



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

التظاهرات العينية في سياق المتلازمات الوراثية لدى الأطفال - دراسة وبائية .

رسالة مقدمة لنيل درجة الدراسات العليا في طب الأطفال

إعداد طالب الدراسات العليا

عبد الله عبد الجبار ازعین

برئاسة :

أ.د. سمير بقله

بإشراف:

أ.د محمد علي عجلوني

دمشق 2023 م - 1444 هـ

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الرسالة بعنوان : ([التظاهرات العينية في سياق المتلازمات](#)

[الوراثية لدى الأطفال _ دراسة وبائية](#))، لا يوجد أي جزء منه، أخذ بالكامل من عمل آخر، أو

أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي، وأنّ

جميع الأعمال والنتائج المذكورة، هي نتيجة مجهود شخصي، وبتوجيه من الأستاذ المشرف، وأنّ

أية معلومات أو نتائج ذكرت، نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص، وفي قائمة المراجع.

الإهداء

يا من أحمل اسمك بكل فخر.. .. إلى عزوتي وسندي... إلى من قدّم لي جلّ ما
يستطيع.. إليك أيها الإنسان النبيل

إلى أبي الغالي .

إليك يا من يقف التكريم حائراً عاجزاً عن تكريمك .. إلى من حصدت الأشواك عن
دربي لتمهد لي الطريق..

إلى أُمي الحنونة .

إلى التي اختارها قلبي لتصبح شريكة حياتي وأنيسة روحي ، فكانت ظلي حين
يصيبني التعب .

إلى زوجتي الحبيبة .

إلى الوردة التي نبتت في قلبي ، إلى أُملي في هذه الحياة .

ابنتي ياسمين .

يا من تقاسمت معكم الحياة بخلوها ومرها .

إلى إخوتي الأعزاء .

إلى من شاركوني الدرب ، و كنتم خير داعم لي .

إلى أصدقائي .

شكر وتقدير

أخص بالشكر الجزيل والعرفان كلّ من أشعل شمعة في دروب عملنا، وإلى من وقف على المنابر، وأعطى حصيلة فكره لينير عقولنا، فوجب علينا شكرهم ، ونحن نخطو، خطواتنا الأولى في غمار الحياة

الشكر لأعضاء الهيئة التدريسية في قسم طب الأطفال.

والشكر الأكبر للأستاذ الدكتور **محمد علي عجلوني** الذي أشرف على هذا البحث.

والشكر للسادة الأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمناقشة هذا البحث.

والشكر للعاملين في الجهاز الطبي والكادر التمريضي والجهاز الفني والإداري في
هيئة المشفى.

فهرس المحتويات

الصفحة	الفصل
١	<u>الملخص باللغة العربية</u>
٣	<u>الجزء التمهيدي</u>
٧	<u>الجزء الأول - الإطار النظري</u>
٧	الفصل الأول : الأساس الجيني للأمراض
٧	١. مقدمة
٩	٢. الجينوم البشري
١٣	٣. بنية الصبغيات واضطراباتها
٢٠	٤. طرق الوراثة
٢٨	٥. الاضطرابات المتقدريّة
٣٠	٦. الختم الجيني
٣٣	الفصل الثاني : الأمراض العينية الوراثية
٣٣	١. مقدمة
٣٤	٢. الموجودات العينية في سياق بعض المتلازمات الوراثية
٤٠	٣. الارتباطات المهمة سريرياً بين النمط الظاهري و النمط الجيني للأمراض العينية
٥١	٤. نظرة عامة على الاختبارات الجينية
٥٧	٥. الخلاصة
٥٨	<u>الجزء الثاني : الإطار العملي</u>
٥٨	١. هدف البحث
٥٩	٢. المواد و الطرائق
٦١	٣. النتائج
٨٤	٤. المناقشة
٩٣	٥. التوصيات
٩٨	<u>قائمة المراجع</u>

فهرس الأشكال

الصفحة	الأشكال
	الجزء الأول - الإطار النظري
٨	الشكل ١. بعض أنواع المتغيرات الموجودة في الجينوم البشري
١١	الشكل ٢. أشرطة غيمزا (أشرطة G) لتشكيل نمط نووي
١٤	الشكل ٣. تحديد الصبغيات X و Y للتطور الجنسي للذكور أو الإناث
١٧	الشكل ٤. بنية الصبغي وتسميات الأشرطة
٢١	الشكل ٥. الوراثة الجسدية السائدة وشجرة النسب
٢٣	الشكل ٦. الوراثة الجسدية المتنحية وشجرة النسب
٢٤	الشكل ٧. الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي X وشجرة النسب
٢٨	الشكل ٨. بنية المتقدرات
٢٩	الشكل ٩. وراثة المتقدرات
٣١	الشكل ١٠. الختم الجيني
٤١	الشكل ١١. آفات القرنية وتثلث الصبغي ٨ الفسفيسائي
٤٢	الشكل ١٢. تشوهات القرنية المرتبطة بطفرات ACTA2
٤٣	الشكل ١٣. تشوهات الجسم الزجاجي ومتلازمة ستكلر
٤٦	الشكل ١٤. ضمور عصب بصري مع طفرة إيجابية OPA1
٤٨	الشكل ١٥. حثل الشبكية ذو البدء المبكر
	الجزء الثاني: الإطار العملي
٦٢	الشكل ١: يوضح توزيع عينة المرضى حسب العمر
٦٣	الشكل ٢: يوضح توزيع عينة المرضى حسب الجنس
٦٤	الشكل ٣: يوضح توزيع عينة المرضى حسب المحافظة
٦٥	الشكل ٤: يوضح توزيع عينة المرضى حسب درجة القرابة بين الوالدين
٦٨	الشكل ٥: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية
٦٩	الشكل ٦: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية المرافقة.
٧٠	الشكل ٧: يوضح توزيع عينة المرضى حسب تناظر الإصابة العينية

٧١	الشكل ٨: يوضح توزيع عينة المرضى حسب وجود قصة إصابة عينية في العائلة
٧٣	الشكل ٩: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التشخيص النهائي
٧٤	الشكل ١٠: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى العمر
٧٦	الشكل ١١: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى درجة القرابة بين الوالدين
٧٧	الشكل ١٢: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى وجود أمراض عينية أخرى مرافقة
٨٠	الشكل ١٣: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى تناظر الإصابة العينية
٨١	الشكل ١٤: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى وجود قصة إصابة عينية في العائلة
٨٣	الشكل ١٥: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى التشخيص النهائي

فهرس الجداول

الصفحة	الجدول
	الجزء الأول - الإطار النظري
١٢	الجدول ١: محتوى الصبغيات البشرية من الـ DNA والجينات
١٨	الجدول ٢: اختلال الصيغة الصبغية القابل للحياة
١٩	الجدول ٣ : بعض متلازمات الحذف الدقيق والتضاعف الدقيق
٢٦	الجدول ٤: أمثلة عن الأمراض المندلية
٣٢	الجدول ٥: ملخص لاثنتين من اضطرابات الختم الجيني : متلازمة أنجلمان ومتلازمة برادر ويلي
٣٤	الجدول ٦ : يمثل الموجودات العينية في سياق بعض المتلازمات الوراثية
	الجزء الثاني: الإطار العملي
٦١	الجدول ١: يوضح توزع عينة المرضى حسب العمر
٦٢	الجدول ٢: يوضح توزع عينة المرضى حسب الجنس
٦٣	الجدول ٣: يوضح توزع عينة المرضى حسب المحافظات السورية
٦٥	الجدول ٤: يوضح توزع عينة المرضى حسب درجة القرابة بين الوالدين
٦٦	الجدول ٥: يوضح توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية
٧٠	الجدول ٦: يوضح توزع عينة المرضى حسب تناظر الإصابة العينية
٧١	الجدول ٧: يوضح توزع عينة المرضى حسب وجود قصة إصابة عينية في العائلة
٧٢	الجدول ٨: يوضح توزع عينة المرضى حسب التشخيص النهائي
٧٣	الجدول ٩: يوضح توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى العمر
٧٥	الجدول ١٠: يوضح توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى الجنس
٧٥	الجدول ١١: يوضح توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى درجة القرابة بين الوالدين
٧٧	الجدول ١٢: يوضح توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى وجود تظاهرات عينية مرافقة
٧٩	الجدول ١٣: يوضح توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى تناظر الإصابة العينية أو عدمها

٨٠	الجدول ١٤: يوضح توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى وجود قصة إصابة عينية في العائلة
٨٢	الجدول ١٥: يوضح توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى التشخيص النهائي
٩٢	الجدول ١٦: مقارنة مع الدراسات العالمية

قائمة الاختصارات

<u>الاختصار</u>	<u>الشرح</u>
CF	Cystic Fibrosis
CNV	copy number variant
NORs	Nucleolar organiser regions
ISCN	International System for Human Cytogenomic Nomenclature
CGH	comparative genomic hybridization
SNP	single nucleotide polymorphism
MPLA	multiplex ligation-dependent probe amplification

الملخص

خلفية البحث وأهميته : تشمل الإصابات العينية ثلث الأمراض الوراثية ، و قد تظهر أمراض العين الوراثية معزولة أو كجزء من متلازمة جهازية، و تؤثر بعض الحالات في حدة البصر أو شكل العين. وهناك بعض الحالات التي تكشف بشكل عرضي عند الفحص الروتيني للعين من دون أي شكاية من المريض.

هدف البحث : تقصي الإصابات العينية لدى الأطفال وعلاقتها بالأمراض الوراثية، بهدف معرفة نسبة الحدوث والمساعدة بالتشخيص المبكر، والعلاج الدقيق، للتقليل من نسبة المراضة والوفيات.

مواد البحث والطرائق : دراسة حشدية راجعة للأطفال المصابين بتشوه واحد أو أكثر، المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعي ، والمجرى لهم استشارة عينية خلال الفترة الزمنية من ١ / ٦ / ٢٠٢٠ إلى ٣١ / ٥ / ٢٠٢١ م . وقد وضعت استمارة مناسبة للبيانات المطلوبة جمعها، ومن ثم استخرجت المعطيات، ومثلت بجداول، ثم نوقشت وقورنت مع دراسات عالمية .

النتائج : بلغ عدد العينة 680 طفلاً ، كانت نسبة إصابة الذكور أعلى (55.4%) ، وكان هناك 500 طفل منهم أعمارهم تحت السنة (72,52%) . و تبين أن هناك 215 مريضاً (31,61%) يعانون من إصابة عينية. وكانت أشيع التظاهرات العينية : الشق الجفني المائل للأعلى ، و الحول ، و الجحوظ ، و الرأفة ، و شحوب العصب البصري. بدراسة تناظر الإصابة، كانت الإصابة ثنائية الجانب في 189 مريضاً (27,8 %) . و عند البحث عن قصة إصابة عينية في العائلة، وجد 23 (3.4%) طفلاً لديهم قصة إصابة إيجابية في العائلة . وتم تقسيم التشخيص النهائي إلى ثلاث مجموعات، فكان لدينا 98 طفلاً (14.4%) ، يعانون من متلازمة وراثية مشخصة ، 43 (6,3%) يعانون من مرض استقلابي ، 539 (79,3 %) يعانون من تشوهات خلقية متعددة غير مشخصة . وبدراسة العلاقة بين التظاهرات العينية، وبعض المتغيرات التي تم دراستها، كان هناك علاقة بين التظاهرات العينية، وكل من العمر، ودرجة القرابة بين الوالدين ووجود إصابة عينية أخرى، وإذا كانت الإصابة أحادية أم ثنائية الجانب، وإذا كان هنالك إصابة عينية في العائلة، وبالتشخيص النهائي لدى الطفل ، هناك اختلاف مهم إحصائياً، و كانت (قيمة P أصغر من 0,05) .

الخلاصة: ضرورة تحرّي الأعراض والعلامات المرافقة لكل تشوه ، وإجراء استشارة عينية، واستشارة إخصائي الوراثة حول إجراء الاختبارات الوراثية المناسبة لوضع التشخيص المبكر، وتجنب المضاعفات .

الكلمات المفتاحية : أمراض وراثية، استشارة عينية ، الاختبارات الوراثية، حدة البصر .

الجزء التمهيدي

المقدمة :

الوراثة هي دراسة الصفات التي تنتقل من جيل إلى جيل، ويهتم علماء الوراثة بأسباب هذه الانتقالات وكيفية حدوثها، وهي أساس التباين والتشابه الموجودة في مجاميع الكائنات الحية . وكما تلعب الوراثة دوراً متفاوتاً في جميع الأمراض، إذ تسهم الاختلافات في الحمض النووي لدينا، والاختلافات في كيفية عمل هذا الحمض النووي (بمفرده أو في مجموعات) جنباً إلى جنب مع البيئة (التي تشمل نمط الحياة) في عملية سير المرض.

وهناك أكثر من 4000 مرض وراثي معروف، وتوصف العديد من الأمراض الوراثية باستمرار في الأدب الطبي، ولكن من الغريب أن ثلث هذه الأمراض تصيب العين . فخلال العشرين سنة الماضية تراكمت المعرفة بالأساس الوراثي والجزيئي لأمراض العيون المختلفة ، باستخدام طرق تحديد الجينات، و كذلك دراسة وظيفة البروتين، وقد أسهمت هذه التطورات في تسريع وتيرة الاكتشاف الجيني للأمراض الوراثية.

المشكلة البحثية

ما يزال عدد كبير من المرضى المصابين بتشوه واحد أو أكثر، يراجعون مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق والمراكز الصحية الأخرى ، ونظراً لعدم وجود دراسات في بلدنا عن نسبة حدوث الإصابات العينية في سياق المتلازمات الوراثية ، اقترح إجراء دراسة إحصائية للاضطرابات العينية لدى الأطفال المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وعلاقتها بالأمراض الوراثية والتشوهات المختلفة .

التساؤلات :

- ١- ما الاضطرابات العينية المشاهدة لدى المرضى المقبولين بمستشفى الأطفال ؟
- ٢- ما علاقة الاضطرابات العينية بالأمراض والمتلازمات الوراثية ؟ وما نسبة حدوثها ؟

هدف البحث وأهميته :

تقضي الإصابات العينية لدى الأطفال، وعلاقتها بالأمراض الوراثية، بهدف معرفة نسبة الحدوث، والمساعدة بالتشخيص المبكر والعلاج الدقيق، للتقليل من نسبة المراضة والوفيات .

وتجنب مضاعفات الرؤية لدى الأطفال، والمساعدة في تشخيص أفراد العائلة الذين قد تكون لديهم إصابة عينية، أو استعداد للإصابة .

حدود البحث :

لم يتم تشخيص العديد من الأمراض الوراثية لعدم توفر الإمكانيات والمراكز الوراثية المتخصصة لإجراء المزيد من الاختبارات الوراثية التشخيصية .

و تعذر دراسة النتائج بعيدة الأمد، لأن دراستنا استمرت لعام واحد فقط .

أهمية البحث وأدواته :

تصميم الدراسة : دراسة حشدية راجعة .

عينة الدراسة : شملت الدراسة جميع الأطفال الذين تراوحت أعمارهم بين اليوم و (١٣ سنة للذكور، و ١٤

سنة للإناث) ، المقبولين بمستشفى الأطفال الجامعي بدمشق بقصة تشوه خلقي أو أكثر من تشوه ، وذلك

خلال الفترة الزمنية من ١ / ٦ / ٢٠٢٠ إلى ٣١ / ٥ / ٢٠٢١ م .

معايير القبول : جميع الأطفال الذين تراوحت أعمارهم بين اليوم و (١٣ سنة للذكور، و ١٤ سنة للإناث)

وتم الأمر بإجراء استشارة عينية لكل طفل لديه تشوه واحد أو أكثر من تشوه، بغض النظر عن سبب قبوله

في المشفى.

معايير الاستبعاد : استبعدنا المرضى المراجعين لقسم الإسعاف والمرضى، المقبولين في قسم الإقامة

المؤقتة لفترة قصيرة (٢٤-٤٨ ساعة)، كما استبعدت أسوء الانكسار من الإصابات العينية لإمكانية

إجراء دراسة خاصة بها مستقبلاً .

الطرائق والمواد : أجريت دراسة حشدية راجعة لجميع المرضى المحققين لمعايير القبول والاستبعاد،

والمجرى لهم استشارة عينية خلال الفترة الممتدة من ١ / ٦ / ٢٠٢٠ إلى ٣١ / ٥ / ٢٠٢١ م ، وقد

صممت استبانة لجمع البيانات وفقاً لمتغيرات البحث المدروسة التي شملت :

العمر، و الجنس ، و المحافظة، و درجة القرابة بين الوالدين، و الإصابة العينية، و وجود أكثر من إصابة عينية ، و تناظر الإصابة العينية ، و وجود إصابة عينية في العائلة، و التشخيص النهائي.

كما تم الوصول إلى التحليل الإحصائي المطلوب على مرحلتين، الأولى مرحلة جمع البيانات ، والثانية مرحلة المعالجة الإحصائية، التي استخدم فيها برنامج Spss 26 لحساب المتغيرات العددية والتكرارات للمتغيرات الاسمية والفئوية، واستخدم اختبار كاي مربع Chi-squared لحساب بعض المتغيرات . وفي النهاية تم استخلاص النتائج ومناقشتها .

الدراسات المرجعية :

١. Arora : دراسة أُجريت في الهند، ونشرت في عام 2003 [25] .
أُجريت على 1308 طفلاً ، تناولت أكثر التظاهرات العينية شيوعاً عند مرضى الآفات الاستقلابية ، والمتلازمات الوراثية .
٢. Ilechie : دراسة أُجريت في غانا، ونشرت في عام 2014 [26] .
أُجريت على 485 طفلاً ، راوحت أعمارهم بين السنة، و 10 سنوات ، درست الإصابات المشوهة للعين لديهم .
٣. Marebe : دراسة أُجريت في توغو، ونشرت في عام 2021 [27] .

أُجريت على 2621 طفلاً ، منهم 103 يعانون من اضطرابات خَلْقِيَّة ، تناولت أشيع التظاهرات العينية لديهم .

٤ . Chuka-Okosa : دراسة أُجريت في نيجيريا، ونشرت في عام 2005 [28] .

أُجريت على 54 طفلاً ، يعانون من بعض الأمراض الخلقية والوراثية للبحث عن أشيع الإصابات العينية المرافقة.

٥ . Adhikari : دراسة أُجريت في نيبال، ونشرت في عام 2020 [29] .

أُجريت على 10,270 طفلاً تناولت أشيع الإصابات العينية لديهم .

٦ . Tomairek : دراسة أُجريت في مصر، ونشرت في عام 2018 [30] .

أُجريت الدراسة على عينة بلغ عددها 2500 طفلاً يعانون من أمراض وراثية ، للوصول إلى أشيع التظاهرات العينية المرافقة ودراسة قصة وجود إصابة عينية مرافقة في العائلة .

٧ . Afifi : دراسة أُجريت في مصر، ونشرت في عام 2013 [31] .

أُجريت على 90 طفلاً يعانون من متلازمة داون ، وجرى البحث عن أشيع الإصابات العينية لديهم

٨ . Musa : دراسة أُجريت في مصر، ونشرت في عام 2021 [32] .

أُجريت على 470 طفلاً ، يعانون من تشوهات خلقية ، تناولت أشيع التظاهرات العينية المرافقة .

٩ . Eid : دراسة أُجريت في مصر، ونشرت في عام 2017 [33] .

أُجريت الدراسة على 2500 طفلاً مصابون بمرض وراثي ، للبحث عن أشيع الإصابات العينية .

مكونات البحث:

الجزء الاول: يتحدث عن الإطار النظري، ويشمل الفصول الآتية:

الفصل الأول : الأساس الجيني للأمراض

١. مقدمة .
٢. الجينوم البشري .
٣. بنية الصبغيات واضطراباتها .
٤. طرق الوراثة .
٥. الاضطرابات المتقدّرية .
٦. الختم الجيني .

الفصل الثاني : الأمراض العينية الوراثية

١. مقدمة .
٢. الموجودات العينية في سياق بعض المتلازمات الوراثية .
٣. الارتباطات المهمة سريرياً بين النمط الظاهري، و النمط الجيني للأمراض العينية .
٤. نظرة عامة على الاختبارات الجينية .
٥. الخلاصة .

الجزء الثاني: يتحدث عن الإطار العملي لدراستنا، ويشمل طريقة الدراسة، ومدتها والنتائج التي توصلنا لها

ومقارنتها مع الدراسات العالمية ، ويشمل الفصول الآتية:

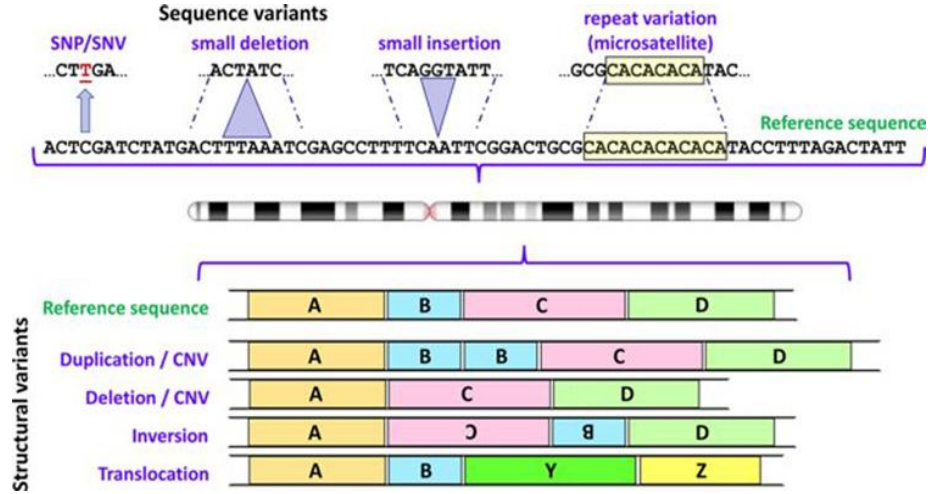
١. هدف البحث .
٢. المواد و الطرائق .
٣. النتائج .
٤. المناقشة .
٥. التوصيات .

الجزء الأول: الإطار النظري

الفصل الأول : الأساس الجيني للأمراض

١. مقدمة :

عندما يفكر معظم الناس في الأساس الجيني للأمراض، فقد يفكرون في الاضطرابات فردية الجين النادرة، مثل الداء الليفي الكيسي CF (Cystic Fibrosis)، أو بيلة الفينيل كيتون ، أو الناعور، أو ربما السرطانات التي تحوي على مكون واضح وراثي (مثل الاستعداد الوراثي لسرطان الثدي). ومع ذلك، وعلى الرغم من أن الاضطرابات الوراثية نادرة بشكل فردي، إلا أنها مسؤولة عن حوالي 80 ٪ من الأمراض النادرة، التي يبلغ عددها عدة آلاف. و يعني العدد الهائل من الاضطرابات النادرة أن ما يقرب من شخص واحد من كل 17 شخصاً يتأثر بها. وعلاوة على ذلك، يلعب تكويننا الجيني بدرجة متفاوتة دوراً في العمليات المرضية جميعها، بما في ذلك الاضطرابات الشائعة، كنتيجة لكثرة الاختلافات في حمضنا النووي، كما في الشكل [1].



الشكل ١. بعض أنواع المتغيرات الموجودة في الجينوم البشري :

تظهر الاختلافات التي تشتمل على واحد، أو عدد قليل من النيوكليوتيدات فوق رمز الصبغي، والمتغيرات الهيكلية

أدناه، و تم في كل حالة وصف المتغيرات فيما يتعلق بالتسلسل المرجعي. ولتصوير المتغيرات الهيكلية تمثل A و B

و C و D أجزاء كبيرة من الـ DNA ، بينما تمثل Y و Z أجزاء من الحمض النووي من صبغي مختلف، ولاحظ أن

التمايز بين CNVs والحذف/الإدراج، يعتمد على حجم مقطع DNA ذي الصلة [1].

الاختصارات: CNV (copy number variant) تفاوت عدد النسخ.

٢. الجينوم البشري :

١,٢ الجينوم البشري، والتسلسل المرجعي للجينوم البشري:

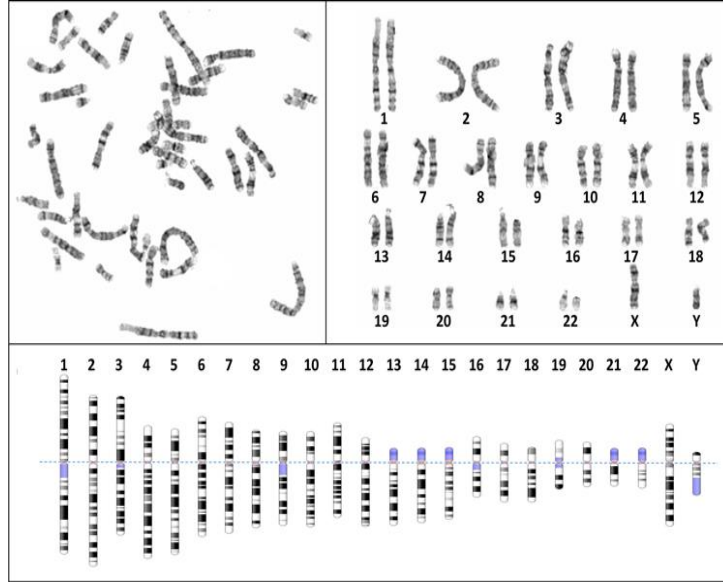
التعليمات الكاملة لتكوين الإنسان مشفرة في الحمض النووي الموجود في خلايانا، فالجينوم البشري يشتمل على ما يقرب من 3 مليارات من أزواج الأسس من الحمض النووي. ولقد تعاون العلماء من جميع أنحاء العالم في "مشروع الجينوم البشري" لتوليد أول سلسلة DNA للجينوم البشري بأكمله (نشر عام 2001)، مع إجراء العديد من الإضافات والتصحيحات في السنوات التالية.

ويوجد الحمض النووي الخاص بنا داخل النواة كصبغيات (الDNA النووي أو الجينوم النووي)، ولكن هناك أيضاً كمية صغيرة من الحمض النووي في الميتوكوندريا (الDNA الميتوكوندري أو الجينوم الميتوكوندري)، ويمتلك معظم الأفراد 23 زوجاً من الصبغيات (الشكل ٢)، وبالتالي فإن الكثير من محتوى الDNA موجود في نسختين واحدة من والدتنا، والأخرى من والدنا.

