الجمهوريَّة العربيَّة السُّوريَّة

وزارة التَّعليم العالي والبحث العلميّ

جامعة دمشق ـ كليَّة الطبّ البشريّ ـ قسم الأطفال

دراسة التَّرابط بين النَّمط النووي والنَّمط الظاهري عند مرضى متلازمة تورنر في مستشفى الأطفال الجامعي

(رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا في طبّ الأطفال)

إعداد الطالبة: كلود جاجان الثَّامر

بإشراف الأستاذ الدّكتور

أسد إبراهيم

برئاسة الأستاذة الدّكتورة

لينا الخوري

2021 م \1442هـ

الإهداء

منارة حياتي وسر نجاحاتي .. العظيمة التي يحار الفكر في وصف لائق في حضرة جلال عطاياك وهباتك ..

أمي الحبيبة

ملهمي في حب العلم والتفوق .. الجبل الذي أتكأ عليه في المضي قدما" واحمل اسمه بكل افتخار ..

أبي الحبيب

زينة الوجود .. عزتي وعوني .. شركاء اللحظات الجميلة ومن أحمل في قلبي لهم حبا" يسع الكون ..

أخوتي هيا,سعد,تركي,فيصل

إلى من ارتقيت به وانتفعت بعلمه وغرقت من معين توجيهاته وأخلاقة ..

أساتذتي الأفاضل

مؤنساتي ومعيناتي ومن قاسمنني الشغف والتعب وفرحة النجاح ..

صديقاتي الرائعات

إلى أقاربي الأحباء وكل من يحمل لي الود والحب وإلى كل من مد لي يد العون أو دعاء لي في ظهر الغيب ..

الفهرس

الملخص العربي..... 5
الفصل الأوَّل: الدِّراسة النَّظريَّة..... 6
أوَّلاً: المقدِّمة.....6
ثانياً: الحدوث..... 7
ثالثاً: الإمراضيَّة..... 8
رابعاً: الخصائص السَّريريَّة..... 10
1- قصر القامة والتَّشوُّهات الهيكليَّة..... 13
2- عسر تصنُّع الغدد التناسلية 13
3- التَّشوُّهات القلبيَّة الوعائيَّة..... 14
4- التَّشوُّهات الكلويَّة..... 15
5- خطر الإصابة بالأورام الخبيثة..... 15
6- تشوُّهات السمع..... 16
7- اضطرابات المناعة الذَّاتيَّة..... 16
8- النَّاحية النَّفسيَّة والتَّعليميَّة..... 17
خامساً: التَّشخيص..... 17
1- ما قبل الولادة..... 18
2- فترة حديثي الولادة..... 19
3- فترة الرّضَّع والأطفال..... 19
4- فترة المراهقة..... 19
سادساً: اختبارات التَّشخيص..... 20
الفصل الثَّاني: الدِّراسة العمليَّة..... 21
أولاً: المُقدِّمة..... 21
ثانياً: أهداف الدِّراسة..... 21
ثالثاً: وصف الدِّراسة وحدودها المكانيَّة والزَّمانيَّة..... 22
رابعاً: الطرائق المُستخدمة في الدِّراسة..... 22
1- مرحلة جمع البيانات..... 22
2- مرحلة المعالجة الإحصائيَّة..... 23
خامساً: النَّتائج..... 26
1- عينة الدِّراسة..... 26
2- التَّظاهرات السَّريريَّة في العينة المدروسة..... 27
3- التَّظاهرات السَّريريَّة وفقاً لمجموعتيّ الصّيغة الصّبغيَّة والرَّابط بينها..... 27
سادساً: المناقشة..... 32

1- خصائص مجموعات الدِّراسة والأنماط الصبغيَّة لمتلازمة تورنر..... 33
2- التَّظاهرات السَّريريَّة والأنماط الصبغيَّة لمتلازمة تورنر..... 34
سابعاً: الخلاصة..... 38
الفصل الثالث: سلبيَّات الدِّراسة..... 39
الفصل الرَّابع: التَّوصيات..... 40
الفصل الخامس: الجداول..... 41
الفصل السادس: الملحق..... 44
الفصل السَّابع: المراجع..... 46
الملخص الإنكليزي..... 56

دراسة التَّرابط بين النَّمط النووي والنَّمط الظاهري عند مرضى متلازمة تورنر في مستشفى الأطفال الجامعي

الملخص

خلفية البحث: متلازمة تورنر (TS) هي اضطراب مورثيّ شائع ناتج عن شذوذات في الكروموسوم X.
هدف البحث: دراسة التَّرابط بين النَّمط النووي، والنَّمط الظاهري لدى عينة الأطفال السّوريين المصابين بمتلازمة تورنر في مشفى الأطفال الجامعيّ بدمشق .
طرائق البحث: دراسة راجعة لسجلات المرضى، درست الإناث المصابات بمتلازمة تورنر في مشفى الأطفال الجامعيّ في دمشق بين عامي 2013 و 2020، وصُنِّفت اعتماداً على النَّمط النوويّ إلى إناث ذات صيغة أحاديَّة كلاسيكيَّة 45 ،X (المجموعة A)، وإناث مع تشوهات X الأخرى (فسيفساء 45 ، X / 46، XX، Xq isochromosomes، XpأوXqحذف) (المجموعة B)، وصنِّفت السّمات السَّريريَّة للمجموعتين حسب ظهورها، أو غيابها ثم أجريت الاختبارات الإحصائيَّة لدراسة التَّرابط بين المجموعات.
النتائج: شملت الدِّراسة 23 مريض، شُخص 14 مريضاً (60,8 %) بإصابات أحاديَّة الصّبغيّ 45 ،X والباقي تشوُّهات X الأخرى. شُخص 5 مرضى (35,7٪) فقط في سن الرّضاعة، والباقي خلال الطّفولة أو بعدها. كان قصر القامة شاملاً في المجموعة B مقابل (71.4٪) في المجموعة A . عانى من صعوبة الأداء المدرسيّ 3 مرضى (37.5 %) في المجموعة A مقارنة مع (55.5%) من المجموعة B (P value = 0.45). كانت تشوُّهات القلب، والأوعية الدَّمويَّة أعلى في المجموعة A (القيمة الاحتماليَّة = 0.73). التشوُّهات الكلويَّة كانت بنسبة (21.43 %) في المجموعة A مقارنة ب (11.11%) في المجموعة B, بينما تغيب التَّشوُّهات العصبيَّة، والسَّمعيَّة، والبصريَّة في كلا المجموعتين.
الخلاصة: تؤثِّر اختلافات النَّمط النّوويّ في النَّمط الظَّاهريّ لمتلازمة تورنر؛ لذلك نوصي بإجراء تحليل الكروموسومات لجميع الحالات المشتبه بها من متلازمة تورنر على الفور في مرحلة الطّفولة من أجل تصميم خطَّة معالجة مناسبة في وقت مبكر من الحياة.
الكلمات المفتاحيَّة: متلازمة تورنر، النَّمط الظَّاهريّ، النَّمط النووي.

الفصل الأوَّل: الدراسة النَّظريّة

أولا " ـ المقدِّمة:

متلازمة تورنر هي اضطراب مورثيّ شائع ناتج عن شذوذات في الكروموسوم X، يحدث بسبب غياب أحد الصبغيين الجنسيين X, أو فقدان قسم منه, أو وجود شذوذ في بنية الصّبغيّ مع أو بدون موزاييكية، تترافق مع سمات سريريَّة مختلفة بين الفتيات والسَّيدات ممن يعانين الاضطراب قد تكون علامات مبكِّرة وقد تكون طفيفة وتتطوَّر ببطء بمرور الوقت.

تقترح هذه الدِّراسة أنَّ اختلافات النَّمط النووي قد تؤثر في النَّمط الظَّاهريّ لمريضات متلازمة تورنر ومع ذلك قد لا يتنبأ بشكل موثوق بالعرض السَّريريّ.

تصف هذه الدِّراسة الخصائص الوراثيَّة والسَّريريَّة لمريضات متلازمة تورنر اللواتي تمت متابعتهن في مستشفى الأطفال الجامعيّ بدمشق، وتهدف إلى ربط نمطهن الظَّاهريّ بالنَّمط النوويّ.

تعدُّ متلازمة تورنر واحدة من أكثر شذوذات الكروموسومات شيوعاً عند الإناث وتمثل سبباً مهمَّاً لقصر القامة وقصور المبيض عند الإناث حيث تشكل هاتان الموجودتان الموجودات الأكثر شيوعاً لدى الفتيات المصابات بمتلازمة تورنر.

أول ما وصفت هذه المتلازمة عام 1938، وسميت نسبة للعالم هنري تورنر، حيث وصف متلازمة تتألف من طفالة جنسية, رقبة مجنَّحة, ومرفق أروح لدى إناث بالغات.[1] وقد اكتشفت الصّيغة الصّبغيَّة لهذه المتلازمة عام 1959.

ثانيا" - الحدوث:

متلازمة تورنر هي أكثر شذوذات الكروموسومات الجنسيَّة شيوعاً في الإناث وتحدث في حوالي 1 في 2000 إلى 1 من كل 2500 مولود حي, استناداً إلى بيانات الفحص الوبائيّ، والوراثيّ لحديثي الولادة في أوربا واليابان والولايات المتحدة . [3,2]

تحدث متلازمة تورنر مع انتشار مماثل تقريباً في جميع المجموعات العرقيَّة في بلدان مختلفة، ومع ذلك قد يكون معدل الانتشار عند الولادة آخذاً بالانخفاض في بعض البلدان، ويرتبط ذلك بزيادة استخدام الفحص بالأمواج فوق الصَّوتيَّة قبل الولادة وحقيقة أنَّ بعض الأمهات اللواتي يحملن أجنَّة مصابة يخترن إنهاء الحمل [4,5]

ومن ناحية أخرى, فإنَّ معظم حالات الحمل (أكثر من 99 بالمائة) المتأثِّرة بالكروموسوم X أحادي (X,45) لا تعيش حتى الولادة.

والنَّمط النووي (X,45) موجود في 10 بالمائة على الأقل في جميع حالات الإجهاض التَّلقائي.[6,7]

ثالثا" ـ الإمراضية:

متلازمة تورنر هي اضطراب كروموسوم جنسيّ ناتج عن فقدان جزء أو كل كروموسوم X.

