journal of Epidemiology*, 167(6), 701–710. DOI: [10.1093/aje/kwm342](https://doi.org/10.1093/aje/kwm342)
- [23]. Silverman, C. A, Silman, S. (2020). **Audiologic Testing.** In: Lalwani, A. K, eds. **Current Diagnosis & Treatment Otolaryngology Head and Neck Surgery.** 4th Edition. *Mcgraw-Hill Education*. chap 47: pp 736– 777.
- [24]. Cristobal, R., & Oghalai, J. S. (2008). **Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology.** *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*, 93(6), F462–F468. DOI: [10.1136/adc.2007.124214](https://doi.org/10.1136/adc.2007.124214)
- [25]. Wickremasinghe, A. C., Risley, R. J., Kuzniewicz, M. W., Wu, Y. W., Walsh, E. M., Wi, S., et al. (2015). **Risk of Sensorineural Hearing Loss and Bilirubin Exchange Transfusion Thresholds.** *PEDIATRICS*, 136(3), 505–512. DOI: [10.1542/peds.2014-3357](https://doi.org/10.1542/peds.2014-3357)
- [26]. Fortnum, H. M. (1992). **Hearing impairment after bacterial meningitis: a review.** *Archives of Disease in Childhood*, 67(9), 1128–1133. DOI: [10.1136/adc.67.9.1128](https://doi.org/10.1136/adc.67.9.1128)
- [27]. Fortnum, H., & Davis, A. (1997). **Epidemiology of Permanent Childhood Hearing Impairment in Trent Region, 1985–1993.** *British Journal of Audiology*, 31(6), 409–446. DOI: [10.3109/03005364000000037](https://doi.org/10.3109/03005364000000037)
- [28]. Robertson, C., Juzer, M. T., Peliowski, A., Philip, C. E., & Cheung, P.-Y. (2006). **Ototoxic drugs and sensorineural hearing loss following severe neonatal respiratory failure.** *Acta Paediatrica*, 95(2), 214–223. DOI: [10.1080/08035250500294098](https://doi.org/10.1080/08035250500294098)
- [29]. Hall, J.W, Mueller, H.G. (1997). **Audiologists' desk reference.** *Singular Publishing Group, San Diego.*. Vol 1. ISBN-13: 978-1565932692
- [30]. Jerger, J., Musiek, F. (2000). **Report of the Consensus Conference on the Diagnosis of Auditory Processing Disorders in School-Aged Children.** *J Am Acad Audiol*. 11:467–74.
- [31]. Ghosh, S. (2019). **Cisplatin: The First Metal Based Anticancer Drug.** *Bioorganic Chemistry*, 102925. DOI: [10.1016/j.bioorg.2019.102925](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102925)

