

نهج الرسوم البيانية اللادورية الموجهة لتبسيط الآلية الإمراضية للجنف مجهول السبب: دراسة تحليلية

الملخص:

يستكشف هذا المقال النظريات المختلفة للآلية الإمراضية المتعلقة بتطور الجنف مجهول السبب، من خلال عدسة الرسوم البيانية اللادورية الموجهة التي تقدم تمثيلاً بصرياً سهل الفهم للعلاقات السببية. يساعد تطبيق نهج الرسوم البيانية اللادورية الموجهة في فك تشابك العوامل المختلفة الكامنة وراء مرض الجنف مجهول السبب، بهدف الوصول إلى توافق في الآراء حول الأسباب المرضية للجنف مجهول السبب وتعزيز التعاون بين مقدمي الرعاية الصحية، مما يساهم في تطوير استراتيجيات علاجية أكثر فعالية تتعكس إيجاباً على نتائج المرضى.

الكلمات المفتاحية: الجنف مجهول السبب، جنف، الجنف، الإمراضية، مخططات، خوارزميات.

Directed Acyclic Graph Approach to Simplify the Etiopathogenesis of Idiopathic Scoliosis: An Analytical study

Abstract:

This article explores various theories regarding the etiopathogenesis of idiopathic scoliosis through the lens of directed acyclic graphs, which provide a visual representation of causal relationships. Applying the directed acyclic graph approach helps to disentangle the complex factors underlying idiopathic scoliosis, with the aim of building consensus on its pathogenic causes and fostering collaboration among healthcare providers. This, in turn, contributes to the development of

more effective treatment strategies, ultimately improving patient outcomes.

Keywords: Scoliosis, Idiopathic Scoliosis, Etiopathogenesis, Diagrams, Algorithms.

1. المقدمة:

الجنف مجهول السبب، هو تشوه معقد يصيب العمود الفقري والجذع في كافة المستويات التشريحية لجسم الإنسان (التاجي/الجبهي، السهمي/الطولي، والمستعرض/الأفقي)، ويعرّف في الصور الشعاعية (الأمامية-الخلفية) كجنف عندما يظهر ميلان جانبي بزواوية تساوي على الأقل 10 درجات، مترافقاً مع دوران في الفقرات. أما في الصور الشعاعية الجانبية فيظهر في معظم حالات الجنف نقصان في الحداب الظهري الطبيعي [1].

يُعد الجنف مجهول السبب من أكثر أنواع الجنف شيوعاً وخاصة لدى الأطفال في عمر المراهقة، وسمي بمجهول السبب نظراً لتعدد العوامل والآليات الإمبراضية لحدوثه. تم دراسة الآلية الإمبراضية للجنف مجهول السبب لسنين طويلة وتصنيفها في مجموعة نظريات بهدف الوصول إلى فهم أفضل لطبيعة هذا المرض المتعددة العوامل [2].

الرسم البياني اللادوري الموجه هو تمثيل مفاهيمي لسلسلة من الأنشطة. يتم تصوير ترتيب الأنشطة من خلال رسم بياني، يتم تقديمه بصرياً كمجموعة من الخطوات، كل منها يمثل نشاطاً محدداً، بعضها متصل بخطوط تمثل التدفق من نشاط إلى آخر. تكمن أهمية الرسوم البيانية اللادورية الموجهة في الأبحاث الطبية بقدرتها على توفير إطار تحليلي دقيق لتحديد العوامل التي تؤثر بشكل مباشر أو غير مباشر على النتائج الصحية [3].

يهدف هذا المقال إلى استخدام الرسوم البيانية اللادورية الموجهة لكشف التعقيدات الكامنة وراء أسباب الجنف مجهول السبب، وذلك من خلال ربط العوامل المتعددة التي تساهم في ظهوره.

