



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مشفى الأطفال الجامعي

دراسة الأسباب الوراثية لعيوب الأنبوب العصبي عند الولدان في
مشفى الأطفال

**A study of the genetic factors of neural tube
defects (NTDs) in newborn at Pediatrics
Hospital**

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في أمراض الأطفال

بإشراف
الأستاذ الدكتور
محمد علي عجلوني

إعداد طالبة الدراسات العليا
سناء عليان

٢٠٢٠ م

فهرس المحتويات

<u>العنوان :</u>	<u>رقم الصفحة :</u>
الملخص	5
Abstract	6
<u>الفصل الأول : المقدمة النظرية</u>	7
١- مقدمة	8
٢- الوبائيات	9
٣- السببية	10
٤- الفزيولوجيا المرضية	15
٥- الخصائص السريرية لعيوب الأنبوب العصبي	17
٦- عيوب الأنبوب العصبي المفتوحة	18
٧- عيوب الأنبوب العصبي المغلقة	25
<u>الفصل الثاني : الدراسة العملية</u>	31
خلفية البحث و أهميته	32
هدف البحث	32
عينة البحث	33
مواد و طرق إجراء البحث	33
النتائج	37
المناقشة و المقارنة بالنتائج العالمية	51
الاستنتاجات	54
التوصيات	55
المراجع	56

فهرس الجداول

رقم الصفحة :

رقم الجدول :

٢٣	الجدول (١): أهم تشوهات الجملة العصبية المركزية المترافقة مع القيلة السحائية النخاعية
38	الجدول (٢): نسبة قبولات NTDS من مجمل القبول العام في شعبة الخديج والوليد خلال سنوات الدراسة ...
39	الجدول (٣): توزّع مرضى البحث حسب نوع عيب الأنبوب العصبي المشخّص
40	الجدول (٤): توزّع مرضى البحث حسب العمر عند القبول
41	الجدول (٥): توزّع مرضى البحث حسب الجنس
42	الجدول (٦): توزّع مرضى البحث حسب عمر الأم عند الولادة
43	الجدول (٧): توزّع مرضى البحث حسب بيئة الأهل
44	الجدول (٨): توزّع المرضى حسب وجود ودرجة القرابة بين الأبوين
45	الجدول (٩): العلاقة بين القرابة بين الأبوين من جهةٍ ونوع NTDS من جهةٍ أخرى
46	الجدول (١٠): توزّع مرضى البحث حسب وجود قصة عائلية لـ NTDS
47	الجدول (١١): توزّع مرضى البحث حسب تناول حمض الفوليك عند الأم خلال الحمل
48	الجدول (١٢): توزّع المرضى حسب تشخيص NTDS أثناء الحمل
٤٩	الجدول (١٣): الاضطرابات الأخرى المرافقة أثناء الحمل
50	الجدول (١٤): التشوهات الخلقية المرافقة لعيوب الأنبوب العصبي لدى مرضى البحث

فهرس الأشكال

رقم الصفحة :

رقم الشكل :

- الشكل (١): رسم توضيحي لتشكّل عيوب الأنبوب العصبي 16
- الشكل (٢): انشقاق القحف والسيّساء 18
-
- الشكل (٣): عينة تشريح جثة طفل مصاب بانعدام الدماغ 20
- الشكل (٤): شكل ترسمي لمقطع جانبي يظهر ثلاثة أنواع من الشوك المشقوق 21
- الشكل (٥): شكل ترسمي لبعض عيوب الأنبوب العصبي، مع الشكل الطبيعي 21
- الشكل (٦): حديث ولادة مع قيلة سحائية نخاعية قطنية بمستوى عصبي L5 22
- الشكل (٧): نوع وموقع القيلة الدماغية 25
- الشكل (٨): نموذج الاستثمار التي استخدمت في البحث 36
-
- الشكل (٩): توزّع مرضى البحث حسب نوع NTDs المشخّص 39
- الشكل (١٠): توزّع مرضى البحث حسب العمر عند القبول 40
-
- الشكل (١١): توزّع مرضى البحث حسب الجنس ٤١
- الشكل (١٢): توزّع مرضى البحث حسب عمر الأم عند الولادة 42
-
- الشكل (١٣): توزّع مرضى البحث حسب بيئة الأهل 43
- الشكل (١٤): توزّع المرضى حسب وجود ودرجة القرابة بين الأبوين 44
-
- الشكل (١٥): توزّع مرضى البحث حسب وجود قصة عائلية لـ NTDs ٤٦
-

- الشكل (١٦): توزّع مرضى البحث حسب تناول حمض الفوليك عند الأمّ خلال الحمل 47
- الشكل (١٧): توزّع مرضى البحث حسب التشخيص أثناء الحمل 48
- الشكل (١٨): الاضطرابات المرافقة للحمل لدى مرضى البحث 49
- الشكل (١٩): التشوهات الخلقية المرافقة لعيوب الأنبوب العصبي لدى مرضى البحث 50

الملخص

الخلفية: إنّ عيوب الأنبوب العصبي (NTDs) هي اضطرابات خلقية تزيد بشكل كبير من خطر الوفاة والعجز في السنة الأولى من الحياة.

الهدف: كان الهدف من هذه الدراسة هو التقييم بأثر رجعي للمرضى الذين تم إدخالهم إلى المستشفى بسبب NTD.

المواد والطرق: تحليل بأثر رجعي لسجلات المستشفى لـ ١٢٠ مريض تقلّ أعمارهم عن ٢٨ يوماً، تم إدخالهم إلى مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال الفترة بين ٢٠١٠ - ٢٠١٥. تم تقييم الخصائص الديموغرافية، عوامل الخطر العائلية، نتائج الفحص البدني، الموجودات الشعاعية، والأمراض المرافقة لمرضى عيوب الأنبوب العصبي .

النتائج : من بين ١٢٠ مريض تم إدخالهم إلى المستشفى في فترة ٦ سنوات ، كان هنالك ٦٦ أنثى و ٤٥ ذكر. عانى ٨٥ مريض (٧٠,٨%) من قيلة سحائية نخاعية، ٢٣ مريض (١٩,٢%) من قيلة سحائية، و ١٢ مريضاً (١٠%) من قيلة دماغية. كان ٤٢ من الأزواج (٣٥%) أقارب، من بين هؤلاء، كان هناك ٢٣ زوجاً أقارب من الدرجة الثالثة. وجدت القصة العائلية الإيجابية في ٥ حالات (٤,٢%). من بين ١٢٠ حالة، تلقّت ٥٨,٣% من الأمهات حمض الفوليك أثناء أو قبل الحمل. تم تشخيص ٢٢,٥٨% فقط من الحالات أثناء الحمل. عانى ٨٥,٨% من المرضى من استسقاء الرأس، ووجد تشوه أرنولد - كيارى نمط II لدى ٨٣,٣%.

الخلاصة : قد تلعب القرابة بين الأبوين والقصة العائلية الإيجابية دوراً مهماً في NTDs . يمكن أن تكون الاستشارة الوراثية مفيدة للأزواج الأقارب.

كلمات مفتاحية : قيلة سحائية نخاعية، حديثي الولادة، عيوب الأنبوب العصبي

Abstract

Background: Neural tube defects (NTDs) are congenital disorders that significantly increase the risk of death and disability in the 1st year of life.

Aim: The aim of this study was to retrospectively evaluate the patients admitted to the hospital because of NTD.

Materials and Methods: Retrospective analysis of hospital records of 120 patients less than 28 days of age admitted to University Children's Hospital at Damascus during the period between 2010 - 2015 . Demographic features, familial risk factors, physical examination and radiological findings, and accompanying diseases of the patients with NTD were evaluated.

Results : Of the 120 patients hospitalized in a 6-year period, 66 were female and 45 were male.

Eighty – five of the patients (70.8%) had meningocele , 23 patients (19.2%) had encephalocele, and twelve patients (10%) had meningocele. Forty-two of the couples (35%) were consanguineous , of these, there were 23 couples with third degree consanguinity. Positive familial history was found in 5 cases (4.2%) .Of the 120 cases, 58.3% of the mothers had a history of peri-conceptional use of folic acid.

Only 22.58% of cases were diagnosed during pregnancy .

85.8% of the patients had hydrocephalous and 83.3% had Arnold–Chiari type 2 malformation.

Conclusion: The consanguinity and positive familial history may play an important role in NTDs. Genetic counseling could be beneficial for consanguineous couples .

Keywords: Meningomyelocele, neonate, neural tube defects

أولاً - المُقَدِّمة النظرية

١-مقدمة (introduction)

تُعتبر تشوهات الجملة العصبية ثاني أشيع التشوهات الخلقية بعد آفات القلب الولادية. تتباين عيوب الأنبوب العصبي (NTDs) في شدتها. يعتبر الشوك المشقوق الخفي (spina bifida occulta) أخفها شدةً، حيث يغيب الاندماج العظمي لواحدٍ أو أكثر من الأقواس الفقرية، دون إصابة السحايا أو الأنسجة العصبية.

من الأشكال الأكثر شدةً هي القيلة السحائية النخاعية (myelomeningocele)، وتكون على شكل تبارزٍ كيسّي يملؤه السائل الدماغي الشوكي (CSF)، الحبل الشوكي والجذور العصبية التي تنفتق عبر الخلل في الأقواس الفقرية والجافية.

يعدّ انعدام الدماغ (anencephaly) وانشقاق العمود الفقري (rachischisis) من الأشكال الأكثر شدةً لعيوب الأنبوب العصبي، حيث يكون المحور القحفي الفقري مفتوحاً بمعظمه مع غياب أجزاءٍ مختلفةٍ من المادة العصبية في الدماغ، النخاع الشوكي أو الجذور العصبية إضافةً للنسيج السحائي.

قد تنتج تشوهات الدماغ والنخاع الشوكي عن طفرةٍ جينيةٍ أو قد تكون تشوهاتٍ مكتسبةٍ. تحدث معظم التشوهات في مرحلةٍ مبكرةٍ من التطور الجنيني ومن المحتمل أن تكون نتيجةً للتعبير الشاذ عن جينٍ أو عائلةٍ من الجينات غير المحددة حتى الآن. يتطور الجهاز العصبي وفق تسلسلٍ زمنيٍّ جنينيٍّ دقيق. لذلك، غالباً ما يؤثر الانقطاع في جزءٍ واحدٍ من هذا التسلسل التطوري على التطور المتبقي.

تنتج عيوب الأنبوب العصبي عن فشل في التكوين الصحيح للأديم المتوسط والأديم الظاهر العصبي. إنّ العيب الجنيني الأساسي في جميع عيوب الأنبوب العصبي هو فشل انغلاق الأنبوب العصبي، مما يؤثر على البنى الأديمية الظاهرة الجلدية والعصبية. يمكن عزو الحدث المحرّض إلى الأيام ١٧ - ٣٠ من الحمل.

إن العيب الأساسي هو فشل الطيات العصبية في الاندماج عند الخط المتوسط وتشكيل الأنبوب

العصبي، وهو الأديم الظاهر العصبي. ومع ذلك، فإن العيب اللاحق هو سوء تطوّر الأديم المتوسط، والذي بدوره يشكل البنى الهيكلية والعضلية التي تغطي البنى العصبية المستبطنة. يمكن أن تكون عيوب الأنبوب العصبي مفتوحة (تتواصل البنى العصبية مع المحيط الخارجي) أو مغلقة (مغطاة بالجلد). قد تكون عيوب خط متوسط بطنية أو ظهرية.

٢- الوبائيات

إنّ عيوب الأنبوب العصبي (NTDs) هي ثاني أشيع التشوهات الخلقية بعد آفات القلب الولادية [1]. نعرض فيما يلي بعض الخصائص المميزة في وبائيات NTDs :

- في الولايات المتحدة، تحدث القيلة السحائية النخاعية (myelomeningocele) في حوالي ١ من كل ١٥٠٠ ولادة [2].
- لوحظ وجود سيطرة عند الإناث، حيث تمثّل الإناث ٦٠ – ٧٠% من الأطفال المصابين.
- يلاحظ وجود اختلافات كبيرة في التوزّع الجغرافي، حيث تتمتع الدول في الجزر البريطانية بمعدّل أعلى من الدول الآسيوية. ومع ذلك، في عام ٢٠٠٥، تمّ الإبلاغ عن أن مقاطعة شانشي في شمال الصين لديها واحدة من أعلى معدلات الإصابة بعيوب الأنبوب العصبي في العالم. ارتبطت العديد من المخاطر بهذا المعدل المتزايد، وشملت العوامل التي بدت أنها وقائية استهلاك اللحوم، استهلاك البقوليات، أو كليهما.
- في مراجعةٍ بآثر رجعي لعام ٢٠١٤ (١٩٩٦-٢٠٠٩) لـ ١٠٣ مواليد سعوديين تم إدخالهم إلى وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة (NICU) بتشخيص عيوب الأنبوب العصبي، كان لدى ٢٠ (١٩,٤%) منهم متلازمة جينية مستبطنة و/أو شذوذ صبغي [٣]. أرجع المحققون المعدّل المرتفع لمثل هذه الحالات الشاذة إلى ارتفاع معدّل القرابة بين الأفراد المدروسين.
- في دراسةٍ بآثر رجعي لعام ٢٠١٣ (٢٠٠٢-٢٠١٠)، وجد الباحثون في نيجيريا في مستشفى تعليمي جامعي أنّ ٤٦٠ من ٧٤٠١ حديث الولادة قد عانوا من حالاتٍ جراحية، امتلك ٤٠٨ (٨٨,٧%) منهم تشوهاتٍ خلقية، بما في ذلك ١٠١ (٢٤,٨%) حالة من عيوب الأنبوب العصبي [4].
- في دراسةٍ أخرى بآثر رجعي لعام ٢٠١٣ (٢٠٠٣-٢٠١١)، وجد الباحثون في تركيا أنّ ١٠٠ من بين ٨٤٠٨ رضيع (١,٢%) تم إدخالهم إلى وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة في مستشفى رعاية ثالثة وتمّ تشخيصهم بعيوب الأنبوب العصبي. من بين الأمّهات كانت ٧٤% أميّة أو حاصلة فقط على الشهادة الابتدائية، ولم تستخدم أيّ منهنّ حمض الفوليك قبل الحمل [5].

تمّت ملاحظة انخفاضٍ عالميٍّ في الولادات المترافقة بعيوب الأنبوب العصبي على مدى العقود الثلاثة الماضية. على سبيل المثال، في الولايات المتحدة، لوحظ انخفاض في الشوك المشقوق من ٢,٣١ لكل ١٠٠٠ ولادة خلال الثلاثينيات إلى ٠,٧٧ لكل ١٠٠٠ ولادة خلال الستينيات.

يبدو أن الفرق بين الجنسين ثابت في معظم الدراسات. تحدث حوالي ٥٥-٧٠% من عيوب الأنبوب العصبي لدى الإناث. تشاهد هذه الغلبة الأنثوية في كل من المواليد الأحياء والمتوفين [6].

٣- السببية (Etiology)

إنّ السبب الحقيقي لعيوب الأنبوب العصبي غير معروفٍ، ويمكن أن تحدث كجزء من متلازمةٍ، أو نتيجةً للتعرض لعاملٍ بيئيٍّ معيّن [7]. من العوامل البيئية المحتملة: الموقع الجغرافي، الحالة الاقتصادية والاجتماعية، الداء السكري للأم، البدانة، عمر الأم، تناول الكحول، فرط الحرارة أثناء الحمل، تناول الكلوميدين سترات أثناء الحمل، عوز حمض الفوليك.

٣-١- العوامل المورثية [8]:

تم اقتراح العامل الوراثي كعاملٍ مشاركٍ في حدوث عيوب الأنبوب العصبي بسبب ارتفاع حدوث عيوب الأنبوب العصبي عند التوائم وحيدة الببضة وعند الأخوة وكذلك عند الإناث أكثر من الذكور. معظم التشوهات الصبغية كانت تثلاث الصبغي. لوحظ زيادة نسبة التشوهات أكثر بـ ١٠,٥ مرة عند ذراري الوالدين الذين يرتبطون بصلة قربي درجة ثالثة بالمقارنة مع الذين لا يرتبطان بصلة قربي. تدعم هذه المعلومات إجراء صيغة صبغية للأجنة المصابين بعيوب الأنبوب العصبي NTDS كإجراء تشخيصي مساعدٍ أو في حال تكرار الإصابة من أجل تقديم الاستشارة الوراثية للأهل. إن خطورة تكرار حدوث أي من عيوب الأنبوب العصبي NTDS تبلغ ١,٥ - ٣% عند وجود أخٍ مصابٍ وترتفع لتصبح ٥,٧% عند وجود أخوين مصابين.

٣-٢- عوز حمض الفوليك [9]:

إنّ تناول كمياتٍ كافيةٍ من حمض الفوليك ضروريٌّ من أجل الانقسام الخلوي بسبب دوره الرئيسي في تركيب النوية وتركيب حموضٍ أمينيةٍ معينةٍ، لذلك فإن عوز حمض الفوليك يؤدي لحدوث عيوب الأنبوب العصبي، كما أن تزويد الحامل بحمض الفوليك ينقص من خطورة حدوث عيوب الأنبوب العصبي NTDS. إن تطبيق مضادات حمض الفوليك (مثبطات أنزيم dihydrofolate reductase) يزيد خطورة حدوث (NTDS) خاصة خلال الشهر الأول أو الثاني من الحمل. من هذه المضادات : كاربامازيبين، فينوباربیتال، فينيتوئين، بريميدون، سلفاسالازين، وتريامترين.

