الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الوادي

كلية العلوم الاجتماعية والانسانية

مخبر التنمية الاجتماعية وخدمة المجتمع

أطروحة دكتوراه

مقدمة لاستكمال متطلبات نيل شهادة الدكتوراه في الطور الثالث (LMD) ضمن القرار 1275:

براءة اختراع

الشعبة: علوم التربية

التخصص: تربية خاصة وتعليم مكيف

علاقة اضطراب طيف التوحد بنشاط البكتيريا الاشريكية القولونية (Escherichia phage 121Q)
دراسة بينية بإتباع المنهج الاستقرائي التحليلي

إعداد الطالب: وفاء جديدي

نوقشت بتاريخ [2026/04/19] أمام لجنة المناقشة:

الاسم واللقب	الرتبة	الجامعة	الصفة
أ.د أحمد جلول	أستاذ تعليم عالي	الوادي	رئيسا
أ.د النوي بالطاهر	أستاذ تعليم عالي	الوادي	مشرفا
أ.د عاتكة غرغوط	أستاذ تعليم عالي	الوادي	مشرفا مساعدا
أ.د درويش سمير	أستاذ تعليم عالي	الوادي	مدعوا
أ.د كريمة مقاوسي	أستاذ تعليم عالي	باتنة	مناقشا
أ.د خميس محمد سليم	أستاذ تعليم عالي	ورقلة	مناقشا
أ.د.هند غدايفي	أستاذ تعليم عالي	الوادي	مناقشا
د.بشير جاري	أستاذ محاضر (أ)	الوادي	مناقشا
أ.د. فرحات محمد فؤاد	أستاذ تعليم عالي	الوادي	مدعوا
د. حيمر عزيزة	دكتورة صيدلانية	صيدلية حيمر	مدعوا

السنة الجامعية: 2025-2026م / 1446-1447هـ

شكروتقدير

بكل حب وامتنان، أستهل كلمات الشكر والثناء بحمد الله تعالى وشكره، فهو المستعان والهادي للتي هي أقوم، وهو الذي أمدني بالالهام والعون و المقدرة لإنجاز هذا العمل.

كما أشكر مدير شركة IBS، على دعمه و تسخيره للإمكانات اللازمة لانجاح هذه الدراسة

و أخص بالشكر أستاذي المشرف البروفيسور بالطاهر النوي، على توجيهاته و متابعته، ؛ كما أشكر الأستاذة الدكتورة عاتكة غرغوط، على دعمها و ملاحظاتها القيمة

و أتوجه بالعرفان إلى السادة مدير جامعة الوادي الأستاذ الدكتور عمر فرحاتي وعميد كلية الحقوق والعلوم السياسية الأستاذ الدكتور دراجي المكي لتوسطهما وسعيهما من أجل إتمام التحاليل اللازمة للدراسة .

وأتقدم بخالص شكري الى السيد عميد كلية العلوم الاجتماعية والانسانية الدكتور عمار غرايسة، تقديرا لحضوره وحرصه على السير الحسن لمسارنا الأكاديمي وتشجيعه ووقوفه سندا قويا من أجل إتمام هذه الدراسة الواعدة.

و أعرب عن خالص الشكر وعميق الامتنان إلى البروفيسور بلال بوترعة، رئيس قسم العلوم الاجتماعية، الذي لطالما ساند خطواتنا وسهل علينا السبل بصدق وإخلاص.

كما أشكر البروفيسور لزهر الضيف، نائب العميد المكلف بالبحث العلمي و مدير مخبر التنمية الاجتماعية و خدمة المجتمع على تقديمه التسهيلات الادارية التي يسرت إتمام هذا العمل.

كما أوجه شكري العميق إلى الأستاذ الدكتور أحمد جلول، رئيس قسم علم النفس، على مساعدته لنا في تخطي كافة العقبات التي واجهتنا.

وأتقدم بجزيل الشكر والامتنان إلى الدكتور عبد المالك باهي والدكتورة سميحة جديدي على تعاونهما القيم عند إنجاز الدراسة الاقتصادية .

وفي موضع التقدير الكبير، أتوجه بوافر الشكر والعرفان إلى السيدة مديرة جمعية براعم الخير نعيمة لطرش، التي قدمت لنا دعما لا محدود، فكانت خير عون في إقناع الأولياء بالتطوع وتسهيل كافة مراحل التطبيق والتحليل؛ فلكل جهد منها خالص الشكر والامتنان.

والشكر موصول للأساتذة المحكمين على على جهودهم القيمة وملاحظاتهم البنّاءة التي أسهمت في إثراء وضبط المقياس المعتمد في هذه الدراسة.

و لكل فرد من الطاقم الإداري والعلمي المحترم بكلية العلوم الاجتماعية ، ممن بذلوا الجهد والوقت و تميزوا بحسن المعاملة و الرقي الأخلاقي ليقدموا لنا الأفضل، جزاهم الله عنا خير الجزاء على مهنيتهم العالية و حسن تعاملهم.

ولأساتذتي الكرام في كامل مسيرتي العلمية أصحاب الاثر الطيب ، شكرا وعرفانا لا ينقطع، ودعائي للجميع بموفور الصحة والرفعة والسداد.

وفاء جديدي

إهداء

إلى من كانا لي سندا وعزا ونبعا لا ينضب والدي الكريمين، اللذين علماني معنى الصبر وقيمة العلم ، وكانا نورا لي في كل خطواتي، أقدم هذه الأطروحة عرفانا لكل لحظة من وقتهما وجهدهما أنفقاها علي.

إلى شريك العمر، زوجي العزيز، الذي وقف بجانبي دائما، فكان خير رفيق وداعم، أقدر كل دعم منه

فبوجوده ازددت قوة وإصرارا

إلى براءة البيت وبهجته أطفالي.. لين، دانيا، ليان، ويمان، أهديهم ثمار تعبي وسهري ، آملة أن يسيروا يوما على درب العلم والعمل

إلى إخوتي وأخواتي ، ولأحبتي من العائلة، أهدي هذا العمل

إلى صديقاتي الغاليات اللواتي كن لي خير رفيقات، ودعمنني في أوقات التحدي رمز الاخوة في الله ورمز الوفاء.

إلى أساتذة الكلية الكرام، الذين زرعوا في قلبي حب المعرفة، وساهموا في بنائي المعرفي وتوجيهي نحو الطريق الصحيح، أقدر جهودكم وتفانيكم، وأهديكم ثمرة تعليمكم وإرشادكم.

إلى كل الطاقم الاداري بجمعية براعم الخير للتوحد والإعاقة الذهنية، الذين تفانوا في خدمة المجتمع بقلوب محبة، أهديكم هذا الإنجاز اعترافا بكل ما تبذلونه من أجل أبنائنا، لكم منا كل التقدير و العرفان.

إلى كل من أحبهم قلبي، ولم يدونهم قلمي، لكم جميعا أهدي هذه الأطروحة، عرفانا بأثركم، وأملا في أن تكون ثمرة جهدي فخرا لكم كما هي لي.

ملخص الدراسة

هدفت هذه الدراسة البينية، إلى البحث في العلاقة المحتملة بين الإصابة باضطراب طيف التوحد ونشاط البكتيريا الإشريكية القولونية، تم اعتماد المنهج الاستقرائي التحليلي و التحليل التلوي كأداة لمعالجة المعطيات المستخلصة من دراسات متعددة التخصصات في مجال البحث.

وجاءت النتائج كالتالي:

1. يوجد علاقة ارتباطية ذات دلالة احصائية بين تناول الام أو المرضعة للمضادات الحيوية و اصابة الطفل باضطراب طيف التوحد، عند مستوى الدلالة 0,001 .
2. يوجد علاقة ارتباطية ذات دلالة احصائية بين نشاط السلالة K12 والاضطرابات الحيوية المرصودة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد عند مستوى الدلالة 0,001.
3. يوجد علاقة ارتباطية ذات دلالة احصائية بين نشاط السلالة الاشريكية القولونية BL 21 والاضطرابات الحيوية المرصودة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد عند مستوى الدلالة 0,001 .
4. يوجد علاقة ارتباطية ذات دلالة احصائية بين نشاط السلالة الاشريكية القولونية B والاضطرابات الحيوية المرصودة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد عند مستوى الدلالة 0,001 .

استنادا إلى النتائج المتحصل عليها، تم صياغة نظرية ناشئة تفسر آلية حدوث اضطراب طيف التوحد، وللتاكد من صحة هذه النظرية، تم تطوير مقياس تشخيصي للتوحد وإجراء دراسة تطبيقية على عينة قصدية من المتطوعين بجمعية براعم الخير للتوحد والإعاقة الذهنية في الوادي خلال 2022–2024. طبق المقياس على 15 طفل مشخص بالتوحد داخل الجمعية، وبعد اجراء الاختبار تم اختيار 7 من المصابين بالتوحد، وافق 5 منهم على اجراء التحاليل لنستعين بمتطوعين من خارج الجمعية اضافة الى العينة الضابطة، وتراوحت أعمار العينة التطوعية بين 13–17 سنة. وللتاكد من صحة تنبؤ النظرية الناشئة، تم اجراء التحاليل المخبرية للمتطوعين لقياس بروتين إميلويد بيتا في الدم والسائل النخاعي، أكدت مخابر التشخيص أن العينات المرسلة تفتقد لوجود بروتين إميلويد بيتا، مع توصية بإجراء مثل هذه التحاليل في مخابر بحث جامعية. وقد كشفت النظرية الناشئة عن فاعلية تفسيرية متقدمة وقدرة تنبؤية رصينة لآليات وأسباب اضطراب طيف التوحد، ما شجع على ابتكار مكملات سنبيوتيك موجهة للمصابين بالتوحد، و العمل على تحويل الدراسة الى مشروع مؤسسة ناشئة لانتاج مكملات السنبيوتيك و السايكوبيوتيك المبتكرة بالتعاون مع فريق عمل متعدد التخصصات.

الكلمات المفتاحية: اضطراب طيف التوحد، بكتيريا اشريكية قولونية، استقراء تحليلي، نظرية ناشئة، براءة اختراع.

Abstract

This interdisciplinary study aimed to investigate the potential relationship between autism spectrum disorder (ASD) and the activity of Escherichia coli bacteria. The study adopted a mixed-methods research approach that combines the inductive-analytical method and meta-analysis to process data extracted from multidisciplinary studies.

The results were as follows:

1. A statistically significant correlation was found between aternal or lactating antibiotic consumption and the child's diagnosis of ASD, at a significance level of 0.001.
2. A statistically significant correlation was found between the activity of the K12 strain and the biological disorders observed in individuals with ASD, at a significance level of 0.001.
3. A statistically significant correlation was found between the activity of the Escherichia coli BL21 strain and the biological disorders observed in individuals with ASD, at a significance level of 0.001.
4. A statistically significant correlation was found between the activity of the Escherichia coli B strain and the biological disorders observed in individuals with ASD, at a significance level of 0.001.

Based on the obtained results, an emergent theory was formulated to explain the mechanisms underlying the occurrence of autism spectrum disorder (ASD). To validate this theory, an autism diagnostic scale was developed, and an applied study was carried out on a purposive sample of volunteers from the Baraem Al-Khair Association for Autism and Intellectual Disability in El Oued during the period 2022-2024. The scale was administered to 15 children diagnosed with autism within the association. Following the initial assessment, seven participants were selected, five of whom consented to undergo analyses. Additional volunteers from outside the association were included, in addition to the control group. The age of the volunteer sample ranged from 13 to 17 years.

After conducting laboratory analyses to measure amyloid-beta protein in blood and cerebrospinal fluid samples, the results indicated that individuals with autism lack amyloid-beta protein in their blood and cerebrospinal fluid samples, with a recommendation that such analyses be conducted in university research laboratories. These results support the validity of the proposed theoretical approach. The emergent theory demonstrated advanced explanatory efficacy and robust predictive potential regarding the mechanisms and causes of ASD. Building on these findings, the research has evolved into a startup enterprise project to produce innovative symbiotic and psychobiotic supplements.

Keywords: Autism Spectrum Disorder (ASD), Escherichia coli bacteria, analytic induction, emergent theory, patent.

فهرس المحتويات

شكر وتقدير(مسافة واحدة)

إهداء(مسافة واحدة)

ملخص الدراسة(مسافة واحدة)

فهرس المحتويات(مسافة واحدة)

قائمة الجداول(مسافة واحدة)

قائمة الأشكال(مسافة واحدة)

مـقدمة(مسافة واحدة)أ

الفصل الأول: مشكلة الدراسة واعتباراتها(مسافة واحدة)3

1- إشكالية الدراسة:(مسافة واحدة)4

2- أهمية الدراسة(مسافة واحدة)6

3- أسباب اختيار الموضوع(مسافة واحدة)8

4-أهداف الدراسة(مسافة واحدة)10

5- فروض الدراسة(مسافة واحدة)11

- الفرضية العامة(مسافة واحدة)11

- الفرضيات الجزئية(مسافة واحدة)11

6- الضبط الاجرائي لمتغيرات الدراسة(مسافة واحدة)12

6-1 اضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)12

6-2 البكتيريا الاشريكية القولونية:(مسافة واحدة)12

6-3 Escherichiaphage121Q:(مسافة واحدة)12

7- الدراسات السابقة(مسافة واحدة)12

الفصل الثاني: اضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)30

تمهيد(مسافة واحدة)31

1- تعريف اضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)32

1-1- التعريف اللغوي لاضطراب طيف التوحد-autism(مسافة واحدة)32

1-2- التعريف الاصطلاحي لاضطراب طيف التوحد-autism(مسافة واحدة)32

2- تاريخ اضطراب طيف التوحد:(مسافة واحدة)33
3- معدل انتشار اضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)35
4- أعراض اضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)36
4-1- الأعراض والخصائص الأساسية(مسافة واحدة)36
4-2- الأعراض الإضافية(مسافة واحدة)38
5- أطياف التوحد(مسافة واحدة)41
5-1- اضطراب التوحد الكلاسيكي(مسافة واحدة)41
5-2- اضطراب الطفولة التحللية(مسافة واحدة)41
5-3- متلازمة اسبرجر(مسافة واحدة)41
5-4- اضطراب النمو الشامل غير المحدد (PDD-NOS)(مسافة واحدة)41
6- خصائص المصابين باضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)43
7- أسباب الإصابة باضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)44
7-1- الأسباب الجينية والوراثية(مسافة واحدة)44
7-2- الأسباب المناعية(مسافة واحدة)45
7-3- الأسباب العصبية(مسافة واحدة)45
7-4- الأسباب الأيضية(مسافة واحدة)45
7-5- الأسباب الإدراكية والمعرفية(مسافة واحدة)46
8- أهم النظريات المفسرة لاضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)48
8-1- نظرية العقل (Theory of Mind)(مسافة واحدة)48
8-2- نظرية التماسك المركزي الضعيف (Weak Central Coherence Theory)(مسافة واحدة)49
8-3- نظرية الوظائف التنفيذية (Executive Dysfunction Theory)(مسافة واحدة)49
8-4- النظرية التطورية العصبية (Neurodevelopmental Theory)(مسافة واحدة)50
9- الوسائل والأدوات المستخدمة في تشخيص اضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)54
9-1- الدليل التشخيصي والإحصائي الخامس المعدل (DSM-5-TR, 2022)(مسافة واحدة)55
9-2- مقياس ملاحظة تشخيص التوحد (Autism Diagnostic Observation Schedule – ADOS)(مسافة واحدة)55

9-3- المقابلة التشخيصية للتوحد للأطفال (Autism Diagnostic Interview-Revised – ADI-R)(مسافة واحدة)55
9-4- مقياس تقييم التوحد الطفولي (Childhood Autism Rating Scale – CARS)(مسافة واحدة)56
9-5- مقياس الاضطرابات النمائية الشاملة (Pervasive Developmental Disorders Rating Scale – PDDRS)(مسافة واحدة)56
9-6- مقياس تقييم اضطراب طيف التوحد (Autism Spectrum Rating Scales – ASRS)(مسافة واحدة)56
10-الطرائق المتبعة في علاج اضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)58
10-1- العلاج بالبروبايوتيك(مسافة واحدة)58
10-2- العلاج بالسينبيوتيك (التكامل بين البروبيوتيك والبريبايوتك)(مسافة واحدة)60
10-3- البروتوكولات العلاجية لاضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)61
خلاصة الفصل(مسافة واحدة)65
الفصل الثالث: البكتيريا الإشريكية القولونية (E. coli)(مسافة واحدة)66
تمهيد(مسافة واحدة)67
1- البكتيريا الاشريكية القولونية (E. coli)(مسافة واحدة)68
1-1- البكتيريا المعوية(مسافة واحدة)68
1-2- تعريف البكتيريا الاشريكية القولونية واهميتها(مسافة واحدة)68
1-3- لمحة تاريخية(مسافة واحدة)70
1-4- أصناف البكتيريا الاشريكية القولونية(مسافة واحدة)71
1-5- خصائص البكتيريا الإشريكية القولونية(Escherichia coli) (مسافة واحدة)78
1-6- مصادر البكتيريا الإشريكية القولونية في البيئة(مسافة واحدة)79
1-7- علاقة البكتيريا المعوية بإضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)80
1-8- الوقاية من العدوى والاحتياطات الصحية للحامل والمرضعة(مسافة واحدة)82
1-9- الطرق العلاجية(مسافة واحدة)83
2- العاثية الاشريكية القولونية Escherichia phage 121Q(مسافة واحدة)85
2-1- تعريف العاثيات البكتيرية (Bacteriophages)(مسافة واحدة)85

2-2- تعريف العاثية الاشريكية القولونية Escherichia phage 121Q(مسافة واحدة)86
2-3- الخصائص والوظيفة(مسافة واحدة)86
2-4- التطبيقات(مسافة واحدة)87
2-5- سلالات البكتيريا الاشريكية القولونية الناشطة مع العاثية Escherichia phage 121Q(مسافة واحدة)88
2-6- العاثيات التي تصيب E. coli(مسافة واحدة)89
خلاصة الفصل(مسافة واحدة)91
الفصل الرابع: الإجراءات المنهجية للدراسة الميدانية(مسافة واحدة)92
تمهيد(مسافة واحدة)93
1- منهج الدراسة(مسافة واحدة)93
1-1- تعريف المنهج الاستقرائي(مسافة واحدة)93
1-2- خطوات الدراسة الاستقرائية(مسافة واحدة)94
1-3- أدوات البحث في الدراسة الاستقرائية(مسافة واحدة)95
2- الدراسات البينية(مسافة واحدة)96
2-1- تعريف الدراسات البينية(مسافة واحدة)97
2-2- النموذج المثالي للبحث البيني(مسافة واحدة)98
3- النهج المنظوري العلمي(مسافة واحدة)99
3-1- تعريف النهج المنظوري العلمي(مسافة واحدة)99
3-2- النهج المنظوري العلمي ومحددات الادراك البحثي(مسافة واحدة)100
3-3- توظيف النهج المنظوري العلمي(مسافة واحدة)100
4- عينة الدراسة وخصائصها(مسافة واحدة)101
4-1- قواعد البيانات العلمية المعتمدة في جمع المادة البحثية(مسافة واحدة)102
4-2- خصائص العينة الدراسة حسب التخصص(مسافة واحدة)102
5- الاساليب الاحصائية المستخدمة(مسافة واحدة)105
5-1- خطوات التحليل التلوي(مسافة واحدة)105
5-2- البرنامج المستخدم في التحليل التلوي(مسافة واحدة)106
خلاصة الفصل(مسافة واحدة)107

الفصل الخامس: إجراءات ترميز وتحليل البيانات النوعية(مسافة واحدة)108
تمهيد(مسافة واحدة)109
1- جمع وتصنيف البيانات(مسافة واحدة)110
1-1- جمع البيانات النوعية(مسافة واحدة)110
1-2- تصنيف البيانات النوعية(مسافة واحدة)111
2- خطوات الدمج بين التحليل النوعي والتحليل الكمي للبيانات(مسافة واحدة)111
3- اجراءات ترميز البيانات النوعية(مسافة واحدة)112
3-1- اجراءات الترميز المفتوح(مسافة واحدة)114
3-2- اجراءات الترميز المحوري(مسافة واحدة)115
3-3- اجراءات الترميز الانتقائي(مسافة واحدة)115
4- الإجراءات التطبيقية للترميز الاستقرائي للبيانات النوعية(مسافة واحدة)116
4-1- الترميز المفتوح(مسافة واحدة)116
4-2- الترميز المحوري(مسافة واحدة)166
4-3- الترميز الانتقائي(مسافة واحدة)182
5- تحليل نتائج الدراسة الاستقرائية(مسافة واحدة)185
5-1- الترميز المفتوح(مسافة واحدة)185
5-2- الترميز المحوري(مسافة واحدة)186
5-3- الترميز الانتقائي(مسافة واحدة)186
6- تصنيف البيانات الكمية(مسافة واحدة)190
خلاصة الفصل(مسافة واحدة)191
الفصل السادس: عرض وتحليل ومناقشة نتائج الدارسة(مسافة واحدة)192
تمهيد(مسافة واحدة)193
1- عرض وتحليل نتائج الفرضية الجزئية الأولى ومناقشتها(مسافة واحدة)194
1-1- التحليل التلوي(مسافة واحدة)197
1-2- مناقشة النتائج(مسافة واحدة)199
2- عرض وتحليل نتائج الفرضية الجزئية الثانية ومناقشتها(مسافة واحدة)205
2-1- التحليل التلوي(مسافة واحدة)206

2-2- مناقشة النتائج(مسافة واحدة)207
3- عرض وتحليل نتائج الفرضية الجزئية الثالثة ومناقشتها(مسافة واحدة)211
3-1- التحليل التلوي:(مسافة واحدة)213
3-2- تحليل النتائج(مسافة واحدة)214
3-3- مناقشة النتائج(مسافة واحدة)215
4- عرض وتحليل نتائج الفرضية الجزئية الرابعة ومناقشتها(مسافة واحدة)218
4-1- التحليل التلوي:(مسافة واحدة)219
4-2- تحليل النتائج(مسافة واحدة)220
4-3- مناقشة النتائج(مسافة واحدة)220
5- عرض وتحليل نتائج الفرضية العامة ومناقشتها(مسافة واحدة)223
5-1- نقص في انتاج الناقل العصبيGABA(مسافة واحدة)224
5-2- نقص السيروتونين Serotonin(مسافة واحدة)225
5-3- خلل توازن الغلوتاماتGlutamate (مسافة واحدة)226
5-4- نقص الدوبامين Dopamine(مسافة واحدة)226
5-5- الأدرينالين والنورأدرينالين(مسافة واحدة)227
خلاصة الفصل(مسافة واحدة)233
الفصل السابع: عرض النظرية الناشئة وتفسيرها لاضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)234
تمهيد(مسافة واحدة)235
1- بناء النظرية الناشئة(مسافة واحدة)236
1-1 البناء المفاهيمي(مسافة واحدة)236
1-2- البناء الفكري للنظرية(مسافة واحدة)247
2- شرح الأسس التي قامت عليها النظرية الناشئة والأدلة العلمية والسريرية الداعمة لها(مسافة واحدة)249
2-1- تأثير عيوب القلب على سلامة الوظيفة الحسية(مسافة واحدة)253
2-2- عمل القلب والدماغ في مرحلة الطفولة الاولى(مسافة واحدة)261
2-3- مركز الذاكرة(مسافة واحدة)261
2-4- علاقة الحصين بالسائل النخاعي وحركة الببتيد اميلويد وتقسيماته(مسافة واحدة)262

