الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جـــــــــامعة دمشق
كلـية الطـب البشري
قســـم طب الأطفال

# الأمراض الوراثية المؤهبة لذات الرئة عند الأطفال

**رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأطفال**

**إعداد**
**أسيل رايق عبد القادر**

**إشراف**
**الدكتور: محمد علي عجلوني**
**الأستاذ الدكتور في قسم طب الأطفال**
**من كلية الطب البشري –جامعة دمشق**

**2021 م**

# شكر وتقديرAcknowledgment


## الأستاذ الدكتور علي عجلوني

المشرف على هذا البحث، الأستاذ المتميز و صاحب الفضل الكبير، الذي أعطاني من وقته وعلمه الكثير، ولم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة، لك مني كل التقدير والحب، والشكر الخالص لإشرافه على هذا البحث.

## الأستاذ الدكتور أيمن البلخي

الذي تفضل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم على هذا البحث،وقدم نصائحه وملاحظاته بكامل المحبة والدعم،ولم يبخل بمساعدة أو معلومة،لك مني كل الشكر والاحترام والتقدير.

## الأستاذة الدكتورة شروق الخير

التي شرفتني بتقييم البحث من خلال المشاركة في لجنة الحكم، وما قدمته من ملاحظات ونصائح , لك مني كل الشكر والاحترام والتقدير.

# فهرس المحتويات Table of Contents


| القسم | الصفحة |
|---|---|
| الملخص | 10 |
| الجزء التمهيدي: | 11 |
| 1- المقدمة | 11 |
| 2- المشكلة البحثية والتساؤلات | 11 |
| 3- هدف البحث وأهميته | 12 |
| 4- حدود البحث | 12 |
| 5- مناهج البحث وأدواته | 12 |
| 6- مكونات البحث | 13 |
| الجزء الأول: القسم النظري | 15 |
| الفصل الأول: ذات الرئة Pneumonia (الوبائيات , السببيات , الأنماط , التشخيص , الاختلاطات) | 15 |
| 1-1- المقدمة Introduction | 15 |
| 1-2- الوبائية Epidemiology | 15 |
| 1-3- التعريف السريري The clinical definition | 15 |
| 1-4- أنماط ذات الرئةPneumonia types | 16 |
| 1-5-السببيات The Etiology | 17 |
| 1-6- الاختلاطات The complications | 17 |
| 1-7-التشخيص The diagnosis | 18 |
| 1-8-العوامل المؤهبة لذات الرئة Predisposing factors to pneumonia | 18 |
| 1-8-1-الكائنات الحية الدقيقةThe microbes | 19 |
| 1-8-2- عوامل الدفاع البنيوية constitutive immune defense of the lung | 19 |
| 1-8-3-الالتهاب وحشد دفاعات الرئة inflammation for recruited defense of the lung | 19 |

| | |
|---|---|
| 1-8-4-التفاوتات الخلقية في السبل الالتهابية والتأهب لذات الرئة Inborn variations in inflammatory pathways and pneumonia susceptibility | 20 |
| 1-9-الإنذار Prognosis | 21 |
| الفصل الثاني:الأمراض الوراثية المؤهبة لذات الرئة Genitic diseases predisposing to pneumpnia | 22 |
| 2-1-الآفات القلبية الخلقية Conginital Heart Diseases | 22 |
| 2-1-1-مقدمة introduction | 22 |
| 2-1-2-التظاهرات السريرية the clinical manifestation | 23 |
| 2-1-3-السببيات the etiology | 23 |
| 2-1-4-السببيات الجينية the genetic etiology | 24 |
| 2-1-5-الآفات القلبية الخلقية و ذات الرئة The congenital heart disease and pneumonia | 25 |
| 2-2-أدواء عوز المناعة البدئية Primary immunodeficiency diseases | 25 |
| 2-2-1-مقدمة introduction | 25 |
| 2-2-2-التشخيص diagnosis | 26 |
| 2-2-3-وراثة أدواء عوز المناعة البدئية the inherited types of primary immunodeficiency diseases | 27 |
| 2-2-4-ذات الرئة في سياق أدواء عوز المناعة البدئية pneumonia in the context of primary immunodeficiency diseases | 28 |
| 2-3- الداء الليفي الكيسي cystic fibrosis disease | 29 |
| 2-3-1-مقدمة introduction | 29 |
| 2-3-2-التشخيص diagnosis | 30 |
| 2-3-3-النمط الوراثي inherited types | 30 |
| 2-3-4-ذات الرئة في سياق الداء الليفي الكيسي Pneumonia in the context of cystic fibrosis disease | 31 |
| 2-4-الداء المنجلي Sickle cell disease | 32 |
| 2-4-1-مقدمة introduction | 32 |
| 2-4-2-التظاهرات السريرية The clinical manifestation | 32 |

| | |
|---|---|
| 2-4-3- النمط الوراثي inherited types | 32 |
| 2-4-4- ذات الرئة في سياق الداء المنجلي Pneumonia in the context of sickle cell disease | 33 |
| 2-5-ووردينغ هوفمان Werding-Hoffman Disease | 34 |
| 2-5-1-مقدمة introduction | 34 |
| 2-5-2- التظاهرات السريرية The clinical manifestation | 34 |
| 2-5-3- النمط الوراثي inherited types | 34 |
| 2-6-الربو Asthma | 35 |
| 2-6-1- مقدمة introduction | 35 |
| 2-6-2-التأهب الجيني لذات الرئة في سياق الربو the genetic predisposing to pneumnia in the context of asthma | 36 |
| 2-6-3- ذات الرئة في سياق الربو pneumnia in the context of asthma | 36 |
| الفصل الثالث: إضاءة على دراسات في الأدب الطبي | 37 |
| **الجزء الثاني: القسم العملي** | 44 |
| الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه | 44 |
| 1-1- خلفية البحث وأهميته | 44 |
| 1-2- هدف البحث | 44 |
| 1-3- مواد وطرائق البحث | 44 |
| 1-3-1- تصميم الدراسة | 44 |
| 1-3-2- عينة الدراسة | 44 |
| 1-3-3- طريقة العمل | 45 |
| 1-4- الاعتبارات الأخلاقية | 45 |
| 1-5- حجم العينة | 46 |
| 1-6- المفاهيم والاعتبارات | 46 |
| 1-6-1- تشخيص ذات الرئة | 46 |
| 1-6-2- تصنيف شدة ذات الرئة | 46 |
| استمارة البحث | 47 |
| 1-7- طرق التحليل الإحصائي | 48 |
| الفصل الثاني: نتائج البحث | 49 |

| | |
|---|---|
| 2-1-توزع العينة بين حالات ذات رئة مع مرض وراثي مؤهب لحدوثها وغياب المرض المؤهب | 49 |
| 2-2-توزع العينة حسب الجنس | 50 |
| 2-3-توزع العينة حسب الأمراض الوراثية المؤهبة لحدوث ذات رئة | 51 |
| 2-4- توزع العينة حسب المرض الوراثي المؤهب ووجود القرابة بين الوالدين | 52 |
| 2-5-توزع العينة حسب المرض الوراثي ووجود قصة عائلية للمرض | 54 |
| 2-6-توزع العينة حسب المرض الوراثي ووجود قصة عائلية إيجابية للأنتان | 55 |
| 2-7-متوسط عمر تشخيص المرض الوراثي | 56 |
| 2-8-متوسط عمر القبول الأول بذات الرئة | 57 |
| 2-9-توزع حالات ذات الرئة المرافقة لمرض مؤهب حسب شدة ذات الرئة | 58 |
| 2-10-توزع العينة حسب المرض الوراثي المؤهب وتطور الاختلاطات | 59 |
| 2-11-توزع العينة حسب المرض المؤهب و الحاجة إلى جهاز تهوية آلية | 60 |
| 2-12-توزع العينة حسب المرض الوراثي ووقوع الوفاة | 62 |
| 2-13-متوسط عمر الوفاة بسياق ذات الرئة لكل من الأمراض المدروسة | 63 |
| 2-14-دراسة علاقة وجود القرابة بين الوالدين بشدة وإنذار ذات الرئة بغياب مرض وراثي مرافق | 64 |
| 2-15- دراسة علاقة وجود قصة عائلية لإنتان صدري شدة وإذار ذات الرئة بغياب المرض الوراثي المرافق | 64 |
| 2-16-المقارنة بين حالات ذات الرئةمع مرض وراثي مؤهب وبغياب مرض مؤهب | 65 |
| 2-17-مقارنة نسبة انتشار القرابة بين الوالدين بين الحالات مع نسبة زواج الأقارب في المجموع العام للسكان | 67 |
| الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العربية والعالمية المُشَابهة | 68 |
| 3-1-لمحة عن دراسات المقارنة | 68 |

| | |
|---|---|
| 3-2مقارنة توزع العينة حسب الجنس | 70 |
| 3-3-مقارنة توزع العينة حسب المرض الوراثي المؤهب | 70 |
| 3-4-مقارنة توزع العينة حسب المرض الوراثي المؤهب ووجود القرابة واقصة العائلية الإيجابية للمرض الوراثي بين الوالدين | 70 |
| 3-5- مقارنةمتوسط عمرتشخيص المرض المؤهب ووسطي عمرالقبول بذات رئة | 73 |
| 3-6- مقارنةالحاجة إلى جهاز التهوية الآلية | 75 |
| 3-7- مقارنة نسبة الوفيات | 75 |
| الفصل الرابع: مناقشة النتائج | 77 |
| الفصل الخامس: المحددات والمعوّقات | 82 |
| الفصل السادس: الخلاصة والتوصيات | 82 |
| المراجع References | 84 |
| الملخص باللغة الانكليزية English Abstract | 100 |

# قائمة الجداول List of Tables


| اسم الجدول ورقمه | الصفحة |
|---|---|
| الجدول(1-1): معايير ذات الرئة الشديدة حسب ال BIT وPIDS/IDSA | 38 |
| الجدول(1-2):العلاقة بين تعدد أشكال النكليوتيد الواحد في الجينات المرتبطة بالمناعة وذات الرئة المكتسبة بالمجتمع | 39 |
| الجدول(1-3):ملخص الجينات المساهمة في تشكل القلب والطفرات المؤدية إلة آفات قلبية | 40 |
| الجدول(1-4):أنماط أدواء عوز المناعة البدئية | 41 |
| الجدول(1-5):العوامل الممرضة في الإنتانات التنفسية حسب أنماط أدواء عوز المناعة البدئيةس | 42 |
| الجدول(1-6): تعاريف في علم الوراثة | 43 |
| الجدول(2-1): توزع العينة بين حالات ذات رئة مع مرض وراثي مؤهب لحدوثها وغياب المرض المؤهب | 49 |
| الجدول(2-2):توزع العينة حسب الجنس | 50 |
| الجدول (2-3):توزع العينة حسب الأمراض الوراثية المؤهبة لحدوث ذات رئة | 50 |
| الجدول(2-4):توزع أفراد العينة حسب المرض الوراثي المؤهب ووجودالقرابة بين الوالدين | 53 |
| الجدول(2-5):توزع أفراد العينة حسب المرض الوراثي ووجود قصة عائلية إيجابية لمرض وراثي | 54 |
| الجدول(2-6):توزع أفراد العينةحسب المرض الوراثي ووجود قصة عائلية إيجابية لإنتان | 55 |
| الجدول(2-7):وسطي عمر تشخيص المرض الوراثي | 56 |
| الجدول(2-8):وسطي عمر القبول الأول بذات رئة | 57 |
| الجدول(2-9):توزع حالات ذات الرئة المرافقة لمرض وراثي حسب شدة ذات الرئة | 58 |
| الجدول(2-10):توزع العينة حسب المرض الوراثي المؤهب وتطور الاختلاط | 59 |
| الجدول(2-11)توزع العينة حسب المرض الوراثي و الحاجة إلى جهاز تهوية آلية | 61 |
| الجدول(2-12)توزع العينة حسب المرض الوراثي ووقوع الوفاة | 62 |
| الجدول(2-13)متوسط عمر الوفاة بسياق ذات الرئة لكل من الأمراض المدروسة | 63 |
| الجدول(2-14):دراسة علاقة وجود قرابة بين الوالدين في حالات ذات الرئة دون مرض وراثي مؤهب لحدوثها مع الشدة والإنذار | 64 |

| | |
|---|---|
| الجدول(2-15):دراسة علاقة وجود قصة عائلية إيجابية لإنتان في حالات ذات الرئة دون مرض وراثي مؤهب لحدوثها مع الشدة والإنذار | 64 |
| الجدول(2-16):المقارنة بين حالات ذات الرئةمع مرض وراثي مؤهب وبغياب مرض مؤهب | 66 |
| الجدول(2-17):مقارنة نسبة انتشار القرابة بين الوالدين بين الحالات مع نسبة زواج الأقارب في المجموع العام للسكان | 67 |
| الجدول(3-18):مقارنة مع دراسات عالمية (الجنس , توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة , القرابة بين الوالدين , القصة العائلية للمرض الوراثي المؤهب) | 72 |
| الجدول(3-19):مقارنة مع دراسات عالمية (متوسط عمر تشخيص المرض الوراثي المؤهب لذات الرئة – متوسط عمر القبول المشفوي الأول بذات الرئة) | 74 |
| الجدول(3-20):مقارنة مع دراسات عالمية (للعناية المشددة والوضع على جهاز تهوية آلية ,الوفيات) | 76 |

# قائمة المخططات


| اسم المخطط ورقمه | الصفحة |
|---|---|
| المخطط(2-1): توزع العينة بين حالات ذات رئة مع مرض وراثي مؤهب لحدوثها وغياب المرض المؤهب | 49 |
| المخطط(2-2):توزع العينة حسب الجنس | 50 |
| المخطط(2-3):توزع العينة حسب الأمراض الوراثية المؤهبة لحدوث ذات رئة | 52 |
| المخطط(2-4):توزع أفراد العينة حسب المرض الوراثي المؤهب و وجود القرابة بين الوالدين | 53 |
| المخطط(2-5):توزع أفراد العينة حسب المرض الوراثي ووجود قصة عائلية إيجابية لمرض وراثي | 54 |
| المخطط(2-6):توزع أفراد العينةحسب المرض الوراثي ووجود قصة عائلية إيجابية لإنتان | 55 |
| المخطط(2-7):وسطي عمر تشخيص المرض الوراثي | 56 |
| المخطط(2-8):وسطي عمر القبول الأول بذات رئة | 57 |
| المخطط(2-9):توزع حالات ذات الرئة المرافقة لمرض وراثي حسب شدة ذات الرئة | 59 |
| المخطط(2-10):توزع العينة حسب المرض الوراثي المؤهب وتطور الاختلاط | 60 |
| المخطط(2-11)توزع العينة حسب المرض الوراثي و الحاجة إلى جهاز تهوية آلية | 61 |
| المخطط(2-12)توزع العينة حسب المرض الوراثي ووقوع الوفاة | 62 |
| المخطط(2-13)متوسط عمر الوفاة بسياق ذات الرئة لكل من الأمراض المدروسة | 63 |

# الملخص

**خلفية البحث:**

تعد ذات الرئة مرض رئوي معدي شائع وشديد , وقد يكون لجينات المضيف ووجود المرض الوراثي المؤهب لذات الرئة ونمط الحياة أثر كبير في التأهب لحدوث ذات الرئة وشدتها وحصيلة الإنتان.

**مواد البحث وطرائقه:**

دراسة راجعة لعينة عشوائية شملت 100 حالة تم اختيارها عشوائيا" بواسطة برنامج SPSS من حالات ذات الرئة المقبولة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة ما بين 2018/1/1 ولغاية 2020/1/1

**النتائج:**

بالرجوع إلى ملفات المرضى المشمولين ضمن الدراسة وجدنا أن 38%من حالات ذات الرئة كانت بغياب لمرض وراثي مؤهب لحدوث ذات الرئة , و كان المرض الوراثي المؤهب لذات الرئة موجود في 62% من الحالات.

أشيع الأمراض الوراثية المؤهبة كانت الآفات القلبية الخلقية المعزولة حيث شكلت 35.5% من حالات ذات الرئة مع مرض مؤهب لحدوثها , تلاها وورديغ هوفمان حيث شكلت 22.6% من الحالات , وشكلت أمراض عوز المناعة البدئية 12.9% من الحالات , الداء الليفي الكيسي 9.6% من الحالات , الربو 8% من الحالات ,التشوهات الهيكلية 6.4% من الحالات , وأخيرا" التلاسيميا المنجلي 5% من الحالات.

كان هناك علاقة مهمة إحصائياً بين القرابة بين الوالدين و شدة ذات الرئة وذلك في حالات ذات الرئة بغياب المرض الوراثي المؤهب.

كما أن تطور الاختلاطات لذات الرئة كان بنسبة أعلى في حالات ذات الرئة بوجود مرض مؤهب وذلك في 19%من الحالات بينما كانت نسبة الحالات التي طورت اختلاطا" في حال غياب المرض المؤهب 5% من الحالات مع فارق إحصائي هام P<0.05.

كما أن حالات الوفاة كانت بنسب 46.7%من حالات ذات الرئة مع مرض وراثي مؤهب لحدوثها بينما كانت بنسبة 15.8% في حالات غياب المرض المؤهب, مع فرق إحصائي هام , P<0.05.

**الاستنتاجات:**

يسيءوجود المرض الوراثي المؤهب لذات الرئة لإنذار ذات الرئة من حبث تطور الاختلاطات , و الحاجة إلى جهاز التهوية الآلية , وحدوث الوفاة

وتشكل القرابة بين الوالدين عامل خطورة يؤدي لتطور ذات رئة خطيرة _شديدة الخطورة.

**كلمات رئيسية (مفتاحية):**ذات الرئة,مرض وراثي مؤهب لحدوث ذات الرئة، القرابة بين الوالدين و شدة ذات الرئة، الإنذار.

# الجزء التمهيدي:

## 1- المقدمة:

تشكل ذات الرئة السبب الرئيسي للإمراضية والوفاة في الدول النامية، ويتفاوت التظاهر السريري لذات الرئة بشدة، وتلعب العديد من العوامل دورا" في هذا التفاوت (العامل الممرض المسبب , عمر الشخص المصاب , وجود مرض مرافق يؤهب لحدوث ذات الرئة ) كما قد يكون للتفاوت الجيني أثر في التأهب لحدوث ذات الرئة شدتها وحصيلة الإنتان.

## 2- المشكلة البحثية والتساؤلات:

تعتبر ذات الرئة أحد أشيع الحالات المشاهدة في الشعبة العامة و الشعبة الإنتانية ويلاحظ وجود تفاوتات في شدة الإنتان وحصيلته لذا كان لابد من معرفة الأسباب التي قد تلعب دورا" في التأهب لحدوث ذات الرئة وذات الأثر في شدتها, والتفصيل في دراستها بما يمكن لاحقا" من إمكانية تجنب هذه العوامل بهدف التقليل من نسبة الإصابة تحسين الإنذار وتقليل نسبة الوفيات.

## 3- هدف البحث وأهميته:

يهدف البحثإلى التعرف على أشيع الأمراض الوراثية المؤهبة لحدوث ذات رئة والعوامل التى قد تؤثر في الشدة والانذار.

## 4- حدود البحث:

- ضعف الإمكانيات المادية لإجراء دراسة جينية موسعة , والاعتماد على القصة العائلية ووجود القرابة بين الوالدين لاستنتاج الأثر الجيني في التأهب لذات الرئة وشدتها وإنذارها.
- بعض البيانات اللازمة لاستكمال البحث لم تتوفر ضمن الملفات المؤرشفة وتعذر التواصل مع بعض المرضى لاستكمالها فتم استبعاد هذه الحالات.

## 5- مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة:**دراسة راجعة observational retrospective study**، شملت 100حالة عشوائية من حالات ذات الرئةالمقبولين في الشعبة الإنتانية والشعبة العامة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة ما بين 2018/1/1 إلى 2020/1/1، **وفق المعايير الآتية:**

**معايير الاشتمال:**

- العمر أكثر من 28يوم
- حالات ذات الرئة المشخصة سريريا"(سعال,ترفع حروري,زلة تنفسية,ضعف تقبل وارد فموي) وشعاعيا".

**معايير الاستبعاد:**

- ☒ استبعاد حالات ذات الرئة المكتسبة في المشفى بما فيها المكتسبة على جهاز التهوية الآلية والتالية لعمل جراحي.
- ☒ استبعاد الحالات التي تم تخريجها لاستكمال ومتابعة العلاج في مشفى آخر.

**طريقة العمل:**

- ❖ تم الرجوع إلى جميع الملفات المؤرشفة للمرضى المقبولين في المشفى بذات رئة , وبعد التحقق من معايير الاشتمال والاستبعاد.
- ❖ تم إدخال الحالات المشمولة في الدراسة إلى البرنامج الإحصائي SPSS للحصول على عينة عشوائية مكونة من 100 حالة.
- ❖ تم الرجوع إلى ملفات المرضى للحصول على البيانات المطلوبة حسب استمارة البحث.
- ❖ بعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) الإحصائي واستخلاص النتائج.

## 6- مكونات البحث:

**يتكون البحث من جزئين:**

**الجزء الأول:**

وهو القسم النظري ويتألف من ثلاثة فصول، ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل, **ويتكون هذا الجزء من ثلاثة فصول:**

- **الفصل الأول:** ويحوي مقدمة عن ذات الرئة التعريف السريري ,الوبائيات , السببيات , الأنماط , الاختلاطات)
- **الفصل الثاني:** ويحوي أشيع الأمراض الوراثية المؤهبة لذات الرئة ولمحة وراثية عن كل من الأمراض المذكورة والآلية التي تؤهب فيها لذات الرئة سواء جينية أو ميكانيكية.
- **الفصل الثالث:** ويحوي إضاءة على بعض الأبحاث المذكورة في الأدب الطبي ذات الصلة بموضوع بحثنا.

**الجزء الثاني:**

ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج الماثلة أمامكم, **ويتكون هذا الجزء من ستة فصول:**

- **الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه:** ويحوي خلفية البحث وأهميته، هدف البحث، مواد وطرائق البحث (تصميم الدراسة - عينة العينة - معايير الادخال والاستبعاد – طريقة العمل)، الاعتبارات الإخلاقية، حجم العينة، المفاهيم والاعتبارات، استمارة البحث العلمي المُستَخدمة، طرق التحليل الإحصائي المثستَخدمة.
- **الفصل الثاني: نتائج البحث:** ويحوي عرض للنتائج الاحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.
- **الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العربية والعالمية المُشَابهة:** ويحوي مقارنة نتائج دراستنا بنتائج الدراسات العربية والعالمية المُشَابهة.
- **الفصل الرابع: مناقشة النتائج:** ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا لها في دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسات العربية والعالمية المُشَابهة.
- **الفصل الخامس: المحددات والمعوّقات:** ويحوي معوّقات دراستنا ومحدداتها.
- **الفصل السادس: الخلاصة والتوصيات:** ويحوي خلاصة دراستنا والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرَى لاحقاً حول هذا الموضوع.

# الجزء الأول: القسم النظري

## الفصل الأول: ذات الرئة

## (الوبائيات,السببيات,الأنماط,التشخيص,الاختلاطات)

## Pneumonia(epidemiology,etiology,types,complication)

### 1-1- المقدمة Introduction:

تعرف كالتهاب في البرانشيم الرئوي(1), وهو السبب الرائد عالميا" للوفيات عند الأطفال تحت عمر الخمس سنوات(2).

تكون حالات ذات الرئة عند الأطفال في الدول النامية أكثر بعشرة أضعاف عنها في المتقدمة, كما أن الوفيات التالية لالتهاب الرئوي تكون أكثر تقريبا" ب2000 ضعف(2).

وتنتج معظم حالات الالتهاب الرئوي عن المتعضيات المجهرية microorganism وبعضها ينتج عن أسباب غير إنتانية يشمل الاستنشاق (الطعام , الحمض المعدي , الأجسام الأجنبية ....) فرط الحساسية ,الأدوية (1).

### 1-2- الوبائية Epidemiology:

يوجد سنويا" 150,7 مليون حالة ذات رئة يتم توثيقها حول العالم , منها 11-20 مليون (7-13%) تكون شديدة بما فيه الكفاية ليتم قبولها في المشفى.(3)

يشكل الأطفال الأصغر سنا" (تحت عمر السنتين) في البلدان النامية 80% من حالات الوفاة االتالية لذات الرئة (4).

ويكون إنذار المرض في الدول المتقدمة أفضل منه في النامية إلا أن عبء المرض يبقى شديد , فهنالك ما يقارب 2.5 مليون حالة سنويا" في الدول المتقدمة , وما يقارب ثلث إلى نصف الحالات تطلب قبول في المشفى (5).

### 1-3-التعريف السريريThe Clinical Definition:

عرفت منظمة الصحة العالمية "ذات الرئة عند الأطفال " بوجود سعال وصعوبة في التنفس مع زلة تنفسية والسحب الوربي عند الأطفال من عمر **2-59 شهر** , وعرفت "ذات الرئة الشديدة عند الأطفال" بغياب القدرة على الشرب ,وجود إقياءات مستمرة ,تخليط ذهني , وهن , عوز غذائي حاد , إضافة للسعال والزلة التنفسية وصعوبة في التنفس والسحب الوربي (6).هذه المعايير تم تطويرها ليتم الاستعانة بها في البلدان محدودة الموارد .

طورت كل من الجمعية الصدرية البريطانية British Thoracic Society BTS(7), و جمعية أمراض الأطفال الإنتانية / جمعية الأمراض الإنتانية في أمريكا The pediatric Infectious(8) Disease Society/Infectious Diseases Society Of America (PIDS/IDSA) معايير لذات الرئة الشديدة عند الأطفال عن طريق توافق الآراء auther consensus , ولم يتم استخلاصها أو التحقق منها عند الأطفال (جدول رقم 1).

كما تم تطوير حرزscore قائم على تعديل ال PIRO عند البالغين (9)( predisposition, insult, response, and organ dysfunction) وهو حرز يعتمد على ( العمر , إشباع الأوكسجين , ضغط الدم , وجود مرض مرافق , تجرثم الدم ,ذات رئة مختلطة أو متعددة الفصوص ,قصور كبد أو كلية ,متلازمة عسرة تنفسية حادة).

## 1-4-أنماط ذات الرئة Pneumonia types:

لقد كان هناك العديد من المحاولات لتصنيف ذات الرئة بناء" على الإمراضية أو الظرف السريري الذي تطورت فيه ذات الرئة أو نموذج توزع الالتهاب في البرانشيم الرئوي.

**حسب الظرف السريري أو المكان الذي تطورت فيه ذات الرئة :**

-ذات الرئة المكتسبة في المجتمع community acquired pneumonia cap :

وتعرف على أنها أي ذات رئة تتطور في المجتمع خارج المشفى أو مركز رعاية صحية (10).

-ذات الرئة المكتسبة في المشفى nosocomial pneumonia :

أي ذات رئة تتطور بعد 48 ساعة من القبول في المشفى ولم تكن في طور الحضانة عند القبول (11)

-ذات الرئة المكتسبة على جهاز التهوية الآليةVentalaitor associated pneumonia vap:

وهي ذات الرئة التي تتطور بعد 48 ساعة من وضع الطفل على جهاز التهوية الآلية مع أنبوب رغامي والتي لم تكن موجودة سابقا"(12)

-ذات الرئة المكتسبة في مراكز الرعاية الصحيةHealthcare associated pneumpniahcap:

ويتم تمييزها عند البالغين.

**حسب توزع الالتهاب في البرانشيم الرئوي(13) :**

-ذات رئة فصية Lobar pneumonia

-ذات رئة فصيصية Lobular pneumonia

-ذات رئة خلالية منتشرة Diffuse interstitial pneumonia

**حسب العامل الممرض(14) :**

جرثومية , فيروسية ,ذات رئة بالفطور

## 1-5-السببياتEtiologyThe:

يختلف شيوع العوامل الممرضة المسببة لذات الرئة باختلاف الفئة العمرية(15).

حيث يكون الولدان بخطر للإصابة بالعضيات الجرثومية الموجودة في القناة الولادية وتشمل (العقديات الزمرة B, الكليبسلا, الايشريشيا كولي , الليستريا ,المكورات الرئوية ) ويمكن للعنقوديات المذهبة أن تكون سبب ذات الرئة المتأخرة عند الولدان(16)(17)(18).