٣-٣- أسباب أمومية وبيئية [10]:

- **البدانة:** هناك ترافق بين البدانة الحملية التي يكون فيها مشعر كتلة الجسم أكثر من ٢٦ كغ/م^٢ وبين التشوهات الخلقية بشكل عام حيث تبين ارتفاع نسبة حدوث ٥ مرات للإصابة بتشوهات الجملة العصبية الخلقية مقارنة مع الأمهات اللواتي لا يعانين من البدانة.

- **العمر:** تزداد خطورة الإصابة بتشوهات الجملة العصبية الخلقية مع زيادة عمر الأم الحامل وخاصة إذا كان عمر الأم الحامل < ٤٠ سنة.

- **الشدة النفسية:** تزداد خطورة الإصابة بتشوهات الجملة العصبية الخلقية في حالات الشدة النفسية كالطلاق أو موت أحد الأقارب أو الضائقة المادية.

- **إنتانات باطن الرحم:** لوحظ زيادة خطورة الإصابة بتشوهات الجملة العصبية عامةً وصغر محيط الرأس خاصة. كما لوحظ زيادة الخطورة في أي مرض حموي للحامل بالأشهر الأولى للحمل.

- **تناول الأدوية أثناء الحمل:** لوحظ زيادة خطورة الإصابة بتشوهات الجملة العصبية الخلقية وخاصة التي تؤدي إلى نقص حمض الفوليك لدى الأم والذي يعد ضرورياً من أجل الانقسام الخلوي بسبب دوره الرئيسي في تركيب الحموض الأمينية وأهم هذه الأدوية مثبطات أنزيم Dihydrofolate reductase مثل فينتونين، فينوباربيتال، وكاربامازيبين.

- **الكحول:** تزداد خطورة الإصابة بتشوهات الجملة العصبية الخلقية عند الأمهات اللواتي يتناولن الكحول بشكلٍ مفرطٍ (أكثر من ١٠٠ غرام يومياً أي ما يعادل 5 drink يومياً) وخاصة بالأشهر الأولى للحمل.

- **الكافيين:** تعبر مادة الكافيين المشيمة وبسبب عبوره حذرت منظمة الصحة العالمية من تناوله بكمياتٍ كبيرةٍ وبالرغم من عدم وجود دراساتٍ تثبت زيادة تواتر حدوث التشوهات العصبية عند النساء الحوامل اللواتي يتناولن كميات كافية من الكافيين.

- **التدخين:** لوحظ زيادة حدوث التشوهات العصبية الخلقية لدى أجنة الأمهات المدخنات مقارنة مع عدم المدخنات ولذلك حذرت منظمة الصحة العالمية من التدخين أثناء الحمل. يعد التدخين في الولايات المتحدة الأميركية العامل المشوه الأول الذي تسعى المنظمات الصحية والتثقيفية لمحاربته والإقلال منه عن طريق زيادة الوعي الصحي من أجل مخاطر التدخين.

- **المواد الكيماوية:** لوحظ زيادة حدوث التشوهات العصبية الخلقية لدى أجنة الأمهات اللواتي تعرضن لمواد كيماوية مثل الصباغات والدهان والمبيدات الحشرية. كما لوحظ وجود علاقة بين التشوه العصبي الخلقي وفترة التعرض للمادة الماسخة حيث تكون أشد ما يمكن في الثلث الأول من الحمل.

- **الاضطرابات الاستقلابية:** لوحظ زيادة تشوهات الجملة العصبية الخلقية لدى أطفال الأمهات اللواتي يعانين من اضطرابات استقلابية حيث لوحظ زيادة حدوث القيلات القطنية لدى أطفال أمهات المصابة ببيلة الهيموسيسنتين- كما لوحظ زيادة توافق صغر الرأس لدى أطفال الأمهات المصابات ببيلة الفينيل كيتون.

٣-٤ - الاضطرابات الوراثية وتشوهات الجملة العصبية الخلقية:

إنَّ أغلب أسباب تشوهات الجملة العصبية هي وراثية متعددة العوامل أي أنَّ هنالك تشارك بين الوراثة والعوامل البيئية. يمكن تصنيف الأسباب الوراثية المسببة لتشوهات الجملة العصبية الخلقية إلى قسمين رئيسيين هما: العيب المورثي والعيب الصبغي.

٣-٤-١ - الاضطرابات المورثية ودورها بتشوهات الجملة العصبية الخلقية [11]:

هناك تقريباً ٧٠٠٠٠ مورثة موجودة في ١٦ صبغي في كل خلية من الجسم وهي تعطينا سماتنا الفردية وتحافظ على بقاء واستمرارية الجنس البشري. ولكن قد تؤدي إلى اضطرابات جسمية عندما يطرأ عليها طفرة ما. تكون هذه الاضطرابات الجسمية الناتجة عن سبب وراثي واحد ويُشار إليها باسم المتلازمة. تترافق بعض المتلازمات المورثية مع معدل حدوث أعلى لتشوهات الجملة العصبية الخلقية وأيضاً قد تكون هذه التشوهات ناتجة عن عيب مورثي واحد ولكن دون توافقها مع تشوهات جسمية أخرى، وبالتالي لا يوجد متلازمة تجمعها وقد تكون هذه التشوهات أيضاً ناتجة عن عيب مورثي في أكثر من جين واحد. تشمل بعض الاضطرابات المورثية المترافقة مع متلازمة معينة:

• متلازمة Smith-Lemli-Opitz :

هي متلازمة ذات تشوهات خلقية متعددة تحدث بسبب عيوب في تركيب الكوليسترول وهي ذات وراثية جسمية متنحية. تتميز بوجود تشوه في ملامح الوجه، صغر الرأس، التهام الإصبع الثاني والثالث للقدم، إطراق، رأس زورقي، فوق المآق، اتجاه المنخرين للأمام، تشوهات قلبية، اعتلال قلب توسعي، تخلف عقلي، وتترافق مع نقص وزن الولادة ومشاكل تغذية. إن العيب في هذه المتلازمة هو حدوث طفرة في مورثة دي هيدروكوليسترول ٧ ريدوكتاز (DHCR7) التي ترمز الأنزيم المسؤول عن تحويل دي هيدروكوليسترول ٧ إلى كوليسترول وهذه المورثة تتوضع على الصبغي ١١ في الموقع 11q12.13.

• متلازمة كورنيليا دي لانج Cornelia de Lange:

هي متلازمة ذات تشوهات خلقية متعددة تتظاهر بتأخر النمو قبل الولادة وبعد الولادة بالإضافة إلى التهام الحاجبين، صغر رأس، وشفة علوية رقيقة منحنية للأسفل.

• ميكل غروبر Mechel-Gruber:

حالة نادرة ذات وراثية جسمية مقهورة تتميز بوجود قيلة دماغية قفوية مع انشقاق شفة أو حنك، صغر رأس، صغر عينين، أعضاء تناسلية مبهمة، وتعدّد أصابع.

• متلازمة إيكاردي Aicardi Syndrome :

وهي اضطرابٌ معقد يصيب العديد من الأجهزة، كل المصابين من الإناث مما يقترح وجود خلل مورثي في الصبغي X (قد يكون الخل مميتاً عند الذكور خلال الحياة الجنينية). تتضمن هذه المتلازمة: عدم تصنع جسم ثقني، اختلاجات معنّدة على مضادات الاختلاج، تخلف عقلي شديد، فقرات غير طبيعية قد تكون ملتحمة أو متطورة جزئياً (فقرات جزئية Hemivertebra)، شذوذات عينية مثل الوهات المتحددة (circumscribed pits)، الفجوات (Lacunae) وثلامة القرص البصري.

٣-٤-٢- الاضطرابات الصبغية ودورها بتشوهات الجملة العصبية الخلقية [12]:

يغلب أن تترافق الاضطرابات الصبغية التي ينجم عنها متلازمات وراثية مع معدل أعلى لتشوهات الجملة العصبية الخلقية. يحوي الجسم البشري ٤٦ صبغي في كلّ خلية تحمل الجينات المسؤولة عن صفات كل شخص، وإن امتلاك عدد أكبر من الصبغيات أو عدداً أقل أو وجود عيوب في بنية الصبغيات كتضاعف جزء أو فقدان جزء ينجم عنه تشوهات خلقية، وسوف نذكر بعض هذه المتلازمات الصبغية:

• متلازمة داون (تثلث الصبغي ٢١):

وهي أشيع سبب للتشوهات الوراثية عند الإنسان. يقارب معدل الإصابة بها ١/٧٠٠ - ٨٠٠ ولادية حية، وفي حال كان عمر الأم متقدماً تزداد هذه النسبة. يملك حوالي ٩٥% من مرضى داون ثلاث نسخ حرّة من الصبغي ٢١. ويملك حوالي ٥% تبادل مواقع من إحدى نسخ الصبغي ٢١ على صبغي طرفي آخر وهو غالباً الصبغي ١٤ أو ٢١. وفي حوالي ٢-٤% من حالات تثلث الصبغي ٢١ يوجد هناك موازيكية. أشيع تشوه عند أطفال داون هي التشوهات القلبية. بالإضافة إلى وجود التشوهات القلبية نلاحظ زيادة بالتشوهات بالجملة العصبية وأهمها تكون غير طبيعي للفصوص الجبهية والقفوية مع مخيخ صغير، التلفيف الصدغي العلوي ضيق، استعداد لحدوث تبدلات الزهايمر الليفية العصبية.

• متلازمة ادوارد (تثلث الصبغي ١٨):

هي اضطراب صبغي سببه وجود صبغي ١٨ إضافي كامل أو جزئي وهي ثاني أشيع الاضطرابات الصبغية بعد متلازمة داون. يبلغ معدل حدوثها ١/٣٠٠٠ ولادة حية، ويزداد معدل الحدوث عند الولدان مع ازدياد عمر الأم. يملك المصابون بهذه المتلازمة معدل بقيا ضئيلاً وذلك

بسبب التشوهات القلبية، الكلوية، العصبية وشذوذات الأعضاء الداخلية الأخرى. كما ذكر سابقاً فإن سبب المتلازمة هو وجود صبغي ١٨ إضافي إما بشكل كامل أو وجود جزء منه بسبب تبادل مواقع. وفي حال وجود صبغي كامل إضافي فإن ذلك يكون ناتجاً عن خلل انفصال بين الصبغيات في مرحلة الطور الانتصافي من عملية الانقسام الخلوي خلال إنتاج النطاف أو البويض.

هناك بعض حالات الموزايكية في متلازمة ادوارد كما يوجد حالات من تبادل المواقع. أهم التشوهات المرافقة صغر الفك، صغر الفم، تشوه الأذنين مع ارتكازهما المنخفض، تبارز القفا، قدم المقعد الهزاز، مرض قلبي خلقي، تغيرات مواقع العصبونات، وزيادة التلايف.

• متلازمة باتو (تثلث الصبغي ١٣):

تتضمن الملامح السريرية تأخر عقلي شديد، اندماج مقدم المخ، تعدد الأصابع، قدم الكرسي الهزاز، تشوهات قلبية، وعيوب الأنبوب العصبي. يبلغ معدل حدوث هذه المتلازمة ١/٨٠٠٠-١٢٠٠٠ من الولادات الحية. وقد لوحظ ترافق واضح بين زيادة حدوثها وعمر الأم المتقدم. يوجد في هذه المتلازمة أيضاً بعض الحالات الموزايكية.

• متلازمة مواء القطاة (Cri-du-chat):

هذه المتلازمة ناجمة عن حذف جزئي من الذراع القصير للصبغي الخامس وينتج حوالي ٩٠% من الحالات بشكل فرادي وعشوائي، أما ١٠% الباقية فهي ناتجة عن فصل غير ملائم للصبغيات الوالدية حيث أن النقص في الذراع القصير للصبغي الخامس يرافقه تثلث في مكان ما من المجين الوراثي وهؤلاء المرضى يكون لديهم مرضى أكثر شدة من الحالات الفردية. تبلغ بنسبة الحدوث ١/٥٠٠٠ من الولادات الحية، وتتميز بصغر رأس، تأخر عقلي، بكاء وصفي يشبه مواء القطاة، وعيوب قلبية.

• متلازمة (Wolf-Hirsch horn)

تتظاهر هذه المتلازمة بتشوهاتٍ وجهيةٍ مع فشل نمو، تخلف عقلي شديد، صغر الرأس، نقص مقوية، وتشوهات قلبية. إن سبب هذه المتلازمة هو حذف جزئي في الذراع القصير للصبغي ٤ في المنطقة WHSC1 و WHSC2. تكون حوالي ٨٧% من الحالات بسبب حذف جديد، بينما يملك ١٣% من المرضى حذفاً موروثاً من والدين لديهما تبادل مواقع صبغيات. في الحالات الموروثة يكون هناك احتمال بنسبة ١-٢% أن يكون سبب الحذف هو أمومي وتحدد شدة المتلازمة بكمية المادة الوراثية المحذوفة. إن المنطقة الحساسة التي تقرر نوع النمط الظاهر هي 4q16.3 ويمكن تحديده بواسطة تقنية FISH.

٤-الفزيولوجيا المرضية (Pathophysiology)

٤-١ - لمحة جنينية (Embryology) [13]

يمرُّ الجنين البشري خلال ٢٣ مرحلة من التطور بعد الحمل، يستغرقُ كلُّ منها ما يقرب من ٢-٣ أيام. هناك حدثتان مختلفتان تشكّلان الجهاز العصبي المركزي.

الحدثية الأولى هي التكوُّن الأولي للعُصيبة (neurulation)، التي تُشيرُ إلى تكوُّن البنى العصبية في أنبوب، وبالتالي تشكيل الدماغ والنخاع الشوكي.

الحدثية الثانية هي التكوُّن الثانوي للعُصيبة، التي تشيرُ إلى تشكيل النخاع الشوكي السفلي، مما يؤدي إلى ظهور العناصر القطنية والعجزية.

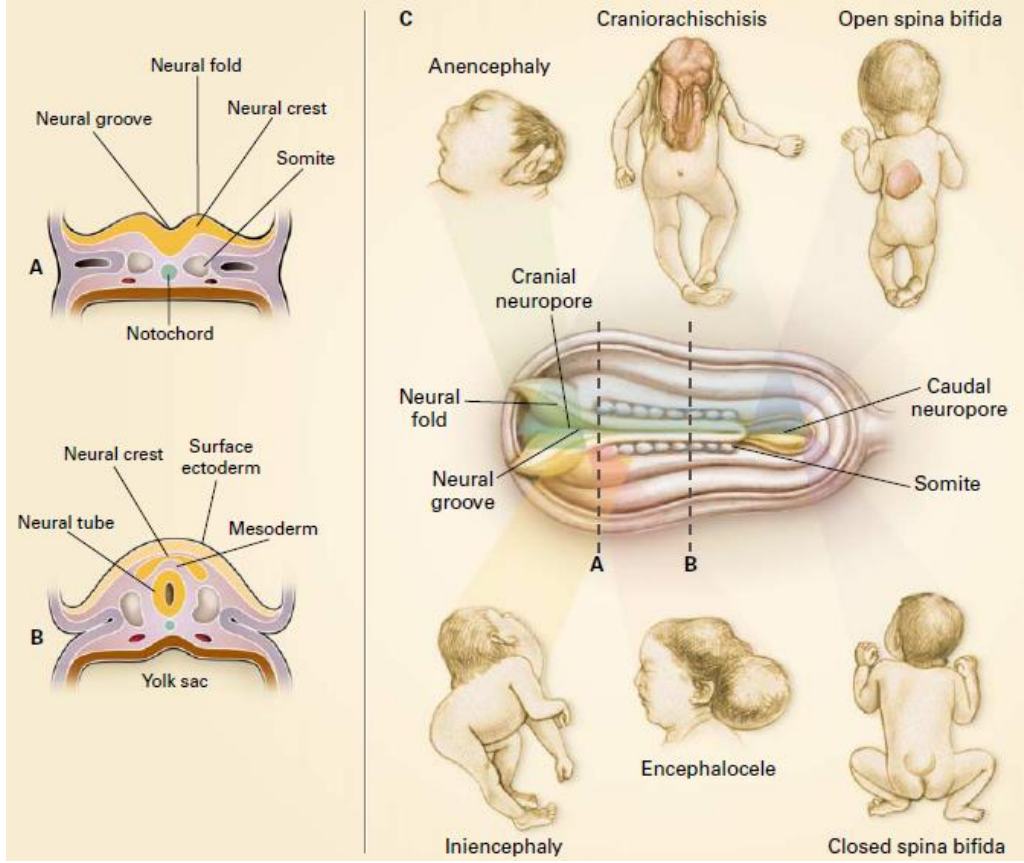
تتكوَّن الصفيحة العصبية (neural plate) في المرحلة ٨ (الأيام ١٧ - ١٩)، تحدث الطيّة العصبية في المرحلة ٩ (الأيام ١٩ - ٢١)، ويحدث اندماج الطيات العصبية في المرحلة ١٠ (الأيام ٢٢ - ٢٣).