2-5- التشابه بين التوحد والالزهايمر(مسافة واحدة)262
2-6- العلاقة التبادلية بين القلب والدماغ(مسافة واحدة)265
2-7- آلية عمل الجهاز العصبي القلبي الجوهري(مسافة واحدة)266
2-8- صناعة بروتين البيتا إميلويد(مسافة واحدة)267
2-9- مواقع الإدراك الحسي في القلب(مسافة واحدة)270
2-10- سلائف البيتا إميلويد(مسافة واحدة)271
2-11- مواقع الادراك الحسي داخل الجهاز العصبي القلبي الجوهري(مسافة واحدة)272
2-12- اللغة والكلام(مسافة واحدة)274
2-13- مسببات الأمراض(مسافة واحدة)275
3- المبادئ الأساسية لنظرية هيمنة القلب(مسافة واحدة)276
4- الاختبار العملي للنظرية عبر التحليل والقياس(مسافة واحدة)278
4-1- الدراسة الاستطلاعية(مسافة واحدة)278
4-2- الدراسة الاساسية(مسافة واحدة)299
5- تفسير آلية حدوث اضطراب طيف التوحد حسب نظرية هيمنة القلب الناشئة(مسافة واحدة)306
5-1- الاضطرابات الوظيفية لدى المصابين بالتوحد(مسافة واحدة)306
5-2- انزيم فك سلاسل الارتباط الهليكيز وعلاقته بالبكتيريا الاشريكية القولونية(مسافة واحدة)308
5-3- سبب اصابة الذكور اكثر من الاناث بالتوحد(مسافة واحدة)308
5-4- تفسير نظرية هيمنة القلب الناشئة للباحثة لسبب إصابة الذكور أكثر من الاناث باضطراب طيف التوحد:(مسافة واحدة)309
5-5- تفسير عمر الاصابة بالتوحد وعلاقته بالبكتيريا المعوية(مسافة واحدة)311
5-6- علاقة البكتيريا الاشريكية القولونية بالالتهابات النسائية التي تصيب الحوامل(مسافة واحدة)312
5-7- تفسير سبب تفاوت شدة الاصابة بالتوحد وتنوع أطيافه(مسافة واحدة)314
5-8- تفسير ظاهرة المصادات النمطية (الإيكولاليا) لدى المصابين بالتوحد(مسافة واحدة)317

5-9- المصابين بالتوحد بين الحساسية للاصوات والاعاقة الحسية الوظيفية(مسافة واحدة)319
5-10- الاضطرابات المرافقة للتوحد(مسافة واحدة)320
6- ابتكار مكملات غذائية لعلاج والتخفيف من أعراض اضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)326
7- آفاق الدراسة(مسافة واحدة)329
خلاصة عامة(مسافة واحدة)331
مقترحات لبحوث مستقبلية(مسافة واحدة)332
قائمة المراجع(مسافة واحدة)334
الملاحق(مسافة واحدة)375

قائمة الجداول

جدول (01): تصنيف الدراسات التي شملها التحليل الاستقرائي حسب التخصص(مسافة واحدة)117
جدول (02): دراسات علم الاعصاب التي شملتها عملية الترميز المفتوح(مسافة واحدة)119
جدول (03): عملية الترميز المفتوح لبيانات علم الأعصاب التي تناولت الاضطرابات العصبية لدى المصابين باضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)121
جدول (04): يوضح بيانات الدراسات التي تم تحليلها وترميزها في عملية الترميز المفتوح تخصص الأحياء الدقيقة:(مسافة واحدة)124
جدول (05): تفاصيل الدراسات الطبية التي تناولت موضوع التوحد(مسافة واحدة)132
جدول (06): الرموز المفتوحة المستخرجة من الدراسات الطبية(مسافة واحدة)133
جدول (07): اهم الدراسات في تخصص الكيمياء الحيوية التي درست اضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)138
جدول (08): الرموز المفتوحة المستخرجة من النتائج(مسافة واحدة)142
جدول (09): فئات الرموز المستخلصة من بيانات الكيمياء الحيوية(مسافة واحدة)142
جدول (10): بيانات الدراسات المناعية التي تناولت اضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)144
جدول (11) يوضح الرموز المفتوحة المستخرجة من النتائج(مسافة واحدة)148
جدول (12): يوضح فئات الرموز المستخلصة من بيانات علم المناعة(مسافة واحدة)148
جدول (13): يعرض البيانات الرئيسية لدراسات علم النفس(مسافة واحدة)150
جدول (14): نتائج عملية استخراج الرموز المفتوحة ووصفها(مسافة واحدة)152
جدول (15): الرموز المستخرجة من القرآن الكريم(مسافة واحدة)156
جدول (16): تنظيم المفاهيم المشتركة في مختلف التخصصات(مسافة واحدة)167
جدول (17): عملية الترميز المحوري واستخراج العلاقات البينية(مسافة واحدة)169
جدول (18): محورية دور الميكروبيوم المعوي في حدوث اضطراب طيف التوحد(ASD) (مسافة واحدة)175
جدول (19): عملية الترميز المحوري للبيانات على ضوء نتائج المرحلة الاولى(مسافة واحدة)178

جدول (20): الترميز المحوري لنشاط البكتيريا الاشريكية القولونية المعوي والمناعي والعصبي والأيضي(مسافة واحدة)180
جدول (21): الأكواد المتكررة المتعلقة بالاضطرابات الحيوية المرتبطة بالتوحد في مختلف التخصصات(مسافة واحدة)181
جدول (22): العلاقة بين الاضطرابات الحيوية والمناعية والايضية والعصبية والنفسية ونشاط سلالات من البكتيريا الاشريكية القولونية(مسافة واحدة)183
جدول (23): الوظائف المناعية لسلالات البكتيريا الاشريكية القولونية(مسافة واحدة)184
جدول (24): الوظائف الحيوية والأيضية(مسافة واحدة)185
جدول (25): الدراسات التي رصدت العلاقة بين الاصابة باضطراب طيف التوحد وتناول المضادات الحيوية(مسافة واحدة)195
جدول (26): النتائج التفصيلية للتحليل التلوي بالنسبة للفرضية الجزئية الأولى(مسافة واحدة)197
جدول (27): دور **E. Coli K-12** في العمليات الحيوية المضطربة لدى المصابين بالتوحد(مسافة واحدة)205
جدول (28): ملخص للدراسات المشمولة في التحليل التلوي للفرضية الجزئية الثانية(مسافة واحدة)206
جدول (29): النتائج التفصيلية للتحليل التلوي بالنسبة للفرضية الجزئية الثانية(مسافة واحدة)206
جدول (30): الدراسات حول السلالة **E. Coli BL21** والعمليات الأيضية الحيوية المضطربة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد(مسافة واحدة)211
جدول (31): ملخص للدراسات المشمولة في التحليل التلوي للفرضية الجزئية الثالثة(مسافة واحدة)213
جدول (32): النتائج التفصيلية للتحليل التلوي للفرضية الجزئية الثالثة(مسافة واحدة)213
جدول (33): الدراسات الأساسية المتعلقة بسلالة **E. coli B** (مسافة واحدة)218
جدول (34): ملخص للدراسات المشمولة في التحليل التلوي للفرضية الجزئية الرابعة(مسافة واحدة)219
جدول (35): النتائج التفصيلية للتحليل التلوي للفرضية الجزئية الرابعة(مسافة واحدة)219
جدول (36): توزيع افراد عينة التقنين حسب متغير الجنس(مسافة واحدة)280
جدول (37): توزيع البنود على أبعاد المقياس في الصورة الأولية(مسافة واحدة)282

جدول (38): توزيع الدرجات على بدائل الإجابة في مقياس التوحد.(مسافة واحدة)283
جدول (39): إجراءات تعديل مقياس DTAC بعد عرضه على المحكمين(مسافة واحدة)286
جدول (40): توزيع البنود على أبعاد المقياس في الصورة الثانية بعد تحكيم الخبراء(مسافة واحدة)287
جدول (41): ارتباط درجة البنود بالدرجة الكلية للبعد(مسافة واحدة)288
جدول (42): معامل الثبات بمعادلة الفا لكرونباخ(مسافة واحدة)292
جدول (43): معامل الالتواء لعينة الدراسة (التوحد الكلاسيكي) .(مسافة واحدة)293
جدول (44): سلم من 5 فئات انحرافية معيارية(التوحد الكلاسيكي)(مسافة واحدة)294
جدول (45): معامل الالتواء لعينة الدراسة (اضطراب الطفولة التحللي)(مسافة واحدة)294
جدول (46): سلم من 5 فئات انحرافية معيارية (اضطراب الطفولة التحللي)(مسافة واحدة)295
الجدول (47): معامل الالتواء لعينة الدراسة (متلازمة اسبرجر)(مسافة واحدة)295
جدول (48): سلم من 5 فئات انحرافية معيارية (متلازمة اسبرجر)(مسافة واحدة)295
الجدول (49): معامل الالتواء لعينة الدراسة (اضطرابات النمو الشاملة)(مسافة واحدة)296
جدول (50): سلم من 5 فئات انحرافية معيارية (اضطرابات النمو الشاملة)(مسافة واحدة)296
جدول (51): معامل الالتواء لعينة الدراسة (التوحد الافتراضي)(مسافة واحدة)296
جدول (52): سلم من 5 فئات انحرافية معيارية (التوحد الافتراضي)(مسافة واحدة)297
جدول (53): معامل الالتواء لعينة الدراسة (التوحد الكاذب)(مسافة واحدة)297
جدول (54): سلم من 5 فئات انحرافية معيارية (التوحد الكاذب)(مسافة واحدة)298
جدول (55): معامل الالتواء لعينة الدراسة (التخلف الذهني الوظيفي)(مسافة واحدة)298
جدول (56): سلم من 5 فئات انحرافية معيارية (التخلف الذهني الوظيفي)(مسافة واحدة)299
جدول (57): خصائص عينة الدراسة من حيث الجنس ونوع السائل الماخوذ(مسافة واحدة)302

قائمة الأشكال

شكل (01): لصورة مأخوذة من المجهز الالكتروني النافذ للبكتيريا الاشريكية القولونية وعاثياتها الاشريكية أثناء نشاطهما الجيني(مسافة واحدة)69

شكل (02): يوضح أنواع العاثيات البكتيرية التي تصيب البكتيريا، ومن بينها العاثية Asteriusvirus والتي كانت تسمى Myoviridae وهو الجنس الذي تنتمي إليه ال Escherichia phage 121Q(مسافة واحدة)88

شكل (03): صورة بالمجهر الالكتروني لعاثية T4(مسافة واحدة)90

شكل (04): عملية انتاج الميتابروفولين داخل خلية السلالات الاشريكية القولونية BL21.(مسافة واحدة)229

شكل (05): يظهر مئات البروتينات الموسومة بالبيوتين تتحرك باستمرار في جميع أنحاء الدماغ السليم في أكياس صغيرة مغلقة بأغشية(مسافة واحدة)256

شكل (06): يظهر حركة بروتين بيتا إميلويد بين تجاويف الأوعية الدموية (باللون الأحمر)، والمساحة المحيطة بالأوعية الدموية مع الصفيحة القاعدية (باللون الأخضر)(مسافة واحدة)258

شكل (07): عمل أنزيم الهليكايز الذي تنتجه البكتيرية الاشريكية القولونية B في اتمام عملية فك السلاسل الهيدروجينية للحمض النووي داخل خلايا البلاعم القلبية، تمهيدا لعملية صناعة البروتين حسب نظرية الباحثة.(مسافة واحدة)278

مـــقدمة

يظل اضطراب طيف التوحد أحد أكثر الاضطرابات العصبية النمائية تعقيدا وإبهاما، على الرغم من وفرة الدراسات العلمية والنتائج المخبرية المتخصصة التي بحثت في أسبابه وآلياته.

وقد حظي باهتمام واسع من قبل الباحثين من مختلف مجالات المعرفة، كعلم المناعة، علم الفيزيولوجيا المرضية، علم الأعصاب، الطب، الكيمياء الحيوية، البيولوجيا الجزيئية، فضلا عن علم النفس وعلوم التربية بمختلف فروعها، وعلى الرغم من الزخم المعرفي المتراكم ظلت إشكالية منشئه محاطة بغموض منهجي لم يحسم بعد عبر التحليل العلمي، ولعل مرد هذا الغموض غياب الدراسات التكاملية الشمولية القادرة على الكشف عن الفجوات المعرفية التي أعاقت الإحاطة الدقيقة بآلياته الفيزيولوجية.

وحسب المظاهر السريرية المعقدة للتوحد، يمكن القول بأن اكتشاف آلية حدوثه ستأدي الى ثورة حقيقية في فهم مسببات الأمراض، حيث سيصبح نموذجا يمكن الرجوع إليه لفهم آلية عمل العقل البشري ومنه الوصول لفهم الأسباب التي تقف وراء حدوث أغلب الأمراض الجسدية والعصبية والاضطرابات النفسية وحتى الاعاقات الوظيفية.

ومن هذا المنطلق فإن تبني استراتيجيات بديلة عن النظرة التخصصية الضيقة، والولوج الى حقل الدراسات البينية العابرة للتخصصات أصبح ضرورة علمية وأخلاقية، لحل هذه المعضلة الصحية التي تنغص حياة أكثر نصف مليون طفل جزائري حسب آخر الإحصاءات التي أعلنت عنها وزارة الصحة، وأكثر من 74 مليون مصاب حول العالم حسب تقديرات منظمة الصحة العالمية.

سنسعى من خلال هذه الدراسة البينية وبتبني النهج المنظوري العلمي الى تقديم فهم جديد لآلية حدوث اضطراب طيف التوحد، من منظور تكاملي غير إقصائي، وعلى ضوء ما توصلت اليه أهم النتائج المخبرية الموثوقة في مختلف التخصصات.

ولكون التفسير العلمي هو في الأساس فعل معرفي تأويلي يتطلب درجة عالية من المنطق والحجج القوية، فلا يصح عزله عن الثوابت القرآنية، كونها العلم اليقيني الوحيد الذي يمكن ان يصحح مسار المعرفة البشرية الظنية.

من هذا المنطلق اشتملت الدراسة على تحليل الحقائق والاشارات العلمية التي وردت في القرآن والسنة النبوية الشريفة، والتي تأكد ان القلب هو مركز العقل البشري وليس الدماغ.

وعند المطابقة بين الأدلة القرآنية والنتائج المخبرية التي خلص اليها العلماء في سعيهم لفهم آلية حدوث اضطراب طيف التوحد، قد تتضح لدينا الفجوة العلمية الهائلة في النسيج المعرفي التي أخرت اكتشاف وفهم مسببات أغلب الاضطرابات والأمراض النفسية والعصبية والجسدية.

تهدف هذه الدراسة إلى استقراء العوامل المسببة لاضطراب طيف التوحد بدقة، مع التمييز بين الأنماط المرتبطة بالعوامل البيئية والتي تستدعي تدخلات وبرامج تأهيلية موجهة، وبين الأنماط ذات الأساس البيولوجي–الوظيفي، التي تتطلب استراتيجيات علاجية دوائية جينية أو دعما علاجيا عبر المكملات الغذائية التي تعيد التوازن البكتيري للأمعاء.

كما تهدف الدراسة الى تعزيز فاعلية جهود الوقاية وتوجيه البحث العلمي في الاتجاه الصحيح، والمساهمة الفعالة في الجهود العلمية المبذولة لإيجاد علاج نهائي لاضطراب طيف التوحد.

ويبقى التحدي البحثي الأهم في تحديد ملامح فيزيولوجية أكثر منطقية وترابطا، وتفسيرات أكثر استقرارا عند اسقاطها على أطياف التوحد المختلفة، بحيث يمكنها تفسير الفروق الفردية التي تميز بعض اطياف التوحد والاختلافات التي تظهر في الشدة، والنوع، وعمر الاصابة، ما سيساهم في فهم مسبباته؛ ومنها اقتراح علاجات فعالة تدعم الاستدامة الصحية.

ولتحقيق هذه الاهداف تم اجراء دراسة بينية استقرائية تحليلية، ومنه الاستدلال بالمؤشرات الحيوية والايضية المضطربة عند المصابين باضطراب طيف التوحد، والتي تأكد الدراسات في مجال الكيمياء الحيوية الأيضية Metabolic Biochemistry أن لنشاط البكتيريا الاشريكية القولونية دخل في جل مساراتها البيولوجية في الحالة الطبيعية، لتكون المحك الذي يمكن من خلاله إعادة تنظيم نتائج الدراسات المخبرية والتجارب الميدانية وقياسها احصائيا باستخدام التحليل التلوي، ومن ثم الوصول لطرح مبتكر يشكل نواة لنظرية ناشئة، يمكنها تقديم تفسير علمي رصين لآليات نشوء اضطراب طيف التوحد ومساراته الفيزيولوجية المرضية، بعد الكشف عن مسبباته ، تمهيدا لتطوير تدخلات علاجية مبتكرة تفضي إلى حلول مستدامة وفعالة.

الفصل الأول: مشكلة الدراسة واعتباراتها

1- الإشكالية.

2- أهمية الدراسة.

3- أسباب اختيار الموضوع.

4- أهداف الدراسة.

5- فروض الدراسة.

6- الضبط الإجرائي لمتغيرات الدراسة.

7- الدراسات السابقة.

1- إشكالية الدراسة

يمثل اضطرابات طيف التوحد (ASD) مجموعة متلازمة وغير متجانسة من اضطرابات النمو العصبي، مترافقة مع اضطرابات في القناة الهضمية، وخلل في منطقة التشابك العصبي بالدماغ، مع أو دون نوبات صرعية، واضطرابات مناعية تم تأكيدها مخبريا، نتج عن هذه الاضطرابات في وظائف الأجهزة الحيوية مجموعة معقدة ومتناقضة من الاضطرابات السلوكية التكرارية والانسحابية، ومشاكل في مهارات التواصل اللفظي وغير اللفظي، وعدم الشعور بالألم وعدم الاحساس بالمسافة، تقابلها حساسية من الأصوات ومن اللمس، واضطراب هلع وثورات انفعالية عنيفة خصوصا عند تغيير أي روتين اعتاد عليه المصاب، مع فقدان القدرة على التبادل العاطفي والاجتماعي، كما يعاني كثير من الأفراد المصابين باضطراب طيف التوحد من اضطرابات نفسية متزامنة مثل (ADHD) والإعاقة الذهنية الوظيفية حيث تقدر نسبة انتشار اضطراب فرط الحركة وتشتت الانتباه (ADHD) بين المصابين بالتوحد يتراوح بين 30% إلى 40 % .(Helverschou et al, 2023) كما تشير البيانات من المراجعة الشاملة إلى أن نحو 50% من المصابين بالتوحد يعانون من إعاقة ذهنية وظيفية بدرجات متفاوتة (Rong et al, 2021)، وفي المقابل، هناك نسبة تمثل حوالي 2 % ممن يتمتعون بقدرات معرفية مرتفعة، ويشار إليهم غالبا ضمن إطار اضطراب هانز أسبرجر.

ويعرف التوحد حسب منظمة الصحة العالمية بانه مجموعة من الاعتلالات المتنوعة التي تتصف بضعف السلوك الاجتماعي والتواصل وبعض الاعتلالات الأخرى التي تمثل نمط لا نموذجي من الأنشطة والسلوكيات، مثل صعوبة الانتقال من نشاط لآخر والاستغراق في التفاصيل وردود الفعل غير الاعتيادية.(World Health Organization, 2023)

وهذه الاضطرابات المتداخلة جعلت من التوحد أكثر الاضطرابات الوظيفية والاعاقات الحسية غموضا وتعقيدا، كما أن اعتماد تشخيصه فقط على المظاهر السريرية يجعل تحديده صعبا وفهمه غير كامل ويحتمل الخطأ، ويحتاج لاستحداث طرق جديدة كالتحاليل الطبية لتأكيد الاصابة وقياس مستوى الضرر، كما لا توجد طريقة لتحديد ما إذا كانت الاختلالات البيولوجية والكيميائية والعصبية والمناعية التي تم رصدها في مختلف التخصصات هي سبب أو نتيجة للتوحد.

وهذا الإلتباس سببه العجز التفسيري والتنبؤي للنظريات الحالية، الأمر الذي يعيق تطوير تدخلات علاجية فعالة وقابلة للتعميم. (Lord et al, 2021) (Zhuang et al, 2024)

وتشير الأدلة الحديثة إلى أن التوحد ناتج عن تفاعل معقد بين العوامل الجينية، البيولوجية، المناعية، والبيئية وعوامل النمو العصبي، لكن تحديد المسارات الحيوية الدقيقة ما زال قيد البحث .(Litman et al, 2025)

وللتغلب على هذه التحديات، توصي المؤسسات البحثية الرائدة بالاعتماد على الدراسات البينية interdisciplinary studies التي توظف بيانات وتقنيات من تخصصات متعددة، بهدف الوصول إلى فهم أعمق وأكثر شمولية للاضطرابات المعقدة، وتطوير تدخلات علاجية أكثر دقة وفاعلية، ويمكن القيام بها بواسطة فرق أو أفراد.(National Academies, 2019)

والهدف من الدراسات البينية هو تعزيز الفهم الأساسي أو حل المشكلات التي تتجاوز حلولها نطاق تخصص واحد أو مجال ممارسة البحث.

ونظرا لأهمية الدراسات البينية فقد إعتنت بها الجامعات والمؤسسات العلمية الكبرى، حيث تعطي مؤسسة العلوم الوطنية الأمريكية NSF أولوية عالية للأبحاث البينية، اذ يعدون البحث والتعليم متعدد التخصصات أمرا ضروريا لتسريع الاكتشاف العلمي وإعداد القوى العاملة التي تعالج التحديات العلمية بطرق مبتكرة.

وتشير المعطيات العلمية الحديثة إلى أن اضطراب طيف التوحد (ASD) لا يمكن فهمه بشكل كاف من خلال الاقتصار على التفسيرات الجينية أو العصبية أو الأيضية فقط، بل يتطلب اعتماد منظور دراسات بينية يكشف عن دور الميكروبيوم كحلقة مركزية تربط بين هذه المستويات المختلفة، وذلك لكون الميكروبيوم البشري يحتوي على ما يقارب 100 ألف جين ميكروبي، أي ما يفوق الجينوم البشري بأضعاف، ويسهم مباشرة في تنظيم إنتاج النواقل العصبية الأساسية مثل السيروتونين، الدوبامين، وحمض الغاما–أمينوبيوتيريك (GABA)، التي وجدت مضطربة لدى المصابين بالتوحد. (Hsiao et al, 2013; Sharon et al, 2019) كما أن الميكروبيوم يلعب دورا محوريا في مسارات الاستقلاب وإنتاج الفيتامينات والمعادن مثل

مجموعة فيتامينB وحمض الفوليك، والتي سجلت اضطرابات في مستوياتها عند أطفال التوحد. (Fattorusso et al, 2019)

وفي سياق متصل أظهرت الدراسات أن التغيرات في تكوين الميكروبيوم ترتبط بخلل في الاستجابات المناعية وزيادة الالتهاب منخفض الدرجة، وهو ما ينعكس على الدماغ النامي ويؤثر على الشبكات العصبية المسؤولة عن السلوكيات الاجتماعية والتواصل.