والأنماط الجينية المرتبطة بمتلازمة تورنر هي:

١) X,45: في حوالي 45 % من الولادات الحية بمتلازمة تورنر[8]، ويشتق الكروموسوم X من الأم في ثلثي المرضى، ومن الأب في الثلث الباقي . [9]

٢) X,45 مع الفسيفسائيَّة (mosaicism): ما يقرب من نصف المرضى الذين يعانون من متلازمة تورنر لديهم مكمل كروموسوميّ فسيفسائيّ: (X,45\46XX or X,45\47XXX)

٣) شذوذ بالكروموسوم X: يمكن أن تسبب أنواعاً عدَّة من التَّشوُّهات في الكروموسوم X متلازمة تورنر مع الفسيفسائيَّة أو بدونها:

a. isochromosome X q(46,X,i(X)q):

تكون الكروموسوم X غير طبيعي من النَّاحية الهيكلية, يتكوَّن من نسختين من ذراع طويلة للكروموسوم X مع بعض كروموسوم الذِّراع القصير وهم أكثر عرضة للإصابة باضطرابات المناعة الذَّاتيَّة مثل التهاب الغدة الدرقية.[8]

b. Ring chromosome(rX): X كروموسوم الحلقة

قد يتشكَّل كروموسوم الحلقة (rX) في حالة فقد جزء من نهاية الذّراعين القصير والطويل للكروموسوم X .[10]

وهنا خطر حدوث تأخر نمو يزداد بشكل كبير مع سمات جسديَّة ليست نموذجية لمتلازمة تورنر (فشل نمو مبكر, ملامح الوجه اللانموذجيّة atypical facial features).[11,12]

c. حذف Xp or Xq :

يعاني بعض المرضى من حذف جزء من الذّراع القصير للكروموسوم X (del X(p)) مع أو بدون فسيفسائيَّة، بينما البعض الآخر 45,X\46,X,del(X)q مع

فسيفسائيَّة، وهنا تعاني المريضة من قصور مبيض فقط ولا توجد سمات أخرى لمتلازمة تورنر . [13]

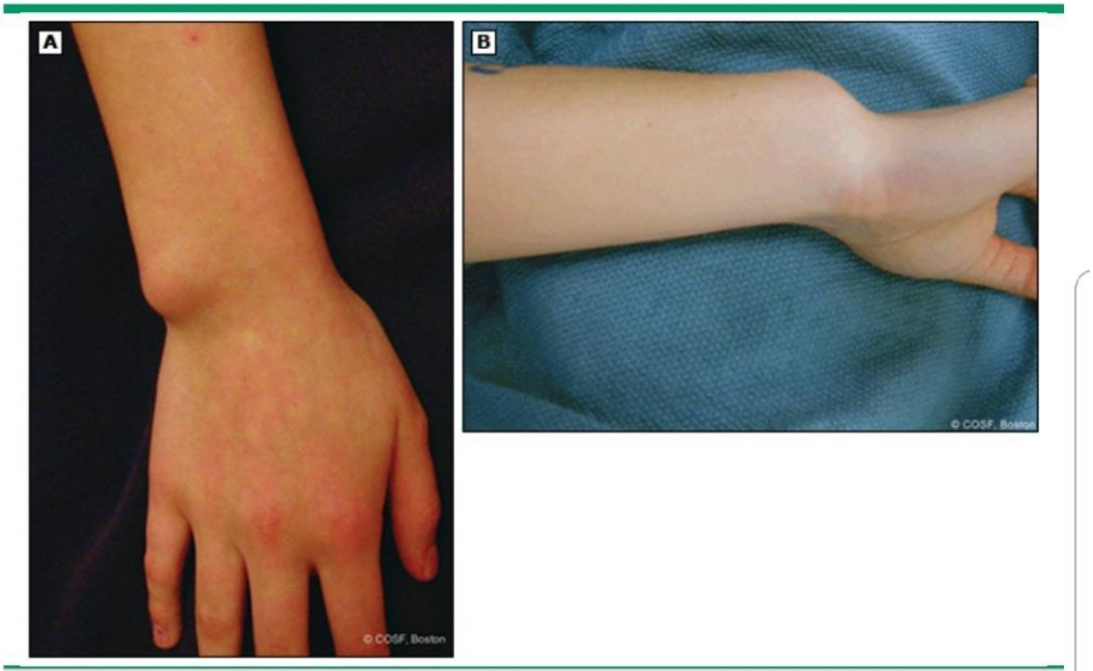
٤) متلازمة تورنر مع فسيفسائيَّة الكروموسوم Y:

تشكِّل نسبة 10-20 بالمائة من جميع الأفراد المصابين بمتلازمة تورنر، ارتبط النَّمط 45,X\46,XY بمجموعة متنوّعة من الأنماط الظَّاهرية, بدءاً من النَّمط الظَّاهريّ النَّموذجيّ لمتلازمة تورنر إلى اضطراب المبيض مع إبهام أعضاء تناسليَّة، وإلى النَّمط الظَّاهريّ الذَّكريّ الطَّبيعيّ مع العقم [14] ، وهم أكثر خطراً للإصابة بالورم الأرومي للغدد التَّناسليَّة.

رابعا" – الخصائص السريرية:

السِّمة الأكثر ترافقاً للفتيات والنِّساء المصابات بمتلازمة تورنر هي قصر القامة، وتشمل الصِّفات السَّريريَّة الأخرى: الصَّدر العريض مع تباعد حلمتيّ الثَّدي, الرَّقبة المجنَّحة, ذراع أروح, تشوُّه مادلونغ (madelung) في السَّاعد والمعصم [بروز رأس عظمة الزّند مع ألم بالرّسغ، وانحراف أسفل عظمة الكعبرة إلى الوحشي والأمام (صورة1)].

Madelung deformity of the forearm



(A, B) Clinical photographs of a patient with Madelung deformity. Note the seemingly prominent ulnar head and apparent volar subluxation of the wrist on the forearm.

Reproduced with permission from: Waters PM, Bae DS. Pediatric Hand and Upper Limb Surgery. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2012. Copyright © 2012 Lippincott Williams & Wilkins. www.lww.com.

Graphic 94419 Version 3.0

صورة (1) (تشوُّه مادلونغ في السَّاعد والمعصم)

وأحيانا ما يعطي الصدر العريض وقصر القامة مظهراً عريضاً أو ممتلئاً بشكل غير متناسب، وقد يعاني الولدان من الوذمة اللمفية الخلقية في اليدين، والقدمين ,والرقبة المجنَّحة، وخلل التَّنسج الظّفريّ, والحنك الضَّيق والعالي المقوس ,و\أو المشط الرَّابع القصير.[15]

غالباً ما يحدث فقدان السَّمع بسبب تطوُّر التهاب الأذن الوسطى ثنائي الجانب المتكرر, وكذلك وجود عيوب سمعية حسية عصبية كما تزداد نسبة قصور الغدة الدرقية واضطرابات وظائف الكبد مع تقدم الفتيات في العمر.[16,17]

ترتفع خمائر الكبد بشكل طفيف في حوالي 35 -45 بالمائة من المرضى البالغين. [18,19]

عادةً ما يكون الذَّكاء ضمن الطَّبيعيّ ,ولكن قد يعاني المرضى من عيوب معرفيَّة عصبيَّة محدَّدة, على سبيل المثال, مشاكل في التَّنظيم البصريّ المكانيّ، واضطراب التَّعلُّم غير اللفظيّ.

كما تشمل المظاهر الأخرى زيادة خطر الإصابة بأمراض المناعة الذَّاتيَّة: التهاب الغدة الدَّرقيَّة المناعيّ الذَّاتيّ. [20] عسر تكون الغدد التناسلية وعيوب شكليَّة في الوجه، والقلب، والأوعية الدَّمويَّة، والجهاز البوليّ كما هو مفصل في الأقسام الآتية: [16,21,22]

١) قصر القامة والتَّشوُّهات الهيكليَّة:

القامة القصيرة جنباً إلى جنب مع المظهر الممتلئ هي السِّمة السَّريريَّة الأكثر شيوعاً لمتلازمة تورنر. خلال السَّنوات 3- 5 الأولى من الحياة قد يكون معدل النّمو سوياً وإن يكن ضمن النّسب المئويَّة الدّنيا ,بعد ذلك يبدأ بالتباطؤ للوصول إلى قصر القامة الملفت للنظر.

إنَّ الطول الوسطيّ للبالغ هو 143-144 سم في الولايات المتحدَّة الأمريكيَّة وفي معظم دول أوربا الشَّمالية, واذا تركت دون علاج فإنَّ الطّول النّهائيّ للبالغين في متلازمة تورنر يكون بحوالي 20 سم أقل من إجمالي السّكان الإناث. [23]

٢) عسر تصنع الغدد التناسلية:

هو أحد أكثر السِّمات شيوعاً لمتلازمة تورنر, رغم أنَّ معظم النِّساء المصابات لا يملكن تطورات بلوغية مع انقطاع طمث بدئي فإن البعض 15 – 30 % يتطوَّر بشكل طبيعيّ نمو للثدي، ويحدث لديهن بعد ذلك انقطاع طمث ثانويّ, نسبة صغيرة من النِّساء كان لديهن سن بلوغ طبيعي وحيض منتظم.

يتألف المبيضان في مرضى تورنر من كمية قليلة من النسيج الضام وبدون جريبات أو عدد قليل من الجريبات ولكن درجة القصور المبيضيّ ومدى الاضطراب مختلفة.

هذه الأنماط الظاهرية الأكثر اعتدالاً لقصور المبيض أكثر شيوعاً عند الفتيات المصابات بالفسيفسائيَّة مقارنة مع الفتيات المصابات ب 45,X ,إلا أنَّه يجب مراعاة احتمال الإصابة بمتلازمة تورنر في أي فتاة ذات قصر قامة غير مُفسَّر, حتى لو كانت قد بلغت سن البلوغ مع دورات شهرية.