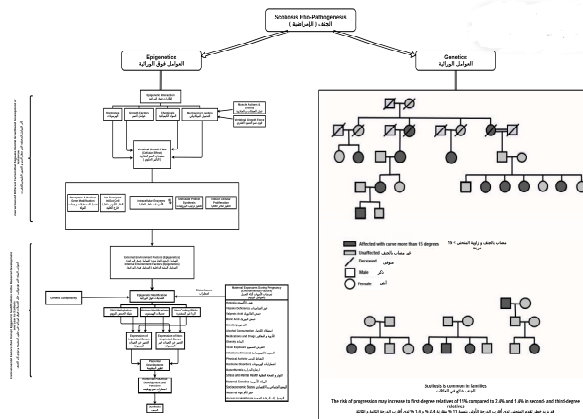
2. الرسوم البيانية اللادورية الموجهة للآلية الإراضية للجنف مجهول السبب:

2.1 الوراثة وما فوق الوراثة:

تلعب العوامل الوراثية وما فوق الوراثة دوراً هاماً في بدء حدوث مرض الجنف مجهول السبب وتطوره [4] (الشكل 1). فقد أظهرت دراسات على التوائم المتماثلة معدل إصابة متطابق بنسبة 73%، مقارنة بـ 36% بين التوائم غير المتماثلة [5]. كما كشفت دراسات عائلية عن زيادة خطر الإصابة بنسبة 11% للأقارب من الدرجة الأولى، و2.4% للأقارب من الدرجة الثانية، و1.4% للأقارب من الدرجة الثالثة [6]. كما تم ربط علم ما فوق الوراثة بتطور الجنف مجهول السبب، وهو مجال يدرس التغيرات التي تطرأ على التعبير الجيني دون التأثير على تسلسل الحمض النووي نفسه. هذه التغيرات، التي يمكن أن تحدث استجابة لعوامل بيئية متنوعة، كالنظام الغذائي والإجهاد والتعرض للسموم تؤثر على كيفية قراءة الخلية للمعلومات الوراثية، مما قد يؤدي إلى تغييرات في البنية والوظيفة، وبالتالي المساهمة في تطور مرض الجنف مجهول السبب [7].

إحدى الآليات الرئيسية للتعديلات ما فوق الوراثة هي مثيلة الحمض النووي، حيث يتم إضافة مجموعة ميثيل إلى قاعدة السيتوزين، مما يعيق ارتباط عوامل النسخ بالحمض النووي ويؤثر على نشاط الجينات. تشير الدراسات إلى وجود أنماط شاذة في مثيلة الحمض النووي لدى مرضى الجنف، مما يربط هذا التعديل فوق الوراثة بتطور المرض [8].

بالإضافة إلى مثيلة الحمض النووي، فقد تم ربط مرض الجنف مجهول السبب بآلية فوق وراثية أخرى وهي تعديل الهيستونات، حيث أن الهيستونات عبارة عن بروتينات تساعد في تغليف الحمض النووي في الكروماتين، الوحدة البنوية للكروموسومات. يمكن تعديل هذه البروتينات بعدة طرق، مثل الأسئلة والمثيلة والتي تغير إمكانية وصول الحمض النووي إلى عوامل النسخ، وبالتالي التأثير على التعبير الجيني [9].

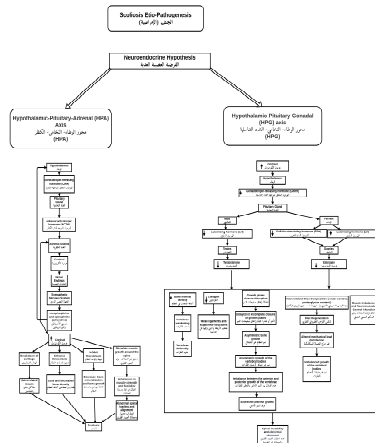


الشكل 1: إمراضية الجنف - الوراثة و ما فوق الوراثة

2.2 الفرضية العصبية الغذائية:

تشير الفرضية العصبية الغذائية إلى أن اختلال تنظيم كل من محور "تحت المهاد - الغدة النخامية - الكظر"، ومحور "تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة التناسلية" قد يلعب دوراً هاماً في تطور الجنف مجهول السبب (الشكل 2). يُعرف المحور الأول بدوره في تنظيم استجابة الجسم للإجهاد، بينما يساهم المحور الثاني في البلوغ وإنتاج الهرمونات الجنسية [10].

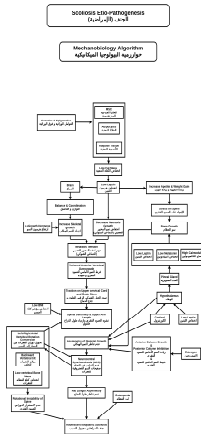
تتزايد الأدلة التي تدعم هذه الفرضية. فقد أظهرت الدراسات أن المصابين بالجنف مجهول السبب غالباً ما يعانون من ارتفاع في مستويات هرمونات التوتر مثل الكورتيزول، وانخفاض في مستويات الهرمونات الجنسية مثل الإستروجين والتستوستيرون. بالإضافة إلى ذلك، تشير الدراسات إلى ارتباط وثيق بين الإضطرابات العصبية الغذائية، مثل البلوغ المبكر والبلوغ المتأخر، والجنف مجهول السبب [11].



