



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

الدراسة السريرية للأمراض الوراثية عند الولدان والخدج وتصنيفها.

Clinical study of genetic diseases in newborns and preterm infants and their classification

رسالة مقدمة لنيل درجة الدراسات العليا في طب الأطفال

رئاسة :
الأستاذة الدكتورة
لينا الخوري

إشراف :
الأستاذ الدكتور
محمد علي عجلوني

إعداد طالبة الدراسات العليا
ماجدة أحمد الأشقر

2022 م – 1443 هـ

جدول المحتويات

13	 الملخص
13	 خلفية البحث وهدفه
13	 مواد البحث وطرائقه
13	 النتائج
13	 الاستنتاج
13	 الكلمات المفتاحية
14	 الجزء التمهيدي
14	 1. المقدمة
14	 2. المشكلة البحثية
14	 3. أهداف البحث
15	 4. أهمية البحث
15	 5. حدود البحث
15	 6. مناهج البحث وأدواته
16	 7. الدراسات المرجعية
17	 8. مكونات البحث
18	 الجزء النظري
18	 الفصل الأول : أسس ومفاهيم نظرية
18	 1- 1 تمهيد
18	 2- 1 تعريف الأمراض الوراثية
18	 3- 1 مدخل إلى البحث
19	 4- 1 تصنيف الأمراض الوراثية (الجينية)
19	 1-4-1 الأمراض الصبغية والأمراض المجينية (الميكروية)
19	 2-4-1 الأمراض أحادية الجين
19	 3-4-1 الأمراض الناجمة عن آليات جينية غير معتادة
19	 4-4-1 الأمراض متعددة الجينات أو متعددة العوامل أو المعقدة
19	 1-4-4-أ أمراض مشوهة (تشوهات خلقية)
20	 1-4-4-ب أمراض غير مشوهة

5- 1	تعريف ومصطلحات	21
1- 5-1	الأمراض الجينية (الوراثية)	21
2- 5-1	تصنيف العيوب الولادية	21
2-5-1 أ	التصنيف السريري	21
2-5-1 ب	التصنيف الإمراضي	22
23	الفصل الثاني : مقارنة المريض الوراثي	23
1- 2	تمهيد	23
2- 2	خصائص مقارنة المريض الوراثي	23
3- 2	شجرة النسب المنديلية الوراثية الكلاسيكية	24
4- 2	أنماط الوراثة المنديلية	24
1-4-2	الوراثة المنديلية الصبغية الجسمية السائدة	24
2-4-2	الوراثة المنديلية الصبغية الجسمية المتنحية	24
2-4-2 أ	بعض الأمراض المتنحية	25
2-4-2 ب	حالات خاصة من الوراثة المنديلية	25
3-4-2	الوراثة المرتبطة بالصبغي الجنسي x المتنحي	25
4-4-2	الوراثة المرتبطة بالصبغي الجنسي x السائد	26
5-4-2	الوراثة المرتبطة بالصبغي الجنسي y	26
5- 2	بعض الحالات المرضية الخاصة	27
1-5-2	تزيق الخلايا التناسلية	27
2-5-2	الختم المجيني	27
3-5-2	ظاهرة توسع المكررات	27
4-5-2	الأمراض المتقدرة	27
4-5-2 أ	بعض الأمراض المتقدرة	28
4-5-2 ب	حالة خاصة	28
5-5-2	الوراثة ثنائية الجين	28
6- 2	درجات القربى	28
29	الفصل الثالث : الاستشارة والتوعية الوراثية	29
1-3	تمهيد	29
2-3	استطببات الاستشارة الوراثية	29

30	 3-3 التوعية الوراثية
30	 1-3-4 تعريفها
30	 2-3-4 فائدتها
30	 4-3 عناصر التوعية الوراثية
31	 الفصل الرابع : الاستقصاءات الجينية
31	 1- 4 تمهيد
31	 2- 4 لمحة عن الاستقصاءات الجينية
31	 3- 4 تفاعل البوليميراز السلسلي PCR
31	 3-3-4 مبدؤه
31	 4-3-4 آلية العمل
31	 5-3-4 فائدة تحليل ال DNA
32	 4- 4 أنماط الاختبارات الجينية
32	 1-4-4 تحليل الطفرة
32	 2-4-4 تحليل الارتباط (تحليل الطفرة غير المباشر)
32	 5- 4 أنواع الاختبارات الجزيئية
32	 1-5-4 التهجين المجيني المقارن بالمصفوفات الدقيقة (aCGH)
33	 2-5-4 سلسلة ال DNA عالي النتاج
33	 3-5-4 التهجين في الموضع التآلقي Fish
33	 3-5-4 أ فائدته
33	 3-5-4 ب أنماطه
34	 4-5-4 Restriction fragment length polymorphism (RFLP)
34	 4-5-4 أ فائدته
34	 4-5-4 ب مبدؤه
35	 5-5-4 تضخيم المسبار المعتمد على الارتباط المتعدد
35	 5-5-4 أ فائدته
35	 5-5-4 ب آليته
35	 6-5-4 تصميم دراسة الترابط الواسع في المجين
35	 6-5-4 ب فائدته
35	 5-5-4 ب آليته

36	 الفصل الخامس : الأمراض الصبغية
36	 1- 5 تمهيد
36	 2- 5 الأمراض الصبغية
36	 1-2-5 نسبتها ووقوعها
36	 2-2-5 استطببات إجراء الصبغة الصبغية karyotype
37	 3-2-5 تصنيف الشذوذات الصبغية
37	 3-2-5 أ الشذوذات الصبغية العددية
37	 3-2-5 ب متلازمة داون
37	 3-2-5 ب 1- نسبة متلازمة داون
38	 3-2-5 ب 2- سمات متلازمة داون
40	 3-2-5 ب 3- التشخيص قبل الولادي لمتلازمة داون
41	 3-2-5 ج الشذوذات الصبغية البنيوية
41	 3-2-5 ج 1- الخين
41	 3-2-5 ج 2- الخين الدقيق
43	 الفصل السادس : الدراسات المرجعية Letirature Review
43	 1- 6 تمهيد
43	 2- 6 الدراسة البريطانية لتصنيف الأمراض الوراثية حسب نوعها
43	 3- 6 الدراسة الأميركية لتصنيف الأمراض الوراثية حسب شيوعها
43	 4- 6 الدراسة السعودية عن دور زواج الأقارب في ظهور الاضطرابات الوراثية
44	 5- 6 الدراسة الأميركية عن دور الأمراض الوراثية في وفيات الاطفال في قسم العناية المشددة
45	 الجزء العملي
45	 الفصل الأول : أهداف البحث – التصميم – المواد والطرائق
45	 1- 1 تمهيد
45	 2- 1 أهداف الدراسة
45	 3- 1 عينة الدراسة
45	 4- 1 تصميم الدراسة
45	 5- 1 المواد والطرائق
46	 6- 1 متغيرات الدراسة

46	 معايير الاستبعاد والقبول	7- 1
46	 الفصل الثاني : النتائج	
46	 تمهيد	1- 2
46	 خصائص عينة الدراسة	2- 2
47	 عدد المرضى المشاركين ونسبة الأمراض الوراثية في عينة الدراسة	3- 2
60	 الفصل الثالث : المناقشة والمقارنة	
60	 تمهيد	1- 3
60	 المناقشة والمقارنة	2- 3
63	 الفصل الرابع : الاستنتاجات والتوصيات	
63	 تمهيد	1- 4
63	 الاستنتاجات	2- 4
63	 صعوبات ومساوئ البحث	3- 4
64	 التوصيات	4- 4
65	 المراجع	

فهرس الأشكال والجدول

رقم الصفحة	اسم الشكل / الجدول
33	الشكل -١- التهجين المجيني المقارن
34	الشكل -٢- التهجين في الموضع التآلقي
40	الشكل -٣- الملامح السريرية لمرضى داون

20	الجدول (١ - ١) تصنيف آخر للاضطرابات الجينية (الأمراض الوراثية) [3]
47	الجدول رقم ٢ - ١ : نسبة الأمراض الوراثية في عينة الدراسة
48	الجدول رقم ٢ - ٢ : تفصيل نتائج دراسة العينة حسب شكوى القبول
49	الجدول رقم ٢ - ٣ : تصنيف الحالات المدروسة حسب نوع المرض الوراثي والمرافقات
51	الجدول رقم ٢ - ٤ : تصنيف العينات المدروسة حسب نمط المرض الوراثي
52	الجدول رقم ٢ - ٥ : نسبة الأمراض الوراثية لدى الذكور والإناث
52	الجدول رقم ٢ - ٦ : توزيع الحالات حسب الخلفية الوراثية
52	الجدول رقم ٢ - ٧ : توزيع الحالات مع خلفية وراثية
53	الجدول رقم ٢ - ٨ : توزيع الحالات الغير تشوهية
53	الجدول رقم ٢ - ٩ : توزيع الحالات التشوهية
54	الجدول رقم ٢ - ١٠ : توزيع الحالات التشوهية المعزولة
55	الجدول رقم ٢ - ١١ : توزيع التشوهات الجهازية المتعددة
55	الجدول رقم ٢ - ١٢ : دراسة العلاقة بين القربى والحالات الوراثية
56	الجدول رقم ٢ - ١٣ : القربى في الحالات مع خلفية وراثية
56	الجدول رقم ٢ - ١٤ : دراسة القربى في الحالات دون خلفية وراثية
57	الجدول رقم ٢ - ١٥ : دراسة توزيع الحالات عند الذكور والإناث دون خلفية وراثية:
57	الجدول رقم ٢ - ١٦ : دراسة توزيع الحالات عند الذكور والإناث مع خلفية وراثية:
58	الجدول رقم ٢ - ١٧ : توزيع الأمراض الوراثية حسب الأصل
58	الجدول رقم ٢ - ١٨ : توزيع الوفيات العائدة لأسباب وراثية وغير وراثية للعينات المدروسة (60 مريض)

المصطلحات

aCGH= array comparative Genomic Hybridization

Fish=Fluorescence in Situ Hybridization

RFLP=Restriction Fragment length

NIPT=non invasive prenatal test

الملخص

خلفية البحث وهدفه:

تلعب الوراثة دوراً مهماً في ممارسة الطب السريري وتشغل الأمراض الوراثية نسبة هامة من هذه الممارسة لدى الأطفال والكبار وستبقى هذه النسبة في تزايد ما لم نتمكن من فهم أسس واسباب الأمراض الوراثية والوقاية منها لذلك كان من المهم معرفة الخلفية الجينية للمرض وأخذ الاستشارة الوراثية بعين الاعتبار مما يساعد في التشخيص الباكر والتدخل المبكرين وإجراء التوعية الوراثية للأهل والأطباء.

مواد البحث وطرقه:

دراسة راجعة مسحية تشمل جميع الأطفال الذين قبلوا في قسم الخديج والوليد وإسعاف الحواضن بأي شكاية أو عرض مشوه أو غير مشوه وتصنيف الأعراض والأمراض الوراثية حسب الأشيع ابتداء من ١-٦-٢٠٢١ وحتى تاريخ ١-٧-٢٠٢١.

النتائج:

شملت الدراسة 60 مريضاً كان سبب مرض 60% منهم غير وراثي و40% وراثي وتمكننا من تصنيف هذه الأمراض المورثية فكان منها (83.3%) أمراض وراثية متعددة العوامل و (4.17%) أمراض صبغية و (12.5%) أمراض أحادية الجين، وأبدت هذه الأمراض رجحاناً لدى الذكور بنسبة (60.8%) والإناث بنسبة (39.13%)، وكان للقربى دور في هذه الأمراض بنسبة (٤٢%)، ووجد خلفية وراثية لهذه الحالات بنسبة (٦٦،٦٦%)، وكانت نسبة الوفيات (11.67%)

الاستنتاج:

بينت الدراسة أن الأمراض الوراثية تشغل جزءاً هاماً من الأمراض القابلة للدراسة والتعديل فقد شكلت نسبة هامة من المرضى المقبولين في المشفى كسبب أساسي أو ثانوي للقبول ولأحظنا أن أشيع هذه الأمراض الوراثية هي

الأمراض متعددة العوامل التي تلعب فيها العوامل البيئية (الفيروسية والشعاعية والدوائية) والمورثية دوراً في ظهورها مما يعطي أهمية لمحاولة تجنب هذه العوامل ومعالجتها وبالتالي الحد من ظهور الأمراض الوراثية وتطورها.

الكلمات المفتاحية:

الأمراض الوراثية، تصنيف الأمراض الوراثية.

الجزء التمهيدي

1. المقدمة:

لوحظ اغفال أهمية تشخيص الأمراض الوراثية وإجراء التوعية لها في المراكز الطبية عموماً وفي مشفى الأطفال خصوصاً ولتحري هذه الأمراض تم إجراء هذه الدراسة وبداية علينا معرفة أن المرض الوراثي هو كل مرض ناجم عن خلل في الجين (المادة الوراثية) قد يكون موروث أو غير موروث يقسم إلى خلل جيني على مستوى نوكلبيوتيد (جيني) أو أكثر أو على مستوى صبغي كامل أو أكثر وقد يكون متعدد العوامل ومن ثم من الهام دراسة انتشار الأمراض الوراثية ضمن عينة المرضى المدرسة حيث لوحظ انتشار الأمراض الوراثية القابلة للتشخيص في المجتمع بنسبة على الأقل (3-7 %) وهذا في حال عدم إضافة الأمراض الأكثر شيوعاً عند البالغين مثل السكري وأمراض القلب والسرطان وتتضاعف هذه النسب في المجتمعات التي يشيع فيها زواج الأقارب [1] .

من خلال هذا البحث ستم دراسة انتشار الأمراض الوراثية عند الولدان والخدج المقبولين في المشفى وتصنيفها حيث ستجرى دراسة حشدية لجميع الأطفال المراجعين لإسعاف الحواضن وقسم الخديج والوليد وتحري جميع التشوهات الكبرى والصغرى لدى هذه الفئة من الأطفال.

وبذلك سيتم إثبات أن معظم هؤلاء الأطفال لديهم خلفية وراثية وبالتالي توعية الكادر الطبي والأهل حول أهمية القصة العائلية في تشخيص الأمراض الوراثية وإعطاء الجانب الوراثي للأمراض التي يعاني منها هؤلاء الأطفال أهمية توعوية.