٣) التَّشوُّهات القلبيَّة الوعائيَّة:

تمثِّل أخطر مشكلة صحيَّة للنساء المصابات بمتلازمة تورنر وتسهم بشكل كبير في زيادة معدلات الوفيات للأفراد المصابين، تصيب التَّشوُّهات القلبية 30% من الأفراد المصابين بمتلازمة تورنر، حيث يعانون من تشوُّهات في الصمام الأبهري ويُعاني حوالي 18 % من تضيق برزخ أبهر حيث يشاهد تسلخ الأبهر عند نساء تورنر أكثر 100 مرة من النساء ذوات العمر المماثل بدون متلازمة تورنر. [24,25,26,27,28]

٤) التَّشوُّهات الكلويَّة:

موجودة في حوالي 30-40 % من مرضى تورنر، تشمل التَّشوُّهات الأكثر شيوعاً: تشوُّهات القناة الجامعة 20 % بالإضافة إلى كلية نعل الفرس 10%. وكانت أكثر ترافقاً مع النَّمط الصّبغيّ 45,X.

يجب أن يجرى إيكو للكليتين وقت التشخيص وإذا وجدت تشوهات فيجب أن تراقب سنوياً وكذلك يجب أن نراقب التهابات الطّرق البوليَّة.

ارتفاع التَّوتر الشّرياني الأساسيّ شائع في مرضى تورنر حتى في غياب تشوهات كلوية أو قلبية لذلك يجب أن يراقب الضغط جيداً ويجب أن يعالج ارتفاع الضَّغط بشكل جدِّي.

٥) خطر الأصابة بالأورام الخبيثة:

النِّساء المصابات بمتلازمة تورنر اللواتي يشمل نمطهن النّوويّ على كروموسوم Y مُعرَّضات بشكل متزايد لخطر الإصابة بالورم الأرومي للغدد التناسلية.[29]

تبقى الأهمية السَّريريَّة لهذه الموجودات غير واضحة لأن عدد الحالات قليل جداً.

٦) تشوهات السَّمع:

فقدان السَّمع المرتبط بمتلازمة تورنر له آلياتٍ عدَّة: [30]

1- نقص السَّمع التَّوصيليّ: يعاني الأطفال المصابون بمتلازمة تورنر من خطورة عالية للإصابة بالتهاب الأذن الوسطى المتكرّر وانصباب الأذن الوسطى ويحدث هذا بسبب تشوّهات في قناة eustachian وقاعدة الجمجمة. [31]

2- نقص السّمع الحسيّ العصبيّ: يتطوَّر فقدان السَّمع الحسيّ العصبيّ عند البلوغ في أكثر من 50 % من المرضى وهي أكثر شيوعاً عند النّساء اللاتي لديهن النَّمط النووي 45,X أو 45,X\46,i(Xq) ويميل إلى التفاقم مع التقدُّم في العمر. [33,32]

٧) اضطرابات المناعة الذَّاتيَّة:

ترتبط متلازمة تورنر بزيادة خطر الإصابة باضطرابات المناعة الذاتيَّة: قصور الغدة الدرقيَّة ,التهاب الغدة الدرقيَّة (هاشيموتو), الاضطرابات الهضميَّة (أدواء الأمعاء الالتهابية ,الداء الزلاقيّ حيث ازداد انتشاره بشكل ملحوظ في متلازمة تورنر 2,7%.[20]

في حين تشكل نسبة الزلاقي عند عامة السّكان في الولايات المتحدة (1,2%) . [20,34,35]

٨) النَّاحية النَّفسيَّة والتَّعليميَّة:

عادة" ما يكون الذكاء طبيعياً لدى مرضى تورنر مع خطر متزايد لضعف انتقائيّ في المهارات, ونقص في الانتباه, وصعوبات في تنظيم حيز الرّؤية, وضعف في الإدراك الاجتماعي[36,2]

لذلك يجب تقييم المهارات الذّهنيَّة, مهارات التَّعلُّم, المهارات الحركيَّة ومهارات التَّواصل الاجتماعيّ، وأن تحدّد قبل البدء ببرنامج التَّأهيل قبل سن المدرسة، وإذا وجد ضعف بالإدراك فإن فعالية وقائية قد تكون نافعة.

خامسا" - التشخيص:

يمكن أن نشك بمتلازمة تورنر منذ الولادة بسبب وجود تغيرات وصفية كالوذمة اللمفاوية على اليدين والقدمين.

يتم تشخيص متلازمة تورنر عادة في أثناء اختبار ما قبل الولادة، وبشكل أكثر شيوعاً يشتبه فيه بناءً على السِّمات السَّريريَّة ويتم تأكيد التَّشخيص عن طريق تحليل النَّمط النووي، ويجب إجراء تحليل النَّمط النووي لمتلازمة تورنر لدى أي أنثى ذات سمات سريريَّة مميزة، والتي تختلف حسب الفئة العمرية كالآتي:

١) ما قبل الولادة:

تكتشف أحيانا حالات تورنر بالصّدفة في أثناء أخذ عينة من الزغابات المشيمية أو بزل السلى الذي يتم إجراؤه لأسباب غير ذات صلة, مثل تقدُّم عمر الأم، وقد يشتبه أيضاً بمتلازمة تورنر بسبب بعض التَّشوُّهات الخلقيَّة التي لوحظت في التصوير بالموجات فوق الصَّوتيَّة للجنين, بما في ذلك: توسُّع الأوعية اللمفيَّة (استسقاء الجنين)، أو عيوب القلب، أو التَّشوُّهات الكلويَّة، أو قصر الفخذ.

٢) فترة حديثي الولادة:

قد تظهر تورنر عند الولادة ,حيث تظهر الوذمة اللمفيَّة الخلقيَّة في اليدين، والقدمين, والرَّقبة المجنَّحة وخلل التَّنسُّج الظفر، والحنك المقوس العالي.

٣) فترة الرّضع والأطفال:

يجب الاشتباه بمتلازمة تورنر عند أي أنثى تعاني من فشل نمو غير مفسَّر, أو المرضى الذين يعانون من سمات مميَّزة أخرى بما في ذلك: الوذمة اللمفيَّة, الرّقبة المجنَّحة, تشوُّهات القلب, خلل التّنسج الظفري، وصعوبات التَّعلُّم.

٤) فترة المراهقة:

يجب الاشتباه بمتلازمة تورنر لدى الفتيات المراهقات اللواتي يفشلن في بدء نمو الثدي أو إكماله، أو المصابات بانقطاع الطّمث الثَّانويّ خاصَّة إذا كانت قصيرة القامة أو غيرها من السِّمات المشبوهة لمتلازمة تورنر.

سادسا" - اختبارات التَّشخيص:

- ☒ يجب إجراء الصيغة الصبغية؛ لتأكيد تشخيص متلازمة تورنر في أي مريض مع السِّمات السَّريريَّة المذكوره أعلاه، وعادةً ما يتم استخدام خلايا الدَّم المحيطيَّة.

- ☒ التَّشخيص قبل الولادة: لا يتم تضمين الفحص الروتيني لمتلازمة تورنر في برامج فحص حديثي الولادة, على الرَّغم من أنَّ الحجة لتنفيذ ذلك قويَّة؛ لأنَّ التَّشخيص المبكِّر سيسمح بالتَّدخُّل المبكِّر، والفحص، والكشف عن التشوُّهات المرافقة، ويتمثَّل العائق الأساسي أمام تنفيذ برنامج فحص حديثي الولادة في تطوير طريقة فحص دقيقة ومنخفضة التكلفة.

- ☒ بعد وضع تشخيص متلازمة تورنر عن طريق النمط النوويّ, لابد من البحث عن التَّشوُّهات المرافقة باجراء تصوير بالأمواج فوق الصوتية للقلب, الكليتين, المبيضين, والرحم مع إجراء مسح عظميّ؛ لكشف التشوُّهات العظميَّة المرافقة لهذه المتلازمة، والتي يأتي في مقدمتها قصر العظمين المشطي، والسنعي الرابع، والبحث عن المشاكل الدَّرقيَّة, السَّمعيَّة, البصريَّة، وصعوبات التَّعلُّم مع تقدُّم العمر يجب إجراء فحص لهذه الاضطرابات كجزء من التقييم الأساسي للمريض بعد تشخيص متلازمة تورنر وتكرار ذلك بشكلٍ دوريّ.

الفصل الثَّاني: الدِّراسة العمليَّة

أولا" ـ المقدِّمة:

يقدِّم هذا الفصل وصفاً تفصيليَّاً للجانب العمليّ من البحث من خلال عرض أهداف البحث، ووصف الدِّراسة والطَّرائق المستخدمة لبلوغ الأهداف، ثم ينتقل لعرض النَّتائج من خلال تقسيمها إلى ثلاث فقراتٍ فرعيَّة تلخص أولاً الأنماط الصّبغيَّة لعينة الأطفال المصابين بمتلازمة تورنر، ثمَّ الأنماط السَّريريَّة وفقاً للأنماط الصّبغيَّة والمقارنة فيما بينها ثانياً، وثالثاً دراسة مدى التَّرابط بين النَّمط الصّبغيّ والتَّظاهرات السَّريريَّة، ثم ننتقل لمناقشة هذه النَّتائج من خلال المقارنة مع الدِّراسات السَّابقة، وينتهي الفصل بالاستنتاجات التي خَلُصت الدِّراسة إليها.

ثانيا" ـ أهِداف الدِّراسة:

تهدف هذه الدِّراسة إلى:

١. وصف الخصائص السَّريريَّة لعينة من الأطفال السّوريين المصابين بمتلازمة تورنر وفقاً للأنماط النووية.
٢. دراسة مدى التَّرابط بين النَّمط النوويّ، والنَّمط الظاهريّ لدى عينة الأطفال السّوريين المصابين بمتلازمة تورنر.

ثالثا" ـ وصف الدّراسة وحدودها المكانيَّة والزَّمانيَّة:

اعتمد البحث أسلوب الدِّراسة الوصفيَّة الرَّاجعة، لمرضى متلازمة تورنر المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعيّ – جامعة دمشق في سورية بأعراض متلازمة تورنر خلال ثمان سنوات (من عام 2013إلى عام 2020) وأجري لهم تحديد للصيغة الصّبغيَّة في مخبر الأمراض الوراثية في مستشفى الأطفال الجامعي.

رابعا" ـ الطَّرائق المستخدمة في الدِّراسة:

تنقسم الطَّرائق المستخدمة في الدِّراسة إلى مرحلتين:

١. **مرحلة جمع البيانات:** بعد الرّجوع لأرشيف الحالات المرضيَّة المُسجَّلة في مستشفى الأطفال للمصابات بمتلازمة تورنر خلال فترة الدراسة، جمعت البيانات الآتية على شكل جدول إلكترونيّ Excel spread sheet:

- **النَّمط النووي:** اقتصرت على الصّيغة الصبغيَّة وعمر الطفل عند التشخيص، وقسمت عينة الدراسة إلى مجموعتين: الأولى A (45,X) لها النَّمط الصّبغيّ العام، والثَّانية B لها أي نمط أخر.

