العوامل التي تسبب التوحد في الاطفال

[1]تهاني عظام و [2] فوزية القرابولي و [3]مصطفي الشقماني
[1]قسم الاحياء/شعبة الحيوان/ كلية العلوم، جامعة مصراته، مصراته، ليبيا
[2]قسم الاحياء/شعبة الوراثة/كلية العلوم، جامعة مصراته، مصراته، ليبيا
[3]قسم علم النفس/ كلية التربية /جامعة مصراته، مصراته، ليبيا

تاريخ الاستلام: 15- 07- 2021 تاريخ القبول: 27- 07-2021 تاريخ النشر: 01- 10- 2021

ملخص

شملت هذه الدراسة 205 طفل توحدي ما بين عامي 2002_ 2015 يترددون على مراكز التوحد في مدينة مصراته/ ليبيا (6 مراكز) احتوت على 168 ذكور و37 من الإناث بنسبة 1: 4 من الإناث إلى الذكور. أظهرت البيانات أن نسبة 45٪ من الأطفال كانت لديهم صفات قوية من التوحد في حين كان نسبة 55 ٪ منهم اعتبروا طيف وفقا لمعايير التوحد المستخدمة في مراكز التوحد في مصراته مع وجود تعدد في درجة ونوع النمط المظهري لطفل التوحد. دلت نتائج التحليل الإحصائي (مربع كاي) للعينات المدروسة أن الإصابة بمرض التوحد مرتبط بعوامل بيئية مثل الأجهزة الإلكترونية بنسبة (97٪)، استخدام الهاتف المحمول بنسبة (88٪)، استخدام مثبتات الحمل بنسبة (33٪)، نقص الأكسجين أثناء الولادة (29٪) تعرض الأم لصدمة (17٪)، تعرض الطفل لارتفاع الحرارة (13٪)، وتعرض الأمهات للعدوى (4٪) وللإشعاع (4٪)، هذه العوامل قد تسبب طفرات تؤدي إلى حدوث التوحد.

الكلمات الرئيسية : التوحد في مصراته، عوامل الخطر للتوحد، تفاعلات البيئية مع المادة الوراثية.

المقدمة

التوحد عبارة عن متلازمة تطور وراثي ناتجة عن التفاعلات بين البيئة والعوامل الوراثية.[3, 2,1] عرفDevlin وآخرون_2005 التوحد على أنه شذوذ في النمو العصبي) Autism spectrum disorder ASD) يظهر مبكراً في الأطفال مسئول عليه جينات لها تأثير على السلوك الطبيعي للطفل نتيجة لتأثرها بالمتغيرات البيئية السلبية او ظروف الحياة المجهدة التي تترك اثارها الكيميائي عليها [4]. فلقد وجد Rezk وآخرون 2008 إن الأطفال أكثر تأثراً لاختراق أشعة الراديو الكهرومغناطيسية RF التي تؤدي إلى زيادة مستويات الانقسام الخلوي وجمجمة الرأس الرقيقة بالإضافة الي ان الأشعة المنبثقة من جهاز التلفاز صنفت على انها أحد مسببات التوحد في الأطفال .[7,6,5] هناك عدة عوامل بيئية التي تنشط مناعة الأمهاتMaternal immune activation لها علاقة بالتوحد مثل الحمى والتي يكون لها آثار من خلال صدمة حراريةheat shock –(HS) التي تنظم مسارات الإجهاد الخلوية للتعبير الجيني[8]. نقص الأكسجين والولادة المبكرة كذلك انخفاض وزن الطفل الطبيعي لأسبابها المتعددة اعتبر من أسباب التوحد [9].