ويشفر الجينوم النووي البشري ما يقرب من 20000 جين مرمز للبروتين، التي تتكون عادةً من كل من تسلسل مرمز للبروتين (exon)، وغير مرمز (intron). و يحتوي جينومنا أيضاً على حوالي 22000 جين مشفر لجزيئات الـRNA فقط ، و تشكل بعض هذه الجزيئات مكونات آلية الترجمة (الـرنا الريباسي والـرنا المرسال)، ولكن هناك العديد من الأنواع التي تؤدي أدواراً مختلفة داخل الخلية، بما في ذلك تنظيم التعبير عن الجينات الأخرى. و في الحقيقة يعتقد الآن أن حوالي 80% من جينومنا له نشاط بيولوجي، قد يؤثر في البنية والوظيفة. و يحتوي الجينوم البشري أيضاً على أكثر من 14000 "جين كاذب" ، وهي نسخ معيبة من

جينات ترميز البروتين التي فقدت القدرة على ترميز البروتين. وعلى الرغم من كونها في الأصل من الآثار التطورية، إلا أن هناك الآن دليلاً على أن بعضهم قد يتدخل في تنظيم الجينات الأخرى في ترميز البروتين. وفي الواقع، تم الإبلاغ عن خلل في التنظيم في النسخ المشفرة بالجينات الكاذبة في حالات السرطان. وبالإضافة إلى ذلك، فإن تشابه التسلسل بين الجين الكاذب ونظيره الطبيعي، قد يعزز إحداث إعادة التركيب التي تعطل النسخة الطبيعية، كما يظهر في بعض حالات مرض غوشر القاتل في الفترة المحيطة بالولادة . وعلاوة على ذلك فإن بعض الجينات الكاذبة، يمكن تسخيرها في العلاج الجيني لتوليد جينات وظيفية من خلال طرق تعديل الجينات، وتوزيع الجينات بين الصبغيات ليس متساوياً، فالصبغي 19 كثيف الجينات بشكل خاص، في حين أن الصبغيات التي يكون التثلث الصبغي فيها قابلاً للحياة (13، 18، 21)، تكون فقيرة نسبياً (الجدول ١).

وتم منذ بداية مشروع الجينوم البشري الاعتراف بوجود قدر كبير من تباين تسلسل الحمض النووي بين الأفراد الأصحاء، وبالتالي لا يوجد تسلسل حمض نووي بشري "طبيعي" . ومع ذلك، إذا أردنا وصف التغيرات في تسلسل الحمض النووي، فنحن بحاجة إلى وصف هذه التغيرات فيما يتعلق ببعض خطوط الأساس. وهذا الخط الأساسي، هو تسلسل الجينوم البشري المرجعي[1].



الشكل ٢. أشربة غيمزا (أشربة G) لتشكيل نمط نووي :

أ- يتم الحصول على صبغيات الطور البيني من الخلايا المستتبّة، التي تم الحصول عليها في الطور البيني باستخدام

الكولسيميد، ومن ثم تلوين غيمزا لإثشاء أشربة بيضاء وسوداء. و بشكل عام تمثل الأشربة السوداء المناطق الغنية بالـ

AT والفيرة في الجينات.

ب- يتم ترتيب الصبغيات من نشر في أزواج لعرض النمط النووي، وغالباً باستخدام برامج متخصصة مثل Cytovision.

ج- يتم استخدام التمثيلات التخطيطية لأنماط G-banding ، التي تسمى مخططات صبغية كمرجع. وتم محاذاة

المخططات الصبغية في الوسط (الخط المنقط)؛ المناطق المظلمة باللون الأزرق متغيرة بدرجة كبيرة. ولوحظ على سبيل المثال

التباين بين أذرع p للصبغيات 13 و 14 و 15 . و في الواقع تحتوي الأذرع p للصبغيات طرفية القسم المركزي

(13،14،15،21،22) جميعها على محتوى متشابه جداً ، الذي يتضمن مناطق التنظيم النووي ([1] NORs)

(Nucleolar organiser regions) ، يحتوي كل NOR على تكرار ترادفي للـ DNA الريبوزومي (rDNA)

الذي يشفر الـ RNA الريبوزومي. و بين جميع الصبغيات طرفية القسم المركزي هذه هناك ما يقرب من 300-400

rDNA متكرر، على الرغم من أن العدد الفعلي يختلف بين الأفراد [1].

الجدول ١: محتوى الصبغيات البشرية من الـ DNA والجينات				
الصبغي	الطول التقريبي (bp)	الجينات المرمزة للبروتين	الجينات غير المرمزة للبروتين	الجينات الكاذبة
1	248956422	2047	1964	1233
2	242193529	1303	1605	1033
3	198295559	1075	1160	768
4	190214555	753	984	732
5	181538259	881	1200	710
6	170805979	1041	989	803
7	159345973	989	977	893
8	145138636	670	1041	629
9	138394717	778	786	678
10	133797422	728	880	568
11	135086622	1312	1053	815
12	133275309	1036	1197	627
13	114364328	321	586	378
14	107043718	820	857	519
15	101991189	613	986	513
16	90338345	867	1033	467
17	83257441	1185	1198	531
18	80373285	269	608	246
19	58617616	1474	895	514
20	64444167	543	594	250
21	46709983	231	403	183
22	50818468	492	513	332
X	156040895	843	640	872
Y	57227415	63	108	392
متقدي	16569	13	24	

لوحظ أنه على الرغم من أن هذه الأرقام تبدو دقيقة جداً، إلا أنه يجب أخذها على أنها إرشادية فقط نظراً لأن: (1) صبغيات كل فرد ستختلف عن التسلسل المرجعي (2) ويتم تحديث تسلسل الجينوم المرجعي البشري باستمرار مع التصحيحات (البيانات هنا هي من GRCh38.p12 ، الذي يمثل "بناءً" خاص للجينوم البشري). ولوحظ أن البيانات الخاصة بالصبغيات طرفية القسم المركزي 13، 14، 15، 21، 22 ، لا تتضمن تكرار مصفوفات الحمض النووي الريبوزومي المشترك الموجود على الذراع p. (انظر الشكل ٢) [1] .

٣. بنية الصبغيات واضطراباتهما:

١,٣ مقدمة:

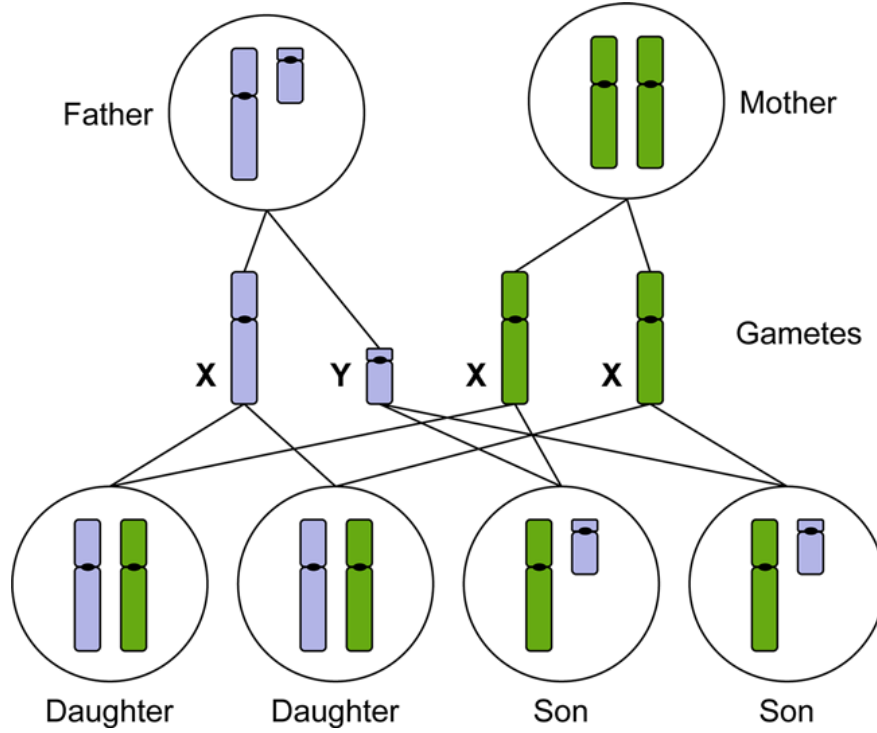
تحتوي كل خلية بشرية تقريبًا على جينوم ثنائي الصبغيات كامل، يتكون من مترين من الـ DNA مرتبة في 46 صبغي: 22 زوجًا جسميًا متماثلًا والكروموسومات الجنسية، تشتمل على اثنين من كروموسومات X عند الإناث و X و Y عند الذكور. والاستثناءات هي الخلايا غير المنواة مثل كريات الدم الحمراء والأجزاء الخلوية (الصفائح الدموية)، والخلايا المنتشة أحادية الصيغة الصبغية (الحيوانات المنوية والبويضات) التي تحتوي على 23 كروموسومًا. وعلى الرغم من تطور الآليات التي تضمن أنه في أثناء انقسام الخلية ترث الخلايا الوليدة جينومًا كاملاً، فإن هذه الآليات ترتكب أخطاءً في بعض الأحيان. يمكن أن تؤدي هذه الأخطاء إلى خلايا ذات شذوذات صبغية والتي يمكن تصنيفها على أنها شذوذات عددية أي أن الخلية الوليدة الناتجة تحتوي على عدد أكبر أو أصغر من الصبغيات أو شذوذات بنيوية عندما تطرأ عمليات إعادة ترتيب أكثر تعقيداً على الجينوم.

يسمى طاقم الكروموسوم الطبيعي لأحد الأنواع (أي عدد الكروموسومات وحجمها وشكلها) بنمطه النووي. وفقاً لـ

ISCN (International System for Human Cytogenomic Nomenclature) ما يعرف بالنظام

الدولي لتسمية الكروموسومات البشرية [1].

ويُشار إلى النمط النووي البشري "الطبيعي" إما بـ 46,XX (أنثى) أو 46,XY (ذكر). كما في الشكل (٣) .



[الشكل ٣.](#) تحديد الصبغيات X و Y للتطور الجنسي للذكور أو الإناث:

وينتج الذكور الأعراس الفردية (الحيوانات المنوية) التي تكون إما 23,X أو 23,Y. تنتج الإناث أعراس أحادية العدد

(البويضات) تكون 23,X. ترث البنات صبغي X من أمهاتهن وصبغي X من والدهن. يرث الأبناء صبغي X من

أمهم وصبغي Y من والدهم (أشير إلى كروموسومات الأب باللون الأزرق وكروموسومات الأم باللون الأخضر)[1].

• وتتكون الصبغيات البشرية من الـ DNA الذي يتم لفه حول نواة من بروتينات الهيستون لتشكيل الكروماتين.

يوجد الكروماتين في معظم الأحيان بشكل منتشر داخل نواة الخلية، إلا أن الصبغيات تتكثف في أثناء الطور

البيئي لدورة انقسام الخلية. هذه الصبغيات المكثفة هي التي يمكن تلوينها بمجموعة متنوعة من المواد الكيميائية

، التي يمكن رؤيتها بعد ذلك تحت المجهر الضوئي للكشف عن أنماط الأشرطة المميزة. تعكس الأشرطة

مناطق الكروماتين بخصائص مختلفة وبالتالي عناصر وظيفية مختلفة. ويمكن الإشارة إلى التمثيل

الفوتوغرافي لصبغيات الطور البيني لشخص ما مرتبة حسب الحجم على أنه مخطط نووي أو النمط النووي

(الشكل ٢ أ ، ب) ويطلق على التمثيل الترسيمي مصطلح إيديوغرام (الشكل ٢ ج). تختلف الأصبغة

المتاحة للصبغيات في خواصها الكيميائية وبالتالي في نمط الأشرطة الناتج. يُطلق على الملون الأكثر

استخداماً اسم Giemsa نسبة إلى الكيميائي الذي طوره في عام 1904 . ويشار إلى نمط الأشرطة الناتج

للصبغيات باسم G-banding. يُطلق على التحليل المجهرى للصبغيات الملونة علم الوراثة الخلوية.

و يمكن لعلماء الوراثة الخلوية المدربين تبعاً لجودة تحضير الصبغي تحديد التشوهات بدقة تبلغ حوالي MB 3-4

(مليون زوج من الأسس)، ومع ذلك لا يمكن تحديد التشوهات التي تقل عن عتبة الدقة هذه باستخدام الوراثة الخلوية

التقليدية وتتطلب تقنيات جزيئية بديلة .

وعند فحص الصبغيات الطورية المكثفة تحت المجهر، يمكن تحديد بعض الميزات الرئيسية (الشكل ٤). تحتوي

جميع صبغيات الثدييات على قسيم مركزي والذي يبدو كخصر ضيق حيث تلتصق البروتينات هنا بفصل

الصبغيات أثناء انقسام الخلية. ويقع القسيم المركزي عند البشر بين ذراعي الصبغي ويسمى الذراع الأقصر الذراع

"p" (من petite) بينما يسمى الذراع الأطول "q" (من queue). تصنف الصبغيات البشرية بحسب موقع القسيم

المركزي بالنسبة للذراعين إلى: "متوسطة القسيم المركزي" و يكون القسيم المركزي بدرجة أو بأكثر في منتصف

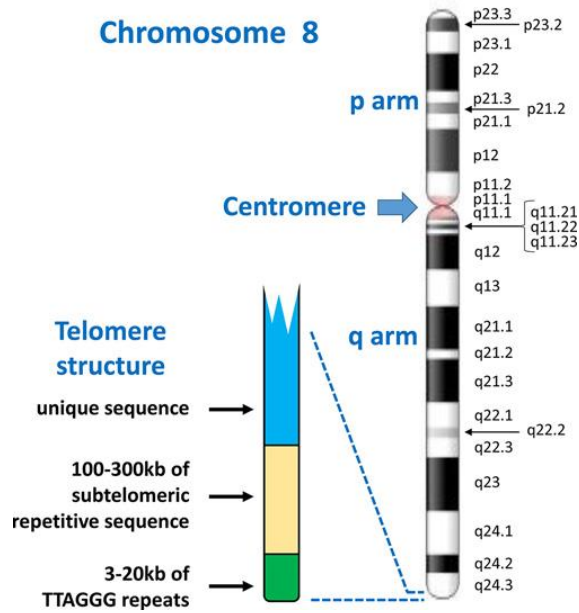
الصبغي و"قرب متوسطة القسيم المركزي" ، وإذ يكون القسيم المركزي منزاحاً إلى حد ما عن المركز أو "طرفي

القسيم المركزي" ، و يكون القسيم المركزي منزاحاً بشكل كبير عن المركز ويكون الذراع p قصير جداً.

وفي بعض الأنواع كالفئران يقع القسم المركزي في أحد طرفي الصبغي ويطلق عليه اسم طرفي القسم المركزي.

أما عند البشر، فتكون الصبغيات 1 , 3 , 16 , 19 , 20 متوسطة القسم المركزي والصبغيات 13 , 14 , 15 , 21 , 22 , Y طرفية القسم المركزي بينما تكون بقية الصبغيات قرب متوسطة القسم المركزي.

وفي حقيقيات النوى تسمى البنى الموجودة في نهايات كل صبغي خطي بالقسيمات الطرفية، وتتكون من 300-8000 تكرار لتسلسل TTAGGG ، الذي يشكل عروة في النهاية. تتمثل إحدى وظائف القسيمات الطرفية في حماية نهايات الصبغيات من أن يتم التعرف عليها على أنها "DNA تالف" وإصلاحها عن طريق الخطأ بواسطة آلية إصلاح الحمض النووي للخلية. كما أنها تعوض فقدان التسلسلات خلال كل جولة من التضاعف والذي يحدث نتيجة لما يسمى "مشكلة النسخ النهائي". في الخلايا التي لا تحوي على إنزيم التيلوميراز (الذي يرمم التيلوميرات أو القسيمات الطرفية الموجودة)، يتم فقدان قطعة قصيرة من التسلسل من النهاية " 5 للخييط المتضاعف حديثاً مع كل انقسام للخلية، ما قد يؤدي في النهاية إلى شيخوخة الخلية[1].



الشكل ٤: بنية الصبغي وتسميات الأشرطة :

يوضح هذا الرسم البياني للصبغي 8 الكامل الهيكل العام لجميع الصبغيات البشرية: ذراع قصيرة (p)

وطويلة (q) متصلة في القسم المركزي. يحتوي كل صبغي على طراز G-banding مميز مع شرح كل

نطاق مثل p22 أو q23. في الصبغيات الأقل كثيفاً يُنظر إلى المزيد من النطاقات على أنها كيانات

منفصلة بينما قد تندمج العصابات معاً في الصبغيات الأكثر كثيفاً (فمثلاً تظهر q21.1 , q21.2 ,

q21.3 كنطاق واحد [q21] في صبغي مكثفاً أكثر 8) . و الطريقة المعتمدة لتوضيح الموقع q21.1

هي (q-two-one-point-one) (وليس q-twenty-one-point-one).

و القسيمات الطرفية ذات البنية المشتركة موجودة في طرفي كل صبغي. يتكون كل قسيم طرفي من

مصفوفات من تكرارات TTAGGG متبوعة بقسيم طرفي فرعي ، و يتكون من متواليات متكررة يمكن أن

تكون متشابهة بين عدة قسيمات طرفية [1] .

الجدول ٢: اختلال الصيغة الصبغية القابل للحياة

اختلال الصيغة الصبغية	الاسم الشائع	معدل الحدوث بين المواليد	يمكن أن تشمل الأعراض
تثلث الصبغي 13	متلازمة باتو Patou syndrome	تقريباً 1:16000	إعاقة ذهنية شديدة، عيوب قلبية، تشوهات في الدماغ أو النخاع الشوكي، عيون صغيرة أو ناقصة التطور، ثلامة بالقزحية، أصابع زائدة في اليد أو القدم، شفة أرنب، انشقاق شراع الحنك، ضعف عضلي.
تثلث الصبغي 18	متلازمة إدوارد Edward syndrome	تقريباً 1:5000	تأخر النمو داخل الرحم، نقص وزن الولادة، عيوب قلبية، تباعد بين العينين، طية فوق المآق، صغر الرأس وتشوّهه، صغر الفك والفم، إعاقة ذهنية شديدة.
تثلث الصبغي 21	متلازمة داون Down syndrome	تقريباً 1:800	إعاقة ذهنية خفيفة إلى متوسطة، مظهر وجه مميز، عيوب قلبية، تشوهات في الجهاز الهضمي، قصور الغدة الدرقية، شق جفني مائل للأعلى، طية فوق المآق، بقع بروشليد في القزحية.
تثلث الصبغي X	متلازمة Triple X	تقريباً 1:1000	زيادة طول القامة، زيادة خطر صعوبات التعلم، تأخر تطور الكلام واللغة والمهارات الحركية، ضعف القوة العضلية، الصعوبات السلوكية والعاطفية، نوبات الاختلاج، التشوهات الكلوية.
47,XXY		تقريباً 1:1000	زيادة الطول، زيادة خطر إعاقات التعلم، تأخر تطور الكلام واللغة والمهارات الحركية وضعف القوة العضلية، رجفان اليد، نوبات اختلاج، الربو، الجنف، الصعوبات السلوكية والعاطفية.
47,XXY	متلازمة كلاينفيلتر Klinefelter syndrome	من 1:500 إلى 1:1000	صغر الخصيتين، انخفاض مستويات التستوستيرون، تأخر البلوغ وعدم اكتماله، تندي، قلة شعر الوجه والجسم، العقم، زيادة الطول، زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي، صعوبات التعلم، تأخر تطور الكلام واللغة.
48,XXXY		تقريباً 1:18000 إلى 1:40000	صغر حجم الخصيتين، انخفاض مستويات هرمون التستوستيرون، تأخر البلوغ وعدم اكتماله، تندي، قلة شعر الوجه والجسم، العقم، زيادة الطول، الرجفان، مشاكل الأسنان، أمراض الأوعية الدموية المحيطية، خثار وريدي عميق، الربو، داء السكري من النمط II، نوبات اختلاج، عيوب قلبية، تأخر تطور الكلام واللغة وصعوبات التعلم.
45,X	متلازمة تورنر Turner syndrome	تقريباً 1:2500	قصر القامة، فقدان وظيفة المبيض المبكرة، العقم، عدم البلوغ، الرقبة المجنحة، طية فوق المآق الإنسي، إبطاق، حوّل، تشوهات كلوية، عيوب قلبية.

تم تقديم الأسماء الشائعة، عند توفرها، جنباً إلى جنب مع معدلات الإصابة المقدرة والأعراض المرتبطة كثيراً بالحالة [1].

الجدول ٣ : بعض متلازمات الحذف والتضاعف الدقيق				
المتلازمة	موقع الصبغيات والجينات الرئيسية (إذا تم تحديدها)	الحجم النمذجي للحذف/التضاعف	معدل الحدوث بين المواليد الأحياء	السمات المظهرية النموذجية (ليست حصرية، ولا تظهر كل هذه السمات في جميع الحالات).
متلازمة دي جورج Di George syndrome	22q11.2 COMT, TBX1	حذف 3 Mb (90% من الحالات)	4000/1	عيوب قلبية، انشقاق شراع الحنك، تأخر النمو، صعوبة في التعلم، شق جفني قصير .
متلازمة ويليامز Williams syndrome	7q11.3 CLIP2, ELN, GTF2I, GTF2IRD1, LIMK1	حذف 1,5-1,8 Mb	7500/1 إلى 10000/1	تضيق الأبهر فوق الصمامي، مشاكل المفاصل والجلد المترهل، إعاقة ذهنية خفيفة إلى متوسطة، مظهر مميز للوجه ، شق جفني قصير، طية فوق المآق، حَوْل
متلازمة سميث ماجينيس Smith-Magenis syndrome	17p11.2 RAI1	حذف ما يقرب من 3,6 Mb	15000/1 إلى 25000/1	إعاقة ذهنية خفيفة إلى متوسطة، اضطرابات النوم، مشاكل سلوكية
متلازمة مواء القطعة Cri-du-chat syndrome	5p15.2 CTNND2	حذف ما يقرب من 40-5 Mb	15000/1 إلى 50000/1	بكاء يشبه صوت القطعة، صغر الرأس، تخلف عقلي ، تباعد بين العينين ، طية فوق المآق ، شق جفني مائل للأسفل ، حَوْل .
متلازمة وولف هيرشورن Wolf-Hirschhorn syndrome	4p16.3 NSD2, LETM1, MSX1	حذف حوالي 5-18 Mb	50000/1	مظهر وجه "خوذة المحارب اليوناني" المميز، تأخر النمو ، تشوهات بولية تناسلية، تباعد بين العينين، تقوس الحاجبين، طية فوق المآق، إطرار، ساد ، حَوْل .
متلازمة بوتوكي - لوبسكي Potocki-Lupski syndrome	17p11.2 RAI1	تضاعف 3,6 Mb تقريبًا	25000/1	تأخر في النمو ، تخلف عقلي خفيف إلى متوسط ، مشاكل سلوكية.
متلازمة عين القط Cat eye Syndrome	22q11 ADA2, CECR2	تضاعف ثنائي أو ثلاثي ل 2-5 Mb	50000/1 إلى 150000/1	تنقرات جلدية أمام الأذن، ثلامة في العين، شق جفني مائل للأسفل ، طية فوق المآق ، رتق شرح مع ناسور، تشوهات قلبية وكلى .
تم تحديد جينات معينة على أنها مرتبطة بسمات معينة من المتلازمة، لكن هذا لا يستبعد دورًا للجينات الإضافية في المنطقة. وغالباً ما يختلف مدى عمليات الحذف /الازدواج بين المرضى، ولكن بشكل عام ترتبط الاختلالات الأكبر حجمًا بزيادة حدة الأعراض.[1]				

٤. طرق الوراثة :

يمكن التعرف على الأمراض المندلية من خلال أنماط الوراثة المميزة لها في أشجار العائلة أو النسب. ويمكن أن تكشف شجرة النسب أيضاً ما إذا كان الموضع المعني موجوداً على صبغي جسدي أو صبغي جنسي، وما إذا كان المتغير الجيني سائداً أم متنحياً. وفهم المتغيرات السائدة والمتنحية من المهم أن نتذكر أن كل خلية بشرية ثنائية الصيغة تحمل نسختين (تسمى الأليلات) من كل جين وراثي: أحدهما موروث من الأم، والآخر من الأب. ولا تكون هذه الأليلات متطابقة في كثير من الأحيان. يكون الشخص الذي يحمل نسختين متطابقتين من نفس الأليل على كلا الجسيمين الصبغيين متماثل الزيجوت لهذا الأليل. في حين أن الشخص الذي يحمل أليلين مختلفين يكون متغاير الزيجوت للموضع. والأليل السائد هو الذي يؤدي إلى نمط ظاهري معين (مثل مرض وراثي) بغض النظر عما إذا كان الأليل الثاني "طبيعي" أم لا. هذا لأن الأليل الثاني "الطبيعي" لا يمكن أن يعوض عن تأثير الأليل السائد. ومن ناحية أخرى، لا يؤدي الأليل المتنحي إلى نمط ظاهري بمفرده، وهنا يكون الأليل "الطبيعي" كافياً أو يمكنه التعويض. أما إذا ورث شخص أليلات متنحية طافرة لجين من كلا الوالدين، فسيظهر النمط الظاهري المقابل، لأنه لا يوجد أليل "طبيعي" موجود للتعويض[1]. وبالتالي يمكن التمييز بين خمسة أنواع متميزة من أنماط الوراثة المندلية :

١,٤ الوراثة الجسدية السائدة :

هي التي يكون فيها جين واحد في حال متغاير الزيجوت كافياً لكي يسبب النمط الظاهري .

من ميزات الوراثة الصغية الجسدية السائدة : (الشكل ٥)

١- الانتقال عمودي، إذ يوجد أفراد مصابون في كل جيل.

٢- لدى أي طفل من والد مصاب اختطار 50% لوراثة الاضطراب.

٣- لا ينقل أفراد العائلة الأسوياء نمطياً ظاهرياً الحالة لنسلهم.

٤- يصاب الذكور والإناث بشكل متساوي.

٥- تنتج نسبة مهمة من الحالات عن طفرة جديدة.

- أمثلة عليها : غياب القرنية ، التكتس البقعي الشبكي (Best disease) ، التهاب الشبكية الصباغي

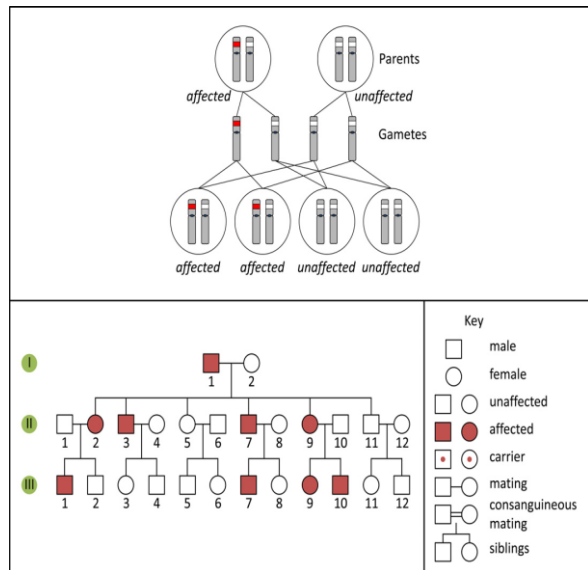
الشكل ٥. الوراثة الجسدية السائدة وشجرة النسب :

A. نمط وراثي لمتغير جسمي سائد (أحمر). يتم

عرض الكروموسومات ذات الصلة فقط.

B. شجرة نسب عائلة مع حالة وراثة جسدية سائدة .

C. مفتاح لرموز شجرة النسب [1]



٢,٤ الوراثة الجسدية المتنحية :

هي التي تكون فيها نسختا الجين الطافر في حالة زيجوت متماثلة الألائل ضرورية، لكي تسبب النمط الظاهري. و يتطلب ذلك أن يكون كلا والدي الفرد المصاب حاملين متغايري الزيجوت بالنسبة للجين [2].

من ميزات الوراثة الصبغية الجسدية المتنحية : (الشكل ٦)

١- غالباً ما يكون الأفراد المصابون مولودين في جيل واحد فقط من العائلة (تملك الاضطرابات الجسدية

المتنحية طرازاً أفقياً في شجرة النسب).

٢- اختطار الرجعة بالنسبة إلى الأشقاء هو 25 % .