- **التَّظاهرات السَّريريَّة:** وشملت قصر القامة، وعدم كسب الوزن، والرقبة المجنَّحة، وتباعد الحلمتين، وارتكاز آذان واطئ، والمرفق الأروح، وانخفاض خط الشعر إلى جانب وجود التشوُّهات القلبيَّة، والعصبيَّة، والكلويَّة، وقصور الدَّرق، والتَّشوُّهات السَّمعيَّة، والبصريَّة، وصعوبة الأداء الدِّراسيّ، حيث اعتبرت جميعها متغيِّرات اسميَّة تأخذ أحد قيمتين (1 نعم يظهر هذا التَّظاهر لديها، 0 لا يظهر لديها هذا التَّظاهر)

٢. **مرحلة المعالجة الإحصائيَّة:** استخدمت الحزمة الإحصائيَّة SPSS 25 لإجراء الاختبارات الإحصائيَّة الآتية:

a) استخدم اختبار كاي مربع chi-squared لحساب النّسب المئويَّة لتكرار متغيّرات الدراسة (الأنماط الصّبغيَّة والتَّظاهرات السَّريريَّة)، ولدراسة العلاقة بين مجموعتي النَّمط الصّبغيّ، وكلّ تظاهر سريري من خلال حساب نسب الأرجحيَّة ODD Ratio للتظاهر المدروس وفق العلاقة:

$$odd\ ratio = \frac{a/b}{c/d} \qquad (1\text{-}2)$$

حيث a وجود التَّظاهر السَّريريّ عند أفراد المجموعة الأولى (الصّيغة الصّبغيَّة العامة لمتلازمة تورنر).

b غياب التَّظاهر السَّريريّ عند أفراد المجموعة الأولى (الصّيغة الصّبغيَّة العامة لمتلازمة تورنر).

c وجود التَّظاهر السَّريريّ عند أفراد المجموعة الثانية (الصّيغ الصّبغيَّة الأخرى لمتلازمة تورنر).

d غياب التَّظاهر السَّريريّ عند أفراد المجموعة الثانية (الصّيغ الصّبغيَّة الأخرى لمتلازمة تورنر).

نحدد قوَّة الترابط بين التَّظاهر السَّريريّ والنَّمط الصّبغيّ وفقاً لقيمة نسبة الأرجحية OR، كالآتي:

- OR=1: التَّظاهر السَّريريّ ليس مرتبطا بالنَّمط الصّبغيّ لمتلازمة تورنر.

- OR>1: التَّظاهر السَّريريّ مرتبط بزيادة احتمال حدوث النَّمط الصّبغيّ العام لمتلازمة تورنر.

- OR<1: التَّظاهر السَّريريّ مرتبط بقلَّة احتمال حدوث النَّمط الصّبغيّ العام أي مرتبط بزيادة احتمال حدوث الصّيغ الصّبغيَّة الأخرى لمتلازمة تورنر.

b) استخدم الانحدار اللوجستيّ Logistic Regression لتحديد التَّظاهرات السَّريريَّة ذات التَّرابط الأكثر أهميَّة إحصائياً مع تصنيف الصّيغ الصّبغيَّة لمتلازمة تورنر.

اعتبرت الفرضيات المختبرة ثنائية الاتجاه عند مستوى دلالة $\alpha=0.05$ حيث نقبل الفرضية البديلة (التي تنصّ على أنَّ الفروقات بين المتغيّرات المدروسة ذات دلالة إحصائيَّة) إذا كانت قيمة الاحتمال أقلّ من مستوى الدّلالة أي $p\text{-value}\leq\alpha=0.05$ ونقبل الفرضيَّة العدميَّة (تنصّ على أنَّ الفروقات ليست ذات أهمية إحصائيَّة) إذا كانت قيمة الاحتمال أكبر من $\alpha=0.05$.

خامسا" - النَّتائج:

1- عينة الدِّراسة:

شملت الدِّراسة 23 طفلة مصابة بمتلازمة تورنر، وقسمت إلى مجموعتين وفق الأنماط النووية الآتية (الجدول (1)) :

a) مجموعة الصّيغة الصّبغيَّة العامَّة 45,X0: شكلت هذه المجموعة نسبة 60.8% (14 مريضة) من العينة المدروسة، وشُخِّصت الإصابة بالمتلازمة عند عمر 5.07±5.83 years.

b) مجموعة الصّيغ الصّبغيَّة الأخرى: وتُشكِّل النسبة المتبقيَّة من عينة الدراسة (9 مريضات)، وتضم الأنماط الصّبغيَّة 45,X0 with mosaicism بنسبة 4.5% و شذوذ الصّبغيّ X بنسبة 21.7% وY-chromosome mosaicism بنسبة 13%، وشُخِّصت الإصابة بمتلازمة تورنر عند عمر 2.31±10.94 years.

2- التَّظاهرات السَّريريَّة لعينة الدراسة:

يظهر الشكل (1) النّسب المئويَّة للتظاهرات السَّريريَّة عند مجموعة الدّراسة المؤلَّفة من مرضى متلازمة تورنر، حيث كانت أكثر التَّظاهرات السَّريريَّة نسبة في الظّهور قصر القامة، وتباعد الحلمتين بنسبة 82.61% ، ثمَّ عدم كسب الوزن بنسبة 73.91%، وارتكاز أذان واطئ بنسبة 39.13%، ثمَّ الرقبة المجنَّحة، وتدنّي الأداء المدرسيّ بنسبة 34.78%، يليهما الوذمة اللمفاويَّة، والتَّشوُّهات القلبيَّة بنسبة 26.08%، وتظهر كل من التَّشوُّهات الكلويَّة، والمرفق الأروح، وقصور الدَّرق بنسب أقل (17.39% و13.04% و4.34% على التَّرتيب)، وتغيب التَّشوُّهات العصبيَّة، والسَّمعيَّة، والبصريَّة.

3- التَّظاهرات السَّريريَّة وفقاً لمجموعتي الصّيغة الصّبغيَّة والتَّرابط بينهما:

يُظهر الشَّكل (2) النّسب المئويَّة التَّظاهرات السَّريريَّة عند مجموعتي الدِّراسة (المجموعة A الصّيغة العامَّة لمتلازمة تورنر، والمجموعة B الصّيغ الأخرى لمتلازمة تورنر)

حيث كانت نسبها:

☒ **التَّشخيص عند الولادة:** بيَّنت النَّتائج أن 23/5 مريضة شُخِّصت عند الولادة في حين كان تشخيص الحالات المتبقيَّة خلال مرحلة الطّفولة، وكانت الحالات المُشخَّصة عند الولادة للمريضات اللواتي يملكن الصّيغة العامة فقط 14/5.

☒ **قصر القامة:** يعدُّ تظاهر سريري عند كل مرضى الصّيغ الصّبغيَّة الأخرى (المجموعة B) لمتلازمة تورنر (100%) في حين يظهر قصر القامة عند 14/10(71.43%) من مرضى الصّيغة العامَّة لمتلازمة تورنر (المجموعة A).

☒ **عدم كسب الوزن:** يشيع عدم كسب الوزن عند أفراد المجموعة A بنسبة 92.86% (14/13) في حين تظهر على نحو أقل عند أفراد المجموعة B (44.44%)

☒ **رقبة مجنَّحة:** تظهر الرّقبة المجنَّحة بنسب متقاربة عند أفراد المجموعتين A (35.71%)، وB (33.33%).

☒ **تباعد الحلمتين:** يظهر تباعد الحلمتين بنسب مرتفعة عند أفراد المجموعتين A (85.71%) وB (77.78%).

☒ **وذمة لمفاويَّة**: يظهر أفراد المجموعة A فقط وذمة لمفاويَّة بنسبة 42.86% (14/6).

☒ **ارتكاز أذان واطئ:** يظهر بنسبة42.86% (14/6) عند أفراد المجموعة A وبنسبة (33.33%) عند أفراد المجموعة B.

☒ **مرفق أروح:** يظهر المرفق الأروح عند أفراد المجموعة A فقط عند ثلاثة أفراد من 14 أي بنسبة منخفضة (21.43%).

☒ **خط شعر منخفض:** يظهر خط شعر منخفض بنسب قليلة عند أفراد المجموعتين A (35.71%) وB (22.22%).

☒ **تشوُّهات قلبية:** كانت نسبة التَّشوُّهات القلبية منخفضة بين أفراد المجموعتين A (28.57%) وB (22.22%)، حيث كانت هذه التَّشوُّهات مختلفة بينهم وهذه التَّشوُّهات عند أفراد المجموعة A: تضيُّق أبهر صمامي مع أبهر ثنائي الوريقات، وتضيُّق أبهر صماميّ، وفوق صماميّ مع أبهر ثنائي الوريقات وPDA وتوسُّع أبهر، أما التَّشوُّهات القلبيَّة لدى أفراد المجموعة B وهما حالتان: تضيُّق برزخ أبهر وتضيُّق رئويّ صماميّ.

☒ **تشوُّهات عصبيَّة وسمعيَّة وبصريَّة**: تغيب هذه التَّشوُّهات عند جميع أفراد المجموعتين.

☒ **تشوُّهات كلويَّة:** كانت التَّشوُّهات الكلويَّة عند ثلاث حالات في المجموعة A موزَّعة على حالة استسقاء كلويّ درجة ثانية ثنائي، وحالتين كلية نعل الفرس، أمَّا المجموعة B فكان هناك حالة واحدة بتشوه على شكل استسقاء كلوي درجة ثانية ثنائي.

☒ **قصور درق:** كان هناك حالة واحدة فقط قصور درق بين أفراد المجموعة A.

☒ **صعوبة أداء مدرسي:** كانت صعوبة الأداء المدرسيّ أشيع بنسبة 55.56% (9/5)، بين أفراد المجموعة B مقارنة بنسبته بين أفراد المجموعة B (37.5%) (8/3).