2. المشكلة البحثية:

تشغل الوراثة دوراً مهماً في ممارسة الطب السريري وتشغل الأمراض الوراثية نسبة كبيرة من الأمراض لدى الأطفال والكبار وستبقى هذه النسبة في تزايد ما لم نتمكن من فهم أسس وأسباب الأمراض الوراثية والوقاية فقد شهد القرن العشرين زيادة في نسبة الأمراض الوراثية التي قد تسبب الوفاة لدى الأطفال في العالم أجمع وفي الدول النامية خاصة وتسجل المشافي الجامعية وخاصة مشفى الأطفال بدمشق ازدياداً في نسب قبول هذه الأمراض للدراسة والتدبير لذا كان من الأهمية توعية الكادر الطبي

والأهل حول أهمية القصة العائلية في تشخيص الأمراض الوراثية وإعطاء الخلفية الوراثية للأمراض التي يعاني منها هؤلاء الأطفال أهمية توعوية [2].

3. أهداف البحث:

- دراسة حشدية للأعراض والتظاهرات المشوهة وغير المشوهة لجميع الولدان والخدج والتي تدل على خلل جيني.
- تصنيف أنماط الأمراض الوراثية وتصنيف الأعراض التي تدرج ضمنه.

4. أهمية البحث :

تسليط الضوء على العدد الكبير للأمراض الوراثية التي يستقبلها مشفى الأطفال وتنوع هذه الأمراض الوراثية والتذكير بأهمية الاستشارة الوراثية والتوعية للأهل والأطباء.

5. حدود البحث :

أجريت دراسة حشدية راجعة عن سنة ٢٠٢١ وشملت عينة الدراسة جميع الأطفال المقبولين في قسم الخديج والوليد في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق وجمعت البيانات وتم تصنيفها ودراسة ارتباطاتها مع تحليل النتائج ضمن جداول ومقارنتها بالدراسات المرجعية.

6. مناهج البحث وأدواته :

• تصميم الدراسة :

- دراسة حشدية راجعة للأعراض والتظاهرات المشوهة وغير المشوهة لجميع الولدان و الخدج والتي تدل على خلل مورثي.

• مكان وزمان الدراسة :

- المكان :قسم الخديج والوليد في مشفى الاطفال الجامعي في دمشق.
- الزمان : في الفترة الواقعة ما بين (1-6-2021) ولغاية (1-7-2021).

• طريقة الدراسة :

سيتم إجراء دراسة حشدية راجعة لجميع الأطفال الذين قبلوا في قسم الخديج والوليد بأي شكاية أو عرض مشوه أو غير مشوه مع قصة عائلية أو دون قصة عائلية مرتبط باضطراب جيني مشخص أو غير مشخص بعد

يُوحى بمرض وراثي سواء استكملت دراستهم في قسم الحواضن والوليد أم لم تستكمل وسيتم جمع البيانات وفق جداول و مخططات و تصنيفها حسب الأشيع .

• الجمهرة :

جميع الأطفال الولدان والخدج المقبولين في قسم الخديج والوليد في مشفى الأطفال الجامعي في الفترة الممتدة بين (2021-6-1) و(2021-7-1)

7. الدراسات المرجعية :

- الدراسة البريطانية في مركز صحي لتصنيف الأمراض الوراثية حسب نوعها:
أظهرت دراسة أجريت عام 1998-1999 في مركز صحي في بريطانيا على 15258 طفلاً راجعوا قسم الإسعاف في مركز صحي في بريطانيا أن حوالي 86% منهم لديهم اضطراب جيني وحيد و 19% منهم لديهم قصة عائلية [4].
- الدراسة الأميركية في مركز تشاندلر الطبي في جامعة كونتاكي لتصنيف الأمراض الوراثية حسب شيوعها:
دراسة أجريت في مركز تشاندلر الطبي في جامعة كونتاكي في أميركا تم خلالها تقييم 4212 طفلاً بين عامي 1981-1995 تبين أن أشيع الأمراض الوراثية هي متلازمات التشوهات الخلقية المتعددة مثل داون التي تأتي بالمرتبة الأولى ومارفان وإدوارد ثم تأتي بعدها التشوهات المسخية في المضغة مثل متلازمة الكحولية المميتة وولدان الأمهات السكريات...ثم تأتي بالمرتبة الثالثة التشوهات الوحيدة المعزولة مثل الشوك المشقوق والقيلات السحائية والسحائية النخاعية و الشفة المشقوقة وصغر الرأس، وكانت الودانة achondroplasia أشيع عسر تصنع العظم [5].

• الدراسة السعودية عن دور زواج الأقارب في ظهور الاضطرابات الوراثية :

بينت دراسة أجريت في المملكة العربية السعودية عن دور زواج الأقارب في ظهور الاضطرابات الوراثية في الأجيال عنوانها زواج الأقارب وأهم الاضطرابات الوراثية في الأطفال السعوديين وكانت دراسة مقطعية خلال سنتين 2004-2005 تم فيها التعرف على 11554 من الأمهات تم سؤالهن عن زواج الأقارب فكان من بينهن 6470 (56%) توجد درجة من القربى بين الزوجين ووجد أنه لا علاقة بين درجة القربى بين الزوجين وظهور متلازمة داون في الأبناء أو الداء المنجلي أو عوز غلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجيناز، لكن وجد دلالة إحصائية هامة لدور زواج الأقارب

بظهور التشوهات الخلوية الكبرى ووجد أن أكثر تشوه خلقي ممكن أن يحدث بحال زواج الأقارب هو مرض القلب الخلقي[6].

- الدراسة الأميركية عن دور الأمراض الوراثية في وفيات الاطفال في قسم العناية المشددة :

وجد في بحث تم نشره في Journal of Perinatology عنوانه Infant mortality; the contribution of genetic disorders أجري على أطفال في قسم العناية المشددة في الولايات المتحدة الأميركية حيث تم التعرف على 573 طفلا متوفيا تم تأكيد أن 117 طفل لديهم تشخيص جزيئي أو خلوي جيني في مختبر التشخيص السريري وتم تشخيص 7 آخرين من خلال اختبار البحث، وجد أن مجموعة 573/124 (22%) من الرضع الذين تم تشخيصهم 124/67 (54%) لديهم اضطرابات كروموسومية و 124/58 (47%) لديهم اضطرابات جين واحد (طفل واحد كان لديه كلاهما) زادت نسبة التشخيصات التي تم إجراؤها بواسطة تقنيات التسلسل مثل تسلسل الإكسوم على مر السنين [7].

8. مكونات البحث :

يتكون البحث من جزئين:

- الجزء الأول: وهو القسم النظري الذي يتحدث عن الإطار النظري العام لموضوع الدراسة ويتكون من ستة فصول:
 1. الفصل الأول: يطرح مفاهيم وأسس نظرية، فيبدأ بمناقشة مجموعة من التعاريف والمصطلحات الهامة لفهم الموضوع، ومن ثم مدخل إلى البحث يبين مدى انتشار الأمراض الوراثية في العالم أجمع ، ثم ينتقل لتصنيف الأمراض الوراثية .
 2. الفصل الثاني: يشرح خطوات مقارنة المريض الوراثي مع التفصيل في أنماط الوراثة المنذلية وذكر بعض الحالات الخاصة ودرجات القربى .
 3. الفصل الثالث: يبين استطبابات الاستشارة الوراثية ويتحدث عن عناصر التوعية الوراثية وأهميتها .
 4. الفصل الرابع: التفصيل في الاستقصاءات الجينية وآلية عملها وأنواع الاختبارات الجينية .
 5. الفصل الخامس: خصص للتفصيل في الأمراض الصبغية واستطبابات إجراء الصبغة الصبغية مع التحدث عن متلازمة داون على وجه الخصوص .
 6. الفصل السادس : الدراسات المرجعية .

- الجزء الثاني: ويشمل القسم العملي الذي يتضمن الإطار العام العملي والمواد والطرائق المتبعة خلال الدراسة وصولاً للنتائج ومناقشتها وانتهاءً بالاستنتاجات والتوصيات المقترحة. ويتكون من أربعة فصول:
 1. الفصل الأول: يتضمن أهداف الدراسة ، وكيفية تصميمها والطرائق والمواد المتبعة.
 2. الفصل الثاني: يعرض النتائج التي توصلت إليها الدراسة
 3. الفصل الثالث : مناقشة النتائج التي تم التوصل لها من خلال المقارنة مع الدراسات العالمية.
 4. الفصل الرابع : يعرض الاستنتاجات والتوصيات المقترحة وأهم العقبات التي واجهت الباحث خلال إنجاز البحث.

الجزء النظري

الفصل الأول : أسس ومفاهيم نظرية

1- 1 تمهيد :

تشغل الوراثة دوراً مهماً في ممارسة الطب السريري وتشغل الأمراض الوراثية نسبة كبيرة من الأمراض لدى الأطفال والكبار وستبقى هذه النسبة في تزايد ما لم نتمكن من فهم أسس واسباب الأمراض الوراثية.

2- 1 تعريف الأمراض الوراثية :

ينتج المرض الوراثي عن خلل في جين أو صبغي واحد أو أكثر وتبين أنه من بين الأطفال المولودين في الولايات المتحدة الأميركية ٢ – ٤ % لديهم تشوه خلقي ، ويكون هذا التشوه في الشكل أو الوظيفة ، وتقرب النسبة إلى ٧% بعمر السنة لأن بعض التشوهات لا تكون معروفة خلال فترة الوليد ، ووجد أن ٣٠- ٥٠% من مرضى المشافي لديهم تشوهات خلقية أو اضطرابات وراثية [8] .

3- 1 مدخل إلى البحث:

تحدث المشاكل الطبية المرتبطة بالأمراض الوراثية في أي عمر لكنها تميل للتظاهر بأعراض واضحة وخطيرة في سن الطفولة حيث وجد في الولايات المتحدة الأميركية أن ما يقارب 1000\53 من الأطفال لديهم أمراض وراثية وإذا أضفنا إليها التشوهات الخلقية ارتفعت هذه النسبة إلى 1000\79 .

في عام 1978 كان ما يقارب أكثر من نصف المرضى المقبولين في مشفى أطفال كبير في الولايات المتحدة الأمريكية لديهم اضطراب جيني وفي عام 1996 ارتفعت النسبة إلى 71% ووجد أيضا أن 96% من الأمراض المزمنة لديهم اضطرابات جينية أو متأثرة باستعداد جيني [2] .

شهد القرن العشرين زيادة في نسبة الأمراض الوراثية التي قد تسبب الوفاة لدى الأطفال في العالم أجمع وفي الدول النامية خاصة حيث وجد أن الوفيات الناجمة عن أسباب وراثية في مشافي متعددة من الولايات المتحدة الأمريكية في عام 1914 تشكل نسبة 16,5% وزادت هذه النسبة حتى 50% في عام 1976. وفي استبيان أجري في مشفى سياتل تبين أن نسبة 27% من الأطفال المقبولين لديهم اضطراب جيني وفي مكسيكو تبين أن 37,5% من المرضى لديهم خلفية وراثية [1] .

4-1 تصنيف الأمراض الوراثية (الجينية) :

1-4-1 الأمراض الصبغية والأمراض المجينية (الميكروية)

— الأمراض الصبغية وهي عيانية لا ترى بالمجهر تشاهد بفحص karyotype الكلاسيكي مثل داون وباتو وإدوارد وتورنر.

— الأمراض المجينية (genomic) الميكروية وهي لا ترى بالمجهر ولا تشاهد بفحص karyotype الكلاسيكي مثل متلازمة ويليامز وديجورج وواغنر ويوجد طرائق خاصة لتشخيصها.

2-4-1 الأمراض أحادية الجين

يقصد بها الأمراض المنديلية كالتلاسيميا وفقر الدم المنجلي والداء الكيسي الليفي وحمى البحر الأبيض المتوسط والكلية عديدة الكيسات وتكون طفراتها وجيناتها وانتقالاتها معروفة ويمكن تجنبها.

3-4-1 الأمراض الناجمة عن آليات جينية غير معتادة

وهي مهمة لأنها تصنيف جديد ومن هذه الآليات

- الختم
- المجين المتقدي
- توسع مكررات ثلاثية النوكليوتيدات

4-4-1 الأمراض متعددة الجينات أو متعددة العوامل أو المعقدة

وهي أمراض عائلية يتدخل بها أكثر من جين وتكون الجينات غير معروفة غالباً وتعتبر أمراض شائعة عند الكبار مثل الضغط والسكري والربو وهنا تكمن صعوبة استشارتها ومقاربتها وراثياً وتصنف إلى:

1-4-4-أ أمراض مشوهة (تشوهات خلقية):

- أغلبها أمراض ذات تشوهات لاتستدعي إجراء دراسة صبغية عند الفرد عادة من الأمثلة عليها:
- عيوب الأنبوب العصبي Neural tube defect (القيلة القطنية السحائية النخاعية والشوك المشقوق) وهي شائعة نسبياً
 - التشوهات الخلقية القلبية المعزولة (VSD-ASD-PDA)
 - انشقاق بالشفة أو الحنك
 - تضيق البواب
 - الإحليل التحتاني (المبال التحتاني)
 - خلع الورك الولادي
 - القدم القفداء الروحاء

1-4-4-ب أمراض غير مشوهة:

تحدث بسبب عوامل جينية متعددة وعوامل محرضة وتضم:

- أمراض الطفولة الجينية:
- التأتب (ويشمل الربو والإكزيما) الصرع
- السكري نمط ١ المعتمد على الإنسولين.
- أمراض الكهولة الجينية:
- التصلب العصيدي داء الشرايين الإكليلية فرط التوتر الشرياني
- أمراض الأوعية الدماغية الداء السكري نمط ٢
- داء الزهايمر والخبثاة (الثدي والقولون والمستقيم)

الجدول (١ - ١) تصنيف آخر للاضطرابات الجينية (الأمراض الوراثية) [3]:

اختلال الصيغة الصبغية تثلث الصبغيات 21-18-13-45x-xxx-xy-xyy	سوء توزع الصبغيات	أحادي الجين (أقل من 1%)
---	-------------------	-------------------------

تكرار - تبادل الموضع - قابلية التكسر - حذف غير مرئي بالمجهر	إعادة ترتيب الصبغيات		
أكثر من 6000 اضطراب أحادي الجين	جسدي	جسدي سائد	طفرة الجينات الكبيرة %1
	متنحي	مرتبط ب X	
التشوهات المعزولة الشائعة، الفصام، أمراض الشرايين الإكليلية، ارتفاع التوتر الشرياني، الداء السكري، والاضطرابات الأخرى.	قابلية الجينات الصغيرة والكبيرة للتفاعل مع البيئة وبالتالي ظهور الأمراض		وراثة متعددة العوامل %10

5-1 تعاريف ومصطلحات :

1-5-1 الأمراض الجينية (الوراثية) :

مصطلح الأمراض الجينية (Genetic diseases) :

أفضل من الأمراض الوراثية inherited diseases إذ يمكن أن نلاحظ بعض الطفرات الجديدة والفرادية الأمر الذي يجعل مصطلح الأمراض الجينية أعم .