يمكنُ لأيّ عيبٍ خلال المراحل ٨ - ١٠ (أي عندما تبدأ الصفيحة العصبية طيّاتها الأولى وتندمج لتشكيل الأنبوب العصبي) أن يسبّب انشِقاق القحف والسيّساء (craniorachischisis)، وهو أشد أشكال عيوب الأنبوب العصبي (NTDs) (الشكل ١).

إنَّ المرحلة ١١ (الأيام ٢٣ - ٢٦) هي عندما يحدث إغلاق المَسَمِّ العصبي المنقاري (rostral neuropore). يؤدي الفشل عند هذه النقطة إلى انعدام الدماغ (anencephaly) (الشكل ١).

إنَّ القيلة السحائية النخاعية هي نتيجة خلل في المرحلة ١٢ (الأيام ٢٦ - ٣٠)، إغلاق المَسَمِّ العصبي الذيلي (caudal neuropore) (الشكل ١).

بعد اليوم ٢٦، من غير المحتمل أن يؤدي الخلل إلى حدوث NTD كالقيلة السحائية النخاعية.



الشكل (١): رسم توضيحي لتشكّل عيوب الأنبوب العصبي

تُظهر **اللوحة A** مقطعاً عرضياً من النهاية المتقاربة للجنين في حوالي ثلاثة أسابيع بعد الحمل، يُظهر الأخدود العصبي في حدثية الإغلاق، مغطّية الحبل الظهري. الطيات العصبية هي الحواف المرتفعة من الأنبوب العصبي، ويعلوها العرف العصبية وترسم الأخدود العصبي مركزياً. تظهر **اللوحة B** مقطعاً عرضياً للجزء الأوسط من الجنين بعد إغلاق الأنبوب العصبي. يصبح الأنبوب العصبي، الذي سيتطور في النهاية إلى الحبل الشوكي، مغطى الآن بالأديم الظاهر السطحي (الجلد لاحقاً). سيشكل الأديم المتوسط المتداخل العمود الفقري العظمي. تظهر **اللوحة C** الخصائص التطورية والسريرية لأنواع الرئيسية لعيوب الأنبوب العصبي. الرسم البياني في المركز هو منظر ظهري للجنين النامي، يظهر أنبوباً عصبياً مغلقاً في المنتصف ولكنه لا يزال مفتوحاً في نهايتيه الجسمية والذيلية. في انعدام الدماغ، قد يكون غياب الدماغ والقبة كلياً أو جزئياً. يتميز انشقاق القحف والسيء بانعدام الدماغ مصحوباً بخلل عظمي متواصل في العمود الفقري وتعرّض الأنسجة العصبية. في الشوك المشقوق المفتوح، يتصاحب العيب العظمي في الأقواس الفقارية الخلفية بانفتاق للأنسجة العصبية والسحايا ولا يغطيها الجلد. في القيلة الدماغية، ينفثق الدماغ والسحايا من خلال عيب في القبة. في

الشوك المشقوق المغلق، وعلى خلاف الشوك المشقوق المفتوح، يكون العيب العظمي للأقواس الفقرية الخلفية والسحايا والأنسجة العصبية المنفتحة، مغطى بالجلد.

٥- الخصائص السريرية لعيوب الأنبوب العصبي

يتم تقسيم NTDs بشكل كلاسيكي إلى [14]:

١ - عيوب أنبوب عصبي مفتوحة مثل:

- انشقاق القحف والسياساء (craniorachischisis)
- اختراج الدماغ - انعدام الدماغ (exencephaly - anencephaly)
- القيلة السحائية النخاعية (myelomeningocele)

٢ - عيوب أنبوب عصبي مغلقة مثل:

- القيلة الدماغية (encephalocele)
- القيلة السحائية (meningocele)
- الشوك المشقوق الخفي (spina bifida occulta)

بشكل عام، تتميز عيوب الأنبوب العصبي المفتوحة بتبارز خارجي و/أو تعرض للنسيج العصبي.

تملك عيوب الأنبوب العصبي المغلقة غطاء ظهاري (سماكة جلدية كاملة أو جزئية) دون تعرض النسيج العصبي [14].

من الناحية الكيميائية الحيوية، أثناء الحمل، يمكن الكشف عن عيوب الأنبوب العصبي المفتوحة بسبب المستويات المرتفعة من البروتين الجنيني - ألفا (AFP) وأستيل كولين إستيراز في السائل الأمنيوسي، في حين تكون مستويات AFP وأستيل كولين إستيراز طبيعية في عيوب الأنبوب العصبي المغلقة.

من الناحية السريرية، تميل العيوب المفتوحة لإعطاء نتائج عصبية وظيفية أسوأ عند الأطفال، مقارنة بالعيوب المغلقة.

٦- عيوب الأنبوب العصبي المفتوحة (Opened NTDs)

٦-١ - انشقاق القحف والسياساء (craniorachischisis):

التعريف:

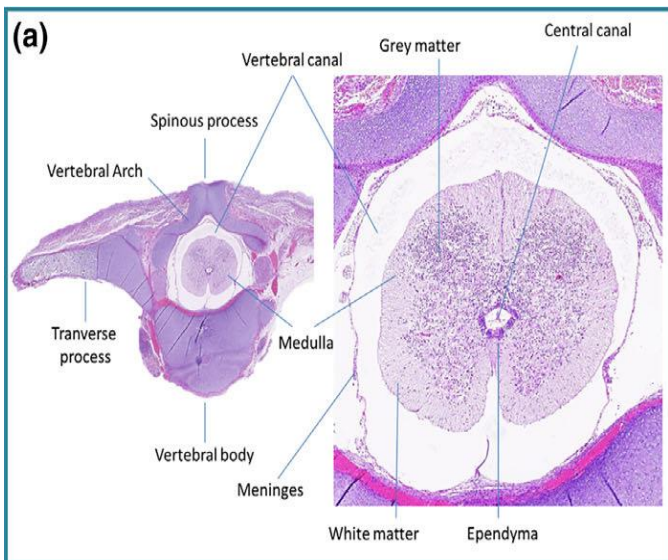
إنَّ انشقاق القحف والسياساء هو عيبٌ ينطوي على كِلِّ من الأجزاء القحفية والنخاعية من الأنبوب العصبي. هو التعبيرُ الأكثرُ شدةً لعيوب الأنبوب العصبي المفتوحة.

الوبائيات:

تشوّه خلقيٌّ نادرٌ جداً في الجهاز العصبي المركزي والذي لا يُعرَف انتشاره الفعلي. تمَّ الإبلاغ عن معدل انتشار يتراوح ما بين ٠,١ - ٠,٥ لكل ١٠ آلاف ولادة حية من حالات الحمل لمدة ٢٠ أسبوع أو أكثر [15]. تمَّ الإبلاغ عن معدل ١٠,٧ لكل ١٠ آلاف ولادة في شمال الصين، و ٠,٩ لكل ١٠ آلاف ولادة في جنوب الصين [16].

الخلل المورفولوجي العياني :

يكونُ الأنبوب العصبي مفتوحاً من الدماغ المتوسط إلى العمود الفقري. ينتج عن العيب في كِلِّ من الجمجمة والقوس الفقري انعدام دماغ وشوك مشقوق مفتوح (الشكل ٢). تُظهرُ الأجنة غياباً لقمة الجمجمة، مع امتداد العيب بدرجاتٍ مختلفةٍ إلى الفقرات. قد تكون الرقبة قصيرةً أو غائبةً، قد تكون تشوهات الوجه موجودةً وتشمل الأنف العريض والأذنين المنخفضتين والمطويتين. عادة ما يكون الدماغ الانتهائي، الدماغ الخلفي، ونسيج النخاع الشوكي مكشوفةً خارجياً.



الشكل (٢): (a) مقطع عرضي لفقرة الجنين الطبيعية مع مقطع نموذجي للحبل الشوكي.

(b) انشقاق القحف والسياساء، يُلاحظ عدم وجود قمة الجمجمة وامتداد العيب إلى القوس الفقري في المنطقة الظهرية العلوية، مما ينجم عنه انعدام الدماغ وشوك مشقوق مفتوح

نسيجياً:

في هذه الحالات، يكون كلُّ من الدماغ والنخاع الشوكي معرّضين للبيئة داخل الأمنيوسية ما يؤدي إلى تدمير الأنسجة العصبية بسبب السمية الكامنة للسائل الأمنيوسي. يمكن كشف نفس الخصائص النسيجية لانعدام الدماغ والقليلة السحائية النخاعية في هذه العينات.

التشخيص قبل الولادة :

يمكن كشف غياب قمة الجمجمة والعيب في العمود الفقري بالأمواج فوق الصوتية. تُشاهد كتلة دماغية غير منظّمة، كذلك يمكن ملاحظة فرط بسط رقبتي. يشمل التشخيص التفريقي : الأورام القفوية (مثل الأورام المسخية والأورام الوعائية اللمفية)، متلازمة Klippel – Feil (مرض سببه فشل تجزئة الفقرات العنقية أثناء نمو الجنين المبكر) ومتلازمة Jarcho–Levin ، والمعروفة أيضاً باسم خلل التعظم الفقاري الضلعي، وهي اضطراب وراثي جسمي متنحي يتميز بجذع قصير، وضعية تشنّج ظهري للرأس، رقبة قصيرة، صدر برميلي الشكل، فقرات متعددة على شكل إسفين، الشوك المشقوق، وتشوهات الأضلاع [17].

الإنذار:

إن انشقاق القحف والسياساء هو حالة قاتلة: لا يوجد تدخل علاجي أو جراحي، ووفاة الوليد لا مفرّ منها.

٦-٢ - انعدام الدماغ (Anencephaly):

تعريف

عندما يكون العيب الرئيسي هو الفشل في الإغلاق فقط للجزء القحفي من الأنبوب العصبي، يشار إلى العيب باسم اختراج الدماغ (exencephaly). عندما يحدث تنكس للأنسجة الدماغية العصبية بسبب التعرّض المدمر للدماغ إلى البيئة داخل الأمنيوسية يتحوّل اختراج الدماغ (exencephaly) إلى انعدام الدماغ (anencephaly) [18].

الوبائيات:

يقدّر مركز السيطرة على الأمراض والوقاية منها أنّه في كل عام، تصاب ٣ حالات حمل من كل ١٠ آلاف ولادة في الولايات المتحدة بانعدام الدماغ.

الخلل الموفولوجي العياني:

انعدام الدماغ هو عيب يحدث فيه غيابٌ للبنى المشتقة من الدماغ الأمامي والجمجمة. تكونُ القبة (calvarium) غائبة بشكل عام، تبدو العظام الجدارية، الجبهية، وقشور العظام الصدغية والقذالية على أنها فتات. تكونُ قاعدة الجمجمة طبيعية تقريباً، ولكنه سميكة ومسطحة [18]. تبدو عظام الوجه طبيعية، (الشكل ٣)، على الرغم من أن العين في كثير من الأحيان تبدو بارزة بسبب ضخالة الحجاج والجبهة غائبة أو مختصرة. علاوة على ذلك، تم الإبلاغ عن تشوهات

أخرى في الوجه مثل جسر الأنف المسطح والأذنين المنخفضتين [19] .

التشخيص قبل الولادة:

يعتمد التشخيص في المقام الأول على عدم وجود الدماغ والقبة (calvarium) طبيعي التشكل فوق الخط الحجاجي [20]. يمكن كشف المنطقة الدماغية الوعائية كأنسجة صدوية متقلبة. في كثير من الأحيان يكون موه السلي (polyhydramnios) موجوداً. قد يشمل التشخيص التفريقي بين انعدام الدماغ والأسباب الأخرى لغياب قبة الجمجمة حالات تخرب الرأس المتعلقة بالشرائط الأمنيوسية [19]. إنَّ هذا التمييز مهم جداً لإرشاد العائلات، لأن تخرب الرأس المتعلق بالشرائط الأمنيوسية يمثل حدثاً متقطعاً مع خطرٍ منخفضٍ للنكس، في حين يزيدُ وجود انعدام الدماغ من خطر حدوث عيوب الأنبوب العصبي الأخرى في أيِّ حملٍ لاحقٍ. يعتمد التشخيص التفريقي بين هذين المرضين على وجود أو غياب التشوهات الأخرى، حيث أنه لا تترافق حالات انعدام الدماغ مع تشوهات مرافقة. علاوة على ذلك، يكون تخرب الرأس المتعلق بالشرائط الأمنيوسية غير متناظرٍ، بينما في حالة انعدام الدماغ يكون متناظراً [20].

الإنذار:

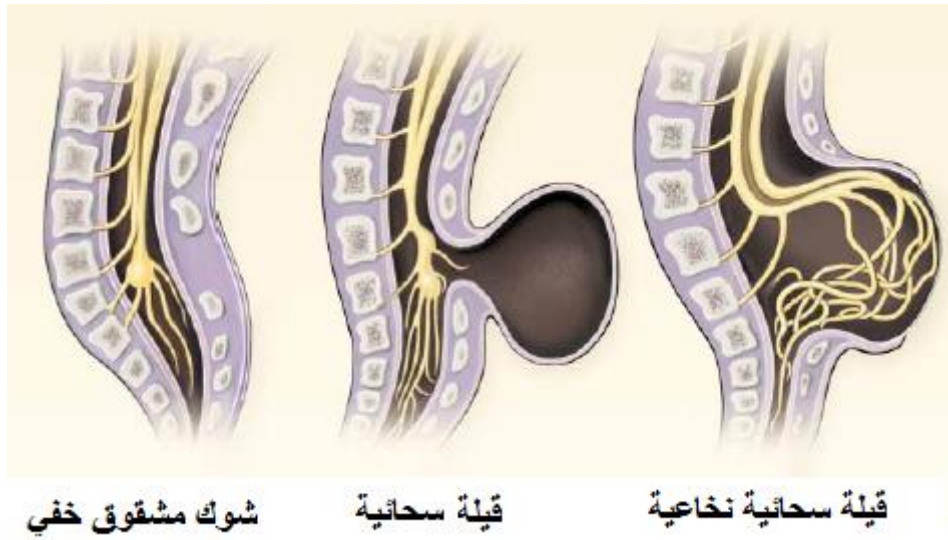
انعدام الدماغ هو حالة قاتلة. إنَّ كشف انعدام الدماغ خلال الحمل المبكر يتبعه عموماً إنهاء الحمل بشكل قانوني. في حالات الحمل التي تستمر حتى تمام الحمل، يموت معظم الأطفال حديثي الولادة المصابين بهذه الحالة خلال اليوم الأول أو اليومين التاليين للولادة [19].



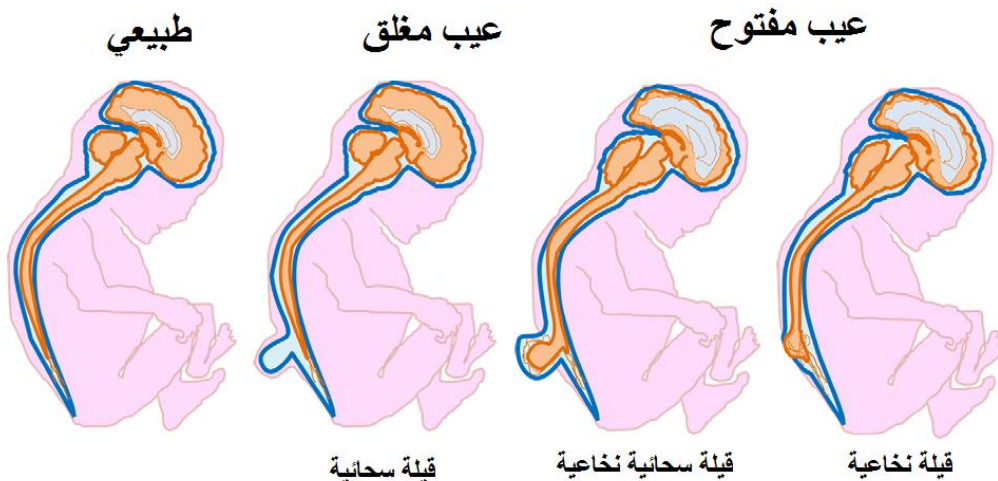
الشكل (٣): عينة تشريح جثة طفل مصاب بانعدام الدماغ. تكشف هذه الصورة أيضاً عن عدم وجود القبة (calvaria) والعناصر العظمية الخلفية للقناة الرقبية، بالإضافة إلى نقص في الدماغ المقدم (prosencephalon).

٦-٣- القيلة السحائية النخاعية (Myelomeningocele):

تعريف: في القيلة السحائية النخاعية، يشمل العيب التطوري الفشل في إغلاق الجزء الشوكي الخلفي من الأنبوب العصبي. في كثير من الأحيان، يكون الجزء القطني هو المنطقة التي تفشل في الاندماج. في هذا العيب، ينفثق الكيس السحائي من خلال عيب عظمي في القوس الفقري (الشكل ٤). في بعض الحالات، يُعرّف العيب المفتوح الواضح الذي يُصيب النخاع الشوكي، ولكن بدون كيس سحائي بارز، على أنه قيلة نخاعية (Myelocele). لذلك، فإن القيلة النخاعية هي من عيوب الأنبوب العصبي المفتوحة بدون مكون كيس (الشكل ٥).