-
- [32]. Aldossary, S.A. (2019). **Review on Pharmacology of Cisplatin: Clinical Use, Toxicity and Mechanism of Resistance of Cisplatin.** *Biomedical & Pharmacology Journal*. 12(1): 7–15. DOI: <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/1608>
- [33]. ROSENBERG, B., VANCAMP, L., TROSKO, J. E., & MANSOUR, V. H. (1969). **Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents.** *Nature*, 222(5191), 385–386. DOI: [10.1038/222385a0](https://doi.org/10.1038/222385a0)
- [34]. Ishida, S., Lee, J., Thiele, D. J., & Herskowitz, I. (2002). **Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(22), 14298–14302. DOI: [10.1073/pnas.162491399](https://doi.org/10.1073/pnas.162491399)
- [35]. Go, R. S., & Adjei, A. A. (1999). **Review of the Comparative Pharmacology and Clinical Activity of Cisplatin and Carboplatin.** *Journal of Clinical Oncology*, 17(1), 409–409. DOI: [10.1200/JCO.19-99.17.1.409](https://doi.org/10.1200/JCO.19-99.17.1.409)
- [36]. Iwasaki, Y., Nagata, K., Nakanishi, M., Natuhara, A., Kubota, Y., Ueda, M. et al (2005). **Double-Cycle, High-Dose Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Followed by Peripheral Blood Stem-Cell Transplantation for Small Cell Lung Cancer.** *Chest*, 128(4), 2268–2273. DOI: [10.1378/chest.128.4.2268](https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2268)
- [37]. Kosmas, C., Tsavaris, N. B., Malamos, N. A., Vadiaka, M., & Koufos, C. (2001). **Phase II Study of Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin as Second-Line Treatment in Relapsed Small-Cell Lung Cancer.** *Journal of Clinical Oncology*, 19(1), 119–126. DOI: [10.1200/JCO.2001.19.1.119](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.1.119)
- [38]. Motzer, R. J. (1993). **Optimal treatment for advanced seminoma?** *Cancer*, 72(1), 3–4. DOI: [10.1002/1097-0142\(19930701\)72:1<3::aidcnr282072010-3>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930701)72:1<3::aidcnr282072010-3>3.0.co;2-6)
- [39]. Dearnaley, D. P., Horwich, A., A'Hern, R., Nicholls, J., Jay, G., Hendry, W. F., & Peckham, M. J. (1991). **Combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for metastatic testicular teratoma: Long-term follow-up.** *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 27(6), 684–691. DOI: [10.1016/0277-5379\(91\)90166-b](https://doi.org/10.1016/0277-5379(91)90166-b)
- [40]. Jha, P., Chawla, S. C., Tavri, S., Patel, C., Gooding, C., & Daldrup-Link, H. (2008). **Pediatric liver tumors – a pictorial review.** *European Radiology*, 19(1), 209–219. DOI: [10.1007/s00330-008-1106-7](https://doi.org/10.1007/s00330-008-1106-7)

-
- [41]. Jackson, T. M., Bittman, M., & Granowetter, L. (2016). **Pediatric Malignant Bone Tumors: A Review and Update on Current Challenges, and Emerging Drug Targets.** *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 46(7), 213–228. DOI: [10.1016/j.cppeds.2016.04.002](https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2016.04.002)
- [42]. Heck, J. E., Ritz, B., Hung, R. J., Hashibe, M., & Boffetta, P. (2009). **The epidemiology of neuroblastoma: a review.** *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 23(2), 125–143. DOI: [10.1111/j.1365-3016.2008.00983.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2008.00983.x)
- [43]. Hargrave, D. R., & Zacharoulis, S. (2007). **Pediatric CNS tumors: current treatment and future directions.** *Expert Review of Neurotherapeutics*, 7(8), 1029–1042. DOI: [10.1586/14737175.7.8.1029](https://doi.org/10.1586/14737175.7.8.1029)
- [44]. Qi, L., Luo, Q., Zhang, Y., Jia, F., Zhao, Y., & Wang, F. (2019). **Advances in Toxicological Research of the Anticancer Drug Cisplatin.** *Chemical Research in Toxicology*. DOI: [10.1021/acs.chemrestox.9b0020](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b0020)
- [45]. Sheth, S., Mukherjea, D., Rybak, L. P., & Ramkumar, V. (2017). **Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Otoprotection.** *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11. DOI: [10.3389/fncel.2017.00338](https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00338)
- [46]. Rybak, L. P., Husain, K., Morris, C., Whitworth, C., and Somani, S. (2000). **Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity.** *Am J Otol.* 21, 513–520.
- [47]. Yasui, N., Adachi, N., Kato, M., Koh, K., Asanuma, S., Sakata, H., et al. (2014). **Cisplatin-induced hearing loss: the need for a long-term evaluating system.** *Journal of pediatric hematology/oncology*, 36(4), e241–e245. DOI: [10.1097/MPH.0000000000000028](https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000028)
- [48]. Turan, C., Kantar, M., Aktan, Ç., Kosova, B., Orman, M., Bilgen, C., et al. (2019). **Cisplatin ototoxicity in children: risk factors and its relationship with polymorphisms of DNA repair genes ERCC1, ERCC2, and XRCC1.** *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 84(6), 1333–1338. DOI: [10.1007/s00280-019-03968-2](https://doi.org/10.1007/s00280-019-03968-2)
- [49]. Camet, M. L., Spence, A., Hayashi, S. S., Wu, N., Henry, J., Sauerburger, K., et al. (2021). **Cisplatin Ototoxicity: Examination of the Impact of Dosing, Infusion Times, and Schedules in Pediatric Cancer Patients.** *Frontiers in Oncology*, 11, 673080. DOI: [10.3389/fonc.2021.673080](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.673080)