الشكل 2: إمرضية الجنف - الفرضية العصبية الغدية

2.3 البيولوجيا الميكانيكية:

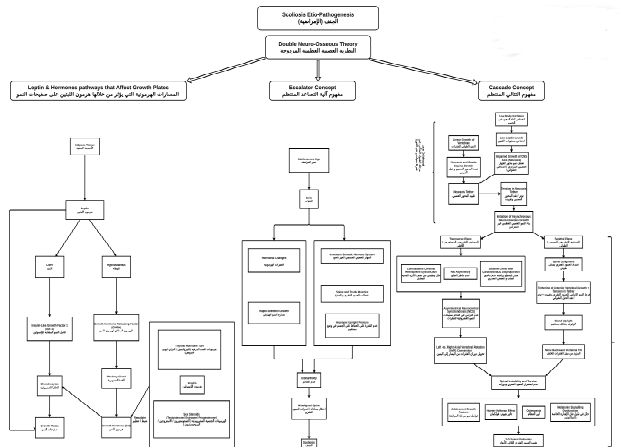
تلعب البيولوجيا الميكانيكية دوراً محورياً في الآلية الإمرضية للجنف (الشكل 3)، حيث توفر فهماً شاملاً لكيفية تأثير القوى الميكانيكية مثل توتر المحور العصبي وعدم تناظر نمو الفقرات والتغيرات في كتلة العظام على تطور وتقدم هذا التشوه في العمود الفقري. من خلال دراسة التأثيرات بين البيولوجيا الميكانيكية والاستجابات الخلوية والاستعدادات الوراثية، يتم تسليط الضوء على الآليات المعقدة التي تكمن وراء التسبب في الجنف [12].



الشكل 3: إمراضية الجنف - البيولوجيا الميكانيكية

2.4 النظرية العصبية العظمية المزدوجة:

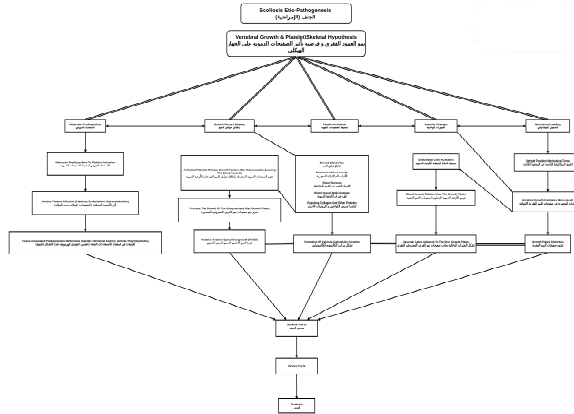
تم بناء النظرية العصبية العظمية المزدوجة (الشكل 4) استناداً إلى عدة مفاهيم: مفهوم التتالي المنتظم [13] ، مفهوم آلية التصاعد المنتظم [14] ، والمسارات الهرمونية التي يؤثر من خلالها هرمون اللبتين على صفائح النمو [15] . يوضح كل مفهوم التغيرات الهرمونية والتي تكون في ذروتها في كل من مرحلة الطفولة المتأخرة ومرحلة المراهقة، وآلية تأثيرها على تسارع نمو الجهاز الهيكلي، بينما يكون الجهاز العصبي لدى الأطفال في هذه المرحلة العمرية غير ناضج بعد، مما يؤدي إلى عدم التوافق في معدلات النمو بين الجهاز العصبي والجهاز الهيكلي، وبالتالي اختلال محاذاة العمود الفقري وعدم استقراره، وفي النهاية تشوه العمود الفقري ثلاثي الأبعاد [16] .