تكون الفيروسات هي السبب الرئيسي لإحداث ذات الرئة عند الأطفال الأكبر و الدارجين 30يوم-2سنة(16),وكذلك يكون العامل الفيروسي هو الأشيع عند الأطفال من عمر 2سنة -5سنة(19) كما أن ارتفاع حالات ذات الرئة بالمكورات الرئوية والمستدميات النزلية b ملاحظ أيضا" في هذه الفئة العمرية(20)(21).

ذات الرئة بالمايكوبلازما عادة مايحدث عند الأطفال بعمر 5سنة -13سنة (22)(23)مع ذلك تبقى المكورات الرئوية العامل المعرف الأشيع(24)(25).

من المهم أيضا" أخذ السل الرئوي بالحسبان عند الأطفال القادمين من مناطق انتشار للمتفطرة السلية والأطفال بقصة تعرض معروفة .

يكون الأطفال المصابين بأمراض مزمنة بخطر للإصابة بعوامل ممرضة معينة , كما في مرضى الداء الليفي الكيسي تكون ذات الرئة التالية للإصابة بالعنقوديات المذهبة أو الزوائف الزنجارية هي الأكثر شيوعا"(26).

ويكون مرضى الداء المنجلي بخطر للإصابة بالعضيات الممحفظة (26).

كما يجب تقييم الأطفال المضعفين مناعيا" من ناحية الإصابة بالمتكيسة الرئوية الجؤجؤية pneumocystis jirovecii و الفيروس المضخم للخلايا cmv, والأنماط الفطرية وذلك في حال لم يتم عزل عضيات أخرى (27) .

## 1-6-الاختلاطاتthe complications:(28)(29)(30)(31)

قد يكون فشل علاج ذات الرئة إما بسبب تطور المقاومة على الصادات أو أن العضيات الممرضة غير نموذجية atypical organisms تستجيب جزئيا" للعلاج التخبري, أو أن ذات الرئة هي التظاهر السريري الأول لمرض مؤهب (مثل الداء الليفي الكيسي , العوز المناعي البدئي , آفة قلبية خلقية, تشوهات صدرية قلبية),ومع ذلك غالبا ما تكون الاختلاطات التي طورها الإنتان البدئي هي السبب في فشل أو تطاول فترة العلاج:

1. انصباب الجنب و الانصباب القيحي paraneumonic effusion /empyema
2. خراج رئوي lung abscess
3. تنخر الرئة necrotizing pneumonia
4. الريح الصدرية pneumothorax

5. انصباب التامور pericardial effusion
6. الانخماص الرئوي Atelectasis

## 1-7-تشخيص ذات الرئة The diagnosis of pneumonia:

إن علامات و أعراض ذات الرئة تكون عادة غير نوعية ومتنوعة بشكل كبير حسب عمر الطفل , والعامل الإنتاني المسبب .

إن مراقبة الجهد التنفسي خلال الفحص السريري تعتبر خطوة هامة في التشخيص,كما يجب تقييم إشباع الأوكسجين بواسطة ال puls oximetry.

قد تظهر الزرقة باكرا" كعرض سريري في حالات ذات الرئة الشديدة.قد يفيد ال capnography تخطيط ثاني أوكسيد الكربون (مراقبة التركيز أو الضغط الجزئي لثاني أوكسيد الكربون في غازات التنفس) في تقييم أطفال مع احتمال إفلاس الجهاز التنفسي respiratory compromise(32).

اختبارات تشخيصية أخرى :

-إصغاء الصدر بالسماعة stethoscope

-زرع الدموالقشع :بهدف تحديد العامل الممرض(33)

-المصليات : بسبب الحصيلة المنخفضة نسبيا" للزروعات يتم بذل المزيد من الجهد لتطوير اختبارات مصلية سريعة ودقيقة لمسببات ذات الرئة الشائعة متل المكورات الرئوية(34).

-تعداد دم كامل وصيغة ,سرعة التثفل ESR(erythrocyte sedimentation rate), البروتين الارتكاسيc.(35)

-صورة صدر شعاعية(36)

-إيكو صدر(37):المعطيات الحديثة تفيد بأن إيكو الصدر يساعد بتشخيص دقيق لمعظم حالات ذات الرئة عند الأطفال والبالغين , وقد يحل محل الصورة الشعاعية.

## 1-8-العوامل المؤهبة لحدوث ذات رئة Predisposing factors to pneumonia

إن بعض الأشخاص ميالون أكثر من غيرهم للإصابة بذات الرئة منهم صغار السن ومنهم كبار السن و بظروف وأمراض مختلفة .

الآليات المسؤولة عن جعل بعض الأفراد أكثر قابلية من غيرهم للإصابة بذات الرئة تخمينية لحد كبير.

حيث أن العديد من العوامل مسؤولة عن زيادة الأهبة لذات الرئة ومنها اختلاف الاستجابة الالتهابية خلال العدوى التنفسية وتنوعها.

**1-8-1-الكائنات الحية الدقيقةthe microbes:**

إن خصائص العضيات الممرضة يمكن أن تؤثر على احتمالية حدوث ذات الرئة وشدتها (38)( 39).

بعض التنوعات الميكروبية ذات العلاقة بإمراضية ذات الرئة ترتكز على كيفية تفاعل العامل الممرض مع السبل الالتهابية للمضيف مثل : المكورات الرئوية الأقل قدرة على تحفيز الاستجابة الالتهابية للبالعات هي الأخبث و الأكثر قدرة على إحداث ذات رئة(40).

**1-8-2-عوامل الدفاع الرئوية البنيوية Constitutive immune defense of the lung :**

يكون السبيل التنفسي محمي بالعديد من الآليات الوظيفية التي تعمل سوية .

نظام التفرع في الشجرة القصبية الرغامية يفيد في حشر العضيات المستنشقة قبل وصولها عميقا" إلى الرئتين (41).

الأهداب التي تغطي السبيل التنفسي تدفع المتعضيات باتجاه لسان المزمار ليتم ابتلاعها أو انتزاعها .

كما أن سطح السبيل التنفسي من الأنف حتى الأسناخ يكون مبطن بسائل غير ملائم للعضيات الممرضة لتحدد المغذيات فيها ووجود عوامل سامة لتلك العضيات.

البلاعم الموجودة في الأسناخ تكون بالمرصاد للعضيات الممرضة التي تمكنت من الهروب من آليات الدفاع السابقة.

إن الاضطراب في هذه الآليات الدفاعية تجعل الشخص مؤهب لحدوث ذات الرئة ,وهناك الكثير من الحالات المرضية التي تعطل هذه الآليات كما في الداء الليفي الكيسي وعسر حركية الأهداب البدئي(41).

**1-8-3-الالتهاب وحشد دفاعات الرئة Inflammation for recruited defense of the lung**

عندما تثقل الدفاعات البنيوية بعضيات ممرضة خطيرة وبكميات كبيرة فلا بد عندئذ من حشد آليات دفاعية أخرى مثل الحدثية الالتهابية , فالتراكم السريع للعدلات يعد عنصر هام للتخلص الفعال من العامل الممرض(42).

بالإضافة إلى العدلات هناك العديد من الكريات البيض التي يتم حشدها للمساعدة في التخلص من العامل الممرض منها (41)

الخلايا القاتلة الطبيعية natural killer cells(NK)

الخلايا المغايرة للخلايا القاتلة الطبيعية Invariant natural killer T (Inkt) cells

الخلايا التائية المرتبطة بالغشاء المخاطيMucousal associated invariant T (MAIT) cells

الخلايا اللمفاوية الفطرية Innate lymphoid cells (ILCs)

وراء هذه التجمعات الخلوية هنالك تراكم للبلاسما خارج الأوعية الدموية ماينتج عنه الارتشاحات التي تظهر في الصورة الشعاعية.

في حين أن وذمة الرئة تساهم مباشرة في أذية الرئة إلا أن هذه السوائل الراشحة هامة في الآلية الدفاعية لاحتوائها عناصر مضادة للعوامل الممرضة كالأضداد والمتممة .

وكما أن هذه الآلية الالتهابية وتكثيفها السريع يساعد في الاستجابة المناعية ضد العدوى إلا أن كبح هذه الآلية هام أيضا".

هنالك العديد من العمليات لكبح وعكس العملية الالتهابية في الرئة المصابة أو التي كانت قد أصيبت(43)

حيث يتم إزلة السائل الالتهابي الراشح بواسطة البروتينات الناقلة للأيونات في الخلايا الظهارية(44).

ضخ السائل من المسافات الهوائية إلى الخلايا حيث يمكن التخلص منها عبر الجهاز اللمفاوي .

كما تحتشد الخلايا المتخصصة للحد من العملية الالتهابية (45)(46)كالخلايا التائية المنظمةregulatory Tcellsو الخلايا المثبطة المشتقة من النقويات MDSCsmyeloid-derived suppressor cells (47).

إن التنظيم بين الفعالية الالتهابية و العمليات المسؤولة عن كبح هذه الحدثية يساعد في الحد من الشدة السريرية لذات الرئة .

**1-8-4-التنوعات الولادية في السبل الالتهابية والتأهب لذات الرئة : الجدول رقم 2**

**Inborn variations in inflammatory pathways and pneumonia susceptibility:**

أثبتت دراسات مقارنة مستخدمة الهندسة الوراثية على فئران تجارب وجود ترابط بين الجينات والتأهب للإصابة بذات الرئة.

وبالمقارنة بين مجموعتين (مختلفتين فقط في عناصر جينية محددة )يتم تعريضهما لذات العامل الممرض يمكن تحديد الأدوار الفريدة وبدقة لنواتج الجينات في الخلايا المتمايزة .

العديد من الجينات المرتبطة بالحدثية الالتهابية أثبت أنها أساسية في الآلية الدفاعية في ذات الرئة(41).

مثال: ال NF-KB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) عامل التناسخ الذي يحث التعبير عن الكم الهائل من الوسائط الالتهابية , عامل هام في منع حدوث ذات الرئة بأدوار مختلفة في العديد من أنماط الخلايا المختلفة(48).

كبت واحد من جينات ال NF-KB في البالعات أو في الخلايا الظهارية يكون كافي لإنقاص التعبير عن الوسائط الالتهابية في هذه الخلايا وبذلك إبطاء تجنيد العدلات في المواقع المصابة حديثا", ممايتيح المجال للعامل الممرض بإحداث عدوى أكثر شدة(49)(50).

كما تم نزع الجينات المحفزة للإنترفيرونات ISGs(interferon stimulated genes) اللازمة للحدثية الالتهابية في حال الإصابة بالفيروسات التنفسية أو الجراثيم داخل الخلوية أو

الفطور(51)(52),حيث تعد ال ISGs وعامل تنظيم الإنترفيرونIRF( interferon regulater factor) عوامل تناسخ ضرورية لمنع ذات الرئة الناتجة عن الأنفلونزا والليجيونيلا(53)(54).

هذه الدراسة على الحيوانات تثبت أن تحفيز تعبيرية الجينات الالتهابية عبر ال NF-KB وIRFs وغيرها من عوامل التناسخ هو ما يبدئ ويوجه القضاء الفعال على العوامل الممرضة.

هنالك مفاهيم مشابهة عند البشر مدعومة بدراسات, يوجد طفرات نادرة لكن هامة ذات علاقة بالحدثية الالتهابية تدعم دور هذه الحدثية في الحماية من الإنتان بشكل عام ومنه ذات الرئة.

وجد على الأقل 24 جين مختلف ينتج عن كبتها نقص عدلات, مثل أولئك المرضى لديهم خطورة زائدة للإصابة بالإنتان بما فيه ذات الرئة(55) .

و ربطا"مع فعالية ال NF-KB المرضى المصابين بطفرات في الترميزات الوسيطة لعوامل التناسخ متل myd88(myeloid differemtiation primary response88) و IRAK4( interleukin-1 receptor associated kinas 4), مؤهبين بشكل كبير للإصابة بعوامل إمراضية متل المكورات الرئوية(56).

كما أن الطفرات التي تكون فيها نواتج الالتهاب غير غائبة لكنها ذات وظيفة التهابية ضعيفة تؤهب للإنتانات بما فيها ذات الرئة.

على سبيل المثال ,مكونات الأكسدة NADPH ( nicotinamid adenine dinucliotide phosphate) المعيبة في داء المحببات المزمن يؤدي إلى ذات رئة فطرية وجرثومية(57),تعبيرية ال INF-a المعيبة نتيجة عوز ال IRF7 تؤدي إلى ذات رئة بالأنفلونزا(58).

## 1-9-الإنذارthe prognosis:

بشكل عام الإنذار جيد, أغلب الأطفال يعالجون كمرضى خارجيين مع الشفاء الكامل,كما أن معظم حالات ذات الرئة الفيروسية تشفى دون علاج , العضيات الجرثومية الشائعة والنموذجية تستجيب للعلاج بالصادات(60).

الاضطراب طويل الأمد بالوظيفة الرئوية يكون نادر حتى عند الأطفال المصابين بذات رئة مختلطة بانصباب قيحي أو خراجة رئوية.

-الوفاة: (61)حوالي 3 مليون طفل حول العالم يتوفون سنويا" نتيجة الإصابة بذات الرئة , وهذه الوفيات غالبا"ما تحدث عند أطفال بظروف خاصة مرافقة ( آفة قلبية خلقية , مرض رئوي مزمن , عوز المناعة) وأغلب الوفيات تحدث في الدول النامية.تبعا"لمنظمة الصحة العالمية فإن إنتان السبل التنفسية السفلية السبب الثاني المؤدي للوفاة عند الأطفال أصغر من 5 سنوات .

# الفصل الثاني: الأمراض الوراثية المؤهبة لذات الرئة

# Genetic diseases predisposing to pneumonia

## 2-1-الآفات القلبية الخلقيةConginital Heart Diseases CHDs:

### 2-1-1-مقدمةintoduction:

تشير ال CHDs إلى مجموعة كبيرة من التشوهات البنيوية والوظيفية التي تنشأ خلال التكون الجنيني للقلب .

وتشكل الآفات القلبية الخلقية الشكل الأشيع من التشوهات عند الولادة حيث تشكل ثلث حالات التشوهات الخلقية(62).

عالميا" 1,3مليون طفل يولدون ب CHD سنويا" ويشكلون 10% من الوفيات حول الولادة(63).

في شمال أمريكا يكون معدل الانتشار 8.1 لكل 1000 ولادة حية (64) بينما معدل الانتشار في آسيا يكون 9.3 لكل ألف ولادة حية ويعود هذا الاختلاف بشكل جزئي إلى ارتفاع معدلات زواج الأقارب (63) .

حتى الآن تقريبا" نصف حالات وفيات الCHD تحدث خلال فترة الوليد .

وأكثر من 75% من المصابين الناجيين خلال السنة الأولى من الحياة بمن فيهم الأطفال بتشوهات معقدة يعيشون حتى البلوغ(62) .

التشوهات القلبية الخلقية الأشيع هي ال VSD(ventricular septal defect) ,ASD( atrial septal defect) , PDA(patent ductus aterious) , TGA( transposition of the great arteries) رباعي فاللو (65).

وتصنف الآفات القلبية الخلقية إلى آفات مزرقة وأخرى غير مزرقة(66) Cyanotic and acyanotic congenital heart disease:

**-الآفات القلبية غير المزرقة:**

ويمكن تصنيفها أيضا" حسب الحمل الفيزيولوجي المسيطر الحاصل على القلب إلى:

* آفات تؤدي إلى زيادة الحمل الحجمي Lesions resulting in increased volume load , والآفات الأكثر شيوعا" في هذه المجموعة تلك التي تسبب شنت أيسر أيمن left to right shunting(PDA,AVcanal,VSD,ASD),الآلية الإمراضية المشتركة في هذه المجموعة هو الاتصال بين الدوران الرئوي والجهازي ما يؤدي إلى رجوع الدم الكامل التأكسج إلى الرئتين .

*آفات تؤدي إلى زيادة الحمل الضغطيLesions resulting in increased pressure load

والآلية الإمراضية المشتركة في هذا التشوه هي وجود عائق أمام الجريان الدموي, والعائق أمام الجريان الدموي الخارج من البطينات هو الأكثر تواترا"كما في (تضيق الصمام الرئوي valvular pulmonic stenosis , تضيق الصمام الأبهري valvular aortic stenosis , تضيق الأبهر coarctation of the aorta)

ويكون العائق أمام الجريان القادم إلى البطين أقل تواترا" كما في (تضيق الصمام التاجي أو مثلث الشرف tricuspid or mitral stenosis, تضيق الأوردة الرئوية obstruction of the pulmonary veins)

**الآفات القلبية المزرقة:**

ويمكن تصنيفها حسب الآلية الإمراضية أيضا" إلى :

*آفات قلبية مزرقة مع زيادة الجريان الرئوي Cyanotic lesions with increased pulmonary blood flowكما في تبادل منشأ الأوعية الكبرى ,والبطين الوحيد , شذوذ عود وريدي رئوي دون انسداد)

*آفات قلبية مزرقة مع نقص الجريان الرئوي Cyanotic decreased lesions with pulmonary blood flowكما في (رباعي فاللو, رتق مثلث شرف,بطين وحيد مع تضيق رئوي).

## 2-1-2-التظاهرات السريرية The Clinical manifestationt(67):

إن التظاهرات السريرية وشدتها تعتمد عل نمط التشوه ,إلا أن معظم أطفال ال CHD قد يتظاهرون ب فشل نمو ,سعال , إنتانات صدرية متكررة , صعوبات التنفس ,عدم تحمل الجهد ,الزرقة .

## 2-1-3- السببياتThe etiology:

تقسم المسببات المرضية للCHD إلى وراثية وأخرى غير وراثية,المسببات غيرالوراثية المعروفة بشكل جيد كالمؤثرات البيئيةEnvironmental teratogenes,تعرض الأم إلى (الكحول, تاليدوميد, مضادات الاختلاج ) (68),وعوامل إنتانية كال (rubella)(69).

هنالك العديد من الدراسات التي أجريت للتحقق من المسببات الإمراضية , لكن المسببات الجزيئية والآلية المؤدية إلى الآفة القلبية لاتزال موضع نقاش.

مع ذلك فإن التطورات الحاصلة في التقنيات الجزيئية أعطت الإمكانية لدراسة التشوهات التطورية للقلب وبذلك إغلاق الفجوة بين النمط الظاهري والجين المسؤول (70) .

وبذلك فإنه من المفترض أن تلعب العوامل الوراثية دورا"هاما" في إحداث المرض.

## 2-1-4-السببيات الجينية The Genetic Etiology:(الجدول رقم 3)

إن الطفرات النقطية في جينات عامل التناسخ القلبي cardiac transcription factor genes, تعدد أشكال النكليوتيدات المفردة single nucleotide polymorphism (SNPs) اختلال الصيغة الصبغية aneuploidy,وتفاوت عدد نسخ الصبغيات chromosomal copy number variants (CNV) , ترتبط بشكل مباشر بال CHDs(71)(72)

وبشكل مشابه, فإن الطفرات في الجينات المرمزة للمستقبلات والروابط المسؤولة عن مسارات التأشير للتكون الشكلي للقلب cardiac morphogenesis مثل Notch و Jagged على التوالي , متورطة أيضا" في إمراضية ال CHDs(73)(74).

العديد من عوامل التناسخ القلبية المعبر عنها بشدة في الصفيحة المولدة للقلب cardiogenic plates مثل NKX2.5,GATA4 و TBX5 تم دراستها على نطاق واسع عند الإنسان و الحيوان(75).

الطفرات في عوامل التناسخ هذه ترتبط مع أغلب الآفات القلبية الخلقية المعزولة non-syndromic CHDs(76).

أظهرت تجارب وظيفية على NKX2.5,GATA4 وtbx5 عند حيوانات المختبر القدرة العالية على استنساخ ذات النتائج(77) ,ما يقترح نمط الوراثة وحيدة الجين monogenic inheritance model إلا أن هذا النمط الوراثي يثير سؤالين

أولا": لماذا نشهد آفات قلبية خلقية بأنماط ظاهرية مختلفة مرتبطة بطفرات من نفس النمط للجين؟

ثانيا":لماذا نشهد آفات قلبية بنفس النمط الظاهري مرتبطة مع طفرات جينية مختلفة ؟

و هذا ما يقترح الوراثة المتعددة العوامل للآفات القلبية multifactorial inheritance .

وربما التظاهرة الأكثر إثارة للاهتمام هوأن انتشار حالات ال CHDs بقي كما هو بالرغم من ضعف القدرة الإنجابية عند مرض الآفات القلبية الخلقية (78), ما يقترح أن هنالك الطفرات غير مورثة وإنما جديدة de novo(79).

وتبقى الأسئلة أيضا" إذا كان نمط الورثة لل CHDsعائلي وفيما إذا كان جسدي مسيطر أو متنحي, وبرزت هذه المعضلة من واقع أن الطفرة الجسدية المسيطرة عادة ما يتم التعبير عنها بنفاذية عالية وبذلك نتوقع نسبة عالية جدا" من الإصابة عند أقرباء الدرجة الأولى ولكن الدراسات أظهرت العكس(80) .النمط الجسدي المتنحي قد يكون النمط الأنسب لتحديد الأساس الوراثي لل CHDs,وأظهرت بعض الدراسات أن زواج الأقارب ينتج عنه خطر متزايد لل CHDs(81).

-دراسات الارتباط الجيني الواسعة Genomic wide association studies GWAS المتضمنة مقارنة للتنوعات الجينية عند أفراد متأثرين وفيما إذا كانت هذه التنوعات مرتبطة مع سمات محددة و بذلك تم الكشف عن عوامل خطورة جينية متعددة تساهم في إحداث ال CHDs(82).

## 2-1-5-الآفات القلبية الخلقية وذات الرئة

## :The congenital hreart diseases and pneumonia

تعد الإصابة بذات الرئة عند أطفال ال CHDs ذات دور هام في الإمراضية والوفاة متضمنا" تطور القصور التنفسي وتطاول فترة التهوية الآلية , وفترة البقاء في المشفى.

عند مثل أولئك المرضى غالبا" ما يتواجد العديد من العوامل التي تسبب زيادة الخطورة للإصابة بإنتان السبيل التنفسي,تكون الفيروسات التنفسية بما فيها respiratory syncytial virus(RSV),humanmetapneumovirus,والinfluenza شائعة عند أطفال ال CHDs .(83)

إن بعض أشكال الCHDs مرتبطة مع اضطرابات مورثية ومتلازمات تؤدي إلى درجة من التثبط المناعي وزيادة الأهبة للإصابة بالإنتان كما في متلازمة ديجورج .

كما أن نقص الأكسجة المرافق للآفات القلبية الخلقية المزرقة يمكن أن يؤثر أيضا" في الاستجابة المناعية (84).

و في الآفات القلبية غير المزرقة وبسبب الشنت الأيسر الأيمن عبر التشوه الحاصل في الحاجز أو بقاء القناة الشريانية سيكون هناك زيادة في الجريان الرئوي مؤديا" إلى حدوث وذمة رئة ونقص في السعة الوظيفية المتبقية هذا التبدل الحاصل في الرئتين يؤدي إلى انخماصات وعدم تطابق تهوية/تروية v/p mismatch(ventilation/perfusion)مؤديا" إلى نقص الأكسجة.(85)

إن عمر بدء التظاهرات وشدتها يعتمد على نمط التشوه , فالأطفال بVSD واسعة أوPDA واسعة ميالون للتظاهر الباكر بما فيه حدوث ذات الرئة.

## 2-2-أدواء عوز المناعة البدئية Primary Immunodeficiency Diseases PIDs:

## 2-2-1-مقدمة introduction:

تشير ال PIDs إلى مجموعة متغايرة للاضطرابات الناجمة عن خلل في تطور جهاز المناعة.

حتى الآن تم تحديد 354 اضطراب مختلف مع 344 خلل جيني مختلف عند مرضى PIDs(86).

وتكون أعواز المناعة البدئية مميزة عن الثانوية الناتجة عن إنتان أو معالجة دوائية معدلة للمناعة immunomodulatory drugs ImiDs(87).

إن التعقيد والتنوع الشديد في ال PIDs أظهر الحاجة إلى تصنيفها لتسهيل التشخيص والعلاج(88)

(الجدول رقم4):

*اضطرابات المناعة التكيفية أو النوعيةAdaptive or specific immune system disorder, وتشمل حالات:

-خلل إنتاج الأضداد antibody production defects: كما في داء بروتونxlinkedAgammaglobulinemia

-اضراب المناعة الخلوية أو المشتركة Cellular or Combined Defects:متلازمة ديجورج , متلازمة ويسكوت أدريش,رنح توسع الشعيرات , عوز المناعة المشتركة الشديد sever combined SCID/immunodeficiency

*اضرابات المناعة الفطريةأوغير النوعية Innate or non-specific immune system disorder:

-اضطراب الخلايا البالعة phagocytic cell immune defects:كما في متلازمة شيدياق هيغاشي ,نقص العدلات الدوري

-اضرابات المتممة complement defects:كما في عوز مكونات المتممة complement component deficiency , وعوز مثبطة الأستراز c1

-خلل الخلايا والروابط بين الخلايا والمستقبلات الخلوية : كما في عوز كل من مستقبلات الإنترفيرون غاما INF- γR ,والانترلوكين IL12(التأهب الوراثي للعدوى بالمتفطرات )

0عوز الخلايا القاتلة الطبيعية NK,وعوز المستقبلات الشبيهة بأعواد القطن TLR(toll like receptors)

## 2-2-2-التشخيص The Diagnosis:

العلامات التحذيرية لعوز المناعة البدئي عند الأطفال the warning signs(89):

1->أويساوي 4 إنتانات أذنية خلال 12 شهر

2->أويساوي 2 إنتان جيوب خلال 12 شهر

3->أويساوي 2 ذات رئة خلال 12 شهر

4-خراجات جلدية عميقة ناكسة , أو خراجات أعضاء داخلية

5-طفح فموي مستمر أو إنتان جلدي بالفطور

6->أويساوي 2 إنتان عميق التوضع deep-seated infection

(إنتان دم , ذات عظم ونقي , التهاب سحايا )

7->أويساوي مدة شهرين على الصادات الفموية مع استجابة خفيفة أو غياب الاستجابة.

8-الحاجة إلى الصادات الوريدية للشفاء من الإنتان

9-فشل النمو

10-قصة عائلية إيجابية لل PID

*إذا حقق الطفل واحد أو أكثر من العلامات التحذيرية يجب تقييمه لاحتمال عوز المناعة البدئي.

## 2-2-3-وراثة أدواء العوز المناعي البدئيةThe inherited types of PIDs:

**اضطرابات المتممة** : الأساسيات الجينية معروفة بكل اضطرابات المتممة ,تم تسجيل جميع أنواع التوريث في أعواز المتممة , وكذلك فإن الأساسيات الجينية معروفة في الوذمة العرقية الوراثية ويتبع الوراثة الجسمية القاهرة ,ويكون للقصة العائلية أهمية في التقييم .

**التأهب للمتفطرات** : الاضطرابات الجينية المرافقة لهذه الأمراض

-قد تكون مرتبطة بالصبغي الجنسي X مثل عوز NEMO

-أو جسمية متنحية كما عوزIFNyR1 , IFNyR2 , IL-12p40

-وراثة جسمية قاهرة كما في عوز, IFNyR2 , GATA2 IFNyR1

وليس كل حامل لطفرة مرتبطة بال MSMD( mendeliam susceptibility to mycobacterial disease) سوف يظهر المرض.

**اضطراب الخلايا البالعة**: الشكل الأشيع من المرض مرتبط بالصبغي X أما بقية الأشكال فهي تورث بصفة جسمية متنحية.

**اضطراب المناعة الخلوية والمشتركة** :نعلم حاليا" الأسس الجينية للعديد من أمراض نقص المناعة الخلوية أو المشتركة , ونعلم أن الوراثة في العديد منها تتم عبر الصبغي الجنسي X والعديد من أمراضها الأخرى يتم بوراثة جسمية متنحية , على سبيل المثال من المعروف حاليا"أن الطفرات في واحد من 13 على الأقل من الجينات قدتسبب عوز المناعة المشترك الشديد SCID ويتبع الشكل الأشيع من SCID نموذج الصبغي الجنسي X في حين تتبع الأشكال الأخرى الوراثة الجسمية المتنحية .