في المجتمعات المغلقة التي يحدث فيها زواج الأقارب بأعداد مرتفعة قد تصل النسب سابقة الذكر إلى ١٠% غير مشوهة و ١٥% مشوهة.

2-5-1 تصنيف العيوب الولادية :

— سريرياً:

- معزولة عند الفرد
- متعددة عند الفرد
- متلازمة syndrome
- متوالية sequence
- ترابط association

— إمرائياً:

- تشوه malformation
- تشويه Deformation
- خلل التنسج Dysplasia

• تمزق Disruption

1-2-5-أ التصنيف السريري :

● المتلازمة :

طاقم مكون من عدة شذوذات بينها علاقة فيزيولوجية مرضية ، تحدث بشكل متكرر بطراز متسق ويكون السبب معروف . من الأمثلة عليها متلازمة بارديت بيدل ونونان وبرادر ويلي وباتو.

● المتوالية :

تنجم عن حدث واحد ناجم عن أسباب متنوعة خلال تشكل الأعضاء وتصنيفها سريري

من الأمثلة عليها متوالية potter ومتوالية التقهقر الذيلي

● الترابط :

مجموعة تشوهات في عدة أجهزة لا يوجد بينها علاقة واضحة وتحصل معاً بكثرة اي بتواتر يعتد به إحصائياً، وتكون التشوهات بتواليف مختلفة من حالة لأخرى سببها غير معروف مثل ترابط : VACTREL

1-2-5-ب التصنيف الإمراضي:

● التشوه :

عيب بنيوي بدئي حدث خلال تطور نسيج أو عضو قد يكون معزول ومن الأمثلة عليها : السنسنة المشقوقة والشفة المشقوقة والحنك المشقوق وبيير روبن وVSD وغالباً مايكون بسبب طفرة في جين ما وقد يكون مكتسب بنسبة ٥% من الحالات بسبب أدوية أو عوامل ماسخة كإنتان باطن الرحم والتعرض للأشعة.

● خلل التنسج :

انتظام (توزع) أو وظيفة خلوية شاذة حدثت في أنماط نسيجية معينة مثال : التملن الجلدي الهيكلي، وخلل تنسج هيكلي في العظام ، وخلل تنسج الكلية.

• التشويه :

تبدل في الشكل أو في البنية لعضو كان قد تشكل وتمايز بشكل طبيعي ناجم عن قوى ميكانيكية شاذة داخل الرحم من الأمثلة عليها تقفع المفاصل خلع الورك نقص تنسج الرئتين الناجم عن قلة السلى

• التمزق :

تخرب جزء من الجنين كان قد تشكل بشكل طبيعي بسبب إما تشابك يليه تمزق أو بتر أو بسبب انقطاع التروية الدموية عن العضو مسببة احتشاء ، أو تنخر أحدهما أو كلاهما مما يؤدي لعود امتصاص الجزء القاصي من الأذية، مثال ؛ الرتق أو غياب طرف أو عضو وحيد الجانب عادة

الفصل الثاني : مقارنة المريض الوراثي

1- 2 تمهيد :

سيعرض هذا الفصل خطوات مقارنة المريض الوراثي مع التفصيل في شجرة النسب وأهم الأمراض المنديلية الوراثية و تأثير درجة القرابة بين الوالدين في ظهور هذه الأمراض.

2- 2 خصائص مقارنة المريض الوراثي :

خطوات مقارنة المريض الوراثي :

– أخذ الشكوى الرئيسية والقصة المرضية

– رسم شجرة النسب

– التأكيد في الاستجواب على ؛

° السوابق العائلية

° بدء الأعراض وتطورها

° قصة الحمل والولادة

° القرابة بين الوالدين

- ° الأصل لوجود أمراض جينية مستوطنة بمناطق معينة
- ° حركة الجنين (قد تبدأ أعراض المرض المورثي في الحياة الرحمية)
- ° الإسقاطات المتكررة والإملاصات (طفل ولد ميتاً أو توفي بعد فترة وجيزة من الولادة
- الفحص السريري ووصف الملامح التشوهية إن وجدت
- الاختبارات والاستقصاءات ؛ وهي عامة تقليدية (تعداد وصيغة عامة) و خاصة جينية (صبغيات و DNA)
- وضع التشخيص الدقيق وهذا يحتاج استشارات اختصاصية وراثية لتنوع أعراض الأمراض الوراثية
- التوعية الوراثية التي تتضمن شرح المرض للأهل والتدبير والعلاج وتقدير اختطار النكس ودعم اختيار التناسل (طريقة الإنجاب وخطورة إصابة طفل آخر) والتشخيص قبل الولادي.
- ✓ وبالتالي لا نعالج المرض بل نجمع معلومات عنه ثم نقوم بالتوعية (التوعية آخر خطوة)

3-2 شجرة النسب المنديلية الوراثية الكلاسيكية :

تساعد في معرفة خطر نكس المرض ضمن العائلة

4-2 أنماط الوراثة المنديلية :

- صبغي جسيمي سائد
- صبغي جسيمي متنح
- مرتبط بالصبغي الجنسي X السائد
- مرتبط بالصبغي الجنسي X المتنح
- مرتبط بالصبغي الجنسي Y

1-4-2 الوراثة المنديلية الصبغية الجسمية السائدة:

أحد الوالدين مصاب وينقل الإصابة لأبنائه

إصابة أحد الوالدين تسبب إصابة الذكور والإناث (المرض غير مرتبط بالجنس)

بعض الأمراض السائدة:

- α الودانة
- α متلازمة إهلر دانلوس
- α داء هنتغتون
- α متلازمة مارفان
- α فرط كولسترول الدم العائلي
- α الحثل العضلي التأتري

- ✕ تكون العظم الناقص
- ✕ الورام الليفي العصبي
- ✕ التصلب الحدبي
- ✕ تصلب الأذن
- ✕ داء السلاسل القولونية
- ✕ متلازمة نونان

2-4-2 الوراثة المنديلية الصبغية الجسمية المتنحية:

تصيب كلا الجنسين ، ونجد نمطين وراثيين:

- متماثل اللواقح ويكون مصاب بالمرض
- متخالف اللواقح ويكون حامل للمرض

2-4-2-أ بعض الأمراض المتنحية:

- ✕ أدواء خزن الغليكوجين
- ✕ داء هيلر
- ✕ وجود الغالاكتوز في الدم
- ✕ الداء الكيسي الليفي
- ✕ التلاسيميا
- ✕ بيلة الفينيل كيتون
- ✕ رنج فريدريخ
- ✕ الداء المنجلي
- ✕ داء تاي ساكس
- ✕ المهق الجلدي
- ✕ فرط تنسج الكظر
- ✕ الخلقي (المتلازمة الكظرية التناسلية)
- ✕ داء ووردينغ هوفمان

2-4-2-ب حالات خاصة من الوراثة المنديلية

- وراثة صبغية سائدة كاذبة ، حيث يكون الصبغي متنحي ولكنه ينتقل عموديا من الآباء إلى الأبناء.
- الوراثة متعددة العوامل ندرس جينين مختلفين مثلاً عند مرضى العمى بسبب التهاب الشبكية الصباغي او مرضى الصم والبكم ؛ حيث تفيدنا هذه الحالة بأن فردين مصابين بمرض متنحي بنفس العضو يمكن لهما الزواج عند التأكد من اختلاف الجينات الطافرة المسببة ، ويكون الجيل الناتج عنهما سليماً.

3-4-2 الوراثة المرتبطة بالصبغي الجنسي X المتنحي

- ✕ عمى الألوان (أخضر- أحمر)
- ✕ الناعور (A,B)
- ✕ متلازمة هنتر
- ✕ متلازمة X الهش
- ✕ عوز G6PD (الغوال)
- ✕ الحثول العضلية (دوشين وبيكر)
- ✕ متلازمة Hunter من أمراض عديدات السكريد المخاطية نمط II
- الأمراض الوراثية المتنحية المرتبطة بالصبغي X تعد شائعة عند الذكور ونادرة عند الإناث

- الذكر الحامل للأليل دائماً مصاب وينقل المرض لبناته فقط
- الأنثى غالباً سليمة حاملة وناقلة للمرض
- تكون الأنثى مصابة فقط إذا :
 - تزوج رجل مصاب من أنثى حاملة
 - تزوج رجل مصاب من أنثى مصابة
- إذا تزوجت أنثى ناقلة من رجل سليم
 - احتمال إصابة الذكور ٥٠ %
 - الإناث تكون إما حاملة وإما سليمة
- لكن بشكل عام نسبة إصابة جنين أنثى ناقلة ٢٥ % بغض النظر عن جنسه
- الأنثى المصابة سيكون كل أولادها الذكور مصابون

4-4-2 الوراثة المرتبطة بالصبغي الجنسي X السائد

α الرخد أو الخرع ناقص فوسفات الدم (الرخد المقاوم للفيتامين د)

α متلازمة ريت Rett

α سلس الصباغ (وهو مرض جلدي يترافق باضطرابات بالتصبغ)

- الأب المصاب يعطي
 - ذكور سليمين
 - إناث مصابات دائماً
- هذه الأمراض قليلة الشيوع لكنها أشيع عند الأنثى
- إصابة الذكور شديدة قد تؤدي لموت الجنين الذكر أما إصابة الإناث أقل شدة بسبب وجود الصبغي X الآخر الذي يكون فعال .
- الأمراض المرتبطة بالصبغي الجنسي X (متنح أو سائد) لا تنتقل من ذكر إلى ذكر
- الذكر ينقل إصابته المرتبطة ب X إلى بناته دوماً (فإما تكون البنت حاملة إذا كان المرض متنح أو تكون مصابة إذا كان المرض سائد)

5-4-2 الوراثة المرتبطة بالصبغي الجنسي Y

- يصاب فقط الذكور (ينتقل من ذكر لذكر)
- أمراضه نادرة جداً.
- أشيع الأمراض المرتبطة بالصبغي y مرتبطة بالعقم فمعظم الجينات المرتبطة بالصبغي y لها علاقة بإنتاج النطاف.
- في بعض الحالات قد يتمكن الذكر من الإنجاب بواسطة الإخصاب المساعد وينتقل المرض للأبناء الذكور.

5-2 بعض الحالات المرضية الخاصة :

1-5-2 تزيق الخلايا التناسلية

كلا الأبوين سليمين لكنهما أنجبا طفل مصاب

قد يكون لدى أحد الأبوين خلايا طافرة في خلاياهما الجنسية إضافة للخلايا السليمة

مثل إنجاب طفل مصاب بداون أو تورنر من أبوين سليمين .

2-5-2 الختم المجيني

لكل جين لدينا أليلين أحدهما على الصبغي القادم من الأم والآخر على الصبغي القادم من الأب وفي ٩٩% من الحالات يعمل كلا الأليلين معا ، وفي بعض الجينات ١% يكون الأليل المحمول على الصبغي الأبوي فقط لا يعمل بآلية التخلق المتوالي Epigenetic والسبب مجهول فتدعى هذه الجينات بالمختومة والعملية بالختم الجيني وهي أمر طبيعي في العديد من الجينات

شرط حدوث المرض انتقال الصبغي من أحد الأبوين (الأب أو الأم)

3-5-2 ظاهرة توسع المكررات

طفرات من نمط خاص ، يزداد عدد المكررات (الشفرات الثلاثية) وبالتالي تتغير بنية البروتين فيصبح غير وظيفي ويؤدي للمرض

عند انتقال الطفرة من الأب للابن يزداد عدد المكررات وكلما ازداد عدد المكررات تزداد شدة الأعراض وتظهر بوقت أبكر

4-5-2 الأمراض المتقدرية

الأم هي من تورث المتقدرات لأبنائها (تنقلها الأنثى حصراً) لذلك :

عندما تكون الأم مصابة تنجب أبناء مصابين (ذكور وإناث)

عندما يكون الأب مصاب ينجب أبناء سليمين

عندما يوجد لدى الفرد أعراض متباعدة لا يوجد رابط بينها نفكر بالأمراض الميتوكوندرية

2-4-5-أ بعض الأمراض المتقدرية :

1. اعتلال عصب وراثي لليبر
2. اعتلال عضلي دماغي متقدري : حماض لبنى ، نوب شبيهة بالسكتة
3. صرع رمعي عضلي مع ألياف عضلية حمراء ليفية

2-4-5-ب حالة خاصة :

التغاير النسيجي في الأمراض المتقدرية

عند انقسام البويضة أو أي خلية فإن توزع المتقدرات بالهيولى لا يكون متكافئاً بين الخليتين البنيتين فالخلية الأكثر أخذاً للميتوكوندريا الطافرة تكون إصابتهما أشد

قد تكون إصابة الإناث أشد من الذكور

2-5-5 الوراثة ثنائية الجين

هو مرض متنح يحتاج وجود جينين طافرين ليؤدي لخلل بالوظيفة مثل الأمراض السمعية والبصرية

2-6 درجات القربى :

خطورة القربى تكمن في الجينات المشتركة بين الفردين والتي تحمل ضمنها الألائل الطافرة

تقسم درجات القربى إلى:

- << الدرجة الأولى تشمل الآباء والأبناء والأخوة وتكون نسبة الجينات المشتركة فيها ٥٠% النصف
- << الدرجة الثانية تشمل الخال / العم وابن أو ابنة الأخ أو الأخت ، والأخ والأخت غير الأشقاء ، وأبناء العم / العمة والخال / الخالة بنفس الوقت (أخين متزوجين من أختين بنفس الوقت يكون أبناءهم اقارب درجة ثانية) وتكون نسبة الجينات المشتركة ٢٥% الربع .
- << الدرجة الثالثة تشمل أبناء العم / عمة والخال / خالة وتكون نسبة الجينات المشتركة ١٢,٥% الثمن ، وهي أكثر درجة قرابة يحدث فيها الزواج.
- << الدرجة الرابعة تشمل ابن العم / عمة مع ابن ابن (حفيد) العم / عمة أو الخال / خالة.

الفصل الثالث : الاستشارة والتوعية الوراثية

1-3 تمهيد :

توجد حالات معينة تطلب فيها الاستشارة الوراثية لذا خصص هذا الفصل للتفصيل في استطبابات الاستشارة الوراثية كما أنه يلقي الضوء على كيفية التوعية الوراثية وعناصرها والتي تعد جزء اساسي من من مقاربة المريض الوراثي

2-3 استطبابات الاستشارة الوراثية:

- (1) تقييم مريض لديه تخلف عقلي أو تأخر تطور غالباً ماتشاهد هذه الاضطرابات لدى الأطفال لأن الأمراض الوراثية غالباً ماتبدأ باكراً
- (2) تقييم شخص لديه تشوه مفرد او متعدد ، حيث تشكل الطفرات ٥٠% من أسباب التشوهات بينما تشكل الماسخات teratogenes ٥% فقط من الأسباب .
- (3) ظهور مرض محتمل أن يكون أحادي الجين (مندلي) : كأب وأم سليمين أنجبا طفل أو طفلين مصابين بمرض وراثي يبدو أنه مندلي متنح فمن الممكن أن نقدم لهما استشارة طبية بأن هذا المرض متنح واحتمال إصابة الحمل القادم ٢٥% دون أن نشخص المرض.