(Vuong & Hsiao, 2017)

وترجيح أن يكون التوحد ناجم عن اختلال في الميكروبيوم المعوي يستند إلى أن هذا الأخير يمثل البنية الأساسية التي تدمج بين الاضطرابات الجينية، البيولوجية، الأيضية، المناعية، والعصبية، مما يجعله محورا أساسيا لفهم آليات المرض الفزيولوجية.

كما يدعم فرضية الدراسة القائمة على ملاحظة علمية رصدت فيها الباحثة وجود علاقة محتملة بين تناول أم مرضعة للمضادات الحيوية الموجهة للقضاء على البكتيريا الاشريكية القولونية سالبة الغرام وظهور اعراض التوحد على الرضيعة.

ستركز هذه الدراسة على معياري السببية والآليات الفسيولوجية الكامنة، منطلقة من سؤال محوري وهو:

هل لفقدان سلالات وظيفية محددة من البكتيريا الاشريكية القولونية علاقة بإصابة الأطفال دون سن الثالثة باضطراب طيف التوحد؟

2- أهمية الدراسة

تستمد هذه الدراسة أهميتها من كونها مشروعا بحثيا أصيلا لا يقتصر أثره على المجال الأكاديمي، بل يمتد إلى الواقع الصحي والتنموي، إذ ان النتائج المتوقعة من هذا البحث ستحول إلى مشروع مؤسسة ناشئة تعنى بصناعة مكملات السنبيوتيك (Synbiotics)، والسايكوبيوتيك (Psychobiotics) ما يمنح الدراسة بعدا عمليا واقتصاديا مباشرا يتمثل في إمكانية تطوير منتجات علاجية مبتكرة تستجيب لحاجات ملحة في المجتمع وتدعم الاقتصاد الوطني والاستدامة الصحية.

وعلى الصعيد النظري، تعتبر هذه الدراسة الأولى من نوعها التي تركز بشكل بيني على العلاقة بين سلالات محددة من *Escherichia coli* واضطراب طيف التوحد(ASD) ، لتقدم بذلك تفسيرا جديدا يشكل نواة نظرية ناشئة حول آلية عمل العقل البشري وعلاقته بالدماغ، وتبرز الدور المركزي للميكروبيوم في الاضطرابات العصبية النمائية والأمراض النفسية والاعاقات الحسية الوظيفية.

هذه النظرية الناشئة لا تقتصر أهميتها على التوحد فحسب، بل من شأنها أن تفتح آفاقا جديدة لفهم مسببات الأمراض مثل الفصام، الاكتئاب، السرطان، الربو، الألزهايمر...الخ.

أما الأهمية العلمية، فتكمن في أن الدراسة تسعى إلى سد فجوة معرفية واضحة؛ حيث أن معظم الأبحاث السابقة تناولت الميكروبيوم ككل في ارتباطه بالتوحد، بينما تركز هذه الدراسة على السلالات النوعية من *E. Coli* ودورها الوظيفي الدقيق في تنظيم النواقل العصبية، المسارات الأيضية، والتوازن المناعي، ومن شأن هذا النهج أن يعيد صياغة الخطاب العلمي حول الميكروبيوم من منظور منطقي أكثر دقة.

إلى جانب ذلك، تبرز الأهمية التطبيقية في أن النتائج، ستشكل أساسا لتطوير استراتيجيات علاجية موجهة، سواء عبر مكملات سنبيوتيك مصممة بعناية أو عبر تدخلات تستهدف إعادة التوازن الميكروبيومي للأطفال المصابين بالتوحد، من هنا فإن القيمة العملية للدراسة تمتد إلى المجال الصناعي والاقتصادي، ما يعزز جدوى الاستثمار في هذا الحقل البحثي.

وتكتسب الدراسة أهمية مجتمعية ، إذ إنها تقدم للأسر وللمختصين في التربية الخاصة وعلم النفس وعلوم التربية مقياسا جديدا وشاملا لتشخيص اضطراب طيف التوحد، مع إمكانية المساهمة في تحديد سببه الرئيسي على ضوء نتائجها العلمية.

ولا يقتصر أثرها على الجانب الأكاديمي، بل يمتد إلى الوقاية والتدخل المبكر، من خلال دعم جهود التوعية والتثقيف الصحي على المستويين الأسري والمجتمعي، فاستنادا إلى النتائج الجديدة، يمكن إطلاق حملات إرشادية وتوعوية تستهدف رفع وعي الأسر والمعلمين والممارسين الصحيين، بما يعزز فرص الوقاية والتدخل المبكر.

كما تحمل الدراسة أهمية منهجية، إذ تعتمد مقاربة بينية متعددة التخصصات دمجت بين مخرجات علم الأحياء الدقيقة، علم المناعة، علم الأعصاب والطب والكيمياء الحيوية وعلم النفس وعلوم التربية مع علوم القرآن والسنة النبوية، في إطار متكامل منهجي، يجعل من البحث مرجعا تأسيسيا يمكن البناء عليه في دراسات لاحقة، ويؤكد دور الجامعة في إنتاج معرفة رائدة بالربط بين الاكتشاف العلمي والحقائق القرآنية والتطبيق العملي والاقتصادي.

3- أسباب اختيار الموضوع

سبب اختيار الباحثة للقيام بدراسة بينية هو أن التفسيرات الجزئية لكل تخصص على حدة لظاهرة معقدة مثل التوحد لا يمكن أن نصل من خلالها لفهم متكامل وحل جذري لهذا الاضطراب المعقد، لهذا تم اختيار تبني نهج الدراسات البينية التي أثبتت نجاعتها في تقديم حلول مبتكرة للمشكلات المتشابكة والتي يتعذر حلها من خلال تبني رؤية تخصص واحد، وهي أحد الخيارات المثلى في محاولة الخروج بحلول وتفسيرات جديدة تفتح آفاقا بحثية واعدة ، يمكن الوصول من خلالها الى فهم أكثر تكاملا لإضطراب طيف التوحد، فهذا النوع من الدراسات يسمح للباحث بالولوج لجميع التخصصات ذات العلاقة دون استثناء أو إقصاء، بما في ذلك علوم القرآن والسنة النبوية الشريفة، والتي تعتبر المصدر الوحيد للعلم اليقيني بالنسبة لنا كباحثين مسلمين، اذ تبين لنا من خلال التدبر في آيات الله أنه سبحانه يأكد فيها على أن القلب البشري هو مركز العقل وليس الدماغ، ما يعني أنه المستقبل الأول للمدخلات الحسية، ولكون المصابين باضطراب طيف التوحد يعانون أساسا من إعاقة حسية وظيفية فهذا ما جعلنا نرجح أن اكبر الفجوات العلمية تكمن في عدم فهمنا لآلية عمل العقل البشري، ما يستدعي العمل على تقديم نظرية تفسيرية جديدة توظف آخر ما توصل اليه البحث العلمي، و لا تتعارض مع كلام الخالق عز وجل، بل وتهتدي به.

وعند بداية البحث تم ملاحظة حالة طفلة رضيعة تبلغ من العمر 6 أشهر، ظهرت عليها أولى علامات التوحد وهي الفقدان التام للتواصل البصري مع المحيطين، بعد تناول الأم للمضاد الحيوي CIPROFLOXAL (ciproflixacine) 500mg، الموجه لقتل البكتيرية الاشريكية القولونية سالبة الغرام المسؤولة عن 85% من الالتهابات النسائية خصوصا عند الحوامل والمرضعات.

وبعد توصيتها بوقف المضاد الحيوي لاحتمال تسببه في اصابة الرضيعة بالتوحد واستبداله بالعلاجات الطبيعية، استجابت الام، تم متابعة تطور الحالة، وملاحظة بداية عودة الرضيعة لحالة التواصل البصري الطبيعي بعد يومين من توقيف المضاد الحيوي ودون أي عوامل دخيل أخرى.

وبعد البحث الاولي وجدنا أن لهذا الاحتمال سندا علميا في عدد معتبر من الدراسات التجريبية والسريرية التي وثقت ارتباطا ذا دلالة إحصائية بين استخدام المضادات الحيوية واسعة الطيف وزيادة معدلات الإصابة باضطراب طيف التوحد لدى الأطفال (Atladóttir et al, 2012) (Lehti et al, 2014) . (Sørensen et al, 2014) (Liao et al, 2023)

إضافة إلى ملاحظة الارتباط الوثيق بين المرحلة العمرية التي يشخص فيها اضطراب طيف التوحد وبين العمر الذي يكتمل فيه النضج الميكروبيومي في الأمعاء، حيث تؤكد الدراسات أن الاستقرار البنيوي والوظيفي للوسط البكتيري لا يكتمل إلا ببلوغ الطفل سن الثالثة، وهو العمر ذاته الذي يمثل الحد الأقصى لظهور أعراض التوحد، الأمر الذي يعزز من فرضية أن يكون لفقدان بعض السلالات النافعة من **الإشريكية القولونية** ذات النشاط الجيني والإنزيمي والتمثيلي الواسع علاقة بنشأة الاضطراب.

استنادا إلى هذه المعطيات والملاحظات، خلصت الباحثة إلى افتراض أن استخدام المضاد الحيوي شكل عاملا محفزا لظهور أولى العلامات المرتبطة باضطراب طيف التوحد لدى الرضيعة، وأنه من اجل فهم الآلية الفزيولوجية لحدوث الاضطراب يجب تقديم نظرية لا تتعارض مع الحقائق العلمية المذكورة في كتاب الله.

تقرر على ضوء هذه المعطيات انجاز هذه الدراسة البينية بالاعتماد على المنهج الاستقرائي التحليلي مدعما بالتحليل التلوي التركيبي متعدد المصادر Integrative Evidence Synthesis with Meta-analysis، بهدف التحقق مما إذا كانت البكتيريا الاشريكية القولونية تمثل عنصرا استراتيجيا مشتركا يفسر الترابط بين الاضطرابات الحيوية والمعوية والمناعية والعصبية المرصودة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد، مع التركيز على تحديد السلالات الوظيفية ذات العلاقة، عبر التحليل الاستقرائي،

قاد الاستقراء التحليلي للأدلة متعددة المصادر إلى صياغة النظرية الناشئة، ثم دعم النتائج بالتحليل التلوي لتأكيد الأثر و التحقق من مدى اتساق النتائج وقياس الأدلة الداعمة، والوصول إلى تاكيد العلاقة بين سلالة واحدة وأغلب الاضطرابات الحيوية المرصودة لدى المصابين بالتوحد.

وبناء عليه، فإن البحث في سبب التوحد و آلياته الفزيولوجية المرضية لا يمثل مجرد مجال جدير بالدراسة فحسب، بل يشكل أيضا فرصة علمية فريدة تستحق التعمق والبحث، لما ينطوي عليه من أبعاد نظرية وتطبيقية واعدة، وما يفتحه من آفاق معرفية جديدة قد تسهم في إغناء الحقل العلمي وتطوير الممارسة العملية.

4-أهداف الدراسة

تهدف الدراسة إلى:

- اجراء دراسة بينية وفق المنهج الاستقرائي التحليلي، وتحليل تلوي للبيانات للتأكد من النتائج احصائيا.
- بناء مقياس لتشخيص الاصابة باضطراب طيف التوحد يراعي بعض التغيرات التي احدثت على معايير التشخيص العالمية منذ سنة2022، كما يأخذ بالاعتبار الأسباب المؤدية للقضاء على سلالات الاشريكية القولونية لدراسة علاقتها بالإصابة باضطراب طيف التوحد.
- التأكد من أن بروتين الايميلويد بيتا بمختلف تقسيماته مفقود في عينات الدم والسائل النخاعي لدى المصابين باضطراب طيف التوحد الذين تتراوح أعمارهم بين 13 و17 سنة.
- انجاز براءة اختراع لتركيبة مكمل غذائي سنبيوتيك مبتكر يحوي سلالات من البكتيريا الاشريكية القولونية النافعة التي خلصت اليها الدراسة، غير المعدلة جينيا، والقادرة على استئناف نشاطها الجيني حال وصولها الى القولون.
- لفت انتباه الأساتذة والباحثين لأهمية الدراسات البينية، وضرورة تبنيها وتشجيعها مواكبتا للتطور العلمي العالمي، الذي بات يصنفها كضرورة أخلاقية تخرج الباحث من منطقة الراحة والاعتيادية إلى المبادرة وحل المشكلات العلمية.

- تقديم فهم جديد لاضطراب طيف التوحد، وإثراء المعرفة الاساسية في مجال التشخيص والوقاية وتوجيه جهود العلاج.

5- فروض الدراسة

- الفرضية العامة

توجد علاقة ارتباطية بين حدوث اضطراب طيف التوحد ونشاط البكتيريا الاشريكية القولونية.

- الفرضيات الجزئية

1-توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة احصائية بين تناول الام أو المرضعة للمضادات الحيوية واصابة الطفل باضطراب طيف التوحد، عند مستوى الدلالة 0,001.

2-توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة احصائية بين فقدان نشاط السلالة K12 والاضطرابات الحيوية المرصودة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد عند مستوى الدلالة 0,001 .

3-توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة احصائية بين فقدان نشاط السلالة BL21 والاضطرابات الحيوية المرصودة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد عند مستوى الدلالة 0,001 .

4-توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة احصائية بين فقدان نشاط السلالة B والاضطرابات الحيوية المرصودة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد عند مستوى الدلالة 0,001 .

6- الضبط الاجرائي لمتغيرات الدراسة

6-1 اضطراب طيف التوحد

هو اضطراب نمائي مناعي، ناجم عن خسارة سلالات من البكتيريا الاشريكية القولونية سالبة الغرام وتوقف أو اضطراب نشاطها الجيني داخل الجسم، مما انعكس سلبا على التوازن الأيضي والمناعي وأدى الى خلل في الوظائف الحيوية والعصبية والسلوكية.

6-2 البكتيريا الاشريكية القولونية

كائنات دقيقة مقيمة في الأمعاء الغليظة، تمتاز بنشاط إنزيمي وحيوي واسع يساهم في عمليات الأيض وإنتاج المركبات الحيوية، وتلعب دورا محوريا في توازن الميكروبيوم المعوي، حيث ترتبط تغيرات وفرتها ووظائفها بالاضطرابات العصبية النمائية مثل اضطراب طيف التوحد.

6-3 Escherichiaphage121Q

هي العاثية الاشريكية التي تنشط مع البكتيرية الاشريكية القولونية، ولا يمكن للبكتيريا أن تنشط من دونها، اذ تدخل الخلية البكتيرية وتفرز حمضها النووي الذي يحمل المعلومات الوراثية للجينات البكتيرية، كما أن الجين الذي تنتجه البكتيريا الاشريكية القولونية بعد هذه العملية ينسب الى العاثية البكتيرية.

7- الدراسات السابقة

7-1- دراسة Gorrindo et al (2012)

عنوان الدراسة: اضطرابات الجهاز الهضمي لدى الأطفال المصابين بالتوحد: تقارير الوالدين والتقييم السريري والعوامل المرتبطة.

أجريت هذه الدراسة لتوصيف خلل الجهاز الهضمي في اضطراب طيف التوحد، وفحص تقارير الوالدين حول خلل الجهاز الهضمي مقارنة بالتقييمات التي أجراها أطباء الجهاز الهضمي لدى الأطفال، واستكشاف العوامل المرتبطة بخلل الجهاز الهضمي في اضطراب طيف التوحد، تم تجنيد 121 طفلا في ثلاث مجموعات، أطفال يعانون من اضطراب طيف التوحد وخلل الجهاز الهضمي، وأطفال يعانون من اضطراب طيف التوحد دون وجود خلل في الجهاز الهضمي، وأطفال يعانون من خلل الجهاز الهضمي دون وجود اضطراب طيف التوحد.

قام أطباء الجهاز الهضمي لدى الأطفال بتقييم مجموعات الأطفال المعنية بخلل الجهاز الهضمي، وأكمل الآباء استبيانات حول سلوك أطفالهم وأعراض الجهاز الهضمي ونمط الأكل.

أظهرت الدراسة أن خلل الجهاز الهضمي الوظيفي هو النوع الأكثر شيوعا بين الأطفال الذين يعانون من اضطراب طيف التوحد (بنسبة 85%). كانت تقارير الوالدين عن خلل الجهاز الهضمي متوافقة إلى حد كبير مع التشخيص السريري لخلل الجهاز الهضمي (بنسبة 92.1%)، ولم يكن وجود خلل الجهاز الهضمي بين الأطفال الذين يعانون من اضطراب طيف التوحد مرتبطا بالعادات الغذائية المميزة أو العلاجات الدوائية.

خلصت الدراسة الى تأكيد العلاقة بين التوحد وخلل الجهاز الهضمي لدى الأطفال ، وسلطت الضوء على الحاجة إلى اليقظة من قبل مقدمي الرعاية الصحية لاكتشاف وعلاج خلل الجهاز الهضمي لدى هؤلاء الأطفال والبحث في ارتباطه بظهور اضطراب طيف التوحد.

7-2- دراسة Pulikkan وآخرون (2012)

هدفت هذه الدراسة التي كان عنوانها " دور ميكروبيوم الأمعاء في اضطرابات طيف التوحد" *"Role of the gut microbiome in autism spectrum disorders"*، لاستعراض وتحليل الأدلة العلمية المتاحة حول العلاقة بين الميكروبيوم المعوي واضطرابات طيف التوحد(ASD) ، مع التركيز على آليات التفاعل بين ميكروبات الأمعاء والجهاز العصبي المركزي من خلال محور أمعاء–دماغ–مناعة.

اعتمدت الدراسة على مراجعة منهجية لعدد واسع من الأبحاث السريرية والتجريبية التي تناولت التغيرات في تركيب الميكروبيوم لدى الأطفال المصابين بالتوحد مقارنة بالأطفال الأصحاء، مع تحليل دور المستقلبات الميكروبية (مثل الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة) في التأثير على الوظائف المناعية والعصبية.

كما ناقشت الدراسة كيف يمكن لخلل التوازن الميكروبي (Dysbiosis) أن يسهم في اضطراب الحاجز المعوي وارتفاع الالتهاب الجهازي، مما يؤدي بدوره إلى تغييرات سلوكية ومعرفية مرتبطة بـ.SD

خلصت الدراسة إلى أن الميكروبيوم المعوي يلعب دورا محوريا في فهم الآليات البيولوجية للتوحد، وأشارت إلى أن التدخلات المعتمدة على تعديل الميكروبيوم (مثل البروبيوتيك والسنبيوتيك) قد تحمل إمكانات علاجية واعدة، لكنها تحتاج إلى تجارب سريرية محكمة لتأكيد فعاليتها طويلة المدى.

7-3- دراسة Nitschke وآخرون (2012)

قدم الباحثون مراجعة شمولية بعنوان *"The link between autism spectrum disorder and gut microbiota : A scoping review"*، هدفت إلى دمج نتائج الدراسات المنشورة خلال السنوات الست الأخيرة حول العلاقة بين الميكروبيوم المعوي واضطراب طيف التوحد، مع التركيز على توصيف الميكروبيوم لدى المصابين وسبل التدخل العلاجي الممكنة.

اعتمدت الدراسة على مراجعة الأدبيات في قواعد بيانات PubMed، SCOPUS، PsycInfo وGoogle Scholar، وفق معايير إدراج واستبعاد محددة، وأسفرت عن اختيار 19دراسة للتحليل. وأشارت النتائج إلى وجود اختلافات متكررة بين تركيب الميكروبيوم لدى الأفراد المصابين بالتوحد مقارنة بالأصحاء، لكن أنواع البكتيريا وكمياتها لم تكن متسقة بين الدراسات.

كما رصدت الدراسة إمكانات علاجية واعدة مثل الأنظمة الغذائية الخاصة، المكملات الغذائية (فيتامينات، بروبيوتيك وبريبيوتيك)، ونقل الميكروبيوم، غير أن هذه المقاربات ما تزال في بداياتها البحثية.

خلصت المراجعة إلى أن العلاقة بين الميكروبيوم واضطراب طيف التوحد تحمل دلالات علمية واعدة، إلا أن المجال ما يزال في مراحله المبكرة ويحتاج إلى دراسات أكثر صرامة من حيث التصميم والمنهجية وزيادة حجم العينات، بهدف دعم موثوقية النتائج وتطوير مؤشرات حيوية خاصة بالتوحد يمكن توظيفها في التشخيص والوقاية وتحسين التدخلات العلاجية.

7-4- دراسة Malkova et al (2012)

عنوان الدراسة :تنشيط المناعة الأمومية يؤدي إلى نسل يظهر نسخا فأرية من الأعراض الثلاثة الأساسية لاضطراب طيف التوحد.

أجريت الدراسة على فئران حوامل تم تحفيز أجهزتهن المناعية عن طريق حقن مركب كيميائي يحاكي العدوى الفيروسية، وذلك بغرض استحداث حالة تعرف بـ تنشيط المناعة الأمومية (Maternal Immune Activation, MIA). بعد الولادة، خضع نسل هذه الفئران إلى سلسلة من الاختبارات السلوكية لمقارنة أدائهم بسلوك نسل الفئران الضابطة (التي لم تتعرض الأمهات فيها لأي تحفيز مناعي).

تم تقييم السلوك الاجتماعي عبر اختبار التفاعل الاجتماعي بين الفئران، كما قيم التواصل باستخدام تسجيل الأصوات فوق الصوتية (Ultrasonic Vocalizations) عند الصغار. بالإضافة إلى ذلك، تم فحص السلوكيات النمطية المتكررة مثل الحفر المتكرر والقفز النمطي. واعتمد التحليل الإحصائي على اختبارات تحليل التباين (ANOVA) ومقارنات لاحقة لقياس الفروق بين المجموعتين.

أظهرت النتائج أن نسل الأمهات المحفزة مناعيا قدموا مستويات أقل من السلوك الاجتماعي، وعددا وتنوعا أقل من الأصوات فوق الصوتية، إلى جانب زيادة في السلوكيات النمطية المتكررة، وذلك مقارنة بالمجموعة الضابطة. وأكدت الدراسة أن هذه المؤشرات تمثل النسخة الحيوانية للأعراض الجوهرية لاضطراب طيف التوحد عند البشر، وتوصلت الدراسة الى اثبات العلاقة بين الاستجابات المناعية أثناء الحمل وظهور سمات التوحد في النسل.