متلازمة دي جورج قد تورث بصفة جسمية قاهرة على الرغم من أن معظم الحالات فرادية , وهي ناتجة عن حذف جزء من منطقة على الصبغي 22 في أكثر من نصف الحالات , كما شوهد طفرة على الصبغي 10 في 10% من الحالات وغير معروفة في حالات أخرى , وهي تصيب الذكور والإناث على حد سواء.

**اضطراب إنتاج الأضداد** :الأسباب الوراثية للعديد من أمراض خلل إنتاج الأضداد المناعية الشائعة غير معروفة حتى الآن , وهذا ينطبق بشكل خاص على نقص المناعة المتنوع الشائع CVID وعوز الغلوبيولين المناعي A الانتقائي حيث تم التعرف على الخلل الجزئي الأساسي في أقل من 10%من الحالات , ومن الجدير بالذكر أن هذه الاضطرابات قد تحدث بشكل فرادي منفصل عن التاريخ المرضي للعائلة , وبذلك فقد تكون القصة العائلية سلبية ولاوجود لإصابات سابقة .

على الرغم من أن نمط الوراثة غير مفهوم في بعض الاضطرابات فإن الأبحاث أظهرت أن أفراد أسر المرضى بنقص المناعة المتنوع الشائع CVID(common variable immunodeficiency) ونقص الغلوبيولين A الانتقائي لديهم خطر متزايد في حدوث نقص مناعة ناتج عن عوز إنتاج الأضداد وزيادة حدوث أمراض المناعة الذاتية لديهم .

الاسس الجينية لعيوب إنتاج الأجسام المضادة الأخرى معروفة بما فيهاغياب الغلوبيولين غاما ومعظم حالات متلازمة فرط الغلوبيولين M, فهذه تكون وراثتها إما مرتبطة بالصبغي الجنسي X أو بصفة جسميةمتنحية.

## 2-2-4-ذات الرئة في سياق أدواء عوزالمناعة البدئية pneumonia in the context of PIDs:(الجدول رقم 5)

الأعراض والاختلاطات الصدرية تشكل عامل هام في الإمراضية والوفيات أيضا" عند مرضى ال PIDs بأنماطه المختلفة(90) .

حيث تكون إنتانات السبيل التنفسي المتكررة والمتطاولة التظاهرة السريرية الأشيع في **عوز الأضداد** , وعوز المناعة المشتركة المرافق لخلل الأضداد.

عادة ما تكون ذات الرئة شديدة ومستمرة و تحدث بسبب العضيات غيرالنموذجية والانتهازية .

و تظهر عادة الأعراض السريرية بعد عمر ال 6أشهر من الحياة (بعد غياب أضداد الأم ) ومع ذلك بعض الدراسات أشارت أن ذاتالرئة قد تحدث بعمر أبكر.

وتحدث عادةذات الرئة في عوز الأضداد بسبب الجراثيم الممحفظة (المكورات الرئوية ,المستدميات النزلية , المكورات العنقودية).

ومن المثير للاهتمام أنه في المرض المبكر , تكون المستدميات النزلية والمكورات الرئوية هي السبب في تفاقم الأعراض الصدرية ,بينما في أذية الرئة تكون الزوائف والعنقوديات المذهبة هي المسيطرة(91),كما يمكن أن تسبب المايكوبلازما أيضا" التهاب رئة مزمن في غياب الغاما غلوبيولين المرتبط بالصبغي الجنسي X (92), وبالإضافة للجراثيم يكون المرضى مؤهبين للإنتانات التنفسية الفيروسية .

ويكون المرضى المصابين **باضطرابات المناعة المشتركة** لديهم الأهبة للإنتانات المسببة بعضيات ممرضة داخل خلوية ,والمرض الأهم في هذه المجموعة هو SCID (يحدث بسبب خلل في حوالي 20 جين ) ويتظاهر كحالة مناعية طارئة مع تظاهر باكر,ويكون **السبيل التنفسي** هو المكان الأشيع للإنتان عند مرضى SCID وأكثر العضيات المسببة هي P.jirovecii , CMV ,adenovirus , RSV parainfluenza type3(93) ,عادة ماتكون الإنتانات متطاولة وشديدة (94).

في داء جوب (Hyper IgE Syndrome HIES) وهو عوز مناعي مشترك معقد , يوجد حتى اليوم على الأقل 3 أنماط HIES تم تمييز نمط جسمي سائد (طفرة STAT3) و نمطين جسميين متنحيين (طفرة DOCK8 أوTYK2 ),وتكون الأعراض الصدرية شائعة في ال HIES وتتظاهر باكرا".

ويكون التهاب الجيوب وذات الرئة عادة بسبب العنقوديات المذهبة وبشكل أقل تواترا" المكورات الرئوية والمستدميات النزلية(95).

وتعتبر ذات الرئة المتكررة تظاهر سريري نموذجي في الأنماط الثلاثة لل HIES .

وتعد القيلات الرئوية الهوائية وتوسع القصبات علامة إمراضية للشكل لجسدي لل HIES(طفرة STAT3) بينما لم يتم تسجيل هكذا إمراضية في الشكلين الآخرين.

مرضى ال Hyper IgM لديهم اختلاطات إنتانية مميزة سريريا" تعتمد على الخلفية الجينية للمتلازمة ,فالنمط الجسدي منها يتظاهر كما في اضطرابات المناعة الخلطية أما المرتبط بالصبغي الجنسي X فيتظاهر كما في أعواز المناعة المشتركة.

و تتضمن العوامل الممرضة الجراثيم الممحفظة , P.jirovecii,CMVذات رئة بالفطور (المبيضات , cryptocccus)(96).

**اضطراب البالعات**هذه المجموعة من ال PIDs نادرة تماما" , ويكون المرضى المصابين بهذا الاضطراب في خطر متزايد للإنتانات الناكسة ,في ال CGD ( chronic granulomatous diseases)و أشيع العوامل الممرضة في سياق اصطراب البالعات الكليبسلا ,العنقوديات المذهبة , أسبيروجيللوس , المبيضات ,وتكون الإنتانات عادة صعبة العلاج , بطيئة الشفاء , وناكسة.(94)

**اضطرابات المتممة** هي النمط الأكثر ندرة أو أن تكون الحالات غير مشخصة أو موثقة, هناك خطر متزايد للإنتانات المقيحة في عوز المكونات الباكرة للسبيل الكلاسيكي (C1>>>C4) ويكون العوز في مكونات السبيل البديل (C5>>>C9) مرتبط مع التأهب للنيسريات .

عوز C3 يؤدي إلى اختلاطات شديدة (ذات رئة ناكسة , التهاب السحايا , التهاب بيريتوان).

## 2-3-الداء الليفي الكيسي The cystic fibrosis disease:

### 2-3-1-مقدمة Introduction:

هو مرض موروث وراثة جسدية متنحية ناتج عن طفرة فيمورثة الCFTR

(CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR) بروتين التليف الكيسي المنظم للموصلية عبر الغشاء(97).

إن فقدان وظيفة ال CFTR للأقنية الشاردية تؤدي إلى فقدان القدرة على الحفاظ عل الاستقرار الأوزمولي عبر سطح الظهارة , مما يؤدي إلى تأثيرات فيزيولوجية مرضية عديدة تقود إلى اضطراب وظيفة العضو(98).

من التظاهرات الخارج رئوية : الانسداد المعوي (علوص بالعقي عند حديثي الولادة) ,عدم كفاية الوظيفة البنكرياسية exocrine pancreatic insufficiency , ركودة صفراوية .

عقم عند الذكور، فشل نمو , وقد يطور على المدى البعيد diabetes mellitusومع ذلك تبقى إمراضية الرئة المزمنة هي الناتج الرئيسي في الداء الليفي الكيسي .

## 2-3-2-التشخيص The diagnosis: (98)

يجب توفر المعيارين التاليين لتشخيص الداء الليفي الكيسي:

1. وجود تظاهرات سريرية تتوافق مع الداء الليفي الكيسي في عضو واحد من الجسم على الأقل.
2. دليل على خلل في وظيفة بروتين CFTR (أي دليل من الأدلة التالية مقبول):
   a. ارتفاع كلور العرق ≥ 60 ممول\ل (في مناسبتين مختلفتين).
   b. وجود إيجابية طفرتين في CFTR.
   c. شذوذات في اختبار قياس فرق الكمون الأنفي.

لا يُشترَط تحقق المعيار الأول (وجود تظاهرات سريرية) في حال إيجابية اختبار المسح عند الولدان أو في حال وجود قصة عائلية للداء الليفي الكيسي مشخصة عند الأشقاء.

اختبار المسح عند الولدان:

يتضمّن اختبار المسح عند الولدان نوعين من التحاليل، وهما عيار التيربسينوجين المتفاعل مناعياً في المصل immunoreactivetrypsinogen أو اختصاراً IRT، واختبار وراثي لتحليل الـ DNA بحثاً عن طفرات في مورثة CFTR. يُجرى الاختبار الأول بحثاً عن مستويات أعلى من المعدل الطبيعي للـ IRT التي يُطلقها البنكرياس. قد ترتفع هذه المادة عند حديثي الولادة بسبب الولادة الباكرة أو المخاض العسير، ولهذا السبب قد نحتاج لإجراء اختبارات أخرى لدى الولدان مثل الاختبار الوراثي واختبار شوارد العرق، حيث يُمكن إجراء فحص للعرق بمجرد بلوغ الرضيع أسبوعين من العمر.

## 2-3-3الأنماط الوراثيةThe inherited types:

يتوضع جين ال CFTR على الذراع الطويل للصبغي7 في الموقع 7q31,2ويخضع لتحكم نسخي معقد وصارم غير مفهوم حتى الآن (102).

أكثر من 2000 متغير لمورثة ال CFTR تم تحديدها , العديد منها مرتبط بإحداث الداء الليفي الكيسي (103) , تم تصنيف الطفرات إلى مجموعات بناء على تأثيرها في تعبيرية البروتين ووظيفته الفيزيولوجية(104):

I-البروتين CFTR غير الوظيفيNo functional CFTR protein

II-اضطراب تهريب البروتين داخل الخلويintracellular protein trafficking defect

III-تنظيم القناة المعيب Defective channel regulation

IV-نقص اتصال القناةDecrease channel conductance

V-نقص تصنيعReduced CFTR synthesis CFTR

VI-نقص استقرارDecreased CFTR stability CFTR

على الرغم من إمكانية اختلاف الآلية إلا أن جميع الطفرات في النهاية تؤدي إلى فقدان وظيفة بروتين الخلية الهدف.

الطفرة المسببة للداء الليفي الكيسي الأكثر شيوعا" هي ضمن المجموعة III تؤدي إلى حذف الفينيل ألانين في الأمين أسيد 508 (ΔF508).

## 2-3-4-ذات الرئة في سياق الداء الليفي الكيسي

## Pneumonia in the context of cystic fibrosis:

يوجد فرضيتان لتفسير إمراضية ذات الرئة في الداء الليفي الكيسي

الأولى:low volume hypothesis وهي الفرضية الأكثر رسوخا"(105)هذه الفرضية تنص أنه وبسبب نقل الكلور chloride efflux وامتصاص الماء والصوديوم الزائد يؤدي ذلك إلى جفاف كل من سطح الطرق الهوائية المائع ASL airways surface liquid والمفرزات المخاطية , وبذلك تنضغط الأهداب بطبقات المخاط (106),مؤدية إلى اضطراب حركية الأهداب وتصفية الغشاء المخاطي(107),وبهذا تتشكل لويحات مخاطية راكدة في الطرق الهوائية ,مايؤهب الظرف لعوامل ممرضة مختلفة للاستعمار,وبشكل ملحوظ الزائفة الزنجارية p.aeruginosa (108)

الثانية:تبدل PH السطح المائع للطرق الهوائية ASL :إن غياب وظيفة الCFTR يؤدي إلى اضطراب نقل البيكربونات عبرالظهارة الرئوية وينقص PH ال ASL(109),مما يثبط بشكل مباشر النشاط الفطري المضاد للعضيات الممرضة في العديد من الجزيئات المضادة لهذه العوامل الموجودة في ال ASL بما فيها (اللاكتوفيرين ,الليزوزيم ,إنترلوكين 37,سورفاكتانت AوD)(110)

بلإضافة إلى خفض ph ال ASL ,فإنph الغدد تحت المخاطية -المسؤولة عن إنتاج حبالا" مخاطية تنفصل عن الظهارة وتشكل طبقة المخاط – تنخفض أيضا"(111), وغياب هذه الخيوط المخاطية يساهم في تكون مخاطية غير طبيعية تزعزع النقل الهدبي وتؤدي إلى انسداد الطرق الهوائية الصغيرة (112)

## 2-4-الداء المنجلي Sickle Cell Disease:

### 2-4-1مقدمةIntroduction:

يعد واحد من أشيع الأمراض الوراثية المهددة للحياة , ويكون أكثر عند الأفراد ذو الأصول الإفريقية والعربية والهندية(113) .

وهو اضطراب أحادي الجين ناتج عن طفرة نقطية في جين βglobine gene.

ويعد تنوع النمط الظاهري من حيث التظاهرات السريرية وحصيلة المرض هي من مميزات هذا الاضطراب(114) .

### 2-4-2-التظاهرات السريريةThe clinical manifestation:

1. **فقر الدم**: وهو العرض الأشيع في الSCD وبشكل عام أكثر شيوعا" في الSCA (Homozygous S)(115)
2. **نوبة انسداد أوعية vaso –occlusive crisis**: عادة مايختبر مرضى ال SCD ألم شديد باكرا" في الطفولة وفي فترة البلوغ وعادة ما يكون السبب الرئيسي للقبول في المشفى وسوء نوعية الحياة.(116)
3. **عسر تصنع نقوي حاد acute aplastic crisis**: ويكون السبب الأشيعلقصور النقي في ال SCD وغيرها من الاضطرابات الانحلالية الإنتان بال parvovirus B19
4. **نوبة تشظي طحالي** :وهي حالة طارئة وإذا تركت دون علاج فقد تؤدي للوفاة خلال 1-2 ساعة نتيجة الصدمة الدورانية.(117)

### 2-4-3-الأنماط الوراثية The inherited types:

الداء المنجلي هو حصيلة وراثة متماثلة اللواقح homozygous ومتغايرة اللواقح متراكبة compound heterozygous لطفرة في ال β.gloubin gene.

تؤدي الطفرة النقطية إلى استبدال الحمض الأميني الغلوتامين أسيد إلى الفالين في الموقع السادس للسلسلةβ من الخضاب ويعرف بالخضابS (114).

الوراثة متماثلة اللواقح لل HbS مشار إليها بفقر الدم المنجلي SCA وهي أكثر الأنماط شيوعا".

النمط الذي يليه شيوعا" هو الوراثة المشتركة لل HbS وHbCويشار إليها ب HbSC .(113)

الوراثة المشتركة مع βthalassaemia ينتج عنها تلاسيميا β منجلي sickle βthalassaemia النمط الوراثي يكون (HbS/β+ أو HbS/β0) وذلك حسب الخلل الوراثي في مكون التلاسيميا .

التظاهر السريري قد يكون خفيف أو بنفس شدة ال SCD متماثل اللواقح (HbS/HbS)

تكون الأعراض شديدة في تلاسيميا HbS/β0 كما في مرض(Hb-SS- disease) Sickle Cell Anemia، بينما حصيلة ال HbS/β+فتتتفاوت الأعراض من الخفيفة إلى متوسطة الشدة (116)(118).

## 2-4-4-ذات الرئة في سياق الداء المنجلي Pneumonia in the context of SCD:

**الجراثيم.** تشكل المكورات الرئوية 50-70% من من مسببات الإنتان وتشكل النيسريات السحائية والمستدميات النزلية الجزء الأكبر المتبقي وتشكل الإيشريشيا كولي نسبة أقل.

يكون التظاهر النموذجي للإنتان بالصدمة الإنتانية , التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC, متلازمة الضائقة التنفسية RDS (119) ,قد تصل الوفيات من 35% حتى 50% من حالات إنتان الدم.

إن اضطراب المناعة عند مرضى ال SCD بما فيه (خلل نظام المتممة ,نقص فعالية الكريات البيض ) يؤهب للإنتان الجرثومي .

كما أن تعددية أشكال الجينات المتضمنة في الاستجابة المناعية كتلك المعبرة عنمستقبلات ال FcR,اللكتين الربط للمانوز ,مستقبل الأنسولين المشابه لهرمون النمو1 تساهم في في زيادة الأهبة للإنتان عند مرضى الSCD(120)(121).

**الفيروسات**يسبب ال parvovirus B19 عند مرضى ال SCD وبشكل شائع نوب عسر تصنع التي تحدث في 65% إلى 80% من الإنتانات , تؤثر بشكل خاص على مولدات الكريات الحمر erythroid progenitor cells مؤديا" إلى توقف مؤقت بتصنيع الكريات الحمر (119) .

**الطفيليات**إن الإصابة الطفيلية شائعة في البيئة الاستوائية حيث ينتشر أغلب مرضى الداء المنجلي , وتكون الملاريا العامل الممرض الأكثربروزا"عند مرضى ال SCD.

## 2-5-ووردينغ هوفمان SMA1:Werding-Hoffmann Disease

### 2-5-1-مقدمةIntroduction:

هو الشكل الأكثر شدة من أشكال الضمور العضلي الشوكيSMA (spinal muscular atrophy) والذي يعرف بالشكل الطفلي .

تصاب فيه الخلايا العصبية الموجودة في القرون الأمامية من النخاع الشوكي (العصبونات المحركة) والتي تنقل الرسائل العصبية من النخاع أو الدماغ إلى العضلات الهيكلية.(122)

### 2-5-2-التظاهرات السريريةThe clinical manifestation:(122)(123)

تبدأ الأعراض خلال الأشهر الستة الأولى من الحياة, و أحيانا" يسبب نقص في حركة الجنين بالأشهر الأخيرة من الحمل ,ويتظاهربضعف عضلي , نقص المقوية , وضعية الضفدع بالأطراف , ضعف في حركة الأطراف العلوية والسفلية ,يكون الأطفال غير قادرين على الجلوس ,أو تثبيت الرأس ,صعوبات في المص والبلع و التغذية بشكل عام , مشاكل تنفسية وصدرية وانتانات صدرية متكررة.

قد تشاهد التقلصات الحزمية باللسان و هي العلامة النوعية في داء ووردينغ هوفمان , بالإضافة إلى غياب المنعكسات الوترية العميقة.

**المشاكل التنفسية والصدرية (124):** أكثرماتشاهد المشكلات الصدرية في الSMA1(الشكل الطفلي ما يعرف بووردينغ هوفمان )و الSMA2(البدء يكون بين 6 أشهر و18 شهر) ويكون القصور التنفسي أشيع سبب للوفاة في هذه الأنماط .

ضعف الوظيفة الصدرية و عدم القدرة على السعال وتراكم المفرزات ضمن الطرق التنفسية مع نقص التهوية كل ذلك يؤدي إلى ذات رئة متكررة .

### 2-5-3-الأنماط الوراثيةThe inherited types: (125)(126)

وراثة ووردينغ هوفمان جسمية مقهورة ,ويحدث المرض بسبب طفرة في مورثة ال SMN (Survival Motor Neuron) موجودة على الذراع الطويل من الصبغي5 في المنطقة 5q12,2 5q 13,3

المورثة SMN1 و SMN2 :يوجد على الصبغي الخامس الذراع الطويل منه مورثتين متشابهتين SMN2 SMN1 والفرق بين هاتين المورثتين في الإكسون 7 وتحديدا" النكليوتيد الأول من الأكسون 7حيث يكون (C في SMN1,T فيSMN2)

وبالتالي فإنSMN1mRNA يحتوي على الإكسون7 بينما SMN2mRNA لايحوي هذا الإكسون,إن وجود هذا الإكسون هو الأهم في إنتاج بروتين SMN الثابت والوظيفي (غياب هذا البروتين في العصبون المحرك يصبح غير وظيفي ويحدث التموت السريع)

لذلك فإن SMN2mRNA غير الحاوي على الإكسون7 ينتج بروتينا" ضعيفا" ووجود مورثة SMN2 وحدها غير كافي لتشكيل البروتين اللازم لعمل العصبونات والحفاظ عليها.

يملك الأشخاص عادة نسختين فقط من مورثة SMN1 في كل خلية , ونسختين أو أكثر من مورثة SMN2 قد تصل إلى ثماني نسخ .

هناك حالات قليلة من الضمور العضلي الشوكي تحدث بسبب طفرات في مورثات غير ال SMN مثل مورثة DYNC1H1 الموجودة على الصبغي 14.

85-90% من كمية البروتين الوظيفي تصنع من المورثة SMN1 أما البروتين الذي يصنع من المورثة SMN2 فله أشكال مختلفة تكون صغير الحجم غالبا" وسريعة التخرب , ويشكل 10-15% من كمية البروتين SMNالوظيفي .

أغلب أشكال الطفرة تكون عبارة عن حذف جزئي أو كامل للإكسون 7 أو للإكسون 8 أو 7و8 معا", وقد تكون الطفرة على شكل انقلاب في مورثة SMN1 إلى SMN2 (أي انقلاب النكليوتيد C في الإكسون 7 إلى T ), في حالات نادرة هناك طفرات نقطية تصيب بعض النكليوتيدات من مورثة SMN1 وتؤدي إلى إنتاج بروتين غير ثابت وغير وظيفي .

حوالي 95% من مرضى SMA متماثلي اللواقح سواء كان حذف أو انقلاب في النسختين من الصبغي الخامس ,و 5% متخالفي اللواقح حيث يكون هناك حذف أو انقلاب في إحدى نسخ الصبغي الخامس وتوجد الطفرات النقطية في النسخة الأخرى من الصبغي .بعض المصابين الذين يملكون طفرة SMN1 في كلا النسختين لديهم في الوقت نفسه أكثر من نسخة من مورثة SMN2 وهذه النسخ العديدة تنتج كمية من البروتين الوظيفي قد تخفف من شدة المرض .

## 2-6-الربو Asthma(127)(128)

### 2-6-1-مقدمةIntroduction:

هو مرض تنفسي يتميز بحدوث التهاب وتضيق عكوس بالطرق الهوائية ,مايؤدي إلى أعراض مختلفة كالوزيز وانقطاع النفس , ضيق النفس , والسعال .

الربو يؤثر على مايقارب 350 مليون شخص من كل الأعمار ويسبب ما يقارب 350ألف حالة وفاة خلال السنة الواحدة .

ويعد المرض المزمن الأكثر شيوعا" عند الأطفال واليافعين .

## 2-6-2التأهب الجيني لذات الرئة في سياق الربو

## The genetic predisposing to pneumonia in the context of asthma:

العديد من الدراسات تدعم الدور الوراثي الكبير في التأهب للربو , ويوجد العديد من المقاربات الوراثية تم إنجازها وذلك لإيضاح دور الوراثة في إمراضية الربو , و إن التجمع العائلي للإصابة الربوية شجع على زيادة حجم البحث في الأهبة الوراثية للمرض , على الرغم من أن هوية الجينات لا زالت غير كاملة إلا أن الموجودات المورثية حتى الآن غيرت النظرة إلى إمراضية الربو(129).

من المقاربات الوراثية المنجزة دراسات الارتباطlinkage studies التي تحدد الواسمات الجينية المتعلقة بالربو باستخدام الارتباط الإحصائي , حيث تم عزل مناطق في الصبغيات تظهر علامات الارتباط بين الربو والواسمات الجينية , تم تحديد 6 جينات باستخدام هذه المقاربة ( AVAm33 ,VDR, and GPR154 ,HLA-G, PHF11 ,DPP10,) هذه الجينات يظن أنها مشمولة ضمن التأتب , فرط الاستجابة القصبية , ↑IgE (130) .

## 2-6-3-ذات الرئة في سياق الربو Pneumonia in the context of asthma:

الظروف التأتبية يمكن أن تزيد خطر حدوث الإنتان بأنماط متعددة من العضيات في مواقع مختلفة(132).

والأشخاص المصابين بالربو هم بخطورة عالية لحدوث ذات الرئة.

هناك دراسات بينت الخطر المتزايد لذات الرئة بالمكورات الرئوية عند مرضى الربو مقارنة بلأشخاص غير الربويين (133).

كما أظهرت دراسة وحيدة أنه بالرغم من أن الربو لم يرتبط بخطورة الإصابة بالرينو فيروس أو إنتانات فيروسية أخرى إلا أن هناك خطورة عالية عند أطفال الربو للإصابة ب H1N1 الجديد (134).

كما أن هناك ارتباط بين التأهب لذات الرئة ومعالجات الربو , حيث أن استخدام الستيروئيدات الإنشاقية بالاشتراك مع مشابهات بيتا طويلة الأمد (LAβAlong acting β agonist) يزيد فرصة الإصابة بذت الرئة الضعف نسب لشخص يستخدم LAβA لوحده(135).

كما أن الأشخاص المعتمدين على الكورتيكوستيروئيدات الإنشاقية لديهم أهبة للإصابة بذات الرئة بنسبة 83% أكثر ممن لا يستخدمها (135).