الشكل 4: إمرضية الجنف - النظرية العصبية العظمية المزدوجة

2.5 فرضية تأثير الصفائح الدموية على الجهاز الهيكلي:

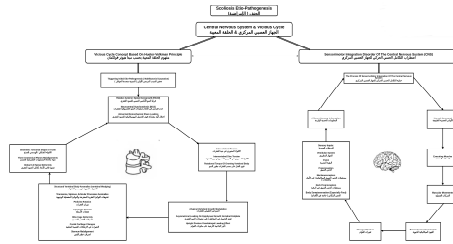
تقترح هذه الفرضية سلسلة من الأحداث، تبدأ بأذيات مجهرية في صفائح النمو الفقرية الانتهازية ناجمة عن القوى الميكانيكية المرتبطة بالحفاظ على الوضعية القائمة (الشكل 5). تؤدي هذه الأذيات المجهرية بعد ذلك إلى إحداث تغيرات وعائية بالقرب من صفائح النمو، وتشمل هذه التغيرات توسع الأوعية الدموية وتلفها المحتمل مما يؤدي إلى كشف الكولاجين والبروتينات الأخرى. تعمل هذه التغيرات على تنشيط الصفائح الدموية، وتقوم الصفائح الدموية المنشّطة بإطلاق عوامل النمو التي تغادر الأوعية الدموية وتساهم في حدوث فرط النمو الأمامي النسبي للعمود الفقري، وظهور منحنى الجنف الذي بدوره يقوم بتغيير القوى الميكانيكية على العمود الفقري وبالتالي إدامة حلقة معيبة تدعم تطور انحناء العمود الفقري وتفاقمه. كما تؤكد الفرضية أن حدوث هذه التغيرات وشدتها وسرعتها قد تختلف بين الأفراد بحسب استعدادهم الجيني (الجيني والبيولوجي) [17].



الشكل 5: إمراضية الجنف - فرضية تأثير الصفائح الدموية على الجهاز الهيكلي

2.6 الجهاز العصبي المركزي والحلقة المعيبة:

تشير مجموعة متزايدة من الأدلة إلى وجود صلة محتملة بين تشوه العمود الفقري والاضطراب والإضطراب تحت السريري في وظائف الجهاز العصبي المركزي (الشكل 6). ففي حالات تشوه العمود الفقري، قد يكون هناك اضطراب في عملية التكامل الحسي الحركي للجهاز العصبي المركزي، حيث يسيء الدماغ تفسير المدخلات الحسية الواردة من الجهاز الدهليزي والرؤية البصرية ومستقبلات الحس العميق والحس المكاني للجسم، مما يؤدي إلى اختلال الأوامر الحركية الصادرة من الدماغ إلى الجهاز الهيكلي، وبالتالي اختلال التناغم العضلي اللازم للمحافظة على القوام وظهور انحناء العمود الفقري [18] وتطوره إلى تشوه ثلاثي الأبعاد من خلال سلسلة من الأحداث الميكانيكية الحيوية التي تدور في حلقة معيبة بحسب مبدأ هيوتر فولكمان [19].



الشكل 6: إمرضية الجنف - الجهاز العصبي المركزي والحلقة المعيبة

3 الخاتمة:

أعدت هذه الدراسة، من خلال تطوير رسوم بيانية لادورية موجهة، الكشف عن تعقيدات الآليات المرضية المرتبطة بالجنف مجهول السبب. وتساهم هذه النماذج في تقديم رؤى جديدة حول التفاعلات المتشابكة بين العوامل الوراثية والبيئية والتشريحية التي تسهم في تطور المرض، مما يفتح آفاقاً واعدة أمام البحوث المستقبلية لتطوير علاجات أكثر دقة وفعالية.

تدعم نتائج هذه الدراسة توحيد الفهم العلمي حول مسببات الجنف بين مقدمي الرعاية الصحية، مما يمهد لتوفير رعاية أكثر شمولية للمرضى. ويمكن أن تكون هذه النماذج أداة مفيدة لتطوير مناهج تعليمية مبتكرة في المجال الطبي، وتعزيز التعاون بين مختلف التخصصات الطبية.

يمكن اعتبار هذه الدراسة نقطة انطلاق لبحوث مستقبلية أكثر شمولاً، مع إمكانية الاستفادة منها في تطوير تطبيقات الذكاء الاصطناعي لتوقع مسار المرض وتطوير استراتيجيات علاجية مخصصة. وتؤكد الدراسة على ضرورة النظر إلى الجنف كمرض متعدد العوامل يستدعي نهجاً تكاملياً في التشخيص والعلاج.