بتقدم علم الوراثة ونسخ الجين اكتشفSebat ,واخرون 2007 و2004 اختلافات اقليميه في عدد من المصابين بالتوحد سواء كانت مستحدثه أو موروثة [11,10]، كما وجد Jacquemont وآخرون 2006 أن الشذوذ الصبغية مرتبطة بطيف التوحد والتخلف العقلي وان متعددة نسخ عدد المتغيرات Copy number variants CNV)) والحذف هما أكثر الطفرات تكراراً في التوحد [12]. Guan 2015 وآخرون_وجد حدوث شذوذ في التعبير الجيني لجينات لها علاقه بالتوحد [13]. كما تشير دراسات الاحياء الجزئية الي أن الاختلاف

في العدد النسبي لمتعددة نسخ عدد المتغيرات (CNV) تلعب دوراً هاماً في مسببات مرض التوحد نتيجة تعطيل الجينات التي يمكن اعتبارها مرشح جيد للاضطرابات العصبية والنفسية [3] [14][15] , كما اشارت الي امكانية تحديد العوامل التي تؤثر في العلاقة بين النمط الظاهري للتوحد والتنويع لهذه الجينات لفهم هذا الاضطرابات. أجريت هذه الدراسة لغرض تحديد عوامل الخطر لحدوث التوحد في اطفال مدينة مصراته وإيجاد العلاقة بين التوحد والعوامل البيئة والوراثية.

المواد وطرائق البحث

اجريت الدراسة الحالية على 205 طفل توحد تم تشخيصهم بأطباء وإداريين متخصصين بمراكز التوحد بمدينة مصراته (مركز نور الغد، مركز الغيران للتوحد، مركز النبأ اليقين، مركز سما, مركز قصر احمد لذوي الاحتياجات، مركز الضمان الاجتماعي)، بعد الحصول على موافقة أولياء الأمور وإدارة هذه المراكز. تم تجميع البينات بطريقتين، الاستبيان والمقابلة الشخصية للأطفال واولياء الأمور، بعض الأمثلة على الاسئلة (كم عمر الام اثناء ولادة الطفل المصاب بالتوحد؟، طبيعة الولادة؟ كم وزن الطفل اثناء الولادة ؟ هل اصيبت الام بأمراض اثناء الحمل؟ متى لوحظت اول الحركات الغير طبيعية على الطفل؟. استخدم التحليل الإحصائي (مربع كاي) لتحديد عوامل مخاطر التوحد في العينات المدروسة.

النتائج والمناقشة

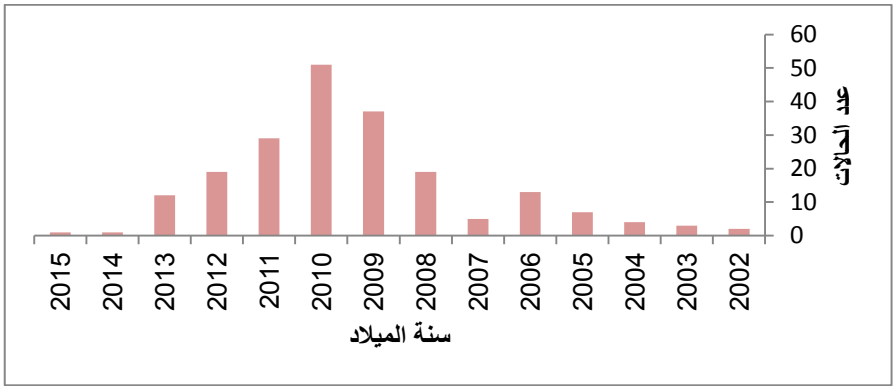
يعتبر التوحد متلازمة وراثية ناتجة عن تفاعل البيئة مع العوامل الوراثية للإنسان ولقد أثبتت الدراسات السابقة إن هناك علاقة بين حدوث التوحد في الأطفال وعدد من الجينات التي لها دور في نقل الإشارات في الجهاز العصبي [10]. هذا الدور يؤدي إلى التأثير على الصفات الشخصية للمريض مثل الاكتئاب والتوتر والضغط النفسي بالإضافة إلى العوامل البيئية التي تعتبر من مخاطر الإصابة بالتوحد كعمر الوالدين والتعرض للأشعة وتناول الأدوية وهو يحدث في الذكور أكثر من الإناث [15،16،23].