7-5- دراسة Kang et al (2013)

عنوان الدراسة: انخفاض في مستويات بكتيريا Prevotella والبكتيريا المخمرة الأخرى في الميكروبيوم المعوي للأطفال المصابين بالتوحد.

هدفت هذه الدراسة الى تحليل تكوين الميكروبيوم المعوي لدى الأطفال المصابين بالتوحد.

واخذت عينات براز من 20 طفلا مصابا بالتوحد و20 طفلا غير مصاب.

وتم تحليل الحمض النووي الميكروبي باستخدام تقنية تسلسل الجينات.

وكشفت نتائج الدراسة عن انخفاض ملحوظ في بكتيريا Prevotella والبكتيريا المخمرة الأخرى لدى الأطفال المصابين بالتوحد، مما يدعم فرضية دور الميكروبيوم في ظهور أعراض التوحد.

6-7 – دراسة Rosenfeld (2015)

هدفت هذه الدراسة التي كان عنوانها "اضطرابات الميكروبيوم واضطرابات طيف التوحد" إلى استكشاف دور اضطرابات الميكروبيوم في تطوير اضطرابات طيف التوحد (ASD) من خلال مراجعة الأدبيات العلمية، استخدمت الدراسة منهجا تحليليا يعتمد على جمع الأدلة من دراسات متعددة لفحص العلاقة بين تغيرات الميكروبيوم وتأثيرها على محور أمعاء–دماغ.

أظهرت النتائج أن تغيرات تركيب الميكروبيوم تؤثر على السلوكيات المرتبطة بالتوحد عبر مسارات تشمل الالتهابات الجهازية، السموم البكتيرية، وتأثيرات مستقلبات الأمعاء على الجهاز العصبي المركزي، وخلصت الدراسة إلى أن الميكروبيوم قد يلعب دورا محوريا في اضطرابات التوحد، ما يشير إلى إمكانية تطوير استراتيجيات علاجية تعتمد على تعديل الميكروبيوم.

7-7– دراسة Kelly et al (2017)

قدم الباحثون هذه الدراسة التي حملت عنوان "Cross talk: the microbiota and neurodevelopmental disorders"، وكان هدفها مناقشة التداخل المعقد بين الميكروبيوم المعوي واضطرابات النمو العصبي، مع التركيز على الكيفية التي يمكن من خلالها لمحور أمعاء/ دماغ/ مناعة أن يسهم في تطور هذه الاضطرابات، بما فيها اضطراب طيف التوحد اعتمدت الدراسة منهج المراجعة التحليلية لمجموعة واسعة من الأبحاث الأساسية والسريرية، حيث تناولت الأدلة المتعلقة بتأثير التغيرات الميكروبية على الدماغ والسلوك عبر آليات مناعية وهرمونية وعصبية، كما استعرض الباحثون دور المستقلبات الميكروبية مثل الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (SCFAs) والتربتوفان في التأثير على كيمياء الدماغ، إضافة إلى كيفية مساهمة اختلال التوازن الميكروبي (Dysbiosis) في حدوث الالتهاب العصبي، وزيادة النفاذية المعوية، وبالتالي إحداث تغيرات وظيفية في الجهاز العصبي المركزي.

خلصت الدراسة إلى أن الميكروبيوم يمثل عنصرا محوريا في فهم الاضطرابات النمائية العصبية، إذ يشكل حلقة وصل بين البيئة المعوية والدماغ عبر قنوات مناعية وميتابولية متعددة، وأشارت النتائج إلى أن التدخلات العلاجية المعتمدة على تعديل الميكروبيوم (مثل البروبيوتيك، البريبيوتيك، والسنبيوتيك) قد تحمل إمكانات واعدة للتخفيف من حدة هذه الاضطرابات، إلا أنها ما تزال في مراحلها الأولى وتحتاج إلى مزيد من الأدلة السريرية.

7-8- دراسة Sharon et al (2019)

عنوان الدراسة: الميكروبيوم المعوي البشري من اضطراب طيف التوحد يعزز الأعراض السلوكية في الفئران.

هدفت الدراسة لقياس تأثير الميكروبيوم المعوي المنقول من بشر مصابين بالتوحد على السلوكيات في نماذج الفئران.

وتم أخذ عينات من ميكروبيوم من أطفال مصابين بالتوحد وآخرين أصحاء، ومن ثم نقله إلى الفئران، ومن ثم تحليل السلوكيات باستخدام نماذج حيوانية ومقارنة النتائج بين المجموعات.

وأظهرت النتائج أن الفئران التي تلقت الميكروبيوم من أطفال مصابين بالتوحد، أظهرت أعراضا سلوكية مشابهة للتوحد.

7-9- دراسة Johnson et al (2020)

قدم الباحثون دراسة مراجعة بعنوان "نهج ثوري لعلاج اضطرابات طيف التوحد باستخدام الميكروبيوم" التطبيقات العلاجية القائمة على تعديل الميكروبيوم.

"A revolutionizing approach to autism spectrum disorder using the microbiome"
نشرت في مجلة **Nutrients**، هدفت إلى استكشاف الدور المحوري للميكروبيوم في تفسير اضطراب طيف التوحد واقتراح مقاربات علاجية قائمة على تعديل الميكروبيوم. ركزت الدراسة على مراجعة الأدبيات المتعلقة بالاختلالات الميكروبية في أمعاء المصابين بالتوحد، موضحة أن هذه الاضطرابات ترتبط بشكل وثيق باضطرابات مناعية وعصبية وسلوكية، وأنها قد تسهم في تفسير التباين الكبير في الأعراض بين الأفراد. كما عرض الباحثون أحدث التدخلات العلاجية الواعدة مثل **البروبيوتيك، البريبيوتيك، الحميات الغذائية الخاصة، وزرع الميكروبيوم** باعتبارها استراتيجيات يمكن أن تحدث تحولا جذريا في معالجة التوحد. وأكدت الدراسة أن فهم العلاقة بين الميكروبيوم والتوحد قد يمهد الطريق لتطوير **علاجات شخصية** تستهدف الميكروبيوم بدلا من الاقتصار على التدخلات الدوائية التقليدية. خلصت المراجعة إلى أن إدماج الميكروبيوم في مداخل البحث والتشخيص والعلاج يمثل خطوة ثورية قد تحدث نقلة نوعية في التعامل مع اضطراب طيف التوحد.

7-10- دراسة Fu et al (2021)

تناولت هذه الدراسة التي حملت عنوان "استكشاف العلاقة بين اضطرابات طيف التوحد والإمساك من خلال تحليل ميكروبيوم الأمعاء" العلاقة بين الإمساك واضطرابات طيف التوحد (ASD) باستخدام عينات من ميكروبيوم الأمعاء لدى المرضى.

اعتمدت الدراسة على منهج تحليلي مقارن لفحص العلاقة بين اضطراب طيف التوحد والإمساك عبر تحليل تركيب الميكروبيوم المعوي .شملت العينة أطفالا مصابين بالتوحد يعانون من أعراض الإمساك، إضافة إلى مجموعة ضابطة من الأطفال الأصحاء للمقارنة. تم جمع عينات برازية من المشاركين وتحليلها باستخدام تقنيات التسلسل الجيني عالي الإنتاجية (16S rRNA gene sequencing)بهدف تحديد التنوع البكتيري، وانتشار الأنواع الميكروبية، والاختلافات في وفرة السلالات بين المجموعتين.

أظهرت النتائج أن الأطفال المصابين بالتوحد والإمساك يعانون من انخفاض ملحوظ في تنوع البكتيريا المعوية النافعة مثل *Bifidobacterium* و*Prevotella*، مع زيادة في بعض الأنواع ذات الطابع الالتهابي. كما كشفت الدراسة أن هذه الاختلالات الميكروبية ترتبط باضطراب في وظائف الأمعاء قد يساهم في تفاقم الأعراض السلوكية والعصبية للتوحد، مما يدعم بقوة فرضية وجود محور تواصلي حاسم بين الأمعاء–الميكروبيوم–الدماغ، وخلص الباحثون إلى أن فهم هذه التفاعلات قد يفتح المجال أمام تطوير تدخلات علاجية قائمة على تعديل الميكروبيوم.

7-11- دراسة Hongfang et al (2021)

عنوان الدراسة: اختلال التوازن في ميكروبات الأمعاء لدى الأطفال المصابين باضطرابات طيف التوحد

أجريت الدراسة على 25 طفلا مصابا باضطراب طيف التوحد و20 طفلا سليما. تم تشخيص أعراض التوحد وتقييمها باستخدام الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية وقائمة التحقق من تقييم علاج التوحد (ATEC). وقيمت أعراض الجهاز الهضمي (GI) باستخدام استبيان مؤشر شدة الجهاز الهضمي (GSI)، كما درست تركيبة بكتيريا البراز من خلال

التسلسل عالي الإنتاجية لمنطقة V3-V4 من جين S rRNA16، وقدر تنوع ألفا باستخدام مؤشرات شانون، وتشاو، وACE. واستخدم تحليل UniFrac غير المرجح ومخططات تحليل المكونات الرئيسية (PCA) لتمثيل تنوع بيتا، واستخدم تحليل LDA وLEfSe لتقييم أحجام تأثير كل تصنيف تفاضلي وفير.

كان لدى الأطفال ذوي الدرجات العالية في مؤشر شدة الجهاز الهضمي درجات إجمالية أعلى بكثير في مؤشر ATEC من أولئك ذوي الدرجات المنخفضة في مؤشر شدة الجهاز الهضمي. وارتبطت أعراض الجهاز الهضمي ارتباطا وثيقا بأعراض اضطراب طيف التوحد. ولم يكن هناك فرق في مؤشرات تشاو، وACE، وشانون بين مرضى اضطراب طيف التوحد وضوابطهم الصحية، حيث أظهرت كلتا المجموعتين تجمعا ملحوظا لتركيبة ميكروبيوتا في مخططات المكونات الرئيسية المرسومة، واختلافات ملحوظة في تركيبها على مستوى العائلة والرتبة والجنس والشعب، كما وجدت اختلافات نسبية ملحوظة في بكتيريا الأكتينوبكتيريا والفيرميكوتيس بين المجموعتين.

7-12- دراسة Li et al (2023)

هدفت هذه الدراسة التي كان عنوانها "الميكروبات المعوية واضطراب طيف التوحد: دراسة العشوائية المندلية" إلى تحديد العلاقة السببية بين بعض أنواع ميكروبات الأمعاء واضطراب طيف التوحد، تم تحليل بيانات 206 ميكروبا معويا باستخدام الإحصائيات الموجزة من دراسة MiBioGenوبيانات GWAS لاتحاد الجينوم النفسي، وشملت المنهجية استخدام العشوائية المندلية (MR) بتقنيات متعددة، بما في ذلك التباين العكسي المرجح(IVW) ، مع اختبارات للتحقق من التباين وتعدد الأشكال مثل Cochran's Q و MR-PRESSO كما استخدم تحليل الإثراء لفهم الوظائف البيولوجية المرتبطة، وأظهرت النتائج أن عائلة Prevotellaceae والجنس Turicibacter كان لهما ارتباط إيجابي محتمل معASD ، بينما كانت أجناس Dorea, Ruminiclostridium5, Ruminococcus1, وSutterellaذات تأثير وقائي محتمل. بعد تصحيح اختبارFDR ، تبين وجود ارتباط إيجابي قوي بين Prevotellaceae وASD (OR=1.24)، وارتباط سلبي قوي بين Ruminococcaceae UCG005 و ASD (OR=0.78). استبعد تأثير التباين والتعدد الأفقي في تحليل الحساسية، مما يعزز موثوقية النتائج. توصلت

الدراسة إلى أهمية ميكروبات الأمعاء في التأثير على اضطراب طيف التوحد، مما يوفر أساسا لتطوير استراتيجيات جديدة للوقاية والعلاج.

7-13- دراسة Wu & Su (2024)

قدم الباحثان هذه الدراسة التي حملت عنوان" استغلال الميكروبيوم: إلى أي مدى يمكن للبروبيوتيك والبريبيوتيك تخفيف الالتهاب المناعي في اضطرابات طيف التوحد" والتي كان هدفها تقييم فعالية استخدام البروبيوتيك والبريبيوتيك في تخفيف الالتهابات المناعية وتحسين الأعراض السلوكية لدى مرضى ASD وتضمنت الدراسة 250 طفلا يعانون من التوحد (150 تلقوا تدخلات بالبروبيوتيك والبريبيوتيك و100 ضمن مجموعة تحكم) تتراوح أعمارهم بين 4-12 عاما.

واستخدمت الدراسة تصميما تجريبيا مزدوج مع تقسيم الأطفال إلى مجموعتين: تدخل وعلاج وهمي (Placebo) ، وتم قياس المؤشرات المناعية (IL-6, TNF-α) ومستويات السلوك باستخدام مقياس CARS (Childhood Autism Rating Scale)

استخدمت الدراسة تحليل التباين الأحادي (ANOVA) وتحليل الانحدار اللوجستي لتقييم العلاقة بين التدخلات والأعراض.

وقد أظهرت المجموعة التي تلقت البروبيوتيك والبريبيوتيك انخفاضا ملحوظا في مستويات المؤشرات الالتهابية IL-6) بنسبة 32%، TNF-α بنسبة 28 (%مقارنة بمجموعة التحكم. كما لوحظ تحسن في درجات مقياس CARS بنسبة 15%.

الاستنتاج :أوضحت الدراسة إمكانية استخدام البروبيوتيك والبريبيوتيك كجزء من استراتيجية علاجية شاملة لتحسين الأعراض السلوكية وتقليل الالتهابات المناعية لدى مرضى ASD، لكنها أكدت الحاجة إلى دراسات طويلة الأمد للتحقق من فعالية هذه التدخلات.

7-14- دراسة Poupard et al (2024)

العلاقات بين ميكروبات الأمعاء واضطرابات طيف التوحد: التطور والعلاج"

سعت الدراسة إلى فهم دور ميكروبات الأمعاء في تطور اضطرابات التوحد واستكشاف إمكانيات العلاج المستند إلى تعديل الميكروبيوم، واعتمدت على مراجعة منهجية شملت 45 دراسة سابقة و15 تجربة سريرية عن ميكروبات الأمعاء لدى مرضى ASD.

واستخدمت منهجية التحليل التلوي (Meta-analysis) لتحليل البيانات المجمعة وتقييم فعالية العلاجات الميكروبية المختلفة مثل زرع البراز (FMT) والبروبيوتيك.

الأساليب الإحصائية: تضمنت التحليل التلوي باستخدام نموذج التأثيرات العشوائية وتحليل الحساسية لاستبعاد التحيزات المحتملة.

النتائج : بينت النتائج أن زرع البراز أدى إلى تحسن بنسبة 23% في الأعراض السلوكية) وفقا لمقياس(ABC ، بينما ساهمت البروبيوتيك في تحسين أعراض الجهاز الهضمي بنسبة 30%. وأكدت الدراسة وجود دور محوري لأنواع معينة مثل *Bacteroides fragilis* في تحسين وظيفة الأمعاء وتقليل الالتهابات، وأوضحت الدراسة أن ميكروبات الأمعاء تلعب دورا هاما في تطور ASD ، وأن تعديلها قد يمثل نهجا واعدا لعلاج الاضطراب، مع ضرورة إجراء تجارب أوسع لتأكيد النتائج.

7-15- دراسة Hung & Margolis (2024)

عنوان الدراسة: اضطرابات طيف التوحد والجهاز الهضمي : رؤى حول الآليات والأهمية السريرية

هدفت الدراسة إلى استكشاف الآليات التي تربط بين اضطرابات الجهاز الهضمي و ASD وتقييم أهميتها السريرية في تشخيص وعلاج المرض، تضمنت الدراسة مراجعة منهجية وتحليل 60 دراسة علمية شملت عينات من الأطفال المصابين بالتوحد الذين يعانون من مشاكل GI مثل الإمساك والإسهال.

واعتمدت على مراجعة الأدبيات وتحليل بيانات الحالات السريرية باستخدام منهجية تحليل النظم (Systems Analysis) لتحديد المسارات المشتركة بين اضطرابات الجهاز الهضمي والتوحد.

واستخدم الباحثان تحليل العلاقة بين المؤشرات الحيوية مثل Zonulin وCalprotectin وشدة أعراض ASD باستخدام اختبارات الارتباط الخطي وتحليل العوامل (Factor Analysis) وأكدت نتائج الدراسة أن اضطرابات الجهاز الهضمي ترتبط بزيادة نفاذية الأمعاء Leaky Gut Syndrome وارتفاع مستويات المؤشرات الالتهابية مثل Zonulin بنسبة 40% مقارنة بالمجموعة الضابطة، كما أظهرت أن تحسين صحة الجهاز الهضمي يؤدي إلى تحسن ملحوظ في الأعراض العصبية والسلوكية لدى المصابين بالتوحد.

وهذه النتائج تسلط الضوء على أهمية محور الأمعاء–الدماغ كهدف رئيسي للعلاج، مع توصية الباحثين بالعمل على تطوير استراتيجيات تستهدف تحسين صحة الجهاز الهضمي لتخفيف أعراض التوحد.

7–16– دراسة Zarimeidani et al (2025)

عنوان الدراسة: ميكروبات الأمعاء واضطراب طيف التوحد: آلية مسببة للمرض بوساطة التهابية عصبية.

من الدراسات الحديثة التي تناولت العلاقة بين الميكروبيوم المعوي واضطراب طيف التوحد من خلال آليات الالتهاب العصبي، عمل الباحثون فيها على تحليل الأدلة الحديثة لتفسير كيفية مساهمة تكافل ميكروبات الأمعاء في تحفيز الاستجابات الإلتهابية العصبية عبر السيتوكينات الوسيطة والمستقلبات.

استخدم فريق البحث المنهج الوصفي التحليلي (narrative review)، حيث قاموا بجمع وتحليل النتائج المتاحة في الأدبيات المنشورة حديثا عن الميكروبيوم المعوي، السيتوكينات، المؤشرات الالتهابية العصبية، وتجارب البروبيوتيك في سياق اضطراب طيف التوحد.

استند في هذه الدراسة على نتائج ونماذج بحثية من عينات مرجعية منشورة مسبقا في الدراسات والمقالات الأصلية، الدراسات تجريبية والسريرية ذات الصلة بموضوعات مثل الميكروبيوم، الالتهاب العصبي، بقاء الحاجز المعوي، والتغيرات السلوكية المرتبطة بالتوحد

وقد خلصت الدراسة إلى أن اضطراب طيف التوحد قد ينجم عن عوامل التهابية تؤثر في سلامة الحاجز المعوي، وتؤدي إلى تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة، واضطراب تنظيم النواقل العصبية. كما أبرزت النتائج الدور المحوري لعدد من المؤشرات الحيوية مثل **عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ (BDNF)** ، و**الكالبروتكتين**، و**الإيوتاكسين**، إضافة إلى بعض المستقلبات والـ **microRNA** باعتبارها عناصر أساسية في هذه الآلية. ومن جانب آخر، ناقشت الدراسة إمكانات استخدام **البروبيوتيك** كخيار علاجي واعد لإعادة التوازن الميكروبي وتخفيف حدة الاستجابات الالتهابية المرتبطة بالتوحد.

كما أشار الباحثون إلى أن تحليل الملف المناعي للأفراد المصابين لا يزال يفتقر إلى الدقة الكافية، الأمر الذي يستدعي دراسات أكثر تعمقا، وقد خلصوا إلى أن التفاعل المعقد بين الأمعاء والدماغ، وما يرافقه من تغيرات ميكروبية ومؤشرات مناعية عصبية، يشكل أساسا جوهريا لفهم مسببات التوحد وبلورة استراتيجيات أدق للتشخيص والعلاج.

تغطي الدراسات المقدمة الفترة من 2013 إلى 2025، وتظهر تطور البحث حول العلاقة بين الميكروبيوم المعوي واضطراب طيف التوحد، وقد تميزت بتنوع المناهج (مخبرية، تحليل بيانات، جينومية، تصوير عصبي، منهج وصفي تحليلي...).

كما سلطت الضوء على جوانب متعددة، اذ درس بعضها التأثيرات المحتملة لمحور أمعاء دماغ، والبعض الآخر تبنى نظرية محور أمعاء/ مناعة / دماغ ، محاولين إيجاد روابط بينية بين المناعة، الجهاز العصبي، والميكروبيوم، وكانت النتائج متسقة تؤكد أهمية التكامل في الفهم الشامل لظاهرة التوحد.

على الرغم من وجود دراسات رائدة في هذا المجال مثل دراسة تأثير البكتيريا على السلوك الشبيه بالتوحد لدى الفئران (Reardon, 2013) ودراسة مستويات بكتيريا **Prevotella**

(Kang et al, 2013)

إلا أن الفجوة العلمية تكمن في الحاجة إلى دراسات بينية على نطاق أوسع تشمل سلالات متنوعة من البكتيريا التي تتقاطع وظيفتها مع الاضطرابات الحيوية والايضية التي يعاني منها المصابون باضطراب طيف التوحد، كما ان هناك نقص في دراسة الآليات الجزيئية المحددة التي تربط الميكروبيوم بخصائص التوحد، وأهمية دراسة العوامل الأخرى مثل العوامل البيولوجية والوراثية والمناعية والعصبية والنفسية والتأثيرات البيئية بشكل مشترك لتحليل شامل.

وتجدر الاشارة الى أن العلاجات مثل الأنظمة الغذائية الخاصة، والفيتامينات، والبريبايوتيك، والبروبيوتيك، وعلاج نقل ميكروبات الأمعاء قد أظهرت إمكانات علاجية واعدة، إلا أنها في بدايات التحقيق ولا تزال هناك حاجة إلى مزيد من البحث باستخدام منهجيات صارمة لدعم وتعزيز موثوقية النتائج الحالية، والأفضل أن تستهدف الأبحاث المستقبلية زيادة أحجام العينات، والقضاء على التحيزات، وتقسيم أطياف التوحد إلى مجموعات فرعية للمساعدة في استيعاب التباين بين الأفراد، مع اكتساب أدلة متزايدة على وجود ميكروبيوم غير متوازن واستقلاب مضطرب وعمليات أيضية غير طبيعية لدى المصابين باضطراب طيف التوحد.

وقد أبرزت دراسة **Rosenfeld et al. (2015)** دور الميكروبيوم في آليات التوحد عبر محور الأمعاء–الدماغ، غير أنها اعتمدت على مراجعة سردية تفتقر إلى صرامة المراجعات المنهجية، ومالت إلى الأدلة الحيوانية أكثر من السريرية، مما يضعف قوة الاستدلال وقابلية التعميم، لكنها فتحت آفاقا بحثية مهمة لتطوير فرضيات قابلة للاختبار.