الشكل (٤): شكل ترسمي لمقطع جانبي يظهر ثلاثة أنواع من الشوك المشقوق



الشكل (٥): شكل ترسمي لبعض عيوب الأنبوب العصبي، مع الشكل الطبيعي

الوبائيات: إنّ القيلة السحائية النخاعية هي الشكل الأكثر شيوعاً للشوك المشقوق لدى البشر، يقدرُ مركز السيطرة على الأمراض والوقاية منها معدل حدوث ١,٨ لكل ١٠ آلاف ولادة حية في الولايات المتحدة.

سريراً:

يكون تشخيص القيلة السحائية واضحاً عند الولادة، وتكون الإصابة في العمود الفقري على مستوى الفقرات القطنية في حوالي ٨٠% من الحالات لكن يمكن أن تحدث الإصابة في أي مكان على طول العمود الفقري، يمكن أن تمتد الإصابة على أكثر من منطقة كالقيلات القطنية الظهرية والقطنية العجزية (وهي آخر جزء ينغلق من الأنبوب العصبي). يمكن أن يتباين حجم وشكل الآفة بشكل كبير وقد يشمل تصريف السائل الدماغي الشوكي. تظهر الأنسجة العصبية شفافة من خلال الكيس السحائي البارز واللوحاء العصبية، وهي جزء من الأنسجة العصبية الجنينية المسطحة وغير المتعصبة (nonneurulated)، تظهر خارجياً وتبرز فوق سطح الجلد (الشكل ٦). في حالة القيلة النخاعية، تكون الكتلة الكيسية غائبة ويمكن كشف النسيج العصبي بوضوح عبر الانشقاق في العمود الفقري [21].



الشكل (٦): حديث ولادة مع قيلة سحائية نخاعية قطنية بمستوى عصبي L5 . يُلاحظ الكيس الشفاف المليء بالسائل الدماغي الشوكي والحاوي على أوعية هشة في غشاءه. يُلاحظ أيضاً اللوحاء العصبية (placode) الملتصقة على السطح الظهري للكيس

الأذية العصبية:

تعتمد درجة الأذية العصبية على مستوى الآفة. فالآفة المتوسطة في المنطقة العجزية السفلية تسبب عدم استمساك معوي ومثاني مترافق مع خدر في المنطقة العجانية. قد يحافظ الحبل الشوكي القاصي نسبة للآفة على جزء من وظيفته لكن تكون السبل العصبية الواردة للدماغ معطلة. في هذه الحالة قد تبقى المنعكسات الوترية مجاوبة وكذلك الاستجابة الانعكاسية لحس الألم لكن يكون التحكم الإرادي بالحركات وإدراك الإحساسات المختلفة غائباً.

استسقاء الرأس:

معظم المرضى المصابين بقليلة سحائية نخاعية لديهم استسقاء رأس والآلية هي انسداد مخرج البطين الرابع أو جريان السائل الدماغي الشوكي عبر الحفرة الخلفية بسبب تشوه كيارى أو وجود تضيق مرافق في المسال. يعتمد احتمال حدوث الاستسقاء على موقع القيلة بشكل رئيسي حيث يحدث بنسبة ٩٠% تقريباً في الآفات القطنية والظهرية القطنية والقطنية العجزية بينما تبلغ هذه النسبة حوالي ٦٠% في المرضى المصابين بقليلات قفوية ظهرية أو عجزية. يكون توسع البطينات شائعاً عند الولادة لكن دون زيادة في محيط الرأس أو علامات لفرط التوتر داخل القحف. يتطور استسقاء الرأس عادة خلال فترة الوليد. الإصلاح جراحي للقليلة بسبب تجمع السائل الدماغي الشوكي الزائد والذي كان متحجراً في كيس القيلة أو يتسرب من القيلة قبل إصلاحها ومعظم هؤلاء المرضى يحتاجون لإجراء تحويلة دماغية [22].

تشوه كيارى [22]:

هو تشوه في الدماغ الخلفي يحدث عند معظم المرضى المصابين بقليلات سحائية نخاعية ظهرية قطنية أو قطنية عجزية. وهو السبب الأولي لحدوث استسقاء الرأس لديهم. تشمل المكونات الرئيسية لهذا التشوه:

- انزياح سفلي للبصلة والبطين الرابع على شكل نمو أعلى القناة الرقبية.
 - تطاول مع ترقق الجزء العلوي من البصلة والجزء السفلي من الجسر مع بقاء الانحناء الجنيني لهذه التراكيب.
 - انزياح سفلي للجزء السفلي من المخيم عبر الثقبة الكبرى في الجزء العلوي من القناة الرقبية.
 - تشوه عظمي في الثقبة الكبرى، العظم القفوي والفقرات الرقبية العلوية.
- قد يحدث خلل في وظيفة جذع الدماغ بسبب تشوه كيارى ويؤدي هذا لحدوث اضطرابات في البلع وربة في الصوت بسبب شلل الحبال الصوتية، وقد يحدث حول وضعف وجهي ونوب توقف تنفس.

تشوهات الجملة العصبية المركزية المترافقة مع القيلة السحائية النخاعية:

يلخصها الجدول (١).

الجدول (١): أهم تشوهات الجملة العصبية المركزية المترافقة مع القيلة السحائية النخاعية	
التشوه العصبي	النسبة المئوية
تشوه كيارى II	٩٠%
استسقاء الرأس	٩٠%
تشوهات البطينات الدماغية	٩٠%
تكهف النخاع	٨٨%
تشوهات جذع الدماغ	٧٥%
صغر التلافيف المخية	٣٠-١٥%
غياب الجسم الثفني	١٢%

الجنف:

يحدث عند معظم الأطفال المصابين بقبيلات سحائية متوضعة فوق مستوى الفقرة القطنية الثانية L2 بينما يكون هذا الاختلاط غير شائع في الآفات المتوضعة أسفل الفقرة العجزية الأولى S1 .

الإنذار

يعتمد إنذار المرضى المصابين بالقبيلات السحائية النخاعية على درجة العناية المقدمة لهم، مستوى توضع الآفة، درجة الأذية العصبية، وجود استسقاء الرأس أو تشوهات أخرى في الجملة العصبية المركزية.

العلاج [23] [24] [25]

يجب أن يشترك في معالجة هذه الآفات فريق متعدد الاختصاصات مثل الجراحة العصبية، العظمية، البولية، خبرة في التطور عند الأطفال والمعالجة الفيزيائية وإعادة التأهيل، كما يمكن مشاركة متخصصين في التغذية وعمال اجتماعيين وأخصائيين في علم النفس. يعمل هذا الفريق من الأخصائيين سوية لتقييم ومعالجة هؤلاء المرضى ومتابعة تطوّرهم المستقبلي.

عندما يتم تشخيص القيلة السحائية أثناء الحمل يجب أن تتم الولادة في المستشفى مع وجود طاقم خبير في التدبير ما بعد الولادة لمثل هذه الحالات. قد تستطب الولادة المبكرة في حال وجود زيادة سريعة في حجم البطينات عند الجنين مع وجود دليل على نضج الرئتين وإلا تفضل الولادة عند تمام الحمل. تستطب الولادة القيصرية في حال المجيء المعترض أما بالنسبة للمجيء القمي فلا يوجد دراسات حالياً تفضل الولادة القيصرية على الولادة بالطريق الطبيعي وما يزال هذا الموضوع مثال جدل حتى الآن، لكن معظم المراكز تفضل الولادة القيصرية في هذه الحالات لأن المعلومات المتوافرة حول طريقة الولادة الأمثل غير كافية حتى الآن، ويعتبر قرار الولادة القيصرية قراراً خاصاً بكل حالة على حدة، ويجب إجراء دراسات أوسع حول فوائد ومساوئ المخاض والولادة الطبيعية وتأثيرها على الوظيفة العصبية العضلية للطفل مستقبلاً.

يجب أن يتم إغلاق الآفة (القيلة السحائية) خلال أول ٢٤-٤٨ ساعة بعد الولادة لأن هذا ينقص نسبة حدوث إنتانات الجملة العصبية المركزية. كذلك المعالجة الوقائية بالصادات الحيوية واسعة الطيف ريثما يتم إغلاق الجراحي للآفة ينقص أيضاً من نسبة حدوث الإنتان.

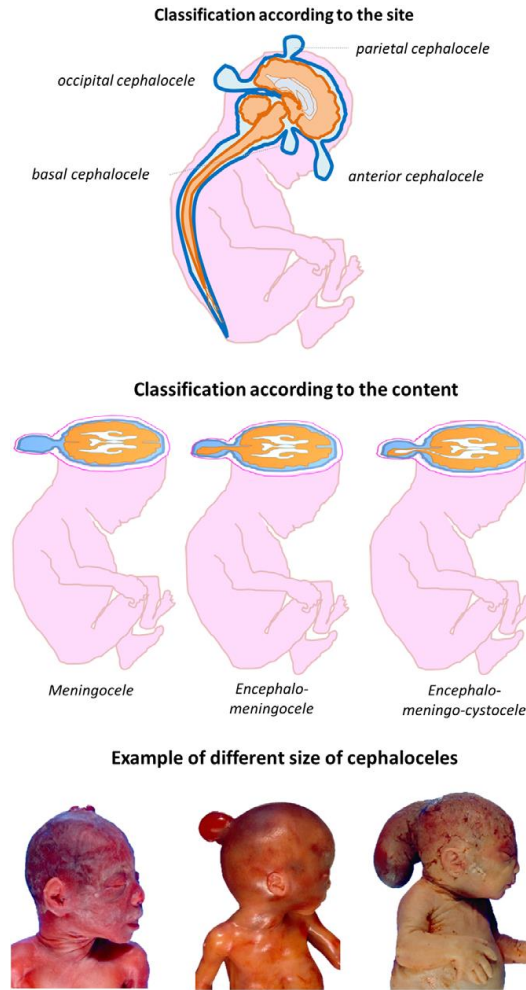
يجب تقييم حجم البطينات مباشرة بعد الولادة بواسطة الإيكو، الطبقي المحوري، الرنين المغناطيسي للدماغ. كما يجب مراقبة حجم البطينات بالتصوير الشعاعي العصبي دورياً لتحديد تطور استسقاء الرأس، وفي هذه الحالة يجب معالجة الاستسقاء بإجراء شنت دماغي بريتواني. وعند بعض الأطفال يمكن إصلاح القيلة السحائية وتركيب شنت في وقت واحد حيث وجد في بعض الدراسات الراجعة أن نسبة تكرار أو حدوث التهاب سحايا، سوء عمل الشنت أو تطور أعراض تشوه كباري كانت متماثلة تقريباً بين المرضى الذين أجري لهم إصلاح للقيلة مع شنت في نفس الوقت والمرضى الذين أجري لهم الإصلاح والشنت بشكل متتابع كما لوحظ أن تسرب السائل الدماغي الشوكي CSF من الجرح وفترة المكوث في المشفى كانت أقل عند المرضى المجرى لهم هذه العمليات في نفس الوقت.

٧- عيوب الأنبوب العصبي المغلقة (Closed NTDs)

٧-١ - القيلة الدماغية (Encephalocele):

التعريف:

القيلة الدماغية هي انفتاق على شكل تبارز كيسي للدماغ و/أو السحايا من خلال فتحة في الجمجمة. وفقاً لنوع الأنسجة المشاركة في الفتق، تصنف القيلات الدماغية إلى قيلات سحائية (meningocele) (انفتاق السحايا)، قيلات دماغية سحائية (encephalomeningocele) (انفتاق السحايا والدماغ)، والقيلات الدماغية السحائية الكيسية (encephalomeningocystocele) (انفتاق السحايا، الدماغ والبطين) (الشكل ٧) [26].



الشكل (٧) : نوع وموقع القيلة الدماغية. تُظهر اللوحة العلوية شكلاً تخطيطياً يمثل التوضع المحتمل للقيلة الدماغية. تظهر اللوحة في الوسط شكلاً تخطيطياً لأنواع المختلفة للقيلة الدماغية

المصنفة وفقاً لمحتوى الكتلة المنفتقة. تظهر اللوحة السفلية مظهراً عيانياً للأجنة البشرية مع قيلة دماغية

الوبائيات:

يقدّر مركز السيطرة على الأمراض والوقاية منها أنه في كل عام، يصاب حوالي ١ من كل ١٠ آلاف ولادة بقيلة دماغية في الولايات المتحدة.

الخلل الموفولوجي العياني:

يمكن أن تحدث القيلات الدماغية في أي جزء من قبة الجمجمة. تعبر الكتلة الكيسية عبر شق في قشرة القبة وتشمل حوالي ٩٠% من الحالات الخط المتوسط. وفقاً لموقع الانفتاق، تصنف القيلات الدماغية على أنها:

- أمامية، مع وجود آفة بين اليافوخ والجانب الأمامي للعظم الغربالي.
- جدارية، تقع الآفة بين اليافوخ والدرز اللامي.
- قذالية، تقع الآفة بين الدرز اللامي والثقب الكبرى. هذا الموقع هو الأكثر شيوعاً، حيث يشمل ما يقرب من ٧٥% من كل القيلات الدماغية.

يتم تصنيف القيلات الدماغية الأمامية إلى فئات فرعية أخرى وفقاً لتوضع الآفة مثل: جبهية، هامشية، وقاعدية. تكون القيلات الدماغية الجبهية آفات خارجية وتسبب تشوهات قحفية وجهية وعادة ما تكون موجودة قرب جذار الأنف. القيلات الدماغية القاعدية هي آفات داخلية تحدث داخل الأنف، البلعوم، أو الحجاج. تصنف عادة إلى ثلاثة أنواع: وتدنية – حجاجية، وتدنية – فكية ، ووتدية – بلعومية [26].

قد تحدث القيلات الدماغية القذالية بالترافق مع تشوه كيارى من النمط III. يتميز تشوه كيارى من النمط III يتميز بقيلات دماغية قذالية و/أو رقبية عالية مترافقة بانزياح ذيلي لجذع الدماغ السفلي إلى القناة الشوكية وانفتاق في الأنسجة المخيخية إلى الكيس المنفتق.

الجانب العياني للقيلة الدماغية هو عقدة مدوّرة، لينة، وقابلة للانضغاط متوضّعة تحت فروة الرأس [27]. قد تظهر الكتلة صلبة أو كيسية حسب محتوى الانفتاق، ويغطيها بشكل عام حاصّة جلدية والتي يمكن أن يحيط بها حلقة من الشعر تسمى "علامة طوق الشعر" [27]، على الرغم من أن فرط الأشعار فوق الآفة قد يكون موجوداً في بعض الأحيان [28]. في بعض الأحيان يبدو سطح القيلة دماغية مزرقة، شفافاً أو لمّاعاً، ويمكن كشف التشوهات الوعائية الشعرية [28].

نتيجة للاتصال المحتمل مع داخل الجمجمة، تعدل القيلات الدماغية أبعادها (تكبير/تصغر) مع تعديل الضغط داخل القحف: حيث يزداد حجم القيلات الدماغية بزيادة الضغط كما هو الحال أثناء مناورة فالسالفما بما في ذلك البكاء والمص [28].

التشخيص قبل الولادة:

يمكن كشف الكيس المتبارز خلال العيب العظمي بالأمواج فوق الصوتية. قد تشمل التشوهات الدماغية المرافقة تضخم البطينات الدماغية وصغر الرأس [29]. في حالة تشوه كياربي من النمط III، يمكن ملاحظة التبارز من خلال عيب في القشرة القذالية و/أو قوس الفقرات الرقبية الأولى، مترافق مع حفرة قحفية خلفية صغيرة مع ارتكاز خيمي المنخفض وإنفتاح المخيخ إلى العيب واستسقاء الرأس [30].

في ظل عدم تحديد عيب في الجمجمة، يشمل التشخيص التفريقي مجموعة واسعة من كتلة الوجه القحفية، وفقاً لموقع الآفة، مثل الورم المسخي، الورم الوعائي اللمفي، الورم الدموي، كيسة القناة الأنفية الدمعية، الدبق العصبي المتغاير (neuroglia heterotopia)، والورم الشحمي [29].

الإنذار:

تعتمد الخصائص السريرية على تموضع ومحتوى الكتلة المنفتحة. كلما كان الموقع أكثر باتجاه الجزء المنقاري، كان الإنذار أفضل [31]. علاوة على ذلك، تؤثر إصابة الدماغ الكامنة واستسقاء الرأس على الإنذار. في الحالات ذات التأثيرات الميكانيكية للتشوه وسحب جذع الدماغ إلى الانفتاح، يمكن أن تحدث درجات مختلفة من التأخر في النمو، الصرع، وسوء الوظيفة الحسية والحركية [27]. يتطلب علاج القيلات الدماغية التصحيح الجراحي.

٧-٢ - القيلة السحائية (Meningocele):

التعريف:

على الرغم من أنها من الناحية العيانية تشبه القيلة السحائية النخاعية (الشكل ٤ و ٥)، فإن القيلة السحائية هي شوك مشقوق مغلق، قابلة للمقارنة بالقيلة الدماغية، حيث يتكون العيب من انفتاق السحايا عبر العمود الفقري.

على الرغم من انفتاق السحايا من خلال العيب في قوس الفقرات، يبقى النخاع الشوكي داخل القناة الفقرية الشوكية [32].

الوبائيات:

إن الحدوث الفعلي للقيلات السحائية غير معروف.