في هذه الدراسة كانت نسبة الذكور أكثر من الإناث بنسبة (1:4) حيث كان عدد الذكور 168 والإناث 37 وهذا ما هو مطابق ما ذكر في معظم الدراسات [15] [16]حيث كانت النسبة 1:4 موجودة في معظم الدراسات عن التوحد. 45% من أطفال الدراسة يظهرون النمط المظهري الشديد للتوحد بينما 55% منهم طيف علي حسب مقاييس التوحد المستخدمة في مراكز التوحد بمدينة مصراته. سلوكيات أطفال التوحد متعددة ومختلفة وبعضهم مصاحب لأمراض اخرى (جدول 1). هده الأنماط والسلوكيات المختلفة تدل على تعدد الجينات المسببة او لها علاقة بالتوحد [17]، [18].

جدول (1) سلوكيات وشدة مرض التوحد والأمراض المصاحبة له في عينة الدراسة.

شدة المرض		السلوكيات					أمراض مصاحبة للتوحد				
شديد	طيف	قلة التواصل الاجتماعي	فرط نشاط	صعوبة تكلم	حركات متكررة	عدم التركيز	اكتئاب	سوء هضم	وسواس قهري	متلازمات	صرع
(93) 45%	(112) 55%	(100) 48.8%	(36 5%)	(22) 10.7%	(12) 5.8%	(8) 3.9%	(10) 4.8%	(8) 3.9%	(4) 1,9%	(3) 1.4%	9%(2)

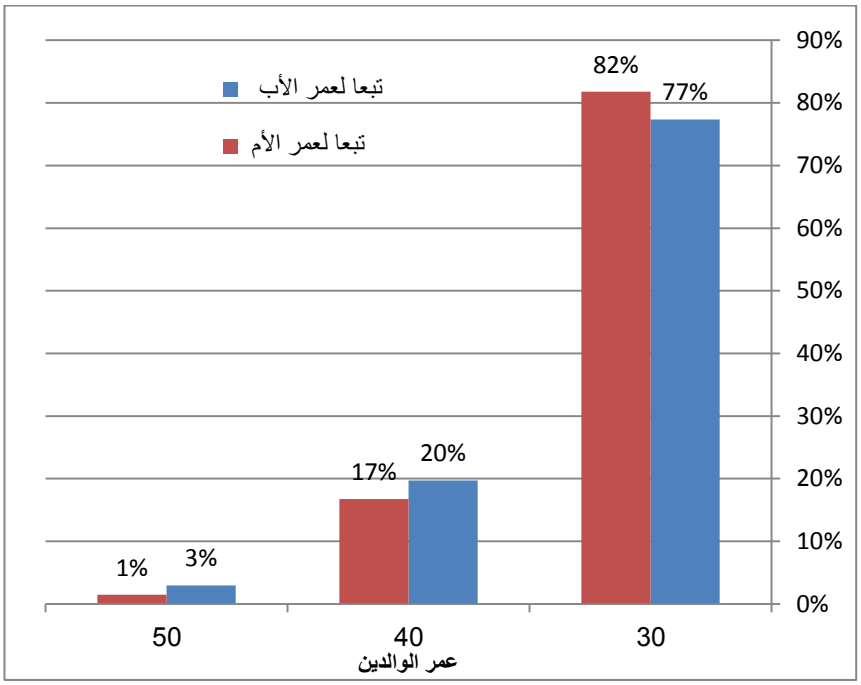
البيئة والعوامل البيئية كالضغط النفسي والحوادث واستعمال الحامل للأدوية المثبتة تعتبر عوامل لها تأثير على درجة حدوث التوحد في المجتمعات [15،22]. نتائج تحليل عينات أطفال التوحد في هذه الدراسة تدل على أن عدد حالات أطفال التوحد له علاقة بالسنة التي ولد فيها (شكل 1)، يظهر هذا الشكل زيادة معنوية في عدد حالات التوحد في مواليد سنه 2010 وتفاوت نسبة الإصابة بمرض التوحد من مواليد سنة 2002-2015م، صادف ذلك استعمال الأمهات لمثبت Dephaston بكثرة في العينة المدروسة في نفس الفترة الزمنية(سنة 2010). هذا المثبت تم منعه والتنبيه على مخاطرة في والولايات المتحدة والمملكة المتحدة منذ سنة 2008. ومن جمع البيانات الخاصة بمرضى التوحد في هذه الدراسة وتحليلها تبين أن 29% من الحالات أصيبت بنقص الأكسجين أثناء الولادة الذي يسبب أضرارا على نمو الدماغ الطبيعي ربما ساهم في زيادة عدد حالات التوحد سنة 2010 المرتبط بعدد حالات الولادة القيصرية [9]. عدد المواليد في مدينة مصراته 6993 طفل في سنة 2010 كان منها 4805 ولادة طبيعية و2188 قيصرية والأطفال المصابين بالتوحد في هذه السنة كان 54 طفل تم تشخيصهم في مراكز التوحد بمدينة مصراته أي انه لكل 1000 حالة ولادة خلال سنة 2010 يوجد 7-8 أطفال مصابين بالتوحد.