وتعد دراسة .**Kelly et al (2017)** إسهاما بارزا في توضيح الروابط بين الميكروبيوم المعوي والاضطرابات النمائية العصبية، حيث تناولت بالدراسة مسارات التفاعل المتبادل بين الميكروبيوم والجهاز العصبي عبر محور أمعاء–دماغ–مناعة، مسلطة الضوء على انعكاساته على المظاهر السلوكية والمعرفية المرتبطة باضطرابات طيف التوحد، وتميزت الدراسة بقوتها الاستعراضية وشمولها لمجموعة واسعة من الأدلة السريرية والتجريبية، مما أتاح لها تقديم طرح متكامل يجمع بين المستويات الجزيئية والفسيولوجية والسلوكية، غير أن أبرز ما يسجل عليها هو اقتصارها على الطابع الوصفي التحليلي دون الالتزام الصارم بمناهج المراجعة المنهجية أو التحليل الكمي(Meta-analysis) ، إضافة إلى غياب مقترحات عملية دقيقة للتحقق التجريبي من الفرضيات المطروحة.

وعليه، فإن دراسة Kelly et al (2017) قدمت قيمة نظرية معتبرة في إثراء فهم العلاقة بين الميكروبيوم واضطرابات التوحد، لكنها تظل بحاجة إلى دعم بأبحاث تجريبية وإكلينيكية محكمة او تحليل كمي لتأكيد صلاحية استنتاجاتها.

في حين ركزت الدراسات التالية على العلاقة العامة والتأثير التجريبي للبكتيريا على الفئران، توسعت الدراسات لاحقا لتشمل مراجعات منهجية وتحليل تلوي (Xu et al, 2019) وتطبيق تجارب أكثر تعقيدا مثل نقل الميكروبيوم إلى الفئران في دراسة (Sharon et al, 2019)

والقصور العلمي الواضح في هذه الدراسات يكمن في عدم تطبيقها على البشر، إضافة إلى غياب تحديد الآليات الجزيئية الدقيقة وراء تأثير الميكروبيوم على الأعراض التوحد، كما أن هناك حاجة لدراسة التفاعلات بين العوامل البيئية والوراثية والمناعية والعصبية أيضا، وتقديم تفسير منطقي لكيفية مساهمة النشاط الجيني للمايكروبايوم على النشاط العقلي، وامكانية تسببه في الإضطرابات الوظيفية والمناعية والعصبية المصاحبة لاضطراب طيف التوحد، مما يبرز ضرورة تبني مقاربة شمولية متكاملة، قادرة على توحيد المعارف المتعددة في إطار منهجي يتيح فهما أعمق وأدق للظاهرة.

وحسب نتئج كل من Reardon **e**t al 2013 و Sharon et al 2019 فإنه من الممكن للمكملات الغذائية البروبيوتيك والسنبيوتيك أن تعيد تكوين الجراثيم المعوية المضيفة وتقوية وظيفة الجهاز الهضمي وعلاج التوحد اذا ما احتوت على السلالات المناسبة.

وقد تميزت دراسة Li et al (2023) بالمنهجية الدقيقة وتحليل الحساسية للتحقق من صحة النتائج، لكنها اقتصرت على بيانا GWAS ولم تعالج الاختلافات البيئية أو عوامل أخرى قد تؤثر على العلاقة بين الميكروبات وASD، مما يحد من تعميم النتائج.

و**GWAS** هو اختصار لـ **Genome-Wide Association Studies** أي دراسات الارتباط على مستوى الجينوم، حيث تقوم بجمع بيانات جينية واسعة النطاق من أعداد كبيرة من الاشخاص، وغالبا ما تكون آلاف أو حتى مئات الآلاف من المشاركين.

ولوحظ في السنوات الأخيرة تقديم الدراسات الرصدية أدلة متزايدة تدعم وجود ارتباط وثيق بين اضطراب طيف التوحد (ASD) وميكروبات الأمعاء، غير أن الآليات السببية الكامنة وراء هذا الارتباط لا تزال غير واضحة، كما تفتقر التفسيرات البحثية المتاحة إلى الترابط المنطقي الكافي الذي يمكن أن يقدم حلا أو يفسر بصورة شاملة مسار هذا الاضطراب، رغم أن معظم الدراسات السابقة وجدت أن الجراثيم المعوية البشرية تؤثر بشكل مباشر على أعراض اضطراب طيف التوحد، وخاصة أعراض الجهاز الهضمي، إلا ان مشكلتها تكمن في صعوبة الربط السببي بين الميكروبيوم وآلية تأثيره على الدماغ وكيفية تسببه في ظهور أعراض معقدة سلوكية ونفسية ومناعية وعصبية عند المصابين بالتوحد.

اما الدراسات الحديثة فقد تناولت ارتباط التغيرات في الميكروبيوم بتطور اضطراب طيف التوحد من زوايا متعددة، اذ ركزت دراسة Eshraghi et al (2021) على الالتهاب الناجم عن تغيرات الميكروبيوم وتأثيره على حاجز دم–دماغ، مما يبرز أهمية الميكروبيوم في العمليات البيولوجية التي تؤثر على التوحد، إلا أن استخدامها للنماذج الحيوانية يحد من تعميم النتائج على البشر.

أما دراسة Hongfang et al (2021) فقد أبرزت العلاقة بين المظاهر السريرية لاضطراب طيف التوحد وأعراض الجهاز الهضمي، حيث أظهرت النتائج أن مرضى التوحد يعانون من خلل في ميكروبيوتا الأمعاء، وهو ما قد يكون عاملا مرتبطا بظهور الاضطراب، وتدعم هذه المعطيات إمكانية تطوير استراتيجيات علاجية تستهدف تعديل توازن ميكروبيوتا الأمعاء بغية التخفيف من أعراض اضطراب طيف التوحد.

ومن جهة أخرى، تناولت دراسة Hoffmann و Spengler (2021) العامل الوراثي CHD8 وتأثيره على التوحد، مشيرة إلى دور العوامل الجينية في تطور الأعراض العصبية، إلا أن الدراسة اقتصرت على الجوانب الجزيئية والنماذج الحيوانية دون تقديم دلائل قوية على المستوى الاحصائي أو السريري.

ويمكن لهذه الدراسات أن تتكامل ضمن إطار بحثي أوسع يدمج العوامل العصبية والمناعية والوراثية والبيئية والميكروبيومية معا، بما يتيح بناء رؤية نسقية أعمق وأكثر منطقية لأسباب

اضطراب طيف التوحد، ويمهد لتطوير استراتيجيات علاجية متعددة الأبعاد تستهدف مقاربة أكثر فعالية نحو علاجه.

واذا ما قارنا بين الدراستين الحديثتين ل Hung & Margolis (2024) و Poupard et al. (2024) ، نجد أن كلا منهما يقدم رؤى قيمة حول العلاقة بين الجهاز الهضمي واضطرابات طيف التوحد(ASD)، ولكن تختلف في التركيز والأساليب، حيث أن دراسة Hung & Margolis تتميز بالتركيز على الآليات البيولوجية الدقيقة من خلال تحليل المؤشرات الحيوية مثل Zonulin وCalprotectin، علما ان :

- Zonulin هو بروتين ينظم نفاذية الأمعاء وارتفاعه يدل على تسرب الأمعاء، أما
- Calprotectin فهو بروتين التهابي يقاس غالبا في البراز كمؤشر على التهاب الأمعاء.

مما يعطي الدراسة قوة في تفسير العلاقة بين نفاذية الأمعاء واضطرابات التوحد بشكل منهجي، ومع ذلك، يعاب عليها اقتصارها على تحليل الأدبيات الموجودة دون تقديم بيانات جديدة أو تفسير جديد، أو استخدام عينات سريرية ميدانية مباشرة، من جهة أخرى، تتفوق دراسة Poupard et al باستخدام التحليل التلوي (Meta-analysis) الذي يجمع بيانات من 45 دراسة و15 تجربة سريرية، مما يعزز قوتها الإحصائية وشموليتها، ولكنها تفتقر إلى الغوص في الآليات البيولوجية التفصيلية مثل نفاذية الأمعاء التي أبرزتها دراسة Hung & Margolis، كما تتميز دراسة **Poupard** بتركيزها على التدخلات العلاجية المحددة مثل زرع البراز والبروبيوتيك، مع نتائج كمية (تحسن بنسبة 23%–30%)، مما يجعلها أكثر تطبيقية في المجال العلاجي، ومع ذلك، يظل العائق الرئيسي هو الاعتماد على دراسات سابقة قد تكون متباينة في منهجياتها ومستوى دقتها، ما يجعل النتائج بحاجة إلى المزيد من الدراسات الميدانية.

أما دراسةZarimeidani et al (2025) والتي تناولت العلاقة بين الميكروبيوم المعوي واضطراب طيف التوحد من خلال آلية الالتهاب العصبي تمثل إضافة علمية مهمة في حقل البحوث العصبية والميكروبيولوجية، غير أن التحليل النقدي لها يكشف عن بعض الجوانب التي تستدعي تعزيزا منهجيا ونظريا لضمان قوة الاستنتاجات، فقد اعتمد الباحثون على فرضية مسبقة تربط بين خلل الميكروبيوم وعمليات الالتهاب العصبي بوصفها آلية مركزية في نشوء

التوحد، ورغم وجاهة هذا الطرح إلا أن الدراسة لم تبرز بما يكفي التعقيد التفاعلي بين العوامل الجينية والمناعية والبيئية والميكروبية، مما يجعل التفسير أحادي البعد نسبيا.

كما أن الأهداف والفرضيات صيغت بشكل عام دون تحديد دقيق للمتغيرات الوسيطة أو الضابطة، حيث لم يفصل الباحثون في ما إذا كان تركيزهم منصبا على تركيب الميكروبيوم، أو على نواتجه الأيضية، أو على مسارات السيتوكينات الالتهابية بشكل مباشر، وهو ما يضعف إمكانية إعادة اختبار الفرضيات في أبحاث لاحقة، يضاف إلى ذلك أن التحليل الإحصائي اقتصر على إظهار علاقات دالة بين أنماط ميكروبية محددة ومؤشرات التوحد السلوكية والالتهابية، دون تقديم تحليل متعدد المتغيرات يوضح حجم التأثير النسبي لكل متغير على حدة، وبشكل عام فإن هذه الدراسة تسهم بفعالية في تعزيز الربط بين بحوث الأعصاب والميكروبيوم، غير أن الحاجة تبقى ملحة لتصميم أبحاث طولية وتجريبية أكثر صرامة، مع دمج موسع للعوامل الجينية والمناعية والبيئية ضمن النماذج التفسيرية لضمان نتائج أكثر اتساقا وموثوقية.

وتختلف دراسة **Zarimeidani *et al* (2025)** والتي ركزت على آلية بيولوجية محددة تربط بين خلل الميكروبيوم المعوي واضطراب طيف التوحد من خلال المسارات الالتهابية العصبية، وهو طرح نقدي يقدم تفسيرا مرضيا جزئيا، أما الدراسة الحالية فستتخذ طابعا مختلفا تماما من حيث المنهج والغاية، اذ تعتمد على مقاربة **بينية استقرائية تحليلية** مدعمة بالتحليل التلوي، ما يتيح توظيف معطيات متفرقة من حقول معرفية متعددة (علم الأحياء الدقيقة، علم المناعة، علوم الأعصاب، البيولوجية الجزيئية، الطب، الكيمياء الحيوية، علوم القرآن، علم النفس وعلوم التربية...) بهدف صياغة قراءة متكاملة، هذا التوجه لم يقتصر على رصد العلاقة المحتملة بين البكتيريا والجهاز العصبي، بل سعى إلى بناء **نظرية تفسيرية ناشئة** قادرة على الربط بين مختلف الآليات الجزيئية والوظيفية والسلوكية، بما يمنح نتائج البحث بعدا أوسع وأرضية أكثر صلابة يمكن أن تسهم في تطوير رؤى علاجية أو وقائية جديدة تتجاوز ما قدمته الدراسات التجريبية المحدودة.

وبشكل عام، فإن الدراسات تكمل بعضهما البعض، حيث تقدم كل منها فهما آليا مختلفا وأحيانا عميقا في تخصص معين، كما يقدم البعض الآخر نهجا تطبيقيا قائما على التدخلات العلاجية،

مع وجود حاجة ملحة لدمج هاتين المقاربتين لتحقيق فهم شامل ودقيق لاضطرابات التوحد وعلاجها.

ومن المعروف في الأوساط البحثية أن أكبر فجوة علمية في طريق فهمنا لظاهرة التوحد هي غياب تفسير واضح ومباشر للآلياته السببية، وهذا انعكس في صورة عجز تنظيمي واضح للكم الهائل من النتائج المخبرية والاكلينيكية في مختلف التخصصات العلمية، وكذا نقص التجارب البشرية لتأكيد الفرضيات.

ومن هنا تبرز الحاجة إلى تبني نهج الدراسات البينية للحصول على نظرة متكاملة حول أعراض التوحد ، فتحقيق الربط بين مخرجات علم الاحياء الدقيقة وعلم المناعة، وعلم الأعصاب والكيمياء الحيوية والطب وعلم النفس وعلوم التربية وعلوم القرآن، يمكن ان يعطينا صورة شمولية، تسمح لنا بالكشف عن الفجوات العلمية في النسيج المعرفي التي أخرت فهمنا لآلية حدوث اضطراب طيف التوحد، ومن ثم سدها والوصول لفهم كامل ومنطقي مدعوم بأدلة علمية قوية، وقابلة للتجريب، ليشكل نواة نظرية ناشئة ذات قوة تفسيرية وقدرة على التنبؤ بأسبابه الحقيقية، وذلك في محاولة جادة لفك الغموض الذي لازم التوحد منذ 80 سنة.

الفصل الثاني: اضطراب طيف التوحد

تمهيد

1- تعريف اضطراب طيف التوحد.

2- تاريخ اضطراب طيف التوحد.

3- معدل انتشار اضطراب طيف التوحد.

4- أعراض اضطراب طيف التوحد.

5- أطياف التوحد.

6- خصائص المصابين باضطراب طيف التوحد.

7- أسباب الإصابة باضطراب طيف التوحد.

8- أهم النظريات المفسرة لاضطراب طيف التوحد.

9- الوسائل والأدوات المستخدمة في تشخيص اضطراب طيف التوحد.

10- الطرائق المتبعة في علاج اضطراب طيف التوحد.

خلاصة الفصل

تمهيد

يعد اضطراب طيف التوحد (ASD) أحد أعقد الاضطرابات النمائية وأكثرها إثارة للجدل العلمي في العصر الحديث، نظرا لما يطرحه من تحديات معرفية وتشخيصية وعلاجية متشابكة، تزامنا مع الارتفاع المضطرد في نسب انتشاره عالميا، دون وضوح كاف لأسبابه الجوهرية أو آلياته المرضية الدقيقة، ما جعله يشكل قضية علمية وصحية واجتماعية كبرى تستقطب اهتمام الباحثين وصناع القرار على حد سواء.

وتكشف التقديرات الوبائية الأخيرة عن إصابة ما يقارب **61.8 مليون شخص عبر العالم**، أي طفل واحد من بين كل 127 طفلا، ولا يمثل هذا الرقم سوى الحد الأدنى لانتشاره الفعلي، في ظل غياب بيانات دقيقة في العديد من الدول النامية، وتعكس هذه الأرقام عبئا صحيا واجتماعيا متزايدا يهدد مسارات النمو الفردي والتماسك المجتمعي على حد سواء، ومن هنا تتضح الحاجة الملحة إلى تجديد الرؤى العلمية، وتكثيف الجهود البحثية والتشخيصية والتوعوية، في سبيل الإحاطة بآليات هذا الاضطراب المعقد وتطوير مقاربات وقائية وعلاجية أكثر فاعلية.

ويمس التوحد جوهر النمو الطبيعي للطفل، فيقوض قدراته على التواصل اللفظي وغير اللفظي، والتفاعل الاجتماعي، ويقيده بأنماط سلوكية نمطية متكررة تحد من إمكانيات التكيف مع محيطه، وتتجاوز انعكاساته حدود الفرد لتلقي بظلالها على الأسرة والمجتمع والمنظومة الصحية، مما يجعله تحديا متعدد الأبعاد يستدعي مقاربات متكاملة.

غير أن تشخيص التوحد لا يزال من أكثر المعضلات إلحاحا، نظرا لتشابك أعراضه، وتعدد المسببات، وتداخل الأنماط، فضلا عن غياب أدوات تشخيصية قطعية تضاهي الفحوصات المخبرية في دقتها، ما فتح المجال أمام أخطاء تشخيصية أفضت إلى تدخلات علاجية غير مناسبة، الأمر الذي يزيد من تعقيد التحدي القائم وعدم جدوى البرامج العلاجية.

وعليه، يهدف هذا الفصل إلى تقديم مقاربة علمية معمقة لاضطراب طيف التوحد، من خلال تحليل مظاهره وخصائصه الجوهرية، واستعراض أبرز النظريات المفسرة لآليات حدوثه، إلى جانب تناول مناهج التشخيص وأدواته الحديثة بالنقد والتحليل، كما يسعى إلى إبراز مواطن

القصور والفرص البحثية الواعدة، بما يتيح نافذة لفهم أدق ورؤية أوسع حول طبيعة هذا الاضطراب المركب وآفاق التعامل معه.

1- تعريف اضطراب طيف التوحد

1-1- التعريف اللغوي لاضطراب طيف التوحد-autism

هو مصطلح مأخوذ من اللغة الإغريقية يتكون من قسمين كلمة autos وتعني ذاتي الحركة وism وتعني الحالة الغير سوية. وزارة التعليم العالي والبحث العلمي (2017).

1-2- التعريف الاصطلاحي لاضطراب طيف التوحد-autism

تعددت التعريفات التي قدمها الباحثون والمنظمات والهيئات العالمية، غير أنها اتفقت على ذكر مظاهره السريرية المتعارف عليها، ومن هذه التعريفات نذكر:

1-2-1- تعرف منظمة الصحة العالمية(World Health Organization) للتوحد

هو اضطراب تطوري يظهر في الطفولة ويتميز بمشاكل في التواصل والتفاعل الاجتماعي، وكذلك بنمط محدود ومتكرر من السلوك والاهتمام.(WHO, 2018)

وهو التعريف نفسه الذي قدمه التصنيف الدولي للأمراض (ICD-11)، والمعمول به في العديد من المؤسسات الطبية والصحية حول العالم كدليل تشخيصي.

1-2-2- تعريف جمعية التوحد الأمريكية

هو حالة تنموية معقدة مدى الحياة تظهر عادة أثناء مرحلة الطفولة المبكرة ويمكن أن تؤثر على صحة الشخص، المهارات الاجتماعية والتواصل والعلاقات والتنظيم الذاتي.

وتختلف أعراضه من شخص لآخر، يتم تعريفه من خلال مجموعة معينة من السلوكيات وغالبا ما يشار إليه باسم "حالة الطيف" التي تؤثر على الأشخاص بشكل مختلف وبدرجات متفاوتة.

1-2-3- تعريف الدليل التشخيصي الخامس معدل2022 DSM5r

يعرف التوحد ASD حسب الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية وفقا للإصدار الأحدث DSM-5r (المراجعة الخامسة) على أنه: اضطراب عصبي تطوري يتميز بصعوبات

في التواصل والتفاعل الاجتماعي، وتكرار السلوكيات والاهتمامات المحدودة، والحساسية المفرطة، ويشمل مجموعة متنوعة من الأعراض والمستويات الشديدة إلى الخفيفة.

وما يلاحظ على تعريف **DSM5r** للتوحد ميله لتبني وجهة نظر علم الأعصاب، وتركيزه على تأثير التوحد على الجهاز العصبي والوظائف الحسية، رغم أن الدراسات في كل التخصصات البيولوجية والمناعية والجينية والكيمياء الحيوية تؤكد بأن الاضطراب العصبي ما هو إلا نتيجة وليس سببا، وأن الاضطراب المناعي والمعوي لا يقل وضوحا عن الاضطراب العصبي.

ومما يحسب لهذا التعريف أنه لم يغفل عن توضيح نقطة التفاوت في شدة الأعراض، وهي جزئية جد مهمة في عملية التشخيص الدقيق.

أما تعريف منظمة الصحة العالمية المأخوذ من التصنيف الدولي للأمراض (ICD-11)، فبدى أكثر موضوعية اذ وصف التوحد بالاضطراب التطوري الذي يظهر في مرحلة الطفولة، دون الخوض في سببه الرئيسي المجهول حتى الآن، كما ركز على ذكر اعراضه دون التطرق للاختلاف شدته من حالة الى أخرى.

فيما قدمت الجمعية الامريكية للتوحد تعريفا شموليا، ولم تتحيز لأي نظرية، واكتفت بوصف التوحد بأنه حالة تنموية معقد، وركزت في تعريفها على حقيقة أن أعراض التوحد تختلف في الشدة والنوع من شخص لآخر، ليكون بذلك التعريف الاكثر موضوعية.

2- تاريخ اضطراب طيف التوحد:

يمكن تلخيص تاريخ اضطراب طيف التوحد في المحطات التاريخية التالية :

1911: لأول مرة يظهر مصطلح "التوحد" في أطروحة عن الطب النفسي. يرتبط بمرض انفصام الشخصية

1943: رسم الطبيب النفسي الأمريكي للأطفال ليو كانر الصورة السريرية للتوحد في مرحلة الطفولة المبكرة

1944: الطبيب النفسي النمساوي للأطفال هانز أسبرجر يستخدم مصطلح "التوحد" لوصف المرضى الذين يعانون من اضطرابات التفاعل الاجتماعي ولكن دون ضعف في اللغة والوظائف المعرفية.

1950–1960: افترض المحلل النفسي الأمريكي برونو بيتلهيم أن سلوك بعض الأمهات "الثلاجة" هو سبب التوحد لدى أطفالهن.

1960–1970: بالنسبة لمعظم الخبراء، يعتبر التوحد ذهانا، وهو مرض عقلي مكتسب يجب معالجته عن طريق التحليل النفسي

1970–1980: استخدم باحثون أمريكيون وفرنسيون تخطيط الدماغ وافترضوا أن التوحد مرتبط باضطرابات الإدراك الحسي المبكرة. المزيد والمزيد من الدراسات تبحث في التوحد عند التوائم أو الأطفال ذوي الصلة. تكشف هذه الدراسات عن المساهمة المهمة لعلم الوراثة.

2001: خلص تقرير أمريكي إلى أن برامج التعليم الفردي هي أفضل دعم للأشخاص المصابين بالتوحد. في فرنسا، لا تزال العلاجات النفسية مفضلة

2003: لأول مرة، تم تحديد الطفرات الجينية على وجه التحديد في الأطفال المصابين بالتوحد، من قبل فريق توماس بورجيرون في معهد باستور بالتعاون مع الأطباء النفسيين الفرنسيين (الأستاذة ماريون ليبوير) والسويدية (كريستوفر جيلبيرج). سيتم الكشف عن طفرات أخرى في وقت لاحق

2008 :إنشاء النماذج الحيوانية الأولى التي تحمل طفرات مرتبطة باضطراب طيف التوحد (ASD)

2008–2010 :الخطة الثانية للتوحد

2012–2018 : مشروعEU-AIMS

2013 :إصدار جديد من الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية (الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية) مع استخدام تشخيص اضطراب طيف التوحد

2013–2017 : الخطة الثالثة للتوحد (الفحص المبكر لتعليم الأطفال المصابين بالتوحد)

2018–2024 : مشروعAIMS-2-Trials .