الخلل الموفولوجي العياني:

في القيلة السحائية، تنفتق الجافية والغشاء العنكبوتي من خلال عيب القوس الفقري في حين يبقى النخاع الشوكي يبقى في موضعه الطبيعي في القناة الشوكية. تتغطى كتلة الفتق بجلد يتميز ببشرة ضامرة بدون زوائد جلدية [18]. في بعض الأحيان قد يبدي الجلد درجة مختلفة من خلل التنسج [32]. يمكن تحريك الآفة بدرجات متفاوتة وهي قابلة للانضغاط بسهولة وبصفة عامة يمرّ الضوء عبرها بشكل جيد.

نسيجياً:

يمكن كشف تبارز مستمر في أنسجة البشرة. تتكون الكتلة البارزة من سحايا سميكة للغاية وعادة ما تحتوي على أنسجة لحمية (stromal) وعائية. بشكل عام، لا يبدي سطح الكتلة المنفتقة زوائد جلدية.

التشخيص قبل الولادة:

يمكن بالأمواج فوق الصوتية رؤية خلل في العمود الفقري مع كتلة كيسية مرافقة. تشبه خصائص الكتلة الكيسية تلك الموجودة في القيلة السحائية النخاعية، على الرغم من أنها تنقر إلى الحاجز في الكتلة المنفتقة، وتشريح الجمجمة غير ملحوظ [33].

الإنذار:

بشكل عام، تملك حالات القيلة السحائية فحصاً عصبياً طبيعياً دون تشوه في وظائف الأطراف السفلية أو ضعف في المعصرات [32]. علاج القيلة السحائية هو التصحيح الجراحي.

٣-٧- الشوك المشقوق الخفي (Spina bifida occulta):

التعريف:

يُمثِّلُ الشوك المشقوق الخفي طيفاً من تشوّهات النخاع الشوكي التي تُعزى إلى التطور الشاذ لبرعم الذيل الجنيني. يشملُ العيب المناطق القطنية السفلية والعجزية، ويؤدي إلى عيوبٍ مغلقةٍ مع أقواسٍ فقريةٍ غير مكتملةٍ (الشكل ٤). غالباً ما يترافق الشوك المشقوق الخفي مع عيوبٍ هيكليةٍ أخرى بما في ذلك عدم التخلق العجزي.

الوبائيات:

إن الحدوث الفعلي للشوك المشقوق الخفي غيرٌ معروفٍ.

الخلل المورفولوجي العياني:

قد تكون الوصمات (stigmata) الجلدية للجزء السفلي من الظهر هي العلامات الوحيدة للشوك المشقوق الخفي. تشملُ العلامات الجلدية الوحمات، الكتل، منطقة نقص تصبُّغ، أورام شحمية تحت الجلد، أورام وعائية شعرية، لِمَاتٌ شعريّة، والمسالك الجيبية الجلدية [34]. قد يتمُّ الكشف عن تشوّهات هيكلية مثل الشق الأولي غير المتناظر والجنف وعدم التناسق في طول الساقين.

التشخيص قبل الولادة:

لا يمكن الكشف عن موجوداتٍ قحفيةٍ ثانويةٍ وبالتالي من الصعوبة بمكانٍ التشخيصُ قبل الولادة ويشكل ذلك تحدياً في مثل هذه الحالات [35]. إنَّ أكثر أشكال عيوب العمود الفقري المغلقة التي يمكن كشفها أثناء الحياة الرحمية هو النمط المترافق مع ورم شحمي (lipoma) داخل الجافية. قد تؤثر على حساسية التشخيص التفريقي والقدرة على التحديد الدقيق أثناء التشخيص قبل الولادة: أثناء الحياة الرحمية، تملك القيلات السحائية والأورام الشحمية مظهراً متشابهاً للغاية وقد يكون من الصعب للغاية أو من المستحيل تفريقهما [36]. في الواقع، تظهر الأورام الشحمية بالأمواج فوق الصوتية عادةً على شكل كتل صدويةٍ مثل القيلات السحائية [33]. بعد الولادة، يمكن استخدام الأمواج فوق الصوتية عالية الدقة حتى الشهر السادس من العمر، قبل تعظُّم الجسم الفقري ولكن الحساسية منخفضة، خاصة في حالات الكتلة تحت الجلد [28]. إنَّ تقنية التشخيص الأكثر ملاءمةً هي الرنين المغناطيسي، ولكن هذا الإجراء محدودٌ بكلفته المرتفعة، توافره، وضرورة التخدير للعديد من الأطفال.

الإنذار:

تمثِّلُ هذه المجموعة من العيوب شكل أقل شدةً من التشوّه: في كثيرٍ من الأحيان، قد يتمُّ الكشف عن هذه المشكلة فقط في وقت لاحقٍ من الحياة، نظراً لعدم إصابة الأعصاب والنخاع الشوكي وبالتالي لا ينتج عنها إعاقات.

في حالات أخرى، قد تحدث تشوّهات النخاع الشوكي وتشمل موه النخاع (hydromyelia) (فرط توسع القناة المركزية)، ازدواج النخاع (diplomelia) (تضاعف طولاني للنخاع الشوكي)، تضاعف النخاع (diastematomyelia) (انقسام طولاني للنخاع الشوكي)، وربط النهاية السفلية من النخاع [18].

تبدأ الأعراض العصبية عندما تحدث أذية و/أو سحب للنخاع الشوكي. أثناء الحياة داخل الرحم ينمو النخاع الشوكي بشكلٍ أبطأ من العمود الفقري. يصل النخاع الشوكي الذيلي (يسمى أيضاً المخروط النخاعي conus medullaris) إلى مستوى الطبعي فقط بعد الولادة، وقد تبدأ الأعراض خلال الحياة خارج الرحم عند أذية النخاع [34].

في بعض الأحيان يحدث هذا في مرحلة الطفولة، وأحياناً أخرى يحدث في وقتٍ لاحقٍ من الحياة، في حالة سماكة الخيط الانتهائي (filum terminale) (زيادة التليف مما يؤدي إلى فقدان تدريجي للمرونة)، زيادة النشاط البدني، تطوّر تضيق شوكي أو حدوث رضّ قطني.

إنّ التدخّل الجراحي العصبي هو العلاج المفضل في حالات المرضى الذين يعانون من التدهور العصبي.

٨ - التحليل الجيني المورثي في عيوب الانبواب العصبي:

يصنف NTDs على انه مرض جيني متعدد العوامل متعدد المورثات وانه عبارة عن تشارك بين عوامل بيئية ومورثات متعددة لم يتم تحديدها حتى الان بشكل واضح.

وافضل دراسة تمت على المورثات لمسؤولة عن NTDs هي طفرة ال (MTHFR) وهي المسؤولة عن تزويد الامر ب تصنيع بروتين يتضمن معالجة واستقلاب حمض الفوليك في الجسم (VITAMINE B9)

حيث ان نقص او عوز هذا الفيتامين يترافق مع ارتفاع نسبة خطورة الاصابة بعيوب الانبواب العصبي.

وهناك حالياً دراسات حديثة تعمل على جينات استقلاب الطاقة (UCP2) وايضا على جينات استقلاب فيتامين B (TRANSCOALBUMIN).

بكل الاحوال لا يوجد جين واضح محدد ظهر انه يلعب دور اساسي واضح في هذه الحالة.

ثانياً – الدراسة العمليّة

خلفية البحث وأهميته:

تعتبر تشوهات الجملة العصبية المركزية ثاني أشيع التشوهات الخلقية بعد آفات القلب الولادية. تحدث تشوهات الدماغ والنخاع الشوكي باكراً خلال الحياة الجنينية كتعبير شاذٍ لطفرةٍ أو مجموعةٍ من الطفرات المورثية غير المحددة بشكلٍ واضحٍ حتى الآن. إنّ السبب الحقيقي لعيوب الأنبوب العصبي (NTDs) غيرٌ معروفٍ. يمكن لهذه العيوب أن تحدث كجزءٍ من متلازمةٍ أو تشوهٍ صبغيٍ أو كنتيجةٍ للتعرض لعاملٍ بيئيٍّ معينٍ ومن العوامل المحتملة: الموقع الجغرافي، عوز حمض الفوليك، التدخين، الداء السكري لدى الأم، تناول الكحول، الحالة الاقتصادية والاجتماعية. تمّ اقتراح العامل الوراثي كعاملٍ مشاركٍ في حدوث عيوب الأنبوب العصبي بسبب ملاحظة ارتفاع معدل حدوث عيوب الأنبوب العصبي عند التوائم وحيدة الببضة وعند الأخوة وكذلك عند الإناث أكثر من الذكور. تبلغ خطورة تكرار حدوث عيوب الأنبوب العصبي ١,٥ – ٣ % عند وجود أخ مصاب وترتفع لتصبح ٧,٥ % عند وجود اثنين من الأخوة مصابين. وبالتالي يدعم ذلك ضرورة تقديم استشارة وراثية للأهل. انطلاقاً من أهمية معرفة مدى العلاقة بين المورثات وحدث عيوب الأنبوب العصبي، كانت دراستنا هذه بهدف دراسة الأسباب الوراثية بالإضافة إلى العوامل الأخرى المؤثرة في حدوث NTDs لدى الأطفال المراجعين لمستشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال مرحلة الوليد.

هدف البحث:

دراسة الخصائص الوراثية لمرضى NTDs من خلال تحديد القصة العائلية، ووجود القرابة بين الأبوين. كذلك تحديد الخصائص الديموغرافية والسريرية والمرضية الأخرى لمرضى NTDs مثل:

- تحديد نوع NTDs، العمر الوالدي عند الولادة، بيئة الأهل، تناول الوالدي لحمض الفوليك قبل الولادة، جنس الوليد، عمر المريض عند المراجعة، تشوهات أخرى مرافقة

عينة البحث:

شمل هذا البحث جميع الأطفال المصابين بعيوب الأنبوب العصبي المقبولين ضمن شعبة الخديج والوليد بمستشفى الأطفال الجامعي بدمشق من عمر يوم وحتى ٢٩ يوم ومن محافظات القطر كلها، خلال الفترة الممتدة ما بين ٢٠١٠/١/١ – ٢٠١٥/١٢/٣٠.

معايير الاستبعاد من الدراسة :

- نظراً لأنّ الدراسة تمّت بأثرٍ راجع، فقد تمّ استبعاد الحالات التي لا تتوافر فيها كامل المعلومات المتعلقة بتفاصيل المرض من حيث:
القصة العائلية، وجود القرابة بين الأبوين، العمر الوالدي عند الولادة، بيئة الأهل، تناول الوالدي لحمض الفوليك قبل الولادة، جنس الوليد، عمر المريض عند المراجعة، والتشوهات الأخرى المرافقة

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من ١٢٠ طفل بتشخيص عيوب أنبوب عصبي (NTDs)

مواد وطرق البحث:

- **تصميم البحث:** دراسة حشدية بأثر راجع (retrospective cohort study) لمدة ٦ سنوات من بداية عام ٢٠١٠ حتى نهاية عام ٢٠١٥.
- **مكان البحث:** شعبة الخديج والوليد في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.
- **مدة البحث:** تشرين الأوّل ٢٠١٦ – تشرين الأوّل ٢٠١٧.

تمّت العودة إلى أرشيف وأصابير المرضى المقبولين في شعبة الخديج والوليد بمستشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة الزمنية ما بين ٢٠١٠/١/١ – ٢٠١٥/١٢/٣٠. الذين كان تشخيص القبول هو الإصابة بأحد عيوب الأنبوب العصبي (NTDs).

تم إدخال المرضى الذين حققوا معايير القبول في الدراسة، و أجري هذا البحث في الفترة الممتدة ما بين ٢٠١٦ حتى ٢٠١٧ .

تمّ جمع و توثيق المعلومات المتعلقة بالخصائص الديموغرافية، السريرية و المرضية كما يلي:

- نوع العيب في الأنبوب العصبي المشخص:
- العمر عند قبول المريض في المستشفى: تمّ تقسيم المرضى إلى ٥ مجموعات عمرية وفق ما يلي :
 - أول ٤٨ ساعة
 - $2 < 7$ أيام
 - ٨ – ١٤ يوم
 - ١٥ – ٢١ يوم
 - ٢٢ – ٢٨ يوم
- الجنس
- عمر الأم عند الولادة: تمّ تقسيم المرضى وفقاً لعمر الأم إلى ٣ مجموعات:
 - ١٥ – ١٩ سنة
 - ٢٠ – ٣٤ سنة
 - $35 \leq$ سنة
- بيئة الأهل: تمّ تقسيم المرضى وفقاً لبيئة الأهل إلى مدنية / ريفية.
- القرابة بين الأبوين: تمّ توثيق وجود القرابة بين الأبوين وفي حال وجودها، قمنا بتسجيل درجة القرابة كما يلي:
 - قرابة درجة ثالثة: (أولاد عموم/عمات/أخوال/خاللات)
 - قرابة درجة رابعة: (أقرباء أبعد من الدرجة الثالثة)
 - قرابة بعيدة : (أقرباء أبعد من الدرجة الرابعة)
- القصة العائلية لعيوب الأنبوب العصبي (NTDs): وتمّ اعتبار القصة العائلية إيجابية في حال وجو أخ أصيب بـ NTDs.

- قصّة تلقي الأم أثناء الحمل لحمض الفوليك

- تشخيص المرض أثناء الحمل

- الاضطرابات المرافقة للحمل

- التشوهات المرافقة لعيوب الأنبوب العصبي

تمّ وضع تشخيص عيوب الأنبوب العصبي (NTDs) بناءً على القصة المرضية، الفحص السريري، والتصوير الشعاعي .

الطرق الإحصائية المتبعة :

أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة ٢٠) وكذلك برنامج Excel 2010 . تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من ٠,٠٥ (P value < 0.05) هامة إحصائياً .

الإحصاء الوصفي (Description Statistical) :

- المتغيرات الكيفية : قمنا بالاعتماد على الأرقام ، النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart) .
- المتغيرات الكمية : تم استخدام المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري ، الوسيط و المجال .

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical) :

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية :

- تمّ اختبار الفروق والمقارنة في المتغيرات الكيفية بين المجموعات باستخدام اختبار كاي مربع (Chi – square test) و التعبير عنه ب " X^2 " أو اختبار Fisher exact .

و نعرض فيما يلي نموذجاً للاستمارة التي استُخدمت في جمع بيانات البحث.

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مستشفى الأطفال
استمارة بحث علمي

دراسة الأسباب الوراثية لعيوب الأنبوب العصبي عند الولادة في مشفى الأطفال

د. سناء عليان

الاسم :	العمر :	الجنس :
مكان الإقامة:	رقم الهاتف :	تاريخ القبول:
رقم الإضبارة :		
نوع NTDs :		
عمر الأم عند الولادة:		
بيئة الأهل:		
القربة بين الأبوين:		
القصة العائلية لعيوب الأنبوب العصبي:		
تلقي الأم أثناء الحمل لحمض الفوليك:		
مراقبة الحمل :		
تشخيص المرض أثناء الحمل:		
الاضطرابات المرافقة للحمل:		
التشوهات المرافقة لعيوب الأنبوب العصبي:		

الشكل (٨): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

النتائج

❖ نسبة قبولات NTDs من مجمل القبول العام في شعبة الخديج والوليد خلال سنوات الدراسة.

يوضّح الجدول (٢) نسبة قبولات NTDs من مجمل القبول العام في شعبة الخديج والوليد خلال سنوات الدراسة.

الجدول (٢): نسبة قبولات NTDs من مجمل القبول العام في شعبة الخديج والوليد خلال سنوات الدراسة			
السنة	عدد القبولات في الشعبة	عدد قبولات NTDs	النسبة المئوية
٢٠١٠	١١٢٠	١٩	١,٧%
٢٠١١	١٢١٤	٢٤	١,٩٧%
٢٠١٢	١٣٠٠	٢٢	١,٦٩%
٢٠١٣	١١٦٠	١١	٠,٩٤%
٢٠١٤	١١٤٧	١٨	١,٥٦%
٢٠١٥	١٢٠٢	٢٦	٢,١٦%
المجموع	٧١٤٣	١٢٠	١,٦٨%

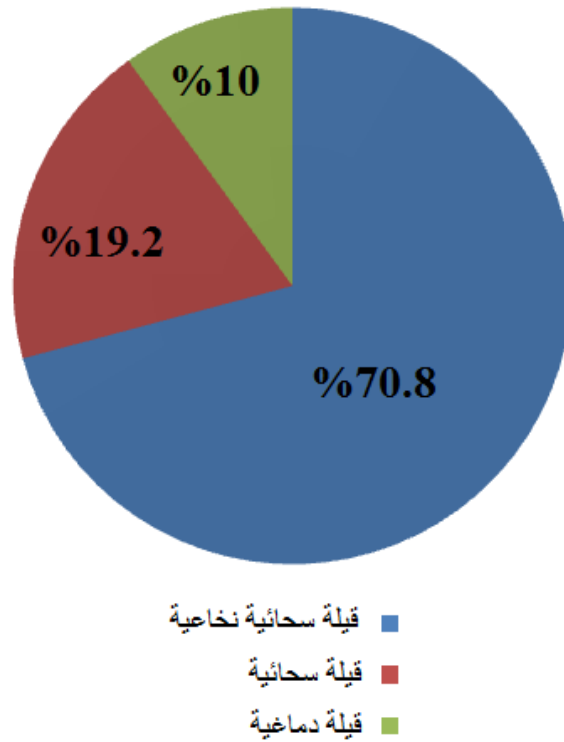
خلال الفترة ما بين ٢٠١٠/١/١ – ٢٠١٥/١٢/٣٠ كانت النسبة المئوية الكلية لقبولات NTDs من مجمل قبولات شعبة الخديج والوليد هي ١,٦٨%.