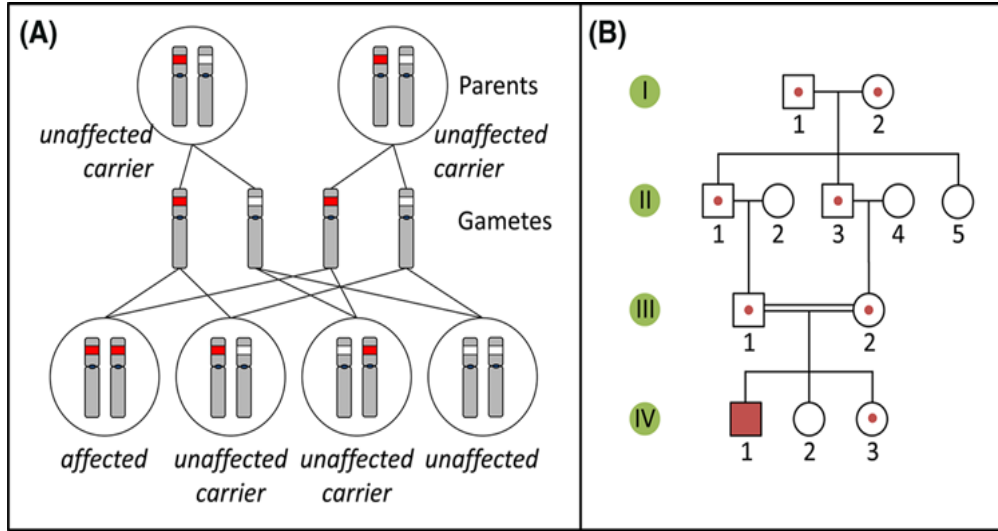
٣- يصاب الذكور والإناث بشكل متساوي.

٤- يكون جميع أطفال الشخص المصاب (ذي زيجوت متماثلة الألائل) متغايري الزيجوت [2].

٥- يكون والدا الطفل المصاب حاملين متغايري الزيجوت عديمي الأعراض بالنسبة للجين.

- أمثلة عليها : التهاب الشبكية الصباغي ، (Usher Syndrome) ، (Stargardt disease) ،

(Bardet – Biedl Syndrome) [1].



الشكل ٦. الوراثة الجسدية المتنحية وشجرة النسب :

A. نمط وراثي لمتغير وراثي متنحي (أحمر). ويتم عرض الكروموسومات ذات الصلة فقط.

B. شجرة نسب عائلة مع حالة وراثة جسدية متنحية [1]

٣,٤ الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي X:

من ميزات الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي X : (الشكل ٧)

١- إصابة الذكور أكثر من الإناث.

٢- الحاملات الإناث متغايرات الزيجوت هن عادة غير مصابات.

٣- ينتقل الجين من رجل مصاب إلى كل بناته، ويملك أيّاً من أبناء بناته فرصة 50 % لوراثة الجين.

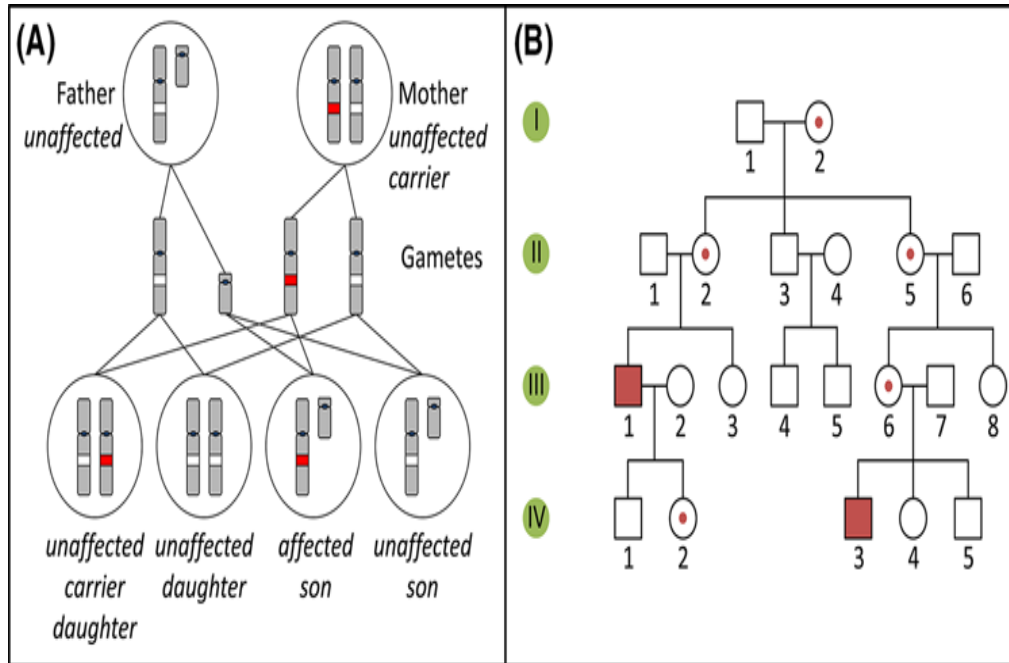
٤- لا ينتقل الجين أبداً من الأب لابنه.

٥- قد ينتقل الجين عبر سلسلة من الإناث الحاملات. و في تلك الحالة يكون جميع الذكور المصابين ذوي

قربى من خلال الإناث الحاملات.

٦- تكون نسبة كبيرة من الحالات الفردية تالية لطفرات جينية جديدة.

- أمثلة عليها : (Norrie disease)، انفصال الشبكية الوراثي ، عمى الألوان[2].



الشكل ٧. الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي X و شجرة النسب :

A: نمط وراثي لمتغير متنحي مرتبط بالصبغي X (أحمر). ويتم عرض الكروموسومات ذات الصلة فقط.

B : شجرة نسب عائلة مع حالة وراثة متنحية مرتبطة بالصبغي X. [1] .

٤,٤ الوراثة السائدة المرتبطة بالصبغي X:

من ميزات الوراثة السائدة المرتبطة بالصبغي X :

- ١- يصاب بالحالة جميع بنات الرجل المصاب دون أي ابن.
- ٢- لدى نسل الإناث المصابات سواء الإناث أو الذكور اختطار 50 % لوراثة الحالة.
- ٣- في الحالات السائدة المرتبطة بالصبغي X النادرة تكون الإناث المصابات حوالي ضعف الذكور المصابين لكن لدى الإناث المصابات، وبشكل نموذجي مظاهر أخف في النمط الظاهري.
- مثال عليها : سلس الصباغ[2].

٥,٤ الوراثة المرتبطة بالصبغي Y:

نظراً لأن الصبغي Y صغير جداً، ولا يحتوي إلا على عدد قليل نسبياً من الجينات، فإن اضطرابات الجين المفرد المرتبطة بالصبغي Y هي أكثر ندرة من الاضطرابات السائدة المرتبطة بالصبغي X. ونظراً لأن الكثير من الجينات على الصبغي Y موجودة في حالة تماثلة الزيجوت (باستثناء الجينات ذات المتجانسات على الصبغي X)، فإن التعريفات المتنحية والسائدة لا تنطبق؛ وبالتالي سيكون النمط الظاهري لمتغيرات الصبغي Y واضحاً. وبالتالي فإن الذكور المصابين لديهم آباء مصابون أيضاً، ما لم تكن الطفرة جديدة وسيتأثر جميع أبنائهم. ونظراً لأن بنات الذكور المصابين، سيرثون الصبغي X الطبيعي لوالدهم، وليس

الصبغي Y المصاب، فلن يتأثروا، ولن يتأثر نسلهم أيضًا. مثال على حالة مرتبطة بـ Y هو (عوز جينات

النطاف) ما يؤدي إلى مشاكل في الخصوبة عند الذكور، التي يمكن معالجتها من خلال طرق الإنجاب

المساعدة مثل الإخصاب في المختبر (IVF) [2].

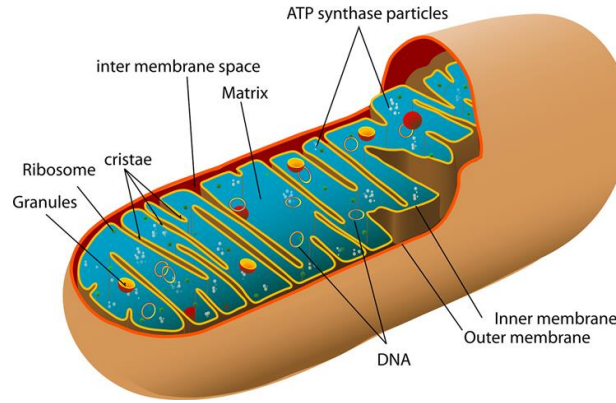
الجدول ٤: أمثلة عن الأمراض المندلية				
نمط الوراثة	المرض	الجين / المنطقة	طبيعة الطفرات	التواتر المقدر
جسدي سائد	نقص الغلوت 1 De Vivo disease	SLC2A1	تقلل الطفرات الوظيفية، أو تلغيها	نادر ، حوالي 1/90000
جسدي سائد	تكون العظم الناقص Osteogenesis Imperfecta	COL1A1 أو COL1A2 (90%)	عادة ما تكون الطفرات المغلطة التي تؤدي إلى بروتين (كولاجين) له بنية متغيرة.	100000 / 7-6
جسدي سائد	الودانة Achondroplasia	FGFR3	تفعيل الطفرات النقطية	من 1/15000 إلى 1/40000
جسدي متنح	بيلة الفينيل كيتون Phenylketonuria	PAH	العديد من الطفرات المختلفة، بما في ذلك الطفرات المغلوطة والتضفير	من 1/10000 إلى 1/15000
جسدي متنح	الداء الليفي الكيسي Cystic fibrosis	CFTR	أكثر من 2000 نوع مختلف معروف	2500/1 إلى 3500/1 في القوقازيين، أقل شيوعًا في المجموعات العرقية الأخرى
جسدي متنح	فقر الدم المنجلي Sickle-cell Anaemia	HBB	أنواع مختلفة من الطفرات المغلطة، وحذف الجينات.	70000/1 إلى 80000/1 في الولايات المتحدة، أكثر شيوعًا في البلدان الأخرى.

متنّج مرتّبط بالصبغي X	الناعور A Haemophilia A	F8	الطفرات المغلطة والهرائية	من 4000/1 إلى 5000/1 من الذكور.
متنّج مرتّبط بالصبغي X	الحثل العضلي لدوشين Duchenne muscular Dystrophy	DMD	عادة الحذف أو التكرار	3500/1 إلى 5000/1 (حثل دوشين وبيكر العضلي معًا)
سائد مرتّبط بالصبغي X	متلازمة الصبغي X الهش Fragile X syndrome	FMR1	تكرار ثلاثي النوكليوتيدات CGG	4000/1 (ذكور) ، 8000/1 (إناث)
سائد مرتّبط بالصبغي X	متلازمة ريت Rett syndrome	MECP2	طفرات مغلطة، تنظيم جيني غير طبيعي	8500/1 أنثى
سائد مرتّبط بالصبغي X	الرخذ ناقص فوسفات الدم المرتبط بالصبغي X X-linked hypophosphatemic Rickets	PHEX	حذف، إدخال، خطأ، هراء، طفرات الربط.	20000/1
مرتّبط بالصبغي Y	الفشل غير الانسدادي للحيوانات المنوية Nonobstructive spermatogenic Failure	USP9Y	عمليات الحذف الأكثر شيوعًا	من 2000/1 إلى 3000/1
عرضت الأمراض جنبًا إلى جنب مع أنماط وراثتها، والجين المصاب، وأنواع الطفرات الأكثر شيوعًا، ومعدلات الإصابة المقدرة. لاحظ أن بعض الأمراض مثل تكون العظم الناقص (التي يوجد منها عدة أنماط)، يمكن أن يكون سببها طفرات مرضية في عدد من الجينات المختلفة[1].				

٥. الاضطرابات المتقدرية :

١,٥ المتقدرات - البنية والوظيفة:

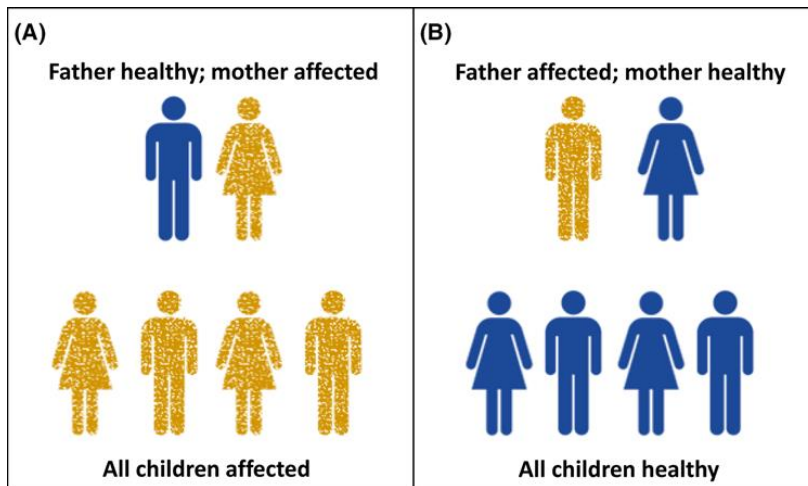
المتقدرات هي عضيات خلوية تحتوي على جينوم مستقل عن الجينوم النووي، ويعتقد أنها نشأت من علاقة تكافلية بين خلية بكتيرية بدائية وطيعة لخلية حقيقية النواة. المتقدرات هي "مخزن طاقة" الخلية، وهي مسؤولة عن توليد الطاقة على شكل ATP. بالإضافة إلى ذلك تعد هذه العضيات هياكل أساسية في التحكم في عملية موت الخلايا المبرمج. أي أن المتقدرات تجسد حياة الخلية وموتها. تشبه المتقدرة الكبسولة في البنية (الشكل ٨) مع غشائين خارجي وداخلي، وحيّز بين الغشائين. ينتشي الغشاء الداخلي على نفسه مكونًا أعراف تزيد من مساحة السطح الكلية، وتحتوي على سلسلة من المعقدات البروتينية وسلاسل النقل المشاركة في إنتاج ATP.



الشكل ٨. بنية المتقدرات:

للمتقدرات غشاءان ؛ ينطوي الغشاء الداخلي إلى سلسلة من الأعراف التي توجد عليها ناقلات الإلكترون، و ATP synthase ، المسؤولة عن توليد ATP. و تحتوي المتقدرة على نسخ متعددة من mtDNA الدائري [1].

- يعدّ جينوم الميتوكوندريا فريداً من عدة نواحٍ. حوالي 93% من mtDNA (المتقديري) هو مرمز مقارنة مع الجينوم النووي الذي 3% منه فقط مرمز. كما أن mtDNA خالٍ من الإنترونات والهيستونات . يخضع mtDNA لمعدل تطفر أعلى بمئة مرة من معدل الجينوم النووي، نظراً لأن أنظمة إصلاح الحمض النووي mtDNA أقل قوة (أكثر عرضة للخطأ) من أنظمة إصلاح DNA. ولأن البيئة الداخلية للعضية، تحتوي على جزيئات تفاعلية أكثر يمكنها إتلاف الحمض النووي (من منتجات سلسلة النقل التنفسي). الأهم من ذلك أن mtDNA يتم توريثه من الأم فقط - ستتقل الأنثى المتقدرات إلى جميع أطفالها، بينما لا ينقل الذكر عادةً أيًا من المتقدرات الخاصة به (الشكل ٩)[1].



[الشكل ٩](#). وراثة المتقدرات: في حالة حدوث طفرة في المتقدرات ، ستتقل الأم المصابة (A) الطفرة إلى جميع أطفالها

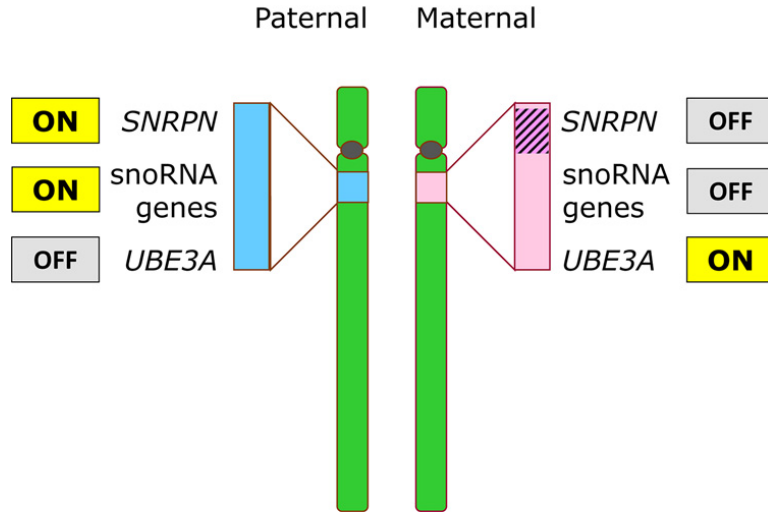
لأن المتقدرات موروثه من الأم. ومن ناحية أخرى، فإن الطفرات المتقدريّة الأبوية (B)، لن تنتقل إلى أطفاله[1].

٦. الختم الوالدي (الجيني) :

العديد من مناطق الجينوم البشري، التي تضم ما يقرب من 100 جين، تصبح غير نشطة عن طريق آليات التخلق المتوالي التي تعتمد على الوالد المنشأ. بالنسبة إلى بعض الجينات، يكون الأليل الأبوي فقط نشطاً بينما يتم إسكات نسخة الأم جينياً طوال حياة الفرد. بالنسبة للجينات الأخرى، فإن نسخة الأم هي النشطة والنسخة الأبوية التي يتم إسكاتها جينياً.

وما هو الغرض من البصمة؟ تؤدي البصمات الأبوية بشكل عام إلى أنماط التعبير الجيني المرتبطة بزيادة النمو، وتؤدي بصمات الأم إلى أنماط التعبير الجيني المرتبطة بنقص النمو . و بعض النظريات المتعلقة بأصل البصمة تتعلق بالتطور المشترك التكيفي. تستند النظريات الأخرى على الصراع المتعلق بإستراتيجيات النجاح الإنجابي. كما في الشكل (١٠)[1]

Chromosome 15



الشكل ١٠. البصمة على الصبغي 15: تخضع مجموعة من الجينات بالقرب من مركز الصبغي 15 (في الشريط

15q11.2) للختم بطريقة محددة من جنس الوالد (يشار إليها بالتظليل الأزرق والوردي): عدد من الجينات بما في ذلك

SNRPN ، والعديد من جينات snoRNA ، يتم التعبير عنه حصريًا من الصبغي 15 الأبوي. ويتم إسكاته على

الصبغي 15 من الأم. بينما يتم إسكات الجين UBE3A على النسخة الأبوية، وينشط على نسخة الأم. وبالتالي فإن فقدان

وظيفة هذه الجينات له عواقب مختلفة اعتمادًا على الأصل الأبوي، يؤدي فقدان UBE3A على صبغي الأم إلى متلازمة

أنجلمان (الجدول ٥) في حين أن فقدان UBE3A على صبغي الأب ، يكون من دون عواقب لأن الجين غير نشط على

أي حال على نسخة الأب. وتتضمن الآلية متيلة الحمض النووي لمنطقة SNRPN في صبغي الأم رقم ١٥ [1].

الجدول ٥: ملخص لاثنتين من اضطرابات الختم الوالدي : متلازمة أنجلمان ومتلازمة برادر ويلي		
متلازمة برادر ويلي Prader-willi syndrome	متلازمة أنجلمان Angelman syndrome	
إعاقة ذهنية خفيفة إلى متوسطة (معدل الذكاء عموماً في النطاق 60-70). الشهية النهمية تؤدي إلى السمنة المفرطة ، مشاكل سلوكية ، شق جفني مائل للأعلى ، عينان لوزيتان ، حسر بصر ، حَوَل .	إعاقة ذهنية متوسطة إلى شديدة (معدل الذكاء عموماً في المجال 25-54). حركات تشنجية تشبه الدمية ، رنح ، نقص تصبغ المشيمية والقزحية ، توضع منخفض للعينين ، اختلاجات .	السمات الرئيسية
تقريباً 1 لكل 15000	تقريباً 1 لكل 20000	معدل الحدوث
حذف 15q11.2 من الصبغي الأبوي (حوالي 70%). UPD من الام (حوالي 20%). عيب في الطبع (حوالي 5%).	حذف 15q11.2 من صبغي الأم (حوالي 70%). UPD الأب (حوالي 4%). عيب في الطبع (حوالي 8%). طفرة في UBE3A (حوالي 6%).	الخلل الوراثي الأساسي (لاحظ أنه في بعض الحالات ، لم يتم تحديد السبب الأساسي)
مجموعة جينات SNORD116 التي ترمز snoRNAs (قد تؤثر الجينات الأخرى في المنطقة المختومة أيضاً على النمط الظاهري).	UBE3A التي تشفر ubiquitin ligase	الجينات الرئيسية
[1]		

الفصل الثاني : الأمراض العينية الوراثية

١. مقدمة :

غالبًا ما يعمل طبيب الأطفال وطبيب العيون كفريق واحد لتحديد التشخيص لحساب جميع التشوهات الجسدية والتطورية التي قد تظهر عند الطفل. ومن المهم أن يقوم طبيب العيون بإجراء تقييم للرؤية وتشوهات العين المحتملة المرافقة عندما يكون هناك قلق بشأن نمو الطفل.

ويقدم فحص حديثي الولادة والقصة العائلية العينية معلومات مهمة لأطباء الأطفال. وقد يشير أي شنوذ تشريحي يراه طبيب الأطفال إلى مرض وراثي، والذي قد لا يؤثر فقط في رؤية الطفل وإنما على الصحة العامة للطفل. فعلى سبيل المثال، يمكن أن يشير الساد للغالاكتوزيميا. وعلى العكس من ذلك فإنه في حال وجود قصة لعيب وراثي في العين، يجب أن يخضع الطفل لتقييم شامل وفوري، فمثلاً قد توجد قصة عائلية للإصابة بالسلس الصباغي الذي يؤثر بشكل متنوع على شبكية العين لدى مختلف الأشخاص. فقد يكون لدى الأم رؤية طبيعية بينما يرث طفلها شكلاً من أشكال المرض الذي يسبب العمى إذا لم يتم الحصول على العلاج قبل انفصال الشبكية، وبالتالي يمكن لطبيب الأطفال المساعدة في منع فقدان التام للرؤية، إذا تمت إحالة الطفل المصاب بالسلس الصباغي على الفور لفحص الشبكية [3].

٢. الموجودات العينية في سياق بعض المتلازمات الوراثية :

يوجد العديد من المتلازمات وراثية التي تتوافق بتظاهرات عينية سيتم ذكرها في الجدول رقم (٦) :

الجدول ٦ : يمثل الموجودات العينية في سياق بعض المتلازمات الوراثية : [4]			
اسم المتلازمة	نمط الوراثة	الوصف العام	الموجودات العينية
١. فقد البروتين الشحمي بيتا من الدم : Abetalipoproteinemia	جسدي متح.	سوء امتصاص الشحوم والفيتامينات A,E في الأمعاء ، رشح مترقي ، اعتلال أعصاب محيطي، قصور قلب احتقاني ، ضخامة كبدية طحالية، إسهال دهني ، تراجع تطور روحي حركي ، كثرة خلايا الدم المشوكة .	تنكس الشبكية الصباغي، العشى الليلي ، الموجودات بتظير قعر العين يمكن أن تكون مشابهة لالتهاب الشبكية الصباغي أو التهاب الشبكية النقطي الأبيض
٢. متلازمة إيكاردي : Aicardi's Syndrome	سائدة مرتبطة بالصبغي X.	التشخيص يتطلب ثلاثة معايير أساسية : تشنج طفلي أو نشاط اختلاحي. غياب الجسم الثفني (عادة يترافق مع تشوهات دماغية أخرى) إصابة المشيمية والشبكية في العين	آفات اللطخة : الآفات تكون بيضاء صفراء منفصلة دائرية محددة بشكل جيد ، ثنائية الجانب.
٣. الحثل العظمي الوراثي لألبرايت : Albright Hereditary Osteodystrophy	جسدي سائد أو جسدي متنح أو مرتبط بالصبغي X	قصر قامة ، بدانة، تخلف عقلي، قصر أصابع مع قصر أسنان ، وجه مدور ، نقص كلس الدم ، قصور جارات درق كاذب .	ساد ، تخيم بالقرنية، تنكس بقعي ، رآة ، وذمة حليلة عصب بصري ، تباعد بين العينين، صغر المقلة .
٤. متلازمة أبيرت : Apert Syndrome	جسدي سائد .	انغلاق دروز باكر ، تبارز جبهة مع انخفاض جسر الأنف، تبارز فك سفلي ، تقبب شراع الحنك، انشقاق شراع حنك رخو (30%) تراكب أسنان ، كثرة أصابع ، بالإضافة إلى عيوب قلبية، صدرية، هضمية ، بولية تناسلية	جحوظ ، تباعد بين العينين ، شق جفني مائل للأسفل ، شدوذات في عضلات العين .
٥. رشح توسع الشعريات : Ataxia- Telangiectasia Syndrome	جسدي متح.	بدء سريع لرنح مخيخي مترق بعمر السنة إلى السننتين ، كنع رقصي ، رتة ، خلل التوتر العضلي ، عوز بالمناعة الخلوية مع نقص تصنع بالثيموس ، غياب أو نقص في مستويات IgG , IgA , IgE بالدم ، مستويات طبيعية أو مرتفعة من IgM في الدم ، التهاب جيوب منكرر ، زيادة خطر الإصابة بابيضاض الدم .	توسع الأوعية الشعرية في الملتحمة : يتطور لدى جميع المرضى ، تبدأ الإصابة العينية بعمر 3-7 سنوات . بالإضافة إلى : الحول ، الرأة

٦. متلازمة ألأجيل : Alagille syndrome	جسدي سائد.	- يجب على الأقل وجود 3 معايير من المعايير السريرية التالية : - ركودة صفراوية (91 %) ندرة طرق صفراوية داخل الكبد. - وجه مميز (95 %) : تبارز جبهة ، نقن مثلثي الشكل ، أنف طويل مع نهاية مستدقة . - قوس القرنية الخلفية. - فقرات نصفية (فقرة بشكل الفراشة) . -إصابة قلبية غالباً تضيق شريان رئوي (85 %)	- قوس القرنية الخلفية.
٧. متلازمة بيكويث فيد مان : Beckwith- Wiedemann Syndrome	جسدي سائد أو فرادي .	- ضخامة لسان ، عملقة ، قيلة سرية ، ضخامة شقية ، عسر تصنع اللب الكلوي ، امرار الدم عند حديثي الولادة ، نقص سكر الدم .	- جحوظ مع نقص تنسج نسبي تحت الحجاج ، وحمة شعرية خميرية اللون على الجبهة والأجفان.
٨. متلازمة كورنيليا دي لانج : Cornelia de Lange syndrome	فرادية.	تأخر تطور روحي حركي ، شعرانية ، صغر رأس ، جلد مرمري ، صغر وتشوه بشكل اليدين .	اقتران حاجبين ، حواجب كثيفة (98 %) أهداب طويلة (99 %) ، حسر بصر ، إبطاق ، رآرة .
٩. ترابط CHARGE : Association	فرادي.	اختصار CHARGE يشمل كل مما يلي : ثلامة في العين ، إصابة قلبية ، رتق منعرين ، تأخر نمو مع ، أو من دون إصابة عصبية مركزية ، إصابة بولية تناسلية ، تشوهات بالأذن مع أو بدون صمم. يتطلب التشخيص وجود 4 من أصل 6 معايير .	صغر مقلة ، وجود ثلامة في القرحية أو الشبكية أو المشيمية أو العصب البصري .
١٠. متوالية شفة الأرنب : Clef tLip Sequence	جسدي سائد ، معزول (80 %) عائلي (15 %) مع متلازمات (1 _ 5 %) .	شفة الأرنب غالباً ما تترافق مع انشقاق شراع الحنك ، تشوهات أخرى قد تصيب الأسنان ، مشاكل في النطق ، نقص سمع توصيلي، بسبب التهاب أذن وسطي متكرر .	قد يشاهد تباعد بين العينين خفيف .
١١. متلازمة كروزون : Crouzon syndrome	جسدي سائد.	تعظم دروز باكر ، الذكاء غالباً طبيعي ، نقص سمع توصيلي ، نقص تصنع منتصف الوجه ، تبارز نسبي بالفك السفلي ، أنف منقاري ، إصابة سنية ، إصابة العمود الفقري الرقبى.	جحوظ ، تباعد بين العينين ، التهاب قرنية تعرضي نتيجة الجحوظ ، إصابة عصب بصري (80 %) .