2018–2022 : الخطة الرابعة للتوحد.

2019: قائمة سبارك الرسمية تضم 141 جينا مرتبطا بالتوحد.

2022: إصدار تحديث جديد من الدليل التشخيصي والإحصائي الخامس للاضطرابات العقلية، والذي يحيد محك اللغة من تشخيص التوحد، لكون هذا المحك التشخيصي تشترك فيه العديد من الاضطرابات العصبية والنفسية. (Institut Pasteur ; 2024)

والجدير بالذكر أن مشروع EU-AIMS المذكور كأحد المحطات التاريخية لتطور فهم التوحد لسنة 2018 (EU-AIMS (European Autism Interventions - A Multicentre هو مشروع بحثي أوروبي يهدف إلى تطوير علاجات جديدة للتوحد، ويركز المشروع على دراسة التوحد من منظور متعدد التخصصات، مع التركيز على تحسين فهم الآليات البيولوجية والعصبية للتوحد واكتشاف أدوية جديدة لتحسين الأعراض والمخاطر المرتبطة بهذا الاضطراب.

أما مشروع AIMS-2-TRIALS، فهو مشروع كبير ويعتبر جزءا من مبادرة جمعية Autism Innovative Medicine Studies الأوروبية (AIMS-2-TRIALS)

ويهدف المشروع الممول من طرف الاتحاد الأوروبي إلى تطوير أدوات تشخيص أكثر دقة للتوحد وتحسين فهمنا الميكانيزمات العصبية والجينية والمناعية للتوحد، بالإضافة إلى تقديم أفضل الممارسات السريرية لتحسين رعاية وعلاج الأفراد المصابين بالتوحد.

كما يتضمن تفعيل التعاون بين مراكز بحثية وجامعات وشركات صناعية في جميع أنحاء أوروبا، تتناول مجموعة متنوعة من الجوانب المتعلقة بالتوحد، مثل دراسات الجينوم، والتصوير الدماغي، والدراسات السريرية، والأبحاث المعملية، وغيرها، بهدف تحقيق تقدم ملموس في مجال فهم وعلاج التوحد (AIMS-2-TRIALS, 2024).

3- معدل انتشار اضطراب طيف التوحد

وفقا لتقديرات منظمة الصحة العالمية**(2023)** ، فإن معدل انتشار اضطراب طيف التوحد يبلغ حوالي 1% عالميا، أي ما يعادل طفلا واحدا من بين كل 100 طفل.

وأوضحت نتائج Global Burden of Disease Collaborative Network (2021) أن ما يقارب 61.8 مليون شخص حول العالم يعانون من اضطراب طيف التوحد، مأكدة ان الاعداد في تزايد مثير للقلق.

أما في الولايات المتحدة، فقد أشار **Centers for Disease Control and Prevention (2022)**إلى أن معدل الانتشار وصل إلى طفل واحد من بين كل 31 طفلا في سن الثامنة.

فيما يبلغ عدد المصابين باضطراب طيف التوحد في الجزائر نصف مليون مصاب، حسب ما أعلنت عنه وزارة الصحة في موقعها الخاص التوحد في الجزائر Autisme en Algérie (2023)

كما يصل المعدل في أوروبا لـ 1 من 100 ويعاني أكثر من 650.000 فرد في فرنسا وحدها من اضطراب طيف التوحد.

والملاحظ من هذه الارقام ان الولايات المتحدة الأمريكية تتفرد بصدارة الترتيب العالمي في عدد المصابين، كما يتوقع ان تصل نسب الاصابة فيها الى 1 من 39 بحلول سنة 2025، وهي نسب كبيرة جدا، تدفعنا للاستفهام والتعمق في دراسة الوضع الصحي والوبائي في الولايات المتحدة الامريكية وعلاقته بالبكتيريا موضوع الدراسة.

4- أعراض اضطراب طيف التوحد

يتميز التوحد بمجموعة من الأعراض التي يمكن الرجوع إليها عند التشخيص وقد يظهر الأشخاص المصابون بالتوحد بعض أو كل الأعراض التالية :

4-1- الأعراض والخصائص الأساسية

وتوجد في كل الاطفال المصابين وتشمل 6 جوانب، وهي :

- **الجانب الأول: ظهور التوحد قبل سن الثالثة**

يظهر اضطراب طيف التوحد خلال السنوات الثلاث الأولى من عمر الطفل، وقد تبدأ العلامات السلوكية المبكرة في الظهور، مثل حدة الطبع واضطرابات النوم وعدم التواصل البصري مع المحيطين، وقد تلاحظ منذ العام الأول أو بعده، ومن أهم المؤشرات المبكرة غياب النمو الطبيعي للغة؛ وقد يظهر الطفل بدايات نمائية عادية للغة بين الشهر الثاني عشر والرابع عشر، غير أنها لا ترتقي لاحقا بشكل طبيعي (أحمد علي، 2014، 11؛ American Psychiatric Association, 2022).

- **الجانب الثاني: السلوك النمطي التكراري**

يعد السلوك النمطي أحد السمات الجوهرية للتوحد، حيث ينغمس الطفل في أنشطة متكررة بصورة غير مألوفة، مثل الانشغال بجزء من الأشياء دون كليتها أو الانخراط في حركات آلية تلقائية. وقد أوضحت دراسات أن السلوك النمطي يشمل إيذاء الذات المستمر، الهوس بالترتيب، مقاومة التغيير، الصدى الكلامي (Echolalia)، ورفرفة اليدين، فضلا عن تدوير الأشياء بشكل متكرر. وتشير الأدبيات الحديثة إلى أن هذه السلوكيات ترتبط بخلل في الشبكات العصبية المسؤولة عن التنظيم الحركي والسلوكي (Frazier et al., 2022).

- **الجانب الثالث: محدودية اللعب التخيلي**

يقتصر لعب الأطفال المصابين بالتوحد على نطاق ضيق يميل إلى التكرار، ويفتقر إلى عناصر اللعب التخيلي أو التظاهري، وهو ما يفسر محدودية الإبداع لديهم مقارنة بأقرانهم. (Wolfberg & Schuler, 2022)

- **الجانب الرابع: القصور اللغوي والتواصلي**

يتأخر النمو اللغوي لدى الأطفال التوحديين بشكل واضح، كما يتسم اكتسابهم للغة بالبطء الشديد مقارنة بالأسوياء، مما يؤدي إلى قصور في التفاعل اللفظي وغير اللفظي على حد سواء. (Fusar-Poli et al., 2022)

- **الجانب الخامس: ضعف التفاعل الاجتماعي**

يعد ضعف التفاعل الاجتماعي من أكثر الأعراض دلالة على اضطراب التوحد، حيث يميل الطفل إلى الانعزال وتجنب إقامة العلاقات مع الآخرين، ولا يستجيب غالبا لانفعالات الوالدين أو يبادلهم المشاعر. ويقضي الطفل معظم وقته في عزلة دون طلب الاهتمام

(أحمد علي، 2014، ص. 12؛ Lord et al, 2020).

- **الجانب السادس: قصور المهارات الاستقلالية والحياتية**

تظهر الدراسات أن الأطفال المصابين بالتوحد يعانون من عجز ملحوظ في المهارات الحياتية، حيث قد يعجزون عن أداء أعمال يستطيع الأطفال الأصغر سنا القيام بها، مثل الأكل أو ارتداء الملابس أو حماية أنفسهم. كما يلاحظ لديهم عدم

انتظـام فـي أنمـاط الأكـل والنـوم، واقتصـار الغـذاء علـى أنـواع محـددة، فضـلا عـن شـيوع اضطرابات الإخراج.

(أحمد علي، 2014، 12–13؛ Bal et al., 2021).

4-2- الأعراض الإضافية

- **الجانب الأول: نوبات الغضب وإيذاء الذات**

بالرغم من ان الطفل المصاب بالتوحد في حالات من انغماس في السلوكيات النمطية، إلا أنه في حالات معينة قد يظهِر نوبات غضب شديدة وسلوكيات مؤذية للذات (Self-Injurious Behavior – SIB)، والتي يربطها الباحثين غالبا باضطرابات التنسيق الانفعالي ومشكلات تنظيم المشاعر، وأكدت دراسات حديثة أن هذه السلوكيات شائعة بين الأطفال والمراهقين الذين يعانون من اضطراب طيف التوحد، ويقدر انتشارها بما يتراوح بين 30% إلى 50%، مع ارتباطات واضحة بالتنظيم العاطفي والفرط الحسي وضعف قدرة التواصل.

(Ferguson et al, 2024, p12-18)

- **الجانب الثاني: البرود العاطفي (Flat Affect)**

من السمات التعبيرية الملحوظة لدى بعض الأطفال المصابين بالتوحد ضعف الاستجابة العاطفية الظاهرة، أو ما يعرف بـ flat affect، حيث قد لا يعبر الطفل بوضوح عن شعوره الداخلي ولا يظهر أي تعاطف مع المحيطين به .

ووجدت دراسة تحليلية باستخدام ترميز تعابير الوجه (FACS) أن استجابات الأطفال التوحديين للمثيرات العاطفية الطبيعية أقل تمايزا مقارنة بالأطفال العاديين، ما يعكس ضعفا في تمايز الاستجابات التعبيرية وتأثر الانخراط الاجتماعي. (Noriega et al, 2018, p5-10)

كما يعاني الأطفال المصابون بالتوحد من استجابات حسية متناقضة، حيث قد يظهرون فرط حساسية للأصوات، إضافة إلى صعوبات في معالجة المثيرات البصرية مثل الأضواء الساطعة. كما تلاحظ سلوكيات غير مألوفة مثل شم الأشخاص أو الأشياء الخاصة بهم، أو رفض التلامس الجسدي. (أحمد علي، 2014، 14؛ Williams et al, 2018).

- **الجانب الثالث: سمات الأداء المعرفي (الذكاء، الذاكرة، الانتباه، أساليب التفكير)**

تظهر الأدلة المعاصرة أن الملف المعرفي لدى الأفراد ذوي اضطراب طيف التوحد يتسم بتغاير كبير (heterogeneity) وعدمِ تجانس نمائي عبر المكونات الرئيسة للأداء العقلي، فعلى مستوى الذكاء والتحصيل، لا يختزل الطيف في انخفاض عام للقدرات، بل تلاحظ أنماطٌ غير متوازنة مع وجود مجالات أو قدرات محددة تظهر مستويات أداء متقدمة تعرف اصطلاحا بـ جزر الكفاءة (islets of ability) ، تشمل مهام بعينها (مثل بعض المهارات البصرية–البنائية) مقابل مواطن ضعف في مجالات أخرى؛ وهو ما يستلزم تفسير الدرجات العقلية في ضوء الملف النمائي والخصائص السلوكية والسياق التقييمي.

(Goldstein & Ozonoff, 2018, p 215)

أما الذاكرة فتظهر تباينا نسبيا بين قوة في جوانب التعرف أو التعلم بالاعتماد على التكرار، مقابل تحديات أوضح في الذاكرة العاملة والذاكرة العرضية لدى شريحة واسعة من الحالات، بما ينعكس على التنظيم التنفيذي للمعالجة المعرفية والتعلم الأكاديمي.

(Goldstein & Ozonoff, 2018, p 263)

وفيما يخص الانتباه والإدراك، تسجل صعوبات في مرونة الانتباه وتبديله وفض الارتباط (disengagement)، إلى جانب ميل ملحوظ إلى المعالجة التفصيلية–الموضعية للمثيرات (detail-focused processing) على حساب التكامل الدلالي الأوسع، ما يفسر رسوخ السلوكيات النمطية وصعوبات التعميم (Goldstein & Ozonoff, 2018, p 265).

وتتقاطع هذه السمات مع أساليب التفكير التي تميل لدى العديد من الأفراد إلى الاعتماد على التمثيلات البصرية–الإجرائية أكثر من اللفظية، مع تضرر نسبي في المرونة المعرفية والتخطيط وحل المشكلات في مهام تتطلب تحديثا مستمرا للمعلومات.

(Goldstein & Ozonoff, 2018, p270)

كما تقر الأدلة التشخيصية الحديثة بأن الاستجابات الحسية غير النمطية (فرط/نقص الاستجابة للمثيرات أو الانشغال الحسي) سِمةٌ أصيلة في المعايير، ما ينعكس مباشرة على أنماط الانتباه والمعالجة الإدراكية ومن ثم على الأداء المعرفي الكلي. (American Psychiatric Association, 2022, p 58)

وفي سياق متصل تظهر الأبحاث الحديثة أن نسبة كبيرة من المصابين بالتوحد يعانون من صعوبات في إدراك "البعد والبين"، سواء بالمعنى الحرفي (إدراك المسافة المكانية بين الأشياء أو الأشخاص) أو بالمعنى المجازي–الاجتماعي (إدراك الحدود الفاصلة بين الذات والآخرين).

أما من الناحية الإدراكية المكانية فتشير نتائج الدراسات إلى أن المصابين بالتوحد قد يواجهون صعوبة في تقدير المسافات، والتعامل مع المعلومات البصرية–المكانية التي تتطلب دمج إشارات متعددة من البيئة (مثل العمق والحجم والمنظور)، ما يأشر على وجود حالة غير نمطية في المعالجة الإدراكية البصرية.

(American Psychiatric Association, 2022, p 58)

ومن الناحية الاجتماعية–العلائقية تفسر هذه الصعوبة حسب نظرية العقل (theory of mind) بصعوبات إدراك "المسافة الاجتماعية" أو ما يعرف بالـ social distance regulation، حيث لا يشعر الفرد بالحدود الفاصلة بين ذاته وذوات الآخرين، فيقترب جسديا أكثر من اللازم أو يبدي عدم استجابة لإشارات الآخرين التي تعبر عن رغبتهم في الحفاظ على مسافة معينة.

(Baron-Cohen et al, 2017, p 122)

وقد اظهرت الأدلة العصبية التصويرية أن هذه الظواهر ترتبط بخلل في نشاط مناطق الدماغ المسؤولة عن دمج المعلومات الحسية–المكانية (مثل الفص الجداري العلوي superior parietal lobule) إلى جانب مناطق المعالجة الاجتماعية ، مثل التلفيف الجبهي السفلي inferior frontal gyrus. (Goldstein & Ozonoff, 2018, p 275).

ما يعني ان عدم الشعور بالبعد والبين عند المصابين بالتوحد ليس مجرد ظاهرة سلوكية اجتماعية علائقية، بل هي انعكاس لعجز في الدمج الإدراكي–المعرفي بين الحواس المختلفة (multisensory integration) وتحديد الحدود المكانية والتعامل مع المعلومات البصرية.

كما انخفاض الوظائف العقلية في طيف التوحد ليس معطى أحادي البعد، بل هو بنيةٌ نمطية مركبة تتداخل فيها مكونات الذكاء، والوظائف التنفيذية، والذاكرة العاملة، ومعالجة المعلومات الحسية؛ وهو ما يفرض تقييما شاملا متعدد الأبعاد يراعي التغاير داخل الفرد وبين الأفراد، ويوجه خطط التدخل التربوي والسريري بدقة أكبر.

5- أطياف التوحد

يعتبر التوحد من الاضطرابات النمائية المركبة حيث يتذبذب الاضطراب بين البسيط والحاد وتختلف وتتفاوت ردود الأفعال عند أطفال التوحد، ويمكن التفرقة بين الأنواع المختلفة كالتالي:

5-1- اضطراب التوحد الكلاسيكي

ويشمل هذا الاضطراب صعوبات حادة من الناحية الوظيفية في التفاعل الاجتماعي –التواصل واللغة–سلوك نمطي ونشاط محدد مع وجود مالا يقل على(من 4 الى 12) مؤشر إثنان على الأقل في التفاعل الاجتماعي وواحدة على الأقل في التواصل واللغة وواحد على الأقل في السلوك النمطي والنشاط المحدد . (Carbone & Dell'Aquila, 2023) (Edelson, 2022).

5-2- اضطراب الطفولة التحللية

يتميز بالقصور الحاد في اللغة وظهور أعراض التوحد بعد النمو المبكر العادي الذي يشمل التحدث بجمل كاملة، ولا يرتبط هذا الاضطراب بمرض في الدماغ (Susan Dodd,2008,07)

5-3- متلازمة اسبرجر

إكتشفت منذ 60 سنة على يد هانس أسبرغر، وهو زملة أقل حدة ولا يوجد تأخر دال في اللغة، حيث يتم إكتساب الجمل في العمر العادي، لا يوجد قصور حاد في النشاط الاجتماعي والمرونة المعرفية والسلوكية. (Valente, 2022)

5-4- اضطراب النمو الشامل غير المحدد (PDD-NOS)

اضطراب النمو الشامل غير المحدد (PDD-NOS) هو اختصار لمصطلح "Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified" في اللغة الإنجليزية، ويعتبر أحد أطياف التوحد، ويمثل مجموعة من الأعراض والسلوكيات التي تشير إلى اضطراب تطوري عام، لكنها لا تتوافق بشكل كامل مع معايير اضطراب التوحد الكلاسيكي.

ويمكن يمكن تلخيص أعراضه كما يلي:

- **المجموعة العمرية :**يمكن تشخيصه في الأطفال من سن مبكرة وحتى سن المراهقة.

- **الأعراض والسلوكيات:** يظهر الأطفال المصابون بـ PDD-NOS نمطا من السلوكيات والصعوبات في التفاعل الاجتماعي، والاتصال، والتفكير المرن، يمكن أن تكون هذه الأعراض متنوعة وتشمل صعوبات في التواصل غير اللفظي، واهتمامات محدودة أو تكرارية وتمركز حول الذات، وصعوبات في التكيف مع التغييرات.
- **عدم التوافق مع معايير اضطراب التوحد الكلاسيكي:** يختلف عن اضطراب التوحد الكلاسيكي فيما يتعلق بمدى وشدة الأعراض والصعوبات. على سبيل المثال، قد يكون لدى الطفل أعراضا اجتماعية بارزة ولكن لا تكون كافية لتشخيص اضطراب التوحد.
- **العلاج والتدخل:** يتطلب خطة علاجية شاملة تشمل العلاجات التنموية والسلوكية والتعليمية التي تستهدف تقديم الدعم اللازم للطفل او المراهق من اجل تطوير مهارات التواصل والتفاعل الاجتماعي والتكيف في البيئات المختلفة.

ويلاحظ أن تشخيص PDD-NOS يعتبر تحديا للأطباء والمختصين في مجال التربية الخاصة وعلم النفس وعلوم التربية والطب النفسي، ويتطلب التشخيص الدقيق تقييما شاملا للسلوكيات والأعراض والتاريخ الطبي للطفل (Carbone & Del l'Aquila, 2023) (Coutelle et al, 2023) .

ورغم اعتماد الدمج التشخيصي في النسخة الحديثة من الدليل التشخيصي DSM-5 ، والذي تبنى توصيف طيف موحد لاضطرابات التوحد، فإن هذا النهج أثار جدلا واسعا في الأدبيات العلمية بسبب تجاهله للتميزات الفردية الحيوية بين الحالات. إذ أن الدمج أغفل الفروق الزمنية في ظهور الأعراض، حيث تختلف بداية ظهور علامات التوحد من الطفل الذي يظهر الأعراض قبل سن الثالثة إلى الطفل الذي يتطور لديه قصور اجتماعي ولغوي لاحقا (Kolevzon, Gross & Reichenberg, 2019). كما لم يأخذ في الاعتبار التباينات في القدرات العقلية، فالطفل ذو الذكاء المعتدل قد يواجه تحديات مختلفة عن الطفل منخفض الذكاء، مما يؤدي إلى اختلاف شديد في مستوى الدعم المطلوب (Lord et al., 2020). إضافة إلى ذلك، أدى توحيد الفئات التقليدية—مثل أسبرجر وPDD-NOS—إلى فقدان القدرة على التمييز الدقيق بين الأنماط السلوكية واللغوية والاجتماعية، وهو ما قد يعرقل تقديم تدخلات مخصصة، ويقلل من دقة التوقعات العلاجية والتعليمية (Rosen, Lord & Volkmar, 2021). كما أن بعض الدراسات أشارت إلى أن الدمج قد يؤدي إلى ارتباك لدى الأسر والمختصين، حيث لم يعد

بالإمكان تصنيف الأطفال وفق المعيار التقليدي الذي يربط بين شدة الأعراض والعمر ومستوى الوظائف العقلية، وهو ما كان يوفر إطارا أكثر وضوحا لتخطيط البرامج التربوية والعلاجية (Happé, 2011; Fombonne, 2017).

ومن هذا المنطلق، يرى العديد من الباحثين أن الدمج التشخيصي رغم مزاياه في توحيد المفاهيم البحثية، يظل محدودا في توجيه الممارسات السريرية الدقيقة، ويستدعي تطوير معايير تقييم متعددة الأبعاد تراعي العمر، القدرات المعرفية، شدة الأعراض، والفروق الفردية بين الأطفال المصابين بالتوحد.

(Tager-Flusberg et al, 2022).

6- خصائص المصابين باضطراب طيف التوحد

تتسم خصائص المصابين باضطراب طيف التوحد بتباين واضح بين الجوانب الاجتماعية والمعرفية والحسية والحركية، وتشير الدراسات الحديثة إلى مجموعة من الصفات الجوهرية التي تتبلور وفق أنماط مميزة. فمن الناحية الاجتماعية، يميل الطفل إلى الانعزال، مع ضعف واضح في التفاعل الاجتماعي وفهم وجهات نظر الآخرين (American Psychiatric Association, 2013; Lord et al, 2020). كما يلاحظ قصور كبير في التواصل اللغوي وغير اللغوي، بما يشمل تأخر أو انعدام اللغة، صعوبات في استخدام لغة العيون، وعدم القدرة على التعبير عن الاحتياجات والرغبات (Tager-Flusberg et al, 2022).

على مستوى السلوك، يظهر على المصاب استغراقا في أنشطة محددة ومتكررة، مثل الرفرفة والتصفيق أو الانشغال بأجزاء الأشياء، إضافة إلى ضعف القدرة على اللعب التخيلي والإبداعي، مع صعوبة في إدراك الأحداث الفيزيقية والعقلية والتمييز بين المعتقدات الصحيحة والخاطئة (Leekam et al, 2011). كما تلاحظ حساسية حسية غير متناسقة، حيث يكون الطفل أحيانا أكثر حساسية للمس وأقل استجابة للألم، ما يرتبط أحيانا بخلل في تنظيم الإشارات العصبية ومعالجة المعلومات الحسية. (Marco et al, 2011)

بالنسبة للوظائف المعرفية، يعاني الطفل من صعوبات في الانتباه، التركيز، والمعالجة اليدوية الدقيقة للأشياء، بينما قد يظهر في بعض الحالات قدرات فائقة في الملاحظة أو ذكاء عالي في مجالات محددة. (Dawson et al, 2018)

أما على المستوى العصبي، تشير الدراسات التصويرية إلى وجود تغييرات في التركيب الدماغي ووظائف الشبكات العصبية المرتبطة بالتواصل الاجتماعي والسلوك التكراري.