- (4) وجود مرض صبغي ولو كان مراتبة (إعادة ترتيب للصبغيات) متوازنة : كحالة طفل مصاب بتشوهات متعددة وبإجراء karyotype تبين وجود شذوذ بنيوي التي عادة ماتكون منتقلة من أحد الوالدين إذ يكون أحد الوالدين يحمل شذوذ متوازن لذلك نطلب karyotype للوالدين.
- a. في حال رغب الزوجان السابقان بالإنجاب مرة أخرى نقوم بإجراء karyotype للجنين .
- (5) زوجان لديهما قصة إسقاطات عفوية متكررة (٣ إسقاطات على الأقل) حيث نجري karyotype للزوجين فقد يكون لدى أحدهما شذوذ صبغي متوازن ، وفي حال كانت النتيجة سوية فقد تكون المشكلة على المستوى الجيني ، حيث أن ٥% يكون إيجابي ال karyotype أما ٩٥% المتبقية يكون السبب جيني (قد يكون معروف كالداء الكيسي الليفي وحمل البحر الأبيض المتوسط وقد يكون غير معروف)
- (6) الزواج بين ذوي القربى : يعتبر إجراء الاستشارة الوراثية هنا أمر شخصي ؛ حيث أن زواج ذوي القربى يضاعف نسبة إنجاب طفل مصاب بمرض صبغي جسدي متنح فقط.
- (7) التوعية حول الماسخات teratogens في حال تعرض الحامل لعدوى أو أدوية أو أشعة والخوف من حدوث مرض للجنين
- (8) التوعية قبل الحمل والتوعية في حال وجود عامل اختطار كتقدم عمر الأم (فوق ال ٣٥ سنة) عامل خطورة العمر لدى الإناث فوق ال ٣٥ سنة أما لدى الذكور فوق ٥٠ سنة

3-3 التوعية الوراثية :

1-3-3 تعريفها

هي عملية تواصل تتعامل مع حدوث أو اختطار حدوث اضطراب وراثي في عائلة تعتمد على التشخيص الدقيق وعلى الدراية بعلم الوراثة الطبي (دراسة وراثيات المرض)

2-3-3 فائدتها

تساهم هذه العملية التي يقوم بها شخص مدرب في مساعدة فرد أو عائلة في :

- ✓ فهم الحقائق الطبية التي تشمل التشخيص ، السير المحتمل للمرض ، التدبير المتاح
- ✓ تقدير كيفية مساهمة الوراثة في الاضطراب واختطار النكس : احتمال إنجاب طفل آخر مصاب ، احتمال إصابته (تشخيص قبل أعراضي)
- ✓ فهم خيارات التعامل مع اختطار النكس

✓ اختيار مسار عائلي يبدو مناسباً للعائلة من وجهة نظرهم فيما يتعلق بالاختطار ، أهدافهم العائلية ومبادئهم الدينية والأخلاقية والعمل بالتوافق معها (عدم التوجيه nondirectiveness) صنع أفضل توفيق ممكن بين المبادئ السابقة فيما يتعلق بالشخص المصاب و/ أو اختطار نكس المرض

4-3 عناصر التوعية الوراثية :

- التشخيص والتدبير الطبي (مثل أي مرض)
- تحديد الاختطار (احتمال نكس المرض)
- اتخاذ قرار حول التناسل : إمكانية حدوث حمل ، أو الفائدة من إجراء طفل أنبوب (التشخيص قبل التعشيش)
- الدعم النفسي غالباً (والتوعية والتثقيف)
- المتابعة : كإخبار المريض في حال إكتشاف دواء لمرضه.

الفصل الرابع : الاستقصاءات الجينية

1- 4 تمهيد :

تعتبر الاستقصاءات الجينية مرحلة هامة لا بد من الاستعانة بها للتشخيص والتدبير الأمثل للمرض المورثي وسيتم في هذا البحث عرض أهم الاستقصاءات الجينية مع التفصيل في آلية عملها وفوائدها ومجالات استخدامها واستطباباتها .

2- 4 لمحة عن الاستقصاءات الجينية :

اعتمدت لسنوات طويلة على التحليل الصبغي أو النمط النووي karyotype (لا يشخص سوى الأمراض الصبغية والتي تشكل جزء بسيط من الأمراض المورثية) ثم ظهرت الاختبارات الجزيئية أو تحليل ال DNA والذي يعتمد على تفاعل البوليميراز السلسلي PCR (يسمح بتحليل سريع بدءاً من عينات قليلة ومعظم الأمراض الجينية تعتمد عليه)

3- 4 تفاعل البوليميراز السلسلي PCR :

1-3-4 مبدؤه

تضخيم قطعة من ال DNA غالباً تكون جزء من مورثة أو جين.
الهدف تكثير الكمية حيث تكون القطعة المستهدفة حاوية على الطفرة عادة.

2-3-4 آلية العمل

يتم تحديد القطعة ونتحكم بدرجة حرارة الوسط الموجودة فيه بجهاز حراري للحصول على كميات كبيرة من القطعة لإجراء التحاليل عليها

نادراً ما يكون تحليل ال DNA الإجراء الوحيد من التحاليل ، بل غالباً ما يكون أول مرحلة لإجراء التقانات الجينية الأخرى .

3-3-4 فائدة تحليل ال DNA

1. يسمح بالتشخيص قبل الولادي لطفرة مهمة عند الجنين
2. تشخيص عدد متزايد من الأمراض الوراثية أحادية الجين (المنديلية)
3. التشخيص قبل الأعراض (التكهني) في الأمراض الصبغية الجسدية السائدة التي تتأخر ظهور أعراضها مثل هنتغتون
4. كشف الحمل لمرض متنح مرتبط ب X (الحملة هنا بنات) أو لمرض صبغي جسدي متنح

4- 4 أنماط الاختبارات الجينية :

1-4-4 تحليل الطفرة تستخدم في :

- < الخبون (الحذف) الصغيرة
- < الطفرات النقطية والخبون الكبيرة
- < طفرات توسع المتكررة ثلاثية النوكليوتيد
- < يشخص حمى البحر الأبيض المتوسط والداء الكيسي الليفي.

2-4-4 تحليل الارتباط (تحليل الطفرة غير المباشر) يستخدم في حال:

- عدم معرفة الطفرة
- كون الجين كبيراً وطفراته متنوعة مثل فون ريكلنهاوز
- يتطلب هذا النوع من التحليل وجود عائلة كبيرة متعددة من الأبناء
- آلية العمل : نقوم بتحديد أليل الجين المرتبط بالمرض وبالتالي نحدد الجين الطافر بطريقة غير مباشرة.

5- 4 أنواع الاختبارات الجزيئية :

1-5-4 التهجين المجيني المقارن بالمصفوفات الدقيقة (aCGH)

وهي طريقة حديثة لونية لكشف شذوذ دقيق ٢-٣ ميغا بيس أو أقل أي منطقة لا تشاهد بالمجهر فتحول لبروبات يوضع كل بروب ضمن مربعات صغيرة كل بروب يمثل قطع من DNA تغطي المنطقة المستهدفة ويتم فيها البحث عن الخلل الجيني فيكشف التضاعف أو الفقد.

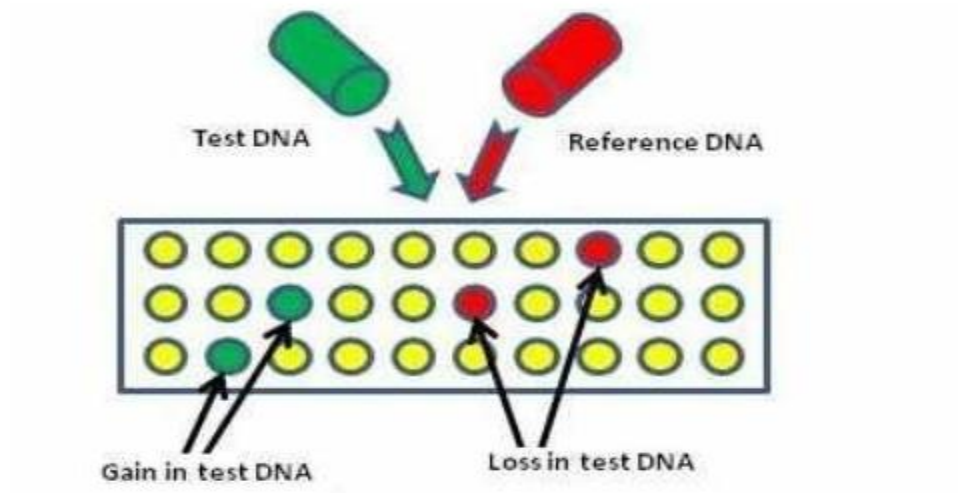
البروب في كل مربع يشير إلى :

اللون الأصفر : يشير لعدم وجود زيادة أو نقصان

البقعة الخضراء : يدل على أن كمية المريض أكثر من الشاهد أي يوجد Duplication

البقعة الحمراء : تدل على وجود نقص بالكمية أي deletion

الشكل - ١ - التهجين المجيني المقارن



2-5-4 سلسلة ال DNA عالي الناتج

➤ تكشف التسلسل النوكليوتيدي

➤ تكشف الطفرة النقطية

آلية العمل : بداية نضخم جين معين (المشتبه بوجود الطفرة فيه) ثم بطريقة sequencing نكشف تتالي النوكليوتيدات بذلك الجين .

3-5-4 التهجين في الموضع التآلي Fish

4-3-5-أ فائدته

في تشخيص متلازمات الخبن الدقيق والتي لا ترى بالمجهر مثل متلازمة ويليامز وديجورج يمكن به فحص النوى والسائل الأمنيوسي والأنسجة والأورام

3-5-4 ب أنماطه متعددة

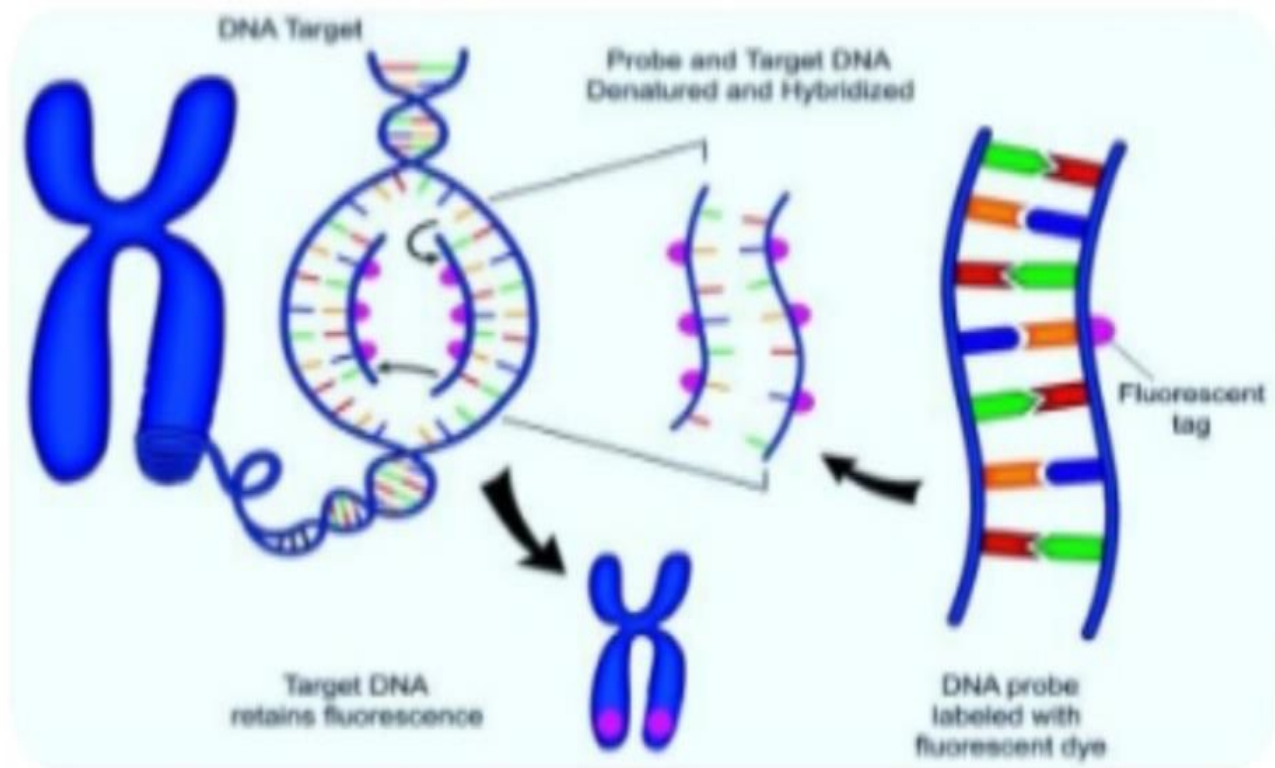
➤ Multiplex fish وسم كل زوج صبغي بلون فريد يستعمل خاصة في السرطانات

➤ Interphase fish

➤ Multicolor banding fish

➤ Quantitative fluorescent PCR

لكشف الشذوذ الصبغي العددي ، يتميز هذا الاختبار عن karyotype بقصر المدة اللازمة لظهور النتيجة فهو يحتاج ٢٤-٤٨ ساعة.



الشكل -٢- التهجين في الموضع التآلقي

Restriction fragment length polymorphism (RFLP)

4-5-4

4-5-4 أ فائدته

تستخدم في الأمراض التي تكون فيها القطعة المحذوفة من DNA كبيرة

4-5-4 ب مبدؤه

تعتمد على مبدأ تضخيم منطقة من DNA وتلوينها فتظهر بشكل band وحيد ثم تعريضها لإنزيم قطع نوعي يقوم بقطعها إلى two bands وهذا ما يحدث في حال وجود المنطقة أما في حال غيابها فيظهر لدينا band وحيد أي الاختبار إيجابي.

5-5-4 تضخيم المسبار المعتمد على الارتباط المتعدد :

4-5-5 أ فائدته

يستخدم لكشف الحذف والتضاعف على مستوى ال Exon حيث يشخص حثل دوشين

4-5-5 ب آليته

يتم بأخذ كمية من دنا المريض مع دنا الشاهد وتلوينهما بلونين مختلفين ومن ثم نهجنهما مع دنا طبيعي ومن ثم نقرأ لونياً، حيث أن تطابق اللونين الأزرق والأحمر يدل أن الحالة طبيعية (دنا المريض مع أو طاق من الدنا ، ودنا الشاهد مع الطاق الثاني من الدنا) أما وجود أحدهما وغياب الآخر يدل على وجود خلل .