# الفصل الثالث:إضاءة على بعض الدراسات في الأدب الطبي

- نشر مقال في المجلة الأمريكية للوراثة The American Journal of Human Genetic بتاريخ 7.january.2021 , تحت عنوان "تأثير جينات المضيف على ذات الرئة" "Host Genetic Effects in Pneumonia"
وذلك في سياق الإصابة ب covid 19حيث أجرى الباحثون دراسات ارتباط جيني واسعة GWAS
Genome wide association studiesلأكثر من85 ألف مريض معلوماتهم الجينية مخزنة في البنك البيولوجيVu mcsBiovu وجد الباحثون أن الحملة لطفرة الداء الليفي الكيسي دون الإصابة به فهم ذو تأهب زائد لذات الرئة .
وحملة طفرة ال SCDكانو بخطورة أعلى لذات رئة شديدة.
- في عام 1988 نشرت Sorensen et al دراسة عن أسباب الوفاة الباكرة في 1000 عائلة , حيث وجد أنه في حال وفاة الآباء البيولوجيين نتيجة إنتان فإن لدى النسل خطر نسبي للوفاة نتيجة الإنتان أكثر ب 5,81 ,بالمقابل فإن الأطفال المتبنين لايقعو تحت ذلك الخطر في حال وفاة الآباء غيرالبيولوجين نتيجة إنتان ,وبذلك فإن هناك تأثير قوي للعامل الجيني على الأهبة للإنتان والاستجابة له .
- في عام 2010 نشر بحث على موقع the society of critical care medicine and lippincolt Williams and Wilkins عبارة عن دراسة مقارنة بعنوان IRAK1 functional genetic variation affects severity of septic shock
حيث تم إجراء تنميط جيني ل IRAK1-1595C ( interlukin1 receptor associated kinase) التي تميز النمط الفرداني لل IRAK1 (IRAKI functional haplotype)
فكانت النتيجة أن ال IRAK1 variant haplotype ترتبط مع تطاول فترة التهوية الآلية.
(ال gene variant أو المتغير الجيني هو تغيير دائم في تسلسل ال DNA وكان يعرف هذا النوع من التغير بالطفرة لكن نظرا" لأن التغيرات في الحمض النووي لا تؤدي دائما" للمض فيعتقد أن مصطلح المتغير الجيني أدق)
- دراسة نشرت عام 2018 من قبل
OXFORD UNIVERSITY PRESS on behalf of Infectious Disease Society of America بعنوان
CFTR heterozygote are at increased risk of respiratory infections:
تم تحديد الحملة إما آباء لأطفال بتشخيص داء ليفي كيسي أو أطفال لآباء مشخصين داء ليفي كيسي, ووجد أن حاملي طفرة CFTRهم أكثر عرضة للإنتانات التنفسية, وأكثر حاجة للصادات عند الإصابة بالإنتانات التنفسية.
- وفي دراسة دنماركية بعنوان
Gender differences in hospitalization rates for respiratory tract infections in Danish youngوجد أن الذكور المقبولين بإنتانات السبيل التنفسي بما فيها (التهاب الأذن الوسطى, ذات الرئة,الأنفلونزا) هم الأكثر قبولا" في المشافي من الإناث و ذلك من عمر 5-15 سنة

Table( 1-1). Summary of BTS and PIDS/IDSA Criteria for Severe Pneumoia

| British Thoracic Society | Pediatric Infectious Diseases Society/Infectious Diseases Society of America |
|---|---|
| Temperature >38.5°C<br>Respiratory rate<br>• >70 in infants<br>• >50 in older children<br>Moderate/severe recession in infants<br>Severe difficulty in breathing in children<br>Not feeding in infants<br>Nasal flaring<br>Cyanosis<br>Apnea<br>Grunting<br>Tachycardia<br>Signs of dehydration<br>Capillary refill ≥2 seconds | Major Criteria:<br>Invasive mechanical ventilation<br>Fluid refractory shock<br>Acute need for noninvasive positive pressure ventilation<br>Hypoxemia requiring FiO2 at a higher concentration or flow feasible in general care area<br>Minor Criteria:<br>Tachypnea for age:<br>• 0–2 months: respiratory rate >60<br>• 2–12 months: respiratory rate >50<br>• 1–5 years: respiratory rate >40<br>• >5 years: respiratory rate >20<br>Apnea<br>Increased work of breathing<br>PaO2 /FiO2 <250<br>Multilobar infiltrates<br>Pediatric Early Warning Score >6<br>Altered mental status<br>Hypotension, Comorbid conditions<br>Pleural effusion<br>Unexplained metabolic acidosis |

Table(1-2) Association between single nucleotide polymorphism in genes related to immunity and community-acquiredpneumonia.

| Single nucleotide polymorphism | Association to community-acquired pneumonia |
|---|---|
| Mannose-binding lectin | |
| MBL2 Gly54Asp (G/A)-rs1800450 (allele B) | Allelic variants associated to increased severity and poorer prognosis |
| MBL2 Gly57Glu (G/A)-rs1800451 (allele C) | |
| MBL2 Arg52Cys (C/T)-rs5030737 (allele D) | Allilec variants associated to increased severety and poorer prognosis |
| Alleles B, C and D and −221 G/C-rs7096206 (alleles X/Y) | No association to CAP<br>No association to CAP-P |
| FcϒII receptors | |
| FCGR2 Arg131His (C/T)-rs1801274 | Homozygotic allele 1 is a risk factor for pneumococcal bacteremia<br>Homozygotic allele 1 is associated to increased severity of CAP<br>Homozygosis for variant H predisposes to pneumococcal bacteremia |
| Toll-like receptors | |
| TLR2-16934 (T/A)-rs4696480 | Homozygotic allele 2 is associated to increased risk of pneumonia |
| TLR2 Arg677Trp (C/T)-rs5743706 | Carriers of allele 2 are at increased risk of sepsis due to gramnegative bacteria |
| TLR2 Arg753Gln (G/A)-rs5743708 | No association to CAP |
| TLR4 Asp299Gly (A/G)-rs4986790 | Carriers of allele 2 and haplotypes TLR5 1174* 2-1175* 1 and TLR-5 1174* 1-1175* 2 are at increased risk of infection due to Legionella pneumophila |
| TLR5 Arg392 (C/T)-TLR5 Asn592Ser (A/G) | |
| Tumor necrosis factor | |
| TNFA-308 (G/A)-rs1800629 | No association to CAP |
| TNFA-238 (G/A)-rs361525 | Carriers of allele 2 are at increased risk of poor outcomes |
| TNFA-308 (G/A)-rs1800629 | Haplotype TNF308*2-238*2 is associated to increased mortality |
| TNFA-238 (G/A)-rs361525 | Heterogeneity protects against poor outcome in CAP |
| TNFRSF1B+676 (G/T)-rs1061622 Met196Arg | |
| nterleukin-6 | |
| IL6-174 (C/G)-rs1800795 | Homozygosis for allele G protects against poor outcome in pneumococcal CAP |
| Surfactant proteins | |
| SFTPA1 (aa19T/C)-rs1059047 | Haplotypes SFTPA2 1A10 and SFTPA1-SFTPA2-6A3-1A predispose to CAP |
| SFTPA1 (aa50 G/C)-rs1136450 | Haplotypes A10 and 6A-1A are associated to poor prognosis |
| SFTPA1 (aa219C/T)-rs 4253527 | |
| SFTPA2 (aa9 A/C)-rs1059046 | |
| SFTPA2 (aa91 G/C)-rs17886395 | |
| SFTPA2 (aa223C/A)-rs4253527 | |
| SFTPD (aa11T/C)-rs721917 | |
| Heat shock proteins | |
| HSP70-2+1267 AA-rs1061581 | Genotype HSP70-2 1267 predisposes to septic shock in patients with CA |

Table(1-3) Summary of genes involved in cardiac morphogenesis. Mutations of these important genes lead to various phenotypes of CHDs

| Candidategene | CHD phenotype |
|---|---|
| NKX2.5 | Tetralogy of Fallot, patent ductus arteriosus, transposition of greater vessels, atrial septal defects with conduction defects,andhypoplastic left heart syndrome |
| MEF2C | Double outlet ventricle, ventricular septal defects, and patent ductus arteriosus |
| TBX5 | Holt-Oram syndrome, ostium secondum defects, tetralogy of Fallot, and ventricular septal defects |
| GATA4 | Atrial and ventral septal defect |
| NKRD1 | Septal defects |
| HAND2 | Familial ventral septal defect, pulmonary stenosis, double outlet ventricle, and tetralogy of Fallot |
| NR2F2 | Double outlet ventricle |
| CAZ1 | Ventral septal defects |
| MYH6 | Familial atrial septal defects. |
| MYH7 | Ebstein anomaly and left ventricular non-compaction |

Table(1-4) Type of primary immunodeficiency diseases

| Type of PrimaryImmunodeficiency Diseases | Disease |
|---|---|
| Antibody Production Defects | X-linked Agammaglobulinemia (Bruton's)<br>Common Variable Immunodeficiency (CVID)<br>X-linked or Autosomal Hyper IgM Syndrome<br>Selective IgA Deficiency |
| Cellular or Combined Defects | Severe Combined Immunodeficiency<br>DiGeorge Syndrome<br>Ataxia Telangiectasia<br>Wiskott-Aldrich Syndrome |
| Phagocytic Cell Immune Defects | Leukocyte Adhesion Defect<br>Chronic Granulomatous Disease<br>Chediak Higashi Syndrome<br>Cyclic Neutropenia Kostman Diseases |
| Complement Defects | C1 Esterase Inhibitor Deficiency<br>Complement Component Deficiency |

Table(1-5) Etiological agents of respiratory infections according to the PIDs category.

| Antibody deficiencies | T- and B-cell combined immunodeficiencies | Phagocytic immunodeficiencies | Complement immunodeficiencies |
|---|---|---|---|
| Encapsulated bacteria (Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilusinfluenzae, and Moraxella catarrhalis)<br>Other bacteria (Bordetella pertussis)<br>Opportunistic bacteria (Pseudomonas aeruginosa)<br>Atypical bacteria (Mycoplasma and Chlamydophilla)<br>Fungi (Aspergillus and Scedosporium)→hyper-IgE syndrome<br>Viruses (rhinovirus, herpes simplex virus, and cytomegalovirus | Encapsulated bacteria (Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilusinfluenzae, and Moraxella catarrhalis)<br>Viruses (respiratory syncytial virus, adenovirus, parainfluenza 3, paramyxovirus, and cytomegalovirus)<br>Opportunistic bacteria (Pseudomonas aeruginosa and Pneumocystis jiroveci)<br>Atypical mycobacteria (including BCG vaccine strain)<br>Fungi (Aspergillus, Scedosporium, Candida, Histoplasma, and Cryptococcus) | Catalase-positive microorganisms (Burkholderia, Pseudomonas, Serratia, and Staphylococcus aureus)<br>Fungi (Aspergillus, Nocardia, and Candida)<br>Atypical mycobacteria (including BCG vaccine strain) | Encapsulated bacteria (Neisseria sp. and Streptococcus pneumoniae) |

Table(1- 6) Common genetic definitions.

**Mendelian inheritance** Transmission of hereditary characteristics according to the laws of Mendel.Hereditary pattern characteristic of monogenic diseases.

**الوراثة المندلية :**انتقال الصفات الوراثية وفقا" لقوانين ماندل ,النمط الوراثي في الأمراض أحادية الجين.

**Single nucleotide polymorphism SNP** Variation of the DNA sequence. A single nucleotide (A, T, C or G) in the genomediffers among the members of a biological species or pairs of chromosomes.

**تعدد أشكال النكليوتيدات المفردة:**تنوع في سلسلة ال DNA , يحدث عادة في مجموعة من السكان حيث يختلف نكليوتيد واحد في الجين بين فردين من نفس النوع البيولوجي أو بين كروموسومات مزدوجة.

**Haplotype** Combination of allelic variants that tend to be inherited together.

**النمط الفرداني :**هو توليفة من الألائللمجموعة من الجينات المرتبطة التي تحتل مواقع متجاورة على الكروموسوم , والتي عادة ما يتم توريثها سويا"كوحدة واحدة.

**Allele** One or more alternative forms of a DNA(deoxyribonucleic acid) sequence.

**الأليل:** هو نسخة أو شكل بديل للجين أو موقع كروموسومي (عادة يتكون من مجموعة جينات)

**Gene** A DNA segment involved in the production of a protein or RNA molecule.

**الجين :** شدفة من الدنا (الحمض الريبي النووي منزوع الأوكسجين) تحتوي علر رامزة لبروتين معين يعمل على نوع واحد أو أكثر من خلايا الجسم .

**Polymorphism** Difference in DNA sequence among individuals.

**تعددية الأشكال :** اختلاف في سلسلة الدنا عبر الأفراد.

**Exon** Any segment of a gene that is represented in the mRNA.

**الإكسون :** أي شدفة من الجين ممثلة في الRNAمرسال.

**Intron** A non-encoding segment of the gene that is removed from the mature mRNA.

**الإنترون:** شدفة من الجين غير مرمزة تنتقل من ال RNAالمرسال.

**Heterozygote** Two different alleles in a given locus.

**متخالفة اللواقح:** أليلين مختلفين بنفس الموقع من ال DNA

**Homozygote** Two identical alleles in a given locus.

**متماثلة اللواقح:** أليلين متطابقين بنفس الموقع من ال DNA

# الجزء الثاني: القسم العملي

## الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

### 1-1- خلفية البحثوأهميته:

يتفاوت التظاهر السريري لذات الرئة بشدة , وتلعب العديد من العوامل دورا" في هذا التفاوت (العامل الممرض المسبب والضراوة المتفاوتة للسلالات الممرضة المختلفة , عمر الشخص المصاب,وبلا شك وجود مرض مرافق يؤهب لحدوث ذات الرئة) , كما قد يكون للتفاوت الجيني الذي يؤثر في استجابة المضيف للإنتان الأثر على التأهب له و شدة الإنتان وحصيلته.

قمنا في هذا البحث بدراسة حالات ذات الرئة بوجود مرض وراثي مؤهب وبغيابه, درست المجموعتان من حيث أثر وجود المرض الوراثي على شدة ذات الرئة و الإنذار , ومدى علاقة القرابة بين الوالدين ووجود قصة عائلية لإنتان بالشدة والإنذار.

### 1-2- هدف البحث:

تسليط الضوء على أهم الأمراض الوراثية المؤهبة لذات الرئة عند الأطفال وذلك من خلال دراسة إحصائية لعينة عشوائية من أجل معرفة

1.نوع المرض الوراثي المؤهب لذات الرئة الأكثر شيوعا" عند الأطفال

2.أثر كل مرض على شدة وإنذار ذات الرئة

3.أثر القرابة ووجود القصة العائلية الإيجابية لإنتان صدري في التأهب لذات الرئة والشدة والإنذار.

### 1-3- مواد وطرائق البحث:

#### 1-3-1- تصميمالدراسة:

**دراسة راجعة لعينة عشوائية**

#### 1-3-2- عينة الدراسة:

حالات ذات الرئةالمقبولين في الشـــعبة العامة والشـــعبة الإنتانية في مشـــفى الأطفال الجامعي

بدمشق في الفترة ما بين 2018/1/1 إلى 2020/1/1، **وفق المعايير الآتية:**

**معايير الاشتمال:**

- العمر أكثر من 28يوم

❖ حالات ذات الرئة المشخصة سريريا"(سعال,ترفع حروري,زلة تنفسية,ضعف تقبل وارد فموي) وشعاعيا".

**معايير الاستبعاد:**

☒ استبعاد حالات ذات الرئة المكتسبة في المشفى بما فيها المكتسبة على جهاز التهوية الآلية والتالية لعمل جراحي.

☒ استبعاد الحالات التي تم تخريجها لاستكمال ومتابعة العلاج في مشفى آخر.

**1-3-3- طريقة العمل:**

❖ تم الرجوع إلى جميع الملفات المؤرشفة للمرضى المقبولين في المشفى بذات رئة , وبعد التحقق من معايير الاشتمال والاستبعاد.

❖ تم إدخال الحالات المشمولة في الدراسة إلى البرنامج الإحصائي SPSS للحصول على عينة عشوائية مكونة من 100 حالة.

❖ تم الرجوع إلى ملفات المرضى للحصول على البيانات المطلوبة حسب استمارة البحث.

❖ بعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) الإحصائي واستخلاص النتائج.

## 1-4- الاعتبارات الأخلاقية:

لن يتم ذكر أي معلومات شخصية حساسة.

## 1-5- حجم العينة:

عينة عشوائية مكونة من 100 حالة حققت معايير الاشتمال ضمن الدراسة.

## 1-6- المفاهيم والاعتبارات:

### 1-6-1- تشخيص ذات الرئة:

سريريا"(سعال, ترفع حروري, زلة تنفسية)

شعاعيا"

### 1-6-2- شدة ذات الرئة حسب حرز PIRO المعدل عند الأطفال:

حيث يتم إعطاء نقطة لكل موجودة من الموجودات التالية في حال توافرها عند الطفل المصاب بذات رئة:

(العمر<6 أشهر ,BPأخفض من الطبيعي حسب العمر ,إشباع الأوكسجين <90%, وجود مرض مرافق , تجرثم الدم ,تطور اختلاط لذات الرئة , ذات رئة متعددة الفصوص ,تطور قصور كبد , قصور كلية ,أو متلازمة ضائقة تنفسية RDS)

(0-2نقطة) منخفض الخطورة

(3-4نقطة)متوسط الخطورة

(5-6نقطة) خطير

(7-10نقطة)عالي الخطورة

**وفيما يلي استمارة البحث :**

العمر: الجنس:
القرابة بين الوالدين:
القصة العائلية الإيجابية لمرض وراثي:
القصة العائلية الإيجابية لإنتانات:
المرض الوراثي المرافق في حال وجوده وتشخيصه مسبقا":
العمر عند تشخيص المرض:
العمر عند القبول المشفوي بذات رئة لأول مرة:
العمر عند الوفاة بحال حدوثها :

سريريا": إشباع الأوكسجين عند القبول o2sat
ضغط الدم عند القبول
تطور اختلاطات
الحاجة الى جهاز تهوية آلية

مخبريا": وظائف الكبد , وظائف الكلية
زرع الدم بحال "بحال تم الإجراء"

شعاعيا": صورة الصدر الشعاعية

**منظم الإستمارة**

## 7-1- طرق التحليل الإحصائي:

بعد الانتهاء من جمع البيانات تم وبشـــكل دوري إدخال جميع البيانات إلى الحاســـوب عبر برنامجSPSS(IBM SPSS Statistics الإصـدار 23 سـنة 2015) الذي تم اعتماده في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية التالية:

❖ **المتوسط الحسابي $\overline{X}$ (Mean):**

ويحسب من العلاقة الآتية

$$\overline{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

حيث: $\overline{X}$ : المتوسط الحسابي.

Xi: مفردات العينة.

$n$ : عدد المفردات

❖ **الانحراف المعياري $\sigma$ (S.td):** ويحســـب بـالعلاقـة الآتيـة: حيـث $\sigma$: الانحراف المعياري.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\overline{X} - X_i)^2}{n-1}}$$

Xi: مفردات العينة.

$n$ :عدد المفردات.

$\overline{X}$ : المتوسط الحسابي.

❖ تم حسـاب التكرارات لمختلف المتغيرات ونسـبتها، وتم تمثيل القيم الإحصـائية المسـتمرة بـــ ( المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري).

❖ تم اعتماد الاختبار الإحصـائي test Chi-square X2 (لدراسـة المتغيرات الفئوية) و-Mann Whitney U test ANOVA(لدراسة المتغيرات المستمرة) لدراسة الفروقات بين المجموعات وإظهار الأهمية الإحصـــائية لهذه الفروقات، حيث اعتمدت قيمة P≤0.05 ليكون هناك فرق إحصائي.

# ❖ الفصل الثاني: نتائج البحث

❖ في نهاية البحث تم جمع بيانات 100طفل مصـــابين بذات رئة وقمنا بإدخال هذه البيانات إلى الحاسوب ودراستها باستخدام برنامجSPSS، **ووصلنا للنتائج الآتية:**

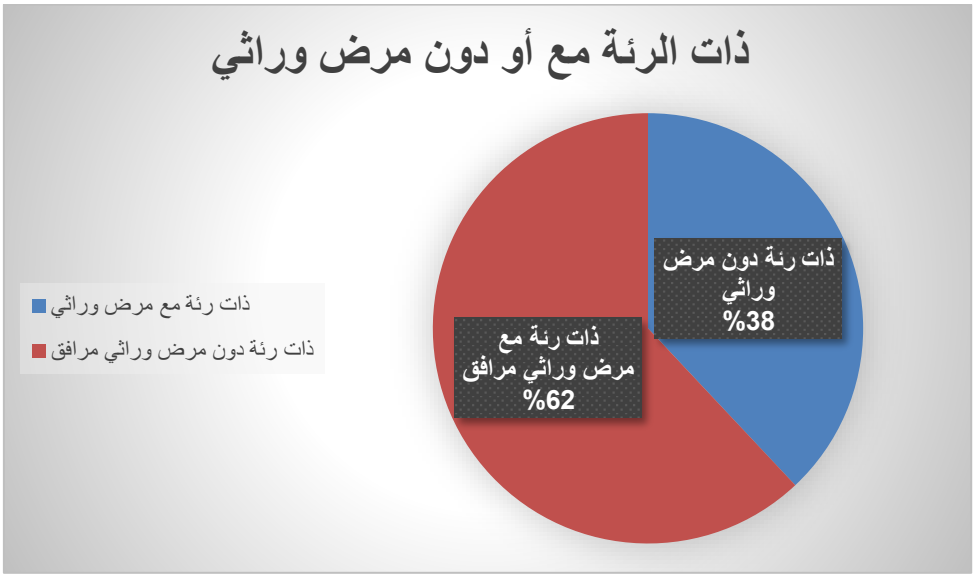
## 2-1-توزع العينة بين حالات ذات رئة مع وبغياب المرض الوراثي المؤهب لحدوثها:

نلاحظ أن ذات الرئة بغياب المرض الوراثي شكلت **%38** من الحالات بينما مع وجود المرض الوراثي المؤهب شكل **%62** من الحالات .

بحساب p-value نجدها أكبر من 0,05 أي لايوجد فارق إحصائي هام.

جدول 2-1يبيّن توزّع العينة بحسب ذات الرئة مع او بغياب مرض وراثي

| | العدد | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| ذات رئة دون مرض وراثي | 38 | %38 |
| ذات رئة مع مرض وراثي مرافق | 62 | %62 |
| المجموع | 100 | %100 |




مخطط2-1يبيّن توزّع العينة بحسب ذات الرئة مع او بغياب مرض وراثي

## 2-2-وتوزع العينة حسب نوع ذات الرئة و الجنس:

.وكانت نسبة الذكور للإناث متقاربة في الحالتين :

بغياب المرض الوراثي المؤهب : الذكور(42%) الإناث(58%)

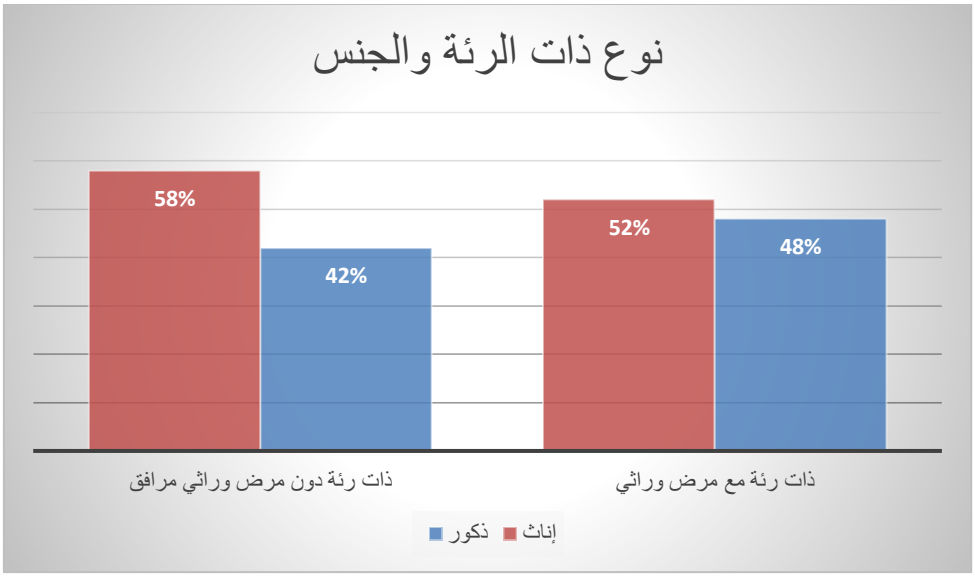
الذكور:الإناث 1.3:1

وبوجود المرض الوراثي المؤهب :الذكور(48%)الإناث(52%)

الذكور:الإناث 1.06:1

جدول 2-2يبيّن توزّع العينة بحسب نوع ذات الرئة والجنس.

| نوع ذات الرئة | الجنس | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ذكور | | إناث | |
| ذات رئة مع مرض وراثي | 30 | %48 | 32 | %52 |
| ذات رئة دون مرض وراثي مرافق | 16 | %42 | 22 | %58 |




مخطط2-2يبيّن توزّع العينة بحسب نوع ذات الرئة والجنس.

## 2-3-توزع العينة حسب الأمراض الوراثية المؤهبة لذات الرئة :

-نلاحظ أن الأمراض الوراثية المؤهبة لذات الرئة الأعلى نسبة كانت ***الآفات القلبية الخلقية*** بنسبة**35.5%** من كافة الأمراض الوراثية الأخرى.

-يليها ***وورديغ هوفمان*** بنسبة **22.6%** ,14 حالة ووردينغ هوفمان 8 حالات منها تم تشخيصها بالطفرة و6 حالات التشخيص سريري .

-وشكلت ***أمراض عوز المناعة البدئية*** **12.9%** من الحالات

8 حالات (5حالات مشخصة SCID, وحالة شك SCID,حالة شك ويسكوت الدريش , وحالة نقص عدلات دوري)

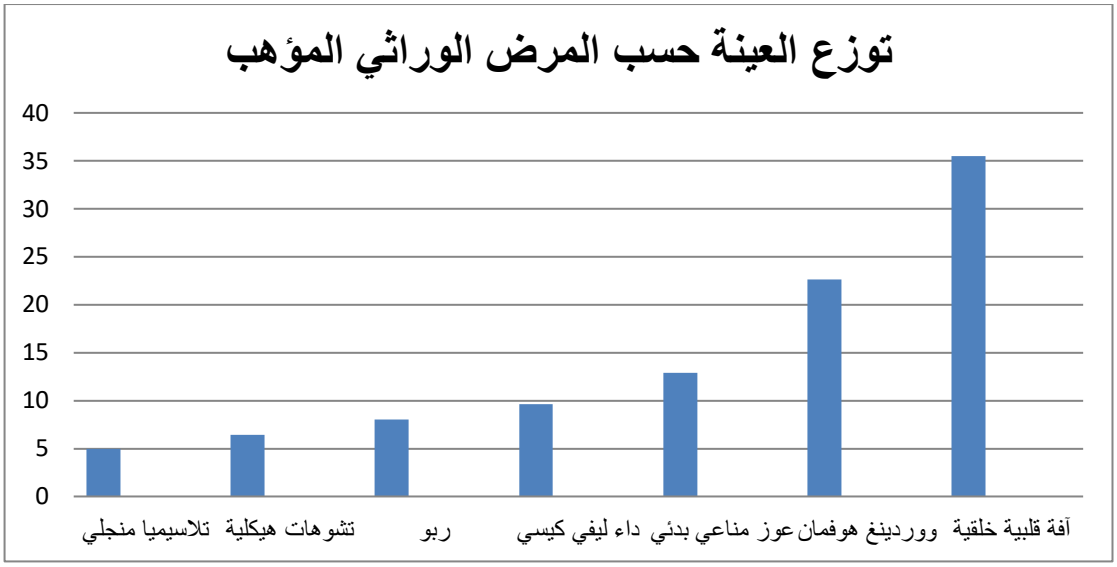
-وشكلت حالات ***الداء الليفي الكيسي*** **9.6%** مشخصة وفق معايير تشخيص الداء الليفي الكيسي

-شكل كل من ***الربو ,التشوهات الهيكلية , التلاسيميا منجلي*** نسبة

**8% 6.4% 5%** على التوالي.

جدول 2-3يبيّن توزّع العينة بحسب نوع المرض الوراثي المؤهب لذات الرئة.

| المرض الوراثي المؤهب لذات الرئة | العدد | النسبة المئوية | النسبة المئوية (من أصل مجمل العينة) |
|---|---|---|---|
| آفة قلبية خلقية | 22 | %35.5 | %22 |
| ووردينغ هوفمان | 14 | %22.6 | %14 |
| عوز مناعي بدئي | 8 | %12.9 | %8 |
| داء ليفي كيسي | 6 | %9.6 | %6 |
| ربو | 5 | %8 | %5 |
| تشوهات هيكلية | 4 | %6.4 | %4 |
| تلاسيميا منجلي | 3 | %5 | %3 |
| المجموع | 62 | %100 | %100 |




**مخطط2–3يبيّن توزّع العينة بحسب نوع المرض الوراثي المؤهب لذات الرئة.**

## 2-4-توزع أفراد العينة حسب الأمراض الوراثية المؤهبة ووجود القرابة بين الوالدين:

كانت القرابة بين الوالدين أشيع في حالات ذات الرئة مع ***عوز مناعي بدئي*** بنسبة**87.5%**

يليها ***التشوهات الهيكلية*** بنسبة **75%**

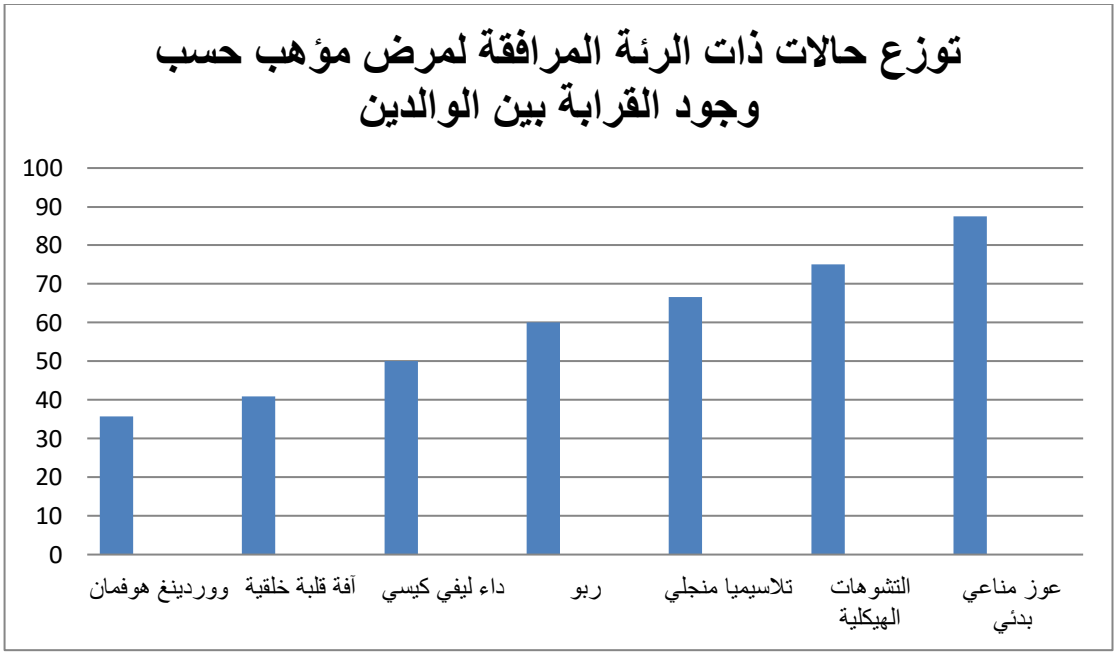
و***التلاسيميا المنجلي*** بنسبة **66.7%**

***والربو*** بنسبة **60%** ***والداء الليفي الكيسي*** بنسبة **50%** من الحالات

و كانت حالات القرابة أقل شيوعا" في كل من ***ووردينغ هوفمان و الآفات القلبية الخلقية*** بنسبة **35.7%** **40.9%** عل التوالي .