يبين الجدول (2) تكرار المراضة والتظاهرات السريرية المشتركة ذات العلاقة بالأنماط النووية، تغيب التَّشوُّهات العصبيَّة، والبصريَّة، والسَّمعيَّة لدى مجموعتي الدّراسة، ويمكن توصيف النَّتائج حسب التَّظاهرات السَّريريَّة لكل مجموعة بالآتي:

١- **التَّظاهرات السَّريريَّة للمجموعة A ذات الصّيغة الصّبغيَّة العامة:** يشاهد التشخيص المبكر عند الولادة عند المجموعة A بنسبة (35.71%) وعلى نحو ذي دلالة إحصائيَّة Yates' corrected χ^2 test P=0.02 مقارنة بالمجموعة الأخرى، وتظهر هذه المجموعة تظاهرات سريريَّة متعددة مقارنة بمجموعة المرضى الذين يحملون صيغ صبغيَّة أخرى لمتلازمة تورنر وهي: قصر القامة بنسبة (71.34%)، وذمة لمفاوية بنسبة 42.86% وهي نسبة ذات دلالة إحصائيَّة 'Yates corrected χ^2 test P=0.045مقارنة بالمجموعة B التي لم تظهر لديها أي وذمة لمفاوية، وعدم كسب الوزن بنسبة أرجحية OR=16.12 ومجال ثقة 95% CI=0.005-0.693 على نحو ذي دلالة إحصائيَّة p-value=0.024<0.05، والرقبة المجنَّحة الوزن بنسبة أرجحية OR=1.1 ومجال ثقة 95%CI=0.154-5.258 دون أي دلالة إحصائيَّة، وتباعد حلمتين بنسبة أرجحية OR=1.17 ومجال ثقة 95%CI=0.067-5.111 دون أي دلالة إحصائيَّة، وارتكاز أذان واطئ بنسبة أرجحية OR=1.6 ومجال ثقة 95%CI=0.117-3.813 دون أي دلالة إحصائيَّة، ومرفق أروح بنسبة 21.43% حيثYates' corrected χ^2 test P=0.25 وخط شعر منخفض بنسبة أرجحية OR=1.94 ومجال ثقة 95%CI=0.076-3.488 دون أي دلالة إحصائيَّة، والتَّشوُّهات القلبيَّة بنسبة أرجحية OR=1.4 ومجال ثقة 95%CI=0.101-5.035 دون أي دلالة إحصائيَّة، حيث كان هناك 4 حالات تشوهات قلبيَّة مختلفة (PDA, توسُّع أبهر, تضيُّق أبهر صمامي وتضيُّق أبهر صماميّ، وفوق صمامي مع أبهر ثنائي الوريقات) شخص اثنان منها (الأول والثالث) عند الولادة، والتَّشوُّهات الكلوية بنسبة أرجحية OR=1.82 ومجال ثقة95 %CI=0.04-5.256 دون أي دلالة إحصائيَّة.

2- التَّظاهرات السَّريريَّة للمجموعة B (الصّيغ الصّبغيَّة الأخرى): يشيع قصر القامة عند المجموعة B بنسبة 100% مقارنة بالمجموعة A لكن دون دلالة إحصائيَّة؛ لارتباط هذه النّسبة باختلاف الصّيغ الصّبغيَّة Yates' corrected $\chi 2$ test P=0.127، ويظهر مرضى هذه المجموعة صعوبة أداء مدرسي بنسبة أرجحيَّة OR=0.48 ومجال ثقة CI%95=(0.069-3.35) دون أي دلالة احصائيَّة.

سادسا" ـ المناقشة:

أجريت دراسة راجعة مستقبلية للتظاهرات السَّريريَّة لدى مرضى تورنر في مستشفى الأطفال الجامعي- جامعة دمشق في سورية، وشملت الدّراسة 23 حالة منها 14 حالة تملك الصّيغة الصّبغيَّة العامة للمتلازمة، و9 حالات الصّيغ الأخرى، أي أنَّ مرضى الصّيغة العامة لمتلازمة تورنر هم الأكثر انتشاراً ويظهر لديهم التَّظاهرات السَّريريَّة أشد من مرضى المتلازمة الذين يملكون صيغ أخرى للمتلازمة، وهدفت هذه الدِّراسة إلى ربط التَّظاهرات السَّريريَّة بالصّيغ الصّبغيَّة للمتلازمة.

وفيما يأتي مناقشة النَّتائج ومقارنتها مع دراستين أجريتا في دول منطقة الشَّرق الأوسط:

دراسة Razavi et al,2019 في مستشفى الأطفال التابع لجامعة همدان في إيران.

ودراسة Al alwan et al, 2014 في مستشفى الأطفال التَّابع لجامعة الملك سعود بن عبد العزيز في السعودية.

وتتوزع المقارنة على خصائص مجموعات الدِّراسة والأنماط النووية لمتلازمة تورنر والتَّظاهرات السَّريريَّة.

1- خصائص مجموعات الدراسة والأنماط النووية لمتلازمة تورنر:

بلغ عدد الحالات المُشخَّصة بمتلازمة تورنر في مستشفى الأطفال في مدينة دمشق- سورية خلال ثمان سنوات (2013-2020) 23 حالة في حين بلغ عدد الحالات في دراسة Razavi et al 2019 57 حالة خلال فترة امتدت من 2001 إلى 2017 ، وكان عدد الحالات في دراسة Al alwan et al 2014 -52 حالة خلال فترة امتدت من 1983 إلى 2010، وكانت نسبة توزع الأنماط الصّبغيَّة مرتفعة 60.8% لمرضى الصّيغة العامة لمتلازمة تورنر Monosomy: 45,X، وهي نسبة مرتفعة مقارنة بنسبة مرضى الصّيغة العامة للمتلازمة عند Al alwan et al, 2014 والتي بلغت 31%ودراسة Razavi et al,2019 التي بلغت نسبتهم 33.3%، بالمقابل كانت تشوُّهات الصّبغيّ Yanomalies لدى ثلاث حالات من مرضى المتلازمة مُتفقاً بذلك مع عدد الحالات في دراسة Razavi et al,2019 في حين كانت حالة واحدة في دراسة Al alwan et al, 2014 مع مراعاة اختلاف النّسبة التي تُشكِّلها هذه الحالات من نسبة الحالات ذات الصّيغة الصّبغيَّة المختلفة عن الصّيغة العامَّة.

2 - التَّظاهرات السَّريريَّة والأنماط النووية لمتلازمة تورنر:

تعدّ الأعراض السَّريريَّة لمتلازمة تورنر مُحدَّدة لكنها تختلف في شدة تظاهرها بين الأفراد اعتماداً على صيغتهم الصّبغيَّة؛ لذلك فيما يأتي مقارنة ارتباط الصّيغة الصّبغيَّة بالتَّظاهرات السَّريريَّة بين الدّراسة الحاليَّة ودراستي Razavi et al,2019 وAl alwan et al, 2014:

١. يتأخَّر تشخيص مرضى الصّيغ الصّبغيَّة الأخرى لمتلازمة تورنر (مجموعة B) حتى عمر 10.94±2.31 years في حين يكون التَّشخيص مبكِّراً لمرضى المجموعة A بسبب ارتباطها بتظاهرات سريريَّة شديدة مثل التَّشوُّهات القلبيَّة، والكلويَّة عند الحالات المُشخَّصة عند الولادة، ويعزى تأخُّر التَّشخيص في حالة المجموعة B لظهور علامات سريريَّة مهمَّة مثل قصر القامة، وغياب علامات البلوغ الثَّانويَّة، ويتَّفق هذا التَّأخُّر في عمر التَّشخيص ودراستي Razavi et al,2019 وAl alwan et al, 2014 .

٢. **قصر القامة:** اتَّسمت التَّظاهرات السَّريريَّة لمرضى متلازمة تورنر بقصر القامة بنسبة 82.61% تتفق و Razavi et al,2019 (78.9%) وAl alwan et al, 2014 (84.61%)، مع وجود اختلاف يتجلَّى في أنَّ مرضى المجموعة A لمتلازمة تورنر لدى Al alwan et

al, 2014 جميعهم قصار القامة بالمقابل كان كل مرضى المجموعة B في هذه الدّراسة قصار القامة.

٣. **عدم كسب الوزن:** يتّفق شيوع عدم كسب الوزن عند مرضى المجموعة A (92.86%) بنسبة أعلى من مرضى المجموعة B (44.44%) على نحو ذي دلالة إحصائيَّة ودراسة Al alwan et al, 2014 حيث كان عدم كسب الوزن عند كلّ مرضى المجموعة A وبنسبة 86.1% لدى مرضى المجموعة B، ويُعزى اختلاف النّسب إلى ارتفاع نسبة مرضى الصّيغة العامَّة في هذه الدّراسة مقارنة بدراسة Al alwan et al, 2014.

٤. **الوذمة اللمفاويَّة:** أظهر مرضى المجموعة A وذمة لمفاويَّة بنسبة 42.86% ذات دلالة إحصائيَّاً، وهي أعلى من نسبة ظهورها في دراسة Al alwan et al, 2014 حيث بلغت 37.5% إلى جانب ظهورها بنسبة 8.3% عند مرضى المجموعة B، وكانت حالة واحدة بوذمة لمفاويَّة في دراسة Razavi et al,2019.

٥. **التَّشوُّهات القلبية:** كانت نسبة التَّشوُّهات القلبية منخفضة عند مرضى المجموعة A (28.57%) ومرضى المجموعة B (22.22%) مقارنة بنسبة 50% عند مرضى الصّيغة العامة للمتلازمة في دراسة Al alwan et al, 2014، ونسبة 34.7% لمرضى الصّيغة العامة في دراسةRazavi et al,2019.

٦. **التَّشوُّهات السَّمعيَّة والبصريَّة:** تغيب هذه التَّشوُّهات عند كلّ مرضى متلازمة تورنر في هذه الدِّراسة بالمقابل تظهر التَّشوُّهات السَّمعيَّة بنسبة 50% عند مرضى الصّيغة العامَّة للمتلازمة في دراسة Al alwan et al, 2014 وبنسبة 44.4% لدى مرضى الصّيغ الأخرى للمتلازمة، وتكون هذه التَّشوُّهات على هيئة عيوب في السَّمع، والتهاب أذن وسطى مُزمن، وكانت لديهم تشوُّهات بصريَّة بنسب أقل (25% لمرضى االمجموعة A للمتلازمة و8.3% لمرضى المجموعة B)، وكانت هذه التَّشوُّهات حَوَل ومدّ بصر، ولم تدرس Razavi et al,2019 هذه التَّشوُّهات.