شكل (1) حالات أطفال التوحد لمواليد السنوات من 2002- 2015م

تظهر علامات التوحد منذ ولادة الطفل والذي تشمل ندرة اتصال العين مع الآخرين وعدم الاستجابة للمؤثرات التي حوله وهناك بعض الصفات التي تظهر مؤخراً خلال السنتين وتشمل تأخر في المشي وتأخر في الكلام وحركات متكررة للرأس والأذرع [9،22]. في هذه الدراسة نسبة الأطفال التي ظهرت عليهم أول الحركات الغير طبيعية وأعمارهم قبل سنة 6% ومن سنة إلى سنتين 62 % ونسبة ظهور الحركات غير طبيعية بعد سنتين كانت 32% ولهذا يجب تنبيه أولياء أمور الأطفال تدوين أي ملاحظات أو حركات غير طبيعية لأطفالهم خلال هذه الفترة من عمر الطفل، وهذا يتفق مع العديد من الدراسات التي تحث على أهمية التشخيص المبكر لحالة الطفل وتطبيق المعايير العلمية لها كما ذكر في الدليل الإحصائي للاضطرابات النفسية في إصدارة الرابع DSM-4 عام 1994، وفي الدليل الدولي لتصنيف الإمراض الذي تصدره هيئة الصحة العالمية International Classification of Diseases في إصدارة العاشر ISD-10. [26].

أعلى قيمة لنسبة التوحد كانت بين الأطفال الذين أعمار والديهم ما بين 30–40 سنة وكان هناك اختلاف معنوي بين عمر الوالدين وحدوث التوحد. فلقد أظهرت النتائج حدوث نسبة توحد عالية في الفئة التي يكون عمر الوالدين من 25– 30هذا ما لا يتفق مع دراسةMcGrath وآخرون 2014 [19] ، Yuen وآخرون 2015 [20]، التي ذكرت أن احتمالية إصابة الطفل بالتوحد تزداد كلما كان عمر الأب أكثر من 40 سنة، ويعزي هذا التأثير إلى حد كبير تراكم الطفرات والتأثيرات السلبية للسموم البيئية على المادة الوراثية 22,21,20].[



شكل (2) علاقة عمر الوالدين بإصابة الطفل بالتوحد

ترتيب طفل التوحد في العائلة كان له تأثير معنوي (P– value <o. o5) في نسبة الإصابة فقد كانت نسبة حدوث التوحد في الطفل الأوسط 84% وفي الطفل الأول 13 % وهذا قد يكون نتيجة لتراكم الطفرات التي أشار إليهاMuhle_ وآخرون 2004 .[21]والعوامل البيئية التي أشار لها Chang وآخرون 2015[23] . لا توجد علاقة معنوية بين حدوث التوحد ووجود قرابة بين الوالدين حيث كانت نسبة أطفال التوحد الذين لا توجد درجة قرابة بين أبويهم 74% من الحالات المدروسة، بينما كانت نسبة أطفال التوحد لآباء أقارب 17% و3% لهم قريب مصاب بالإضافة إلى 5% قرابة بين والدين الأم و1 %قرابة بين والدي الأب وهذا دليل على إن التوحد في العائلة ليس وراثي وإنما ترجع الأسباب إلى عوامل بيئية واضطرابات تؤدي إلى التأثير على المادة الوراثية كما ذكر [9]، [23].