**جدول 2-4توزع حالات ذات الرئة المرافقة لمرض وراثي مؤهب حسب نسبة وجود القرابة بين الوالدين**

| المرض المؤهبلذات الرئة | العدد | القرابة بين الوالدين | |
|---|---|---|---|
| عوزمناعي بدئي | 8 | 7 | %87.5 |
| تشوهات هيكلية | 4 | 3 | %75 |
| تلاسيميا منجلي | 3 | 2 | %66.7 |
| ربو | 5 | 3 | %60 |
| داء ليفي كيسي | 6 | 3 | %50 |
| آفة قلبية خلقية | 22 | 9 | %40.9 |
| ووردينغ هوفمان | 14 | 5 | %35.7 |



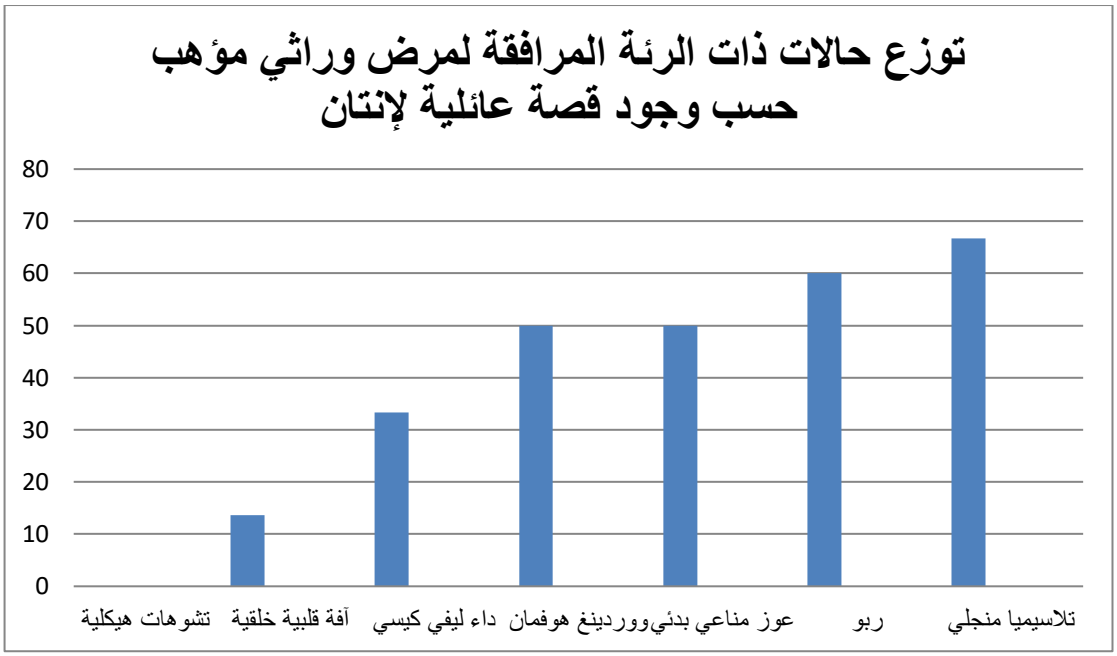

**مخطط2-4 توزع حالات ذات الرئة المرافقة لمرض وراثي مؤهب حسب نسبة وجود القرابة بين الوالدين**

## 2-5-توزع أفراد العينة حسب الأمراض الوراثية المؤهبة ووجود قصة عائلية إيجابية لإنتانات صدرية:

القصة العائلية الإيجابية لإنتان صدري كانت أشيع في التلاسيميا المنجلي بنسبة(66.7%) يليها حالات ذات الرئة مع الربو بنسبة (60%) و حالات ذات الرئة المرافقة لووردينغ هوفمان(50%)

**جدول 2-5 توزع حالات ذات الرئة المرافقة لمرض وراثي مؤهب حسب وجود قصة عائلية لإنتان**

| المرض المؤهب لذات الرئة | العدد | القصة العائلية لإنتان | |
|---|---|---|---|
| تلاسيميا منجلي | 3 | 2 | %66.7 |
| ربو | 5 | 3 | %60 |
| عوز مناعي بدئي | 8 | 4 | %50 |
| ووردينغ هوفمان | 14 | 7 | %50 |
| داء ليفي كيسي | 6 | 2 | %33.3 |
| آفة قلبية خلقية | 22 | 3 | %13.6 |
| تشوهات هيكلية | 4 | 0 | %0 |




**مخطط2-5 توزع حالات ذات الرئة المرافقة لمرض وراثي مؤهب حسب وجود قصة عائلية لإنتان**

## 6-2-توزع أفراد العينة حسب المرض الوراثي المؤهب ووجود قصة عائلية إيجابية للمرض وراثي:

والقصة العائلية الإيجابية للمرض الوراثي المؤهب لذات رئة كانت أشيع كذلك في ***التلاسيميا المنجلي*** بنسبة **100%**

و بنسبة **60%** من حالات ***الربو***

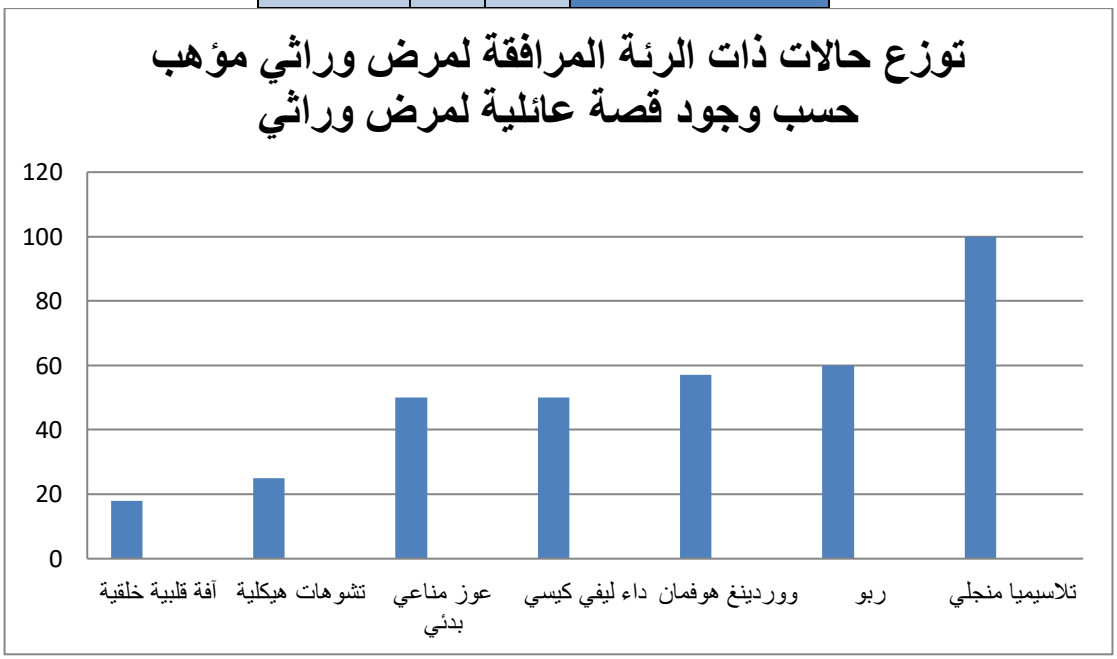
**57%** من حالات ***وورديغ هوفمان***

وبنسبة **50%** في كل حالات كل من ***العوز المناعي البدئي والداء الليفي الكيسي.***

وكانت النسبة **25% و 18%** فقط في حالات ذات الرئ المرافقة لكل من ***التشوهات الهيكلية والآفات القلبية الخلقية*** على التوالي.

**جدول 2-6 توزع حالات ذات الرئة المرافقة لمرض مؤهب حسب وجود قصة عائلية لمرض وراثي**

| المرض المؤهب لذات الرئة | العدد | وجود قصة عائلية لمرض وراثي | |
|---|---|---|---|
| تلاسيميا منجلي | 3 | 3 | %100 |
| ربو | 5 | 3 | %60 |
| ووردينغ هوفمان | 14 | 8 | %57 |
| داء ليفي كيسي | 6 | 3 | %50 |
| عوز مناعي بدئي | 8 | 4 | %50 |
| تشوهات هيكلية | 4 | 1 | %25 |
| آفة قلبية خلقية | 22 | 4 | %18 |




**مخطط 2-6 توزع حالات ذات الرئة المرافقة لمرض مؤهب حسب وجود قصة عائلية لمرض وراثي**

## 2-7-متوسط عمر تشخيص المرض الوراثي:

كان متوسط عمر التشخيص في حالات ***الآفات القلبية الخلقية*** هو الأصغر **15 يوم**

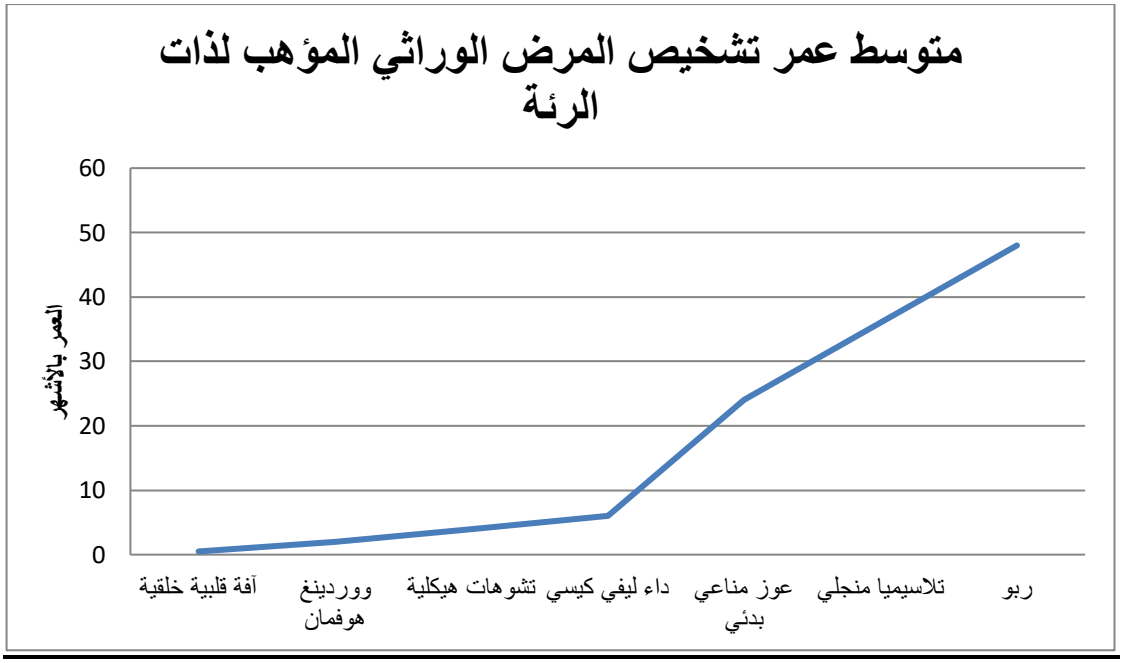
وكان متوسط عمر تشخيص ***ووردينغ هوفمان*** **2شهر**

***الداء الليفي الكيسي*** **6شهر**, وكان بالنسبة ل ***العوز المناعي البدئي*** **2سنة**

و**3سنة** ***للتلاسيميا منجلي*** , وكان متوسط عمر تشخيص ***الربو*** **4سنة**

جدول 2–7 توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة بحسب متوسط عمرتشخيص المرض الوراثي

| | العدد | متوسط عمر التشخيص | | |
|---|---|---|---|---|
| | | المتوسط | MIN | MAX |
| آفة قلبية خلقية | 22 | 15 يوم | 3 أيام | شهر |
| ووردينغ هوفمان | 14 | شهرين | 1.5 شهر | 12 شهر |
| داء ليفي كيسي | 6 | 6شهر | 5شهر | 13شهر |
| عوز مناعي | 8 | 2 سنة | 11شهر | 5سنوات |
| ربو | 5 | 4 سنوات | 3 سنوات | 5 سنوات |
| تلاسيميا منجلي | 3 | 3 سنوات | 2.5 سنة | 4 سنوات |
| تشوهات هيكلية | 4 | 4 أشهر | شهرين | 6 أشهر |




مخطط2–7 توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة بحسب متوسط عمرتشخيص المرض الوراثي

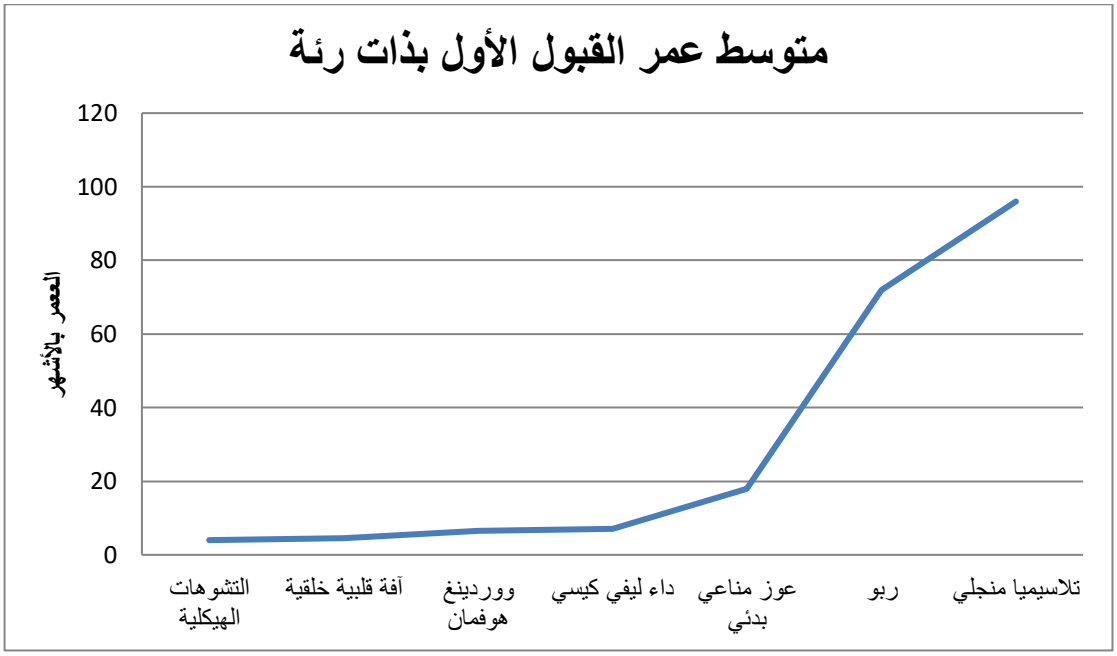
## 2-8-متوسط عمر القبول الأول بذات رئة:

في ***الآفات القلبية الخلقية*** ***4,5شهر*** ***وورديغ هوفمان*** ***6,5شهر*** ***الداء الليفي الكيسي*** ***7شهر***

***العوز المناعي البدئي*** ***1,5سنة*** ***تلاسيميا منجلي*** ***8سنة*** ***الربو*** ***6سنة*** ***التشوهات الهيكلية*** ***4شهر***

جدول 2–8 توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة بحسب متوسط العمر عند اول قبول بذات رئة

| | العدد | متوسط عمر القبول الأول بذات رئة | | |
|---|---|---|---|---|
| | | متوسط | MIN | MAX |
| آفة قلبية خلقية | 22 | 4.5 شهر | 1 شهر | 22 شهر |
| وورديغ هوفمان | 14 | 6.5 شهر | 1 شهر | 18 شهر |
| داء ليفي كيسي | 6 | 7 أشهر | 6 أشهر | 15شهر |
| عوز مناعي بدئي | 8 | 1.5سنة | 8شهر | 4سنة |
| ربو | 5 | 6 سنوات | 5 سنوات | 11 سنة |
| تلاسيميا منجلي | 3 | 8 سنوات | 6 سنوات | 11 سنة |
| تشوهات هيكلية | 4 | 4 أشهر | شهرين | 6 أشهر |




مخطط2–8 توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة بحسب متوسط العمر عند اول قبول بذات رئة

## 2-9-توزع حالات ذات الرئة المرافقة لمرض وراثي حسب شدة ذات الرئة:

جميع حالات ذات الرئة المرافقة ل ***ووردينغ هوفمان*** كانت خطيرة-عالية الخطورة

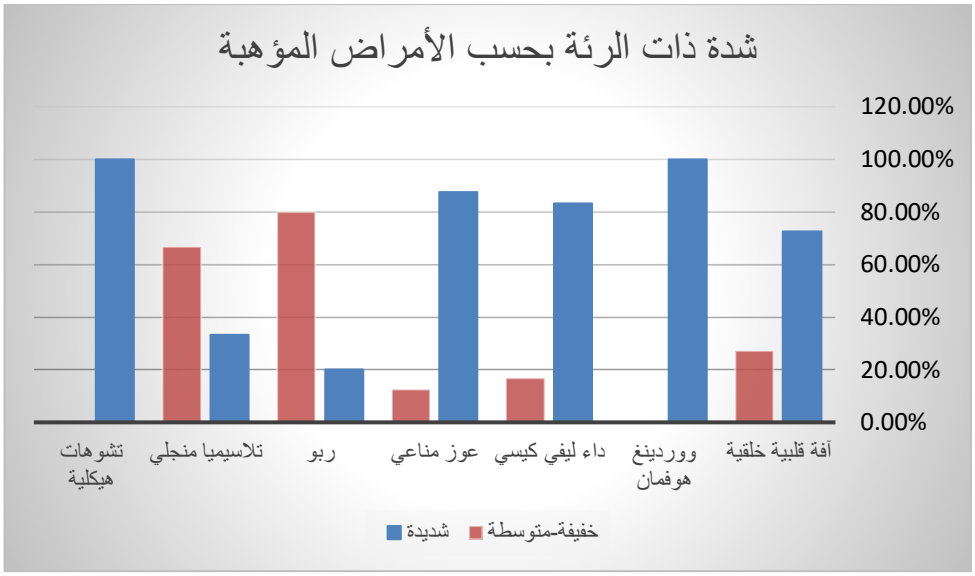
وكانت ذات الرئة خطيرة –عالية الخطورة بنسبة **%87.5 %83,3 %72,7** في كل من ***العوز المناعي البدئي و الداء الليفي الكيسي والآفات القلبية الخلقية*** على التوالي .

وحالة وحيدة لذات الرئة خطيرة في ذات الرئة المترافقة مع ***الربو*** بنسبة **%20** .

بينما كانت جميع حالات ذات الرئة المرافقة ل ***التشوهات الهيكلية*** منخفضة إلى متوسطة الخطورة.

**جدول 2–9 توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة بحسب الشدة.**

| | العدد | شدة ذات الرئة | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | خطيرة–عالية الخطورة | | خفيفة–متوسطةالخطورة | |
| **آفة قلبية خلقية** | 22 | 16 | %72.7 | 6 | %27.3 |
| **ووردينغ هوفمان** | 14 | 14 | %100 | 0 | %0 |
| **داء ليفي كيسي** | 6 | 5 | %83.3 | 1 | %16.7 |
| **عوز مناعي** | 8 | 7 | %87.5 | 1 | %12.5 |
| **ربو** | 5 | 1 | %20 | 4 | %80 |
| **تلاسيميا منجلي** | 3 | 1 | %33.3 | 2 | %66.7 |
| **تشوهات هيكلية** | 4 | 0 | %0 | 4 | %100 |




**مخطط 2–9 توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة بحسب الشدة.**

## 2-10-توزع العينة حسب المرض الوراثي المؤهب وتطور الاختلاطات:

**%33,3**من حالات ذات الرئة مع ***داء ليفي كيسي*** طورت اختلاط لذات الرئة (حالتين تطورلديها ريح صدرية)و**%33,3** من حالات ***التلاسيميا منجلي*** طورت اختلاط (انصباب جنب)

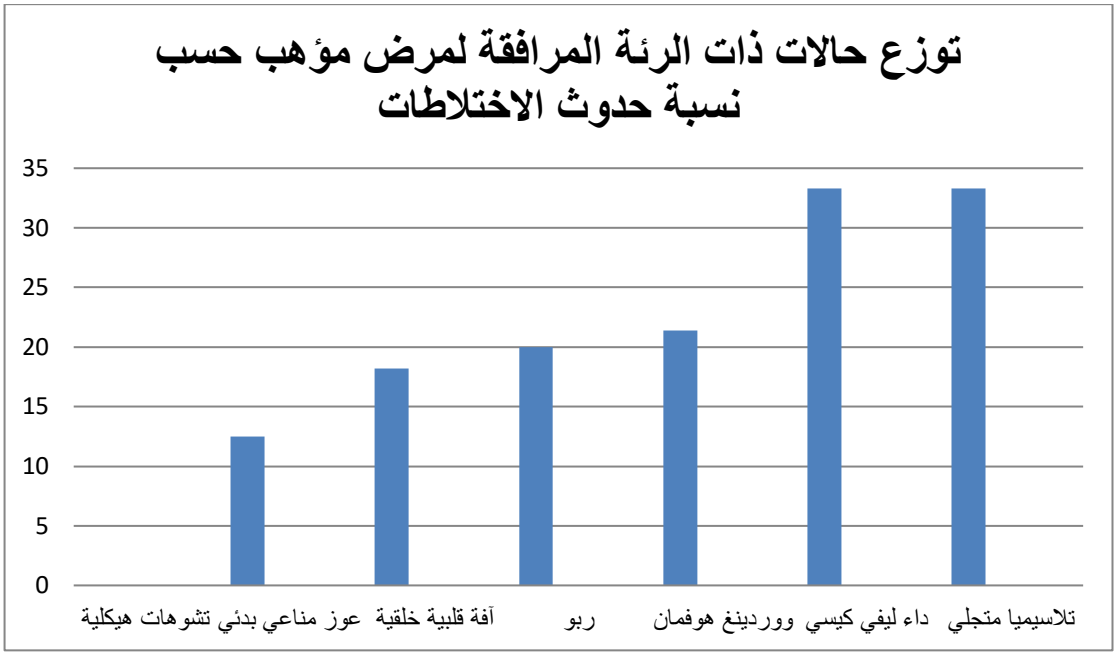
**%21,4** من حالات ***ووردينغ هوفمان*** تطور لديها اختلاط (انصباب جنب).

**%20** من حالات ***الربو***(ريح صدرية) , و**%18,2** من حالات ***الآفات القلبية الخلقية***(انصباب جنب)

**%12,5**من حالات ***العوز المناعي البدئي***(انصباب جنب ,خراجات رئوية).

**جدول 2–10 توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة بحسب حدوث اختلاط لذات الرئة**

| | العدد | حدوث اختلاط لذات الرئة | |
|---|---|---|---|
| آفة قلبية خلقية | 22 | 4 | %18.2 |
| ووردينغ هوفمان | 14 | 3 | %21.4 |
| داء ليفي كيسي | 6 | 2 | %33.3 |
| عوز مناعي | 8 | 1 | %12.5 |
| ربو | 5 | 1 | %20 |
| تلاسيميا منجلي | 3 | 1 | %33.3 |
| تشوهات هيكلية | 4 | 0 | %0 |




**مخطط2–10 توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة بحسب حدوث اختلاط لذات الرئة**

## 2-11-توزع العينة حسب المرض الوراثي والحاجة إلى العناية المشددة والوضع على جهاز التهوية الآلية :

احتاجت 92,2% من حالات ووردينغ هوفمان القبول في العناية و الوضع على جهاز التهوية الآلية.

66,7% من حالات ذات الرئة مع داء ليفي كيسي احتاجت لجهاز التهوية الآلية.

54,5% من حالات ذات الرئة مع آفات قلبية خلقية كانت بحاجة إلى القبول في العناية المشددة و الوضع على جهاز تهوية آلية.

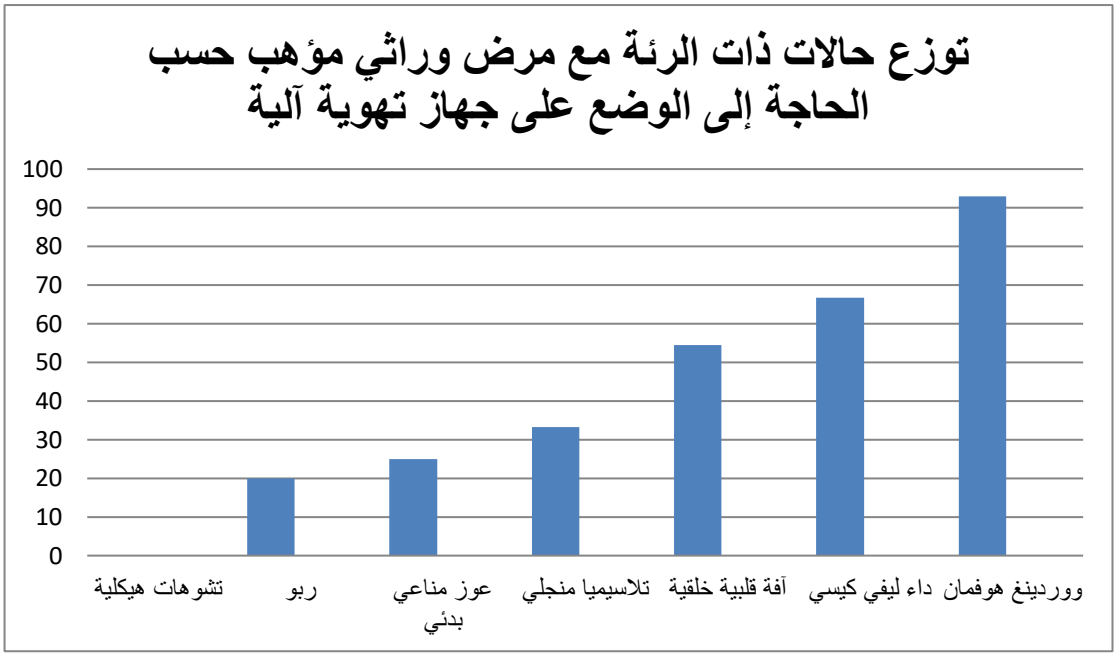
حالتين من حالات العوز المناعي البدئي احتاجت إلى الوضع على جهاز التهوية الآلية أي ما يشكل 25% من الحالات .

حالة وحيدة من حالات ذات الرئة مع الربو احتاجت لجهاز التهوية الآلية دون إجراء التنبيب.

لم تحتاج أي حالة من حالات ذات الرئة مع تشوهات هيكلية للوضع على جهاز التهوية الآلية.