تعد هذه الطريقة شبيهة بطريقة ال aCGH

4-5-6 تصميم دراسة الترابط الواسع في المجين :

4-5-6 أ فائدته

شائع نسبياً ، حيث يتم استخدامه في دراسة الأمراض الوراثية غير المنдлиية مثل السكري وارتفاع التوتر الشرياني والتهاب الفقار المقسط والأورام.

4-5-6 ب آليته

تتم دراسة الجينوم الذي يحمله الأشخاص المصابين بأمراض معقدة غير معروف الجين المسبب لها لكشف الاختلافات الجينومية المشتركة التي يختلفون بها عن الأشخاص الأسوياء
يجب وجود اختلاف إحصائي في الجينوم عند المصابين بمرض معين ليتم ربط هذا الاختلاف مع المرض

الفصل الخامس : الأمراض الصبغية

1-5 تمهيد :

يتحدث هذا الفصل عن أنواع الشذوذات الصبغية وتصنيفها بين عدية وبنوية و سيتم التفصيل بشكل خاص في متلازمة داون لشيوعها بشكل أكثر من المتلازمات الأخرى

2-5 الأمراض الصبغية :

إن الشذوذات الصبغية إما عدية أو بنوية

1-2-5 نسبتها ووقوعها :

نجدها عند نحو ١٠% من النطاف و ٢٥% من البويض الناضجة وهي سبب شائع للإجهاضات التلقائية المتكررة المبكرة.

يقدر وقوع الشذوذات الصبغية عند الرضع المولودين أحياء بنحو ١/١٥٠ ويغلب أن تسبب تشوهات متعددة وصعوبات معرفية ، وعند الأجنة المجهضة تحدث بنسب عالية تصل إلى ٦٠% .

تلعب الشذوذات الصبغية المكتسبة دوراً هاماً في التسرطن وترقي الورم .

لكشف هذه الشذوذات لابد من إجراء صيغة صبغية .

2-2-5 استطببات إجراء الصيغة الصبغية karyotype:

التشوهات الخلقية : تشوهين كبيرين أو أكثر أو ثلاثة تشوهات صغيرة أو أكثر.

إذا رافق التشوه تأخر عقلي أو تأخر تطور نفسي حركي (تأخر بالكلام او المشي).

جنين المرأة التي تجاوز عمرها ٣٥ سنة .

حالات العقم عند الجنسين.

التباس تحديد الجنس (عند الأطفال والشباب) عندما تكون الأعضاء التناسلية مبهمه.

الإجهادات العفوية المتكررة ثلاثة أو أكثر

الإملاصات (تحري الصيغة الصبغية للمليص)

السرطانات : تحري الصيغة الصبغية للنسيج السرطاني يفيد في التشخيص وتحديد الإنذار والمتابعة، حيث يوجد لبعض السرطانات شذوذات صبغية نوعية مثل صبغي فيلادلفيا وهو إزفاء (٩:٢٢) يسبب الابيضاض النقوي المزمن.

3-2-5 تصنيف الشذوذات الصبغية :

3-2-5-أ الشذوذات الصبغية العددية :

هو اضطراب يؤدي لزيادة عدد الصبغيات أو نقصانها ويعتبر اضطراب يؤدي لمتلازمات سريرية.

أهم المتلازمات السريرية الناتجة عن اضطراب عدد الصبغيات:

• الصبغيات الجسدية:

1. داون تثالث الصبغي (٢١)
2. باتو تثالث الصبغي (١٣)
3. ادوارد تثالث الصبغي (١٨)

• الصبغيات الجنسية:

1. تثالث الصبغي X
2. تورنر
3. كلاينفلتر

سنتطرق للتفصيل في متلازمة داون فقط حيث وردت حالة واحدة منها في هذا البحث:

3-2-5-ب متلازمة داون:

3-2-5-ب 1- نسبة متلازمة داون:

تعتبر متلازمة داون أشيع تثالث صبغي جسدي وأشيع سبب جيني يسبب صعوبات تعلم وخيمة.

يقدر الوقوع عند الرضع المولودين أحياء بنحو ٦٥٠/١ لا علاقة له بجنس المولود.
يزداد الحدوث مع تقدم عمر الأم فوق ٣٥ سنة.

5-2-3-ب 2- سمات متلازمة داون:

تشمل هذه المتلازمة العديد من التشوهات هي:

1. التشوهات الشكلية :

- شقوق جفنية مائلة للأعلى ؛ وهي اهم علامة توجد بنسبة كبيرة.
- علاية الموق Epicanthus folds ؛ وهي طية جلدية تسير عبر الحافة الإنسية للشق الجفني.
- بقع بروشفيلد Brushfield ؛ وهي بقع مصطبغة في القرنية تظهر بلون مختلف عنها.
- علامات الرأس والعنق :

- فم صغير ولسان متبارز؛ بسبب صغر حجم الفم وليس بسبب كبر حجم اللسان.
- وجه مدور وجسر أنف مسطح ؛ عند النظر إلى الوجه من الجانب نلاحظ أن الوجه مسطح وعلى مستوى واحد وذلك بسبب صغر حجم الأنف وانخفاض جذره.
- جذر الأنف منخفض.
- أذنان صغيرتان وتشوه صيوان الأذن.
- قذال مسطح ووجود يافوخ ثالث .
- حنك حادة التقوس.
- شعر أملس مستقيم ودوار مركزي.
- رقبة قصيرة وجلد القفا فضفاض.
- تجعدات عمودية واضحة في الجبهة عند البكاء.

● الجسم والأطراف :

- نقص توتر عضلي
- الغضن القردي simian crease خط راحي مفرد.
- اليد صغيرة والإصبع الخامس صغير ومائل بسبب غياب أو نقص تصنيع بالسلامية الوسطى.
- فجوة صندل واسعة بين الأبخسين الأول والثاني.
- الجلد المرمرى cutis marmorata .

2. التشوهات الجهازية :

- التشوهات القلبية ؛ وهي الأهم توجد عند ٥٠% من مرضى داون وهي أشيع سبب للوفاة.

أشيع هذه التشوهات تشوه الوسادة ويكون كامل أو جزئي ويشاهد أيضا رباعي فاللو، وقناة شريانية PDA أو VSD
 مأمول الحياة عند المصابين بداون دون آفة قلبية أو تشوهات هامة ٤٠ سنة أو أكثر أما بوجود آفة قلبية فيكون أسوأ بكثير.

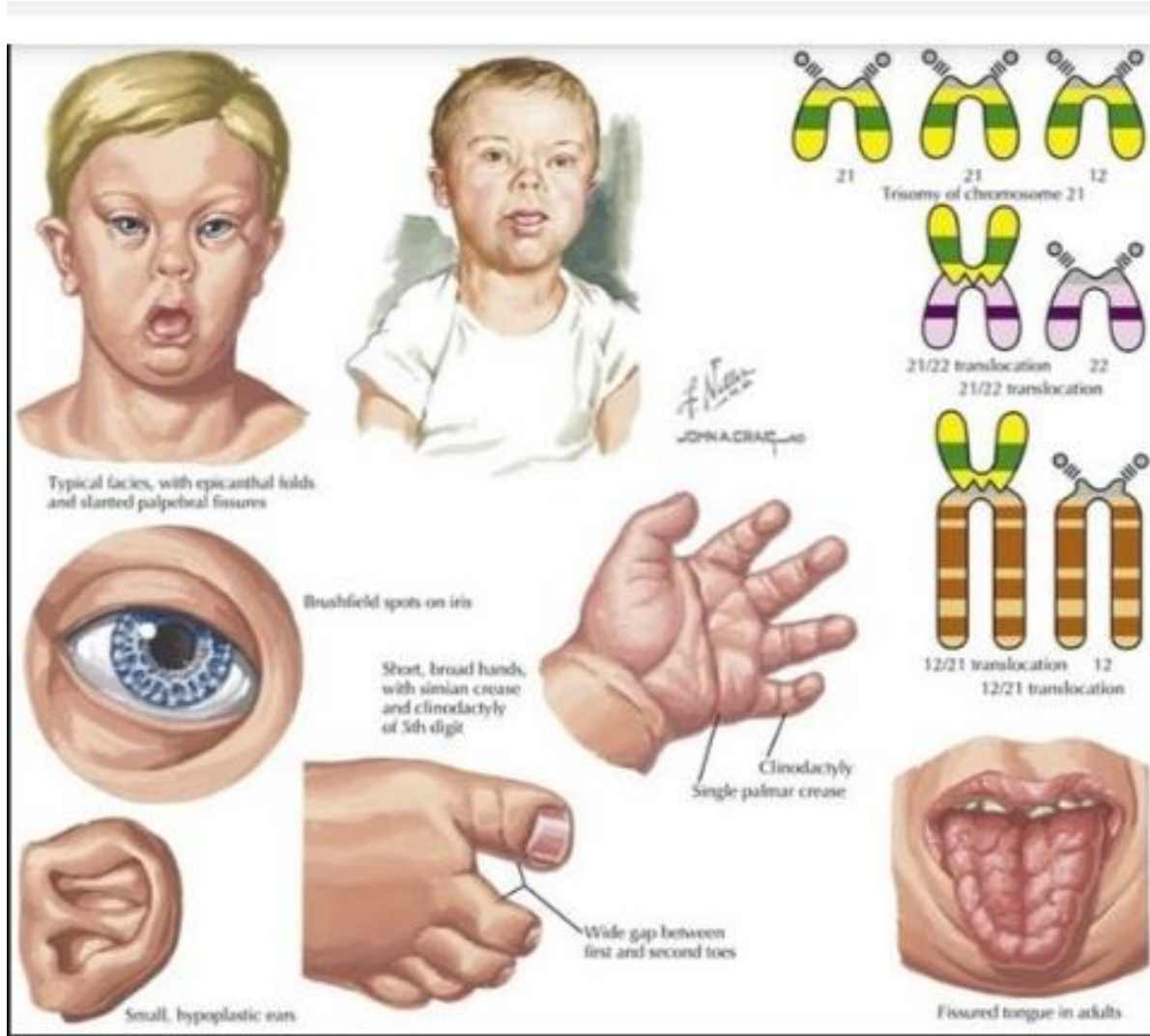
- تشوهات السبيل الهضمي؛ داء هيرشيبرينغ عند أقل من ١%، ورتق الإثني عشر.
- التشوهات الكلوية: قليلة.

3. التخلف العقلي؛ موجود عند جميع مرضى داون بدرجات تتراوح من خفيف لمتوسط.
 4. الإنجاب ؛ الذكر عقيم لكن الأنثى يمكن أن تنجب ولكنها معرضة أن تنجب طفل مصاب بداون وقد تنجب طفل طبيعي ، حيث أن نوع الشذوذ الصبغي يلعب دور في احتمال إنجاب طفل مصاب بداون.
 5. مشاكل طبية لاحقة؛ منها

- تأخر التطور الحركي
- قامة قصيرة
- قابلية أكثر للعدوى
- انقطاع نفس نومي انسدادى (٥٠-٧٥%)
- الداء البطني celiac disease
- صعوبات تعلم متغيرة.
- اعتلال سمع ناجم عن التهاب أذن وسطى إفرازي (٧٥%)
- اعتلال بصري ناجم عن الساد أو الحول أو الحسر myopia
- خلع ورك مكتسب وعدم ثبات فريقي محوري
- يرتفع اختطار الإصابة بقصور الدرق حوالي ١٥%
- يرتفع اختطار الإصابة بالسرطانات بنسبة أقل من ١%
- زهايمر مبكر وصرع.

٦. أشكال الشذوذ الصبغي ؛

- تتلث صبغي ٢١ كامل بنسبة ٩٤% من الحالات
- إزفاءات روبرتسونية في ٥% من الحالات
- تزيق في ١% من الحالات.



الشكل - ٣- الملامح السريرية لمرضى داون

3-2-5-ب 3- التشخيص قبل الولادي لمتلازمة داون

1. قياس الواسمات الكيميائية الحيوية في عينات دم الأم مثل BHCG ، ألفا فيتوبروتين، الاستراديول غير المرتبط UE3 ، والانهيبيين A
2. قياس ثخانة النقرة عبر الإيكو (ثخانة الأنسجة الرخوة عبر العنق) في الأسبوع ١٢-١٣ الحمل من أجل تحديد خطر الإصابة بمتلازمة داون عند الجنين.
3. تحري الخلايا الجنينية في السائل الأمنيوسي وإجراء karyotype لوضع التشخيص قبل الولادة في حالات الخطورة العالية.

4. تحري خلايا الجنين من دم الأم (NIPT) non invasive prenatal test يحلل من خلاله DNA الجنيني المتحرر من الخلايا في دم الأم

5-2-3 ج الشذوذات الصبغية البنيوية :

5-2-3 ج 1- الخبن

- متلازمة المواء : مشهورة نسبيا سببها خبن قطعة من الذراع القصير p للصبغي 5
سريريا : وجه بدري – بكاء حاد عالي الطبقة (بسبب نقص تصنع الحنجرة وهو سبب تسمية المتلازمة بالمواء) – نقص مقوية – تخلف عقلي – عناية موق (غضنة) ثنائية الجانب – آفة قلبية في 30% من الحالات
- متلازمة وولف هورث هورن : تنجم عن خبن انتهائي للذراع القصير p للصبغي 4
سريريا: وجه الخوذة اليونانية (جسر الأنف العالي يتمادى مع حافة الحاج العلوية) – نثرة قصيرة (هي المنطقة بين قاعدة الأنف والشفة العلوية) – آفة قلبية – اختلاجات – تأخر عقلي - رأرة – فشل نمو – إحليل تحتي

5-2-3 ج 2- الخبن الدقيق :

تصنف ضمن الوراثة الخلوية الجزيئية فهي ليست صبغية ولا مندلي
تشخص بطريقة ال fish فهي لا تشاهد بالمجهر الضوئي

- متلازمة ديجورج : أشيع متلازمات الخبن الدقيق ، ويحدث الخبن على الذراع الطويل للصبغي ٢٢ له نمط ظاهري ذو تعبيرية متغيرة بشكل واضح
تدعى متلازمة ديجورج 22 CATCH وكل حرف منها يدل على العضو المصاب

C يدل على الآفات القلبية Cardiac Defects

A تدل على التشوهات في الوجه Abnormal Facial Defect

T تدل على نقص تصنع أو غياب التيموس thymic hypoplasia

C تدل على شق شراع الحنك Cleft palate

H تدل على نقص كالسيوم الدم Hypocalcemia

- متلازمة أنجلمان : تنجم عند خبن دقيق على الصبغي 15 الأمومي
سريريا : مشية رنحية (تشبه مشية الدمية)
تخلف عقلي وخيم – اختلاجات – تأخر تطور نفسي حركي وخيم –
تبارز الفك السفلي وكبره – سحنة شقراء – تطاول الوجه والذقن –
اضطراب سلوك واضح (نوب ضحك دون سبب)
- متلازمة برادر ويلي : تنجم عن خبن دقيق في الصبغي ١٥ الأبوي
نقص مقوية وضعف رضاعة ووزن طبيعي – قصر قامة وتخلف
عقلي صغر اليدين والقدمين – عينان لوزيتان مميزتان – قصور الغدد
التناسلية وصغر القضيب عند الذكور – تظهر السمنة والشرهة للطعام بحدود
الشهر ٦ وليس منذ الولادة
- متلازمة فانكوني : فقر دم لامصنع يحدث نقص بكل عناصر النقي – قصر قامة وصغر حجم
الرأس - نقص تصنع الإبهامين والساعد (الكعبرة) - مشكل عينية وصمم.
- متلازمة الصبغي X الهش : مرض وراثي مرتبط ب X متتحي
سريريا : وجه متطاول – أذنان متبارزتان للأمام - تخلف عقلي
(تحدث عند الذكور فقط)
- متلازمة كورنيلا دي لانج
- متلازمة هنتر
- متلازمة هيرلر

إن فكرة البحث هي معرفة نسبة الأمراض الوراثية في مجتمعنا الطفولي والذي يمثل مشفى الأطفال الجامعي كونه مشفى مركزياً يراجعه الأطفال من كل المحافظات.