❖ توزّع المرضى حسب نوع NTDs

يوضّح الجدول (٣) والشكل (٩) توزّع مرضى البحث حسب نوع NTDs.

الجدول (٣): توزّع مرضى البحث حسب نوع عيب الأنبوب العصبي المشخّص		
NTDs	العدد	النسبة المئوية
قيلة سحائية نخاعية	٨٥	٧٠,٨%
قيلة سحائية	٢٣	١٩,٢%
قيلة دماغية	١٢	١٠%

شكلت القيلات السحائية النخاعية (Meningomyelocele) أشيع عيوب الأنبوب العصبي لدى مرضى الدراسة (٧٠,٨%)، تلاها القيلات السحائية (Meningocele) (١٩,٢%)، والقيلات الدماغية (Encephalocele) (١٠%).



الشكل (٩): توزّع مرضى البحث حسب نوع NTDs المشخّص

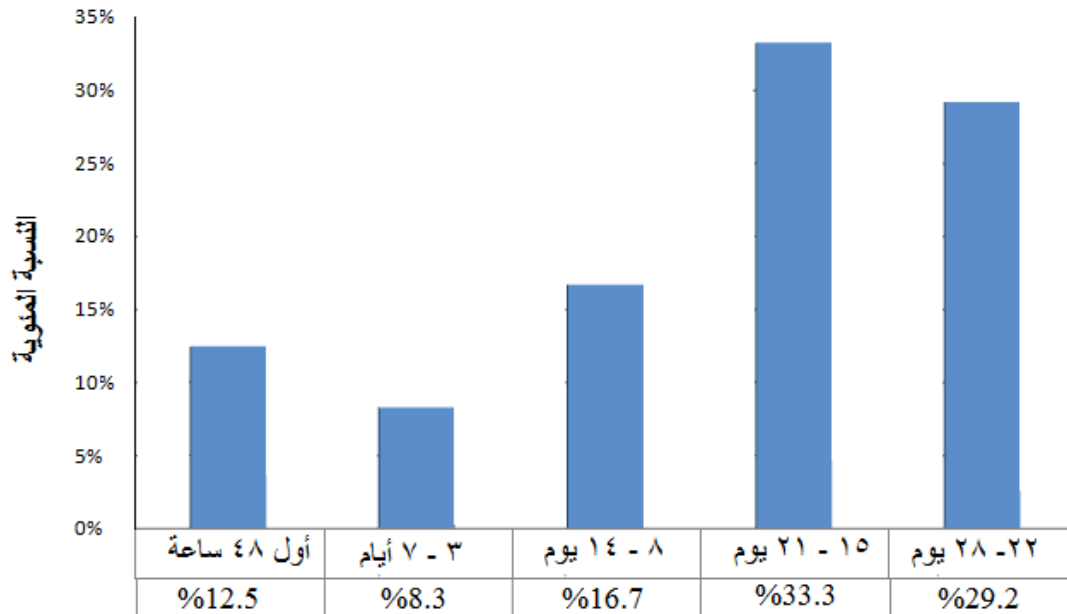
❖ التوزع حسب عمر المرضى عند القبول

بلغ متوسط عمر مرضى البحث عند القبول 16 ± 9 يوم بمجال تراوح ما بين ١ - ٢٩ يوم .

يوضح الجدول (٤) والشكل (١٠) توزع مرضى البحث حسب العمر عند القبول.

الجدول (٤): توزع مرضى البحث حسب العمر عند القبول						
P-value	X ² -test	القلة الدماغية (١٢ مريض) (%٢٥)	القلة السحائية (٢٣ مريض) (%١٣,١)	القلة السحائية النخاعية (٨٥ مريض) (%١٠,٦)	جميع المرضى (١٢٠ مريض) (%١٢,٥)	العمر عند القبول
0.715	5.389	٣ (٨,٣%)	٣ (٤,٣%)	٩ (٩,٤%)	١٥ (١٢,٥%)	أول ٤٨ ساعة
		١ (٨,٣%)	١ (٤,٣%)	٨ (٩,٤%)	١٠ (٨,٣%)	< ٢ - ٧ أيام
		٢ (١٦,٧%)	٣ (١٣,١%)	١٥ (١٧,٦%)	٢٠ (١٦,٧%)	٨ - ١٤ يوم
		٤ (٣٣,٣%)	٦ (٢٦,٢%)	٣٠ (٣٥,٣%)	٤٠ (٣٣,٣%)	١٥ - ٢١ يوم
		٢ (١٦,٧%)	١٠ (٤٣,٣%)	٢٣ (٢٧,١%)	٣٥ (٢٩,٢%)	٢٢ - ٢٨ يوم

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزع العمر عند القبول حسب نوع NTDs ($P > 0.05$).



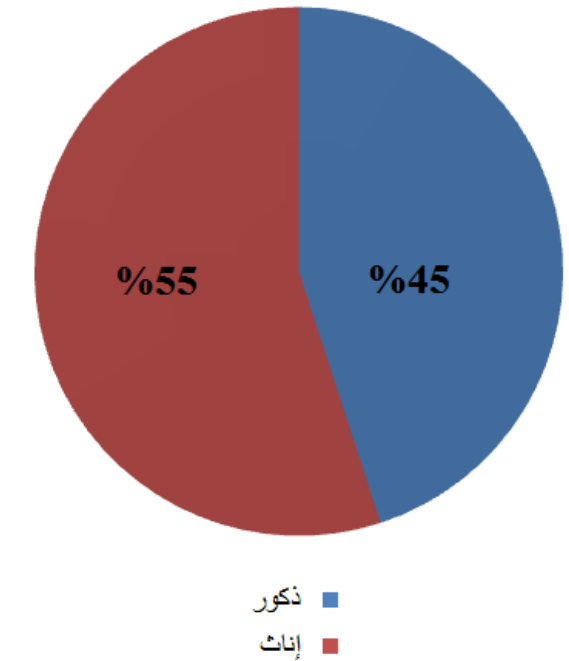
الشكل (١٠): توزع مرضى البحث حسب العمر عند القبول

❖ توزّع المرضى حسب الجنس

بلغ عدد الإناث في البحث ٦٦ مريضة (٥٥%) وعدد الذكور ٥٤ مريض (٤٥%) كما هو موضّح في الجدول (٥) والشكل (١١) توزّع مرضى البحث حسب الجنس.

الجدول (٥): توزّع مرضى البحث حسب الجنس						
الجنس	جميع المرضى (١٢٠ مريض)	القليلة السحائية (٨٥ مريض)	القليلة السحائية (٢٣ مريض)	القليلة الدماغية (١٢ مريض)	X ² -test	P-value
ذكور	٥٤ (٤٥%)	٤٠ (٤٧%)	٩ (٣٩,١%)	٥ (٤١,٧%)	0.52	0.77
إناث	٦٦ (٥٥%)	٤٥ (٥٣%)	١٤ (٦٠,٩%)	٧ (٥٨,٣%)		

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزّع الذكور والإناث حسب نوع NTDs ($P>0.05$).
بشكلٍ عام، بلغت نسبة الذكور إلى الإناث لدى مرضى NTDs (١ : ١,٢٢).



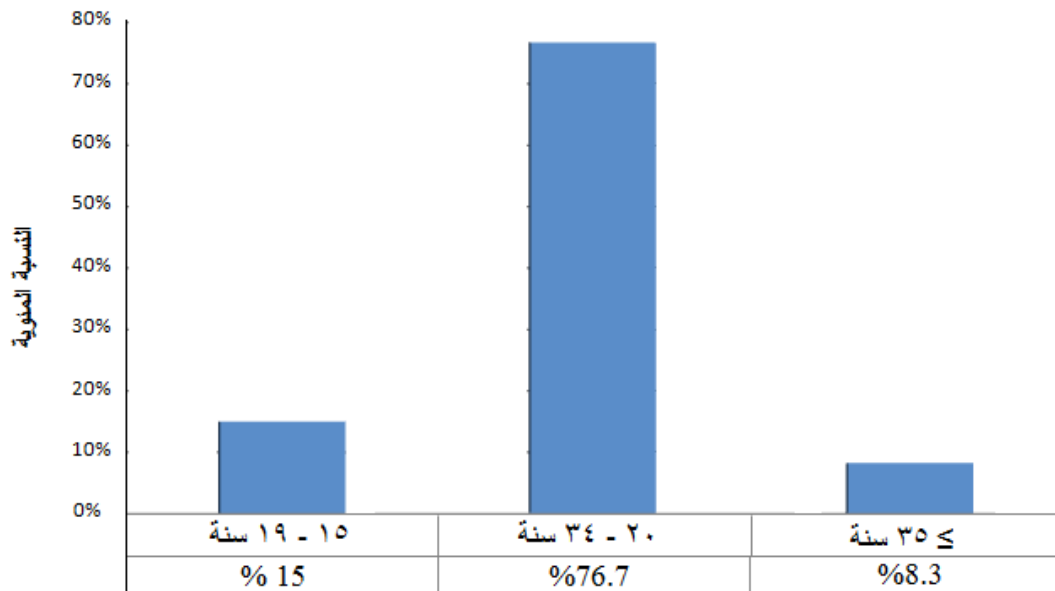
الشكل (١١): توزّع مرضى البحث حسب الجنس

❖ توزّع المرضى حسب عمر الأم عند الولادة

يوضّح الجدول (٦) والشكل (١٢) توزّع مرضى البحث حسب عمر الأم عند الولادة.

الجدول (٦): توزّع مرضى البحث حسب عمر الأم عند الولادة						
P-value	X ² -test	القلة الدماغية (١٢ مريض) (%٨,٣)	القلة السحائية (٢٣ مريض) (%٨,٧)	القلة السحائية النخاعية (٨٥ مريض) (%١٧,٦)	جميع المرضى (١٢٠ مريض) (%١٥)	عمر الأم عند الولادة
0.65	2.46	١ (٨,٣%)	٢ (٨,٧%)	١٥ (١٧,٦%)	١٨ (١٥%)	١٥ - ١٩ سنة
		١٠ (٨٣,٤%)	٢٠ (٨٦,٩%)	٦٢ (٧٢,٩%)	٩٢ (٧٦,٧%)	٢٠ - ٣٤ سنة
		١ (٨,٣%)	١ (٤,٤%)	٨ (٩,٥%)	١٠ (٨,٣%)	≤ ٣٥ سنة

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزّع المرضى وفقاً لعمر الأم عند الولادة بعد تصنيفهم حسب نوع NTDs ($P > 0.05$).



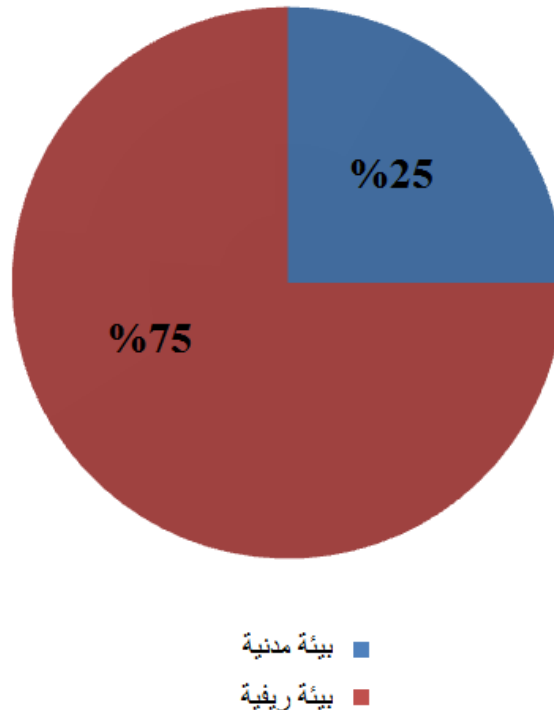
الشكل (١٢): توزّع مرضى البحث حسب عمر الأم عند الولادة

❖ توزع المرضى حسب بيئة الأهل

تم تقسيم مرضى البحث حسب بيئة الأهل إلى بيئة مدنية وبيئة ريفية كما هو موضح في الجدول (٧) والشكل (١٣).

الجدول (٧): توزع مرضى البحث حسب بيئة الأهل						
البيئة	جميع المرضى (١٢٠ مريض)	القليلة السحائية (٨٥ مريض)	القليلة السحائية (٢٣ مريض)	القليلة الدماغية (١٢ مريض)	X ² -test	P-value
مدنية	٣٠ (%٢٥)	١٩ (%٢٢,٤)	٦ (%٢٦)	٥ (%٤١,٧)	2.11	0.34
ريفية	٩٠ (%٧٥)	٦٦ (%٧٧,٦)	١٧ (%٧٤)	٧ (%٥٨,٣)		

كانت غالبية مرضى البحث من بيئة ريفية ولم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزع بيئة أهل المريض حسب نوع NTDs ($P>0.05$).

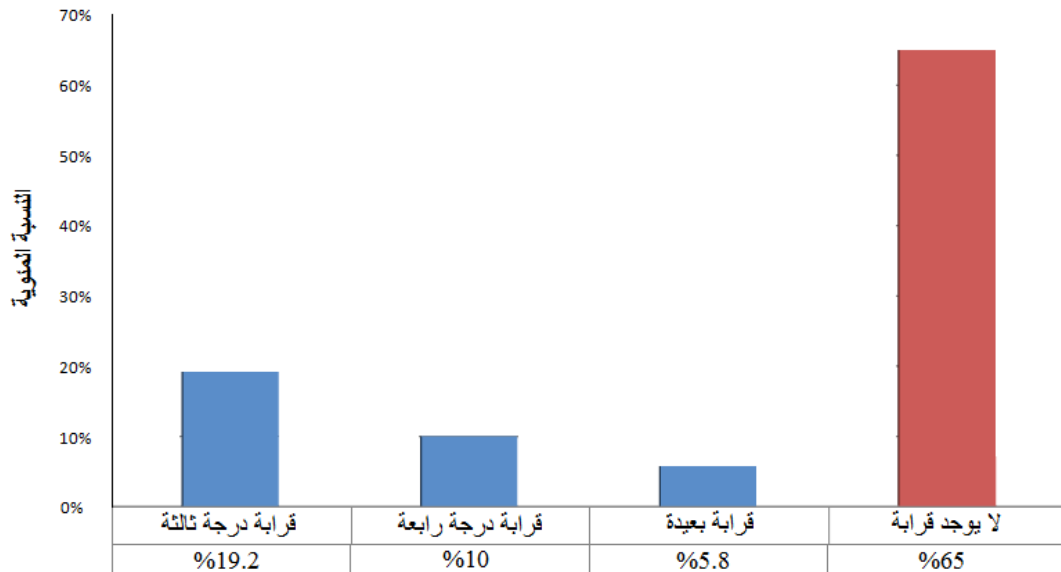


الشكل (١٣): توزع مرضى البحث حسب بيئة الأهل

❖ توزّع المرضى حسب قصة القرابة بين الأبوين

وجدت قصّة القرابة بين الأبوين لدى ٤٢ مريض (٣٥%)، بينما لم يكن هنالك صلة قرى بين الأبوين لدى ٧٨ مريض (٦٥%)، يوضّح الجدول (٨) والشكل (١٤) توزّع المرضى حسب وجود ودرجة القرابة بين الأبوين.

الجدول (٨): توزّع المرضى حسب وجود ودرجة القرابة بين الأبوين			
القرابة بين الأبوين	العدد	النسبة المئوية	
يوجد قرابة	٢٣	١٩,٢%	درجة ثالثة
	١٢	١٠%	درجة رابعة
	٧	٥,٨%	بعيدة
لا يوجد قرابة	٧٨	٦٥%	
المجموع	١٢٠	١٠٠%	



الشكل (١٤): توزّع المرضى حسب وجود ودرجة القرابة بين الأبوين

يوضّح الجدول (٩) العلاقة بين القرابة بين الأبوين من جهةٍ ونوع NTDs من جهةٍ أخرى.

الجدول (٩): العلاقة بين القرابة بين الأبوين من جهةٍ ونوع NTDs من جهةٍ أخرى					
P-value	X ² -test	القبيلة الدماغية (١٢ مريض)	القبيلة السحائية (٢٣ مريض)	القبيلة السحائية النخاعية (٨٥ مريض)	القرابة بين الأبوين
0.807	3.01	٤ (٣٣,٣%)	٥ (٢١,٧%)	١٤ (١٦,٥%)	قرابة درجة ثالثة
		١ (٨,٣%)	٢ (٨,٧%)	٩ (١٠,٦%)	قرابة درجة رابعة
		١ (٨,٣%)	٢ (٨,٧%)	٤ (٤,٧%)	قرابة بعيدة
		٦ (٥٠%)	١٤ (٦٠,٩%)	٥٨ (٦٨,٢%)	لا يوجد قرابة

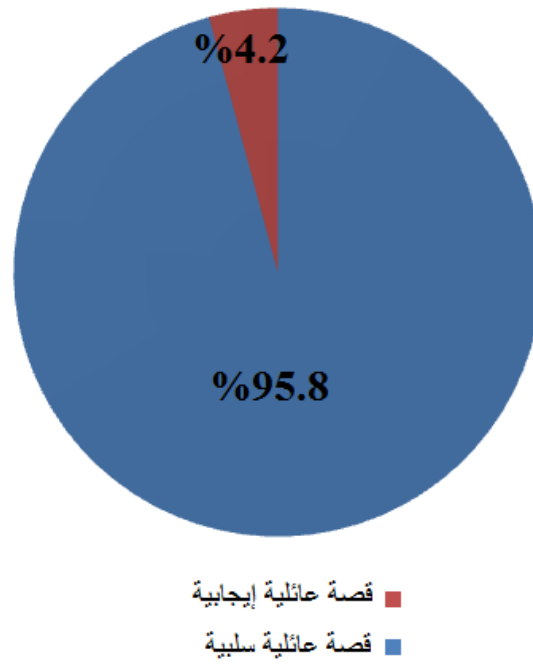
لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً بين درجة القرابة ونوع NTDs ($P > 0.05$).