اعتبر الرضاعة الطبيعية عامل وقائي لمرض التوحد وخاصة حليب الأم الغني بإنزيم (D6D delta–6 desaturaseفي هذه الدراسة يوجد التوحد في 71% من الحالات الذين تم رضاعتهم اقل من سنه

و17% في الحالات تم رضاعتهم لمدة سنة ولقد أظهرت النتائج أن اقل نسبة حدوث التوحد كانت في حالة الرضاعة لمدة سنتين وهذا يتفق مع ما توصل إليه Field 2015 و Schultz وآخرون 2006 في وجود التوحد في حالات الرضاعة الطبيعية ربما ناتج عن نقص او تعدد الاشكال لنيكليوتيدات واحدة (SNP) single – nucleotide polymorphisms المرتبطة بإنزيم ((D6D منخفضة النشاط يمكن أن يقلل من محتوى Deoxyribonucleic acid (DHA) في لبن الأم ويزيد من نسبة حدوث التوحد [22] [24].

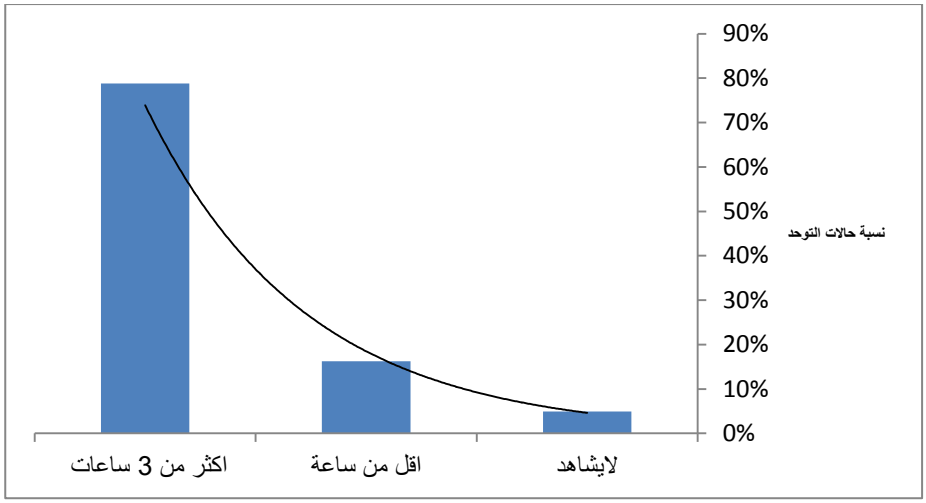
يعتبر الضغط النفسي لدى الأم الحامل أحد مسببات إصابة الطفل بالتوحد [9]. أظهرت هذه الدراسة ان 49 %من أمهات أطفال التوحد تمر بحالات أزمات عصبية و2% مزاجية، دل التحليل الإحصائي عن وجود تأثير المعنوي (0.01> P–value) للحالة النفسية للأم الحامل لحدوث التوحد في المولود وهذا يتفق ما ذكره Field، .2015[22].

استعمال الأم للهاتف النقال وماله من أثار ضارة على الطفل وعلى نمو الخلايا العصبية [5]، [25]. في هذه الدراسة كانت نسبة الأمهات التي تستخدم الهاتف النقال 85% من أمهات أطفال التوحد و97% يملكون أجهزة الكترونية، جدول (2).