(Hazlett et al, 2017)

بناء على ما سبق، يتضح لنا أن الخصائص السلوكية والمعرفية والحسية للتوحد لا تشكل مجرد أعراض متفرقة، بل منظومة مترابطة ومعقدة تتفاعل لتنتج صورة نمطية فريدة لكل فرد ضمن الطيف، وهذا يعكس محدودية الدمج التشخيصي الأحادي في الأدلة الحالية، إذ لا يأخذ بعين الاعتبار الفروقات الفردية في عمر ظهور الأعراض، القدرات العقلية، وطبيعة الأداء الوظيفي، ما قد يؤدي إلى تقييمات عامة وغير دقيقة، لذلك، يتطلب الأمر تبني مقاربة تقييمية شاملة ومتعددة الأبعاد، تراعي التنوع داخل الطيف، وتستند إلى أدوات دقيقة للقياس العصبي والسلوكي والمعرفي، كما تركز على التشخيص الفارقي بما يمكن المختصين من تفادي أخطاء التشخيص، وتصميم تدخلات تربوية وعلاجية مخصصة، فعالة، وقادرة على دعم التطور الشامل للأطفال المصابين بالتوحد، مع ضمان احترام خصوصية كل حالة واحتياجاتها الفردية.

7- أسباب الإصابة باضطراب طيف التوحد

تتعدد العوامل المؤثرة في نشوء اضطراب طيف التوحد، إذ تم رصد تفاعلات معقدة بين الجينات والجهاز المناعي والجهاز العصبي وعملية التمثيل الغذائي والقدرات الإدراكية، ما يفسر تنوع أعراض هذا الاضطراب، ويشكل فهم العلاقات بين السبب والنتيجة أساسا ضروريا لاستيعاب آليات ظهوره، ومن أبرز المسببات التي ركزت عليها الدراسات العلمية الحديثة نذكر ما يلي:

7-1- الأسباب الجينية والوراثية

تعتبر العوامل الجينية من أبرز الأسباب المساهمة في اضطراب طيف التوحد، حيث تشير الدراسات إلى وجود ارتباط قوي بين التوحد والجينات الوراثية. وقد تم تحديد أكثر من 1000

جين مرتبط بالتوحد، مثل SHANK2 وSHANK3 وGABRB3، والتي تلعب دورا رئيسيا في تنظيم تطور الدماغ ووظائفه (Peall, Owen, & Hall, 2024)، كما أظهرت الدراسات التوأمية أن التوحد أكثر شيوعا بين التوائم المتطابقة مقارنة بالتوائم غير المتطابقة، مما يعزز فرضية الدور الجيني (Shaw et al., 2025). بعض حالات التوحد تحدث نتيجة لتغيرات جينية جديدة (de novo) أو نادرة في الجينات، وليست بالضرورة موروثة من الوالدين. (Peall et al, 2024)

7-2- الأسباب المناعية

تشير الأدلة الحديثة إلى أن خلل الجهاز المناعي قد يساهم في ظهور أعراض التوحد. وقد أظهرت الدراسات زيادة في مستويات جزيئات مناعية مثل IL-1β وIFN-γ، مما يدل على استجابة مناعية مفرطة. (Zhou et al, 2025)

كما أن تعرض الجنين لعوامل مناعية غير مناسبة خلال الحمل قد يؤدي إلى اضطرابات عصبية ونمائية تظهر لاحقا على شكل توحد. ويرتبط هذا أيضا بالتفاعل بين الجينات المناعية والجينات العصبية (Wang, Zhang, & Li, 2024).

7-3- الأسباب العصبية

يعد التوحد اضطرابا عصبيا نمائيا، حيث أظهرت دراسات التصوير بالرنين المغناطيسي أن الأطفال المصابين بالتوحد قد يكون لديهم حجم دماغي أكبر مقارنة بالأطفال غير المصابين، خصوصا في الفصوص القفوية والجدارية (Peall et al, 2024)، كما لوحظ انخفاض تدفق الدم إلى أجزاء معينة من الدماغ، مثل الفص الجداري، مما يؤثر على التفاعل الاجتماعي واللغة (Li, Zhang, & Wang, 2024)، وقد تشير هذه الاختلافات إلى اضطراب في التواصل بين العصبونات والخلايا الدبقية.

7-4- الأسباب الأيضية

تشير بعض الأبحاث إلى وجود علاقة بين التوحد واضطرابات التمثيل الغذائي، بما في ذلك صعوبة هضم البروتينات مثل الغلوتين والكازين، مما قد يؤدي إلى تراكم سلاسل ببتيدية تسبب اضطرابات سلوكية. (Zhou et al, 2025) كما وجدت مسارات مناعية وتمثيل غذائي مشتركة

بين التوحد وبعض الأمراض مثل السيلياك، مما يبرز العلاقة بين الجهاز المناعي وعملية التمثيل الغذائي الغذائي في التوحد. (Wang et al, 2024)

7-5- الأسباب الإدراكية والمعرفية

تشير الدراسات إلى أن الأطفال المصابين بالتوحد قد يعانون من انخفاض في القدرات الإدراكية والاجتماعية، بما في ذلك فهم الآخرين والتفاعل الاجتماعي، بالإضافة إلى اضطرابات في اللغة والنطق. ويعتبر هذا الضعف في الإدراك الاجتماعي والمعرفي جزءا من السمات الجوهرية للتوحد. (Zhang, Li, & Wang, 2024)

ورغم تعدد الدراسات التي تناولت أسباب اضطراب طيف التوحد (ASD) وغطت الجوانب الجينية، المناعية، العصبية، الأيضية، والإدراكية، إلا أن هذه الدراسات لا تزال تواجه عدة قيود تمنع الوصول إلى تفسير شامل أو تقديم حلول علاجية واضحة.

فيما يخص الأسباب الجينية والوراثية، رغم التقدم الكبير في تحديد مئات الجينات المرتبطة بالتوحد مثل SHANK2 وSHANK3 وGABRB3، إلا أن هذه المعرفة لم تترجم بعد إلى علاجات ناجعة أو وقائية. يعود السبب في ذلك إلى الطبيعة المعقدة للطفرة الجينية في التوحد، حيث تتداخل العوامل الجينية مع بعضها ومع البيئة المحيطة، مما يجعل من الصعب تحديد جين واحد أو مجموعة محددة كهدف علاجي فعال (Peall, Owen, & Hall, 2024). كما أن الكثير من حالات التوحد تظهر طفرات de novo، أي جديدة وغير وراثية، مما يزيد من تعقيد إمكانية التنبؤ بالمرض أو الوقاية منه.

أما الأسباب المناعية، فهي تقدم فرضية قوية تربط بين الجهاز المناعي وتطور التوحد، مثل زيادة IL-1β وIFN-γ، أو تعرض الجنين لعوامل مناعية غير مناسبة (Zhou et al., 2025; Wang, Zhang, & Li, 2024). ومع ذلك، فإن الدراسات لا تزال أولية، وغالبا ما تكون مستندة إلى ملاحظات سريرية أو تجارب حيوانية، مما يحد من إمكانية تعميم النتائج على البشر بشكل كامل. علاوة على ذلك، التداخل بين العوامل المناعية والجينية معقد للغاية، ولم تحدد بعد آليات دقيقة يمكن استهدافها بالعلاج.

فيما يتعلق بالأسباب العصبية، تظهر الدراسات تفاوتا كبيرا في نتائج التصوير بالرنين المغناطيسي وحجم الدماغ وتدفق الدم في الفصوص المختلفة.

(Peall et al, 2024; Li, Zhang, & Wang, 2024)

هذه الاختلافات قد تعكس التنوع الكبير في سمات التوحد نفسها، مما صعب الوصول إلى قاعدة معيارية واحدة لتفسير الأعراض أو تصميم تدخلات علاجية، كما أن العديد من التغيرات العصبية قد تكون نتيجة للاضطراب وليست سببا له، مما يثير تساؤلات حول السببية الحقيقية بين التشوهات الدماغية والتوحد.

أما الأسباب الأيضية والتمثيل الغذائي، مثل اضطرابات هضم الغلوتين والكازين وانتاج النواقل العصبية والاحماض الدهنية، وانتاج الفيتامينات، واضطراب استقلاب المعادن فتقدم فرضيات مثيرة للاهتمام. (Zhou et al, 2025; Wang et al, 2024). ولكن هذه الفرضيات غالبا ما تعتمد على ملاحظات غذائية أو اختبارات محدودة، ولم تؤكد الدراسات بشكل قاطع أن تعديل النظام الغذائي يمكن أن يحدث تحسنا مستداما في الأعراض. علاوة على ذلك، لا تزال العلاقة بين تراكم سلاسل الببتيدات وتأثيرها على المخ غير مفهومة بشكل كامل.

وأخيرا، تسلط الأسباب الإدراكية والمعرفية الضوء على ضعف القدرات الاجتماعية والإدراكية لدى الأطفال المصابين بالتوحد (Zhang, Li, & Wang, 2024)، إلا أن هذه الدراسات غالبا ما تصف الأعراض ولا تفسر آلية حدوثها، كما أنها لا توفر حلولا علاجية فعالة سوى برامج تدريبية سلوكية قد تساعد جزئيا على تحسين التفاعل الاجتماعي.

بشكل عام، تكمن أوجه القصور في جميع هذه الدراسات في تعقيد طبيعة اضطراب طيف التوحد وتعدد أسبابه، وهو ما يجعل أي سبب منفرد غير كاف لتفسير كامل للاضطراب.

كما أن معظم الدراسات تركز على الملاحظة والتوصيف أكثر من التركيز على الحلول العملية، الأمر الذي يفسر لماذا لم تفضِ هذه الأبحاث حتى الآن إلى استراتيجيات علاجية ناجعة أو وقائية قادرة على تغيير مسار المرض بشكل حقيقي.

يمكن القول أن التوحد يتطلب نهجا متعدد التخصصات ومتعدد المستويات، يجمع بين الجينات، المناعة، الدماغ، المايكروبايوم، والعوامل البيئية والسلوكية، مع التركيز على البحث عن آليات سببية دقيقة قابلة للاستهداف علاجيا، وليس الاكتفاء بوصف الظواهر أو الربط الإحصائي بين العوامل المختلفة.

8- أهم النظريات المفسرة لاضطراب طيف التوحد

تعددت النظريات المفسرة لاضطراب طيف التوحد، حيث تبنى كل تخصص ما يمكن أن يفسر نتائجه المخبرية، ومن أهم هذه النظريات نذكر ما يلي:

8-1- نظرية العقل (Theory of Mind)

قدم Simon Baron-Cohen عام 1995 نظرية العقل لشرح الصعوبات الاجتماعية الجوهرية في التوحد، مبينا أن الأفراد المصابين بالتوحد يعانون من قصور أساسي في القدرة على إدراك الحالات العقلية للآخرين، مثل المعتقدات، النوايا، المشاعر، والرغبات، وهو ما وصفه بالعمى العقلي (Mindblindness)، ويترتب على هذا القصور ضعف في التفاعل الاجتماعي، وعدم القدرة على توقع سلوكيات الآخرين أو تفسيرها، بالإضافة إلى صعوبات في التعاطف وفهم العواطف.

وتفسر النظرية سبب معاناة الأطفال المصابين بالتوحد من صعوبة في مشاركة الانتباه، أو تفسير نية الشخص الآخر بأنهم قد يمتلكون معرفة مختلفة عن معرفة الاشخاص الطبيعيين.

وتجدر الاشارة بان Baron-Cohen (2002) وسع النظرية ضمن إطار التعاطف-المنهجي (Empathizing-Systemizing)، موضحا أن الأطفال المصابين بالتوحد يظهرون ميلا لتحليل الأنظمة وفق قواعدها الثابتة (Systemizing)، مع ضعف متزامن في التعاطف، ما يفسر توازنهم بين بعض القدرات التحليلية الاستثنائية وضعف التواصل الاجتماعي.

وقد دعمت بعض الدراسات العصبية النظرية من خلال رصد تشوهات في مناطق الدماغ الاجتماعي مثل القشرة الأمامية الجبهية، اللوزة الدماغية، والتلم الصدغي العلوي، وهي المناطق المسؤولة عن إدراك العواطف وحالات الآخرين.

8-2- نظرية التماسك المركزي الضعيف (Weak Central Coherence Theory)

قدمت Uta Frith عام 1991 هذه النظرية لشرح ميل الأفراد المصابين بالتوحد للتركيز على التفاصيل الدقيقة دون ربطها لتكوين صورة كلية، ووفق هذه النظرية، فإن أدمغة الأطفال المصابين بالتوحد تعالج المعلومات بطريقة تفصيلية للغاية، مما يؤدي إلى صعوبة فهم المواقف الاجتماعية الشاملة أو السياقات المعقدة، بينما تمنحهم القدرة على أداء المهام الدقيقة التي تتطلب الانتباه للتفاصيل، وكمثال على ذلك يمكن للطفل المصاب بالتوحد أن ينجز أحجية أو مهمة تحليلية دقيقة بسهولة، لكنه يواجه صعوبة في استيعاب المحادثات أو قراءة الإشارات الاجتماعية المعقدة. (Happe & Frith, 2006, p 202)

تفسير التوحد حسب هذه النظرية يرتكز على أن العجز في "التماسك المركزي" ، ما يؤدي إلى صعوبات في الربط بين المعلومات البصرية، اللغوية، والاجتماعية لتكوين فهم شامل للمواقف، ما ينعكس على سلوكيات المصابين الاجتماعية وقدراتهم التفاعلية.

8-3- نظرية الوظائف التنفيذية (Executive Dysfunction Theory)

طرح Hill عام 2004 هذه النظرية لتفسير مجموعة واسعة من السلوكيات المتكررة وصعوبات التنظيم لدى المصابين بالتوحد.

وتفترض النظرية أن قصور الوظائف التنفيذية في الدماغ، بما في ذلك التخطيط، التنظيم الذاتي، المرونة العقلية، وضبط الانفعالات، يؤدي إلى ظهور سلوكيات متكررة، مقاومة التغيير، وصعوبات في التكيف مع المواقف الجديدة.

ومن منظور هذه النظرية، يمكن تفسير الاهتمامات المحدودة والتكرارات السلوكية بأنها محاولة لتعويض ضعف القدرة على التحكم في السلوك وتنظيم الأفكار، كما تساعد النظرية في تفسير سبب الصعوبات في التحول من مهمة إلى أخرى أو التعامل مع المواقف المفاجئة، لكنها لا تفسر بشكل كامل الصعوبات الاجتماعية الجوهرية أو ضعف الإدراك الاجتماعي.

(Hill, 2004, p 193)

8-4- النظرية التطورية العصبية (Neurodevelopmental Theory)

اقترح Courchesne وCarper وAkshoomoff عام 2003 أن التوحد مرتبط بتغيرات مبكرة في نمو الدماغ، ما اثر على الدوائر العصبية المسؤولة عن المعالجة الاجتماعية، اللغة، والحواس.

وتشير هذه النظرية إلى أن الاختلافات في حجم المخ، ونمو بعض المناطق مثل الفص الجبهي والقذالي والصدغي، تؤثر على قدرة الأطفال المصابين بالتوحد على معالجة المعلومات الاجتماعية، اللغة، والاستجابات الحسية. يفسر هذا النمو غير الطبيعي التباين في القدرات بين الأطفال المصابين، حيث يمكن أن يكون لديهم زيادة في حجم المخ في بعض المناطق مع نقص في مناطق أخرى، ما يؤدي إلى صعوبات في تكامل المعلومات الاجتماعية والمعرفية، وبالتالي ظهور أعراض مثل ضعف التواصل الاجتماعي، اضطرابات اللغة، والحساسية الحسية المفرطة أو المنخفضة. (Courchesne et al, 2003, p 210)

ورغم تركيز المراجعات الأكاديمية على النظريات الأكثر دعما تجريبيا وعصبيا، إلا أنه وبجانب نظرية العقل، نظرية التماسك المركزي الضعيف، نظرية الوظائف التنفيذية، والنظرية التطورية العصبية، توجد نظريات أخرى تشمل:

- **نظرية التعلم الاجتماعي** (Social Learning Theory)، Dawson وAdams (1984): ترى أن الصعوبات الاجتماعية تنشأ من اضطراب في اكتساب المهارات الاجتماعية عبر الملاحظة والتقليد، مع ضعف الاستفادة من التعزيز الاجتماعي، ما يؤدي إلى ضعف القدرة على تعلم السلوكيات الاجتماعية التقليدية.
- **نظرية المعالجة الحسية** (Sensory Processing Theory)، Ben-Sasson et al (2009): تشير إلى أن فرط أو نقص الحساسية للمؤثرات الحسية يؤثر على التفاعل الاجتماعي والسلوك، ما يفسر بعض السلوكيات المتكررة أو الانسحاب الاجتماعي.
- **النظرية البيوكيميائية/الأيضية** (Biochemical/Metabolic Theories)، Reichelt et al (1990): تقترح أن اضطرابات التمثيل الغذائي أو خلل في إنتاج الناقلات العصبية وحساسية الغلوتين والكازين تسهم في ظهور بعض أعراض التوحد، مثل السلوكيات المتكررة أو التهيج العصبي.

تذهب النظرية إلى أن الاضطرابات في مسارات التمثيل الغذائي وإنتاج الناقلات العصبية تمثل آلية أساسية لظهور بعض أعراض اضطراب طيف التوحد، وتفترض أن التحلل غير الكامل للبروتينات الغذائية، مثل الغلوتين والكازين، يؤدي إلى تكوين ببتيدات ذات نشاط أفيوني (opioid peptides) قادرة على عبور الأمعاء المتسربة (leaky gut) والوصول إلى الدورة الدموية ومن ثم الدماغ، حيث ترتبط بمستقبلات الأفيون العصبية وتؤثر على الوظائف العصبية والسلوكية.(Reichelt et al, 1990 ; Shattock & Whiteley, 2002)

- **نظرية الدماغ الموزع (Distributed Neural Network Theory)، Just et al. (2007)** تفترض أن ضعف تكامل الاتصال العصبي بين مناطق الدماغ المختلفة يؤثر على المعالجة الاجتماعية واللغة والتخطيط التنفيذي، ما يؤدي إلى الأعراض السلوكية والمعرفية للتوحد.
- **النظرية الوراثية والجينية (Genetic Theories)، Abrahams & Geschwind (2008)** تربط التوحد بعوامل وراثية متعددة، بما في ذلك طفرات نادرة تؤثر على نمو المخ ووظائفه العصبية، ما يفسر التنوع الكبير في شدة الأعراض ومظاهرها بين الأفراد.

وقد أوضحت التحاليل الجينومية واسعة النطاق (GWAS) أن هناك أكثر من 1000موقع جيني قد يكون مرتبطا بزيادة القابلية للإصابة بالتوحد .(Sanders et al., 2015) إضافة لذلك، أظهرت دراسات التوائم أن معدل التوافق (Concordance rate) لاضطراب التوحد يتجاوز 70-90% عند التوائم المتماثلة مقارنة بـ 10-30%عند التوائم غير المتماثلة، مما يعزز حسب علماء الجينوم الطابع الوراثي للاضطراب.(Tick et al., 2016)

علاوة على ذلك، تم تحديد جينات محددة ذات ارتباط وثيق بالتوحد، مثل SHANK3, NLGN3, NRXN1، والتي ترتبط بوظائف المشابك العصبية وتنظيم الاتصال بين الخلايا العصبية .(Bourgeron, 2015) الخلل في هذه الجينات يؤدي إلى اضطراب التوازن بين الإثارة والتثبيط العصبي، وهو من السمات المحورية في النماذج العصبية للتوحد.

وعلى الرغم من أن كل نظرية من النظريات المفسرة لاضطراب طيف التوحد تقدم إطارا مفيدا لتفسير بعض مظاهر الاضطراب، إلا أنها تبقى غير كاف لتقديم فهم شامل ودقيق للآلية

الفزيولوجية لحدوث اضطراب طيف التوحد، وكمثال على ذلك تقدم نظرية العقل (Baron-Cohen, 1995) تفسيرا يبدوا مقنعا للصعوبات الاجتماعية وضعف التعاطف، حيث تفسر عدم قدرة الأطفال المصابين بالتوحد على التنبؤ بسلوكيات الآخرين أو تفسير نواياهم، وهو ما ينعكس على صعوبة مشاركة الانتباه والتفاعل الاجتماعي، ومع ذلك، تفشل هذه النظرية في تفسير السلوكيات التكرارية، الاهتمامات المحدودة، أو القدرة الاستثنائية على النظام والتحليل المنهجي لدى بعض الأفراد، كما أن بعض الأطفال ذوي القدرات العالية يستطيعون استخدام استراتيجيات تعويضية لتجاوز بعض أوجه القصور الاجتماعي، مما يشير إلى محدودية النظرية في تغطية التنوع الوظيفي بين الأفراد المصابين بالتوحد.

أما نظرية التماسك المركزي الضعيف (Frith, 1991)، فهي تفسر ميل المصابين للتفاصيل الدقيقة والتركيز التحليلي الاستثنائي، وتوضح سبب تفوق بعض الأطفال في المهام الحسابية أو الأنشطة التي تتطلب الانتباه للتفاصيل. ومع ذلك، تظل عاجزة عن تفسير اضطرابات اللغة المعقدة، التفاعلات الاجتماعية غير المترابطة، والسلوكيات التكرارية المتنوعة، وهي من الأعراض الأساسية للتوحد. ومن هذا المنطلق، يمكن القول إن النظرية تعطي صورة جزئية عن القدرات المعرفية للمصابين لكنها لا تفسر التحديات التفاعلية والسلوكية بشكل كامل.

وبالمثل، تساهم نظرية الوظائف التنفيذية (Hill, 2004) في تفسير بعض الصعوبات المرتبطة بالتخطيط والتنظيم، المرونة العقلية، وضبط الانفعالات، ما يساعد على فهم سبب مقاومة التغيير لدى الأطفال المصابين بالتوحد أو تمسكهم بروتين محدد. ومع ذلك، لا تقدم هذه النظرية تفسيرا كافيا للإعاقات الاجتماعية الجوهرية، ضعف الإدراك الاجتماعي، أو التفاعل العاطفي المحدود، مما يبرز أنها تفسر بعض الأبعاد السلوكية لكنها تفشل في شمولية التفسير.

أما النظرية التطورية العصبية (Courchesne, Carper, & Akshoomoff, 2003)، فتوضح كيفية ارتباط التغيرات المبكرة في نمو المخ وتوزيع حجم مناطق معينة مثل الفص الجبهي والصدغي والقذالي بالسلوكيات الاجتماعية والحسية، كما تقدم تفسيرا للتباين في القدرات المعرفية بين الأفراد. إلا أنها تفتقر إلى القدرة على شرح التفاصيل الدقيقة للسلوكيات المتكررة، الاهتمامات المحدودة، أو التباين الفردي في القدرة على التعلم الاجتماعي، وهي عناصر أساسية في التشخيص والفهم العملي للتوحد.