-
- [50]. Choeyprasert, W., Sawangpanich, R., Lertsukprasert, K., Udomsubpayakul, U., Songdej, D., Unurathapan, U., et al. (2013). **Cisplatin-induced ototoxicity in pediatric solid tumors: the role of glutathione S-transferases and megalin genetic polymorphisms.** Journal of pediatric hematology/oncology, 35(4), e138–e143. DOI: [10.1097/MPH.0b013e3182707fc5](https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3182707fc5)
- [51]. Yancey, A., Harris, M. S., Egbelakin, A., Gilbert, J., Pisoni, D. B., & Renbarger, J. (2012). **Risk factors for cisplatin- associated ototoxicity in pediatric oncology patients.** Pediatric blood & cancer, 59(1), 144–148. DOI: [10.1002/pbc.24138](https://doi.org/10.1002/pbc.24138)
- [52]. Knight, K. R. G., Kraemer, D. F., & Neuwelt, E. A. (2005). **Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development.** Journal of Clinical Oncology, 23(34), 8588–8596. DOI: [10.1200/JCO.2004.00.5355](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.5355)
- [53]. Li, Y., Womer, R. B., & Silber, J. H. (2004). **Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose.** European Journal of Cancer, 40(16), 2445–2451. DOI: [10.1016/j.ejca.2003.08.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.08.009)
- [54]. Karki, G. **Human Ear: Structure and Anatomy.** *Onlinebiologynotes*.19/8/2021. <https://www.onlinebiologynotes.com/human-ear-structure-anatomy/>

Abstract

Background: Cisplatin is an important chemotherapy drug in the treatment of many tumors in children. The most important undesirable effect of cisplatin is its ototoxicity, which causes sensorineural hearing loss. Hearing loss following treatment with cisplatin occurs in adults and children, especially very young children. This mixing is especially dangerous in young children because hearing loss leads to poor language acquisition and learning difficulty. The aim of the study was to study hearing loss in children with tumors who are on chemotherapy that includes cisplatin at the start of treatment and after treatment ends, to determine the role of cisplatin in causing hearing loss and the speed of its development through references for the audiological assessment conducted for these children within the Audiology Department at Al-Mowasat University Hospital.

Material and method: A combined retrospective and prospective study of all children (from one month to 14 years of age) with neoplastic lesions who underwent cisplatin chemotherapy and who were admitted to the Oncology Department of the Children's Hospital in Damascus in the period between 1/6/2016 and 1/6/2018. Data collected included age, sex, tumor type, other ototoxic drugs, number of cisplatin doses, cumulative dose, and pre- and post-treatment audiological assessment findings. The predictive value (P-value) was considered statistically significant if it was less than 0.05.

Results: The study included 37 children (Males: 22 (59.5%), females: 15 (40.5%)). Their mean age was 5.18 years (SD: 3.5 year. Range: 0.4–12.7 year). The median age was 2.52 years (range: 0.3–12 years). The results showed a significant significance of the average single and cumulative cisplatin dose in the incidence of sensorineural hearing loss in children. There was no relation between incidence of sensorineural hearing loss in children and the patient's gender, age or tumor type.

Conclusion: Sensorineural hearing loss is one of the most important side effects of cisplatin therapy. According to the results of our study, the dose of cisplatin (either a single dose or a cumulative dose) is the most important factor in the occurrence of ototoxicity. The risk of hearing loss increases with increasing dose of cisplatin

Keywords: Cisplatin, Sensorineural hearing loss, Pediatric tumors, Cumulative dose cisplatin.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus university

Faculty of Human Medicine

ENT–HNS Department



**Statistical study of the hearing loss in children
diagnosed with tumors treated chemically with cisplatin**

**Scientific research prepared to obtain a postgraduate certificate
(Master's) in diseases of the ear, nose, throat, head and neck and its
surgery.**

Graduate student preparation

Hussein Ali Najjar

Supervisor

Prof. Dr. Mohamad Nabough Al–Awa

2022