١٢. متلازمة واغر : WAGR Syndrome	طفرة في الصبغي 11	اختصار WAGR يشمل : ورم ويلمس ، انعدام قزحية ، تشوهات بولية تناسلية ، تخلف عقلي .	انعدام القزحية ، ساد خلقي ، نقص التنسج البقعي ، زرق ، إبطاق ، رَأْرَأَة
١٣. متلازمة إهلر دانلوس Ehlers- Danlos : Syndrome	جسدي سائد أو جسدي متنحٍ.	مجموعة متغايرة من أدواء النسيج الضام تشترك برخاوة المفاصل وزيادة مرونة الجلد ، تأخر شفاء الجروح ، هناك 10 أنماط منها .	طَيّة فوق المآق ، صلابة زرقاء ، حسر بصر ، قزنية مخروطية، زرق ، انتباز عدسة ، انفصال الشبكية. النمط الرابع : يتميز بوجه مع عيون كبيرة . النمط السادس : يتميز بهشاشة العين ، قد يحدث تمزق في القرنية والصلابة أو انفصال في الشبكية نتيجة رض بسيط .
١٤. فقر دم فانكوني : Fanconi Pancytopenia Syndrome	جسدي متنحٍ.	قلة الكريات الشامل في الدم، زيادة الأهبّة لابيضاض الدم ، قصر قامة ، زيادة التصبغات في الجسم (60 %) غياب كعبرة (50 %) ، تشوهات بولية تناسلية (30 %) ، تخلف عقلي (25 %) ، تشوهات هضمية (14 %) ، عيوب قلبية (13 %) ، صمم (11 %) ، تشوهات بالجهاز العصبي المركزي (8 %) .	تشاهد في 40 % من المرضى وتشمل: الإبطاق ، الحَوَل ، الرَأْرَأَة ، صغر المقلة .
١٥. (داء غانغليوزيدي 2) نمط I : داء تاي ساكس Tay-Sachs disease	جسدي متنحٍ.	نقص مقوية عضلية، لا مبالاة ، اختلاجات ، حساسية غير طبيعية للصوت ، تدهور عصبي تدريجي. هناك عوز في إنزيم هيكتوز أمينيداز أ ، مما يؤدي إلى تراكم جزيئات الغانغليوزيد داخل الخلايا وحدوث التسمم. (الغانغليوزيد هو جزيء يتكون من جلايكوسفينغوليبيد مع واحد أو أكثر من أحماض الساليك) .	بقعة الكرزة الحمراء علامة مميزة بعمر 6 أشهر ، تدهور الرؤية بعمر (12 _ 18) شهر .
١٦. (داء غانغليوزيدي 2) نمط II : داء ساند Sandhoff disease	جسدي متنحٍ.	معظم الأطفال المصابين يموتون بعمر (2 _ 12) سنة . المرض مشابه لداء تاي ساكس. هناك عوز في إنزيم هيكتوز أمينيداز ب .	تغيّم قزنية ، حَوَل ، تناقص حدة الرؤية ، بقعة الكرزة الحمراء .

١٧. متلازمة غولدينهار : Goldenhar Syndrome	جسدي سائد أو جسدي متح.	تشوهات تصيب جانب واحد من الوجه ، وعندما تكون ثنائية الجانب تكون غير متناظرة. التشوهات في الوجه تشمل : صغر نصف الوجه مع نقص تصنيع الفك العلوي وأحياناً الفك السفلي ، شلل عصب وجهي ، صغر صيوان الأذن ، تشوهات فقرية غالباً بالمنطقة الرقبية ، تشوهات قلبية ، تشوهات بولية تناسلية.	كيسة ظهارية فوق المقلة ، ثلامة على الجفن العلوي ، اللابؤرية ، حوّل ، حسر بصر .
١٨. متلازمة هولت أورام : Holt–Oram Syndrome	جسدي سائد.	تشوهات قلبية ، أشيعها الفتحة بين الأذنين الثانوية ASD ، الفتحة بين البطينين VSD ، طيف من تشوهات الطرف العلوي مثل : غياب الإبهام ، تشوهات الزند والكعبرة ، تشوهات فقرية ، الجنف الصدري ، الصدر القمعي.	تباعد بين العينين .
١٩. بيلة الهوموسيسنتين : Homocystinuria	جسدي متح.	تخلف عقلي (50 %) ، شعر أشقر ناعم متأثر جاف ، نقص تصبغ ، نحول ، أصابع عنكبوتية ، جنف حدابي ، تشوه بعظم القص ، زيادة مرونة أو تصلب مفاصل ، طول القامة طبيعي أو زائد سبب بيلة الهوموسيسنتين هو عيب في استقلاب الميثيونين.	خلع عدسة خلفي ثنائي الجانب (90 %) ، صلابة زرقاء ، كيسات وتغيرات صبغية في الشبكية المحيطية .
٢٠. متلازمة هورلر : Hurler Syndrome (أنواع عديدات السكاريد المخاطية نمط I)	جسدي متح.	فشل نمو ، تخلف عقلي ، استسقاء دماغي ، فتق سري ، فتق إربي ، ملامح وجه خشنة ، جذر أنف منخفض ، أنف مفلطح ، لسان عريض ، شعرانية ، صمم ، تشوهات هيكلية متعددة ، صلابة مفاصل ، قصور قلب ، ضخامة كبدية طحالية .	تغيّم قرنية ، تنكس شبكية صباغي ، وذمة حليلة عصب بصري ، جحوظ ، اقتران حاجبين ، حواجب كثيفة ، زرق ، جحوظ ، تباعد بين العينين .
٢١. متلازمة هنتر : Hunter Syndrome (أنواع عديدات السكاريد المخاطية نمط II)	متنح مرتبط بالصبغي X.	الموجودات السريرية في هنتر مشابهة لتلك الموجودة في هورلر ، ماعدا : غياب تغيّم القرنية والتطور البطيء للمرض .	اعتلال شبكية صباغي قد يؤدي إلى فقدان الرؤية ، وذمة حليلة عصب بصري ، زرق ، إطرار ، ضمور عصب بصري يمكن أن يشاهد .
٢٢. متلازمة جاركو ليفين : Jarcho–Levin Syndrome	جسدي متح.	قصر قامة ، قصر جذع ، قصر رقبة ، طول أطراف طبيعي ، تبارز قذال ، جبهة عريضة ، جذر أنف عريض ، قصص صدري صغير ، تشوهات في الأضلاع والفقرات ، تبارز بطن	شق جفني مائل للأعلى .

٢٣. متلازمة مارفان : Marfan Syndrome	جسدي سائد ، 25 % من الطفـرات جديدة .	تشوهات هيكلية ، جنف حدابي ، صدر قمعي ، قدم مسطحة ، أصابع عنكبوتية ، طول قامة على حساب القطعة العلوية ، أم دم بالأبهر الصاعد ، انسداد صمام تاجي ، مرونة مفاصل ، ريح صدرية عفوية	خلع جزئي للعدسة أمامي علوي (70 %) عادة ثنائي الجانب ، قرنية مسطحة ، نقص تصنع بالعضلة الهدبية .
٢٤. متلازمة ليوبارد : Leopard Syndrome	جسدي سائد.	تصبغات متعددة ، فشل نمو خفيف ، اعتلال عضلة قلبية ضخامي انسداد ، تضيق رئوي خفيف ، نقص سمع حسي عصبي خفيف إلى متوسط ، تبارز أننين ، خصى هاجرة .	تباعد بين العينين خفيف.
٢٥. داء فون ريكلنغهاوزن : Von-Recklinghausen Disease (الورام الليفي العصبي من النوع الأول) Neurofibromatosis Type 1	جسدي سائد.	يتم التشخيص بوجود اثنين أو أكثر من المعايير التالية: - 6 بقع قهوة بحليب أو أكثر ، تقيس على الأقل 0,5 cm بالقطر قبل البلوغ أو 1,5 cm بالقطر بعد البلوغ . - 2 أو أكثر من الأورام الليفية العصبية ، أو ورم ليفي عصبي ضفيري واحد. - نمشات إبطينية أو مغبنية. - 2 أو أكثر من الأورام العابية في القرنية (عقيدات ليش) - ورم دقيقي بالعصب البصري. - آفات عظمية مميزة مثل عسر تصنع العظم الوتدي ، أو ترقق قشر العظام الطويلة. - وجود قريب درجة أولى مصاب بالورم الليفي العصبي من النوع الأول .	عقيدات ليش في القرنية ، نادرأ ما تشاهد قبل عمر السننتين ، تشاهد (93 %) بعمر 5 سنوات ، (100 %) بعمر 20 سنة.
٢٦. الورام الليفي العصبي من النوع الثاني : Neurofibromatosis Type 2	جسدي سائد.	معايير التشخيص تتضمن: شوانوما (ورم شفاني) عصب دهليزي قوقعي ثنائي الجانب (85 %) ، أو وجود قريب درجة أولى مصاب بالورم الليفي العصبي من النوع الثاني مع: وجود آفات أحادية الجانب على العصب الثامن ، أو اثنين مما يأتي : (ورم ليفي عصبي ، سحاووم ، ورم دقيقي ، شوانوما ، ساد محفظة خلفية) في عمر مبكرة.	كثافات عدسية (69 _ 80 %) ، ساد تحت المحفظة الخلفية ، أورام عابية نجمية في الشبكية .

٢٧. متلازمة نونان : Noonan Syndrome	جسدي سائد.	رقبة مجنحة ، صدر قمعي أو حمامي ، تضيق صمام رئوي ، خصى هاجرة ، فشل نمو ، تخلف عقلي ، توضع منخفض للأذنين ، سوء إطباق أسنان أمامي ، تراجع فك سفلي .	طيّة فوق المآق ، إطباق ، تباعد بين العينين ، شق جفني مائل للأسفل ، حسر بصر ، قرنية مخروطية ، حؤل ، ررأة
٢٨. متلازمة تار : TAR Syndrome	جسدي سائد	نقص صفيحات دموية ، غياب كعبرة ثنائي الجانب ،نقص تصنع بالزند .	حؤل ، إطباق ، وحة مسطحة على الجبهة .
٢٩. متلازمة سيكل : Seckle Syndrome	جسدي متح.	قصر قامة ، تخلف عقلي ، انغلاق دروز باكر ، صغر الرأس ، صغر الفك السفلي ، تبارز أنف، توضع منخفض للأذنين .	شق جفني مائل للأسفل ، عيون كبيرة ، حؤل ، إطباق .
٣٠. متلازمة ستيرج ويبر : Sturge-Weber Syndrome	فرادي.	أورام عابية خلقية تصيب الجلد والعيون والجهاز العصبي المركزي. العلامة المميزة ل ستيرج ويبر: وحة النبيذ (96 %) من المرضى تكون مرئية منذ الولادة ، الإصابة عادة أحادية ويمكن أن تكون ثنائية. ورم وعائي سحائي خلقي. اختلاجات (85 %) ، تخلف عقلي (60 %)	وحة النبيذ ، أورام عابية في الشبكية والملتحمة والصلبة ، زرق (30 _ 70 %) غالباً أحادي الجانب وبنفس جهة وحة النبيذ ، صفائر وعائية بارزة متعرجة في الملتحمة والصلبة (70 %) .
٣١. متلازمة تريشر كولنز Treacher Collins Syndrome	جسدي سائد.	تطور شاذ في الأقواس البلعومية ، نقص تصنع شديد بالعظم الوجني والناثئ الوجني للعظم الصدغي ، غالباً هناك نقص تصنع بالفك العلوي ، صغر بالفك السفلي ، نقص سمع توصيلي ناتج عن تشوهات بالأذن الوسطى والخارجية ، شفة أرنب ، انشقاق شراع حنك ، عملاقة ، إصابة سنية ، التشوهات ثنائية الجانب ومتناظرة .	شتر جفن سفلي ، ثلامة على الثلث الوحشي من الجفن السفلي (75 %)
٣٢. ترابط فاتر : VATER Association	فرادي.	اختصار VATER يشير إلى : تشوهات فقرية ، رتق شرج ، ناسور مريئي رغامي ، تشوه بالكعبرة ، تشوهات بولية .	صغر مقلة .
٣٣. متلازمة واردينبيرغ : Waardenburg Syndrome	جسدي سائد.	ناصية بيضاء ، صمم حسي عصبي ثنائي الجانب (لا يشاهد بالنمط الرابع) ، جذر أنف عريض ، اقتران حاجبين ، التشوهات الشكلية في الوجه لا تشاهد في النمط (B II) شوك مشقوق ، قيلة سحائية قطنية عجزية. يوجد 5 أنماط من المرض : (نمط I ، نمط A II ، نمط B II ، نمط III نمط IV) .	تغاير لون القزحية ، زرق ، إطباق .

٣. الارتباطات المهمة سريريًا بين النمط الظاهري، و النمط الجيني

للأمراض العينية:

١,٣ الأجفان:

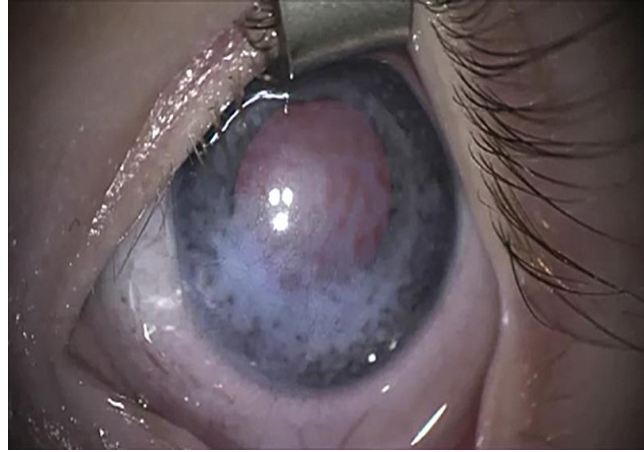
١,١,٣ متلازمة الوزمة اللمفية مزدوجة الاهداب:

تنتج هذه المتلازمة عن طفرات في جين FOXC2، ولها تباين كبير في التعبير [5]. والأهداب المزدوجة (نمو رموش إضافية تتراوح من بضعة رموش إضافية إلى مجموعة إضافية كاملة على كل من الجفن العلوي والسفلي)، هي السمة السريرية الأكثر شيوعًا، تليها الوزمة اللمفية التي تبدأ عادةً بسن البلوغ وليس عند الولادة (مرض ميلروي). وبالتالي يجب اختبار أي طفل لديه أهداب مزدوجة وراثيًا لنفي هذه الحالة

٢,٣ القرنية :

١,٢,٢ آفة القرنية وتثلث الصبغي ٨ الفسفيسائي:

تظهر آفات القرنية على شكل آفة بيضاء شبكية مسطحة تمتد عادة من الحوف إلى داخل القرنية؛ عادة ما تكون الأوعية الدموية الدقيقة موجودة والآفة غير مرتفعة (الشكل ١١) [6]. وهذه الآفة هي الأكثر شيوعًا في تثلث الصبغي 8 الفسفيسائي. و قد يبدو الطفل المصاب طبيعيًا، وبالتالي يجب أخذ الاختبار الوراثي في الحسبان.



الشكل ١١. هذه الآفة القرنية أحادية الجانب. هناك نمط شبكي مسطح مع أوعية دقيقة. يجب عند ملاحظتها استبعاد

تثالث الصبغي 8 الفسيفسائي.

٣,٣ القرنية :

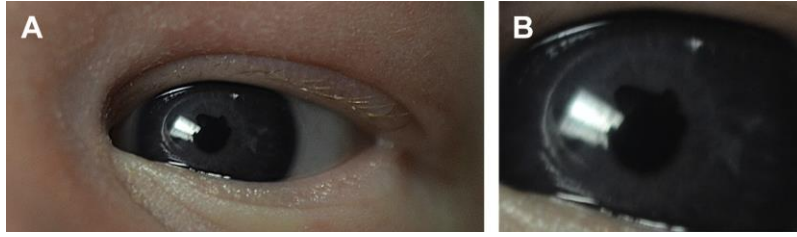
١,٣,٣ تشوهات القرنية و ACTA2:

الكيسات من ظهارة القرنية الصبغية على حافة الحدقة تسمى أيضًا ندف القرنية (الشكل ١٢). إذا كان والدا

المريض أو أشقاؤه يعانون من الحالة نفسها، أو كان لديهم قصة عائلية لأمراض قلبية أو وعائية. و يجب النظر

في تحليل ACTA2 [7]، بالإضافة إلى ذلك شوهة توسع حدقة خلقي مع بقاء الأغشية الحدقية مرتبطة بطفرات

.ACTA2



الشكل ١٢: يعاني هذا الطفل من الندف القرنية، والتي قد تبدو من مسافة بعيدة كحدقة غير منتظمة (A)، أما عن

قرب فيمكن مشاهدة كيسات ظهارة القرنية الصبغية عبر الحدقة (B). و يجب أن يجرى اختبار لطفرات ACTA2

عند وجود قصة عائلية لهذه التشوهات أو للمشاكل القلبية الوعائية[8].

٤,٣ العدسة :

تبين أن العلاقة بين النزف داخل الدماغ (في الرحم أو في الفترة ما حول الولادة) والساد الخلقي أو تشوهات

العدسة مرتبطة بطفرات في جين COL4A1. و يشفر هذا الجين السلسلة $\alpha 1$ من الكولاجين من النمط الرابع،

وهو مكون مهم في جميع الأغشية القاعدية تقريبًا، بما في ذلك الأغشية الوعائية والكبيبات الكلوية والبنى

العينية[9].

٥,٣ الجسم الزجاجي :

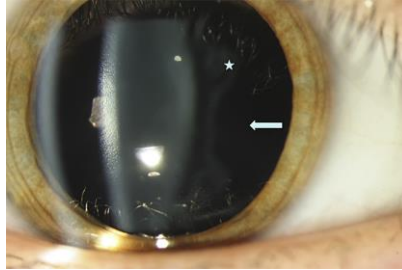
١,٥,٣ تشوهات الجسم الزجاجي ومتلازمة ستيلر:

متلازمة ستيلر هي اعتلال كولاجيني ناتج عن طفرات في COL2A1 و COL11A1. و تتكون متلازمة

ستيلر من انشقاق شراع الحنك، و اعتلال المفاصل، و حسر البصر، و انفصال الشبكية . و يظهر النمط

الظاهري الذي يصيب العين فقط في طفرات COL2A1. و يرى بعض العلماء أنه يجب فحص جميع

مرضى انشقاق شراع الحنك بحثاً عن شذوذات في الجسم الزجاجي (الشكل ١٣)[10].



الشكل ١٣. هذا المريض لديه متلازمة ستیکلر مثبتة وراثياً (COL2A1)؛ هذا هو الشذوذ الزجاجي من النوع الاول. عادةً

ما تعكس المنطقة خلف بنية الزجاجي الغشائية (النجمة البيضاء) بعض الضوء، لكنها هنا فارغة بصرياً (السهم الأبيض).

٦,٣ الشبكية:

١,٦,٣ كُمَنَة لِيبر الخلقية (Leber congenital amaurosis) :

يزداد عدد الطفرات الجينية المعروفة بتسببها في حدوث تشوه ليبر الخلقي (LCA)، مع زيادة قاعدة المعرفة.

لكن جينات LCA تشفر البروتينات المسؤولة عن مجموعة متنوعة من وظائف الشبكية، مثل النقل الضوئي

(GUCY2D ,AIPL1)، والتشكل العصوي/المخروطي (CRX ,CRB1)، وتنظيم دورة فيتامين A (LRAT ,

(RPE65 ,RDH12) واصطناع الغوانين (IMPDH1)، وبلعمة الأقسام الخارجية (MERTK)، وعمليات

النقل الهدبي داخل المستقبلات الضوئية (الجينات الهدبية: CEP290 ، LCA5 ، RPGRIP1 ، [11])

. TULP1

واقترح ارتباط النمط الظاهري والنمط الجيني من قبل Hanein وزملائه [12]، و بأنه يمكن تقسيم المرضى

إلى مجموعتين رئيسيتين؛ الأولى للمصابين برهاب الضوء والثانية للمصابين بالعشى الليلي.

٢,٦,٣ رهاب الضوء :

لوحظ عند المجموعة التي تشكو من رهاب الضوء وجود مد البصر دائماً، وشوهت إصابة كل من العصيّ

والمخاريط، مما أدى إلى التنكس المحيطي والمركزي المبكر للشبكية مع أصبغة بشكل الشويكات العظمية

في المحيط وضمور الشبكية، بما في ذلك منطقة اللطخة وترقق الأوعية وشحوب القرص البصري. و عندما

زاد مد البصر عن 7 كسيرات نقصت حدة البصر إلى عد الأصابع CF (Counting Fingers) أو

إدراك الضوء LP (Light perception). في هذه الحالات لم يكن المرض متقدماً وواسماً لطفرات

GUCY2D. أما عندما كان مد البصر أقل من 7 كسيرات كانت حدة البصر قابلة للتسجيل غالباً، وتراوح

من عد الأصابع إلى 400/20. و اقترحت هذه النتائج جنباً إلى جنب مع وجود القرنية المخروطية طفرات

في جينات AIPL1 أو RPGRIP1.

٣,٦,٣ العشى الليلي:

يوجد في المجموعة المصابة بالعشى الليلي (nyctalopia) نمطان سريريان فرعيان، أحدهما مع مد بصر

والثاني بدون مد بصر. وتكون في الحالة الأولى إصابة اللطخة المبكرة مشاهدة دائماً في تنظير قعر العين.

وبالتالي لوحظ عتمة مركزية في الساحة البصرية، وتتراوح حدة البصر من 200/20 إلى 100/20 في العقد الأول من العمر. وتشير هذه النتائج السريرية إلى حدوث طفرات في CRB1 أو CRX. وبينما يظهر في النمط الثاني اعتلال الشبكية الصباغي المحيطي المبكر في تنظير قعر العين، تُظهر الساحة البصرية انخفاضاً تدريجياً متمركزاً. وتكون حدة البصر أفضل بكثير من مجموعات المرضى الأخرى خاصة خلال النهار حيث تصل إلى قيم تتراوح من 200/20 إلى 100/20 ، أو أفضل خلال العقد الأول. ويشير هذا الشكل الأخف من LCA بقوة إلى حدوث طفرات في جينات RPE65 أو TULP1.

٧,٣ العصب البصري:

تحدث معظم اعتلالات العصب البصري الموروثة عن طفرات في DNA المتقدرات (اعتلال العصب البصري الوراثي ل ليبر (LHON)، أو الطفرات في الجين النووي OPA1 التي تسبب اعتلالاً عصيباً بصرياً جسيماً سائداً (ADOA) (نوع Kjer) (انظر الشكل ١٤). ويشفر OPA1 البروتينات المتقدرية ولكنه موجود في DNA النواة. تورث الطفرات في الحمض النووي المتقدري التي تسبب LHON من الأم، في حين تورث الطفرات في OPA1 بشكل سائد من الأم أو الأب. التعبير السريري متغاير للغاية في كلتا الحالتين بحيث يصعب التمييز بينهما، ما لم يتم توضيح نمط الوراثة بشجرة نسب دقيقة . وقد يستفيد مرضى LHON من تجنب بعض التعرضات البيئية (التدخين واستهلاك الكحول) التي قد تسبب تدهور المرض. علاوة على ذلك ونظرًا لأن كلا المرضين (LHON

و ADOA)، هما اختلال وظيفي في المتقدرات فقد ثبت أن الإيديينون، وهو مكمل لا يحتاج إلى وصفة طبية

يقلل من "الإجهاد" على المتقدرات، وله تأثير وقائي في كلا المرضين [13-15] .



الشكل ١٤. هذا الطفل لديه طفرة إيجابية OPA1؛ هذا هو ضمور العصب البصري الجسدي السائد.

لاحظ الضمور الصدغي إسفيني الشكل.

٨,٣ الزرق:

من المعروف أن الطفرات في 6 جينات (MYOC ، PITX2 ، FOXC1 ، PAX6 ، CYP1B1 ،

LTBP2) تسبب الزرق ذي البدء المبكر [16]. والطفرات في CYP1B1 ، LTBP2 هي الوحيدة التي

تسبب المرض المتأخر، في حين أن الباقي يسبب الزرق بطريقة سائدة. علاوة على ذلك، يمكن علاج

الأفراد الذين يعانون من الزرق المبكر الناجم عن الطفرات في ترميز MYOC للميوسلين في المستقبل

بموامل تقلل من آثار إجهاد الشبكة الإندوبلازمية، أو قد يكونوا مؤهلين للتجارب السريرية لاختبار الأدوية

الموضعية الجديدة [17].

٩,٣ اعتلالات الأهداب:

يوجد نوعان من الأهداب: أهداب داخل خلوية وأهداب متحركة. الأهداب داخل الخلوية هي عضيات حسية معقدة تشارك في التحكم في مجموعة متنوعة من مسارات الإشارات الخلوية. ويتم الحفاظ على هذه الأهداب بشكل كبير خلال التطور. تتلقى الأهداب مجموعة متنوعة من الإشارات خارج الخلوية والتي تنقلها وبالتالي تؤثر على التكاثر ، النمو العصبي ، الاستقطاب ، التمايز أو صيانة الأنسجة. نظراً لوجود الأهداب في جميع الخلايا، فإن الطفرات في الجينات التي ترمز مكونات الأهداب تؤثر في العديد من الأنسجة والأعضاء التي تكون وظائف معقد الهدب-القسم المركزي مهمة فيها . و الاعتلالات الهدبية هي مجموعة غير متجانسة وراثياً من الاضطرابات التي تسببها طفرات في الجينات التي تتوضع منتجاتها في معقد الهدب-القسم المركزي [19], [18]. ومن الأمثلة المهمة على اعتلال الأهداب ما يلي:

١,٩,٣ المتلازمة الكلوية الشبكية : (Retinal-renal syndrome)

(مثل متلازمة Senior-Loken):

وهي سحاف الكلية المقترن بحتلات الشبكية. ولا توجد الحتلات الشبكية في كل شكل من أشكال ضمور الكلية، ولكن تزداد الفرصة في حالة وجود طفرات في 5-nephrocystin (NPHP5). يتفاعل NPHP5 مع RPGR (الطفرات في هذا الجين يمكن أن تسبب التهاب الشبكية الصباغي المعزول المرتبط بالصبغي X). ويتوضع كلا الجينين في أهداب الخلايا الظهارية الكلوية ومستقبلات الشبكية الضوئية على التوالي (الشكل ١٥).