٧. **التشوُّهات كلويَّة:** كانت التَّشوُّهات الكلويَّة بنسبة 21.42% عند مرضى المجموعة A وبنسبة 11.1% لمرضى المجموعة B وهي تتفق ودراسة Al alwan et al, 2014 في أن نسبة التَّشوُّهات الكلوية أقل لدى مرضى المجموعة B، وكانت حالة تشوُّه كلويّ واحدة لمرضى

المجموعة A وثلاث حالات لمرضى المجموعة B في دراسة Razavi et al,2019 أي أقلّ من 1%.

٨. **قصور الدرق:** كان هناك حالة واحدة فقط قصور درق بين مرضى المجموعة A في هذه الدّراسة في حين كان هناك نسب متقاربة لقصور الدّرق عند مرضى متلازمة تورنر وفقاً للمجموعات الصّبغيَّة (18.8% عند مرضى المجموعة A و27.8% لمرضى المجموعة B)، في دراسة Al alwan et al, 2014، وتتفق ودراسة Razavi et al,2019 في عدم ارتباط قصور الدَّرق بالصّيغ الوراثيَّة لمتلازمة تورنر.

٩. **صعوبة أداء مدرسيّ:** تقلّ نسبة صعوبة الأداء المدرسيّ بين مرضى المجموعة A (37.5%) مقارنةً بمرضى المجموعة B 55.56%، ولم تدرس صعوبة الأداء الدِّراسيّ في Razavi et al,2019 أو Al alwan et al, 2014.

سابعا" ـ الخلاصة:

توصَّلت الدِّراسة الحاليَّة إلى:

- ✓ تؤثِّر تغيرات الأنماط الصّبغيَّة لمتلازمة تورنر على نحوٍ دالّ إحصائيَّاً في عدم كسب الوزن والوذمات اللمفاويَّة وقصر القامة لذلك يوصى بالتَّحرّي الصّبغيّ لكلّ الحالات المشكوك بها لمتلازمة تورنر في مراحل عمريَّة مبكِّرة لتصميم الخطَّة العلاجيَّة المناسبة مبكّراً ومتابعتها.

- ✓ هناك تأخُّر ملحوظ في تشخيص متلازمة تورنر في ظل الممارسات الطّبيَّة المتَّبعة مما يتطلَّب ضرورة توجيه أهل الفتيات القصيرات اللواتي لا يكسبن الوزن ولديهن وذمة لمفاوية إلى الرّعاية الطّبيَّة في مراحل عمريَّة مبكِّرة؛ لمساعدة المريضة على الاستفادة السَّريريَّة من المتابعة والعلاجات المتوفِّرة.

- ✓ يشكل قصر القامة عرض ثابت في متلازمة تورنر لذلك يجب أخذه بعين الاعتبار وإجراء كل الاستقصاءات اللازمة.

الفصل الثالث: سلبيَّات الدِّراسة

تظهر جوانب القصور في الدِّراسة الحاليَّة في:

- ☒ أسلوب الدِّراسة الرَّاجعة الذي يعتمد على مراجعة السِّجلَّات الطِّبيَّة التي قد تحتوي على بيانات مفقودة أو غير مكتملة.

- ☒ اقتصار الدِّراسة على مركز طبِّي واحد وهو مستشفى الأطفال الجامعيّ في جامعة دمشق رغم أنَّه مستشفى رئيسيّ في العاصمة دمشق إلَّا أنَّه لا يعكس النِّسب الحقيقيَّة لمرضى متلازمة تورنر في سورية.

- ☒ صغر حجم العينة المدروسة، وعدم دراسة بعض التَّظاهرات السَّريريَّة للمتلازمة مثل هشاشة العظام والمشاكل الهضميَّة، ونتائج معالجة قصر القامة وغيرها بسبب عدم توفُّر هذه البيانات في السِّجلّات الطِّبيَّة, وعدم متابعة الأهل.

- ☒ عدم إمكانية إجراء إيكو قلب, عمر عظمي, تخطيط سمع حسي عصبي لكل المرضى رغم أهمية هذه الاختبارات.

الفصل الرَّابع: التَّوصيات

- تعدُّ الدِّراسة على عينة أوسع مع المتابعة حتَّى البلوغ وشمولية كلّ التَّظاهرات السَّريريَّة لمرضى متلازمة تورنر مع المتابعة السَّريريَّة، وتأثير العلاج في قصر القامة وقصور الأقناد هي الاستمرار الأفضل لهذا البحث.

- إيلاء هذه المتلازمة الأهميَّة اللازمة، والتَّوجيه نحو أهميَّة التَّشخيص المبكِّر لهذه المتلازمة، والتَّأكيد على أهميَّة إجراء الفحوصات السَّريريَّة، والمخبريَّة، والشُّعاعيَّة اللازمة والتي لاحظنا وجود إهمالٍ كبير في اجرائها.

- ضرورة إغناء السِّجلَّات الطّبيَّة للمرضى بكافة البيانات مع تسهيل الوصول إليها.

- ضرورة توفر الصيغة الصبغية في مستشفانا بغية التشخيص المبكر, مع إمكانية إجراء ايكو قلب, عمر عظمي, تخطيط سمع حسي عصبي لكل المرضى .

- توجيه الأهل بضرورة المتابعة الدَّوريَّة.

الفصل الخامس: الجداول

الجدول (1): الأنماط الصبغية لمجموعتي الدراسة.

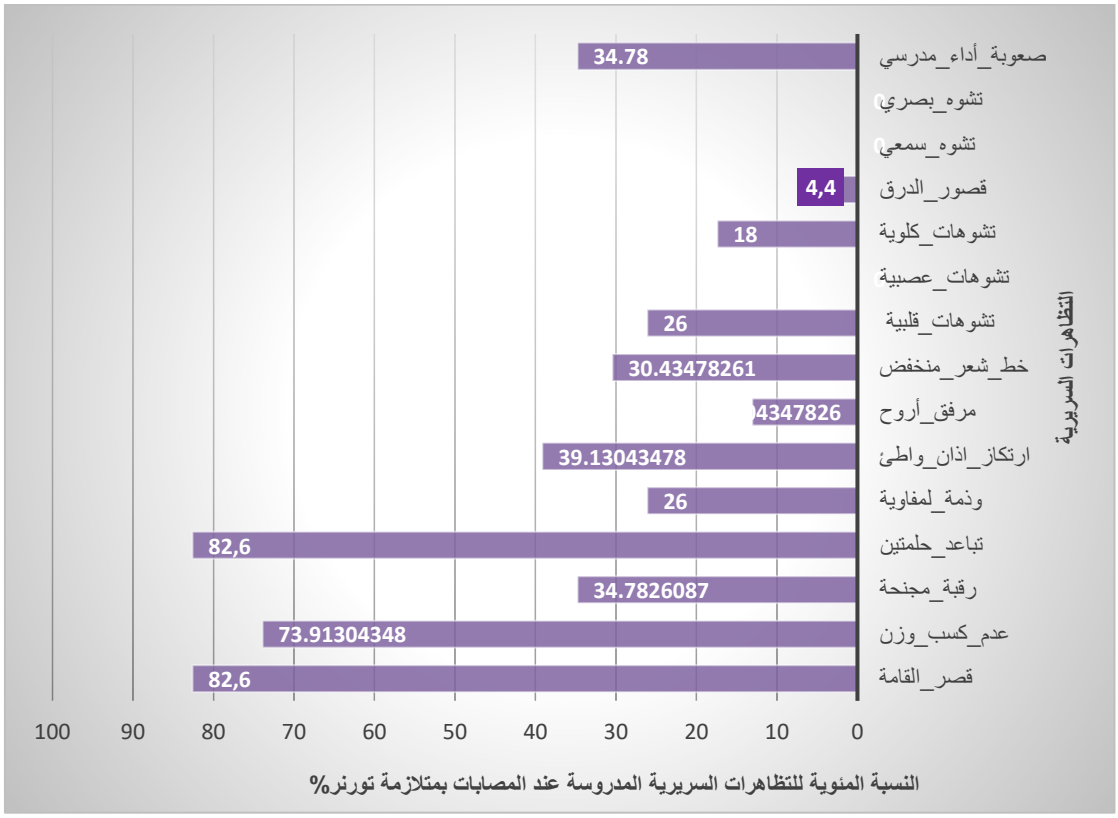
رمز المجموعة	التصنيف الصبغي	الصيغة الصبغية	العدد (النسبة المئوية)
المجموعة A	45,X	45,X0	(60,8%)14
المجموعة B	45,X with mosaicism	45X/46XXor X,45\47XXX or 45X mosaics with the X chromosome anomalies	(4,5%)1
	X chromosome anomalies	Isochromosome Xq(46,X,i(X)q)	(21,7%)5
		Ring chromosome X : 46,X,r(X)/45XO	
		Deletions Xp or Xq: 45X/46,X,del(X)q	
	Y-chromosome mosaicism	46,XY/45,X	(13%3)3