جدول (2) العوامل الخارجية المؤثرة في نسبة التوحد

عوامل الخطر	الأجهزة الالكترونية	استعمال الهاتف	اخذ الأم مثبتات الحمل	نقص الأكسجين أثناء الولادة	تعرض الأم لصدمة	تعرض الطفل لارتفاع حرارة	تعرض الأم لالتهابات	تعرض الأم للأشعة
نسبة التوحد	٪97	٪88	٪33	٪29	٪17	٪13	٪4	٪4

هذه النسبة العالية ربما أدت إلى حدوث التوحد من الأطفال بناء على ما جاء في الدراسات السابقة أعلاه. بالإضافة الا ان مشاهدة التلفاز [6]. ولقد وجد Christakisوآخرون 2004 ان مشاهدة التلفاز في مرحلة الطفولة المبكرة تشكل محفزًا مهمًا لمرض التوحد [7] ، في هذه الدراسة كانت نسبة الذين لا يشاهدون التلفاز في العينة المدروسة صغير جداً مقارنة مع نسبة الذين يشاهدون التلفاز لفترة أكثر من ثلاث ساعات (شكل3). أوضحت هده الدراسة أن عدد حالات التوحد تزداد بزيادة عدد ساعات المشاهدة. 80% من أطفال التوحد يشاهد في التلفاز لمدة أكثر من ثلاث ساعات وهذا ما يتفق ما ذكره Waldman وآخرون2006 ، Christakis وآخرون 2004 . [7] [6]



شكل (3) علاقة التوحد بمشاهدة التلفاز

العديد من العوامل البيئية والمخاطر الخارجية التي تسبب التوحد وتؤثر على نمو الجنين أو الطفل بعد الولادة كتعرض الأم الحامل للإشعاع وأخذ الأم للمثبتات الحمل وتعرض الحامل لالتهابات أو تعرضها لصدمه أو تعرض الطفل لنقص الأكسجين أثناء الولادة أو تعرض الطفل للحرارة هذه العوامل المسببة لتوحد كانت معنوية في هذه الدراسة (P-value<0.01) وهي تتفق مع ما جاء في دراسة المجلس الوطني العلمي لجامعة هارفارد 2011, على اعتبارها عوامل خطر لحدوث التوحد. فلقد أظهرت الأبحاث في كل من الحيوانات والبشر أن بعض التغيرات الوراثية التي تحدث في الجنين أثناء الحمل يمكن أن تنتقل إلى الأجيال اللاحقة ، مما يؤثر على صحة ورفاهية الأطفال وولادتهم المبكرة، كما أشارا اليها Lyall وآخرون 2014 وFezer وآخرون 2017، وField، . [22] [9,8] 2015