المراجع:

- [1] H. Kim *et al.*, “Scoliosis imaging: What Radiologists should know,” *Radiographics*, vol. 30, no. 7, pp. 1823–1842, 2010, doi: 10.1148/rg.307105061.
- [2] J. C. Cheng *et al.*, “Adolescent idiopathic scoliosis,” *Nat Rev Dis Primers*, vol. 1, Sep. 2015, doi: 10.1038/nrdp.2015.30.
- [3] M. Etminan, G. S. Collins, and M. A. Mansournia, “Using Causal Diagrams to Improve the Design and Interpretation of Medical Research,” Jul. 01, 2020, *Elsevier Inc.* doi: 10.1016/j.chest.2020.03.011.
- [4] G. Pérez–Machado *et al.*, “From genetics to epigenetics to unravel the etiology of adolescent idiopathic scoliosis,” Nov. 01, 2020, *Elsevier Inc.* doi: 10.1016/j.bone.2020.115563.
- [5] K. M. C. Cheung, T. Wang, G. X. Qiu, and K. D. K. Luk, “Recent advances in the aetiology of adolescent idiopathic scoliosis,” Dec. 2008. doi: 10.1007/s00264–007–0393–y.
- [6] C. A. Wise, X. Gao, S. Shoemaker, D. Gordon, and J. A. Herring, “Understanding Genetic Factors in Idiopathic Scoliosis, a Complex Disease of Childhood.”
- [7] N. Makki *et al.*, “Genomic characterization of the adolescent idiopathic scoliosis–associated transcriptome and regulome,”

- Hum Mol Genet*, vol. 29, no. 22, pp. 3606–3615, Nov. 2020, doi: 10.1093/hmg/ddaa242.
- [8] M. M. P. Newton Ede and S. W. Jones, “Adolescent idiopathic scoliosis: evidence for intrinsic factors driving aetiology and progression,” Oct. 01, 2016, *Springer Verlag*. doi: 10.1007/s00264-016-3132-4.
- [9] D. Sun, Z. Ding, Y. Hai, and Y. Cheng, “Advances in epigenetic research of adolescent idiopathic scoliosis and congenital scoliosis,” 2023, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fgene.2023.1211376.
- [10] J. R. Fisk, J. E. Lonstein, and B. S. Malas, *The Atlas Of Spinal Orthotics*. 2017. [Online]. Available: www.exceed-worldwide.org/atlas-of-spinal-orthotics
- [11] G. Lombardi, M. Y. Akoume, A. Colombini, A. Moreau, and G. Banfi, *Biochemistry of adolescent idiopathic scoliosis*, vol. 54. 2011. doi: 10.1016/B978-0-12-387025-4.00007-8.
- [12] T. H. Smit, “Adolescent idiopathic scoliosis: The mechanobiology of differential growth,” *JOR Spine*, vol. 3, no. 4, Dec. 2020, doi: 10.1002/jsp2.1115.
- [13] W. C. W. Chu, D. D. Rasalkar, and J. C. Y. Cheng, “Asynchronous neuro-osseous growth in adolescent idiopathic

- scoliosis–MRI–based research,” Sep. 2011. doi:
10.1007/s00247–010–1778–4.
- [14] R. G. Burwell *et al.*, “Pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis in girls – a double neuro–osseous theory involving disharmony between two nervous systems, somatic and autonomic expressed in the spine and trunk: Possible dependency on sympathetic nervous system and hormones with implications for medical therapy,” Oct. 31, 2009. doi:
10.1186/1748–7161–4–24.
- [15] G. Gat–Yablonski and M. Phillip, “Leptin and regulation of linear growth.”
- [16] Z. T. Liang, C. F. Guo, J. Li, and H. Q. Zhang, “The role of endocrine hormones in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis,” Sep. 01, 2021, *John Wiley and Sons Inc.* doi: 10.1096/fj.202100759R.
- [17] R. BURWELL and P. DANGERFIELD, “Pathogenesis of progressive adolescent idiopathic scoliosis Platelet activation and vascular biology in immature vertebrae : an alternative molecular hypothesis,” *Acta Orthop Belg*, vol. 72, no. 3, 2006.
- [18] J.–P. Pialasse, M. Descarreaux, P. Mercier, J. Blouin, and M. Simoneau, “Sensorimotor Integration in Adolescent Idiopathic Scoliosis Patients,” in *Recent Advances in Scoliosis*, InTech, 2012. doi: 10.5772/38446.

- [19] I. A. F. Stokes, R. G. Burwell, and P. H. Dangerfield,
“Biomechanical spinal growth modulation and progressive
adolescent scoliosis – A test of the ‘vicious cycle’ pathogenetic
hypothesis: Summary of an electronic focus group debate of the
IBSE,” Oct. 18, 2006. doi: 10.1186/1748-7161-1-16.