الفصل السادس : الدراسات المرجعية Letirature Review

1- 6 تمهيد :

سنلقي الضوء في هذا الفصل على بعض الدراسات التي طرحت انتشار الأمراض الوراثية وتصنيفها والدراسات الأخرى التي تبين دور زواج الأقارب في ظهور الأمراض الوراثية ونسب الوفيات الناجمة عنها .

2- 6 الدراسة البريطانية لتصنيف الأمراض الوراثية حسب نوعها:

أظهرت دراسة أجريت عام 1998-1999 في مركز صحي في بريطانيا على 15258 طفلاً راجعوا قسم الإسعاف في مركز صحي في بريطانيا أن حوالي 86% منهم لديهم اضطراب جيني وحيد و 19% منهم لديهم قصة عائلية [4].

3- 6 الدراسة الأميركية لتصنيف الأمراض الوراثية حسب شيوعتها:

دراسة أجريت في مركز تشاندلر الطبي في جامعة كونتاك في أميركا تم خلالها تقييم 4212 طفلاً بين عامي 1981-1995 تبين أن أشيع الأمراض الوراثية هي متلازمات التشوهات الخلقية المتعددة مثل داون التي تأتي بالمرتبة الأولى ومارفان وإدوارد ثم تأتي بعدها التشوهات المسخية في المضغة مثل متلازمة الكحولية المميتة وولدان الأمهات السكريات... ثم تأتي بالمرتبة الثالثة التشوهات الوحيدة المعزولة مثل الشوك المشقوق والقيلات السحائية والسحائية النخاعية و الشفة المشقوقة وصغر الرأس، وكانت الودانة achondroplasia أشيع عسر تصنع العظم [5].

4- 6 الدراسة السعودية عن دور زواج الأقارب في ظهور الاضطرابات الوراثية :

بينت دراسة أجريت في المملكة العربية السعودية عن دور زواج الأقارب في ظهور الاضطرابات الوراثية في الأجيال عنوانها زواج الأقارب وأهم الاضطرابات الوراثية في الأطفال السعوديين وكانت دراسة مقطعية خلال سنتين 2004-2005 تم فيها التعرف على 11554 من الأمهات تم سؤالهن عن زواج الأقارب فكان من بينهن 6470 (56%) توجد درجة من القرى بين الزوجين ووجد أنه لا علاقة بين درجة القرى بين الزوجين وظهور متلازمة داون في الأبناء أو الداء المنجلي أو عوز غلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجيناز، لكن وجد دلالة إحصائية هامة لدور زواج الأقارب بظهور التشوهات الخلقية الكبرى ووجد أن أكثر تشوه خلقي ممكن أن يحدث بحال زواج الأقارب هو مرض القلب الخلقي [6].

5-6 الدراسة الأميركية عن دور الأمراض الوراثية في وفيات الاطفال في قسم العناية المشددة :

وجد في بحث تم نشره في Journal of Perinatology عنوانه Infant mortality; the contribution of genetic disorders أجري على أطفال في قسم العناية المشددة في الولايات المتحدة الأميركية حيث تم التعرف على 573 طفلاً متوفياً تم تأكيد أن 117 طفل لديهم تشخيص جزيئي أو خلوي جيني في مختبر التشخيص السريري وتم تشخيص 7 آخرين من خلال اختبار البحث، وجد أن مجموعة 573/124 (22%) من الرضع الذين تم تشخيصهم 124/67 (54%) لديهم اضطرابات كروموسومية و124/58 (47%) لديهم اضطرابات جين واحد (طفل واحد كان لديه كلاهما) زادت نسبة التشخيصات التي تم إجراؤها بواسطة تقنيات التسلسل مثل تسلسل الإكسوم على مر السنين [7].

الجزء العملي

الفصل الأول : أهداف البحث – التصميم – المواد والطرائق

1- 1 تمهيد :

سيعرض هذا الفصل أهداف البحث وطريقة التصميم والمواد والطرائق المستخدمة في هذا البحث

2- 1 أهداف الدراسة :

- كشف الأعراض والتظاهرات المشوهة وغير المشوهة لجميع الولدان والخدج والتي تدل على مرض وراثي أو خلل جيني.
- تصنيف أنماط الأمراض الوراثية وتصنيف الأعراض التي تندرج ضمنه.

3- 1 عينة الدراسة :

تضمنت الدراسة الولدان المقبولين في قسم الخديج والوليد بمشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة الممتدة بين (٢٠٢١-٦-١) و(٢٠٢١-٧-١)

4- 1 تصميم الدراسة :

دراسة حشدية في قسم الحواضن والوليد خلال شهر من عام 2021 بأي شكاية أو عرض مشوه أو غير مشوه مع قصة عائلية أو دون قصة عائلية مشخص أو غير مشخص يوحى بمرض وراثي

5- 1 المواد والطرائق :

تمت دراسة جميع الأعراض المعطيات لدى 60 مريضاً مقبولاً في قسم الحواضن و تصنيفها حسب الأشيع حيث وضعت استمارة مناسبة للحصول على معلومات حول متغيرات الدراسة وهي:
العمر، السكن، الجنس، تاريخ القبول، الشكاية الرئيسية، القصة المرضية، القصة العائلية، الفحص السريري، التشخيص، الأمراض المرافقة، الوفيات.
وقد اعتمدت الدراسة على ملفات المرضى المقبولين في قسم الخديج والوليد .

6- 1 متغيرات الدراسة :

- (١) العمر (٢) السكن (٣) الجنس (٤) تاريخ القبول
(٥) الشكاية الرئيسية (٦) القصة المرضية (٧) القصة العائلية (٨) الفحص السريري
(٩) التشخيص (١٠) الأمراض المرافقة (١١) الوفيات .

7-1 معايير الاستبعاد والقبول :

معايير القبول : جميع الأطفال المقبولين في قسم الخديج والوليد في مشفى الأطفال الجامعي في الفترة الممتدة بين (١ - ٦ - ٢٠٢١) حتى (١ - ٧ - ٢٠٢١)
معايير الاستبعاد : الأطفال المقبولين في قسم الخديج والوليد أو المقبولين خارج الفترة الزمنية المحددة .

الفصل الثاني : النتائج

1-2 تمهيد :

يعرض هذا الفصل أهم خصائص المرضى المشاركين في الدراسة مع التفصيل في النتائج التي حصلنا عليها بعد دراسة الحالات وتفسيرها.

2-2 خصائص عينة الدراسة :

تم تحديد خصائص المرضى المشاركين في الدراسة من خلال توزعها حسب العمر والجنس وشكوى القبول والقصة العائلية والسكن والأصل والتشخيص والأمراض المرافقة والوفيات

3-2 عدد المرضى المشاركين ونسبة الأمراض الوراثية في عينة الدراسة :

الجدول رقم ٢ - ١ : نسبة الأمراض الوراثية في عينة الدراسة

إجمالي العينة المدروسة	عدد مرضى الأمراض الوراثية	عدد مرضى الأمراض غير الوراثية
60(100%)	24(40%)	36(60%)

نسبة المرضى الوراثيين في العينة المدروسة كانت 40% وهي نسبة مهمة من بين المرضى المقبولين في قسم الخديج والوليد بينما شكلت الأمراض غير الوراثية 60% من العينة المدروسة.

الجدول رقم ٢ - ٢ : تفصيل نتائج دراسة العينة حسب شكوى القبول

بعد جمع استمارات المرضى وإحصاء النتائج وتصنيفها تبين وجود عدد هام جدا من الأمراض الوراثية ضمن العينات المدروسة 24 مريض من أصل 60 مريض مدروس تم تصنيف جميع هذه الأمراض الوراثية وغير الوراثية حسب شكوى القبول التي شكلت فيها الزلة والأنين الشكاية الأكثر تواترا لكن لم تنطو هذه الشكاية في معظم الحالات على أمراض وراثية التي كانت فقط 3 أمراض وراثية وإنما كان العدد الأكثر للأمراض غير الوراثية سواء كان المرض صدري أم قلبي أم رئوي، وفي غالبية الحالات الأخرى كان المرضى محولين من مشافي أخرى بشكايات تشوهات معزولة أو متعددة للتدبير والإصلاح مثل (القيلات السحائية النخاعية والاستسقاء الدماغي، رتق الأمعاء، رتق المريء، رتق الشرج، سوء دوران الأمعاء، داون واستسقاء كلوي، فتق إربي، انقلاب مثناة خارجي، حثل صدري خانق، خلع ورك) حيث كانت القيلات السحائية النخاعية أربع حالات وهي الأكثر عددا تلاها رتق الأمعاء ورتق المريء كالترتيب السابق.

شكوى القبول	المرض	غير وراثي	وراثي	متعدد العوامل	صبغي	أحادي الجين
-------------	-------	-----------	-------	---------------	------	-------------

		1	1		كيسة غدانية قصبية	
				5	زلة عابرة عند الوليد TTN	
				2	ريح صدرية	
		2	2		آفة قلبية	
				5	فرط توتر رئوي PTH	
				1	ذات رئة خلقية	
				4	انتان دم دون توضّع	
				5	انتان دم توضّع صدري	
				1	انتان بولي	
				1	نقص أكسجة تالي للولادة Asphyxia	رخاوة
				1	تالي لاعطاء فينوباريتال لعلاج اليرقان	تشبّط
		4	4		قلة سحائية نخاعية + استسقاء دماغي	قلة سحائية
				5	يرقان ارضاع والدي	
				4	فيزيولوجي	لون يرقاني
2			2		تشوهات متعددة هيكلية+قلبية	تشوهات متعددة
		1	1		خلع ورك	
1			1		حتل صدري خانق	
		2	2		رتق مريء معزول	
		3	3		رتق أمعاء معزول	
		3	3		رتق شرج معزول	
		2	2		سوء دوران أمعاء معزول	
				1	خداج شديد 28 اسبوع حملي	
		1	1		فتق إربي مزدوج	
		1	1		انقلاب مثناة خارجي	
	1		3		داون استسقاء كلوي	
			1	0	داء فقاع الجلد الشائع	

الجدول رقم ٢ - ٣ : تصنيف الحالات المدروسة حسب نوع المرض الوراثي والمرافقات

رقم المريض	المرض المورثي	الأعراض المرافقة	القصة العائلية	القصة الدوائية	عدد الإسقاطات	القربى	الوفاة
1	آفة قلبية معقدة (DORV)	غياب طحال خلقي، غياب مرارة، انقلاب أحشاء تام، يرقان ركودي، انتان دم توضع صدري	-	-	1	-	-
2	رباعي فاللو	لون يرقاني، عسر تصنع طرف أيسر	-	-	-	يوجد	-
3	تشوهات متعددة	تشوهات هيكلية بالأطراف (قصر أطراف) ، شك آفة قلبية	-	يوجد	-	-	-
4	تشوهات متعددة	ساد خلقي، جحوظ بالعينين، رأس مدور، رقبة قصيرة، غياب جذر الأنف، تراكب أصابع اليدين، PDA مع شنت متعكس	-	-	-	يوجد	يوجد
5	حتل صدري خاتق	تعدد أصابع، تشوه بشكل جدار الصدر، استسقاء كلية يسرى درجة 2	قصة ناعور عائلية	-	-	يوجد	يوجد
6	كيسة غذائية قصبية	تكتف في الرئة اليمنى	-	-	-	يوجد	-
7	داون	وذمة دماغية معممة، استسقاء كلوي ثنائي الجانب، زيادة بصودية القشر الكلوي، بقاء دوران جنيني	-	-	3	-	-
8	قيلة قطنية	تقرح بالقيلة	-	-	-	-	يوجد
9	قيلة قطنية سحانية	استسقاء دماغي، استسقاء كلية يسرى درجة (2-3)	-	-	6	يوجد	يوجد
10	قيلة قطنية	قدم فقداء روحاء ثنائية الجانب، عسر تصنع ورك أيسر، استسقاء دماغي، توسع حويضة يسرى غالبا جذر مثاني حالي ثنائي الجانب	-	-	-	-	-

11	قيلة سحائية نخاعية	شلل طرفين سفليين، استسقاء متوسط في البطينات الدماغية الجانبية	-	-	3	-	-
12	رتق مريء	ناسور رغامي مريئي	-	-	-	-	-
13	رتق أمعاء	-	-	-	6	يوجد	-
14	رتق أمعاء	استسقاء كلوي درجة 3 أيسر	مرض كلوي لدى الأب	-	-	-	-
15	رتق امعاء	-	-	-	2	-	-
16	سوء دوران امعاء	استسقاء كلوي درجة 2	-	-	3	يوجد	-
17	سوء دوران أمعاء	VSD; ASD; PDA	-	-	-	-	يوجد
18	سوء دوران أمعاء	استسقاء كلوي درجة 1	-	-	-	-	-
19	رتق شرج	VSD; ارتكاز واطئ للأنثيين	-	-	-	-	-
20	رتق شرج	-	-	-	1	-	-
21	رتق شرج	انشطار صفن خفيف	-	-	-	يوجد	-
22	انقلاب مثانة خارجي	قدم فقءاء روحاء ثنائية الجانب، خصى هاجرة ثنائية الجانب	-	-	1	-	-
23	خلع ورك أيمن	-	-	-	-	-	-
24	فتق إربي مزدوج	قيلة مائية	-	-	-	-	-

٢ - ٣ - ١ توزع الحالات المدروسة حسب التشخيص ونوع المرض:

بعد دراسة جميع الحالات تم تصنيفها حسب التشخيص ونوع المرض سواء أكان وراثي أم غير وراثي فكان العدد الأكثر منها يعود لأمراض غير وراثية وهي بالترتيب من الأكثر شيوعاً للأقل شيوعاً (الزلة العابرة عند الوليد TTN، فرط التوتر الرئوي PTH، انتان دم توضع صدري، يرقان إرضاع والدي، يرقان فيزيولوجي، انتان دم دون توضع، ريح صدرية، ذات رئة خلقية، انتان بولي، نقص أكسجة تالي للولادة Asphyxia، تثبط تالي لإعطاء فينوباربيتال، خداج شديد 28 أسبوع حملي، داء فقاع الجلد الشائع) ثم تلتها الأمراض الوراثية بأنواعها وكان بالمرتبة الأولى الأمراض متعددة العوامل وعلى رأسها القيلات السحائية النخاعية ثم رتق الأمعاء، رتق الشرج، سوء دوران الأمعاء، النفاخ الرئوي، خلع الورك، الفتق الإربي، انقلاب المثانة الخارجي) وتلاها بالمرتبة الثانية الأمراض وحيدة الجين (التشوهات المتعددة والقلبية والحثل الصدري الخانق) وأخيراً الاضطرابات الصبغية حالة وحيدة من داون مع استسقاء كلوي.