جدول 2–11توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة بحسب الحاجة إلى الوضع على جهاز تهوية آلية:

| | العدد | الحاجة إلى الوضع على جهاز تهوية آلية | |
|---|---|---|---|
| آفة قلبية خلقية | 22 | 12 | %54.5 |
| ووردينغ هوفمان | 14 | 13 | %92.9 |
| داء ليفي كيسي | 6 | 4 | %66.7 |
| عوز مناعي بدئي | 8 | 2 | %25 |
| ربو | 5 | 1 | %20 |
| تلاسيميا منجلي | 3 | 1 | %33.3 |
| تشوهات هيكلية | 4 | 0 | %0 |



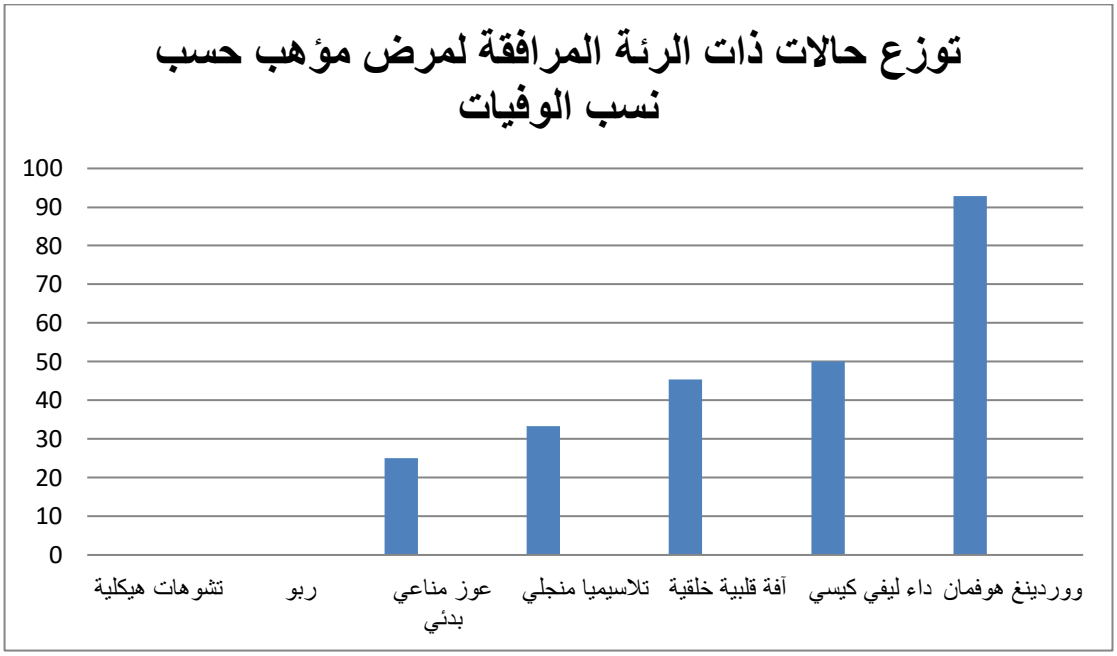

مخطط2–11توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة بحسب الحاجة إلى الوضع على جهاز تهوية آلية

## 12-2-توزع العينة حسب الأمراض الوراثية ووقوع الوفاة:

نلاحظ غياب الوفيات في حالات ذات الرئة المرافقة لكل من التشوهات الهيكلية والربو ,وكانت أعلى نسبة للوفيات بين حالات ذات الرئة بوجود ووردينغ هوفمان كمرض مؤهب .

جدول 2–12 توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة بحسب الوفيات.

| | العدد | الوفيات | |
|---|---|---|---|
| آفة قلبية خلقية | 22 | 10 | %45.4 |
| ووردينغ هوفمان | 14 | 13 | %92.8 |
| داء ليفي كيسي | 6 | 3 | %50.0 |
| عوز مناعي | 8 | 2 | %25 |
| ربو | 5 | 0 | %0 |
| تلاسيميا منجلي | 3 | 1 | %33.3 |
| تشوهات هيكلية | 4 | 0 | %0 |




مخطط2–12 توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة بحسب الوفيات.

## 13-2-متوسط عمر الوفاة في سياق ذات الرئة لكل من الأمراض المدروسة:

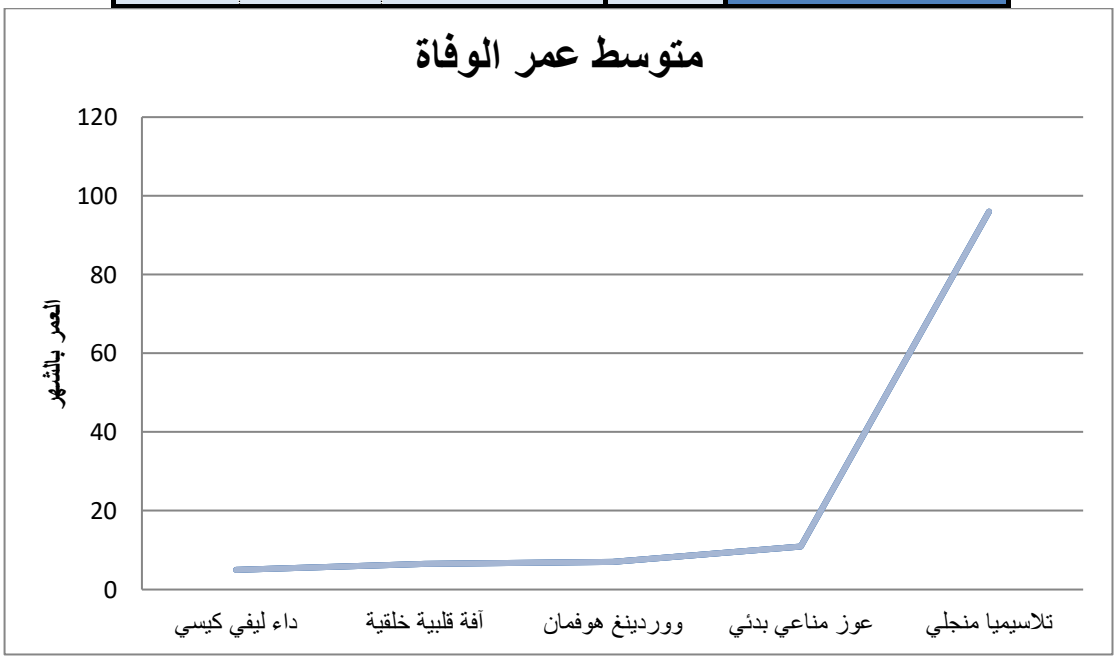
كان متوسط عمر الوفاة سنة أو أقل في كل من (الآفات القلبية الخلقية ووردينغ هوفمان, الداء الليفي الكيسي , والعوز المناعي البدئي , الداء الليفي الكيسي)

وحالة وفاة وحيدة في التلاسيميا المنجلي بعمر 8 سنة

ولا وجود للوفيات في كل من الربو و التشوهات الهيكلية.

جدول2–13 توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة بحسب متوسط العمر عند الوفاة.

| | العدد | متوسط العمر عند الوفاة | | |
|---|---|---|---|---|
| | | المتوسط | MIN | MAX |
| آفة قلبية خلقية | 22 | 6.5 شهر | شهرين | 10 أشهر |
| ووردينغ هوفمان | 14 | 7 أشهر | 3 أشهر | 17 شهر |
| داء ليفي كيسي | 6 | 7 أشهر | 6 أشهر | 9 أشهر |
| عوز مناعي | 8 | 1سنة | سنةونصف | 2.5 سنة |
| ربو | 5 | – | – | – |
| تلاسيميا منجلي | 3 | 8سنة (حالة وحيدة) | – | – |
| تشوهات هيكلية | 4 | – | – | – |




مخطط 2–13 توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة بحسب متوسط عمر الوفاة.

## 2-14- علاقة القرابة بين الوالدين في حالات ذات الرئة دون خلفية لمرض وراثي مؤهب مع الشدة والإنذار:

| | القرابة(n=14) | | | | P-Value | العلاقة |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | YES n = 14 | | NO n = 24 | | | |
| الحاجة لجهاز تهوية آلية | 8 | %57.1 | 0 | %0 | 0.000 | يوجد علاقة إحصائية هامة |
| ذات رئة خطيرة –عالية الخطورة | 13 | %92.9 | 12 | %50 | 0.007 | يوجد علاقة إحصائية هامة |
| وفاة | 6 | %42.9 | 0 | %0 | 0.000 | يوجد علاقة إحصائية هامة |

جدول 2–19علاقة القرابة بين الوالدين في حالات ذات الرئة دون خلفية لمرض وراثي مع شدة ذات الرئة و الإنذار

- بدراسة العلاقة بين القرابة والقبول في العناية المشددة وجدنا أن العلاقة هامة إحصائياً في حال ذات الرئة دون خلفية لمرض وراثي مؤهب.
- وكذلك بالنسبة للوفاة وجدنا أن هناك ارتباط بين وجود قرابة بين الوالدين وحدوث الوفاة في حالة ذات الرئة دون مرض وراثي مؤهب.
- كما أن هناك ارتباط بين شدة ذات الرئة ووجود القرابة بين الوالدين في حالات ذات الرئة دون المرض المؤهب لحدوثها.

## 2-15-علاقة القصة العائلية الإيجابية لإنتان صدريفي حالات ذات الرئة بغياب مرض مؤهب لذات الرئة مع الشدة والإنذار:

| | ووجود وقصة عائلية لإنتان صدري(n=12) | | | | P-Value | العلاقة |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | YES n = 12 | | NO n = 26 | | | |
| الحاجة لجهاز تهوية آلية | 2 | %16.6 | 6 | %23 | 0.758 | لا يوجد علاقة إحصائية هامة |
| ذات رئة شديدة | 5 | %41.6 | 20 | %77 | 0.825 | لا يوجد علاقة إحصائية هامة |
| وفاة | 2 | %25 | 4 | %15 | 0.421 | لا يوجد علاقة إحصائية هامة |

جدول2–15 حالات ذات الرئة دون خلفية لمرض وراثي كمرض مؤهب لذات الرئة مع الشدة والإنذار

- لم نصل في دراستنا لأي علاقة ذات أهمية إحصائية بين القصة العائلية الإيجابية لإنتان صدري و إنذار أو شدة ذات الرئة .

## 2-16-المقارنة بين حالات ذات الرئة مع وجود مرض وراثي مؤهب وبغيابه:

**000الجنس**:

كانت نسبة الذكور بالحالات المرافقة لمرض وراثي مؤهب 48%

وكانت في حال غيابه 42% , وكانت نسبة الإناث في حال وجود المرض المؤهب 52% وفي حال غيابه 58% وبحساب p value كانت القيمة أكبرمن 0.05 وبالتالي لا أهمية إحصائية للفرق بالنسب .

**000وسطي العمر عند أول قبول بذات رئة:**

كان الوسطي متقارب في الحالتين:7.5 شهر مع مرض مؤهب

6,5 شهر بغياب المرض المؤهب

**000القرابة بين الوالدين والقصة العائلية لإنتان :**

-القرابة بين الوالدين كانت بنسبة 51.6% من حالات ذات الرئة مع مرض وراثي مؤهب , و37%من حالات ذات الرئة مع غياب المرض المؤهب , لكن لافرق ذو أهمية إحصائية.

-القصة العائلية لإنتان كانت بنسبة 34%من حالات ذات الرئة مع مرض مؤهب و21% في حالات غيابه .

**000شدة ذات الرئة:**

77,5% من حالات ذات الرئة مع مرض مؤهب كانت خطيرة-عالية الخطورة

و65,7% من الحالات بغياب المرض المؤهب كانت خطيرة-عالية الخطور

ولا أهمية إحصائية للفرق بينهما.

000تطور الاختلاطات لذات الرئة:19% من حالات ذات الرئة مع مرض مؤهب مرافق تطور فيها اختلاط لذات الرئةو 5% فقط من الحالات التي غاب فيها المرض المؤهب طورت اختلاط,والفرق بين نسبة حدوث الاختلاطات في الحالتين ذو أهمية إحصائية.

**000الإنذار**:53.2%من حالات ذات الرئة المرافقة لمرض مؤهب احتاجت إلى عناية مشددة ووضع على جهاز التهوية الآلية, بينما كانت 21% من حالات ذات الرئة دون مرض مؤهب بحاجة للتهوية الآلية,و الفرق ذو أهمية أحصائية.

-وسطي عمر الوفاة: 7 أشهر في المجموعتين ,إلا أن الحد الأعلى لعمر الوفاة كان 8سنة بحال وجود المرض المؤهب و5سنة بغيابه.

**-الوفاة :46.8**% في حال الترافق مع مرض مؤهب و15.8%بحال غيابه, والفرق ذو أهمية إحصائية.

جدول 2–16 مقارنة بين حالات ذات الرئة مع مرض وراثي مؤهب وبغيابه

| | | نوع ذات الرئة | | P-Value= | النتيجة |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ذات رئة مع مرض وراثي | ذات رئة دون مرض وراثي مرافق | | |
| الجنس | ذكور | (%48) 30 | (%42) 16 | 0.451 | لا أهمية إحصائية |
| | اناث | (%52) 32 | (%58) 22 | | |
| العمر عند أول قبول | | 7.5 شهر (1شهر–12سنة) | 6.5 شهر (3 أشهر–13 سنة) | – | – |
| القرابة | | (%51.6) 32 | (%37) 14 | p>0,05 | لا أهمية إحصائية |
| القصة العائلية لإنتان | | (%34) 21 | (%31.5) 12 | p>0,05 | لا أهمية إحصائية |
| شدة ذات الرئة | خطيرة–عالية الخطورة | (%71) 44 | (%65.7) 25 | 0.204 | لا أهمية إحصائية |
| | متوسطة–خفيفة الخطورة | (% 29) 18 | (%34) 13 | | |
| الحاجة لوضع على جهاز التهوية الآلية | | (%53.2)33 | (%21) 8 | P<0,05 | الفرق ذو أهمية إحصائية |
| الوفيات | | (%46.7) 29 | (%15.8) 6 | p<0,05 | الفرق ذو أهمية إحصائية |
| متوسط عمر الوفاة | | 7 أشهر (4 أشهر–8سنوات) | 7 أشهر (3.5 شهر–5 سنوات) | – | – |
| تطور اختلاطات لذات الرئة | | (%19)12 | (%5)2 | P<0,05 | الفرق ذو أهمية إحصائية |

## 17-2 مقارنة نسبة انتشار القرابة بين حالات ذات الرئة مع نسبة زواج الأقارب في المجموع العام للسكان في سوريا:

**جدول2–17 مقارنة حالات ذات الرئة مع مرض وراثي مؤهب وبغيابه مع نسبة انتشار زواج الأقارب في المجموع للسكان في سوريا**

| حالات ذات الرئة | نسبة انتشار القرابة بين الوالدين | p-value |
|---|---|---|
| المرافقةللعوز مناعي بدئي | **%87.5** | P<0.05 |
| المرافقةللتشوهات هيكلية | **%75** | P<0.05 |
| المرافقةللتلاسيميا منجلي | **%66.7** | P<0.05 |
| المرافقةللربو | **%60** | P>0.05 |
| المرافقةللداء ليفي كيسي | **%50** | P>0.05 |
| المرافقةللآفة قلبية خلقية | **%40.9** | P>0.05 |
| المرافقةلووردينغ هوفمان | **%35.7** | P>0.05 |
| جميع حالات ذات الرئة المرافقة لمرض مؤهب لحدوثها | **%%51,6** | P>0.05 |
| بغياب المرض المؤهب | **%37** | P>0.05 |
| جميع حالات ذات الرئة | **%46** | P>0.05 |

حيث تشكل نسبة زواج الأقارب 35,5% من المجموع العام للسكان في سوريا حسب منظمة الصحة العالمية. نجد أن الفرق هام إحصائيا" فقط في حالات عوز المناعة البدئي التشوهات الهيكلية والتلاسيميا المنجلي.

# الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العربية والعالمية المُشَابهة

**قمنا بمراجعة 19 دراسة واستخلاص أهم نتائجها ومقارنتها مع نتائج دراستنا، وفيما يأتي أهم نقاط المقارنة مع نتائج دراستنا:**

## 3-1-لمحة موجزة عن دراسات المقارنة:

(3-1-1) دراسة صينية بعنوان Residential risk factors for childhood pneumonia وهي دراسة مقطعية جرت في 8 مدن صينية من عام 2010-2011حيث تم جمع بيانات 41,176 طفل من عمر 2-8 سنة.

(3-1-2) دراسة الدكتورة رولا الكفري في مشفى الأطفال بدمشق بعنوان دراسة الأمراض الوراثية المؤهبة لذات الرئة عند الأطفال وهي دراسة حشدية راجعة شملت 244 طفل مشخص لهم ذات رئة متكررة من بداية العلم 2008 وحتى نهاية 2011.

(3-1-3) دراسة كويتية بعنوان parental consanguinity and the risk of primary immunodeficiency disorders : report from the Kuwait national immunodeficiency disorders registry حيث جرت الدراسة على 128 حالة مشخص لديهم إحدى أمراض عوز المناعة البدئية.

(3-1-4) دراسة هندية راجعة في جامعة Saveetha قسم جراحة الوجه والفكين من عام 2019 وحتى 2020 بعنوان the consiguanity and the occurance of cleft lip and cleft palate وشملت الدراسة 110 حالة

(3-1-5) دراسة سعودية في Maternity and children hospital في المدينة المنورة وهي دراسة راجعة تم فيها جمع بيانات 120 مريض مشخص لهم SCD تراوحت الأعمار بين 6شهر و 18سنة خلال عامي 2004 و 2005 بعنوان Measuring the percentage of consiguanity in sickle cell patients and its effect on the prognosis of the disease

(3-1-6) دراسة سعودية إحصائية جرت عام 2008 بعنوان Does consiguanity increase the risk of bronchial asthma in children? حيث تمت مقارنة 103 عائلات لأطفال مشخص الربو لديهم مع عدد مماثل من الأطفال غير الربويين.

(3-1-7) دراسة إيرانية مقطعية بعنوان Clinical and genetic features in patients with cystic fibrosis in southwestern Iran جرت الدراسة على مدى 3 سنوات من عام 2009 حتى 2012 على 45 طفل مشخص لهم داء ليفي كيسي.

(3-1-8) دراسة سعودية بعنوان First cousin matings and congenital heart disease in Saudi Arabia جرت عام 1999و شملت 949 حالة CHD في مشفى الملك فيصل .

(3-1-9) دراسة مصرية بعنوان pattern of congenital heart disease among egyption children دراسة راجعة لسجلات 1005 مريض.

(3-1-10) دراسة الدكتورة رنيم سكاف في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق بعنوان دور الطفرة في تشخيص داء ووردينغ هوفمان ,حيث تم تحليل بيانات 96 طفل بأعراض وعلامات تقترح تشخيص ووردينغ هوفمان خلال أربع أعرام 2012-2016.

(3-1-11) دراسة مقطعية جرت على الأطفال المراجعين لمشفى HCAM في الإكوادور بين عامي 2018 و2017 , وكان البحث بعنوان Clinical,genetic and microbiological characterization of pediatric patients with cystic fibrosis in a public hospital in Ecuador

(3-1-12)دراسة صينية بعنوان primary immunodeficiency diseas a retrospective study of 112 chinese children in a single tertiary care center.

(3-1-13) دراسة في هونغ كونغ بعنوان Age of onset of asthma symptoms, جرت الدراسة في عيادة الربو خلال العامين 2001 و 2002, وتم جمع بيانات 942 طفل وتحليلها.

(3-1-14) دراسة في الولايات المتحدة الأمريكية بعنوان Community Aquired Pneumonia hospitalization among children with neurologic disorders بين عامي 2010 و2012.

(3-1-15) دراسة صينية بعنوان risk factors for severe community acquired pneumonia in hospitalized children transfered to the pediatric intensive care unit , تم فيها مراجعة السجلات الطبية ل113 طفل تم قبولهم في المشفى لذات رئة شديدة بين عامي 2013 و2017.

(3-1-16) دراسة جرت في الولايات المتحدة الأمريكية بعنوان mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the united states حيث تم جمع بيانات الوفيات بين عامي 1999 و 2006.

(3-1-17) دراسة راجعة في جامعة Kathmandu في الهند بين خلال عام 2006 بعنوان incidence of congenital heart disease in the tertiary care hospital.

(3-1-18) دراسة فرنسية بين عامي 2001 و2015 بعنوان mortality with children with sickle cell disease in mainland in france

(3-1-19) دراسة برازيلية بعنوان characterization of mortality in children with sickle cell disease diagnosed through the newborn screening program حيث جرت الدراسة على 2591 طفل مشخص لهم SCD.

**3-2-مقارنة توزع العينة حسب الجنس :** نلاحظ أن نسبة الذكور والإناث متقاربة في جميع حالات ذات الرئة سواء بوجود المرض المؤهب لحدوثها أوبغيابه,وفي دراسة صينية(1) عن عوامل الخطورة للإصابة بذات رئة كانت نسبة إصابة الذكور و الإناث متقاربة أيضا", 51,9% من عينة الدراسة كانت من الذكور و48% من الحالات إناثا .

## 3-3-توزع الأمراض الوراثية المؤهبة:

شكلت الآفات القلبية الخلقية النسبة الأعلى في إحداث ذات الرئة بنسبة 35.5% , يليه ووردينغ هوفمان ثم أدواء العوز المناعي البدئي يليه الداء الليفي الكيسي , ثم الربو, والتشوهات الهيكلية , وأقل شيوعا" التلاسيميا المنجلي.

في دراسة سابقة أجريت في مشفى الأطفال(2) عام 2011 تم فيها إحصاء أهم الأمراض الوراثية المؤهبة لذات الرئة في مشفى الأطفال كان الداء الليفي الكيسي هو الأكثر شيوعا" بنسبة 54%يليه العوز المناعي البدئي بنسبة 34%, وسوء حركية الأهداب بنسبة 11%.

## 3-4-القرابة والقصة العائلية الإيجابية للمرض الوراثي:

تظهر العديد من الدراسات أن الزواج بين الأقرباء تساهم في زيادة معدل الاضطرابات الجينية الجسمية المتنحية, في دراستنا كانت القرابة أعلى انتشارا" بين حالات العوز المناعي البدئي حيث وجدت القرابة بين الوالدين في 87.5% من الحالات,وكانت القصةالعائلية إيجابية في 50% من حالات العوز المناعي البدئي,في دراسة كويتية(3) كانت القرابة بنسبة 75% من الحالات والقصة العائلية إيجابية في 44% من الحالات.

كانت نسبة القرابة في التشوهات الهيكلية 75%من الحالات والقصة العائلية إيجابية في 25% منها,لايوجد دراسات للمقارنة بالنسبة للتشوهات الهيكلية , إلا أنه باعتبار المتلازمات في دراستنا أغلبها ذات نمط وراثي جسمي متنحي فهذا يفسر وجود نسبة عالية من القرابة, يوجد دراسة هندية(4) تناولت علاقة القرابة مع انشقاق شراع الحنك وكانت نسبة الحالات المرافقة لوجود قرابة بين الوالدين تشكل 67% من الحالات.

التلاسيميا المنجلي ونمط الوراثة فيها جسمي متنحي , كانت نسبة القرابة فيها 66,7% من الحالات والقصة العائلية الإيجابية وجدت في 100% من الحالات,وفي دراسة سعودية(5) وجدت القرابة في 44% من حالات التلاسيميا منجلي.

وبمقارنة نسبة القرابة في الأمراض السابقة مع نسبة زواج الأقارب في التعداد العام للسكان في سوريا 35,5%حسب منظمة الصحة العالمية ,نلاحظ أن النسبة كانت أعلى في الأمراض السابقة مع فرق إحصائي معتبر $p<0.05$ , وعليه نلاحظ دور زواج الأقارب في ارتفاع نسبة هذه الأمراض في المجتمع السوري.

كانت نسبة وجود القرابة بين الوالدين في حالات الربو في دراستنا 60% من الحالات والقصة العائلية الإيجابية 60% أيضا".

في دراسة سعودية كانت القرابة موجودة بنسبة 54% من الحالات وكانت النسبة لديهم لا تشكل قيمة إحصائية بمقارنتها مع نسبة زواج الأقارب في التعداد العام للسكان لديهم(6),وكذلك الأمر بالنسبة لدراسة كويتية حيث كانت نسبة القرابة 42% من الحالات ونسبة زواج الأقارب في التعداد العام 56% (6), بمقارنة النسبة في دراستنا نلاحظ أن النسبة أعلى من نسبة القرابة في التعداد العام لدينا إلا أن $p>0.05$ فلا أهمية إحصائية , وعليه حسب دراستنا والدراسة السابقة نلاحظ أن لا أهمية للقرابة بين الوالدين في ظهور الربو عند الأطفال .

في الداء الليفي الكيسي ( تخضع للوراثة الجسمية المتنحية) كانت نسب القرابة 50% من الحالات وكذلك القصة العائلية الإيجابية , بينما في دراسة إيرانية (7)القرابة تواجدت في 89% من الحالات والقصة العائلية في 37% وفي الدراسة الإيرانية كان فرق القرابة في حالات الداء الليفي الكيسي و في مجموع السكان العام ذو أهمية إحصائية, إلا أنه في دراستنا لم يكن الفرق ذو أهمية إحصائية.

نسبة القرابة في الآفات القلبية الخلقية شكلت 40,9% والقصة العائلية الإيجابية بنسبة 18% , في دراسة سعودية كانت النسب متقاربة من نسبنا 41,6%(8) , وفي دراسة مصرية كانت النسبة 44,6% بينما القصة العائلية الإيجابية 9,2% من الحالات(9) .

في حالات ووردينغ هوفمان كانت نسب القرابة 35,7% من الحالات والقصة العائلية الإيجابية موجودة في 57%من الحالات , في دراسة أجريت في مشفانا للدكتورة رنيم سكاف عن طفرات ووردينغ هوفمان كانت نسبة القرابة 47% من الحالات بينما القصة العائلية الإيجابية 41%من الحالات (10) .

نلاحظ أن نسبة القرابة في جميع الأمراض المذكورة كانت أعلى من نسب زواج الأقارب بين المجموع العام للسكان , ولاحظنا أن الأهمية الإحصائية لهذا الفرق كان في عوز المناعة البدئي والتشوهات الهيكلية والتلاسيميا المنجلي .

بمقارنة نسبة زواج الأقارب في المجموع العام للسكان 35,5% مع نسبة انتشار القرابة عند آباء حالات ذات الرئة بغياب المرض المؤهب 37% نجد التقارب بين النسبتين كما أنه وبملاحظة نسب القرابة في جميع حالات ذات الرئة بما فيها المرافقة لمرض وراثي وغير المرافقة للمرض حيث شكلت القرابة نسبة 46%من الحالات وهي أيضا" أعلى من النسبة لزواج الأقارب في المجموع العام للسكان إلا أن $p>0.05$

**.جدول 3-18مقارنة مع دراسات عالمية (الجنس , توزع الأمراض المؤهبة لذات الرئة , القرابة بين الوالدين , القصة العائلية للمرض الوراثي المؤهب)**

| | دراستنا | الدراسة الصينية (1) | دراسة د.الكفري (2) | الدراسة الكويتية (3) | الدراسة الهندية (4) | الدراسة سعودية (5) | الدراسة سعودية (6) | الدراسة إيرانية (7) | الدراسة سعودية (8) | دراسة مصرية (9) | دراسة د.سكاف (10) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| الجنس | ذكر:46% أنثى:54% | %51,9 %48 | | | | | | | | | |
| توزع أمراض الوراثية المؤهبة | CHDs:,35 %5 WHD:,22 %6 PIDs:12,9 % CF:%9,6 | | CF: %54 PIDs: %34 كارتغنر :%11 | | | | | | | | |
| القرابة بين لوالدين + القصة العائلية لمرض المؤهب | PIDs:قراب ة%87.5 قصة عائلية %50<br>تشوهات هيكلية قرابة:%75 قصة عائلية: %25<br>SCDs قرابة:66,7 % قصة عائلية:100 %<br>الربو قرابة:%60 قصة عائلية: %60<br>CF قرابة:%50 قصة عائلية:50 %<br>CHDs قرابة:40.9 % قصة عائلية %18<br>WHD قرابة:35,7 % قصةعائلية: %57 | | | قرابة: %75 قصة عائلية %44 | انشقاق شراع الحنك قرابة:%67 | قرابة:%44 | قرابة:%54 السعودية الكويت %42 | قرابة:%89 قصة عائلية %37 | قرابة:,41 %6 | قرابة:44 %6, قصة عائلية:,9 %2 | قرابة: %47 قصة عائلية:41 % |

## 3-5-بمقارنة متوسط عمر تشخيص المرض المؤهب لذات الرئة مع متوسط العمر عند القبول بذات رئة لأول مرة

نلاحظ في دراستنا أنمتوسط عمر التشخيص في الآفات القلبية يسبق عمر القبول بذات رئة,في دراسة مصرية كان متوسط عمر التشخيص 6أشهر (0,5شهر-9شهر) وكان التشخيص بالصدفة أو عرضي في 35% من الحالات بينما التشخيص بعد القبول بذات رئة كان في 30% من الحالات(9).