الشكل ١٥. هذا الطفل مصاب بحتل شبكي ذو بدء مبكر (العمر أقل من سنة) وجد أنه يعاني من سهاف وبوال

مرتبط بإصابة أنبوبية كلوية/ سُحاف كلوي بتقييم من قبل فريق من أطباء الكلى .

٢,٩,٣ متلازمة جوبيرت: (joubert syndrome)

تتكون من تأخر في النمو ورنح ناتج عن نقص تصنع في الدودة المخيخية مع ثلامة في الشبكية . و تتميز

هذه المتلازمة بنمط تنفس غير منتظم عند حديثي الولادة، تسبب الطفرات المتنحية في عمليات حذف

، ARL13B ، MKS3 ، AHI1 ، NPHP8/RPGRIP1L ، NPHP6/CEP290 ، NPHP3

، INPP5E ، TMEM216 ، NPHP1 متلازمة جوبيرت [19].

٣,٩,٣ متلازمة ميكل: (Meckel syndrome)

مرض وراثي جسدي متتحي يؤدي إلى الوفاة في فترة ما حول الولادة بسبب خلل تصنع وتشوه أعضاء متعددة.

ويتميز بالقليلة السحائية القذالية ، وصغر الرأس ، ونقص تصنع الرئة ،والكلية متعددة الكيسات، أو خلل التنسج

الكلوي ، وتوسع الطرق الصفراوية ، وتعدد الأصابع ،انقلاب أحشاء . تم وصف الطفرات في MKS1 ، ،

,TMEM216 , (NPHP8 \ RPGRIP1L) , (CEP290 \ NPHP6) ,NPHP3 MKS3
.CC2D2A

(Bardet-Biedl syndrome) : متلازمة بارديت بيدل: ٣,٩,٤

متلازمة بارديت بيدل هي اضطراب متعدد الأجهزة يتميز بتنكس الشبكية ، والداء الكلوي الكيسي، وتأخر النمو، والداء السكري، والبدانة، والعقم، وتعدد الأصابع. ويمكن أن تسبب الطفرات في 16 جيناً (BBS1 إلى BBS12 , MKS1 , (CEP290 / NPHP6) , SDCCAG8 , SEPT7 (سبطين 7) النمط الظاهري لمتلازمة بارديت بيدل[3].

- بعض جينات حثول الشبكية تعرف أيضاً بأنها جينات هندية مثل : RP1 , RPGR , RPGRIP1, لكن لا يبدو في الوقت الحالي أنها تؤثر على أجهزة الأعضاء الأخرى.

تعتمد شدة ومدى إصابة الأعضاء في الاعتلال الهندي على الآليات التالية:

- تسبب طفرات جينية معينة أنماطاً ظاهرية محددة. فمثلاً تؤدي عمليات الحذف المتماثلة للواقع لـ NPHP1 عادةً إلى الإصابة بشحاف الكلية، بينما تسبب طفرات Truncating لـ NPHP6/CEP290 نمطاً ظاهرياً من نمط ميكل وهو أكثر حدة.
- ونوع الطفرة يؤثر في النمط الظاهري. فمثلاً تتسبب طفرات Truncating لـ NPHP3 , NPHP6 , NPHP8 أو (MKS380 / NPHP11) في حدوث متلازمة ميكل، أما وجود طفرة واحدة قد يؤدي إلى شكل أخف من متلازمة جوبيرت.

- وتؤثر الجينات المعدلة على النمط الظاهري. فمثلاً عند المرضى الذين لديهم حذف NPHP1 متماثل الزيجوت (كلوي فقط)، يؤدي وجود طفرة إضافية متغايرة الزيجوت في NPHP6 أو NPHP8 إلى إصابة إضافية في العين أو المخيخ (ضمور الشبكية أو متلازمة جوبيرت).
- قلة الجينات (oligogenicity) تؤثر على النمط الظاهري. فمثلاً قد تكون متلازمة بارديت ببديل ناتجة عن تفاعل 2 أو أكثر من الجينات المتتحية مع طفرات متغايرة اللواقح (التي لن تؤدي إلى المرض بحد ذاتها، لأن الطفرات ليست متماثلة اللواقح).
- تشبه الأهداب المتحركة من الناحية الهيكلية الأهداب الأولية. وتسبب العيوب الوراثية لهذه الأهداب خلل حركية الأهداب البدئي مثل مرض كارتاجينر (Kartagener disease).

١٠,٣ مجموعة متلازمات (RASopathies) :

يشير مصطلح RASopathies إلى مجموعة مكونة من 5 متلازمات (نونان ، ليوبارد ، كوستيلو (Costello) ، المتلازمة القلبية الوجهية الجلدية (Cardiofaciocutaneous) ، ومتلازمة الورم الليفي العصبي) التي تسببها الطفرات في الجينات التي تشفر البروتينات المشاركة في إشارات مسار RAS / MAPK (ساركوما الفئران / بروتين كيناز المفعّل بالميتوجين). يلعب هذا المسار دوراً في تنظيم الخلايا ، تكاثرها ، تمايزها وهجرتها. ويمكن أن يؤدي تعطيل هذا المسار إلى خطر تشكل الأورام، ما زالت دراسة RASopathies في بداياتها [20].

٤. نظرة عامة على الاختبارات الجينية :

سوف نستعرض بعضاً من قدرات وفوائد وحدود الاختبارات الجينية الشائعة، التي يمكن استخدامها في تشخيص مختلف الحالات العينية .

١,٤ النمط النووي: (Karyotype)

التميط النووي هو الطريقة الوراثية الخلوية التقليدية المستخدمة لتقييم عدد الكروموسومات وشكلها. ويتم تقييم طاقم الصبغيات من خلال الفحص المجهرى. يتم وصف الحالات الشاذة وفقاً للنظام الدولي للتسميات الوراثية الخلوية البشرية (ISCN)، الذي تم تحديثه مؤخراً في عام 2013[5]. تقتصر دقة النمط النووي تحديداً على التغيرات المرئية، حيث يكون أصغر شذوذ يمكن اكتشافه حوالي 5 Mb (أزواج الأسس) لن تتم ملاحظة أي شذوذ أقل من هذا المستوى مما ينتج عنه نمط نووي طبيعى.

وعلاوة على ذلك قد لا يُظهر النمط النووي الفسيفساء وهي حالة يحمل فيها الفرد 2 أو أكثر من خطوط الخلايا المتميزة وراثياً. نظراً لأن نسبة خلايا الفسيفساء قد تختلف بين الأنسجة، فإن احتمالية اكتشاف الفسيفساء تزداد مع عدد الخلايا التي تم عدّها وربما عدد الأنسجة المأخوذة. وبالتالي يجب زيادة عدد الخلايا التي يجرى تقييمها في حالات الاشتباه بالفسيفساء من 5 كحد أدنى في النمط النووي التقليدي إلى 25، أو

50 خلية على الأقل [21] .

ومن المرجح أن يصادف طبيب العيون النمط النووي في حالات تحديد القصة العائلية لخلل في الكروموسوم أو الأفراد الذين يشتبه في وجود شذوذ كروموسوم معين لديهم بناءً على النمط الظاهري، أو حالات التشوهات الخلقية المتعددة التي لم تظهر متلازمة معينة بعد. باختصار يقتصر الاستخدام التشخيصي لتحليل الكروموسومات على متلازمات آحاد الصبغي والتثلث الصبغي والتبدلات المتوازنة وغير المتوازنة والحذف الدقيق والتضاعف الصغير.

٢,٤ التقنيات القائمة على المصفوفات الدقيقة:

(Microarray-Based Technologies)

المصفوفات الدقيقة هي اختبارات تستند إلى علم الوراثة الخلوية وتركز على اكتشاف اختلافات عدد النسخ في أليلات معينة عبر الجينوم. يُعرّف متغير رقم النسخ بأنه مقطع جينومي من 1000 أساس نيوكليوتيدي على الأقل تختلف في العدد عند مقارنتها بالجينومات المرجعية [22]

وتم لاحقاً مناقشة النوعين الرئيسيين من المصفوفات الدقيقة وهما مصفوفات التهجين الجيني المقارن (comparative genomic hybridization (CGH) والمصفوفات متعددة الأشكال للنيوكليوتيدات المفردة (single nucleotide polymorphism (SNP). تكشف مصفوفات التهجين الجيني المقارن تباين عدد النسخ باستخدام نوكلوتيدات قليلة (أجزاء صغيرة اصطناعية من الـ DNA) تتوافق مع مواقع صبغية محددة . وتشير الاختلافات في شدة التهجين بين عينة الحمض النووي للمريض وعينة الحمض النووي المرجعية إلى

وجود متغير رقم النسخ . ومصفوفات التهجين الجينومي المقارن قادرة فقط على اكتشاف التغيرات في عدد النسخ وخاصة أحاديات و تثلاث الصبغي وعمليات تبديل الكروموسومات غير المتوازنة والحذف الصغير والتضاعفات الدقيقة في المواقع الصبغية التي تغطيها مجسات قليلة النوكليوتيد. والجدير بالذكر أن مصفوفات CGH غير قادرة على اكتشاف تبدلات الكروموسوم المتوازنة والتي قد تكون واضحة في النمط النووي[23].

تستخدم المصفوفات متعددة الأشكال للنوكليوتيدات المفردة الواسمات متعددة الأشكال المعروفة في الجينوم البشري لاكتشاف التغيرات المتعلقة بعدد النسخ وغير المتعلقة به في الجينوم. وعلى غرار مصفوفات CGH يمكن لشدة التهجين لعينة المريض بالنسبة لمسابر الاختبار تحديد الكمية النسبية للحمض النووي الموجود لكل من SNPs الفردية. غالباً ما يتم دمج المصفوفات متعددة الأشكال للنوكليوتيدات المفردة مع تقنيات مصفوفة CGH ، ما يعزز العائد التشخيصي. وبالمقارنة مع التتميط النووي يمكن أن تكون دقة المصفوفات الدقيقة أقل من 100 كيلو قاعدة.

ويتم استخدام مصفوفات التهجين الجيني المقارن ومصفوفات SNP في سياق طب الأطفال للحالات التي تنطوي على تأخر في النمو أو إعاقة ذهنية أو تشوهات خلقية متعددة. وغالباً ما تكون المصفوفة الدقيقة اختباراً جينياً من الخط الأول، عندما لا يشير النمط الظاهري للمريض إلى متلازمة وراثية محددة [24].

٣,٤ دراسة التسلسل: (Sequencing)

دراسة لسلسلة الدنا عبارة عن تقنية تسمح بتقييم تسلسل جينات معينة ومقارنتها بتسلسل مرجعي. ويكشف التسلسل الطفرات التي تصيب نوكلئوتيد واحد أو مدى قصير من النيوكليوتيدات المتتالية. وبشكل أكثر تحديداً يتم اكتشاف طفرات الخطأ وانزياح الإطار والتضفير عن طريق التسلسل، وكذلك عمليات الإدراج والحذف الصغيرة.

ويعتمد مردود دراسة تسلسل الحمض النووي على عوامل متعددة. فأولاً: حساسية تسلسل الحمض النووي عالية ولكنها تعتمد في النهاية على مدى ملاءمة الاختبار للتظاهر السريري. وثانياً: قد تكون حالة معينة ناتجة عن واحد من عدة جينات وبعضها لم يتم التعرف عليه بعد على أنه له دور في الآلية الإيمراضية لبعض الأمراض. ويمكن فحص الجينات التي يعرف لها هذا الدور فقط ، ما يترك نسبة من الحالات دون سبب جزئي معروف. وثالثاً: قد تحد التسلسلات المتكررة داخل الجينات المختبرة من المناطق التي تم تقييمها أو تفسيرها. ويحدث هذا بسبب "الانزلاق" أثناء دراسة التسلسل، و لا يمكن للبوليميراز الارتباط بدقة بتسلسل القالب بسبب تكرار المنطقة. أخيراً تختلف المنهجيات بين المختبرات فيما يتعلق إذا كانت جميع الإكسونات المشفرة متسلسلة، وما إذا كانت المتواليات الداخلية متضمنة. علاوة على ذلك قد تؤثر الطفرات العكسية وغير العكسية من الجين المستهدف على التعبير الجيني، ولا يتم تقييمها بشكل روتيني من قبل المختبرات التجارية.

وفي طب العيون تكون دراسة التسلسل أكثر فائدة عندما يرتبط التشخيص السريري بطفرات في جين واحد أو عدة جينات. ومع توسع الأبحاث والتقنيات الجينية تزداد المعرفة حول الارتباط بين الجينات والأنماط الظاهرية وتقل تكلفة دراسة التسلسل، ما يجعل دراسات الجين الواحد أقل صلة ببعض التشخيصات.

ولمواجهة ذلك يمكن إجراء تسلسل الحمض النووي للعديد من الجينات في وقت واحد، كما هو الحال في

اللوحة الخاصة بحالة معينة أو في تسلسل الإكسوم.

وتستهدف اللوحات الخاصة بالحالة الجينات المعروفة المرتبطة بحالة عينية معينة بينما يغطي تسلسل

الإكسوم حوالي 95 ٪ من مناطق الترميز في الجينوم. ونظراً لتعقيدات تسلسل الإكسوم والكم الهائل من

المعلومات التي يمكن أن توفرها سواء كانت مرتبطة أو غير مرتبطة بأعراض الفرد فمن الحكمة إشراك

متخصص في علم الوراثة لهذا الاختبار [3].

٤,٤ دراسات الحذف/الازدواج : Deletion/Duplication studies

تستخدم دراسات الحذف/الازدواج مجموعة متنوعة من الأساليب لاكتشاف الاختلالات داخل جين معين.

وبشكل عام تكمل هذه الدراسات تسلسل الحمض النووي، من حيث أنها قادرة على اكتشاف عمليات الحذف

أو الازدواج التي قد يتم فقدانها من خلال التسلسل المباشر . و يعزى السبب في فقدانها بأن تسلسل الحمض

النووي قادر فقط على اكتشاف الاختلافات مقارنة بتسلسل معروف وليس لديه آلية للكشف عن رقم النسخ.

تبدأ دراسة تسلسل الحمض النووي بواسطة البادئات التي تهجن إلى الحمض النووي وتسمح للتفاعل بالمضي

قديماً. في حالة وجود حذف لأحد الأليلين، فإن البادئ قادر على التهجين للنسخة السليمة وإنشاء التسلسل. ولذلك

لا يزال الاختبار يحتوي على مخرجات وغياب أليل واحد لا يتم اكتشافه . وفي حال وجود تضاعف يكون البادئ

قادراً على التهجين لجميع نسخ الأليل، ما يسمح للتفاعل بالمضي قديماً بشكل طبيعي. نظراً لأن عمليات الحذف

والازدواجية للجينات الجزئية أو الكاملة قد تفسر الآلية الإمراضية في حالة ما ، فقد لا يتم اكتشاف هذه

الاختلافات عن طريق تسلسل الحمض النووي وقد لا يتحقق التشخيص الجزيئي للفرد بشكل كامل.

تختلف فائدة دراسات الحذف/الازدواج اعتمادًا على نسبة الحالات لمرض معين التي تُعزى إلى اختلافات رقم النسخ

على مستوى الجينات والطرق المخبرية المستخدمة. إحدى أكثر الطرق استخدامًا حالياً هي تضخيم المسبار المعتمد

على الربط المتعدد (MLPA) multiplex ligation-dependent probe amplification . يستخدم تضخيم المسبار

المعتمد على الربط المتعدد مسابر عبر تسلسل الحمض النووي المستهدف. عندما يكون تسلسل المسبار موجوداً في

عينة الاختبار يحدث تهجين وتضخيم المسبار نفسه. ثم يتم قياس كمية المسبار ويمكن تحديد المقدار النسبي

للتسلسلات المستهدفة. في حالة الحذف والازدواجية سيتم الكشف عن عدد متفاوت من المسابر على التوالي.

اعتمادًا على حجم الجين يمكن لـ MLPA تقييم التغيرات على رقم النسخ على مستوى الإكسون.

يجب على الأطباء النظر في دراسات الحذف/الازدواج عند وجود اشتباه سريري كبير بمرض وراثي وكان

تسلسل الحمض النووي طبيعياً. طرق التسلسل الحديثة "تقرأ" التسلسل مثل كتاب وتعرف ما إذا كان "منطقيًا"

؛ إذا كانت الجملة بأكملها مفقودة أثناء "قراءة" الكتاب فقد لا يدرك المرء أن أي شيء كان خطأ طالما أن

الجملة السابقة والجملة التالية لا تزال "تتدفق".

دراسات الحذف/الازدواج ليست ذات صلة للرجال الذين يعانون من حالات مرتبطة بالصبغي X لأن

البادئات المستخدمة في تسلسل الحمض النووي ستفشل في التهجين إلى تسلسل محذوف ولا يوجد كروموسوم

X ثانٍ لإخفاء الاضطراب[3].

٥. الخلاصة:

على الرغم من أن الاضطرابات الوراثية الفردية نادرة، فإنها عندما تؤخذ كمجموعة كاملة تكون مسؤولة عن نسبة مهمة من المرض والعجز عند الأطفال، لضمان حصول المرضى على التشخيص الدقيق، والعلاج المناسب يجب أن يتحرى أطباء الأطفال الأعراض والعلامات المرافقة لكل تشوّه، و إجراء استشارة عينية واستشارة أخصائي الوراثة لوضع التشخيص، وإمكانية إجراء الاختبارات الوراثية المناسبة في مراكز وراثية متخصصة لذلك [3].

الجزء الثاني: الإطار العملي

خلفية البحث وأهميته :

تشمل الإصابات العينية ثلث الأمراض الوراثية، و قد تظهر أمراض العين الوراثية معزولة، أو كجزء من متلازمة جهازية، قد تؤثر بعض الحالات على حدة البصر أو شكل العين، وهناك بعض الحالات التي يتم كشفها بشكل عرضي عند الفحص الروتيني للعين دون أي شكاية من المريض وحتى الآن لا زال عدد كبير من الأطفال المصابين بتشوهات متعددة يراجع مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق وغيرها من المراكز الصحية الأخرى للتدبير ، من دون تسليط الضوء على الاضطرابات العينية المرافقة للمتلازمات الوراثية لديهم

الهدف من الدراسة :

- تقصي الإصابات العينية لدى الأطفال وعلاقتها بالأمراض الوراثية، بهدف معرفة نسبة الحدوث والمساعدة بالتشخيص المبكر، والعلاج الدقيق للتقليل من نسبة المراضة والوفيات
- تجنب مضاعفات الرؤية لدى الأطفال، والمساعدة في تشخيص أفراد العائلة، الذين قد تكون لديهم إصابة عينية أو استعداد للإصابة .

عينة الدراسة :

شملت الدراسة جميع الأطفال الذين تراوح أعمارهم بين اليوم و (١٣ سنة للذكور ، ١٤ سنة للإناث)
المقبولين بمستشفى الأطفال الجامعي بدمشق بقصة تشوه خلقي أو أكثر من تشوه ، خلال الفترة الزمنية من

١ / ٦ / ٢٠٢٠ إلى ٣١ / ٥ / ٢٠٢١ م

معايير القبول : جميع الأطفال الذين تراوحت أعمارهم بين اليوم و (١٣ سنة للذكور ، ١٤ سنة للإناث) ،
وذلك بإجراء استشارة عينية لكل طفل لديه تشوه واحد أو أكثر من تشوه ، بغض النظر عن سبب قبوله في
المشفى .

معايير الاستبعاد : استبعدنا المرضى المراجعين لقسم الإسعاف والمرضى المقبولين في قسم الإقامة المؤقتة
لفترة قصيرة (٢٤-٤٨ ساعة) ، كما استبعدت أسوء الانكسار من الإصابات العينية لإمكانية إجراء دراسة
خاصة بها مستقبلاً .

مواد وطرائق الدراسة :

نمط الدراسة : حشدية راجعة .

مكان الدراسة : جميع أقسام مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق ما عدا قسمي الإسعاف والإقامة المؤقتة

مدة الدراسة : خلال الفترة الممتدة من ١ / ٦ / ٢٠٢٠ إلى ٣١ / ٥ / ٢٠٢١ م

طريقة العمل : بعد قبول المرضى المحققين لمعايير الاشتغال في البحث ، صممت استبانة لجمع البيانات

وفقاً لمتغيرات البحث المدروسة التي شملت :

العمر ، والجنس ، والمحافظة ، ودرجة القرابة بين الوالدين ، والإصابة العينية ، ووجود إصابة عينية أخرى ،

وتناظر الإصابة العينية ، ووجود إصابة عينية في العائلة ، التشخيص النهائي.

كما تم الوصول إلى التحليل الإحصائي المطلوب على مرحلتين الأولى مرحلة جمع البيانات والثانية مرحلة

المعالجة الإحصائية التي استخدم فيها برنامج Spss 26 لحساب المتغيرات العددية، والتكرارات للمتغيرات

الاسمية والفئوية، واستخدم اختبار كاي مربع Chi-squared لحساب بعض المتغيرات . وفي النهاية تم

استخلاص النتائج ومناقشتها .

النتائج :

قمنا في دراستنا التي تُركز على التظاهرات العينية في سياق المتلازمات الوراثية لدى الأطفال، وتمت دراسة

680 طفلاً من مختلف المُحافظات السورية.

١- توزيع عينة المرضى حسب العمر :

الجدول ١ : يوضح توزيع عينة المرضى حسب العمر			
		العدد	النسبة المئوية
العمر	أقل من شهر	233	34.3%
	1-6 أشهر	267	39.3%
	7-12 شهر	99	14.6%
	1-6 سنوات	61	9.0%
	أكبر من 6 سنوات	20	2.9%

وكان توزيع أعمار المرضى في العينة قيد الدراسة على الشكل، و كان هنالك 233 (34.3%) طفلاً، عمرهم

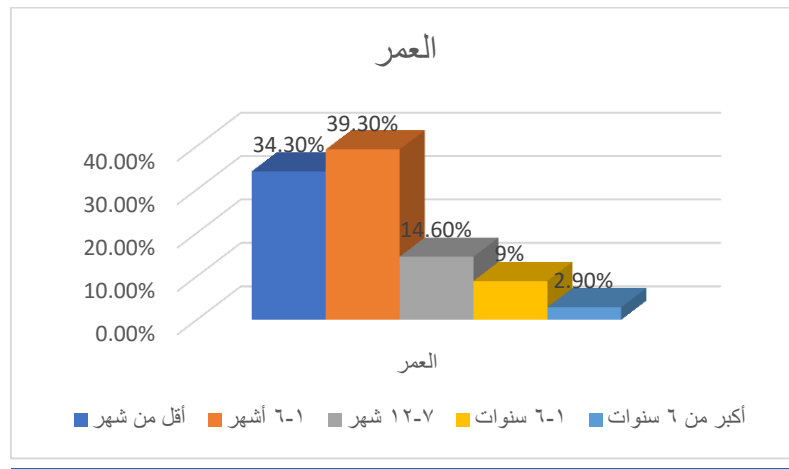
أقل من شهر، بينما كان هنالك 267 (39.3%) طفلاً، عمرهم بين الشهر والستة أشهر. وكان لدينا 99

(14.6%) طفلاً، عمرهم بين سبعة أشهر واثنين عشر شهراً. وكان لدينا 61 (9.0%) طفلاً، عمرهم

أكبر من سنة وحتى عمر السادسة، وأخيراً كان هنالك 20 (2.9%) طفلاً، عمرهم أكبر من ست سنوات ،

حسب الجدول ١، والشكل ١.

الشكل ١: يوضح توزيع عينة المرضى حسب العمر



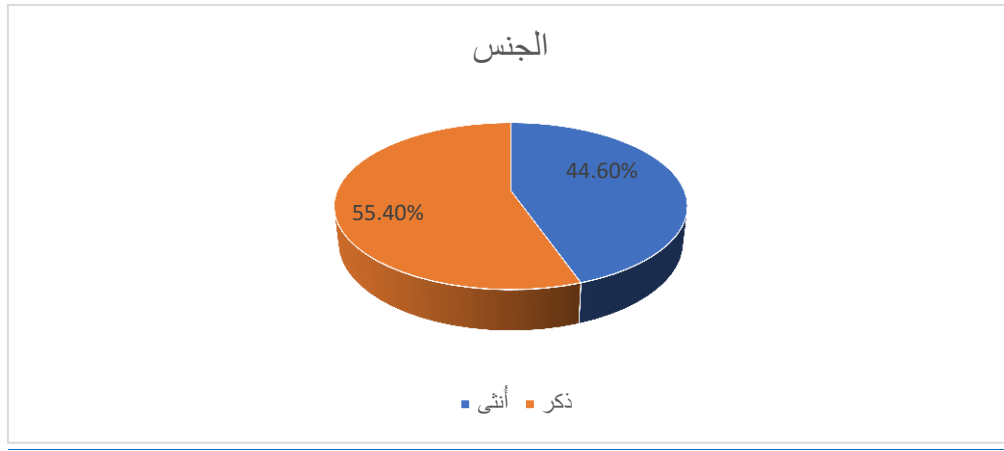
٢- توزيع عينة المرضى حسب الجنس :

الجدول ٢ : يوضح توزيع عينة المرضى حسب الجنس			
		العدد	النسبة المئوية
الجنس	أنثى	303	44.6%
	ذكر	377	55.4%

قمنا بدراسة جنس الأطفال قيد الدراسة، و كان هناك 303 (44.6%) من الأطفال إناثاً، بينما كان هناك

377 (55.4%) من الأطفال ذكوراً ، حسب الجدول ٢، والشكل ٢.

الشكل ٢: يوضح توزيع عينة المرضى حسب الجنس



٣- توزيع عينة المرضى حسب المحافظات السورية :

الجدول ٣ : يوضح توزيع عينة المرضى حسب المحافظات السورية			
		العدد	النسبة المئوية
المحافظة	دمشق	77	11.3%
	حلب	31	4.6%
	اللاذقية	22	3.2%
	ريف دمشق	175	25.7%
	إدلب	19	2.8%
	حمّاه	46	6.8%
	السويداء	22	3.2%
	القنيطرة	5	0.7%
	حمص	47	6.9%
	درعا	69	10.1%
	طرطوس	26	3.8%
	دير الزور	63	9.3%
	الرقّة	42	6.2%
	الحسكة	36	5.3%

ولقد جمعت العينة من مختلف المحافظات السورية، وكان هناك 77 (11.3%) من المرضى من محافظة

دمشق، 31 (4.6%) من محافظة حلب. وكان هناك 22 (3.2%) من محافظة اللاذقية، بينما كان

175 (25.7%) من المشاركين من محافظة ريف دمشق . وكان لدينا 19 (2.8%) من العينة من

محافظة إدلب، وكان 46 (6.8%) من المرضى من محافظة حماة، بينما كان هناك

22 (3.2%) من محافظة السويداء، 5 (0.7%) من محافظة القنيطرة، وكان هناك

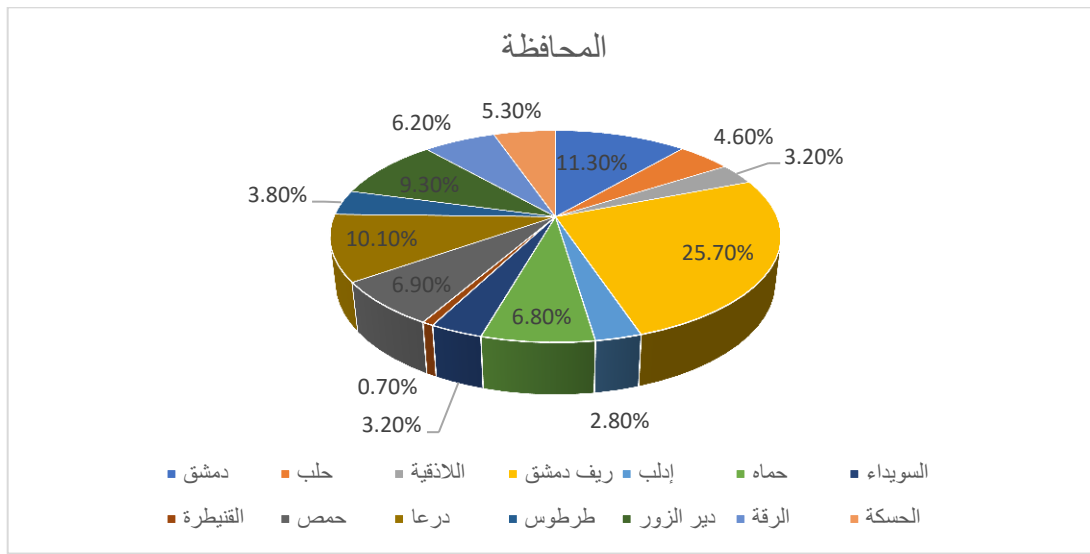
47 (6.9%) من المرضى من محافظة حمص. وكان هناك 69 (10.1%) من محافظة درعا. وكان

من بين المشاركين 26 (3.8%) من محافظة طرطوس، وكان 63 (9.3%) من محافظة دير الزور ،

وكان 42 (6.2%) من العينة من محافظة الرقة، وأخيراً 36 (5.3%) من عينة الدراسة من محافظة

الحسكة ، حسب الجدول ٣، والشكل ٣.