٢ - ٣ - ٢ توزع الوفيات في الحالات المدروسة:

وأخيراً تم التعرف على الوفيات بين الحالات المدروسة فكانت بنسبة (11%) حيث وجد رجحان خفيف للوفيات من الأمراض الوراثية بنسبة (6%) عن الأمراض غير الوراثية (4%) وكانت الوفيات من الحالات الوراثية تعود في معظمها لأمراض متعددة العوامل بنسبة (75%) و(25%) فقط تعود لتشوهات معزولة قلبية

الجدول رقم ٢ - ٤ : تصنيف العينات المدروسة حسب نمط المرض الوراثي

عدد الأمراض الوراثية	الأمراض متعددة العوامل	الأمراض أحادية الجين	الأمراض الصبغية
24	20 (83.3%)	3 (12.5%)	1 (4.1%)
	1. آفة قلبية (حالتان) 2. نفاخ رئوي	1. تشوهات متعددة (حالتان)	داون (حالة واحدة)

	2. حثل صدري خانق	3. قيلات قطنية سحائية (4 حالات) 4. رتق مريء (حالة واحدة) 5. رتق امعاء (3 حالات) 6. سوء دوران امعاء (3 حالات) 7. رتق شرج (3 حالات) 8. انقلاب مثانة خارجي 9. فتق إربي مزدوج 10. خلع ورك أيمن	
--	------------------	---	--

تم تصنيف الأمراض الوراثية في العينة المدروسة حسب العامل المسبب لها لأمراض متعددة العوامل 20 حالة شكلت معظم هذه الأمراض حيث تعود لأسباب متعددة وراثية، بيئية، دوائية، وانتانية أدت لهذه الأمراض تلاها الأمراض وحيدة الجين 3 حالات فقط ثم الأمراض الصبغية التي سببها خلل في الصيغة الصبغية حالة واحدة فقط داون مع استسقاء كلوي.

إن نسبة الأمراض الوراثية متعددة العوامل تشغل معظم الرسم بنسبة 83.3% والأمراض التي تعود لأمراض وحيدة الجين تأتي في المرتبة الثانية من بين الأمراض الوراثية 12.5% أما الأمراض التي تعود لعوامل صبغية 4.1% فقط -

الجدول رقم ٢ - ٥ : نسبة الأمراض الوراثية لدى الذكور والإناث

نسبة الأمراض الوراثية لدى الذكور 58% وهذا ما يؤكد أن الجنس الذكر أكثر عرضة لظهور الأمراض الوراثية بشكل أكثر من الإناث حيث كانت النسبة لديهن 42% فقط وذلك يعود لأسباب منها الصيغة الصبغية لدى الذكور التي تقل عن الصيغة الصبغية عند الإناث بصبغي X وتستبدل بصبغي Y وبهذا تكون أكثر عرضة لظهور الاضطرابات الوراثية وخاصة المرتبطة بالصبغي X .

عدد الحالات المدروسة	العدد	النسبة المئوية
الإناث	25	%42
الذكور	35	%58
المجموع	60	%100

الجدول رقم ٢ - ٦ : توزيع الحالات حسب الخلفية الوراثية

	العدد	النسبة المئوية
عدد الحالات مع خلفية وراثية	40	%66,66
عدد الحالات دون خلفية وراثية	20	%33,33
المجموع	60	%100

تمت دراسة الحالات حسب الخلفية الوراثية فكانت نسبة الحالات التي ترافقت مع خلفية وراثية ٦٦,٦٦% وهي نسبة كبيرة وهذا مايدل أهمية التفصيل بالقصة العائلية والسوابق المرضية والوراثية لدورها الكبير في التوعية الوراثية فيما بعد

الجدول رقم ٢ - ٧ : توزيع الحالات مع خلفية وراثية

	العدد	النسبة المئوية
الحالات التشوهية	38	%95
الحالات الغير تشوهية	2	%5
المجموع	40	%100

تنوعت الحالات التي ترافقت مع خلفية وراثية بين حالات تشوهية شملت تشوه وحيد أو أكثر وحالات غير تشوهية سنفصل فيها لاحقاً وبدراسة نسبة كل منهما لوحظ أن غالبية الحالات كانت تشوهية بنسبة ٩٥% أما بقية الحالات كانت غير تشوهية وشكلت ٥% فقط

الجدول رقم ٢ - ٨ : توزع الحالات الغير تشوهية

آفة استقلابية	1	50%
داء فقاع الجلد الشائع	1	50%
المجموع	2	100%

اقتصرت الحالات الغير تشوهية على حالتين فقط هي آفة استقلابية وداء الفقاع الشائع فقط وبهذا نلاحظ أن لوجود الخلفية الوراثية دور كبير في ظهور الأمراض التشوهية وهذا ما ينبغي الأخذ به بعين النظر عند التوعية الوراثية للأهل

الجدول رقم ٢ - ٩ : توزع الحالات التشوهية

تشوهات جهازية متعددة	24	63%
تشوه جهازى معزول	14	37%
المجموع	38	100%

تمت دراسة الحالات التشوهية فوجد أن نسبة كبيرة منها كانت عبارة عن تشوهات جهازية متعددة بنسبة ٦٣% بينما كانت النسبة الأقل ٣٧% هي عبارة عن تشوه جهازى معزول

الجدول رقم ٢ - ١٠ : توزيع الحالات التشوئية المعزولة

النسبة المئوية	العدد	
36%	5	تشوه قلبي
22%	3	هضمي(رتق أمعاء-رتق مريء مع ناسور-رتق عفج- سوء دوران)
14%	2	عصبي مركزي(توسع بطينات آرنولد كيارى)
7%	1	رئوي(كيسة غدانية قصبية)
14%	2	فتق إربي مزدوج
7%	1	خلع ورك
100%	14	المجموع

توزعت التشوهات الجهازية المعزولة لعدة أجهزة كان أكثر هذه التشوهات تكراراً بنسبة ٣٦% هي التشوهات القلبية مثل الفتحات القلبية وتشوهات الصمامات والتشوهات القلبية المعقدة ، وتلاها التشوهات الهضمية بنسبة ٢٢% من رتق المريء والعفج والشرح وسوء دوران الأمعاء ، ثم التشوهات العصبية المركزية مثل آرنولد كيارى بنسبة ١٤% فقط وبنفس النسبة ورد الفتق الإربي المزدوج وأخيراً التشوهات الرئوية (الكيسة الغدانية القصبية) وخلع الورك بنسبة ٧% لكل منهما

الجدول رقم ٢ - ١١ : توزع التشوهات الجهازية المتعددة

النسبة المئوية	العدد	
2٠%	5	قيلة قطنية سحائية نخاعية
١٢%	٣	متلازمة داون
4%	1	حتل صدري خانق
٤%	1	متوالية بيير روبين
6٠%	1٤	تشوهات متعددة غير مشخصة
100%	24	المجموع

توزعت التشوهات الجهازية المتعددة لأنماط متعددة منها القيلات السحائية الخاعية القطنية التي شكلت نسبة ٢٠% من مجمل التشوهات الجهازية ثم متلازمة داون بنسبة ١٢% والحتل الصدري الخانق ومتوالية بيير روبين بنسبة ٤% لكل منها ووجدت العديد من التشوهات الجهازية المتعددة غير المشخصة بنسبة ٦٠%

الجدول رقم ٢ - ١٢ : دراسة القريبى فى عينة الدراسة

وجدت القريبى فى كامل العينة عند 25 حالة بنسبة 42% ودون قريبى عند 35 حالة بنسبة 58%

النسبة	العدد	
42%	25	مع قريبى
58%	35	دون قريبى
100%	60	المجموع

الجدول رقم ٢ - ١٣ : القربى فى الحالات مع خلفية وراثية

النسبة	العدد	
50%	20	مع قربى
50%	20	دون قربى
100%	40	المجموع

دُرست العلاقة بين وجود الخلفية الوراثية في الحالات المدروسة مع درجة القربى فتبين أن الحالات التي ترافقت مع خلفية وراثية انقسمت لحالات ترافقت مع درجة من القربى و أخرى لم تترافق مع قربى وتوزعت هذه الحالات بالتساوي لكلا النوعين وهذا يبين أنه لا علاقة لوجود الخلفية الوراثية في الحالات المدروسة مع صلة القربى

الجدول رقم ٢ - ١٤ : دراسة القربى فى الحالات دون خلفية وراثية

النسبة المئوية	العدد	
30%	6	مع قربى
70%	14	دون قربى
100%	20	المجموع

دُرست العلاقة بين الحالات التي لم تترافق مع خلفية وراثية ودرجة القربى فوجد أن الحالات التي لم تترافق مع خلفية وراثية كانت في معظمها لا يوجد فيها درجة من القربى وذلك بنسبة ٧٠% بينما بقية الحالات ترافقت مع درجة من القربى بنسبة ٣٠%

الجدول رقم ٢ - ١٥ دراسة توزع الحالات عند الذكور والإناث دون خلفية وراثية:

النسبة المئوية	العدد	
35%	7	إناث
65%	13	ذكور
100%	٢٠	المجموع

دُرس توزع الحالات التي لم تترافق مع خلفية وراثية بين الذكور والإناث فوجد أن أغلبها كانت لدى الذكور بنسبة ٦٥% بينما بقية الحالات وُجدت لدى الإناث بنسبة ٣٥%

الجدول رقم ٢ - ١٦ دراسة توزع الحالات عند الذكور والإناث مع خلفية وراثية:

النسبة	العدد	
45%	18	إناث
55%	22	ذكور
100%	٤٠	المجموع

دُرس توزع الحالات التي ترافقت مع خلفية وراثية بين الذكور والإناث فكانت النسبة متقاربة بين الجنسين بنسبة ٥٥% للذكور و ٤٥% للإناث

الجدول رقم ٢ - ١٧ : توزع الأمراض الوراثية حسب الأصل

بالاطلاع على الأصل الذي تنتمي إليه الأمراض الوراثية ضمن الحالات المدروسة وجد أن أعلى انتشار لها كان في منطقة ريف دمشق وهي (رتق الشرج ، الآفات القلبية، حثل صدري خائق ، فتق إربي مزدوج ، داون واستسقاء كلوي) تلاها منطقة دير الزور وهي(القيلات السحائية نخاعية مع الاستسقاء الدماغي ، رتق الأمعاء ، انقلاب المثانة الخارجي) ثم منطقة درعا وكانت الحالات فيها (قيلة سحائية نخاعية مع استسقاء دماغي، رتق شرج، سوء دوران أمعاء) ثم توزعت الحالات بنفس النسبة تقريبا حالة واحدة لكل من مناطق دمشق، حمص ، شيخ مسكين، الرقة، جبل الشيخ وهي على التوالي(رتق مريء، آفة قلبية، سوء دوران أمعاء، تشوهات متعددة هيكلية وقلبية، رتق مريء).

اسم المنطقة	ريف دمشق	دير الزور	درعا	دمشق	حمص	شيخ مسكين	الرقة	جبل الشيخ
عدد الأمراض الوراثية	6	4	3	1	1	1	1	1
النسبة المئوية	%10	%6.6	%5	%1.6	%1.6	%1.6	%1.6	%1.6

الجدول رقم ٢ - ١٨ : توزع الوفيات العائدة لأسباب وراثية وغير وراثية للعينات المدروسة (60 مريض)

سبب الوفاة	أمراض وراثية	أمراض غير وراثية	اجمالي الوفيات
عدد الوفيات	4	3	7
النسبة المئوية للوفيات	%60	%40	%100

إن عدد الوفيات في العينات المدروسة 7 وفيات وهي عدد لا بأس به توزعت بشكل متساو تقريبا بين الأمراض الوراثية وغير الوراثية 4 وفيات من الأمراض الوراثية وهي (آفة قلبية مع سوء دوران أمعاء، تشوهات متعددة هيكلية مع انتان دم توضع صدري ، قيلات سحائية قطنية متفرحة حالتان) و3 من الأمراض غير الوراثية وهي (ريج صدرية عفوية، انتان دم توضع صدري مع آفة قلبية حالتان) نلاحظ أن أغلب الوفيات هي نتيجة إما اختلاط لمرض أساسي أو نتيجة تشارك أكثر من مرض معا.

الفصل الثالث : المناقشة والمقارنة

1- 3 تمهيد :

سيتم مناقشة النتائج التي توصلنا لها في الدراسة مع مقارنتها مع الدراسات المرجعية التي تم اعتمادها في هذه الدراسة

2- 3 المناقشة والمقارنة :

ألفت هذه الدراسة الضوء على الأمراض الوراثية التي يمكن تشخيصها سريرياً لدى الولدان والخدج المقبولين في قسم الوليد والخدج وتصنيفها حسب أشيع أنواعها وأسبابها ودراسة العوامل المؤدية لظهورها وبالتالي إمكانية التوعية لها لمعرفةا وتجنبها وأهمية الاستشارة الوراثية للمرضى المقبولين في المشفى .