❖ توزّع المرضى حسب وجود قصة عائلية لـ NTDs

تمّ تقسيم مرضى البحث حسب وجود قصة عائلية لـ NTDs (أي وجود أخ أصيب بـ NTDs) كما هو موضّح في الجدول (١٠) والشكل (١٥).

الجدول (١٠): توزّع مرضى البحث حسب وجود قصة عائلية لـ NTDs						
القصة العائلية	جميع المرضى	القلة السحائية النخاعية	القلة السحائية	القلة الدماغية	X ² -test	P-value
إيجابية	٥ (٤,٢%)	٤ (٤,٧%)	١ (٤,٣%)	٠ (٠%)	0.586	0.746
سلبية	١١٥ (٩٥,٨%)	٨١ (٩٥,٣%)	٢٢ (٩٥,٧%)	١٢ (١٠٠%)		

وجدت القصة العائلية الإيجابية لدى ٤,٢% من مرضى NTDs. لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً بين وجود قصة عائلية إيجابية ونوع NTDs ($P > 0.05$).



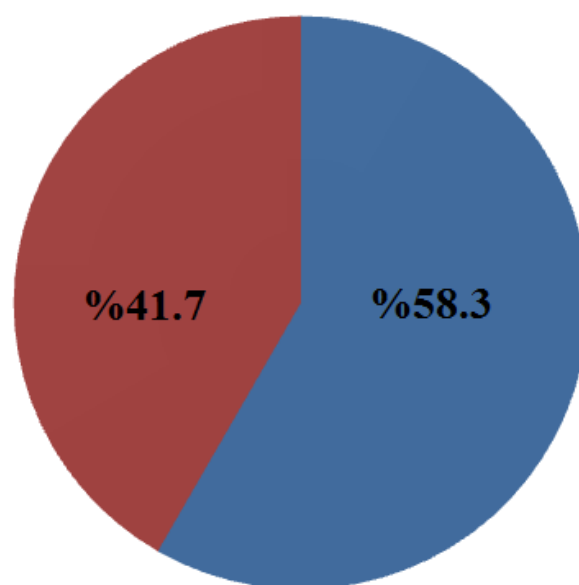
الشكل (١٥): توزّع مرضى البحث حسب وجود قصة عائلية لـ NTDs

❖ توزّع المرضى حسب قصة تناول حمض الفوليك عند الأم

لم تتلقى أي من أمهات الأطفال حمض الفوليك قبل الحمل، يوضّح الجدول (١١) والشكل (١٦) توزّع مرضى البحث حسب قصة تناول حمض الفوليك عند الأمّ خلال الحمل.

الجدول (١١): توزّع مرضى البحث حسب تناول حمض الفوليك عند الأمّ خلال الحمل						
P-value	X ² -test	القلة الدماغية (١٢ مريض)	القلة السحائية (٢٣ مريض)	القلة السحائية النخاعية (٨٥ مريض)	جميع المرضى (١٢٠ مريض)	تلقي حمض الفوليك أثناء الحمل
0.57	1.114	٨ (٦٦,٧%)	١٥ (٦٥,٢%)	٤٧ (٥٥,٣%)	٧٠ (٥٨,٣%)	نعم
		٤ (٣٣,٣%)	٨ (٣٤,٨%)	٣٨ (٤٤,٧%)	٥٠ (٤١,٧%)	لا

تلقت أكثر من نصف الأمهات (٥٨,٣%) حمض الفوليك أثناء الحمل. ولم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في تناول حمض الفوليك بين أنواع NTDs ($P>0.05$).



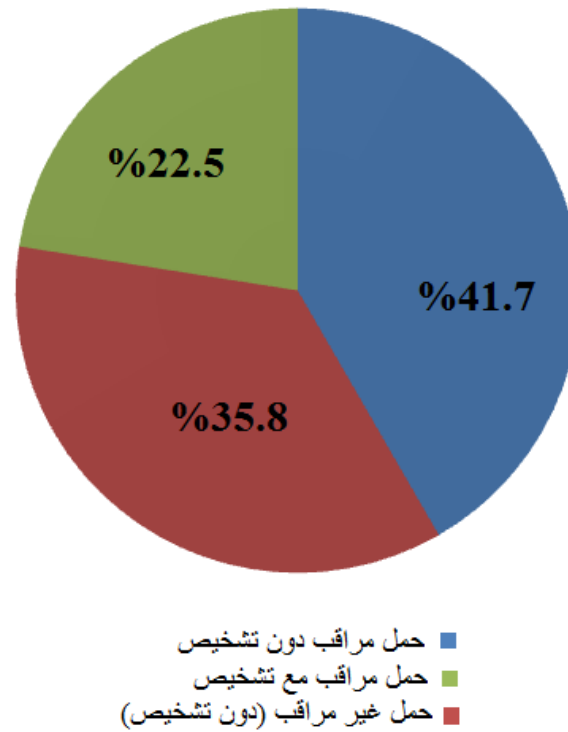
■ تلقي حمض الفوليك أثناء الحمل
■ عدم تلقي حمض الفوليك أثناء الحمل

الشكل (١٦): توزّع مرضى البحث حسب تناول حمض الفوليك عند الأمّ خلال الحمل

❖ توزّع المرضى حسب تشخيص الحالة أثناء الحمل

أظهرت دراستنا أنّ ٤٣ حالة (٣٥,٨%) لم تكن مراقبةً أثناء الحمل. تمّ تشخيص ٢٧ حالة (٢٢,٥%) من مرضى عيوب الأنبوب العصبي في البحث أثناء الحمل. يوضّح الجدول (١٢) والشكل (١٧) توزّع المرضى حسب تشخيص NTDs أثناء الحمل.

الجدول (١٢): توزّع المرضى حسب تشخيص NTDs أثناء الحمل			
التشخيص أثناء الحمل	العدد	النسبة المئوية	
لا	٥٠	٤١,٧%	حمل مراقب
	٤٣	٣٥,٨%	حمل غير مراقب
نعم	٢٧	٢٢,٥٨%	
المجموع	١٢٠	١٠٠%	

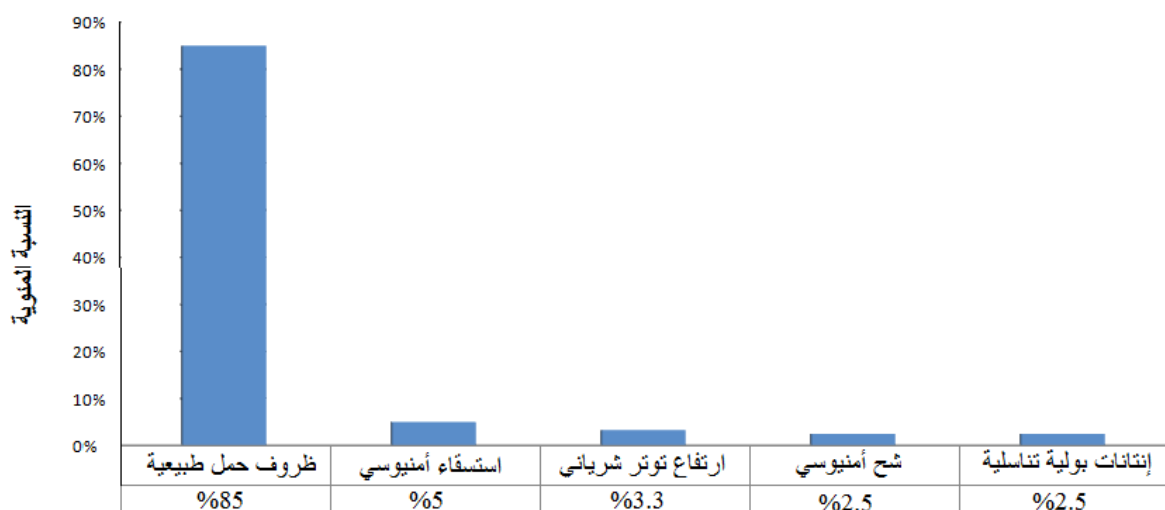


الشكل (١٧) توزّع مرضى البحث حسب التشخيص أثناء الحمل

❖ الاضطرابات المرافقة أثناء الحمل

كانت ظروف الحمل طبيعيةً دونَ اضطراباتٍ موثقةٍ لدى ١٠٢ من مرضى البحث (٨٥%)، يوضّح الجدول (١٣) والشكل (١٨) الاضطرابات التي رافقت الحمل لمرضى NTDS.

الجدول (١٣): الاضطرابات الأخرى المرافقة أثناء الحمل		
النسبة المئوية	العدد	الحالة المرافقة
٨٥%	١٠٢	ظروف حمل طبيعية
٥%	٦	استسقاء أمنيوسي
٣,٣%	٤	ارتفاع توتر شرياني
٢,٥%	٣	شح أمنيوسي
٢,٥%	٣	إنتانات بولية تناسلية



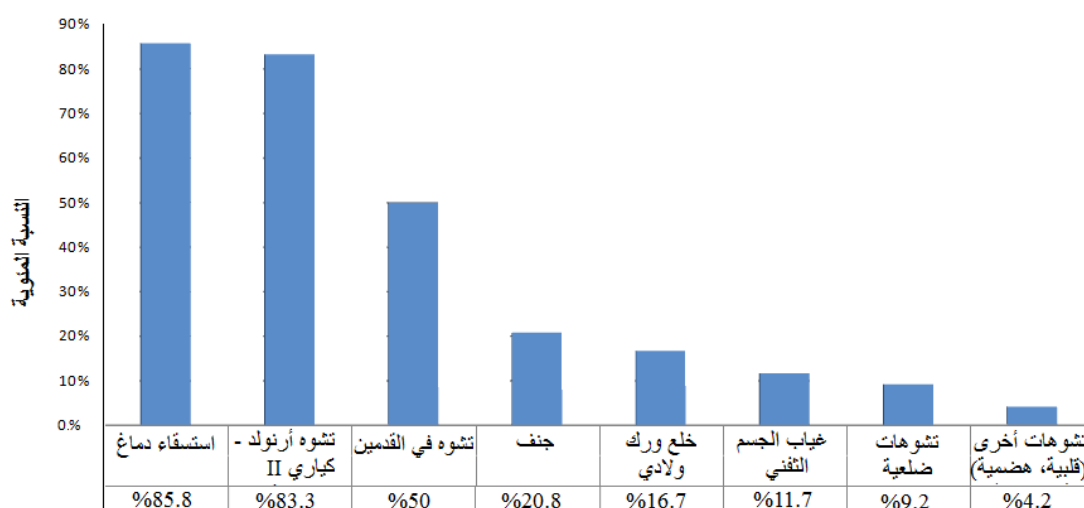
الشكل (١٨): الاضطرابات المرافقة للحمل لدى مرضى البحث

❖ التشوهات المرافقة لعيوب الأنبوب العصبي

كان استسقاء الدماغ، تشوه أرنولد – كيارى II، وتشوهات القدمين هي أكثر التشوهات ترافقاً مع عيوب الأنبوب العصبي لدى مرضى البحث.

يوضح الجدول (١٤) والشكل (١٩) التشوهات الخلقية المرافقة لعيوب الأنبوب العصبي لدى مرضى البحث.

الجدول (١٤): التشوهات الخلقية المرافقة لعيوب الأنبوب العصبي لدى مرضى البحث		
التشوه	العدد	النسبة المئوية
استسقاء الدماغ	١٠٣	٨٥,٨%
تشوه أرنولد – كيارى II	١٠٠	٨٣,٣%
تشوه في القدمين	٦٠	٥٠%
جنف	٢٥	٢٠,٨%
خلع ورك ولادي	٢٠	١٦,٧%
غياب جسم ثفني	١٤	١١,٧%
تشوهات ضلعية	١١	٩,٢%
تشوهات أخرى (قلبية، هضمية)	٥	٤,٢%



الشكل (١٩): التشوهات الخلقية المرافقة لعيوب الأنبوب العصبي لدى مرضى البحث

المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية:

خلال الفترة ما بين ٢٠١٠/١/١ – ٢٠١٥/١٢/٣٠ كانت النسبة المئوية الكلية لقبولات NTDs من مجمل قبولات شعبة الخديج والوليد هي ١,٦٨%.

لا تعكس هذه النسبة معدل الحدوث الحقيقي لعيوب الأنبوب العصبي في المجتمع لأنّ مراجعي مستشفى الأطفال بقصة NTDs لا يمثلون جميع المصابين في المجتمع. ومع ذلك، فإنّ معدل الحدوث (المحسوب) المبلغ عنه في الجمهورية العربية السورية هو ١,٧/١٠٠٠ ولادة حية [37].

تم الإبلاغ عن حدوث NTDs بمعدل ٠,٨٩-٠,٩٣ / ١٠٠٠ ولادة حية في الدول الأوروبية [38]، معدل ٠,٥٣ / ١٠٠٠ ولادة حية في الولايات المتحدة [39]، معدل ٠,٢ - ٠,٦ / ١٠٠٠ ولادة حية في أمريكا اللاتينية [40]، وتتراوح في الدول العربية ما بين ٠,٦٢-٠,٨ / ١٠٠٠ ولادة حية [37].

في دراستنا، شكلت القيلات السحائية النخاعية (Meningomyelocele) أشيع عيوب الأنبوب العصبي لدى مرضى الدراسة (٧٠,٨%)، تلاها القيلات السحائية (Meningocele) (١٩,٢%)، والقيلات الدماغية (Encephalocele) (١٠%).

إنّ القيلة السحائية النخاعية هي الشكل الأكثر شيوعاً لعيوب الأنبوب العصبي لدى البشر. وقد أشارت إلى ذلك معظم الدراسات العالمية في الأدب الطبي من مختلف أنحاء العالم كالولايات المتحدة الأمريكية [41]، تركيا [42]، الصين [43]، الجزائر [44]، الهند [45]، و إيران [46].

بلغ متوسط عمر مرضى البحث عند القبول ١٦ ± ٩ يوم بمجال تراوح ما بين ١ – ٢٩ يوم. كانت نسبة القبولات خلال أول ٤٨ ساعة من العمر ١٢,٥% فقط. تعتبر هذه النسبة ضئيلة حيث أنّ العمر الأمثل لإجراء التداخلات الجراحية لعلاج NTDs هو أول ٤٨ ساعة. كذلك أظهرت دراستنا أنّ ٧٩,٢% من المرضى قد راجعوا المستشفى بعد الأسبوع الأول من العمر وهو عمر متأخر للقبول والتدبير.

بلغ عدد الإناث في البحث ٦٦ مريضة (٥٥%) وعدد الذكور ٥٤ مريض (٤٥%)، أي بلغت نسبة الذكور إلى الإناث لدى مرضى NTDs (١ : ١,٢٢). تتفق الغالبية العظمى من الدراسات في الأدب الطبي على رجحان إصابة الإناث أكثر من الذكور بعيوب الأنبوب العصبي. في دراسة (Al-Ani et al) [47] في العراق عام ٢٠١٠ كانت نسبة الذكور إلى الإناث (١ : ٢). في دراسة (Turhan et al) [48] في تركيا عام ٢٠١٩ كانت نسبة الذكور إلى الإناث هي (١ : ١,٢٣).

في دراستنا، كانت معظم الأمهات (٧٦,٧%) بعمر يتراوح ما بين ٢٠ – ٣٤ سنة عند الولادة.

أشارت الدراسات حول العالم إلى عدم وجود علاقة بين العمر الوالدي عند الولادة و حدوث NTDs كدراسة (Bourouba et al) [48] في الجزائر عام ٢٠١٨ .
أبلغت بعض الدراسات أنّ عيوب الأنبوب العصبي أكثر شيوعاً عند الأمهات بعمر أقل من ١٨ سنة كدراسة (Aqrabawi et al) [50] في الأردن عام ٢٠٠٦. في حين أشارت دراسات أخرى أنّ NTDs أكثر شيوعاً لدى النساء بعمر أكبر من ٣٥ سنة كدراسة (Nili et al) [51] في إيران عام ٢٠٠٥.