الجدول (2): التَّظاهرات السَّريريَّة لمجموعتي الدّراسة والنّسب الإحصائيَّة لها

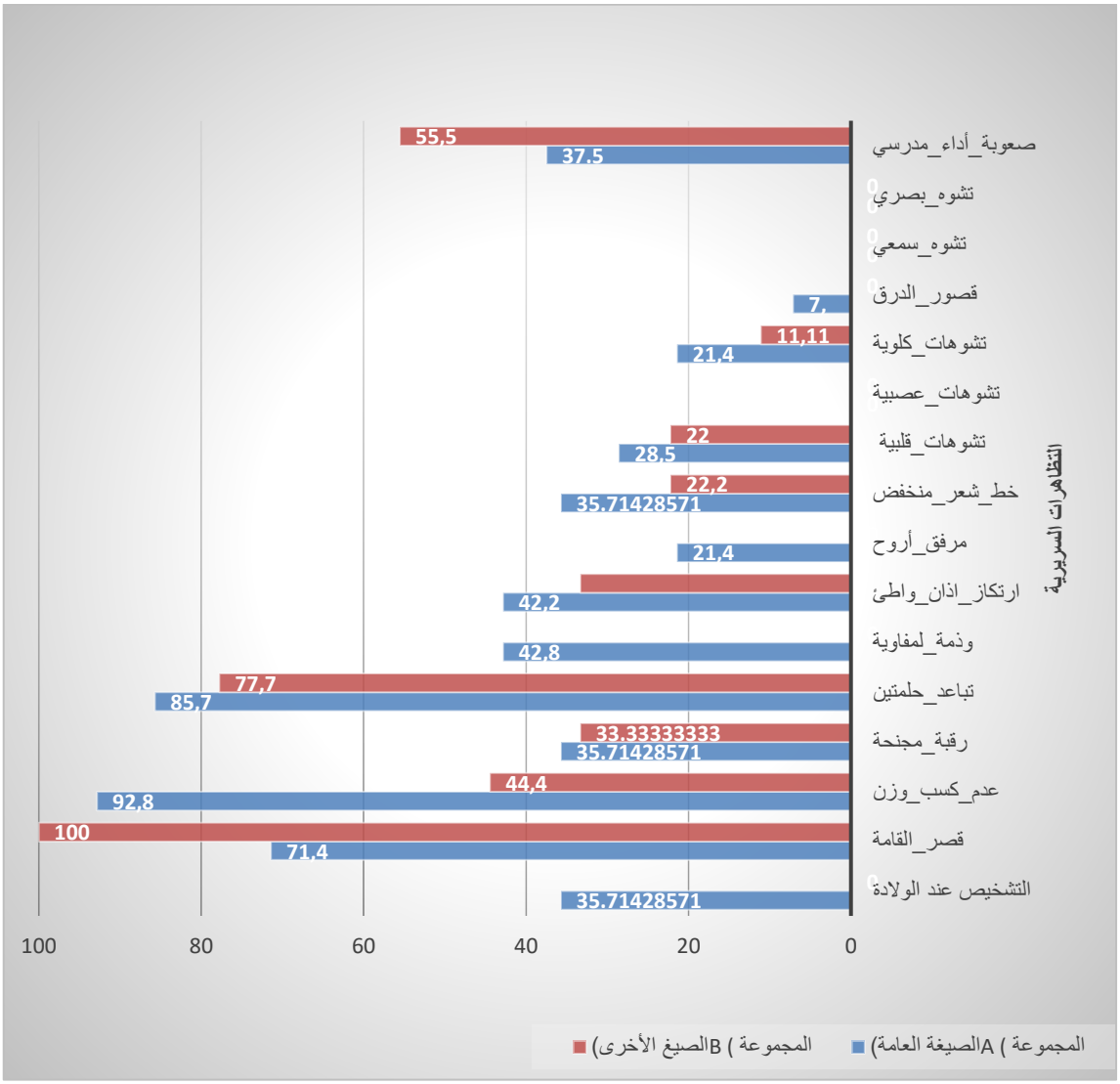
قيمة احتمال wald	نسبة الأرجحية (مجال الثقة)	المجموعة B	المجموعة A		وجه المقارنة
p-value	OR(95%CI)	n(%)	n(%)		التَّظاهرات السَّريريَّة
		9(100)	9(64.29)	لا	التشخيص عند الولادة
	لا يمكن حسابه				
		0(0)	5(35.71)	نعم	
		0(0)	4(28.57)	لا	قصر القامة
	لا يمكن حسابه				
		9(100)	10(71.43)	نعم	
0.024					عدم كسب وزن
	1	5(55.56)	1(7.14)	لا	
	16.12(1.44-183.09)	4(44.44)	13(92.86)	نعم	
0.907					رقبة مجنحة
	1	6(66.67)	9(64.29)	لا	
	1.1(0.19-6.49)	3(33.33)	5(35.71)	نعم	
0.626					تباعد حلمتين
	1	2(22.22)	2(14.29)	لا	
	1.17(0.196-15.019)	7(77.78)	12(85.71)	نعم	
		9(100)	8(57.14)	لا	وذمة لمفاوية
	لا يمكن حسابه				
		0(0)	6(42.86)	نعم	
0.649					ارتكاز اذان واطئ
	1	6(66.67)	8(57.14)	لا	
	1.6(0.26-8.57)	3(33.33)	6(42.86)	نعم	
		9(100)	11(78.57)	لا	مرفق أروح
	لا يمكن حسابه				
		0(0)	3(21.43)	نعم	

خط شعر منخفض				0.469
	لا	9(64.29)	7(77.78)	1
	نعم	5(35.71)	2(22.22)	1.94(0.28-8.57)
تشوهات قلبية				0.736
	لا	10(71.43)	7(77.78)	1
	نعم	4(28.57)	2(22.22)	1.4(0.19-9.86)
تشوهات عصبية	لا	14(100)	9(100)	لا يمكن حسابه
	نعم	0(0)	0(0)	
تشوهات كلوية				0.531
	لا	11(78.57)	8(88.89)	1
	نعم	3(21.43)	1(11.11)	1.82(019-25.02)
قصور الدرق	لا	13(92.86)	9(100)	لا يمكن حسابه
	نعم	1(7.14)	0(0)	
تشوه سمعي	لا	14(100)	9(100)	لا يمكن حسابه
	نعم	0(0)	0(0)	
تشوه بصري	لا	14(100)	9(100)	لا يمكن حسابه
	نعم	0(0)	0(0)	
صعوبة أداء مدرسي*				0.45
	لا	5(62.5)	4(44.44)	1
	نعم	3(37.5)	5(55.56)	0.48(0.069-3.35)

* حسبت بعد إلغاء من عمرهم أقل من ست سنوات



الشكل (1): النّسبة المئويَّة للتظاهرات السَّريريَّة عند العينة المدروسة



الشكل (2): النّسبة المئويَّة للتظاهرات السَّريريَّة وفقاً للأنماط الصّبغيَّة لمتلازمة تورنر (الصّيغة العامَّة A والصّيغ الأخرى B).

الفصل السابع: المراجع

REFERENCES

1.Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus .Endocrinology 1938; 28:566

2. Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol .Metab 2007; 92:10

3. Nielsen J, Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. Hum Genet .:8187 ;1991

4. Baena N, De Vigan C, Cariati E, et al. Turner syndrome: evaluation of prenatal .diagnosis in 19 European registries. Am J Med Genet A 2004; 129A:16

5. Iyer NP, Tucker DF, Roberts SH, et al. Outcome of fetuses with Turner syndrome: a year congenital anomaly register based study. J Matern Fetal Neonatal Med-10 .:6825 ;2012

6. Hassold T, Pettay D, Robinson A, Uchida I. Molecular studies of parental origin and

mosaicism in 45,X conceptuses. Hum Genet 1992; 89:647

7. Eiben B, Bartels I, Bähr-Porsch S, et al. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for .studying genetic causes of pregnancy wastage. Am J Hum Genet 1990; 47:656

8. Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM, Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. Genet .Med 2010; 12:52

9. Mathur A, Stekol L, Schatz D, et al. The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: lack of correlation with parental age or clinical phenotype. Am .J Hum Genet 1991; 48:682

10. Van Dyke DL, Wiktor A, Palmer CG, et al. Ullrich-Turner syndrome with a small ring .X chromosome and presence of mental retardation. Am J Med Genet 1992; 43:996

11. Migeon BR, Luo S, Stasiowski BA, et al. Deficient transcription of XIST from tiny ring X chromosomes in females with severe phenotypes. Proc Natl Acad Sci U S A .:1202590 ;1993

12. Migeon BR, Luo S, Jani M, Jeppesen P. The severe phenotype of females with tiny ring X chromosomes is associated with inability of these chromosomes to undergo .X inactivation. Am J Hum Genet 1994; 55:497

13. Maraschio P, Tupler R, Barbierato L, et al. An analysis of Xq deletions. Hum Genet .:37597 ;1996

14. dos Santos AP, Andrade JG, Piveta CS, et al. Screening of Y chromosome microdeletions in 46,XY partial gonadal dysgenesis and in patients with a .X/46,XY karyotype or its variants. BMC Med Genet 2013; 14:115,45

15. Sävendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed .guidelines for change. J Pediatr 2000; 137:455

16. Sylvén L, Hagenfeldt K, Bröndum-Nielsen K, von Schoultz B. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. Acta .Endocrinol (Copenh) 1991; 125:359

17. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with .Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:E1517

18. Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. Clin Endocrinol .(Oxf) 2001; 55:227

19. El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, et al. Elevated liver enzymes in Turner

.syndrome during a 5-year follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 68:485

20. Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM, et al. Autoimmune disorders in women with turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency. J .Autoimmun 2012; 38:315

21. Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, et al. Autoimmune hypothyroidism and ;hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. Eur J Endocrinol 1996 .:568134

22. Ostberg JE, Conway GS. Adulthood in women with Turner syndrome. Horm Res .:21159 ;2003

23. Brook CG, Mürset G, Zachmann M, Prader A. Growth in children with 45,XO .Turner's syndrome. Arch Dis Child 1974; 49:789

24. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. J Clin .Epidemiol 1998; 51:147

25. Cramer JW, Bartz PJ, Simpson PM, Zangwill SD. The spectrum of congenital heart disease and outcomes after surgical repair among children with Turner syndrome: a .single-center review. Pediatr Cardiol 2014; 35:253

26. Gøtzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, et al. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. Arch Dis .Child 1994; 71:433

27. Elsheikh M, Casadei B, Conway GS, Wass JA. Hypertension is a major risk factor

for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) .:6954 ;2001

28. Duijnhouwer AL, Bons LR, Timmers HJLM, et al. Aortic dilatation and outcome in .women with Turner syndrome. Heart 2019; 105:693

29. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. J ..Clin Endocrinol Metab 2000; 85:3199

30. Hamberis AO, Mehta CH, Dornhoffer JR, Meyer TA. Characteristics and ;progression of hearing loss in children with turner's syndrome. Laryngoscope 2020 .:1540130

31. Davenport ML, Roush J, Liu C, et al. Growth hormone treatment does not affect incidences of middle ear disease or hearing loss in infants and toddlers with Turner .syndrome. Horm Res Paediatr 2010; 74:23

32. Barrenäs ML, Nylén O, Hanson C. The influence of karyotype on the auricle, otitis .media and hearing in Turner syndrome. Hear Res 1999; 138:163

Hultcrantz M, Sylvén L, Borg E. Ear and hearing problems in 44 middle-aged .33 .women with Turner's syndrome. Hear Res 1994; 76:127

.