المراجع

1. Geschwind, D.H., (2008). Autism: many genes, common pathways? *Neurogenetics*, 135(3):391-5.
2. Egger G., Roetzer, K.M., Noor, A., Lionel, A.C., Mahmood, H., Schwarzbraun, T., *et al*. (2014). Identification of risk genes for autism spectrum disorder through copy number variation analysis in Austrian families. *Neurogenetics.* 15(2):117-27.
3. Cukier, H. N., Dueker, N.D., Slifer, S. H., Lee, J. M., Whitehead, P. L., Lalanne, E., *et al***.** (2014). Exome sequencing of extended families with autism reveals genes shared across neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders. *Molecular Autism*, 5(1):1-10.
4. Devlin, B., Cook Jr, E.H., Coon, H., Dawson, G., Grigorenko, E.L., McMahon, W. *et al*. 2005. Autism and the serotonin transporter: the long and short of it. *Molecular psychiatry*, 10, 1110–1116.
5. Rezk, A.Y., Abdulqawi, K., Mustafa, R.M., Abo El-Azm, T.M., Al-Inany, H. (2008). Fetal and neonatal responses following maternal exposure to mobile phones. *Saudi Med J.* 29(2): 218-23.
6. Waldman, M., Nicholson, S., Adilov, N. (2006).: DOES TELEVISION CAUSE AUTISM? Fort Wayne, IN 46805 (260) 481-6497.
7. Christakis D. A., Zimmerman, F. J., DiGiuseppe, D. L., McCarty, C. A., (2004). Early Television Exposure and Subsequent Attentional Problems in Children, *Pediatrics*, 113(4):708-713.
8. Lyall, K., Schmidt, R.J., Hertz-Picciotto, I. (2014). Maternal lifestyle and environment risk factors for autism spectrum disorder. *Int J Epidemiol*; 43(2):443-464.
9. Fezer, G. F., de Matos, M. B., Nau, A. L., Zeigelboim, B.S., Marques, J.M., Liberalesso, P.B.N. (2017). Perinatal features of children with autism spectrum disorder. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(2):130-135.
10. Sebat, J., Lakshmi, B., Troge, J., Alexander, J., Young, J., Lundin, P., *et.al*. (2004). Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science*;305, 525-528.
11. Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., Lese-Martin, C., Walsh, T., *et al*. (2007). Strong Association of De Novo Copy Number Mutations with Autism *Science*, 316(5823): 445-449.
12. Jacquemont, M-L., Sanlaville, D., Redon, R., Raoul, O., Cormier-Daire, V., Lyonnet, S., Amiel, J. (2006). Array-based comparative genomic hybridization identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *J. Med. Genet*. 43, 843–849.
13. Guan, J., Yang, E., Yang, J., Wang, G., Zeng, y., Jif, G., Cai, J. J., (2015). Aberrant gene expression in autism. BioRxiv 3-22
14. Arieff, Z., Kaur, M., Gameeldien, H., Merwe, L., Bajic, V.B., **(**2010). 5-HTTLPR Polymorphism: Analysis in South African Autistic Individuals. *Human Biology*, 82(3):291-300.
15. Lai, M., Lombardo, M. V., and Baron-Cohen, S. (2014). Autism, *The Lancet*; 383: 896–910.

16. Mattila, M., Kielinen, M., Linna, S., Jussila, K., Ebeling, H., Bloigu, R., et al. (2011) Autism spectrum disorder according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: an epidemiological study. *J Am Acad child Adolesc Psychiatry*;50(6) :583-592.
17. Zafeiriou, D., Ververi, A. and Vargiami, E. 2009. the serotonergic system: its role in pathogenesis and early developmental treatment of autism. *Current Neuropharmacology*, 7; 150-157.
18. Coutinho, A.M., Oliverira, G., Morgadinho, T., Fesel, C., Macedo, T.R., Bento, C., *et. al*. 2004. Variants of the serotonin transporter gene (SLC6A4) significantly contribute to hyperserotonemia in autism. *Molecular Psychiatry* 9, 264-271.
19. McGrath, J. J., Petersen, L., Agerbo, E., Mors, O., Mortensen, P. B., Pedersen, C. B. (2014). A comprehensive assessment of parental age and psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry*; 71(3): 301-309.
20. Yuen, R.C., Thiruvahindrapuram B., Merico, D., Walker, S., Tammimies, K., Hoang, N. *et al*. (2015). Whole-genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder. Nat Med; 21(2): 185-191.
21. Muhle, R., Trentacoste, S.V. and Rapin, I., (2004). The genetic of Autism. *Pediatrics*; 113(5): e472-86.
22. Field, S. S. (2015). How do Genes and Environment Cause Autism? *Austin J Nutr Metab*.;2(2):id1017.
23. Chang, J., Giman, SR., Chiang, AH., Sanders, SJ., and Vitkup, D., (2015). Genotype to phenotype relationships in autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience* 18(2):191-198.
24. Schultz, S. T., Klonoff-Cohen, H. S., Wingard, D.L, Akshoomoff, N.A., Macera, C.A., Ji, M. and Bacher, C. (2006). Breastfeeding, infant formula supplementation, and Autistic Disorder: The results of a parent survey. *International Breastfeeding Journal*, 1:16.
25. The INTERPHONE Study Group., (2010). Brain tumor risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *International Journal of Epidemiology*, 39:675–694.
26. Anand K. Srivastava, Charles E. Schwartz, Intellectual disability and autism spectrum disorders: Causal genes and molecular mechanisms,2014: *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 46 ,161–174.