الشكل ٣: يوضح توزيع عينة المرضى حسب المحافظة



٤- توزيع عينة المرضى حسب درجة القرابة بين الوالدين :

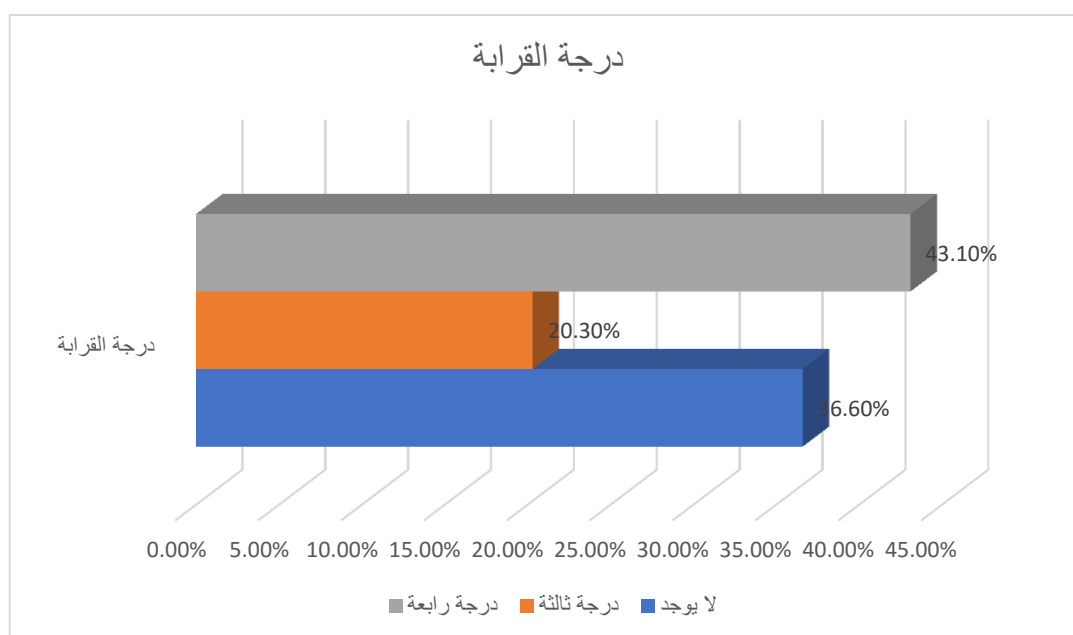
الجدول ٤ : يوضح توزيع عينة المرضى حسب درجة القرابة بين الوالدين			
		العدد	النسبة المئوية
درجة القرابة بين الوالدين	لا يوجد	249	36.6%
	درجة ثالثة	138	20.3%
	درجة رابعة	293	43.1%

درسنا أيضاً درجة القرابة بين والدي الطفل، و كان هناك 249 (36.6%) من المرضى، لا يوجد قرابة

بين الوالدين، بينما كان هناك 138 (20.3%) من المرضى لدى والديهم قرابة من الدرجة الثالثة. وكان

هناك 293 (43.1%) لدى والديهم قرابة من الدرجة الرابعة ، حسب الجدول ٤ ، والشكل ٤ .

الشكل ٤ : يوضح توزيع عينة المرضى حسب درجة القرابة بين الوالدين

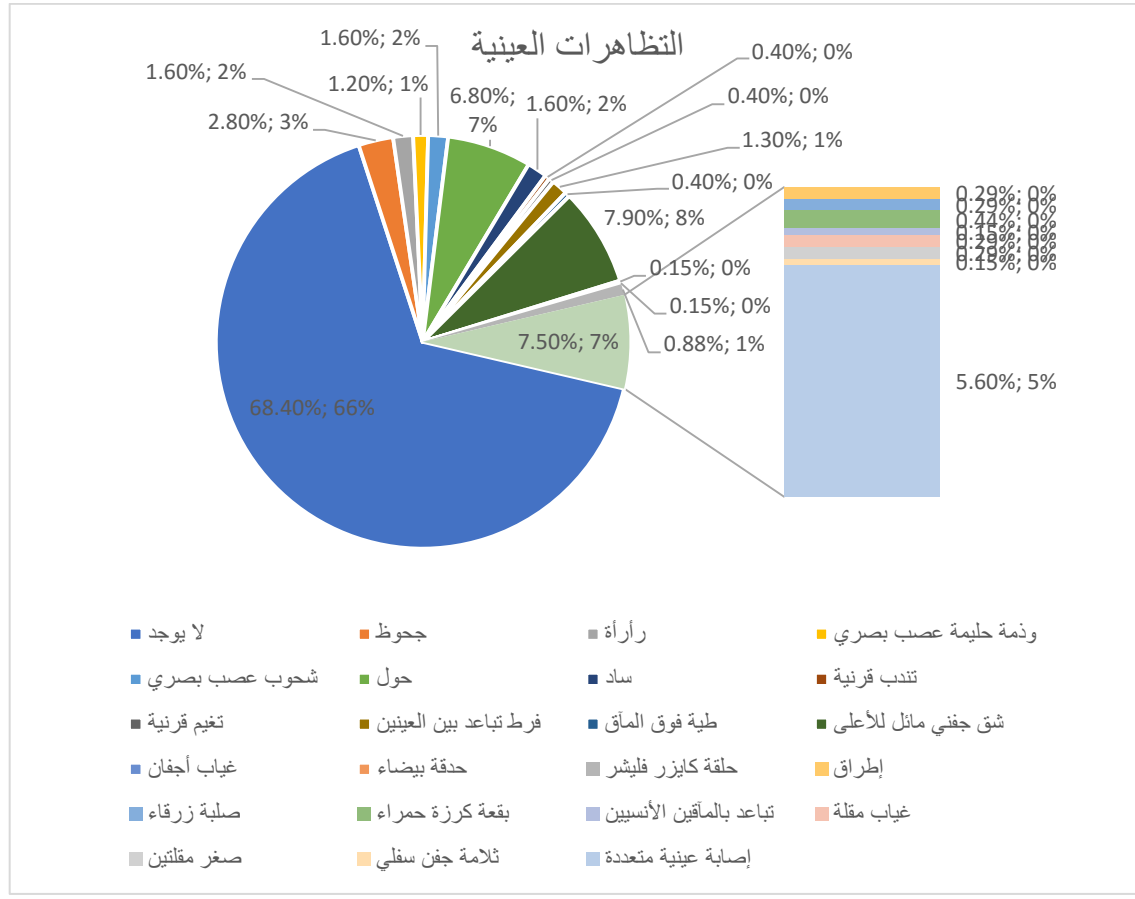


٥-توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية :

الجدول ٥ : يوضح توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية		
	النسبة المئوية	العدد
الإصابة العينية	68.4%	465
	31.6%	215
	2.8%	19
	1.6%	11
	1.2%	8
	1.6%	11
	6.8%	46
	1.6%	11
	0.4%	3
	0.4%	3
	1.3%	9
	0.4%	3
	7.9%	53
	0.15%	1
	0.15%	1
	0.88%	6
	0.29%	2
	0.29%	2
	0.44%	3
	0.15%	1
	0.29%	2
	0.29%	2
	0.15%	1
	2.5 %	17

وبالانتقال للتظاهرات العينية، كان هنالك 465 (68.4%) من العينة قيد الدراسة، لم تعانٍ من أي تظاهر عيني، بينما كان هناك 19 (2.8%) يعانون من جحوظ . وكان هناك 11 (1.6%) من المرضى يعانون من رؤية ، وكان لدى 8 (1.2%) وذمة في حليلة العصب البصري، 11 (1.6%) ، يعانون من شحوب في العصب البصري، بينما عانى 46 (6.8%) من المرضى من حوّل، 11 (1.6%) من ساد. بينما كان هناك 3 (0.4%) يعانون من تندب في القرنية ، وكذلك الأمر كان 3 (0.4%) يعانون من تغيم في القرنية ، وكان هناك فرط تباعد في العينين لدى 9 من المرضى (1.3%) ، بينما كان يعاني 3 (0.4%) من المرضى من طيّة فوق المآق ، وشوهد لدى 53 (7.9%) من المرضى شق جفني مائل للأعلى ،وعانى 3 (0.4%) من المرضى من بقعة كرزة حمراء ، وكان هناك حلقة كايزرفلشر لدى 6 (0.88%) من المرضى ، بينما كان هناك 2 (0.29%) يعانون من صلابة زرقاء، وكان 17 (2.5%) يعانون من تظاهرات عينية متعددة ، حسب الجدول ٥ ، والشكل ٥ .

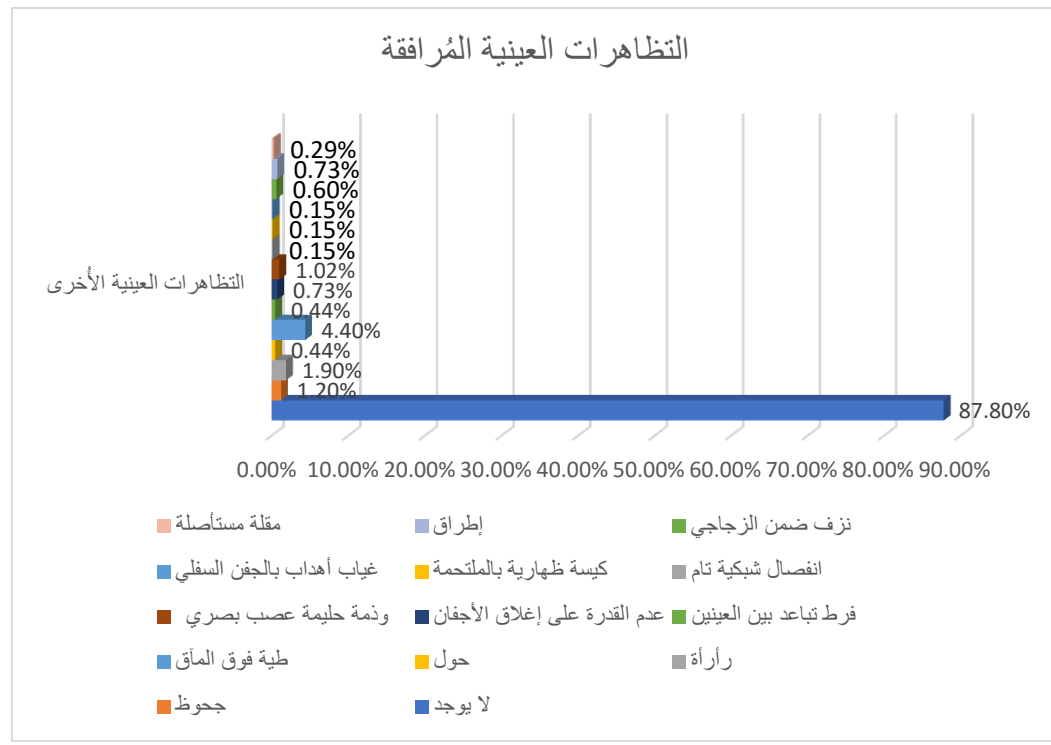
الشكل ٥: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية .



٦- توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية الأخرى المرافقة :

بدراسة التظاهرات العينية الأخرى (أي وجود أكثر من إصابة عينية) ، كان هناك 8 (1.2%) من المرضى ، يعانون من جحوظ ، و 13 (1.9%) يعانون من رَأْرَأَة، بينما كان 3 (0.44%) يعانون من حَوَل، 30 (4.4%) ، يعانون من طية فوق المَأَق ، و 3 (0.44%) يعانون من فرط تباعد بين العينين ، و 5 (0.73%) غير قادرين على إغلاق الأجفان، و 5 (0.73%) ، يعانون من إطرارق، و 4 (0.6%) ، يعانون من نزف ضمن الشبكية ، و 2 (0.29%) لديهم مقلة مستأصلة، بينما لم يكن يعاني 597 (87,8%) من المرضى من أي تظاهرات عينية مرافقة ، حسب الشكل ٦.

الشكل ٦: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية المرافقة.



٧- توزيع عينة المرضى حسب تناظر الإصابة العينية :

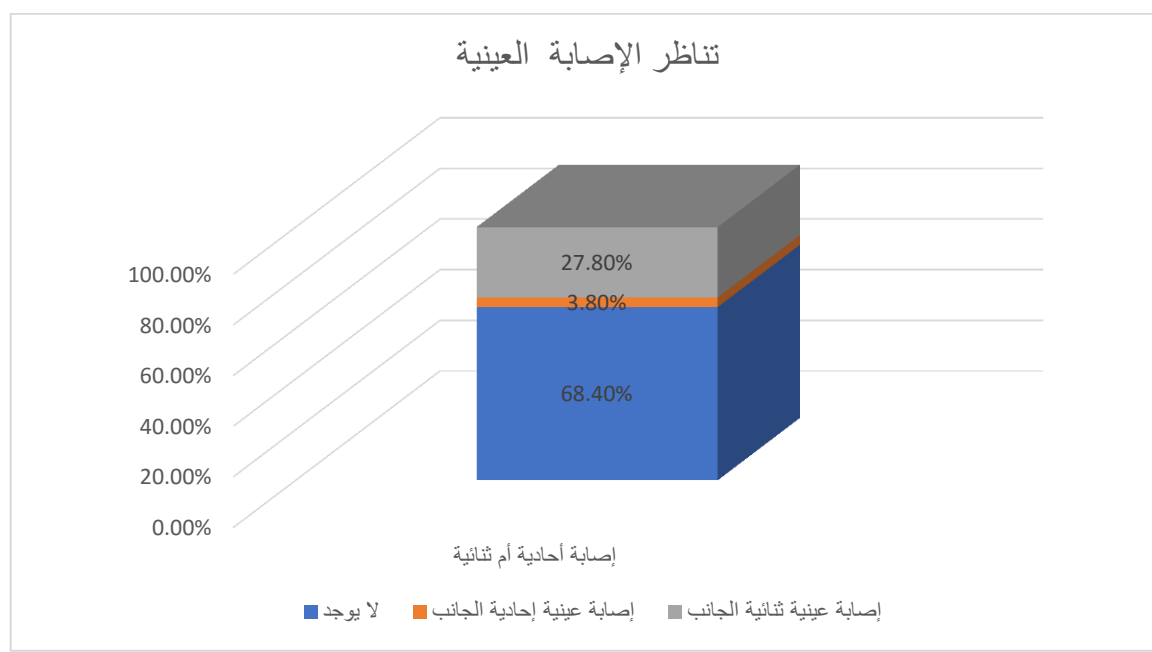
الجدول ٦ : يوضح توزيع عينة المرضى حسب تناظر الإصابة العينية			
		العدد	النسبة المئوية
إصابة أحادية أم ثنائية	لا يوجد	465	68.4%
	إصابة عينية أحادية الجانب	26	3.8%
	إصابة عينية ثنائية الجانب	189	27.8%

و درسنا أيضاً تناظر الإصابة العينية ، و كان هناك 26 (3,8%) ، يعانون من إصابة عينية أحادية الجانب

، بينما كان هناك 189 (27.8%) ، يعانون من إصابة عينية ثنائية الجانب . ولم يكن يعاني 465

(68.4%) من المرضى من أي إصابة عينية ، حسب الجدول ٦ والشكل ٧.

الشكل ٧: يوضح توزيع عينة المرضى حسب تناظر الإصابة العينية .



٨- توزيع عينة المرضى حسب وجود إصابة عينية عائلية :

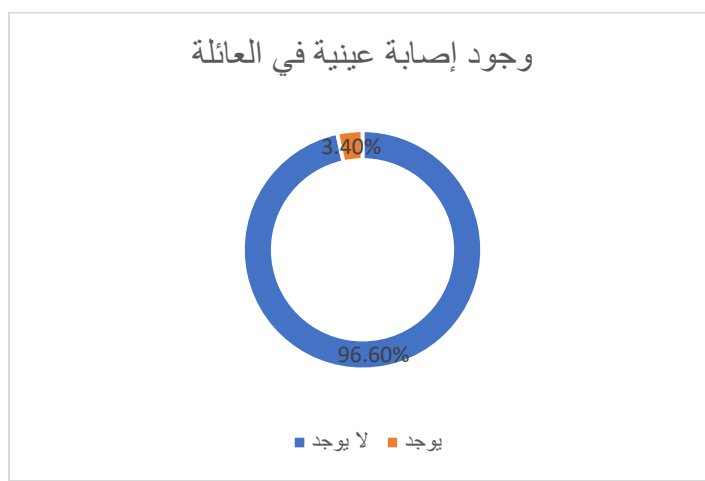
. الجدول ٧ : يوضح توزيع عينة المرضى حسب وجود إصابة عينية عائلية.			
		العدد	النسبة المئوية
وجود إصابة عينية في العائلة	لا يوجد	657	96.6%
	يوجد	23	3.4%

درسنا بعدها وجود تظاهرات عينية لدى العائلة ، و كان هناك 657 (96.6%) ليس لدى أفراد عائلتهم أي

تظاهرات عينية، بينما كان هناك 23 (3.4%) لديهم قصة إصابة عينية عائلية ، حسب الجدول ٧ ،

والشكل ٨ .

الشكل ٨: يوضح توزيع عينة المرضى حسب وجود إصابة عينية عائلية.



٩- توزيع عينة المرضى حسب التشخيص النهائي :

الجدول ٨ : يوضح توزيع عينة المرضى حسب التشخيص النهائي			
		العدد	النسبة المئوية
التشخيص النهائي	متلازمة وراثية مشخصة	98	14.4%
	مرض استقلابي	43	6.3%
	تشوهات خلقية متعددة غير مشخصة	539	79.3%

بالنسبة إلى التشخيص النهائي، قمنا بتقسيم التشخيص النهائي على ثلاث مجموعات ، و كان هناك 98

(14.4%) من مرضى مُصابين بتناذر صبغي ، أو متلازمة وراثية مشخصة (مثل تناذر داون، و إدوارد، و

باتو ، و تورنر، و متلازمات Apert , Trecher collins , Goldenhar , etc, ...) . وكان هناك 43

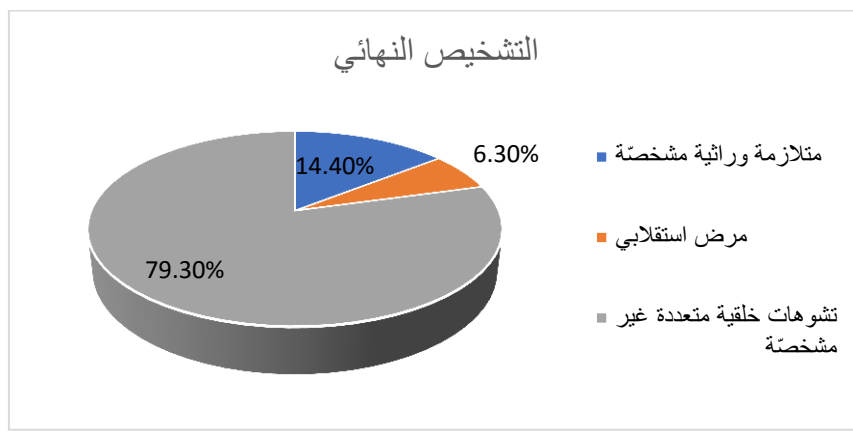
(6.3%) ، يعانون من مرض استقلابي (مثل : أدواء خزن الشحوم، و أدواء عديدات السكاريد المخاطية

، وداء ويلسون، إلخ.....) ، بينما كان هناك 539 (79.3%) ، يعانون من تشوهات خلقية متعددة غير

مشخصة (مثل شفة الأرنب ، و القدم القفداء الروحاء ، و انقلاب الأحشاء ، و استسقاء الدماغ ، و انغلاق

الدروز الباكر ، إلخ.....) ، حسب الجدول ٨ ، والشكل ٩.

الشكل ٩: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التشخيص النهائي.



١٠- توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى العمر :

الجدول ٩: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى العمر						
		التظاهرات العينية				قيمة p
		لا يوجد تظاهرات عينية		يوجد تظاهرات عينية		
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
العمر	أقل من شهر	162	23.8%	71	10.4%	0.000001
	1- 6 أشهر	200	29.4%	67	9.9%	
	7- 12 شهر	69	10.1%	30	4.4%	
	1-6 سنوات	28	4.1%	33	4.9%	
	أكبر من 6 سنوات	6	0.9%	14	2.1%	

قمنا بعدها بدراسة الاختلاف في وجود تظاهرات عينية أو عدمها حسب العمر، وكان هناك اختلاف مهم

إحصائياً، وكانت (قيمة P أصغر من 0,05)، إذ أنّ هناك 162 (23.8%) من المرضى، لا يعانون

من تظاهرات عينية، وعمرهم أقل من شهر، بينما كان هناك 71 (10.4%) من المرضى الذين عمرهم

أصغر من شهر، ويعانون من تظاهرات عينية. أما المرضى بين عمر شهر وستة أشهر، فكان هناك 200

(29.4%)، لا يعانون من تظاهرات عينية، بينما كان هناك 67 (9.9%) عمرهم بين 1-6 أشهر، ويعانون

من تظاهرات عينية. وبالحديث عن المرضى بين عمر 7-12 شهر، كان هناك 30 (4.4%) من المرضى

يعانون من تظاهرات عينية، و 69 (10.1%)، لا يعانون من تظاهرات عينية. أما المرضى الذين يتراوح

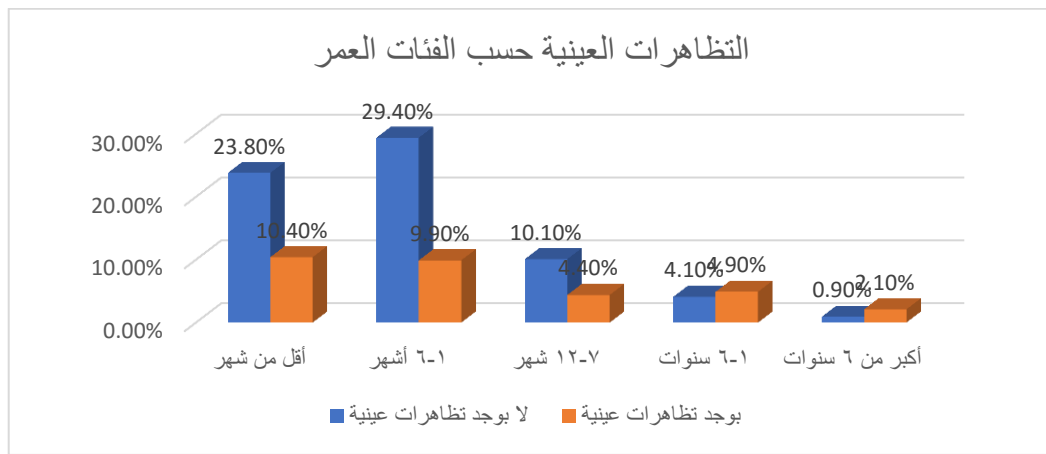
أعمارهم بين 1-6 سنوات، فكان هناك 28 (4.1%)، لا يعانون من تظاهرات عينية، بينما كان هناك

33 (4.9%) يعانون من تظاهرات عينية، وأخيراً بالنسبة للأطفال في سن المدرسة، كان هناك 14

(2.1%) يعانون من تظاهرات عينية، و 6 (0.9%)، لا يعانون من تظاهرات عينية، حسب الجدول ٩

، والشكل ١٠.

الشكل ١٠: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى العمر.



١١- توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى الجنس :

الجدول ١٠ : يوضح توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى الجنس						
		التظاهرات العينية				قيمة p
		لا يوجد تظاهرات عينية		يوجد تظاهرات عينية		
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
الجنس	إناث	201	29.6%	102	15.0%	0.303704
	ذكور	264	38.8%	113	16.6%	

وبالانتقال لدراسة الاختلاف في التظاهرات العينية حسب الجنس، لم يكن هناك اختلاف مهم إحصائياً ، و

كانت (قيمة p أكبر من 0,05) ، حسب الجدول ١٠ .

١٢- توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى درجة القرابة بين الوالدين :

الجدول ١١: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى درجة القرابة						
		التظاهرات العينية				قيمة p
		لا يوجد تظاهرات عينية		يوجد تظاهرات عينية		
		العدد	النسبة	العدد	النسبة	
درجة القرابة بين الوالدين	لا يوجد	146	21.5%	103	15.1%	0.000117
	درجة ثالثة	98	14.4%	40	5.9%	
	درجة رابعة	221	32.5%	72	10.6%	

وبالحديث عن الاختلاف في التظاهرات العينية حسب درجة القرابة بين والدي المريض، كان هناك اختلاف

مهم إحصائياً ، و كانت (قيمة p أصغر من 0,05) ، وكان هناك 103 (15.1%) لديهم تظاهرات

عينية ، و لا يوجد قرابة بين الوالدين ، بينما كان هناك 146 (21.5%) ، لا يعانون من تظاهرات ، و لا

توجد قرابة بين الوالدين . وبالاتقال للمرضى المُصابين ببعض التظاهرات العينية ولدى أهلهم درجة قرابة من

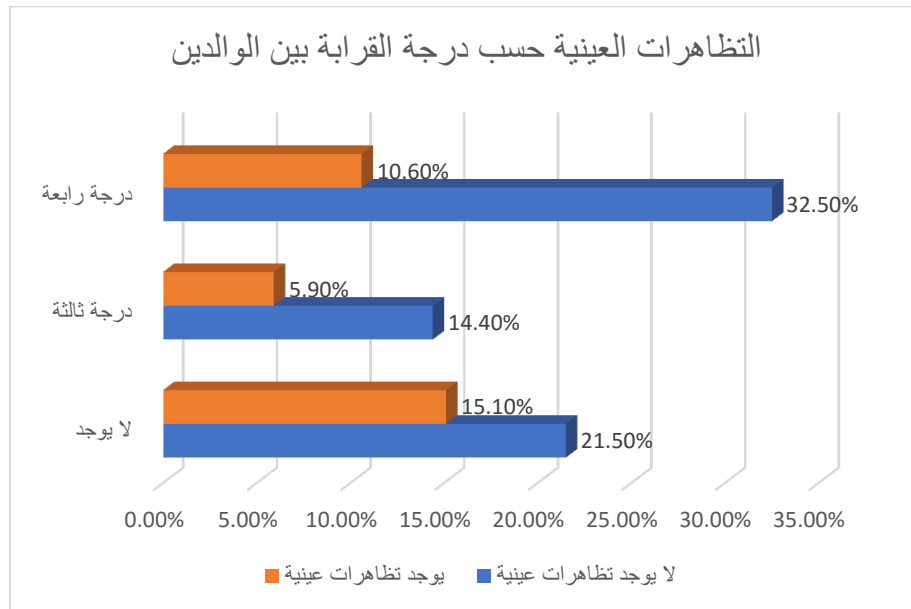
الدرجة الثالثة ، فكان عددهم 40 (5.9%) ، وكان هناك 98 (14.4%) ، لا يعانون من تظاهرات

عينية. وكان أهلهم أقرباء من الدرجة الثالثة ، وكان هناك 72 (10.6%) ، يعانون من تظاهرات عينية ،

ولدى والديهم قرابة من الدرجة الرابعة ، وفي الوقت نفسه كان هناك 221 (32.5%) مريضاً ، لا يعانون

من أي تظاهرات عينية ، ولدى والديهم قرابة من الدرجة الرابعة ، حسب الجدول ١١ ، و الشكل ١١.