34. Elsheikh M, Wass JA, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with

;Turner's syndrome--the association with karyotype. Clin Endocrinol (Oxf) 2001

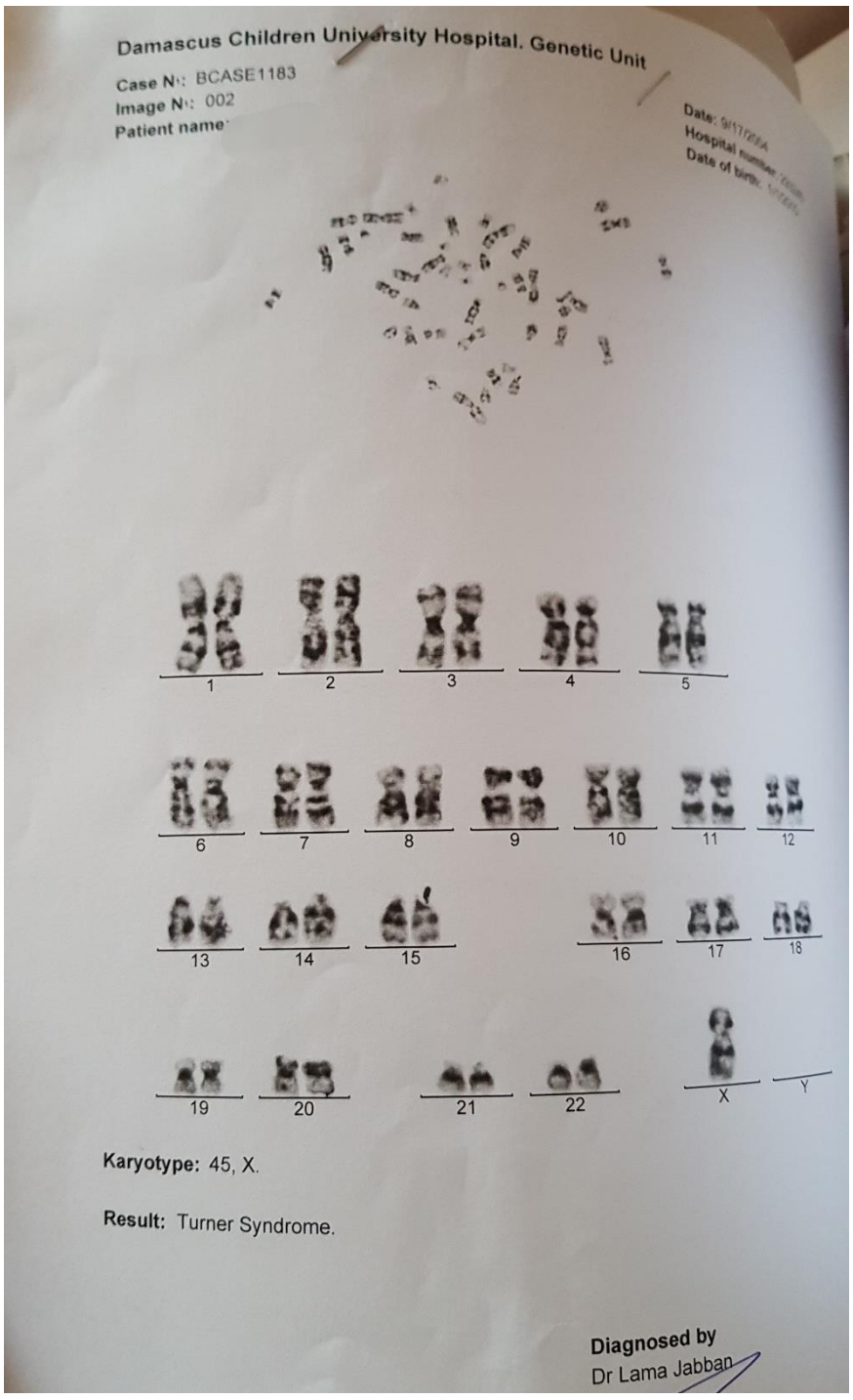
.:22355

35. Mårild K, Størdal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner Syndrome and Celiac

.Disease: A Case-Control Study. Pediatrics 2016; 137:e20152232

36. McCauley E, Feuillan P, Kushner H, Ross JL. Psychosocial development in

.adolescents with Turner syndrome. J Dev Behav Pediatr 2001; 22:360



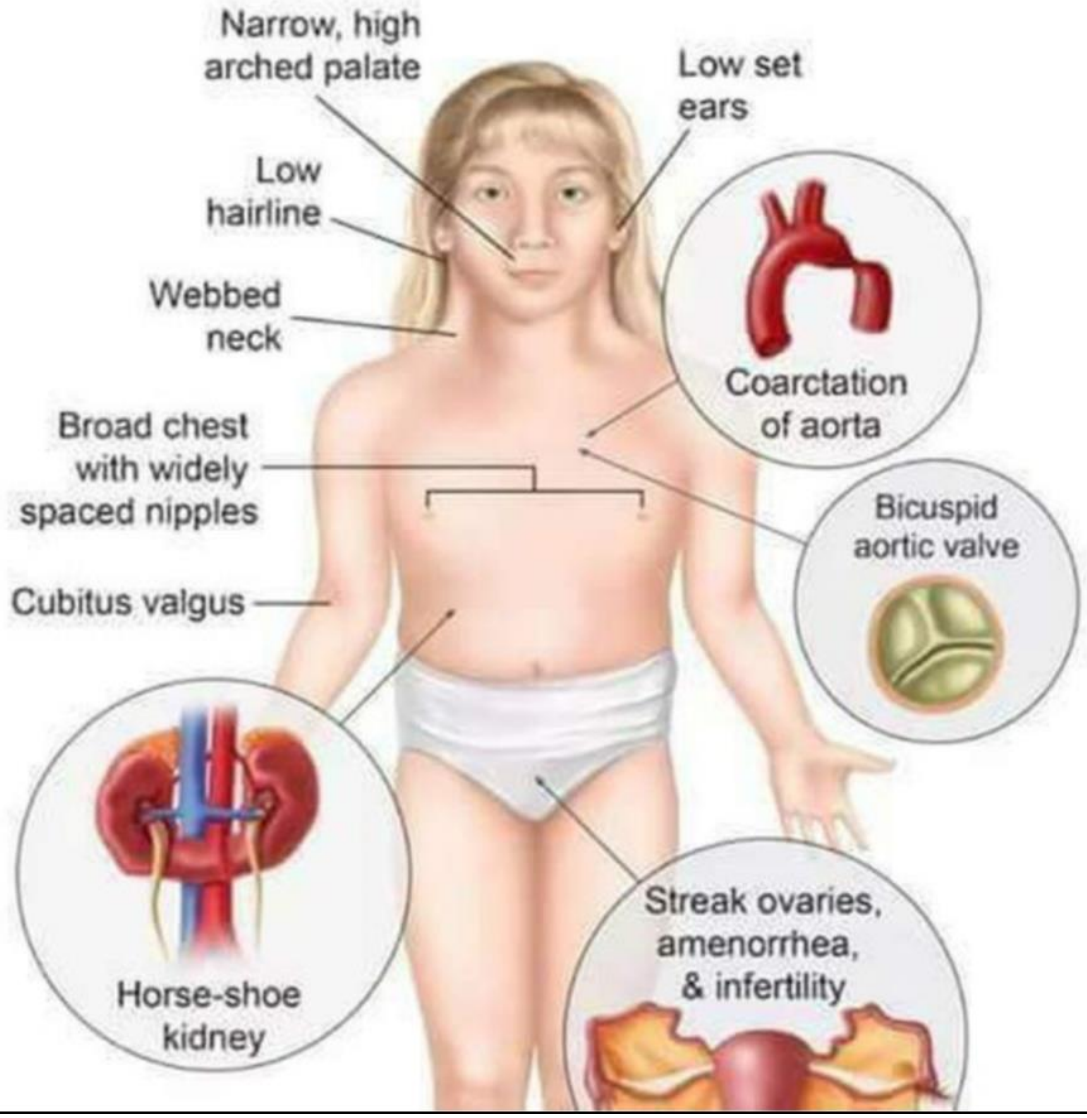
الصيغة الصبغية العامة لدى مرضى تورنر 45,X0

أعراض تظهر الإصابة بمتلازمة تيرنر:

صورة تظهر الوذمة اللمفاوية لدى مرضى متلازمة تورنر (A,B,C)

صورة تظهر الرقبة المجنحة ,تباعد حلمتي الثدي (D)

صورة تظهر المرفق الأروح ,تباعد حلمتي الثدي لدى مرضى تورنر



صورة تظهر الصفات السريرية لدى مرضى تورنر

Karyotype-phenotype association in patients

with Turner Syndrome

in University Children Hospital

Abstract

Background: Turner syndrome (TS) is a common genetic disorder caused by abnormalities on the X chromosome.
Objective of the research : Study the extent of the association between the karyotype and the phenotype in a sample of Syrian children with Turner syndrome at the University Children's Hospital in Damascus.
Methods: We studied females diagnosed with TS at University Children Hospital in Damascus between 2013 and 2020. Patients were classified based upon karyotype into females with classical monosomy 45,X (group A) and females with other X chromosome abnormalities (mosaic 45,X/46,XX, Xqisochromosomes, Xp or Xq deletion) (group B). Clinical features of the two groups were analyzed .
Results: The study included 23 patients, 14 patients (60.8%) were diagnosed with 45 monosomy, X abnormalities and the rest with other X abnormalities. Only 5 patients (35,7%) were diagnosed in infancy and the remainder during or after childhood. Short stature was overall in Group B versus 71.4% in Group A. He suffered from difficulty in school performance 3 (37.5%) in group A compared with (55.5%) in group B (P = 0.45). Cardiovascular abnormalities were higher in group A (p = 0.73). Renal defects were (21.43%) in group A compared to (11.11%), while neurological, auditory and visual abnormalities were absent in both groups.
Conclusion: This study suggests that karyotype differences may affect the phenotype of TS. Therefore, chromosomal analysis of all suspected cases of Turner syndrome should be performed immediately in childhood in order to design an appropriate management plan early in life .

Keywords: Turner Syndrome, phenotype, genotype.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education

And Scientific Research

Damascus University-College of Human Medicine-Children section

Karyotype-phenotype association in patients with Turner Syndrome in University Children Hospital

(Scientific research submitted to get a postgradute certificate in pediatrics)

Prepared by Dr.Claude Jajan Al-Thammer

Under the supervision of proffessor: **Headed by Prof:**

Dr.Assad Ibrahim **Lina Khory**

2021 م \1442هـ