في حالات ووردينغ هوفمان كان متوسط عمر التشخيص 2شهر والتظاهر بذات رئة 6.5شهر , ومن الجدير بالذكر أنه في دراسة الدكتورة سكاف كان التظاهر الأول هو الرخاوة بنسبة 49% من الحالات والإنتانات الصدرية بنسبة 26.4%(10).

متوسط عمر التشخيص لحالات الداء الليفي الكيسي في دراستنا 6 أشهر (5شهر-13شهر) والتظاهر بذات الرئة 7أشهر (6شهر-15شهر)بالمقارنة نلاحظ توافق بمتوسط عمر التشخيص مع التظاهر بذات رئة .

في دراسة جرت بالإكوادور على أطفال الداء الليفي الكيسي كان 87,2% من الحالات راجعت المشفى بإنتان تنفسي وتم تشخيصهم عند القبول داء ليفي كيسي و 12,8%من الحالات فقط كان تشخيصهم بعد المراجعة بأعرض هضمية(11).

بالنسبة لحالات ذات الرئة المرافقة للعوز المناعي البدئي فمتوسط عمر التشخيص كان 2سنة(11شهر-5سنة)وكان نفس متوسط عمر التشخيص في دراسة صينية , مع اختلاف الحد الأعلى لعمر التشخيص (11شهر-130شهر)وكان التظاهر بذات رئة هو الأشيع في دراستهم(12). وكان متوسط عمر القبول بذات رئة في دراستنا 1,5سنة (8شهر-4سنة) أي توافق متوسط عمر القبول بذات رئة مع عمر تشخيص العوز المناعي البدئي.

وفي حالات الربو كان متوسط عمر التشخيص 4سنوات (3سنة -5سنة),وكان متوسط القبول بذات الرئة 6سنة (5سنة -11سنة) وفي دراسة أجريت في مشفى في هونغ كونغ(13) كان متوسط عمر ظهور الأعراض 3سنوات.

**جدول 3-19 مقارنة مع دراسات عالمية (متوسط عمر تشخيص المرض الوراثي المؤهب لذات الرئة – متوسط عمر القبول المشفوي الأول بذات الرئة)**

| | دراستنا | الدراسة المصرية(9) | دراسة د.سكاف (10) | دراسة الإكوادور(11) | دراسة صينية (12) | دراسة في هونغ كونغ (13) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| متوسط عمر تشخيص المؤهب لذات الرئة ومتوسط عمر القبول المشفوي بذات رئة | CHDs:<br>متوسط عمرتشخيص 15يوم(3-30يوم)<br>متوسط عمرالقبول 4,5شهر(1-22شهر) | 6شهر(0,5-9شهر)<br>30% من الحالات تم تشخيصها بعد لقبول بذات رئة | | | | |
| | WHD:<br>متوسط عمرالتشخيص :2شهر(1,5-12شهر)<br>متوسط عمر القبول:<br>6,5شهر(1-18شهر) | | كان الإنتان الصدري التظاهر الأول في 26,4% بينماكانت الرخاوة التظاهرة الأولى في 49% من الحالات | | | |
| | CF:<br>متوسط عمر التشخيص:<br>6شهر(5-13شهر)<br>متوسط عمر القبول :<br>7شهر(6-15شهر) | | | 87%من حالات الداء الليفي المشخصة راجعت بداية بأعراض صدرية | | |
| | PIDs:<br>متوسط عمر التشخيص:<br>2سنة(11شهر-5سنة)<br>متوسط عمر لقبول :<br>1.5سنة(8شهر-4سنة) | | | | متوسط عمر التشخيص:<br>2سنة(11شهر-10سنة)<br>وكان الإنتان التظاهر السريري الأشيع | |
| | الربو:<br>متوسط عمر التشخيص:<br>4سنة(3-5سنة)<br>متوسط عمر القبول:<br>6سنة(5-11سنة) | | | | | متوسط عمر ظهور الأعراض 3سنة |

## 6-3ـــمقارنة من حيثالحاجة إلى جهاز تهوية آلية

وجدنا دراسة أمريكية (14) قارنت حصيلة ذات الرئة عند أطفال بعمر أقل من 18 سنة تم توزيعهم في ثلاث مجموعات ذات رئة مع اضطراب عصبي , ذات رئة مع عامل مؤهب لذات الرئة غير الاضطراب العصبي,ذات الرئة دون وجود اضطراب مؤهب لحدوث ذات الرئة فكانت الحاجة لقبول العناية المشددة أعلى في حالات الاضرابات العصبية(36.4%) , بينما في حالة الاضطرابات غير العصبية كانت النسبة(19.8%), وفي حال غياب أي اضطراب (18.4%), وكانت النسب متقاربة في الحاجة إلى الوضع على جهاز تهوية آلية حيث توزعت النسب على التوالي 33.3% 28.1% 38.1%.

بينما في دراستنا شكل الفرق في الحاجة لجهاز التهوية الآلية في حال غياب المرض المؤهب ووجود المرض المؤهب أهمية إحصائية.

## 7-3-مقارنة نسبة وقوع الوفيات

في حالات ذات الرئة مع مرض وراثي مؤهب أعلى مع فرق إحصائي هام مقارنة مع حالات ذات الرئة دون وجود المرض المؤهب و ذلك باعتبارأن وجود المرض المؤهب يشكل عامل خطورة يسيء لإنذار ذات الرئة .

حيث كانت نسبة الوفيات في الحالات غير المرافقة للمرض المؤهب 15,8% من الحالات وهي نسبة قريبة من الدراسة الصينية(15) حيث شكلت الوفيات 12,4% من الحالات في دراستهم وكانت حالات ذات الرئة في الدراسة الصينية غير مرافقة لمرض مؤهب , وكان متوسط عمر الوفاة لديهم 5أشهر(2شهر-13شهر) ,وكان متوسط عمر الوفاة في دراستنا 7شهر(3,5شهر-5سنة)

شكلت الوفيات عند حالات ذات الرئة المرافقة لآفات قلبية معزولة 45,4% من الحالات ومتوسط عمر الوفاة 6,5شهر (2-10شهر), في دراسة في الولايات المتحدة الأمريكية لإحصاء وفيات الآفات القلبية الخلقية خلال 7 أعوام كان متوسط عمر الوفاة سنة واحدة (16),وفي دراسة في جامعة كاثماندو في نيبال (17) كانت نسبة الوفيات في حالات الآفات القلبية الخلقية 20% من الحالات 52% منها كانت نتيجة إنتان تنفسي سفلي .

في حالات ذات الرئة المرافقةللتلاسيميا المنجلي كانت نسبة الوفيات 33,3% (حالة وحيدة من أصل 3 حالات بعمر 8 سنوات) , في دراسة فرنسية (18) كان متوسط عمر الوفاة بإنتان بسياق التلاسيميا المنجلي 11سنة , في دراسة برازيلية (19) أجريت على 117 طفل مشخص له تلاسيميا منجلي كانت نسبة الوفيات 7,4% و56,5% من هذه الوفيات كانت خلال العامين الأولين من الحياة وفي 87% من الحالات كان الإنتان هو سبب الوفاة .

**جدول 3-20 مقارنة مع دراسات عالمية (للعناية المشددة والوضع على جهاز تهوية آلية ,الوفيات)**

| | دراستنا | دراسة أمريكية (14) | دراسة صينية (15) | دراسة أمريكية (16) | دراسة هندية (17) | دراسة فرنسية (18) | دراسة برازيلية (19) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| الحاجة لجهاز تهوية آلية | ذات رئة بوجود مرض مؤهب:53,2% من الحالات<br>بغياب المرض المؤهب:21% من الحالات | 0ذات رئة مع اضطراب عصبي: 36,4%من الحالات بحاجة عناية مشددة 33,3% منها بحاجة تنبيب 0برفقة اضطراب غير عصبي: عناية19,8% تنبيب28% 0غياب أي اضطراب: عناية18,4% تنبيب38,1% | | | | | |
| الوفيات ومتوسط عمر الوفاة | ذات رئة بغياب مرض مؤهب 15,8% متوسط عمر الوفاة 7أشهر<br>ذات رئة بوجود آفة قلبية 45,4% متوسط عمر الوفاة 6,5شهر<br>حالات مرافقة لتلاسيميا منجلي 33,3% حالة وحيدة بعمر 8سنة | | ذات الرئة بغياب المرض المؤهب 12,4% متوسط عمر الوفاة 5أشهر | متوسط عمر الوفاة :1سنة | نسبة انتشار وفيات عند أطفال الآفات القلبية الخلقية 20% 52%منها نتيجة إنتانات تنفسية سفلية | متوسط عمر الوفاة 11 سنة | الوفيات بين حالات التلاسيميا منجلي 7,4% في 56,5% من هذه الوفيات كانت خلال العامين الأولين من الحياة 87%منها كانت نتيجة الإنتان |

# الفصل الرابع: مناقشة النتائج

-شكلت حالات ذات الرئة مع غياب للمرض الوراثي المؤهب 38% من الحالات وشكلت الحالات المرافقة للمرض الوراثي المؤهب 62% النسبة أعلى في الحالات المرافقة للمرض المؤهب إلا أنه لا وجود للفرق الإحصائي , لذا لابد من إجراء دراسة(دراسة حشدية) مع حجم عينة أكبر من حجم العينة في دراستنا

-بالنسبة **للجنس** نلاحظ أن نسبة الذكور مقاربة لنسبة الإناث في جميع حالات ذات الرئة سواء بغياب أو بوجود مرض مؤهب لذات الرئة, و وبذلك وحسب دراستنا والدراسة الصينية لايشكل اختلاف الجنس عامل مؤهب لذات الرئة , إلا أن هناك بعض الدراسات (دراستين تم ذكرهم في القسم النظري ) تشير إلى أن نسبة قبول الذكور في المشافي بإنتانات تنفسية(شملت الإنتانات التنفسية العلوية و السفلية) هي الأعلى.

**بالنسبة لتوزع الحالات حسب الأمراض الوراثية المؤهبة لذات الرئة** نلاحظ أن الآفات القلبية تشكل النسبة الأعلى من الحالات يليها ووردينغ هوفمان ثم أدواء عوز المناعة البدئية يليها حالات الداء الليفي الكيسي ثم حالات الربو وأخيرا التشوهات الهيكلية.

إن اختلاف نسبة انتشار كل مرض في المجتمع, وشدة ذات الرئة الناتجة و بالتالي الحاجة للقبول المشفوي أو الاكتفاء بالتدبير في قسم الإقامة المؤقتة له كبير الأثر في اختلاف نسب توزع الأمراض في دراستنا .فالربو الذي يشكل أعلى نسبة انتشار في المجتمع بين الأمراض السابقة , شكلت حالات ذات الرئة المرافقة له فقط 8% وذلك أن الكثير من هذه الحالات يتم تدبيرها قي قسم الإقامة المؤقتة.

وكانت حالات ذات الرئة المرافقة للآفات القلبية الخلقية هي الأكثر شيوعا" , كما أن نسبة انتشار الآفات القلبية الخلقية عالميا"(4بالألف) هي الأعلى بعد الربو, و نلاحظ تقارب النسب بين حالات ذات الرئة المرافقة للداء الليفي الكيسي والعوز المناعي ,علما" أن نسبة انتشار الداء الليفي الكيسي عالميا" هي الأعلى إلا أن حالات ذات الرئة في دراستنا كانت أعلى في العوز المناعي البدئي .

وبالمقارنة مع دراسة الدكتورة رولا وجدنا أن الداء الليفي الكيسي كان الأكثر انتشارا يليه العوز المناعي البدئي ثم سوء حركية الأهداب , ومن الجدير بالذكر أن سبب الاختلاف بين الدراستين قد يعود لكون دراسة الدكتورة الكفري شملت الأمراض الوراثية المندلية أما دراستنا فشملت بالإضافة لذلك الأمراض متعددة العوامل أيضا".

**القرابة والقصة العائلية الإيجابية للمرض الوراثي**تظهر العديد من الدراسات أن زواج بين الأقرباء تساهم في زيادة معدل الاضطرابات الجينية الجسمية المتنحية , حيث وجدنا حالات القرابة بين الوالدين أكثر انتشارا عند مرضى العوز المناعي البدئي في 81% من حالات العوز المناعي البدئي والقصة العائلية إيجابية في 50%من الحالات والنسب كانت مقاربة للدراسة الكويتية.

كانت نسبة انتشار القرابة بين الوالدين في حالات التشوهات الهيكلية 75% والقصة العائلية إيجابية في 25% من الحالات ,(التشوهات في دراستنا عبارة عن 3 حالات منها مشخصة كمتلازمة حسب استشارة وراثية ,منها بيير روبين ويعتقد أن نمط الوراثة في هذا التناذر جسمي متنحي ويوجد نمط آخر مرتبط بالجنس يترافق مع تشوهات قلبية وتشوهات بالقدم ,بينا شوكير نمط الوراثة جسمي متنحي , و كليبل فايل ويوجد طفرتين نمط الوراثة في أحدهما جسمي مسيطر وفي الأخرى جسمي متنحي , وحالة وحيدة كانت انشقاق شراع حنك معزول يخضع للوراثة متعددة العوامل), وباعتبار أن المتلازمات المتواجدة في دراستنا أغلبها ذات نمط وراثي جسمي متنحي فهذا يفسر انتشار القرابة بنسبة عالية.

التلاسيميا المنجلي ذات نمط الوراثي الجسمي المتنحي , كانت نسبة القرابة فيها 66,7% من الحالات والقصة العائلية الإيجابية وجدت في 100% من الحالات, بنسبة مقاربة للدراسة السعودية.

وبمقارنة نسبة القرابة في الأمراض السابقة مع نسبة القرابة في التعداد العام للسكان في سوريا 35.5%, أن النسبة كانت أعلى في كل مرض على حدة من الأمراض السابقة مع فرق إحصائي معتبر $p<0.05$ , وعليه نلاحظ دور زواج الأقارب في ارتفاع نسبة هذه الأمراض في المجتمع السوري.

بالنسبة للربو أيضا" يخضع لوراثة متعددة العوامل , حيث أن العديد من الطفرات تساهم في إظهار المرض , إلا أن خطر حدوث الربو عند أطفال من أبوين مصابين بالربو 50% , عند إصابة أحد الأبوين يكون خطر الإصابة 25% , وفي حال غياب إصابة الأبوين يكون خطر الإصابة فقط 5%, كانت نسبة وجود القرابة بين الوالدين في حالات الربو في دراستنا 60% من الحالات والقصة العائلية الإيجابية 60% أيضا".

في دراسة سعودية كانت القرابة موجودة بنسبة 54% من الحالات وكانت النسبة لديهم لا تشكل قيمة إحصائية بمقارنتها مع نسبة زواج الأقارب في التعداد العام للسكان لديهم,وكذلك الأمر بالنسة لدراسة كويتية حيث كانت نسبة القرابة 42% من الحالت وفي التعداد العام 56% , بمقارنة النسبة في دراستنا نلاحظ أن النسبة أعلى من نسبة القرابة في التعداد العام لدينا إلا أن $p>0.05$ فلا أهمية إحصائية , وعليه حسب دراستنا والدراسة السابقة نلاحظ أن القرابة بين الوالدين لايشكل عامل مؤهبللإصابة بالربو عند الأطفال.

في الداء الليفي الكيسي ( تخضع للوراثة الجسمية المتنحية) كانت نسب القرابة 50% من الحالات وكذلك القصة العائلية الإيجابية , بينما في الدراسة الإيرانية القرابة تواجدت في 89% من الحالات والقصة العائلية في 37% وفي الدراسة الإيرانية كان فرق القرابة في حالات الداء الليفي الكيسي و في مجموع السكان العام ذو أهمية إحصائية, إلا أنه في دراستنا لم يكن الفرق ذو أهمية إحصائية.

نسبة القرابة في الآفات القلبية الخلقية شكلت 40,9% والقصة العائلية الإيجابية بنسبة 18% , في دراسة سعودية كانت النسب متقاربة من نسبنا 41,6% , وفي دراسة مصرية كانت النسبة 44,6% بينما القصة العائلية الإيجابية 9,2% من الحالات .

ومن الجدير بالذكر أن هناك نظريات تشير إلى الوراثة متعددة العوامل تخضع لتنوع العوامل البيئية والوراثية في الآفات القلبية الخلقية , وبما أن زواج الأقارب قد يزيد من تماثل الزيجوت في مواقع مختلفة, فإن ظهور صفات (خلات متنحية نادرة) يصبح أكثر احتمالا" , ويزيد من احتمالية تماثل اللواقح لبعض العوامل الوراثية المساهمة في إنتاج النمط الظاهري للاضطرابات المختلفة.

في حالات ووردينغ هوفمان كانت نسب القرابة 35,7% من الحالات واقصة العائلية الإيجابية موجودة في 57%من الحالات , في دراسة أجريت في مشفانا للدكتورة رنيم سكاف عن طفرات ووردينغ هوفمان كانت نسبة القرابة 47% من الحالات بينما القصة العائلية الإيجابية 41%من الحالات .

نلاحظ أن نسبة القرابة عند الوالدين في جميع الأمراض المذكورة (كل مرض على حدة ) كانت أعلى من نسب زواج الأقارب بين المجموع العام للسكان , ولاحظنا أن الأهمية الإحصائية لهذا الفرق كان في عوز المناعة البدئي والتشوهات الهيكلية والتلاسيميا المنجلي , أي أن زواج الأقارب يشكل عامل مؤهب للإصابة بهذه الأمراض.

وبملاحظ نسب القرابة في جميع حالات ذات الرئة بما فيها المرافقة لمرض وراثي وغير المرافقة للمرض, شكلت القرابة نسبة 46%من الحالات وهي أيضا" أعلى من النسبة في المجموع العام للسكان إلا أن $p>0.05$ , وعليه لا تشكل القرابة دور العامل المؤهب لحدوث ذات الرئة.

-بمقارنة القصة العائلية للمرض الوراثي مع القصة العائلية للإنتان الصدري, كانت القصة العائلية للمرض الوراثي المؤهب إيجابية بنسب أعلى أو تساوي إيجابية القصة العائلية للإنتان , كما أن القصة العائلية للإنتان في حالاتذات الرئة مع المرض المؤهب متقاربة منالنسبة فيحال غيابه, وعليه لايمكن بناء استنتاج فيما إذا كان حملة المرض المؤهب لذات الرئة هم في أهبة لحدوث ذات رئة ولو بغياب ظهور المرض.

إلا أن إيجابية القصة العائلية للإنتان بنسبة 32% في حالات ذات الرئة بغياب المرض المؤهب قد يشير إلى وجود الاستعداد الوراثي للإنتان ضمن أفراد العائلة الواحدة,وكما أن المستوى الاقتصادي والاجتماعي للعائلات قد يكون له الأثر في نسبة حدوث الإنتان.

**مقارنة عمر التشخيص للمرض الوراثي المؤهب مع متوسط عمر القبول بذات رئة**

نلاحظ في دراستنا أن عمر التشخيص في الآفات القلبية يسبق عمر القبول بذات رئة ,ويعود ذلك إلى اختلاف تظاهرات الآفات القلبية الخلقية (مزرقة , غير مزرقة) وبالتالي الحاجة للاستقصاءات قبل التظاهر بذات رئة , وباعتبار تشخيص الآفات القلبية متاح لدينا في مشفى الأطفال دون أي تكلفة مادية بالنسبة للأهل فذلك يساهم في تعجيل تشخيص الآفة.

كان متوسط عمر التشخيص في حالات ووردينغ هوفمان 2 شهر والتظاهر بذات رئة 6.5 شهر ,ومن المعروف أن ووردينغ هوفمان يبدأ بالتظاهر خلال الأشهر الستة الأولى من الحياة, وكما ذكرنا سابقا"فإن 6 حالات في دراستنا كان تشخيصها سريري (الرخاوة ,التقلصات الحزمية,التنفس القباني ) وفي دراسة الدكتورة سكاف كان التظاهر الأول هو الرخاوة بنسبة 49% من الحالات والإنتانات الصدرية بنسبة 26.4% من الحالات.

ويكون متوسط عمر التشخيص في الداء الليفي الكيسي 6-8 شهر , وثلثي الحالات يتم تشخيصها خلال السنة الأولى من الحياة, حيث أن عمر التشخيص مرتبط بالتظاهرات السريرية وشدة الأعراض،متوسط عمر التشخيص في دراستنا 6 أشهر والتظاهر بذات رئة 7أشهر .

بالنسب للحالات المرافقة للعوز المناعي البدئي نلاحظ توافق متوسط عمر التشخيص في دراستنا مع الدراسة الصينية, ونلاحظ في دراستنا توافق عمر القبول بذات رئة مع متوسط عمر تشخيص العوز المناعي.

بالنسبة لحالات الربو نلاحظ تقارب متوسط عمر التشخيص وبداية ظهور الأعراض مع الدراسة التي جرت في هونغ كونغ.

**بمقارنة تطور الاختلاطات بين الحالات المرافقة لمرض مؤهب و الحالات التي يغيب فيها المرض المؤهب** نلاحظ أن النسبة كانت أعلى في الحالات المرافقة لمرض وراثي مؤهب مع فرق إحصائي هام وهذا يتوافق مع اعتبار الأمراض المؤهبة من عوامل الخطورة لتطور ذات رئة مختلطة .

كما أن اختلاف نسب تطور ذات الرئة الرئة المختلطة باختلاف المرض المؤهب يعود لاختلاف العامل الممرض المسبب ( العامل الممرض الأشيع حسب كل مرض ) و عمر المصاب .

حيث أن العديد من العوامل ذات ارتباط بتطور اختلاط لذات الرئة (عمر أقل من 2سنة,فقر دم بعوز الحديد ,تناول الإيبوبروفين والأسيتوأمينوفين)

**شدة ذات الرئة:** لم نجد في دراستنا فرقا" في نسبة انتشار ذات الرئة الخطيرة -عالية الخطورة سواء بغياب المرض المؤهب أو بوجوده ، إلا أن الفرق وجد في نسبة الحالات التي احتاجت إلى جهاز التهوية الآلية وسير ذات الرئة باتجاه الشفاء أو تدهور الحالة العامة والوفاة.

**الحاجة إلى جهاز التهوية الآلية:** كان الفرق في دراستنا بين الحالات المرافقة للمرض الوراثي مع الحاجة للتهوية الآلية وتلك التي يغيب فيها المرض المؤهب فرقا" إحصائيا" معتبر , بينما لم يكن ذو أهمية إحصائية في الدراسة الأمريكية .

**الوفيات:** كانت النسب أعلى في الحالات المرافقة لمرض وراثي مؤهب وبنسبة مقاربة للدراسة الصينية مع تقارب متوسط عمر الوفاة في الدراستين

ونلاحظ اختلاف نسب الوفيات باختلاف المرض المؤهب ومن الجدير بالذكر أن سبب الوفاة في جميع الحالات كان الصدمة الإنتانية عدا في الآفات القلبية كانت الوفاة في حالتين صدمة دورانية وحالة صدمة قلبية ,كانت نسبة الوفيات في حالات ووردينغ هوفمان بنسبة 92,8% من الحالات ومتوسط عمر الوفاة 7شهر (3-17شهر)وهذا يتوافق مع أنه في الشكل الطفلي لل SMA غالبا" الوفاة تكون خلال العامين الأولين من الحياة ,يكون متوسط عمر الوفاة 7أشهر في 50% من الحالات ,و12 شهر في 90%من الحالات .

**علاقة القرابة بشدة ذات الرئة والحاجة إلى جهاز التهوية الآلية والوفيات :** وجدنا أن العلاقة ذات أهمية إحصائية في حالات ذات الرئة بغياب مرض وراثي مؤهب لحدوثها, وعليه فإن القرابة تسيء لإنذار ذات الرئة عند حدوثها دون أن تؤهب لحدوثها باعتبارأن لفرق بين نسبة انتشار القرابة بين الوالدين في حالات ذات الرئة بغياب المرض الوراثي المؤهب ونسبة انتشار زواج الأقارب في المجموع العام للسكان غير هام إحصائيا".

## الفصل الخامس: المحددات والمعوّقات

- ضعف الإمكانيات المادية لإجراء دراسة جينية موسعة , والاعتماد على القصة العائلية ووجود القرابة بين الوالدين لاستنتاج الأثر الجيني في التأهب لذات الرئة وشدتها وإنذارها.
- بعض البيانات اللازمة لاستكمال البحث لم تتوفر ضمن الملفات المؤرشفة وتعذر التواصل مع بعض المرضى لاستكمالها فتم استبعاد هذه الحالات.

## الفصل السادس: الخلاصة والتوصيات

### الخلاصة:

-تظهر الدراسة أن اختلاف الجنس لايشكل عامل مؤهب لحدوث ذات الرئة

-أشيع الأمراض الوراثية المؤهبة لحدوث ذات الرئة في مشفى الأطفال بدمشق هي الآفات القلبية الخلقية حيث شكلت 35,5% من حالات ذات الرئة المرافقة لمرض وراثي مؤهب .

-كان للقرابة بين الوالدين أهمية إحصائية في الأمراض ذات النمط الوراثي الجسمي المتنحيكما في أدواء عوز المناعة البدئية ,متلازمات التشوهات الهيكلية ,التلاسيميا المنجلي, وذلك بمقارنة النسبة مع نسبة زواج الأقارب في المجموع العام للسكان في سوريا.

-كانت نسبة القرابة بين الوالدين في حالات ذات الرئة دون خلفية لمرض وراثي مؤهب (51,6%) قريبة من نسبة زواج الأقارب في المجموع العام للسكان(35,5%) , وعليه لا تشكل القرابة بين الوالدين عامل مؤهب لحدوث ذات الرئة وفقا" لدراستنا, وظهر دور القرابة بين الوالدين كعامل يسيء لإنذار ذات الرئة .

-قديكون هناك أهبة عائلية للإنتانات ضمن أفراد العائلة الواحدة.

-لم يكن هناك أي تأخير أوضياع لتشخيص المرض الوراثي المؤهب لذات الرئة وذلك بمجرد القبول المشفوي سواء بذات رئة أو بتظاهرات أخرى مرتبطة بالمرض نفسه.

-كانت نسبة تطور الاختلاطات في الحالات المرافقة للمرض للوراثي (19%) أعلى من حالات غياب المرض الوراثي المؤهب (5%).

-يسيء وجود المرض المؤهب لذات الرئة لإنذار ذات الرئة من حيثالحاجة إلى جهاز التهوية الآلية وحدوث الوفاة دون أن يؤهب لذات الرئة الخطيرة- عالية الخطورة.

## ❖ التوصيات:

-بسبب نقص الإمكانيات المادية والتقنية لإجراء الدراسة الجزيئية في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق لابد من التأكيد على ضرورة المقاربة السريرية من رسم الشجرة العائلية وتقصيل القصة العائلية للمساعدة في تشخيصالمرض الوراثي والتمكن من إجراء دراسات موسعة ضمن الإمكانيات المتاحة لتبيان واقع الأمراض الوراثية في سوريا.

-السعي لتـأمين ما يلزم لإجراء الدراسات الجزيئية للارتقاء بواقع البحث العلمي في سوريا

-التأكيد على أهمية الاستشارة الوراثية ليس قبل الزواج فقط وإنما عند إنجاب طفل مصاب بأحد الأمراض الوراثية.

-التوعية الدائمة بعواقب زواج الأقارب .

-لابد من إجراء دراسة حول وجود أهبة عائلية جينية للإصابة بذات الرئة مع أخذ المستوى الاجتماعي والاقتصادي للعائلات بعين الاعتبار .

-إجراء دراسات مستقبلية لكل مرض من الأمراض المذكورة لمتابعة التطور ووسائلالعلاج وتحديد الإنذار في كل منها.