الشكل ١١: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى درجة القرابة بين الوالدين



١٣- توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى وجود أمراض عينية مرافقة :

الجدول ١٢: يوضح توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى وجود أمراض عينية مرافقة.						
		التظاهرات العينية				قيمة p
		لا يوجد تظاهرات عينية		يوجد تظاهرات عينية		
		العدد	النسبة	العدد	النسبة	
وجود إصابة عينية مرافقة	لا يوجد	465	68.4%	132	19.4%	0,000
	جحوظ	0	0.0%	8	1.2%	
	رأفة	0	0.0%	13	1.9%	
	حوّل	0	0.0%	3	0.4%	
	طيّة فوق المآق	0	0.0%	30	4.4%	
	فرط تباعد بين العينين	0	0.0%	3	0.4%	
	عدم القدرة على إغلاق الأجفان	0	0.0%	5	0.7%	
	إصابات متفرقة	0	0.0%	21	3.1%	

وبعدها قمنا بدراسة وجود علاقة بين التظاهرات العينية ، ووجود تظاهرات عينية مرافقة أخرى . وكانت هذه

العلاقة دالة إحصائياً ، وكانت (قيمة p أصغر من 0,05) ، و كان هناك 8 (1.2%) ، يعانون من

تظاهرات عينية ، ويعانون من جحوظ . بينما كان هناك 13 (1.9%) مريضاً ، يعانون من تظاهرات

عينية ويعاني في الوقت نفسه من رأفة . و كان هناك 3 (0.4%) من المرضى ، يعانون من تظاهرات

عينية . بالإضافة إلى وجود حوّل كإصابة عينية إضافية، بينما كان هناك 30 (4.4%) مريضاً يعانون من

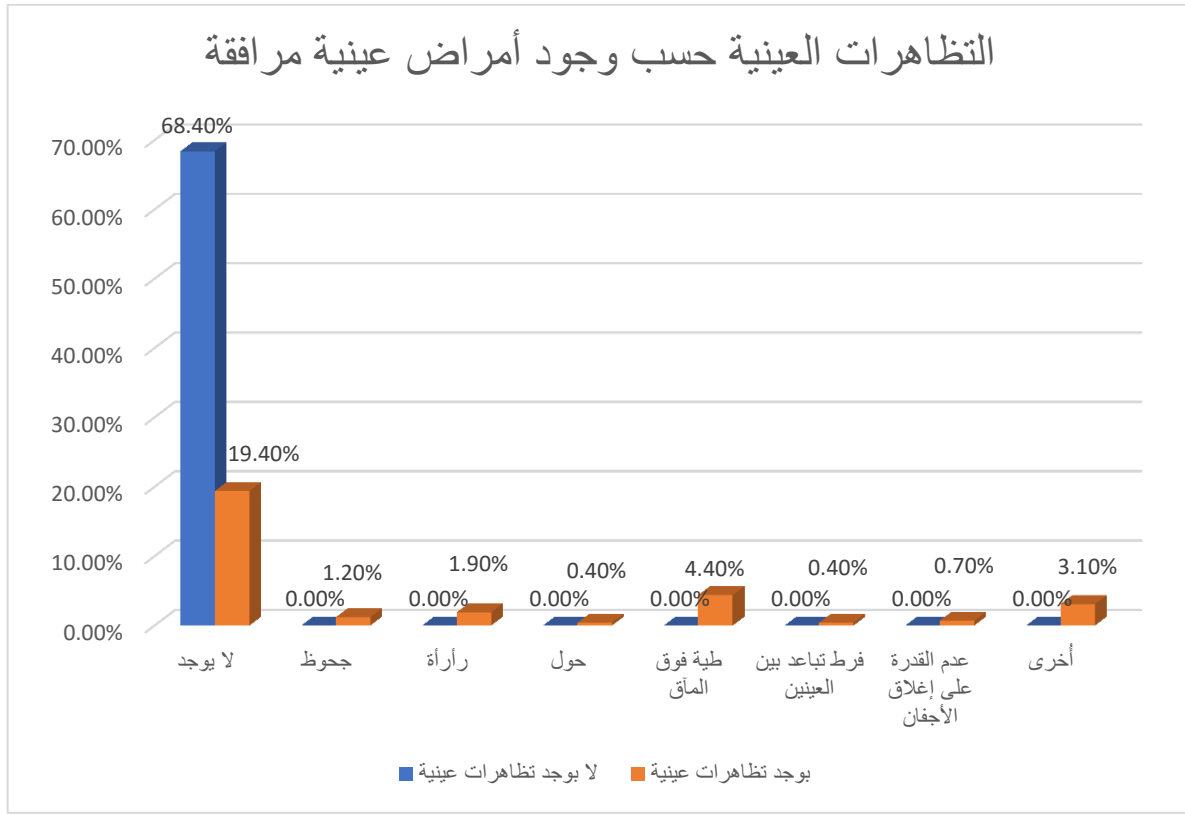
طيّة فوق المآق ، ويعانون من تظاهرات عينية مرافقة . كما وجد 3 (0.4%) ، يعانون من فرط تباعد بين

العينين ، بالإضافة إلى تظاهرات عينية مرافقة ، و 5 (0.7%) من المرضى لديهم عدم القدرة على إغلاق

الأجفان مرافقاً لتظاهرات عينية مرافقة . و 21 (3.1%) مريضاً يعانون من أكثر من تظاهر عيني في

الوقت نفسه ، حسب الجدول ١٢، و الشكل ١٢.

الشكل ١٢: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى وجود أمراض عينية مرافقة .



١٤- توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى تناظر الإصابة العينية أو

عدمها:

الجدول ١٣: يوضح توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى تناظر الإصابة العينية أو عدمها.						
		التظاهرات العينية				قيمة p
		لا يوجد تظاهرات عينية		يوجد تظاهرات عينية		
		العدد	النسبة	العدد	النسبة	
إصابة أحادية أم ثنائية	لا يوجد	465	68.4%	0	0.0%	0,0000
	إصابة أحادية الجانب	0	0.0%	26	3.8%	
	إصابة ثنائية الجانب	0	0.0%	189	27.8%	

وبعدها قمنا بدراسة وجود علاقة بين التظاهرات العينية وتناظر الإصابة ، و كان هناك علاقة مهمة

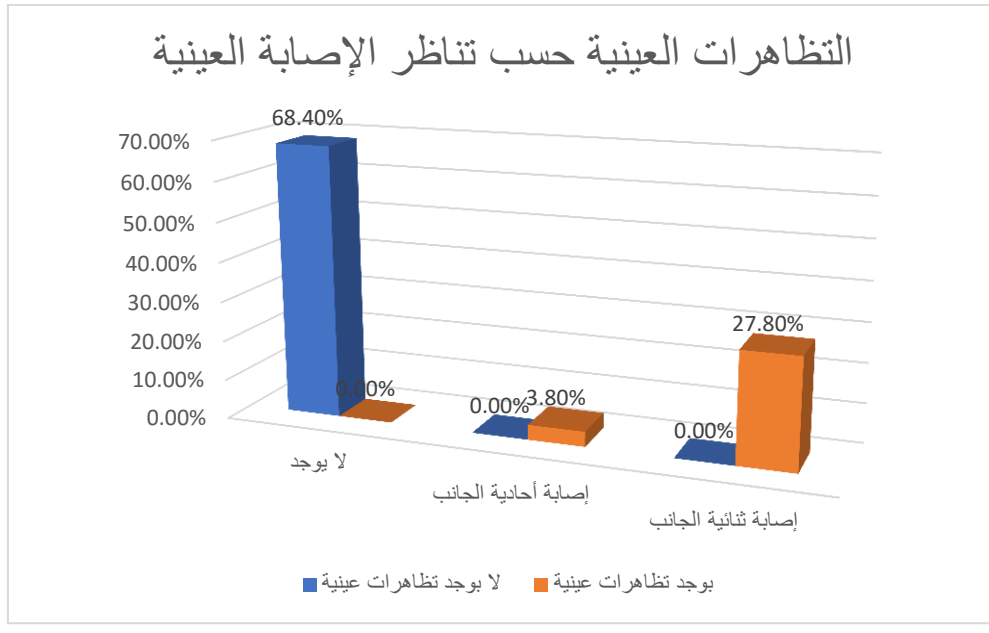
إحصائياً، بين تناظر الإصابة ، أو عدمها ووجود التظاهرات العينية ، و كانت (قيمة p أصغر من 0,05).

ومن الجدول رقم ١٣ ، و الشكل ١٣ ، نجد أن هناك 26 (3.8%) مريضاً يعانون من تظاهرات عينية ،

ولديهم إصابة أحادية الجانب ، بينما كان هناك 189 (27.8%) ، يعانون من تظاهرات عينية ، ولديهم

إصابة ثنائية الجانب.

الشكل ١٣: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى تناظر الإصابة العينية .



١٥- توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى وجود قصة إصابة عينية في

العائلة :

الجدول ١٤ : يوضّح توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى وجود قصة إصابة عينية في العائلة.						
		التظاهرات العينية				قيمة p
		لا يوجد تظاهرات عينية		يوجد تظاهرات عينية		
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
وجود إصابة عينية في العائلة	لا يوجد	461	67.8%	196	28.8%	0,000
	يوجد	4	0.6%	19	2.8%	

وبعدها درسنا الارتباط بين وجود التظاهرات العينية ، و وجود قصة عائلية ، و كان هناك علاقة ارتباط دالة

إحصائياً ، و كانت (قيمة p تساوي 0,000) وقد وجدنا أن هناك 196 (28.8%) شخصاً ، يعانون من

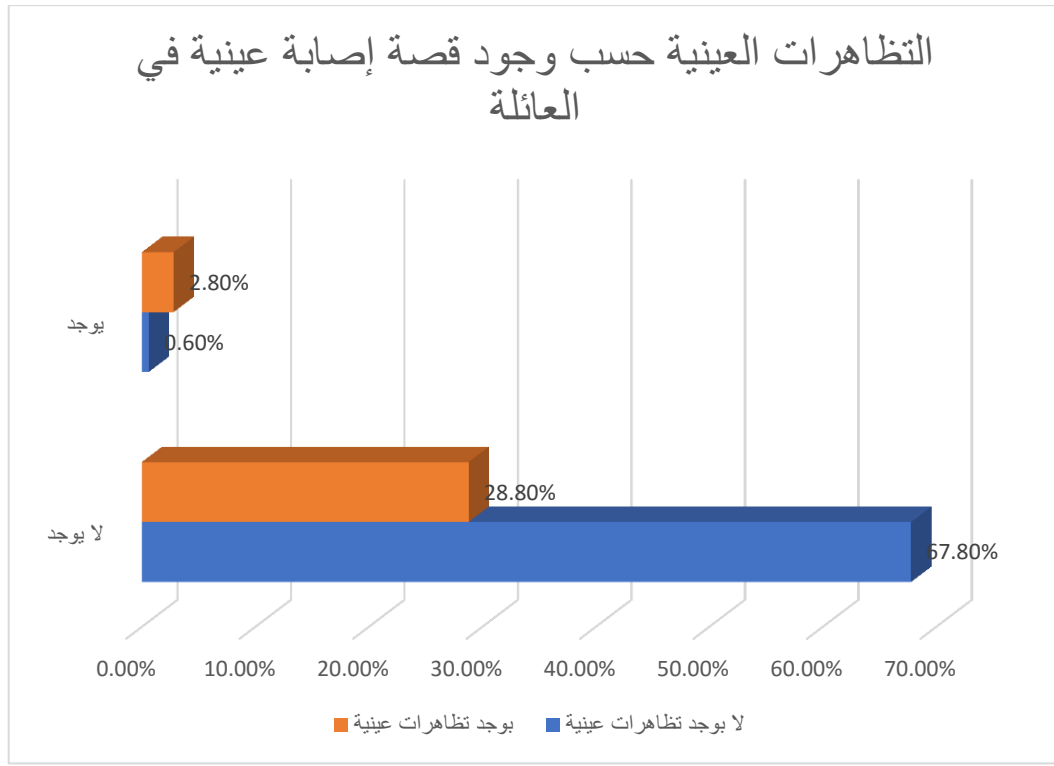
تظاهرات عينية ، وليس لديهم قصة عائلية ، بينما كان هناك 461 (67.8%) شخصاً ، لا يعانون من

تظاهرات عينية ولا يوجد لديهم قصة عائلية ، بينما كان هناك 19 (2.8%) شخصاً يعانون من تظاهرات

عينية ولديهم قصة عائلية . وكان هناك 4 (0.6%) أشخاص ، لا يعانون من تظاهرات عينية ، ولديهم قصة

عائلية. حسب الجدول ١٤ ، و الشكل ١٤.

الشكل ١٤: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى وجود قصة إصابة عينية في العائلة



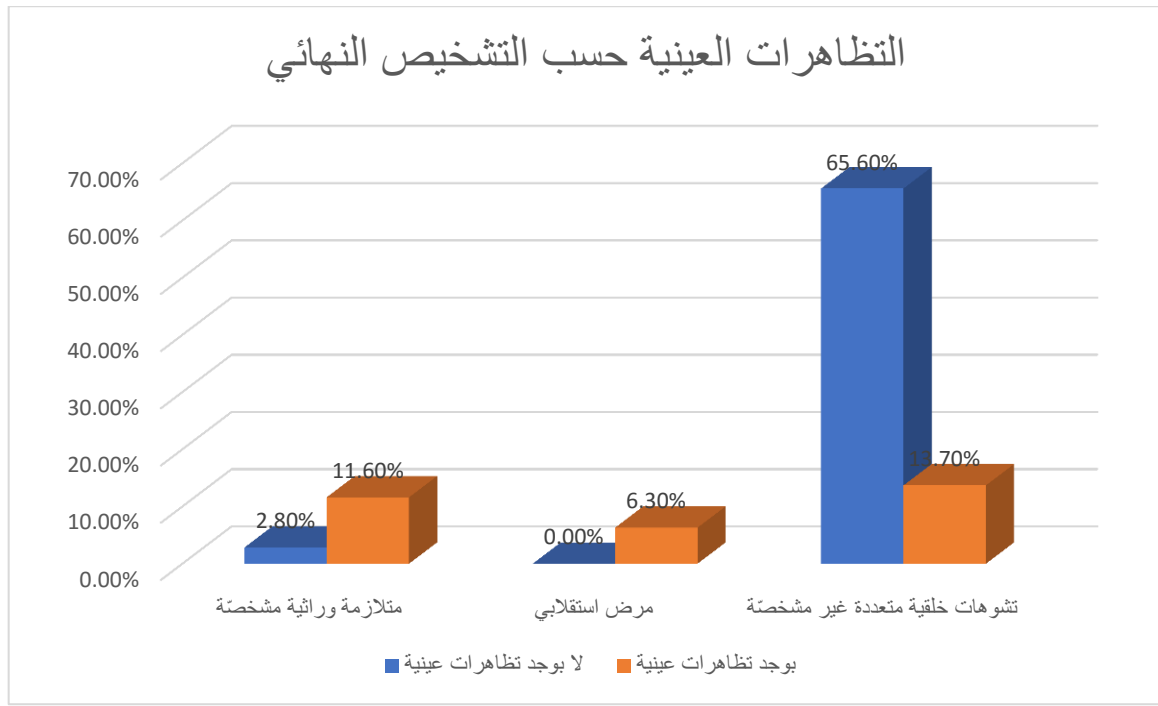
١٦- توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى التشخيص النهائي :

الجدول ١٥ : يوضح توزع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى التشخيص النهائي						
		التظاهرات العينية				قيمة p
		لا يوجد تظاهرات عينية		يوجد تظاهرات عينية		
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
التشخيص النهائي	متلازمة وراثية مشخصة	19	2.8%	79	11.6%	0,000
	مرض استقلابي	0	0.0%	43	6.3%	
	تشوهات خلقية متعددة غير مشخصة	446	65.6%	93	13.7%	

وأخيراً، درسنا وجود علاقة بين وجود الإصابة العينية ، و وجود بعض الأمراض ، إما متلازمة وراثية مشخصة أو مرض استقلابي ، أو تشوهات خلقية متعددة غير مشخصة . وكان هناك علاقة ذات أهمية إحصائية ، وكانت (قيمة p أصغر من 0,05) ، وكان هناك 79 (11.6%) من المرضى المُصابين بإصابات عينية ، يعانون من متلازمة وراثية مشخصة . بينما كان هناك 43 (6.3%) شخصاً ، يعانون من إصابات عينية ولديهم مرض استقلابي . وكان هناك 93 (13.7%) شخصاً ، يعانون من تظاهرات عينية ، و يعانون من تشوهات خلقية متعددة غير مشخصة ، بينما كان هناك 19 (2.8%) مريضاً يعانون من متلازمة وراثية مشخصة ، ولكنهم لا يعانون من أي تظاهرات عينية . وكان هناك 446 (65.6%) شخصاً ، لا يعانون من تظاهرات عينية ، ويعانون من تشوهات خلقية متعددة غير مشخصة ،

حسب الجدول ١٥ ، و الشكل ١٥ .

الشكل ١٥: يوضح توزيع عينة المرضى حسب التظاهرات العينية بالنسبة إلى التشخيص النهائي .



المناقشة :

نتائج دراستنا:

قمنا في دراستنا بدراسة 680 طفلاً من مختلف محافظات الجمهورية العربية السورية، وكان هناك 500 طفل منهم أعمارهم تحت السنة ، وكان الـ 180 طفلاً أعمارهم أكثر من سنة . وكان 303 منهم إناث، و 377 ذكوراً . وكان هدفنا دراسة العلاقة بين التظاهرات العينية ، وبعض الأمراض الوراثية ، والاستقلابية. وكان هناك 215 مريضاً ، يعانون من التظاهرات العينية، وكان 46 مريضاً منهم يعانون من حَوَل و 19 من جحوظ، و 11 من رَأَاة ، و 11 آخرون من ساد ، و 53 من شق جفني مائل للأعلى . وبالحديث عن درجة القرابة بين والدي الطفل كان والدي 138 طفلاً أقرباء من الدرجة الثالثة ، و 293 أقرباء من الدرجة الرابعة . وكان 83 طفلاً ، يعانون من تظاهرات عينية متعددة ، و كان هناك 30 منهم لديهم طَيّة فوق المآق ، و 13 لديهم رَأَاة ، و 8 يعانون من جحوظ ، و 5 ليس لديهم القدرة على إغلاق الأجفان ، و 3 من حَوَل ، و 3 آخرون من فرط تباعد بين العينين . وبدراسة تناظر الإصابة، كانت متناظرة عند 189 من المرضى وغير متناظرة عند 26 ، وكان لدى 23 طفلاً إصابة عينية في العائلة، بالنسبة إلى التشخيص النهائي للمرض لدى الأطفال ، فكان لدينا 98 شخصاً ، يعانون من متلازمات وراثية ، و 43 يعانون من آفات استقلابية ، و 539 يعانون من تشوهات خلقية . وبدراسة العلاقة بين التظاهرات العينية ، وبعض المتغيرات التي تم دراستها ، كان هناك علاقة بين التظاهرات العينية ، وكل من العمر ودرجة القرابة بين الوالدين، ووجود إصابة عينية أخرى ، وإذا كانت الإصابة أحادية أم ثنائية الجانب، وإذا كان هناك إصابة

عينية في العائلة، والتشخيص النهائي لدى الطفل . ومن دراسة الانحدار اللوجستي ، وجدنا أن المرضى الذين هم بعمر 1-6 سنوات لديهم تظاهرات عينية أكثر من المرضى الأصغر سناً ب (2,7 مرة) ، والمرضى الأكبر من 6 سنوات لديهم تظاهرات عينية أكثر ب (5,3 مرة) . وكانت التظاهرات العينية أقل ب 42% لدى المرضى الذين لدى والديهم قرابة من الدرجة الثالثة . وكذلك الأمر بالنسبة إلى الأطفال الذين لديهم أهل أقرباء من الدرجة الرابعة، حيث قلت التظاهرات العينية ب 54% لديهم مقارنة مع الأطفال الذين لديهم أهل أقرباء من الدرجة الثالثة، بينما كان هنالك زيادة في الإصابة العينية لدى الأطفال الذين في عائلتهم قصة إصابة عينية ، وذلك ب (11,2) ضعفاً مقارنة مع الأطفال الذين ليس لديهم قصة إصابة عينية عائلية . وأخيراً تبين أن الأشخاص الذين لديهم تشوهات خلقية ستقل أرجحية حدوث الشذوذات العينية (5%) لدى الأطفال ، مقارنة مع أولئك الذين يعانون من متلازمات وراثية.

الدراسات العالمية :

قام **Arora** وآخرون بدراسة 1308 مريض ، أعمارهم من يومين حتى 18 سنة، كان هناك 692 منهم ذكور، و 616 أنثى . كان هناك 697 أطفال منهم يعانون من تظاهرات عينية . و كان هناك 83 مريضاً يعانون من مسببات مرضية بيئية كإنتان باطن الرحم ، بينما كان هناك 74 طفلاً يعانون من شذوذات صبغية ، و 56 يعانون من آفات استقلابية ، و 39 يعانون من شذوذات وراثية . وقاموا بدراسة التظاهرات العينية عند الأطفال المصابين بمتلازمة داون ، كان هناك 37 يعانون من طيبة فوق المآق ، و 57 يعانون

من سحنة منغولية ، و 9 يعانون من فرط تباعد بين العينين ، و 2 يعانون من رَأَة ، و 2 يعانون من حَوْل ، و 1 يعاني من ساد . و كان يعاني 7 مرضى من المرضى المُصابين بأدواء عديدات السكاريد المخاطية من تغيّم القرنية ، و 4 من طَيّة فوق المآق ، و 2 من فرط تباعد كرتي العين . وبينما كانت حلقة كايزر فلايشير هي الأكثر مُصادفةً عند مرضى داء ويلسون ، و كان هناك 10 مرضى لديهم هذه الحلقة، وبالحديث عن مرضى المهق الجلدي العيني ، و كان 7 مرضى يعانون من رَأَة ، و 7 من اضطرابات تصبغ القزحية ، 5 من غياب تصبغ قعر العين . وأخيراً كان يعاني 3 من المرضى اضطرابات خزن الشحوم من فرط تباعد بين العينين [25].

و قام **Ilechie** وآخرون بدراسة التظاهرات العينية عند مجموعة من الأطفال ، وقد درسوا 485 طفلاً 265 منهم ذكوراً و 220 إناثاً . وكانت أعمارهم تتراوح بين السنة وال 10 سنوات ، و كان 263 ، يعانون من إصابة واحدة على الأقل مشوّهة للعين ، بالنسبة لأشيع التظاهرات العينية ، كان 44 مريضاً منهم ، يعانون من ساد ، و 37 يعانون من زرق ، و 29 يعانون من حَوْل ، و 21 يعانون من الورم الأرومي الشبكي [26] .

وقام **Marèbe** بدراسة 2621 طفلاً ، و كان 103 منهم يعانون من اضطرابات خلقية ، و كان هناك 34 طفلاً أعمارهم بين (0-12 شهر)، و 55 بين (1_3) سنوات، و 14 (أكبر من 3 سنوات) ، بالنسبة إلى التظاهرات العينية ، و كان هناك 55 مريضاً يعانون من الساد ، و 20 يعانون من الزرق ، و 4 يعانون

من صغر المقلة ، و 5 يعانون من تغيم القرنية ، و 4 لديهم غياب في المقلة ، و كانت الإصابة أحادية الجانب لدى 59 مريضاً وثنائية الجانب لدى 44 مريضاً [27].

ودرس **Chuka-Okosa** وآخرون 54 طفلاً، يعانون من بعض الأمراض الخلقية والوراثية . وكانت أعمارهم من أقل من سنة حتى أكبر من 5 سنوات، و كان هناك 19 طفلاً أعمارهم أقل من سنة ، و 16 أعمارهم بين (1_4) سنوات ، و 19 أعمارهم أكبر من 5 سنوات ، و كان هناك 25 منهم إناث و 29 ذكور . و بالنسبة إلى اتظاهرات العينية كان 23 منهم يعانون من ساد ، و 12 من زرق ، و 5 من حول ، و 5 من انعدام المقلة أو صغر المقلة ، و 2 من رأفة [28].

و درس **Adhikari** وآخرون مجموعة كبيرة من أطفال النيبال، وتبين أن هناك 25 طفلاً ، يعانون من اضطرابات خلقية ، و كان 15 منهم ذكوراً ، و 10 منهم إناث . وكان متوسط أعمار هؤلاء الأطفال (3,13) شهراً مع انحراف معياري (3,1) وبدراسة التظاهرات العينية كان هناك 11 طفلاً يعانون من إبطاق ، و 5 كانوا يعانون من ساد ، و 3 يعانون من صغر في المقلة ، و 4 يعانون من ثلامة في المشيمية [29].

و قام **Tomarek** وآخرون بدراسة 2500 طفلاً يعانون من أمراض وراثية . و كان لدى 60 منهم تظاهرات عينية ، و كانت أعمارهم بين 4 أيام حتى 14 عاماً ، كان 23 منهم إناثاً و 37 منهم ذكوراً ، و كان لدى 21 مريضاً قصة إصابة عائلية بالمرض العيني نفسه ، و كان يوجد قرابة بين الوالدين 46 منهم . و بالنسبة إلى التظاهرات العينية ، كان هناك 23 طفلاً ، يعانون من الساد ، و 17 يعانون من مشاكل في

الشبكية ،و 7 يعانون من زرق ، و 5 يعانون من الورم الأرومي الشبكي ، و 4 يعانون من انعدام المقلة ، و 3 يعانون من صغر المقلة ، و 3 يعانون من رَأَة [30].