شملت هذه الدراسة 60 مريضاً من المرضى المقبولين في قسم الخديج والوليد في مشفى الأطفال بين عامي ٢٠٢١-٢٠٢٢ وقد تم اختصار عدد العينات إلى 60 حرصاً على التنوع أكثر من الكم وذلك نظراً لتكرار الحالات... تمت دراسة بالاعتماد على الأضابير تمت دراسة المتغيرات المدرجة في استمارة وضعت سابقاً وذلك حسب شكوى القبول التي لم نتمكن من دراستها دراسة مفصلة لأن الكثير من الحالات كانت محولة من مشفى آخر للقبول والتدبير خاصة في الحالات الجراحية، وحسب تشخيص المرض وجد أن نسبة 60% من الحالات عادت لأمراض غير وراثية مثل الزلة العابرة عند الوليد والانتانات بجميع توضعاتها وحالات فرط البيليروبين وحالات الخداج ، ونسبة 40% من الحالات عادت لأمراض وراثية تم تصنيفها حسب الأشيع لأمراض وراثية متعددة العوامل (83.3%) ثم اضطراب جيني (12.5%) ثم اضطراب صبغي (4.1%) _ بينما بينت دراسة أجريت في مركز تشاندلر الطبي في جامعة كونتاكي في أميركا تم خلالها تقييم 4212 طفلاً بين عامي 1981-1995 تبين أن أشيع الأمراض الوراثية هي متلازمات التشوهات الخلقية المتعددة مثل داون التي تأتي بالمرتبة الأولى ومارفان وإدوارد ثم تأتي بعدها التشوهات المسخية في المضغة مثل متلازمة الكحولية المميته وولدان الأمهات السكريات...ثم تأتي بالمرتبة الثالثة التشوهات الوحيدة المعزولة مثل الشوك المشقوق والقيلات السحائية والسحائية النخاعية و الشفة المشقوقة وصغر الرأس، وكانت الودانة achondroplasia أشيع عسر تصنع العظم [5].

بالمقارنة بين نتائج الدراستين نلاحظ أن أشيع الأمراض الوراثية لديهم كانت متلازمات التشوهات الخلقية المتعددة (الصبغية) مثل داون بينما في هذه الدراسة جاءت في المرتبة الأخيرة من حيث الشيوع والأهمية وهذا يبين أننا تغلبنا على أغلب العوامل التي تسبب مثل هذا النوع من التشوهات مثل زواج النساء في وقت مبكر حيث أن عمر الأم المتقدم يلعب الدور الأهم في حدوث مثل هذه الحالات بالإضافة للكشف المبكر الحولي عن الأمراض الوراثية

وكفاءة الأطباء والطبيبات ثم بالمرتبة الثانية التشوهات المسخية مثل الكحولية المميتة وولدان الأمهات السكريات بينما لم ترد في دراستنا أي حالة مشابهة وهي في الواقع تكاد تكون معدومة وفي المرتبة الثالثة الأمراض متعددة العوامل التي جاءت في هذه الدراسة في المرتبة الأولى وكانت آفات قلبية وكيسة غدانية قصبية وقيلات سحائية كما ورد سابقا

...

وفي هذه الدراسة وجد رجحاناً ضعيفاً للذكور المصابين بالأمراض الوراثية بنسبة (58%) بينما الإناث المصابات بالأمراض الوراثية (42%) ، نلاحظ من هذه الدراسة شيوع الأمراض الوراثية عند الذكور الذين توجد لديهم خلفية وراثية 55% بينما لدى الإناث بنسبة 45% بينما ظهرت الأمراض الوراثية عند الذكور الذين لا توجد لديهم خلفية وراثية بنسبة 65% ولدى الإناث 35%

تمت دراسة الحالات حسب الخلفية الوراثية فكانت نسبة الحالات التي ترافقت مع خلفية وراثية 66،66% وهي نسبة كبيرة وهذا مايدل أهمية التفصيل بالقصة العائلية والسوابق المرضية والوراثية لدورها الكبير في التوعية الوراثية فيما بعد بينما أظهرت دراسة أجريت عام 1998-1999 في مركز صحي في بريطانيا على 15258 طفلاً راجعوا قسم الإسعاف في مركز صحي في بريطانيا أن حوالي 86% منهم لديهم اضطراب جيني وحيد و19% منهم لديهم قصة عائلية فقط [4] وهذا يبين التفاوت بين الدور الكبير الذي تسببه القصة العائلية والخلفية الوراثية في ظهور الأمراض الوراثية في مجتمعنا وعدم تواجدها كثيراً في المجتمع البريطاني

وجدت درجة من القربى في (42%) من الحالات فقط ودرست العلاقة بين توزع القربى في الحالات مع خلفية وراثية ودون خلفية وراثية فوجد أن (60%) من الحالات التي ترافقت مع خلفية وراثية (50%) منها ترافق مع درجة من القربى و(50%) دون قربى بينما الحالات التي لم تترافق مع خلفية وراثية والتي كانت نسبتها (40%) وجد أنها ترافقت مع درجة من القربى بنسبة (30%) والحالات التي لم تترافق مع درجة من القربى كانت نسبتها (70%) ووجد على وجه الخصوص درجة من القربى في التشوهات القلبية في حالتين منها بينما لم يوجد قربى في ملازمة داون التي وردت في هذه الدراسة وهذا يتوافق مع الدراسة السعودية حيث بينت دراسة أجريت في المملكة العربية السعودية عن دور زواج الأقارب في ظهور الاضطرابات الوراثية في الأجيال عنوانها زواج الأقارب وأهم الاضطرابات الوراثية في الأطفال السعوديين وكانت دراسة مقطعية خلال سنتين 2004-2005 تم فيها التعرف على 11554 من الأمهات تم سؤالهن عن زواج الأقارب فكان من بينهن 6470 (56%) توجد درجة من القربى بين الزوجين ووجد أنه لا علاقة بين درجة القربى بين الزوجين وظهور متلازمة داون في الأبناء أو الداء المنجلي أو

عوز غلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجيناز، لكن وجد دلالة إحصائية هامة لدور زواج الأقارب بظهور التشوهات الخلقية الكبرى ووجد أن أكثر تشوه خلقي ممكن أن يحدث بحال زواج الأقارب هو مرض القلب الخلقي [6].

كما تم دراسة الأمراض الوراثية حسب توزعها جغرافيا بين محافظات القطر فكان أعلى نسبة لها في منطقة ريف دمشق وهي (رتق الشرج ، الآفات القلبية، حثل صديري خانق ، فتق إربي مزدوج ، داون واستسقاء كلوي) تلاها منطقة دير الزور وهي (القيلات السحائية النخاعية مع الاستسقاء الدماغي ، رتق الأمعاء ، انقلاب المثانة الخارجي) ثم منطقة درعا وكانت الحالات فيها (قيلة سحائية نخاعية مع استسقاء دماغي، رتق شرج، سوء دوران أمعاء) وبقية الحالات توزعت بالتساوي بين حمص ، دمشق ، جبل الشيخ ، شيخ مسكين ، الرقة.

وجد في بحث تم نشره في Journal of Perinatology عنوانه Infant mortality; the contribution of genetic disorders أجري على أطفال في قسم العناية المشددة في الولايات المتحدة الأمريكية حيث تم التعرف على 573 طفلا متوفيا تم تأكيد أن 117 طفل لديهم تشخيص جزيئي أو خلوي جيني في مختبر التشخيص السريري وتم تشخيص 7 آخرين من خلال اختبار البحث، وجد أن مجموعة 573/124 (22%) من الرضع الذين تم تشخيصهم 124/67 (54%) لديهم اضطرابات كروموسومية و124/58 (47%) لديهم اضطرابات جين واحد (طفل واحد كان لديه كلاهما) زادت نسبة التشخيصات التي تم إجراؤها بواسطة تقنيات التسلسل مثل تسلسل الإكسوم على مر السنين [7].

تفاوتت نسبة الوفيات كثيرا بين الدراستين ففي هذه الدراسة كانت 4 حالات فقط (6%) من المرضى الذين أثبت لديهم وجود اضطراب مورثي كان من بينهم 3 حالات (75%) تعود لاضطراب مورثي متعدد العوامل وحالة واحدة فقط (25%) تعود لتشوه معزول ولم يوجد بين الحالات اضطراب صبغي بينما في الدراسة المذكورة سابقا وجد ان نسبة الوفيات (22%) وكانت نسبة الوفيات التي تعود لأمراض كروموسومية مثل داون (54%) والوفيات التي تعود لاضطرابات جين وحيد (47%) وهذا يعود أساسا لانتشار الاضطرابات الصبغية في الولايات المتحدة الأمريكية أكثر من البلدان العربية وعلى العكس انتشار الأمراض متعددة العوامل في البلدان العربية أكثر.

الفصل الرابع : الاستنتاجات والتوصيات

1- 4 تمهيد :

سنعرض في هذا الفصل الاستنتاجات التي تم التوصل لها من خلال الدراسة مع ذكر صعوبات البحث والتوصيات والمقترحات التي من الممكن تطبيقها

2- 4 الاستنتاجات :

تعتبر الأمراض الوراثية من أهم الأمراض التي كانت سبب مباشر للقبول في المشفى أو غير مباشر وخاصة في قسم الوليد والخدج حيث تبين أنها تشكل نسبة لا بأس بها من الحالات المدروسة في هذا البحث لذا كان من المهم جدا أخذ الاستشارة الوراثية بعين الاعتبار ومتابعة العائلات التي تنتشر فيها مثل هذه الأمراض وبما أن نسبة الوفيات لم تكن كبيرة فهذا يعطي أهمية لضرورة متابعة مثل هذه الحالات وتدبيرها.

لابد من إجراء المزيد من الدراسات حول الأمراض الوراثية لاحقا والتفصيل في كيفية تشخيصها باكرا وتدبيرها وسبل الحد من انتشارها في أقسام أخرى من المشفى أو في مراكز أخرى.

3- 4 صعوبات ومساوئ البحث :

تنوعت العقبات التي واجهت البحث حيث اعتمد في جمع البيانات على الأطباء المشرفين على الحالة، لم يلتزم البعض في تدوين وجمع البيانات مما أدى إلى ضياع بعض المعلومات. لم يتمكن الباحث من متابعة جميع الحالات بسبب ضيق الوقت والتزامه بالدوام والعمل في أقسام أخرى خلال فترة البحث. ومن مساوئ البحث عدم توفر الاستقصاءات لتشخيص بعض الأمراض الوراثية بالرغم ان هذه الدراسة اعتمدت بشكل أساسي على السريريات لكن وجود بعض الاستقصاءات كان من شأنه التشخيص المبكر والأکید لبعض الأمراض الوراثية .

4-4 التوصيات :

1. ضرورة تأمين وسائل التشخيص اللازمة الأقل رضا والأقل تكلفة مثل تسلسل الإكسوم للتشخيص السريع والمؤكد للمرضى المقبولين في المشفى والمرضى الخارجيين وضرورة إجراء الاستشارة الوراثية في حال الشك بمرض وراثي.
2. ضرورة العمل الجماعي والالتزام من كافة الكوادر الطبية لتقديم الخدمة المثلى للمرضى .
3. ضرورة المتابعة الجيدة للأطفال في أقسام المشفى المختلفة والعمل على أتمتة أرشيف المشفى بشكل جيد بحيث يسهل الوصول إلى العينة المطلوبة وبحيث يجمع بين القبول الخارجي والداخلي وذلك من أجل توثيق التطورات التي حصلت خارجيا بغرض الاستفادة منها للدراسات القادمة.

المراجع

- 1) LynnB ,Jord ,JohnC ,Carey , Michael J and Bamshad" MEDICAL GENETICS" fifth edition 2016,Chapter (1),page(4).
- 2) Kligman, Stgeme, Blum, Shah, Tasker and Wilson "NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS" edition 21, 2019,Chapter (95), page(2933).
- 3) JONES "SMITH'S RECOGNISABLE PATTERNS OF HUMAN MALFORMATION" 6th edition, 2006, page(796).
- 4) P Kumar, J Radhakrishnan and Machowdhary "Prevalence and Patterns of presentation of Genetic Disorders in a pediatric Emergency Department" (2001) website (scholar.google.com).
- 5) RG Cadle, T Dawson, BD Hall "The prevalence of genetic disorders, birth defects and syndromes in central and eastern Kentucky" The Journal of the Kentucky Medical Association 94(6),237-241,1996 (scholar.google.com).
- 6) Mohammad I. El Mouzan, Abdullah A. Al Salloum ,and Ahmad A. Al Omar "Consanguinity and major genetic disorders in Saudi children: a community-based cross-sectional study"
- 7) Monica H. Wojcik, Talia S. Schwartz, Pankaj B. Agrawal "Infant mortality: the contribution of genetic disorders" Journal of Perinatology (2019).
- 8) KAREN J.MARCDANTE , ROBERT M.KLIEGMAN "NELSON ESSENTIAL OF PEDIATRICS" EIGHTH EDITION , 2015,Chapter (47)

Abstract:

Background : Genetics plays an important role in the practice of clinical medicine, genetic diseases in this practice occupy an important percentage in children and adults, This percentage will continue to increase unless we understand the foundations and causes of genetic diseases and their prevention, early medical procedure for treating genetic diseases and educating parents and doctors about them .

Objective :

- A cohort study of deformed and non-distorted symptoms and manifestations for all neonates and preterm infants that indicate a genetic defect.
- Classification of genetic disease patterns and classification of symptoms that fall within it.
- The importance of taking genetic counseling into consideration, which helps in early diagnosis and intervention if possible, and trying to remedy the causes and genetic awareness for parents and doctors.

Material and Methods : Therefore, this study was conducted ; it is a retrospective study that includes all children who were accepted in the premature and newborn Department at the Children Hospital with any complaint or distorted or non distorted presentation from 1/1/2021 to 1/1/2022

Results: The study included 60 patients who were classified according to the cause of the disease, 60% of them had a nongenetic cause and 40% a genetic one; it was possible to classify these genetic diseases, including 83,3% of multifactorial diseases, 4.17% of chromosomal diseases and 12.5% of monogenetic diseases. These diseases showed a preponderance for males by 60.8% , females by 39.13 % . There was a degree of kinship by 42 % , and there was a genetic background for these diseases by 66,66 percent and the death rate was 11.67percent.

Conclusion:

Genetic diseases are considered one of the most important diseases that were a direct or indirect reason for admission to the hospital, especially in the newborn and premature department, as it was found that they constitute a significant proportion of the cases studied in this research. These

diseases and since the death rate was not large, this gives importance to the need to follow up and manage such cases

It is necessary to conduct more studies on genetic diseases later and detail how to diagnose and manage them early and ways to limit their spread in other departments of the hospital or in other centers.



Key words: Genetic diseases , classification of Genetic diseases

Syrian Arab Republic

Ministry of High Education

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Pediatrics



Clinical study of genetic diseases in newborns and preterm infants and their classification

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

By

DR. Mageda Ahmad Alashkar

Supervisor

Prof.Dr . Mohammad Ali Ajlouni

Faculty of Medicine

Damascus University

2022م