كانت غالبية مرضى البحث من بيئة ريفية. إنّ مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق هو مستشفى مركزي تحال إليه الحالات من مختلف مناطق سوريا، ربما يفسر ذلك غلبة المرضى من البيئة الريفية التي تعكس الحالة الديموغرافية للبلد، وقد يكون هذا بسبب عوامل مثل ارتفاع معدل النمو السكاني والعوامل الاجتماعية والاقتصادية. وجدت دراسة (Nili et al) [51] في إيران أنّ NTDs كانت شائعة في المناطق الريفية بنسبة ٦٣%. في دراسة أجريت في الصين [٤٣]، كان انتشار NTDs في المناطق الريفية ٤٤,٣ / ١٠٠٠٠ أعلى بثلاث مرات من المناطق المدنية ١٤,٤ / ١٠٠٠٠.

في دراستنا، وجدت قصّة القرابة بين الأبوين لدى ٤٢ مريض (٣٥%)، بينما لم يكن هنالك صلة قرابة بين الأبوين لدى ٧٨ مريض (٦٥%). وجدت القرابة درجة ثلاثة بين الأبوين (أولاد الأعمام/العمات/الأخوال/الخالات) لدى ١٩,٢% من مرضى NTDs والقرابة درجة رابعة لدى ١٠%. لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً بين درجة القرابة ونوع NTDs ($P>0.05$).

قد يكون زواج الأقارب عاملاً هاماً لحدوث NTDs نظراً لدوره الوراثي، أبلغت العديد من الدراسات عن نسب مرتفعة لزواج الأقارب لدى حالات عيوب الأنبوب العصبي فقد وجد زواج الأقارب لدى ٦٣,٦% من حالات NTD في دراسة (Al-Ani et al) [47] في العراق، ولدى ٥٠% في المملكة العربية السعودية [52]، ١٣% في الجزائر [44]، ٧٠% في الأردن [50]، ٣٣% في الهند [45]، و ٤٣% في إيران [46].

في دراسة (Nauman et al) [53] في باكستان عام ٢٠١٦، وهي دراسة قارنت ١٩٠ حالة وليد مصاب بعيوب الأنبوب العصبي مع ١٠٠ وليد سليم. وجدت القرابة بين الأزواج لدى ٦٠% من حالات NTDs مقابل ٤٥% في مجموعة الشاهد وبفارق هام إحصائياً.

هناك احتمال متزايد للتعبير عن الجينات الطافرة المتنحية في العلاقات البيولوجية الوثيقة بين الوالدين (كزواج الأقارب من الدرجة الثالثة). تزيد القرابة من معدل وجود زيجوت متماثل الألائل (homozygosity) وهو أحد عوامل حدوث عيوب الأنبوب العصبي [54].

وجدت القصة العائلية الإيجابية لدى ٤,٢% من مرضى NTDS. لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً بين وجود قصة عائلية إيجابية ونوع NTDS ($P>0.05$).

تتوافق نتيجة دراستنا هذه مع ما هو مذكور في الأدب الطبي من أنّ معدل النكس للأزواج الذين يملكون طفلاً مصاباً بأحد NTDS ودون قصة عائلية هو ٢ – ٥% اعتماداً على عوامل الخطر [55].

لم تتلقى أيّ من الأمهات حمض الفوليك قبل الحمل، تلقت أكثر من نصف الأمهات (٥٨,٣%) حمض الفوليك أثناء الحمل. ولم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في تناول حمض الفوليك بين أنواع NTDS ($P>0.05$). في دراسة (Turhan et al) [48] في تركيا عام ٢٠١٩ كانت نسبة الأمهات اللواتي تلقين حمض الفوليك قبل الحمل ٢٥%. في دراسة (Al-Ani et al) [47] في العراق عام ٢٠١٠ تلقت ٣٦,٤% من أمهات الأطفال المصابين بـ NTDS مكملات حمض الفوليك أثناء الحمل.

إنّ مكملات حمض الفوليك قبل الحمل وأثناء الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل هي واحدة من أهم تدخلات الصحة العامة القليلة التي تكون فعالة في الحد من خطر NTDS [56]. أصبح إغناء الطعام بحمض الفوليك إلزامياً في عام ١٩٩٨ في الولايات المتحدة، وفي عام ٢٠٠٠ في المملكة المتحدة، وفي عام ٢٠٠١ في المملكة العربية السعودية [47].

أظهرت دراستنا أنّه تمّ تشخيص ٢٧ حالة (٢٢,٥%) من مرضى عيوب الأنبوب العصبي في البحث أثناء الحمل. كان الحمل غير مراقب في ٣٥,٨% من الحالات، في حين لم يتمّ تشخيص الحالات بالرغم من مراقبة الحمل في ٤١,٧% من الحالات.

كانت الغالبية العظمى من مرضى NTDS في البحث (٨٥%) مترافقةً مع ظروف حملٍ طبيعياً، في حين ترافقت بقية الحالات مع اضطرابات كالاستسقاء الأمنيوسي في ٥%، ارتفاع التوتر الشرياني في ٣,٣%، الشح الأمنيوسي في ٢,٥% والإنتانات البولية والتناسلية في ٢,٥%. وتتوافق بذلك مع ما هو مذكور في المراجع الطبية من عدم ترافق عيوب الأنبوب العصبي خاصةً القيلات السحائية النخاعية باضطراباتٍ معينة أثناء الحمل [57].

في دراستنا، كانت أشيع التشوهات المرافقة بـ NTDS هي استسقاء الدماغ (٨٥,٨%) وتشوّه أرنولد – كيارى II (٨٣,٣%). حدثت التشوهات الهيكلية كتشوهات القدمين في ٥٠% من الحالات، الجنف في ٢٠,٨%، خلع الورك الولادي في ١٦,٧%، والتشوهات الضلعية في ٩,٢%. ترافق غياب الجسم الثفني مع ١١,٧% من الحالات.

تتوافق نتائج دراستنا مع ما هو منشور في الأدب الطبي، حيث تترافق NTDS مع استسقاء الرأس بمعدل ٨٥ – ٩٠% [58] [45]، كذلك تترافق مع تشوهات هيكلية في القدمين بمعدل ٥٠% وخلع الورك الولادي بمعدل ٢٤% [45]. ذكر غياب الجسم الثفني بمعدل ١٢% [59].

التوصيات:

- ١- نوصي بإجراء دراسات إستقبلية (Prospective) لتحديد دور عوامل الخطر العائلية والبيئية وتأثيرها في حدوث NTDs .
- ٢- أظهرت دراستنا ارتفاعاً في معدل زواج الأقارب لدى مرضى NTDs ويستدعي ذلك ضرورة التوعية بهذا الشأن وإجراء الاستشارة الوراثية قبل زواج الأقارب.
- ٣- ضرورة زيادة التوعية بتناول مكملات حمض الفوليك قبل الحمل وفي الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل.
- ٤- إيلاء المزيد من الاهتمام بضرورة تشخيص حالات NTDs أثناء الحمل باستخدام تقنيات التشخيص المتعددة.
- ٥- ضرورة توعية الأهل حول سرعة المراجعة الطبية وعدم التأخر في الحالات التي يشتبه فيها بوجود تشوهات الأنبوب العصبي.

المراجع

1. Trinidad MC, Wick M, et al, for the Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin no. 187: Neural tube defects. *Obstet Gynecol.* 2017 Dec. 130(6):e279-e290.
2. ACOG Committee opinion no. 550: maternal-fetal surgery for myelomeningocele. *Obstet Gynecol.* 2013 Jan. 121(1):218-9.
3. Seidahmed MZ, Abdelbasit OB, Shaheed MM, et al. Genetic, chromosomal, and syndromic causes of neural tube defects. *Saudi Med J.* 2014 Dec. 35(12):S49-56.
4. Ugwu RO, Okoro PE. Pattern, outcome and challenges of neonatal surgical cases in a tertiary teaching hospital. *Afr J Paediatr Surg.* 2013 Jul-Sep. 10(3):226-30.
5. Aygun C, Kurucu S, Cakmak-Celik F, Dagcinar A, Tanyeri B, Kucukodik S. Experience of a tertiary care center on 100 newborns with neural tube defects. *Turk J Pediatr.* 2013 Jul-Aug. 55(4):359-64.
6. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med.* 2007 Jul 12. 357(2):135-42.
7. E. Rampersaud, E. C. Melvin, and M. C. Speer, *Neural Tube Defects: From Origin to Treatment*, Oxford University Press, 2006.
8. M. J. Khoury, J. D. Erickson, and L. M. James, "Etiologic heterogeneity of neural tube defects: clues from epidemiology," *American Journal of Epidemiology*, vol. 115, no. 4, pp. 538–548, 1982.
9. J. Hall and F. Solehdin, "Folic acid for the prevention of congenital anomalies," *European Journal of Pediatrics*, vol. 157, no. 6, pp. 445–450, 1998.
10. Siti W. Mohd-Zin, Ahmed I. Marwan, Mohamad K. Abou Chaar, Azlina Ahmad-Annuar, and Noraishah M. Abdul-Aziz. Spina Bifida: Pathogenesis, Mechanisms, and Genes in Mice and Humans. *Scientifica*; 2017: 5364827, 2017.
11. Chih-Ping Chen. Syndromes, Disorders and Maternal Risk Factors Associated with Neural Tube Defects (II). Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology; 2008; (47) 1: 10 – 17 .
12. Chih-Ping Chen . Chromosomal Abnormalities Associated with Neural Tube Defects (II): Partial Aneuploidy . Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology; 2007; (46) 4: 336 – 351 .
13. Bulbul A, Can E, Bulbul LG, Cömert S, Nuhoglu A. Clinical characteristics of neonatal meningomyelocele cases and effect of operation time on mortality and morbidity. *Pediatr Neurosurg.* 2010. 46(3):199-204.
14. McComb, J. G. (2015). A practical clinical classification of spinal neural tube defects. *Child's Nervous System*, 31(10), 1641–1657.
15. Johnson, K. M. K., Suarez, L., Felkner, M. M., & Hendricks, K. (2004). Prevalence of craniorachischisis in a Texas-Mexico border population. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*, 70(2), 92–94.

16. Moore, C. A., Li, S., Li, Z., Hong, S. X., Gu, H. Q., Berry, R. J., ... Erickson, J. D. (1997). Elevated rates of severe neural tube defects in a high-prevalence area in northern China. *American Journal of Medical Genetics*, 73(2), 113–118.
17. Chen, C. P. (2007). Prenatal diagnosis of iniencephaly. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*.
18. Golden, J. A., & Harding, B. N. (2004). Pathology and genetics: Developmental neuropathology. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 31: 452-453.
19. Stumpf, D. A., & The Medical Task Force on Anencephaly. (1990). The infant with anencephaly. *New England Journal of Medicine*, 322(10), 669–674.
20. Goldstein, R. B., & Filly, R. A. (1988). Prenatal diagnosis of anencephaly: Spectrum of sonographic appearances and distinction from the amniotic band syndrome. *American Journal of Roentgenology*, 151(3), 547–550.
21. Emery, J. L., & Lendon, R. G. (1973). The local cord lesion in neurospinal dysraphism (meningomyelocele). *The Journal of Pathology*, 110(1), 83–96.
22. Del Bigio, M. R. (2010). Neuropathology and structural changes in hydrocephalus. *Developmental Disabilities Research Reviews*.
<http://doi.org/10.1002/ddrr.94>
23. A. H. Jobe, “Fetal surgery for myelomeningocele,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, no. 4, pp. 230–231, 2002.
24. J. P. Bruner and N. Tulipan, “Intrauterine repair of spina bifida,” *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol. 48, no. 4, pp. 942–955, 2005.
25. J. H. Piatt Jr., “Treatment of myelomeningocele: a review of outcomes and continuing neurosurgical considerations among adults—a review,” *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, vol. 6, no. 6, pp. 515–525, 2010.
26. Pilu, G., Buyukkurt, S., Youssef, A., & Tonni, G. (2014). Cephalocele. *Visual Encyclopedia of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology - VISUOG*.
27. Gao, Z., Massimi, L., Rogerio, S., Raybaud, C., & Di Rocco, C. (2014). Vertex cephaloceles: A review. *Child’s Nervous System*.
28. Sewell, M. J., Chiu, Y. E., & Drolet, B. A. (2015). Neural tube dysraphism: Review of cutaneous markers and imaging. *Pediatric Dermatology*.
29. Cameron, M., & Moran, P. (2009). Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *Prenatal Diagnosis*.
30. Ivashchuk, G., Loukas, M., Blount, J. P., Tubbs, R. S., & Oakes, W. J. (2015). Chiari III malformation: a comprehensive review of this enigmatic anomaly. *Child’s Nervous System*.
31. Thompson, D. N. P. (2009). Postnatal management and outcome for neural tube defects including spina bifida and encephalocoeles. *Prenatal Diagnosis*.
32. McComb, J. G. (2015). A practical clinical classification of spinal neural tube defects. *Child’s Nervous System*, 31(10), 1641–1657.
33. Ghi, T., Pilu, G., Falco, P., Segata, M., Carletti, a, Cocchi, G., ... Rizzo, N. (2006). Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 28(January), 899–903.
34. Hertzler, D. A., DePowell, J. J., Stevenson, C. B., & Mangano, F. T. (2010). Tethered cord syndrome: A review of the literature from embryology to adult presentation. *Neurosurgical Focus*, 29(July), E1.
35. Coleman, B. G., Langer, J. E., & Horii, S. C. (2014). The diagnostic features of spina bifida: The role of ultrasound. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 37, 179–196

36. Pierre-Kahn, A., & Sonigo, P. (2003). Lumbosacral lipomas: In utero diagnosis and prognosis. *Child's Nervous System*, 19(7–8), 551–554..
37. Hamamy H. Epidemiological profile of neural tube defects in Arab countries. *Middle East J Med Genet* 2014;3:1-10.
38. Khoshnood B, Loane M, de Walle H, Arriola L, Addor MC, Barisic I, *et al.* Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: Population based study. *BMJ* 2015;351:h5949.
39. Canfield MA, Mai CT, Wang Y, O'Halloran A, Marengo LK, Olney RS, *et al.* The association between race/ethnicity and major birth defects in the United States, 1999-2007. *Am J Public Health* 2014;104:e14-23.
40. Rosenthal J, Casas J, Taren D, Alverson CJ, Flores A, Frias J, *et al.* Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: A literature review. *Public Health Nutr* 2014;17:537-50.
41. Hendricks KA, Simpson JS, Larsen RD. Neural tube defects along the Texas-Mexico border, 1993-1995. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 1119-1127.
42. Mandiracioğlu A, Ulman I, Lüleci E, Ulman C. The incidence and risk factors of neural tube defects in Izmir, Turkey: a nested case-control study. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 214-220.
43. Li Z, Zhang AR, Guo Z, Li Z. A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in four highprevalence areas of Shaanxi province, China. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20: 43-53.
44. Houcher B, Bourouba R, Djabi F, Houcher Z. The prevalence of neural tube defects in Sétif University Maternity Hospital, Algeria-3 years review (2004-2006). *Pteridines* 2008; 19: 12- 18.
45. Mahadevan B, Bhat BV. Neural tube defects in Pondicherry. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 557-559.
46. Golalipour MJ, Mobasheri E, Vakili MA, Keshtkar AA. Epidemiology of neural tube defects in northern Iran, 1998- 2003. *East Mediterr Health J* 2007; 13: 560-565.
47. Zaid R. Al-Ani, Sahar J. Al-Hiali, and Suhaib M. Al-Mehimdi. Neural tube defects among neonates delivered in Al-Ramadi Maternity and Children's Hospital, western Iraq. *Saudi Med J* 2010; Vol. 31 (2): 163-169.
48. Turhan AH, Isik S. Neural tube defects: A retrospective study of 69 cases. *Asian J Neurosurg* 2019;14:506-9.
49. Romya Bourouba , Bakhouch Houcher , Nejat Akar . Risk factors of neural tube defects: A reality of Batna region in Algeria. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 19 (2018) 225–229
50. Aqrabawi HE. Incidence of neural tube defects among neonates at King Hussein Medical Centre. *Jordan EMHJ - Eastern Mediterranean Health Journal*. 2005;11:4– 819.
51. Nili MJF. Risk factors for neural tube defects: a study at university-affiliated hospitals in Tehran. *Archives of Iranian medicine*. 2006;.
52. Safdar O, Al-Dabbagh AA, Abu Elieneen WA, Kari JA. Decline in the incidence of neural tube defects after the national fortification of flour (1997-2005). *Saudi Med J* 2007; 28: 1227-1229.
53. Nuzhat Nauman, ShireenRafiq Samina. Jalali, Sajjad Aslam Shami, Nadeem Akhtar. Consanguinity and Neural Tube Defects. *Journal of Rawalpindi Medical College (JPMC)*; 2016;20(2):120-123.

54. Bittles AH, Black ML. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Consanguinity, human evolution, and complex diseases. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 107:1779–86.
55. Hall JG, Solehdin F. Genetics of neural tube defects. *Ment Retard Develop Disabil* 1999; 4: 269-281.
56. US Food and Drug Administration (FDA). Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Federal Register* 1996; 61: 8781-8797.
57. David A. Luthy, Terrence Wardinsky et al . Cesarean Section before the Onset of Labor and Subsequent Motor Function in Infants with Meningomyelocele Diagnosed Antenatally. *N Engl J Med* 1991; 324:662-666.
58. Asindi A, Al-Shehri A. Neural tube defects in the ASIR region of Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 2001; 21: 26-29.
59. Golalipour MJ, Kacho MA, Vakili MA. Congenital malformations at a referral hospital in Gorgan, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2005; 11: 707-715.