بينما وجد **Afifi** وآخرون الذين قاموا بإجراء بحث درسوا فيه أطفالاً يعانون من متلازمة داون ، وكان عددهم 90 (47 ذكوراً ، 43 إناثاً) ، و كانت أعمارهم من 3 أشهر حتى 10 سنوات .و بدايةً قاموا بدراسة القرابة بين والديّ الطفل .و كان هناك قرابة بين والديّ 26 طفل . وبالحديث عن التظاهرات العينية ، و كان هناك 6 أطفال يعانون من ساد ، و 20 يعانون من اضطرابات انكسارية كحسر ومد البصر واللابؤية ، و 3 يعانون من رَأَة ، و 14 يعانون من حَوْل ، و 20 يعانون من مشاكل في الأجفان والملتحمة . وبالمتابعة وجدوا تظاهرات عينية إضافية ، و كان هناك طفلين يعانون من حَوْل ، و 10 يعانون من التهاب ملتحمة أو التهاب ملتحمة وأجفان . وكان جميع المرضى يعانون من فرط تباعد بين العينين ، و طيّة فوق المآق. وبيّنت الدراسة وجود علاقة ارتباط بين العمر ، والتظاهرات العينية [31].

و درس **Musa** وآخرون 470 طفلاً ، يعانون من تشوهات خلقية ، وكانت تتراوح أعمارهم بين 9 ساعات حتى 15 سنة ، أي وسطياً (11 شهراً) . و كان هناك 411 طفلاً أعمارهم من 0 سنة حتى 5 سنوات ، بينما كان 59 منهم أكبر من 5 سنوات . وكان 255 منهم ذكوراً ، و 215 منهم إناثاً ، كان لدى 275 طفلاً إصابة ثنائية الجانب ، بينما كان لدى 195 إصابة أحادية الجانب . وبيّنت الدراسة عدم وجود علاقة بين التظاهرات العينية مع العمر ، بينما بينت الدراسة وجود علاقة بين التظاهر العيني والجنس . وبالنسبة

إلى التظاهرات العينية . و كان لدى 133 طفلاً ساد ، و 74 طفلاً حوّل، و 55 طفلاً لديهم زرق ، و 34 لديهم إبطاق ، و 20 يعانون من صغر أو غياب المُقلة ، و 10 مصابون بالرأرة [32].

بينما وجد **Eid** وآخرون، الذين درسوا 2500 طفل مُصاب بمرض وراثي ، و كان 61 منهم يعانون من تظاهرات عينية ، و كانت أعمارهم تتراوح بين (4 أيام و 14 سنة) ، وكان 23 منهم إناثاً و 38 ذكوراً ، و كان والديّ 46 طفلاً أقرباء . و كان هناك قصة إصابة عائلية مُشابهة لدى 21 مريضاً . و بالنسبة إلى التظاهرات العينية وجد 23 طفلاً ، يعانون من ساد . كما وجدت اضطرابات في الشبكية لدى 14 طفلاً ، و 6 كانوا يعانون من مشاكل في القرنية ، و 6 يعانون من الورم الأرومي الشبكي ، و 4 كانوا يعانون من الزرق ، و 7 كانوا يعانون من انعدام أو صغر المُقلة . كان 7 من هؤلاء ، يعانون من آفات استقلابية ، بينما عانى 28 طفلاً من متلازمات وراثية ، بينما كان يعاني 23 طفلاً من آفات معزولة ، و 3 يعانون من أمراض متقدّرة [33].

و كانت الدراسات السابقة ودراستنا أيضاً ، تستهدف مجموعة الأطفال المرضى المُصابين بالمتلازمات الوراثية والشذوذات الصبغية والآفات الاستقلابية والتشوهات الخلقية المعزولة الناتجة عن اختلالات ولادية أو حول ولادية كالإنتانات داخل الرحمية ، الذين يعانون في الوقت نفسه من التظاهرات العينية . و بيّنت دراستنا ودراسة **Afifi** علاقة الارتباط بين العمر والتظاهرات العينية لدى المرضى الذين يعانون من متلازمات وراثية . وكان المرضى الأكبر عمراً أكثر أرجحية للإصابة بالتظاهرات العينية [31] ، بينما وجد **Musa** وآخرون وجود علاقة ارتباط بين الجنس والتظاهرات العينية [32] ، و على عكس دراستنا ، التي بيّنت عدم وجود ارتباط . ووجدت دراستنا

علاقة الارتباط بين التظاهرات العينية ووجود قصة عائلية في العائلة لإصابة عينية . وكان ذلك واضحاً في دراستنا ودرستين أخريين ، و كان أغلب المرضى لديهم قصة عائلية للإصابة ، وقد وجد **Tomarek** وآخرون أن هناك قصة عائلية لدى ثلث المرضى [30] ، و كذلك الأمر وجد **Eid** وآخرون أن ثلث المرضى أيضاً لديهم قصة عائلية للإصابة بالتظاهر العيني نفسه [33]. وما سبق نستنتج أن وجود قصة عائلية يزيد أرجحية حدوث التظاهرات العينية، بالنسبة إلى تناظر الإصابة العينية . و بين **Ileichie** وآخرون و **Marèbe** وآخرون ودراسة **Musa** أن تقريباً لدى نصف المرضى إصابة أحادية الجانب والنصف الآخر إصابة ثنائية الجانب. بينما بيّنت دراستنا أن أغلب الإصابات ، كانت ثنائية الجانب ، وكان هنالك نسبة قليلة لديهم إصابة أحادية الجانب، لكن مما سبق نستنتج أن أغلب الإصابات ستكون أحادية الجانب ، لكن من الممكن أيضاً أن تكون ثنائية الجانب ونسبة كبيرة أيضاً [26], [27], [32].

وبدراسة أشيع التظاهرات العينية، وجدت دراستنا أن أشيع التظاهرات العينية الشق الجفني المائل للأعلى ، الحول ، و اضطرابات الشبكية والعصب البصري، و اضطرابات القرنية، و الساد، و الرأرأة، على الترتيب . بينما وجد **Arora** أن أشيع التظاهرات العينية عند مرضى متلازمة داون هي الطيّة فوق المآق ، والسحنة المنغولية وفرط تباعد كرتي العين والحول والرأرأة، بينما كان أشيع تظاهر حسب الدراسة السابقة عند المرضى الذين يعانون من أدواء عديدات السكرية المخاطية: تغيم القرنية ، و الطيّة فوق المآق، و فرط تباعد بين كرتي العين . بينما كانت حلقة كايزر فلايشر التظاهر الأشيع عند مرضى ويلسون ، كذلك الأمر فرط التباعد بين العينين . وكانت الرأرأة هي التظاهر الأشيع عند المرضى الذين يعانون من المهق العيني

الجلدي ، بالإضافة إلى غياب تصبغ الحدقة وقعر العين ، وكان فرط التباعد بين العينين التظاهر الأشيع

عند مرضى اضطرابات خزن الشحوم ، بالإضافة إلى شحوب القرص البصري والرأفة[25].

بينما وجد **Ileichie** أن الساد، و الزرق، و الحول ، و الورم الأرومي الشبكي ، على الترتيب ، هي أشيع

التظاهرات العينية عند مرضى الاضطرابات الوراثية ، والشذوذات الصبغية ، والآفات الاستقلابية[26].

بينما وجد **Marebe** أن الساد ، و الزرق ، و صغر المقلة على الترتيب، هي أشيع التظاهرات العينية

الملاحظة[27]. وبالحديث عن **Chuka-Okosa** الذي وجد أن الساد ، و الزرق ، و الحول ، و صغر

وغياب المقلة ، هي أشيع التظاهرات العينية لدى مرضى الاضطرابات الخلقية والوراثية[28]. وبين

Adhikari أنّ الإطراق ، و الساد، و صغر المقلة هي الأشيع [29]. و **Tomaierek** بين أيضاً أن كل من

الساد، و اضطرابات الشبكية ، و الزرق ، و الورم الأرومي الشبكي ، و انعدام وصغر المقلة ، هي من أشيع

التظاهرات العينية[30]. وبالنسبة لـ **Afifi** كانت الاضطرابات الانكسارية ، و مشاكل الأجفان والملتحمة، و

الساد، و الحول، و الرأفة ، هي أشيع التظاهرات العينية[31].

وبين **Musa** أن أشيع التظاهرات العينية كانت الساد، و الحول، و الزرق، و الإطراق، و غياب المقلة، على

الترتيب[32]. وأخيراً تبين من دراسة **Eid** أن الساد، و اضطرابات الشبكية، و مشاكل القرنية، و الورم

الأرومي الشبكي ، و الزرق ، على الترتيب ، هي أشيع التظاهرات العينية[33].

ومما سبق نستنتج أن أشيع تظاهر عيني كان الساد ، و الزرق ، و اضطرابات الشبكية ، و الحول، و غياب

أو صغر كرة العين ، والورم الأرومي الشبكي على الترتيب . وكانت الرؤية ، وتغييم القرنية ، والطيّة فوق

المآق من التظاهرات كثيرة المصادفة أيضاً.

الجدول ١٦ : مقارنة مع الدراسات العالمية

اسم الدراسة	السنة	Arora	Ilechie	Marebe	Chuka- Okosa	Adhikari	Tomairok	Afifi	Musa	Eid
العام	2023	2003	2012	2021	2005	2020	2017	2023	2021	2017
حجم العينة	680	679	263	103	54	25	60	90	470	61
ذكور : إناث	303: 377	307: 372	110: 153	43: 60	25: 29	10: 15	23: 37	43: 47	215: 255	23: 38
أشيع التظاهرات العينية	شق جفني مائل للأعلى ، حول، اضطرابات الشبكية، جحوظ، رؤية، ساد، اضطرابات القرنية	الطيّة فوق المآق، فرط تباعد العينين، الرؤية، تغييم القرنية	ساد، زرق، حول، الورم الأرومي الشبكي	ساد، زرق، حول، انعدام أو صغر المقلة	ساد، زرق، حول، انعدام أو صغر المقلة، رؤية	إطراق، ساد، ثلامة في الشبكية ، صغر المقلة	ساد، اضطرابات الشبكية، زرق، الورم الأرومي الشبكي، غياب أو صغر المقلة، حول، رؤية	اضطرابات انكسارية، اضطرابات الأجفان والملتحمة، حول، ساد، رؤية	ساد، حول، زرق، إطراق، اضطراب القرنية، انعدام أو غياب المقلة	ساد، اضطرابات الشبكية، اضطرابات القرنية، الورم الأرومي الشبكي، زرق، انعدام المقلة أو صغرها،

الاستنتاجات و التوصيات :

تمهيد:

يلقي هذا الفصل الضوء على أهم النتائج التي توصل إليها البحث، ثم يعرض العقبات التي واجهت البحث . و يقترح

مجموعة من التوصيات التي تخص مشكلة البحث على مستوى المجتمع والأفراد والأبحاث المستقبلية.

الاستنتاجات :

- لاحظت الدراسة وجود عدد كبير من المرضى ، لم يتم الوصول إلى تشخيص نهائي لمرضهم لعدة أسباب ، أبرزها سوء الحالة العامة للطفل عند القبول ووفاته ، ومنها تخريج الطفل على مسؤولية الأهل إلى مستشفى خارجي . ومن هنا ضرورة التشخيص السريع والدقيق للكشف عن هذه التشوهات ، وتحديد أسبابها ، والمعالجة المبكرة للوقاية من الاختلاطات .
- كما لاحظت الدراسة أن أكثر الفئات التي قبلت في المستشفى ، هم بأعمار أقل من سنة، ما يستوجب التأكيد على أهمية مراقبة ، وفحص الحوامل بشكل دوري من قبل أطباء النسائية والتوليد ، وضرورة وجود طبيب الأطفال في أثناء الولادة لإجراء إنعاش الوليد الروتيني ، ومن ثم الفحص السريري الجيد للكشف عن التشوهات في حال وجودها ، وإحالتها للمستشفى ، لإجراء التدبير اللازم ، لتجنب المضاعفات التي قد تؤدي إلى عجز يؤثر في نمط حياتهم ، ونشاطاتهم اليومية.

- إن تحديد عوامل الخطورة المرتبطة بالمضاعفات (كما في أطفال الآفات الاستقلابية الذين يوضعون على حمية خاصة مدى الحياة) ، يمكن من التنبؤ بنوعية حياة الأطفال ونمطها .
- إن بعض الممارسات الطبية في المستشفى ، تزيد من العبء الاقتصادي على النظام الصحي (التأخر في إجراءات الفحوص المخبرية والشعاعية ، وكذلك التأخر في إجراء الاستشارات الطبية العينية والوراثية ، وغيرها من الاستشارات الطبيّة) ، ما ينجم عنه طول فترة المكوث والتأخر في التشخيص ، و ما يستوجب اعتماد إستراتيجيات موحدة للقبول والمتابعة والتخريج.

صعوبات البحث :

- تنوعت العقبات التي واجهت البحث ، بسبب اقتصار العينة المدروسة على الحالات المقبولة في المستشفى، وقصر فترة إنجاز البحث خلال عام واحد، وتأثر الدراسة بفترة جائحة covid-19 ، من تخفيف للقبولات ، والاقتصار على قبول الحالات الإسعافية ، إلى الوضع الاقتصادي ، الذي أُنْثِر في الإجراءات والتدابير المطبّقة على المرضى.
- و تعدّر متابعة النتائج بعيدة الأمد ، بسبب عدم التزام الأهل بالمتابعة ، نظراً للظروف الاجتماعية والاقتصادية والجهل بأهميّة المتابعة الدورية ، كما حدّت المدة الزمنية المجرى خلالها البحث من متابعة النتائج .

التوصيات والمقترحات :

تقسم التوصيات والمقترحات على عدّة مستويات :

على مستوى المجتمع :

- ١- التثقيف الصحي العام والموجّه بالتقليل من زواج الأقارب، وإجراء اختبارات ما قبل الزواج .
- ٢- تشجيع الصحة المدرسية بالتعاون مع أطباء الأطفال وأطباء العيون على إجراء فحص سريري ، وفحص عيون لطلاب الصف الأول الابتدائي قبل البدء العام الدراسي ، وكتابة تقارير طبية دورية كل سنة عن وضعهم الصحي ترفق بأضابيرهم المدرسية .
- ٣- إنشاء مراكز رعاية طبيّة متخصصة بالأمومة والطفولة ، لمتابعة الحمل بشكل دوري وفحص حديثي الولادة لرصد التشوهات المختلفة وتحويلها للمستشفى ، للحصول على أفضل رعاية صحية .

على مستوى مستشفى الأطفال الجامعي ومستشفى المواساة :

- ١- إنشاء قاعدة بيانات إلكترونية مختصة بمرضى التشوهات الخلقية ، وربطها بقاعدة البيانات المركزية ، وتحديثها شهرياً ، لتشمل جمع بيانات المرضى منذ دخولهم للمستشفى إلى حين تخرجهم ، وبالتالي إمكانية إجراء دراسة إحصائية دقيقة ، تعكس واقع المشكلة الصحية على مستوى القطر .

٢- ضرورة وجود عيادة عينية في مستشفى الأطفال ، لسهولة التواصل والتقييم بين أطباء الأطفال وأطباء العيون.

٣- توعية الأهل حول إجراء استشارة عينية لأفراد العائلة في حال وجود إصابة عينية لدى طفل مصاب بمرض وراثي ، أو تشوهات خلقية متعددة .

على مستوى البحث العلمي :

- ١- إجراء دراسات تشمل جميع مشافي القطر من خلال قاعدة بيانات مشتركة ، تحدّث شهرياً ، لتسهيل الوصول إلى البيانات ، وتحليلها من قبل الكوادر المختصة ، وكتابة تقارير سنوية ، وتعميم النتائج .
- ٢- إقامة دورات تعليمية للكادر الطبي في كيفية جمع البيانات ، وتحليلها إحصائياً ، والاستفادة من النتائج.
- ٣- دعم الدراسات الإحصائية وتمويلها ، لتكون لبنة أساسية تبني عليها الدراسات المستقبلية .

الخلاصة :

تعكس الدراسة جزءاً من مشكلة صحيّة ، تعدّ سبباً شائعاً للعجز والمرضة والوفيات ، وعبئاً اقتصادياً واجتماعياً ، و نستطيع تجنب وقوعها ، وتحقيق نتائج أفضل من خلال الوعي العام ، وتعزيز الجهود المبذولة على مستوى الأفراد والمجتمع والأنظمة الصحيّة والقوانين العامة .

المصادر العلمية:

- [1] M. Jackson, L. Marks, G. H. W. May, and J. B. Wilson, 'The genetic basis of disease', *Essays Biochem.*, vol. 62, no. 5, pp. 643–723, Dec. 2018, doi: 10.1042/EBC20170053.
- [2] محمد علي عجلوني (٢٠٠٧)، علم الوراثة البشري، دمشق: دار القدس للعلوم.
- [3] H. L. Scanga and K. K. Nischal, 'Genetics and ocular disorders: a focused review', *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 61, no. 3, pp. 555–565, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.pcl.2014.03.005.
- [4] K. L. Jones and D. W. Smith, *Smith's recognizable patterns of human malformation*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006.
- [5] R. C. Allen, 'Genetic diseases affecting the eyelids: what should a clinician know?', *Curr. Opin. Ophthalmol.*, vol. 24, no. 5, pp. 463–477, Sep. 2013, doi: 10.1097/ICU.0b013e3283638219.
- [6] A. Mataftsi, L. Islam, D. Kelberman, J. C. Sowden, and K. K. Nischal, 'Chromosome abnormalities and the genetics of congenital corneal opacification', *Mol. Vis.*, vol. 17, pp. 1624–1640, 2011.
- [7] S. Chamney, S. McGimpsey, V. McConnell, and C. E. Willoughby, 'Iris Flocculi as an ocular marker of ACTA2 mutation in familial thoracic aortic aneurysms and dissections', *Ophthalmic Genet.*, vol. 36, no. 1, pp. 86–88, Mar. 2015, doi: 10.3109/13816810.2013.833634.
- [8] H. U. Moller, H. C. Fledelius, D. M. Milewicz, E. S. Regalado, and J. R. Ostergaard, 'Eye features in three Danish patients with multisystemic smooth muscle dysfunction syndrome', *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 96, no. 9, pp. 1227–1231, Sep. 2012, doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301462.
- [9] E. Colin *et al.*, 'Fetal intracerebral hemorrhage and cataract: think COL4A1', *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.*, vol. 34, no. 1, pp. 75–77, Jan. 2014, doi: 10.1038/jp.2013.135.
- [10] M. P. Snead *et al.*, 'Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist', *Eye Lond. Engl.*, vol. 25, no. 11, pp. 1389–1400, Nov. 2011, doi: 10.1038/eye.2011.201.
- [11] A. I. den Hollander, R. Roepman, R. K. Koenekoop, and F. P. M. Cremers, 'Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms', *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 27, no. 4, pp. 391–419, Jul. 2008, doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.05.003.
- [12] S. Hanein *et al.*, 'Leber congenital amaurosis: comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype-phenotype correlations as a strategy for molecular diagnosis', *Hum. Mutat.*, vol. 23, no. 4, pp. 306–317, Apr. 2004, doi: 10.1002/humu.20010.
- [13] P. Barboni *et al.*, 'Idebenone treatment in patients with OPA1-mutant dominant optic atrophy', *Brain J. Neurol.*, vol. 136, no. Pt 2, p. e231, Feb. 2013, doi: 10.1093/brain/aws280.
- [14] G. Rudolph *et al.*, 'Effects of idebenone on color vision in patients with leber hereditary optic neuropathy', *J. Neuro-Ophthalmol. Off. J. North Am. Neuro-Ophthalmol. Soc.*, vol. 33, no. 1, pp. 30–36, Mar. 2013, doi: 10.1097/WNO.0b013e318272c643.
- [15] P. Yu-Wai-Man, P. G. Griffiths, and P. F. Chinnery, 'Mitochondrial optic neuropathies - disease mechanisms and therapeutic strategies', *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 30, no. 2, pp. 81–114, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.11.002.

- [16] B. J. Fan and J. L. Wiggs, 'Glaucoma: genes, phenotypes, and new directions for therapy', *J. Clin. Invest.*, vol. 120, no. 9, pp. 3064–3072, Sep. 2010, doi: 10.1172/JCI43085.
- [17] G. S. Zode *et al.*, 'Topical ocular sodium 4-phenylbutyrate rescues glaucoma in a myocilin mouse model of primary open-angle glaucoma', *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 53, no. 3, pp. 1557–1565, Mar. 2012, doi: 10.1167/iovs.11-8837.
- [18] N. A. Adams, A. Awadein, and H. S. Toma, 'The retinal ciliopathies', *Ophthalmic Genet.*, vol. 28, no. 3, pp. 113–125, Sep. 2007, doi: 10.1080/13816810701537424.
- [19] F. Hildebrandt, T. Benzing, and N. Katsanis, 'Ciliopathies', *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 16, pp. 1533–1543, Apr. 2011, doi: 10.1056/NEJMra1010172.
- [20] M. Cizmarova *et al.*, 'Rasopathies - dysmorphic syndromes with short stature and risk of malignancy', *Endocr. Regul.*, vol. 47, no. 4, pp. 217–222, Oct. 2013, doi: 10.4149/endo_2013_04_217.
- [21] A. Scott, N. Cohen, T. Brandt, G. Toruner, R. J. Desnick, و L. Edelmann, "Detection of low-level mosaicism and placental mosaicism by oligonucleotide array comparative genomic hybridization", *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.*, vol. 12, no. 2, pp. ٩٢–٨٥, Feb. ٢٠١٠, doi: 10.1097/GIM.0b013e3181cc75d0..
- [22] L. Feuk, A. R. Carson, and S. W. Scherer, 'Structural variation in the human genome', *Nat. Rev. Genet.*, vol. 7, no. 2, pp. 85–97, Feb. 2006, doi: 10.1038/nrg1767.
- [23] A. E. Oostlander, G. A. Meijer, and B. Ylstra, 'Microarray-based comparative genomic hybridization and its applications in human genetics', *Clin. Genet.*, vol. 66, no. 6, pp. 488–495, Dec. 2004, doi: 10.1111/j.1399-0004.2004.00322.x.
- [24] M. Manning, L. Hudgins, and Professional Practice and Guidelines Committee, 'Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities', *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.*, vol. 12, no. 11, pp. 742–745, Nov. 2010, doi: 10.1097/GIM.0b013e3181f8baad.
- [25] P. Arora, M. S. Tullu, M. N. Muranjan, S. P. Kerkar, K. M. Girisha, and B. A. Bharucha, 'Congenital and inherited ophthalmologic abnormalities', *Indian J. Pediatr.*, vol. 70, no. 7, pp. 549–552, Jul. 2003, doi: 10.1007/BF02723156.
- [26] A. A. Ilechie, V. A. Essuman, and S. Enyionam, 'Prevalence of congenital eye anomalies in a paediatric clinic in Ghana', *East. Mediterr. Health J. Rev. Sante Mediterr. Orient. Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit*, vol. 19 Suppl 3, pp. S76-80, Jan. 2014.
- [27] B. M. Diatewa, N. Maneh, A. S. Domingo, K. E.-I. Gnansa, Y. F. A. Ayikoue, and K. P. Balo, '[Congenital ocular anomalies at the University Hospital Campus in Lomé, Togo]', *Pan Afr. Med. J.*, vol. 38, p. 79, 2021, doi: 10.11604/pamj.2021.38.79.21757.
- [28] C. Chuka-Okosa, N. Magulike, and G. Onyekonwu, 'Congenital eye anomalies in Enugu, South-Eastern Nigeria', *West Afr. J. Med.*, vol. 24, no. 2, pp. 112–114, Oct. 2005, doi: 10.4314/wajm.v24i2.28178.
- [29] S. Adhikari *et al.*, 'Genetic analysis of children with congenital ocular anomalies in three ecological regions of Nepal: a phase II of Nepal pediatric ocular diseases study', *BMC Med. Genet.*, vol. 21, no. 1, p. 185, Sep. 2020, doi: 10.1186/s12881-020-01116-9.
- [30] R. H. Tomainek, M. M. Amin, K. Raafat, S. Abdel Hady, and A. Elkotoury, 'Prevalence of Congenital Ocular Anomalies among Children with Genetic Disorders: An Egyptian Study', *Semin. Ophthalmol.*, vol. 33, no. 5, pp. 613–619, Jul. 2018, doi: 10.1080/08820538.2017.1375124.

- [31] H. H. Afifi, A. A. Abdel Azeem, H. T. El-Bassyouni, M. E. Gheith, A. Rizk, and J. B. Bateman, 'Distinct Ocular Expression in Infants and Children With Down Syndrome in Cairo, Egypt: Myopia and Heart Disease', *JAMA Ophthalmol.*, vol. 131, no. 8, p. 1057, Aug. 2013, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.644.
- [32] K. Musa, S. Agboola, O. Sam-Oyerinde, S. Salako, C. Kuku, and C. Uzoma, 'Pattern of congenital ocular anomalies among children seen at a West African tertiary eye care centre: A retrospective study', *J. Clin. Sci.*, vol. 18, no. 3, p. 128, 2021, doi: 10.4103/jcls.jcls_48_20.
- [33] O. M. Eid, S. Abdel Hady, A. El-Kotoury, K. A. Said, K. Rafat, and H. T. El-Bassyouni, 'Registry of ocular anomalies among patients with genetic disorders attending the clinical genetics department at the National Research Center in Egypt', *Ophthalmic Genet.*, vol. 38, no. 5, pp. 418–421, Sep. 2017, doi: 10.1080/13816810.2016.1247460.

Abstract

Research background and importance: Eye injuries include a third of genetic diseases, and genetic eye diseases may appear isolated or as part of a systemic syndrome. Some cases may affect visual acuity or the shape of the eye, and there are some cases that are incidentally discovered during routine eye examination without any complaint from the patient.

Research objective: To investigate eye injuries in children and their relationship to genetic diseases, with the aim of knowing the incidence rate and assisting in early diagnosis and accurate treatment to reduce morbidity and mortality rates.

Research materials and methods: A retrospective cohort study for children with one or more deformities admitted to the University Children's Hospital, who underwent an eye consultation during the period from June 1, 2020, to May 31, 2021. A suitable form was created for all required data, then the data were extracted, represented in tables, and discussed and compared with global studies.

Results: The sample size was 680 children, with a higher prevalence of males (55.4%). Among them, there were 500 children under one year of age (72.52%). It was found that 215 patients (31.61%) suffered from eye injuries, and the most common eye manifestations were: upward-slanting palpebral fissure, strabismus, exophthalmos, nystagmus, and optic nerve pallor. With the study of injury symmetry, the bilateral injury was found in 189 patients (27.8%). When investigating the history of eye injury in the family, 23 children (3.4%) had a positive family history of eye injury. The final diagnosis was divided into three groups: 98 children (14.4%) suffering from genetic syndromes, 43 (6.3%) with metabolic disease, and 539 (79.3%) with multiple undiagnosed birth defects. By studying the relationship between eye manifestations and some of the variables that were studied, there was a relationship between eye manifestations and age, degree of kinship between parents, presence of another eye injury, whether the injury was unilateral or bilateral, presence of eye injury in the family, and the final diagnosis of the child. There was a statistically significant difference, where the (P-value was less than 0.05).

Conclusion: It is essential to screen for symptoms and signs accompanying each deformity and to conduct an eye consultation and a genetic specialist consultation regarding appropriate genetic tests to establish an early diagnosis and avoid complications.

Keywords: Genetic diseases, eye consultation, genetic tests, visual acuity.

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



Ocular manifestations in the context of genetic syndromes in children - An epidemiological study

Prepared by :

[Abedullah Azaien](#)

Supervisor :

[Pro. Mohammad Ali Ajlounee](#)

2023