# References المراجع

**1-Mathew S. Kelly and Thomas J. Sandora .Respiratory System, Community-Acquired Pneumonia ,EPIDEMIOLOGY :Nelson textbook of pediatric 20 edition;2016.**

**2-Gupt GR. Tackling pneumonia and diarrhoia:the deadliest diseases for the world`s poorest children .Lancet. 2012 Jun9;379(9832):2123-4.[PubMed]**

**3-Rudan I, O'Brien KL, Nair H, Liu L, Theodoratou E, Qazi S, Lukšić I, Fischer Walker CL, Black RE, Campbell H., Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. J Glob Health. 2013 Jun;3(1):010401. [PMC free article] [PubMed]**

**4- Garenne M, Ronsmans C, Campbell H. The magnitude of mortality from acute respiratory infections in children under 5 years in developing countries. World Health Stat Q. 1992;45(2-3):180-91**. [PubMed]

**5-Howie SRC, Murdoch DR. Global childhood pneumonia: the good news, the bad news, and the way ahead. Lancet Glob Health. 2019 Jan;7(1):e4-e5**. [PubMed]

**6- World Health Organization. Revised WHO Classification and Treatment of Childhood Pneumonia at Health Facilities: Evidence Summaries. Geneva: World Health Organization; 2014**

**7-. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquiredpneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practiceguidelines by the Pediatric Infectious**

**Diseases Society and the Infectious DiseasesSociety of America. Clin Infect Dis 2011; 53:e25–76.**

**8. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax 2011; 66(Suppl 2):ii1–23.**

**9.ArayaS,LoveraD,ZarateC, et al. Application of a prognostic scale to estimate the mortality of children hospitalized with community-acquired pneumonia. PediatrInfect Dis J 2016; 35:369–73.**

**10.Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG., Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007 Mar 01;44 Suppl 2:S27-72. [PMC free article] [PubMed]**

**11.Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Executive Summary: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016 Sep 01;63(5):575-82. [PMC free article] [PubMed]**

**12.Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med. 2006 Dec 21;355(25):2619-30. [PubMed]**

**13.Gharib AM, Stern EJ. Radiology of pneumonia. Med Clin North Am. 2001 Nov;85(6):1461-91, x. [PubMed]**

**14.Sattar SBA, Sharma S. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jan 2, 2021. Bacterial Pneumonia. [PubMed]**

**15.Rudan I, O'Brien KL, Nair H, Liu L, Theodoratou E, Qazi S, Lukšić I, Fischer Walker CL, Black RE, Campbell H., Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. J Glob Health. 2013 Jun;3(1):010401. [PMC free article] [PubMed]**

**16.Arif F. Updated Recommendations Of Rcog On Prevention Of Early Onset Neonatal Group B Streptococcus Infection. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2018 Jul-Sep;30(3):490. [PubMed]**

**17.Chen JC, Jenkins-Marsh S, Flenady V, Ireland S, May M, Grimwood K, Liley HG. Early-onset group B streptococcal disease in a risk factor-based prevention setting: A 15-year population-based study. Aust N Z J ObstetGynaecol. 2019 Jun;59(3):422-429. [PubMed]**

**18.Al Hazzani AA, Bawazeer RAB, Shehata AI. Epidemiological characterization of serotype group B Streptococci neonatal infections associated with interleukin-6 level as a sensitive parameter for the early diagnosis. Saudi J Biol Sci. 2018 Nov;25(7):1356-1364. [PMC free article] [PubMed]**

**19.Verhoeven D. Influence of Immunological Maturity on Respiratory Syncytial Virus-Induced Morbidity in Young Children. Viral Immunol. 2019 Mar;32(2):76-83. [PubMed]**

**20.GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Infect Dis. 2018 Nov;18(11):1191-1210. [PMC free article] [PubMed]**

**21.Omer SB, Sutanto A, Sarwo H, Linehan M, Djelantik IG, Mercer D, Moniaga V, Moulton LH, Widjaya A, Muljati P, Gessner BD, Steinhoff MC. Climatic, temporal, and geographic characteristics of respiratory syncytial virus disease in a tropical island population. Epidemiol Infect. 2008 Oct;136(10):1319-27. [PMC free article] [PubMed]**

**22.Gessner BD, Sutanto A, Linehan M, Djelantik IG, Fletcher T, Gerudug IK, Ingerani, Mercer D, Moniaga V, Moulton LH, Moulton LH, Mulholland K, Nelson C, Soemohardjo S, Steinhoff M, Widjaya A, Stoeckel P, Maynard J, Arjoso S. Incidences of vaccine-preventable Haemophilusinfluenzae type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. Lancet. 2005 Jan 1-7;365(9453):43-52. [PubMed]**

**23.Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, Oluwalana C, Vaughan A, Obaro SK, Leach A, McAdam KP, Biney E, Saaka M, Onwuchekwa U, Yallop F, Pierce NF, Greenwood BM, Adegbola RA., Gambian Pneumococcal Vaccine Trial Group. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. 2005 Mar 26-Apr 1Lancet. 365(9465):1139-46. [PubMed]**

**24.Saraya T. *Mycoplasma pneumoniae* infection: Basics. J Gen Fam Med. 2017 Jun;18(3):118-125. [PMC free article] [PubMed]**

**25.Akashi Y, Hayashi D, Suzuki H, Shiigai M, Kanemoto K, Notake S, Ishiodori T, Ishikawa H, Imai H. Clinical features and seasonal variations in the prevalence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. J Gen Fam Med. 2018 Nov;19(6):191-197. [PMC free article] [PubMed]**

**26.Sonnappa S, Jaffe A. Treatment approaches for empyema in children. PaediatrRespir Rev 2007; 8: 164–170.**

**27. Kendig EL, Wilmott RW, Kendig and Chernick'sDisorders of the Respiratory Tract in Children. 8th Edn. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2012. 89. Hsieh YC, Hsiao CH, Tsao PN, et al.Necrotizingpneumococcal pneumonia in children: the role ofpulmonary gangrene. PediatrPulmonol 2006; 41:623–629.**

**28. Lukrafka JL, Fuchs SC, Fischer GB, et al. Chestphysiotherapy in paediatric patients hospitalised withcommunity-acquired pneumonia: a randomisedclinical trial. Arch Dis Child 2012; 97: 967–971.**

**29. Kendig EL, Wilmott RW, Kendig and Chernick'sDisorders of the Respiratory Tract in Children. 8thEdn. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2012**

**30. Hsieh YC, Hsiao CH, Tsao PN, et al. Necrotizingpneumococcal pneumonia in children: the role ofpulmonary gangrene. PediatrPulmonol 2006; 41:623–629.**

**31. Lukrafka JL, Fuchs SC, Fischer GB, et al. Chestphysiotherapy in paediatric patients hospitalised withcommunity-acquired pneumonia: a randomisedclinical trial. Arch Dis Child 2012; 97: 967–971.**

**32.Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. Bull World Health Organ. 2008 May. 86 (5):408-16. [Medline].**

**33.Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. Pediatr Infect Dis J. 1999 Feb. 18(2):98-104. [Medline].**

**34.Waris ME, Toikka P, Saarinen T, et al. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. J ClinMicrobiol. 1998 Nov. 36(11):3155-9. [Medline]. [Full Text].**

**35.Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, Bachur RG. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. AcadEmerg Med. 2007 Mar. 14(3):243-9. [Medline].**

**36.Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. Ann Emerg Med. 1999 Feb. 33(2):166-73. [Medline].**

**37.Shah VP, Tunik MG, Tsung JW. Prospective evaluation of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of pneumonia in children and young adults. JAMA Pediatr. 2013 Feb. 167 (2):119-25. [Medline].**

**38. Feldman C, Anderson R. Epidemiology, virulence factors and management of the pneumococcus.F1000Res.2016;5:2320. [PubMed: 27703671]**

**39. Schrauwen EJ, de Graaf M, Herfst S, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Fouchier RA. Determinantsof virulence of influenza A virus. Eur J ClinMicrobiol Infect Dis.2014;33(4):479–490. [PubMed:24078062]**

**40. Coleman FT, Blahna MT, Kamata H, et al. Capacity of Pneumococci to Activate MacrophageNuclear Factor kappaB: Influence on Necroptosis and Pneumonia Severity. J Infect Dis.2017;216(4):425–435. [PubMed: 28368460]**

**41. Quinton LJ, Walkey AJ, Mizgerd JP. Integrative Physiology of Pneumonia. Physiol Rev. 2018;(inpress)**

**42. Kaufmann SHE, Dorhoi A. Molecular Determinants in Phagocyte-Bacteria Interactions. Immunity.2016;44(3):476–491. [PubMed: 26982355]**

**43. Westphalen K, Gusarova GA, Islam MN, et al. Sessile alveolar macrophages communicate with alveolar epithelium to modulate immunity. Nature. 2014;506(7489):503–506. [PubMed: 24463523]**

**44. Peteranderl C, Morales-Nebreda L, Selvakumar B, et al. Macrophage-epithelial paracrine crosstalk inhibits lung edema clearance during influenza infection. J Clin Invest. 2016;126(4):1566–1580. [PubMed: 26999599]**

**45. Braciale TJ, Sun J, Kim TS. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. Nat Rev Immunol. 2012;12(4):295–305. [PubMed: 22402670]**

**46. D'Alessio FR, Tsushima K, Aggarwal NR, et al. CD4+CD25+Foxp3+ Tregs resolve experimental lung injury in mice and are present in humans with acute lung injury. J Clin Invest. 2009;119(10):2898–29. [PubMed: 19770521]**

**47. Poe SL, Arora M, Oriss TB, et al. STAT1-regulated lung MDSC-like cells produce IL-10 and efferocytose apoptotic neutrophils with relevance in resolution of bacterial pneumonia. MucosalImmunol. 2013;6(1):189–199. [PubMed: 22785228]**

**48. Alcamo EA, Mizgerd JP, Horwitz BH, et al. Targeted mutation of tumor necrosis factor 1 rescues the RelA-deficient mouse and reveals a critical role for NF-kB in leukocyte recruitment. J Immunol. 2001;167:1592–1600. [PubMed: 11466381]**

**49. Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, Matthay MA. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. Am J RespirCrit Care Med.1997;155(4):1187–1205. [PubMed: 9105054]**

**50. Yamamoto K, Ahyi AN, Pepper-Cunningham ZA, et al. Roles of lung epithelium in neutrophil recruitment during pneumococcal pneumonia. Am J Respir Cell Mol Biol. 2014;50(2):253–262[PubMed: 24010952].**

**51. Billiau A, Matthys P. Interferon-gamma: a historical perspective. Am J Respir Cell Mol Biol.2009;20(2):97–113.**

**52. Lazear HM, Nice TJ, Diamond MS. Interferon-lambda: Immune Functions at Barrier Surfaces and Beyond. Immunity.2015;43(1):15–28. [PubMed: 26200010]**

**53. Hatesuer B, Hoang HT, Riese P, et al. Deletion of Irf3 and Irf7 Genes in Mice Results in Altered Interferon Pathway Activation and Granulocyte-Dominated Inflammatory Responses to Influenza A Infection. J Innate Immun.2017;9(2):145–161. [PubMed: 27811478]**

**54. Majoros A, Platanitis E, Szappanos D, et al. Response to interferons and antibacterial innate immunity in the absence of**

**tyrosine-phosphorylated STAT1. EMBO Rep. 2016;17(3):367–382. [PubMed: 26882544]**

**55. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanne-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. Br J Haematol. 2017;179(4):557–574. [PubMed: 28875503]**

**56. Casanova JL. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity.Proc Natl AcadSci U S A. 2015;112(51):E7128–7137. [PubMed: 26621750]**

**57. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. Clin Infect Dis.2015;60(8):1176–1183. [PubMed: 25537876]**

**58. Ciancanelli MJ, Huang SX, Luthra P, et al. Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. Science. 2015;348(6233):448–453.[PubMed: 25814066]**

**59. Patarcic I, Gelemanovic A, Kirin M, et al. The role of host genetic factors in respiratory tracinfectious diseases: systematic reviewmeta-analyses and field synopsis. Sci Rep. 2015;5:16119. [PubMed: 26524966]**

**60.Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ*. 2004 Dec. 82(12):895-903. [Medline]. [Full Text].**

**61.Nascimento-Carvalho CM, Ribeiro CT, Cardoso MR, et al. The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Oct. 27(10):939-41. [Medline].**

**62. Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. PediatrCardiol. 1995; 16:155–165. [PubMed: 7567659]**

**63. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review andmeta-analysis. J Am CollCardiol. 2011; 58:2241–2247. [PubMed: 22078432]**

**64. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenitalheart defects in metropolitan Atlanta, 1998–2005. J Pediatr. 2008; 153:807–813. [PubMed18657826]**

**65.van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ,Mulder BJ (2011) The changing epidemiology of congenital heart disease. Nat Rev Cardiol 8(1):50–60**

**66.Daniel Benstein.Evaluation and Screening of the Child or Infant With Congenital Heart Disease, Congenital Heart Disease,TheCardiovacularSystem:Nelson TEXTBOOK of PEDIATRICS; EDITION 20.**

**67. Garcia RU, Peddy SB (2018) Heart disease in children. Primary Care 45(1)143–154**

**68. Zhu H, Kartiko S, Finnell RH. Importance of gene-environment interactions in the etiology ofselected birth defects. Clin Genet. 2009; 75:409–423. [PubMed: 19459879]**

**69. Dewan P, Gupta P. Burden of Congenital Rubella Syndrome (CRS) in India: a systematic review.Indian Pediatr. 2012; 49:377–399. [PubMed: 22700664]**

**70. Calcagni G, Unolt M, Digilio MC, Baban A, Versacci P, Tartaglia M et al (2017)Congenital heart disease and genetic syndromes: new insights intomolecular mechanisms. Expert Rev MolDiagn 17(9):861–870**

**71. Soemedi R, Wilson IJ, Bentham J, Darlay R, Topf A, Zelenika D et al (2012)Contribution of global rare copy-number variants to the risk of sporadiccongenital heart disease. Am J Hum Genet 91(3):489–501**

**72. Su W, Zhu P, Wang R, Wu Q, Wang M, Zhang X et al (2017) Congenitalheart diseases and their association with the variant distribution features onsusceptibility genes. Clin Genet 91(3):349–354**

**73. McBride KL, Riley MF, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, Towbin JA, BelmontJW et al (2008) NOTCH1 mutations in individuals with left ventricularoutflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. Hum MolGenet 17(18):2886–2893**

**74. Digilio MC, Luca AD, Lepri F, Guida V, Ferese R, Dentici ML et al (2013) JAG1mutation in a patient with deletion 22q11.2 syndrome and tetralogy ofFallot. Am J Med Genet Part A 161a(12):3133–3136**

**75. Behiry EG, Al-Azzouny MA, Sabry D, Behairy OG, Salem NE (2019)Association of NKX2-5, GATA4, and TBX5 polymorphisms withcongenitalheart disease in Egyptian children. Mol Genet Genomic Med. 7(5):e612**

**76.Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, Arai S, Ishihara K, Oda M et al (2012)Genetic analysis of essential cardiac transcription factors in 256 patientswith non-syndromic congenital heart defects. Circ J 76(7):1703–1711**

**77. Zakariyah AF, Rajgara RF, Veinot JP, Skerjanc IS, Burgon PG (2017)Congenital heart defect causing mutation in Nkx2.5 displays in vivofunctional deficit. J Mol Cell Cardiol 105:89–98**

**78. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, VoorsAA,Mulder BJ et al (2007) Outcome of pregnancy in women with congenitalheart disease: a literature review. J Am CollCardiol 49(24):2303–2311**

**79. Rios-Serna LJ, Diaz-Ordonez L, Candelo E, Pachajoa H (2018) A novel denovo TBX5 mutation in a patient with Holt-Oram syndrome. ApplClinGenet 11:157–162**

**80. Oyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PK, Melbye M (2009)Recurrence of congenital heart defects in families. Circulation. 120(4):295–301**

**81. Mani A, Meraji SM, Houshyar R, Radhakrishnan J, Mani A, Ahangar M et al(2002) Finding genetic contributions to sporadic disease: a recessive locusat 12q24 commonly contributes to patent ductus arteriosus. Proc NationalAcadSci USA 99(23):15054–15059**

**82. Jiang T, Huang M, Jiang T, Gu Y, Wang Y, Wu Y et al (2018) Genome-widecompound heterozygosity analysis highlighted 4 novel susceptibility loci forcongenital heart disease in Chinese population. Clinical Genet 94(3–4):296–302**

**83. Medrano Lopez C, Garcia-Guereta L. Community-acquired Respiratory Infec-tions in Young Children With Congenital Heart Diseases in the PalivizumabEra:The Spanish 4-Season Civic Epidemiologic Study. Pediatr Infect Dis J 2010;29: 1077–82.**

**84. Wheeler DS, Jeffries HE, Zimmerman JJ, Wong HR, CarcilloJA.Sepsis in the pediatric cardiac intensive care unit. World J PediatrCongenit Heart Surg 2011; 2: 393–399**

**85. A. K. Cabalka, "Physiologic risk factors for respiratory viralinfections and immunoprophylaxis for respiratory syncytialvirus in young children with congenital heart disease," Pedi-atric Infectious Disease Journal, vol. 23, no. 1, supplement, pp. S41–S45, 2004**

**86.Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseasescommittee report on inborn errors of immunity. J ClinImmunol. 2018;38:96–128.**

**87. Woodbinea, L.; Genneryb, A.; Jeggo, P. Reprint of "The clinical impact of deficiency in DNA non-homologousend-joining". DNA Repair, 2014, 17:9–20. DOI:10.1016/j.dnarep.2014.04.002**

**88. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol (2014) 5:162. doi:10.3389/fimmu.2014.00162**

**89. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: anew paradigm is needed for the 21st century.Ann N Y AcadSci (2011) 1238:7–14.doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06206.x**

**90. Hampson FA, Chandra A, Screaton NJ, Condliffe A, Kumararatne DS, ExleyAR, et al. Respiratory disease in common variable immunodeficiency andother primary immunodeficiency disorders. ClinRadiol (2012) 67:587–95.doi:10.1016/j.crad.2011.10.028**

**91. Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, Kuitert LM, Longhurst HJ. Clinical immunology review series: an approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. ClinExpImmunol (2008) 155:147–55. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03851.x**

**92. Furr PM, Taylor-Robinson D, Webster AD. Mycoplasmas and ureaplasmas inpatients with hypogammaglobulinaemia and their role in arthritis: microbiological observations over twenty years. Ann Rheum Dis (1994) 53:183–7.doi:10.1136/ard.53.3.183**

**93. Notarangelo LD, Plebani A, Mazzolari E, Soresina A, Bondioni MP. Geneticcauses of bronchiectasis: primary immune deficiencies and the lung. Respiration(2007) 74:264–75. doi:10.1159/000101784**

**94. Jeanes AC, Owens CM. Chest imaging in the immunocompromised child. PaediatrRespir Rev (2002) 3:59–69. doi:10.1053/prrv.2002.0186**

**95. Almyroudis NG, Holland SM, Segal BH. Invasive aspergillosis in primaryimmunodeficiencies. Med Mycol (2005) 43(Suppl 1):S247–59. doi:10.1080/13693780400025203**

**96. Jesenak M, Banovcin P, Freiberger T. Hereditary angioedema in paediatricandadolescent age – in centre experience. LekObz (2013) 62:245–9.**

**97. Davies, J.C.; Ebdon, A.M.; Orchard, C. Recent advances in themanagement of cystic fibrosis. Arch. Dis. Child.2014, 99, 1033–1036. [CrossRef]**

**98. Fernandez, E.F.; De Santi, C.; De Rose, V.; Greene, C.M. CFTR dysfunction in cystic fibrosis and chronicobstructive pulmonary disease. Expert Rev. Respir. Med. 2018, 12, 483–492. [CrossRef]**

**99. Malhotra, S.; Hayes, D.; Wozniak, D.J. Cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa: The Host-microbe interface.Clin. Microbiol. Rev. 2019, 32. [CrossRef]**

**100. Sergeev, V.; Chou, F.Y.; Lam, G.Y.; Hamilton, C.M.; Wilcox, P.G.; Quon, B.S. The extrapulmonary effects ofcystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. Ann. Am. Thorac. Soc.2020, 17, 147–154. [CrossRef]**

**101. Moran, A.; Dunitz, J.; Nathan, B.; Saeed, A.; Holme, B.; Thomas, W. Cystic fibrosis–Related diabetes: Currenttrends in prevalence, incidence, and mortality. Diabetes Care 2009, 32, 1626–1631. [CrossRef]**

**102. National Centre for Biotechnology Information Gene. CftrCf Transmembrane Conductance Regulator[Homo Sapiens (Human)]. Available online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ (accessed on 31 July 2019).[Google Scholar]**

**103. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Cystic Fibrosis Mutation Database. Available online:www.genet.sickkids.on.ca/cftr (accessed on 5 July 2019).[Google Scholar]**

**104. Boyle, M.P.; De Boeck, K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: Correction of the underlying CFTRdefect. Lancet Respir. Med. 2013, 1, 158–163. [CrossRef]**

**105. O'Sullivan, B.P.; Freedman, S.D. Cystic fibrosis. Lancet 2009, 373, 1891–1904. [CrossRef]**

**106. Bhagirath, A.Y.; Li, Y.; Somayajula, D.; Dadashi, M.; Badr, S.; Duan, K. Cystic fibrosis lung environment andPseudomonas aeruginosa infection. BMC Pulm. Med. 2016, 16, 174. [CrossRef] [PubMed]**

**107. Worlitzsch, D.; Tarran, R.; Ulrich, M.; Schwab, U.; Cekici, A.; Meyer, K.C.; Birrer, P.; Bellon, G.; Berger, J.;Weiss, T.; et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway pseudomonas infections of cysticfibrosis patients. J. Clin. Investig. 2002, 3, 317–325. [CrossRef]**

**108. Pezzulo, A.A.; Tang, X.X.; Hoegger, M.J.; AbouAlaiwa, M.H.; Ramachandran, S.; Moninger, T.O.; Karp, P.H.;Wohlford-Lenane, C.L.; Haagsman, H.P.; van Eijk, M.; et al. Reduced airway surface ph impairs bacterialkilling in the porcine cystic fibrosis lung. Nature 2012, 487, 109–113. [CrossRef]**

**109. Berkebile, A.R.; McCray, P.B. Effects of airway surface liquid pH on host defense in cystic fibrosis. Int. J.Biochem. Cell Biol. 2014, 52, 124–129. [CrossRef]**

**110. Song, Y.; Salinas, D.; Nielson, D.; Verkman, A.S. Hyperacidity of secreted fluid from submucosal glands inearly cystic fibrosis. Am. J. Physiol. Physiol. 2006, 290, C741–C749. [CrossRef]**

**111. Stoltz, D.; Meyerholz, D.K.; Welsh, M.J. Origins of cystic fibrosis lung disease. N. Engl. J. Med. 2015, 372,351–362. [CrossRef] [PubMed]**

**112. Xie, Y.; Ostedgaard, L.; Alaiwa, M.H.A.; Lu, L.; Fischer, A.J.; Stoltz, D.A. Mucociliary transport in healthyand cystic fibrosis pig airways. ]Ann. Am. Thorac. Soc. 2018, 15, S171–S176. [CrossRef**

**113. Weatherall, D.J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. Blood 2010, 115,4331–4336. [CrossRef] [PubMed]**

**114. Hoban, M.D.; Orkin, S.H.; Bauer, D.E. Genetic treatment of a molecular disorder: Gene therapy approachesto sickle cell disease. Blood 2016, 127, 839–848. [CrossRef] [PubMed]**

**115. Bonds, D.R. Three decades of innovation in the management of sickle cell disease: The road to understandingthe sickle cell disease clinical phenotype. Blood Rev. 2005, 19, 99–110. [CrossRef]**

**116.De Montalembert, M. Management of children with sickle cell anemia: A collaborative work. Arch. Pediatr.2002, 9, 1195–1201. [PubMed]**

**117. Araujo, A.N. Acute splenic sequestration in children with sickle cell anemia. J. Pediatr. (Rio J.) 2009, 85,373–374. [CrossRef**

**118. Steinberg, M.H. Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia. Sci. World J. 2009, 9, 46–67.[CrossRef]**

**119. William BM, Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part II: Clinical manifestations, diagnosis andand management. Haematology 2007; 12:89-98.https://doi.org/10.1080/10245330600938463 PMid:17454188**

**120.Tamouza R, Neonato MG, Busson M, et al. Infectious complications in sickle cell disease are influenced by HLA class II alleles. Hum Immunol2002; 63:194-199**

**121. Anyaegbu CC, Okpala IE. Peripheral blood neutrophil count and candidacidal activity correlate with the clinical severity of sickle cell anaemia. Eur J Haematol 1998; 60:267-268.**

**122.Wang CH,FinkleRS,BertiniES,Schroth M, Simonds A,Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trela A; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care .Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy .American Society of Gene and Cell Therapy 19th Annual Meeting. 2007.**
**123.Spinal muscular atrophy . NORD (National Organization for Rare Disorders)**

**124-Spinal muscular atrophy . Fact Sheet/National Institute of Neurological Disorders and Stroke / NINDS.[19]**

**125.Eckart M, Guenther UP , Idkowiak J, Varon R, Grolle B, Boffi P , et al.The natural course of infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type1(SMARD1).Pediatrics.2012 Jan. 129(1):e148-56.[Medline]**

**126.Pentil S, Jokela M, Hackman P, MaijaSaukkonen A, Toivanen J, Udd B. Autosomal dominant late-onset spinal motor neuronopathy is linked to anew locus on chromosom 22q11.2-q13.2.Eur J Hum Genet. 2012 NOV.20(11):1193-6.[Medline].[Full Text]**

**127. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiativefor Asthma (GINA) (2017). Available online at: http://ginasthma.org/(Accessed August 20, 2018).**

**128. Facts on Asthma. World Health Organization (2011). Available online at:www.who.int/features/factfiles/asthma/en/ (Accesed September 12, 2018).**

**129. 17. Witte JS, Visscher PM, Wray NR. The contribution of genetic variantsto disease depends on the ruler. Nat Rev Genet. (2014) 15:765–76.doi: 10.1038/nrg3786**

**130.Jones BL, Rosenwasser LJ. Linkage and Genetic Association in Severe Asthma. Immunol Allergy Clin North Am. 2016 Aug. 36 (3):439-**

**131.Weiss ST, Raby BA, Rogers A. Asthma genetics and genomics 2009. CurrOpin Genet Dev. 2009 Jun. 19(3):279-82. [Medline].8**

**132. Ege MJ, Mayer M, Normand A-Cc, et al. Exposure to Environmental Microorganisms andChildhood Asthma. New England Journal of Medicine. 2011; 364:701–9. [PubMed: 21345099**

**133. Juhn YJ, Kita H, Yawn BP, et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients withasthma. J Allergy ClinImmunol. 2008; 122:719–23. [PubMed: 18790525]**

**134. Çalışkan M, Bochkov YA, Kreiner-Møller MD, et al. Rhinovirus Wheezing Illness and GeneticRisk of Childhood-Onset Asthma. New England Journal of Medicine. 2013; 368:1398–407.[PubMed: 23534543] 151.Pneumonia risk in asthma patients using inhaled corticosteroids: a quasi-cohort study.**

**135.The risk and outcomes of pneumonia in patients on inhaled corticosteroids**

# Abstract

**Background:**
Pneumonia is a sever and common infectious lung disease.
Host genetics,underlyingdiseases,and lifestyle may impact the pneumonia susceptibility ,severity, and the outcome.

**Methods:**
Observational retrospective study involve 100 randomised cases of children with pneumonia presented by Children Hospital in Damascus , from January-2018 till January-2020.

**Results:**

Of 100 children 38% were without underlying predisposing genetic disease, and 62% of them were with underlying predisposing genetic disease.

The most common predisposing genetic diseases were isolated congenital heart disease CHDs 35.5% , followed by Werding-Hoffman disease 22.6% , primary immunodeficiency diseases PIDs 12.9% , Cystic fibrosis disease CF 9.6% ,asthma 8% , structural defects6.4% , sickle cell diseases 5%.

There was a statistically significant association between parental consanguinity and pneumonia severity in cases without underlying disease.

19% of children with underlying disease have developed complicated pneumonia ,however 5% of cases without underlying disease have developed complicated pneumonia ($p<0.05$) ,there is a statistically significant difference. Mortality was 46.7% of cases with underlying disease , and was 15.8% of cases without underlyin disease , ($p<0,05$) there is a statistically significant difference.

**Conclusion:**The underlying genetic predisposing disease worsen the prognosis of pneumonia (complications development, the need of mechanical ventilation , and mortality)

The parental consanguinity is a risk factor to develop high risk pneumonia.

**Keywords:**

Pneumonia,underlying genetic disease,parental consanguinity, severity.

**Syrian Arab Republic**
**Ministry Of High Education**
**Damascus University**
**Faculty of Medicine**
**Pediatric Department**

# Genetic diseases predisposing to pneumonia in children

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in Pediatrics

**by**
**Dr.Aseelabdelkader**

**Supervisor**
**Prof. Dr.MohammadAli ajlouni**

**2021**