وبالنسبة للنظريات الأقل تداولا، مثل نظرية التعلم الاجتماعي (Dawson & Adams, 1984)، فهي تفسر فقط الصعوبات في اكتساب المهارات الاجتماعية من خلال الملاحظة والتقليد ولا تقدم أي تفسير للاضطرابات المناعية والايضية المرصودة لدى المصابين بالتوحد، أما نظرية المعالجة الحسية (Ben-Sasson et al, 2009) توضح تأثير فرط أو نقص الحساسية على التفاعل الاجتماعي والسلوك، إلا أنها تعاني من قصور تفسيري واضح، فهي تركز بشكل أساسي على الأعراض السلوكية المرتبطة بالحساسية المفرطة أو الانخفاض في الاستجابة الحسية، دون أن تفسر الأسباب الجذرية لهذه الاضطرابات أو آلياتها العصبية الدقيقة، كما أن النظرية لا تقدم إجابة كافية عن التباين الكبير بين الأفراد المصابين، إذ إن بعضهم يعانون من فرط الاستجابة الحسية بينما يعاني آخرون من ضعفها، ما يضعف من قدرتها على تقديم نموذج موحد، إضافة إلى ذلك، فإنها لا تفسر كيف يمكن للعوامل البيئية والجينية والمناعية والبيولوجية أن تتداخل مع أنماط المعالجة الحسية لتوليد مظاهر التوحد الأخرى، مثل الايكولاليا وصعوبات التواصل أو العجز الاجتماعي... وعليه، ورغم أن هذه النظرية تسهم في لفت الانتباه إلى أحد المكونات البارزة في التوحد، إلا أن عجزها التفسيري يتجلى في اقتصارها على وصف الأعراض أكثر من تفسيرها، وفي غياب تكاملها مع النظريات العصبية والجينية والميكروبيومية التي قد تقدم إطارا أوسع لفهم الاضطراب.

أما النظريات البيوكيميائية (Reichelt et al., 1990; Abrahams & Geschwind, 2008)

فرغم قوتها في ربط الاضطرابات الأيضية بالتغيرات السلوكية والإدراكية في التوحد، فإنها تواجه أيضا قصورا في شمولية التفسير، إذ لا تنطبق نتائجها على جميع المصابين بالتوحد ولا تفسر بشكل كامل التنوع الكبير في الأعراض، ومع ذلك، فقد فتحت هذه المقاربة آفاقا للتدخلات العلاجية المبنية على الحمية الغذائية (الخالية من الغلوتين والكازين) أو دعم الوظائف الميتوكوندرية والناقلات العصبية.(Whiteley et al., 2010)

وتحاول النظرية الجينية للتوحد توفير أساس لفهم البنية البيولوجية للاضطراب عبر إبراز دور الطفرات الجينية النادرة والجينات المرتبطة بالمشابك العصبية مثل *SHANK3* و*NLGN3*، إلا أنها تعاني من عدة قيود تحد من قدرتها التفسيرية، فمن جهة، لا يعد أي جين بمفرده كافيا أو ضروريا للتسبب في التوحد، إذ إن أغلب الحالات تنتج عن تفاعلات معقدة بين عوامل جينية

وبيئية، مما يظهر قصورا في الحتمية الجينية. ومن جهة أخرى، لا تتجاوز نسبة الحالات المفسرة بالجينات المعروفة 10–20%، ما يترك فجوة كبيرة غير مفسرة ويؤكد أن الاعتماد الحصري على البعد الوراثي غير كاف. كما أن النظرية تميل إلى إهمال العوامل البيئية قبل وأثناء الحمل مثل العدوى الفيروسية أو التعرض للسموم ونقص المغذيات، رغم ثبوت دورها في زيادة القابلية للإصابة. إضافة إلى ذلك، فهي غير قادرة على تفسير التنوع الكبير في المظاهر السريرية والسلوكية بين الأفراد المصابين، ما يعكس محدودية اختزال التوحد إلى بعد جيني بحت.

وعليه، يمكن القول إن قوة هذه النظرية تكمن في إبرازها لآليات بيولوجية نوعية، لكن ضعفها يتجلى في غياب التكامل مع العوامل البيئية والوظائف المناعية والميكروبيومية، مما يجعل الحاجة ملحة إلى نموذج تفسيري تكاملي أشمل يدمج البيانات المخبرية المؤكدة من مختلف التخصصات العلمية للوصول لفهم الصورة الكاملة للتوحد.

حيث يلاحظ ان جميع هذه النظريات تقدم رؤى جزئية، ولا تفسر التداخل المعقد بين الجوانب العصبية، البيولوجية، المناعية، الايضية، المعرفية، الاجتماعية، والسلوكية، مما يحد من فعاليتها في تقديم نموذج شامل للتوحد.

هذا التكامل يمكن أن يوفر تفسيرا أكثر شمولية للاضطراب، كما يمكن أن يفسر التباين الفردي في الأعراض، ويساعد في توجيه استراتيجيات التدخل والعلاج بشكل فعال ودقيق، بما يضمن تلبية الاحتياجات الخاصة لكل فئة من فئات التوحد، ويعزز إمكانية تحسين جودة حياة الطفل وأسرته.

9- الوسائل والأدوات المستخدمة في تشخيص اضطراب طيف التوحد

التشخيص الدقيق لاضطراب طيف التوحد يعتبر أمرا مهما ومعقدا، ويتطلب استخدام مجموعة متنوعة من المقاييس والأدوات لتحديد وتقييم الأعراض والسلوكيات المرتبطة بالتوحد.

ويوجد عدة مقاييس تستخدم على نطاق واسع في تشخيص التوحد، نذكر منها:

9-1- الدليل التشخيصي والإحصائي الخامس المعدل (DSM-5-TR, 2022)

يمثل DSM-5-TR المرجع الأساسي للأطباء والأخصائيين النفسيين لتشخيص اضطراب طيف التوحد، حيث يحدد معايير إكلينيكية دقيقة مبنية على إطار نظري يربط بين السلوك الظاهر والاضطراب العصبي النمائي. تتضمن هذه المعايير أربعة أبعاد رئيسة: (أ) صعوبات التواصل الاجتماعي والتفاعل الاجتماعي (مثل ضعف القدرة على تطوير العلاقات أو تبادل الاهتمامات)، (ب) السلوكيات النمطية والمقيدة (مثل الحركات التكرارية أو الاهتمام المفرط بموضوع محدد)، (ج) الحساسية الحسية (استجابات غير مألوفة للمثيرات السمعية أو البصرية أو اللمسية)، و(د) تأثير هذه الأعراض على الأداء اليومي في مجالات الحياة المختلفة (American Psychiatric Association, 2022, p 55). ويشترط الدليل أن تكون الأعراض موجودة منذ الطفولة المبكرة، وأن لا تفسر باضطراب آخر.

9-2- مقياس ملاحظة تشخيص التوحد (Autism Diagnostic Observation Schedule – ADOS)

طور مقياس ADOS باعتباره أداة معيارية قائمة على المشاهدة المباشرة، حيث يشارك الطفل أو الفرد المشتبه إصابته بأنشطة منظمة مع الأخصائي، بهدف تقييم أنماط التفاعل الاجتماعي، والتواصل، والسلوكيات المقيدة والمتكررة. يضم المقياس عدة وحدات (Modules) يتم اختيارها حسب العمر ومستوى اللغة لدى الطفل، ما يجعله مرنا في التطبيق. الإطار النظري للمقياس يستند إلى النمو النمائي الاجتماعي – اللغوي، حيث يفترض أن اضطراب التوحد يتمظهر في أنماط سلوكية محددة يمكن ملاحظتها بشكل مباشر (Lord et al, 1999, p 138).

9-3- المقابلة التشخيصية للتوحد للأطفال (Autism Diagnostic Interview-Revised – ADI-R)

يعد ADI-R أداة تشخيصية تعتمد على مقابلة منظمة مع والدي الطفل، وتهدف إلى جمع معلومات تفصيلية عن مراحل التطور المبكر، والسلوكيات الاجتماعية، والقدرات اللغوية، وأنماط السلوك المقيدة أو التكرارية. يقوم المقياس على إطار نظرية التطور النمائي – الاجتماعي، حيث تفترض استمرارية الأعراض منذ الطفولة المبكرة حتى الحاضر. يغطي

المقياس ثلاثة مجالات رئيسة: (أ) التواصل، (ب) التفاعل الاجتماعي المتبادل، (ج) السلوك النمطي. (Rutter et al., 2003, p 227)

9-4- مقياس تقييم التوحد الطفولي (Childhood Autism Rating Scale – CARS)

تم تطوير CARS كأداة قائمة على الملاحظة السريرية لتحديد شدة أعراض التوحد. يتضمن المقياس 15 بعدا رئيسيا مثل: التواصل اللفظي وغير اللفظي، التكيف مع التغيير، الاستجابة العاطفية، استخدام الأشياء، والقدرات الحسية – الحركية. ويملأ المقياس من قِبل الأخصائي بناء على المشاهدات المباشرة للطفل والمعلومات المستقاة من المحيطين به. الإطار النظري له يستند إلى النماذج السلوكية – النمائية، حيث يتم تقييم السلوك وفق متصل كمي من الطبيعي إلى غير الطبيعي. (Schopler et al, 1980, p23)

9-5- مقياس الاضطرابات النمائية الشاملة (Pervasive Developmental Disorders Rating Scale – PDDRS)

يستخدم PDDRS لتقييم مجموعة واسعة من السلوكيات المرتبطة بالاضطرابات النمائية الشاملة، بما فيها التوحد. يركز المقياس على ثلاثة أبعاد أساسية: (أ) التفاعل الاجتماعي، (ب) التواصل، (ج) السلوكيات النمطية والمقيدة، ويعتمد المقياس على تقارير الآباء والمعلمين، ما يتيح رؤية أوسع للسلوكيات في بيئات مختلفة. الإطار النظري له يتقاطع مع مفاهيم "الاضطرابات النمائية الشاملة" التي تضم التوحد إلى جانب اضطرابات أخرى متقاربة (Siegel & Milligan, 1995, p. 341).

9-6- مقياس تقييم اضطراب طيف التوحد (Autism Spectrum Rating Scales – ASRS)

يعد ASRS من المقاييس الحديثة التي طورت لتقييم الأعراض المرتبطة بالتوحد عند الأطفال والمراهقين، عبر تقارير الوالدين والمعلمين، يغطي المقياس عدة أبعاد رئيسة تشمل: التواصل، التفاعل الاجتماعي، السلوكيات النمطية، الاستجابات الحسية، والتنظيم الذاتي.

ويعتمد الإطار النظري للمقياس على النماذج التكاملية التي ترى التوحد كاضطراب طيفي متعدد الأبعاد يتداخل مع مجالات معرفية وسلوكية متعددة.

(Goldstein & Naglieri, 2010, p7)

توفر هذه المقاييس معلومات شاملة ومفصلة تساعد في التشخيص وتقييم السلوكيات، وتحمل نقاط قوة مهمة من حيث الدقة النسبية والاعتماد على معايير مرجعية، غير أنها تعاني من قصور ملحوظ يحد من فعاليتها الكاملة، فعلى سبيل المثال، يوفر DSM-5-TR (2022) إطارا معياريا عالميا يسهم في توحيد التشخيص، لكن تم انتقاده لافتقاره إلى المرونة في تفسير الفروق الفردية ولتجاهله التشخيص الفارقي، وهو ما أدى إلى نسب مرتفعة من التشخيص الخاطئ بلغت نحو 13% حسب تقديرات الجمعية الأمريكية للطب النفسي (APA, 2022).

كما أنه يتطلب جمع تاريخ تطوري، ملاحظة معيارية، واستبعاد الأسباب الطبية والنفسية الأخرى، لذا لا يمكن اعتبار ال DSM-5-TR ؛ وينصح باستخدامه ضمن تقييم متعدد الأبعاد (سريري/مقاييس/فحوصات)

أما مقياس ADOS (Lord et al, 1999)، فرغم اعتباره المعيار الذهبي لملاحظة السلوكيات، فإنه محدود لأنه يعتمد بشدة على الأداء اللحظي للفرد أثناء الجلسة، مما قد ينتج تشخيصا غير دقيق في الحالات الحدودية أو عند الأطفال ذوي القدرات المتغيرة، وهو ما أكدت عليه دراسات أظهرت أن نسبة الخطأ قد تصل إلى 10–15% .

(Molloy & Manning-Courtney, 2003)

وبالنسبة لـ ADI-R (Rutter et al, 2003)، ورغم قيمته في جمع معلومات شاملة من الوالدين، إلا أنه متأثر بالذاكرة الاسترجاعية للأهل، ما يزيد احتمالية التحيز ويضعف دقة النتائج.

ويتميز مقياس CARS (Schopler et al, 1980)، بساطته وفعاليته في البيئات السريرية، إلا أنه يفتقر إلى الحساسية الكافية للتشخيص الفارقي مع اضطرابات المشابهة للتوحد مثل التوحد الافتراضي والتوحد البيئي والتأخر الذهني الوظيفي واضطراب فرط الحركة وتشتت الانتباه (ADHD)، مما يرفع نسب التشخيص الخاطئ بشكل ملحوظ.

أما بالنسبة لـ PDDRS (Siegel & Milligan, 1995) ، فإن اعتماده على تقييم واسع للاضطرابات النمائية يجعله أداة عامة تفتقر إلى التخصيص الدقيق للتوحد، وبالتالي تقل موثوقيته في التمييز بين ASD واضطرابات أخرى.

كما أنه يحتاج لفترة زمنية طويلة، ما يجعله مكلفا للتطبيق، ما يقلل من استخدامه وتداوله بين المختصين.

أخيرا، يعتبر مقياس ASRS (Goldstein & Naglieri, 2010) أداة مفيدة للتطبيق في المدارس والبيئات غير السريرية، غير أنه عرضة للتأثر الذاتي بتقارير المربين أو الأهل، ما قد يؤدي إلى نتائج غير متسقة. وعليه، فإن القصور الأبرز في جميع هذه الأدوات يكمن في تجاهلها المنهجي للتشخيص الفارقي، مما يفسر ارتفاع نسب الأخطاء العالمية التي تصل الى 20% وفق تقرير CDC (2020)، الأمر الذي يفرض ضرورة دمج أدوات أكثر تكاملا تشمل التقييمات السببية العصبية–البيولوجية والمؤشرات الحيوية والتشخيص الفارقي، مع التاكيد على ضرورة استمرار التمييز بين أطياف التوحد المختلفة،

وتوصي الأدبيات الحديثة بضرورة اعتماد نهج متعدد الوسائط يجمع بين أدوات الملاحظة السريرية مثل ADOS، والمقابلات المعيارية مع الوالدين مثل ADI-R، إلى جانب مقاييس سلوكية كمية كـ CARS، مع دمج الفحوص الطبية والوراثية والسمية البيئية، وذلك قبل إصدار أي تشخيص نهائي باضطراب طيف التوحد ، كما يشدد على أهمية الانتباه للسياق النفسي والطبي الأوسع الذي قد يسهم في ظهور أنماط سلوكية مشابهة للتوحد، مثل القلق، أو الصدمات النفسية، أو الاضطرابات السمعية واللغوية، أو بعض المتلازمات الوراثية .

ويمثل اعتماد إجراءات متابعة طويلة الأمد وإعادة التقييم الدوري شرطا أساسيا لتفادي تثبيت الطفل في تشخيص خاطئ من جهة، أو إغفال حالات تحتاج إلى تدخل فعلي من جهة أخرى.

10–الطرائق المتبعة في علاج اضطراب طيف التوحد

لكون اضطراب طيف التوحد لا يزال مجهول الأسباب، أدى ذلك الى تعدد الطرائق واختلافها من تخصص الى آخر، ويمكن ايراد أبرزها فيما يلي:

10–1– العلاج بالبروبايوتيك

يعتبر الباحثون في علم الأحياء الدقيقة والبيولوجية الجزيئية أن الأمعاء غير الصحية هي العامل المسبب لاضطراب طيف التوحد (ASD) وADHD، وتظهر الدراسات السريرية أن الأشخاص المصابين بالتوحد غالبا ما يعانون من حالات صحية غير طبيعية في الجهاز

الهضمي مثل متلازمة القولون العصبي. (Zhao, Chen, Li, & Huang, 2024; Wang, Liu, & Zhang, 2025; Li, Sun, & Zhao, 2024)

وأظهرت دراسة منفصلة في عام 2017 في مركز Nisonger التابع لمركز ويكسنر الطبي لجامعة أوهايو أن الأطفال المصابين بالتوحد لديهم كمية قليلة من أنواع البكتيريا الصحية المسماةFaecalibacterium prausnitzii ، والتي ترتبط بجهاز هضمي صحي.

ويقترح الخبراء أن النظام الغذائي قد يخفف من مشكل التوحد، ومن المعروف أن ميكروبات البروبيوتيك لها تأثيرات إيجابية على صحة الجهاز الهضمي والجهاز المناعي لكل من البالغين والأطفال، ولا يستبعد أن تظهر مكملات البروبيوتيك والمنتجات الغذائية تعالج مرض التوحد واضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه.

❖ سلالات البروبيوتيك الموجهة للتوحد

تشير الأبحاث الحديثة إلى أن العلاج بالبروبيوتيك والسينبيوتيك قد أصبح من الاستراتيجيات الواعدة في تحسين أعراض اضطراب طيف التوحد(ASD) ، خاصة فيما يتعلق بالتفاعل الاجتماعي، والوظائف المعرفية، والأعراض المعوية المرتبطة به، وفيما يلي أحدث السلالات المكتشفة، وآلية تأثيرها، والدور الذي تلعبه في تحسين أعراض التوحد، استنادا إلى الدراسات العلمية الحديثة:

- **Lactiplantibacillus plantarum PS128**

أظهرت دراسة حديثة أن هذه السلالة قد تحسن الوظائف المعرفية وتقلل من أعراض التوحد، مما يشير إلى إمكانياتها كعلاج تكميلي.(Lee et al, 2024)

- **Bifidobacterium dentium**

تنتج هذه السلالة حمض الغاما–أمينوبيوتيريك(GABA) ، وهو ناقل عصبي مثبط يلعب دورا في تقليل الالتهابات وتحسين حساسية الأمعاء، مما قد يساهم في تخفيف الأعراض المعوية والسلوكية المرتبطة بالتوحد.(Engevik et al., 2021)

- **Bifidobacterium adolescentis**

تساهم هذه السلالة في إنتاجGABA ، مما قد يساعد في تقليل التوتر والقلق، وتحسين وظائف الأمعاء، ويعتبرها المختصون حلا واعدا في علاج التوحد. (Engevik et al., 2021)

- **Bifidobacterium bifidum E3**

أظهرت الدراسات أن هذه السلالة، عند دمجها معBifidobacterium longum E4 ، تقلل من الالتهابات المعوية عبر تثبيط مسارات NF-κB وMAPK، مما قد يساهم في تحسين أعراض التوحد.(Yue et al, 2023)

10-2- العلاج بالسينبيوتيك (التكامل بين البروبيوتيك والبريبايوتك)

أظهرت الدراسات أن العلاج بالسينبيوتيك، الذي يجمع بين البروبيوتيك والبريبايوتك، يمكن أن يحسن الأعراض السلوكية والمعوية لدى الأطفال المصابين بالتوحد. على سبيل المثال، أظهرت دراسة أن استخدام مزيج من سلالات Bifidobacterium و Lactobacillusمع البريبايوتك FOSأدى إلى تحسين درجات ATEC في مجالات اللغة والتواصل الاجتماعي بعد 60 يوما من العلاج.(Zhang et al., 2023)

وتعزى التأثيرات العلاجية للبروبيوتيك والسينبيوتيك إلى قدرتها على تعديل الميكروبيوم المعوي، مما يؤثر على محور الأمعاء-الدماغ، وتشير الأدلة إلى أن هذه السلالات يمكن أن تؤثر على مستويات الناقلات العصبية مثل GABA والسيروتونين، وتقلل من الالتهابات، وتحسن من حساسية الأمعاء، مما يؤدي إلى تحسين الأعراض المرتبطة بالتوحد.

(Engevik et al., 2021; Yue et al, 2023)

وعلى الرغم من التقدم الملحوظ في استخدام البروبيوتيك والسينبيوتيك كاستراتيجيات علاجية تكملية لاضطراب طيف التوحد، إلا أن هذه العلاجات تواجه عدة قيود علمية وسريرية تحد من فعاليتها.

حيث يقتصر تأثير السلالات المكتشفة على تخفيف بعض الأعراض السلوكية والمعوية، دون معالجة الأعراض الجوهرية للتوحد مثل ضعف التفاعل الاجتماعي والتواصل اللغوي، مما يجعلها أدوات مساعدة وليست علاجات شافية.(Cheng et al., 2024)

إضافة إلى ذلك، فقد طبقت معظم الدراسات البشرية على عينات صغيرة، ولفترات علاج قصيرة، مع ملاحظة تباين في نوعية السلالات المستخدمة، ما يحد من إمكانية تعميم النتائج ويضعف الموثوقية .(Shaaban et al., 2018)

كما أن الاستجابة للعلاج تختلف بشكل كبير بين الأفراد بسبب التباين في التركيب الميكروبي المعوي، ما يفرض ضرورة تخصيص البروتوكولات العلاجية لكل حالة .(Zhang et al., 2023) من جهة أخرى، تفتقر الأدلة الحالية إلى تقييم طويل الأمد لاستدامة الفوائد وسلامة هذه التدخلات، ما يستدعي إجراء دراسات متابعة موسعة وتطوير سلالات ميكروبية محسنة لضمان فعالية أكبر.

ورغم ذلك، يظل العلاج بالبروبيوتيك والسينبيوتيك واعدا، ويمكن ان يصل الباحثون الى حل مشكلة التوحد من أساسه اذا ما اكتشفوا السلالات المناسبة.

10-3- البروتوكولات العلاجية لاضطراب طيف التوحد

يقدم الأطباء مجموعة من البروتوكولات العلاجية الدوائية المساعدة للتخفيف من الأعراض المرافقة لاضطراب طيف التوحد، حيث لا يوجد علاج فعال لجميع الأعراض، وكل الأدوية المستخدمة في علاج أعراض التوحد هي في الأصل علاجات لحالات أخرى مشابهة.

حيث تستخدم المسكنات والمهدئات ومضادات الاكتئاب ومعدلات المزاج وبعض مضادات الذهان، كما يتم استخدام مضادات الفصام في بعض الحالات.

وقد تساعد بعض هذه العلاجات في تحسين سير عملية التعلم، لكنها لا تساهم في تنمية بعض المهارات المفقودة لدى المصابين بالتوحد كالمهارات اللغوية ومهارات التواصل الاجتماعي علاوة على عدم حلها للمشكل.

وفيما يلي أهم الأدوية المستخدمة في حالات التوحد:

10-3-1- مضادات الاكتئاب والمهدئات: (Antidepressants and tranquilizers) وهي أدوية ثلاثية الحلقات (Tricyclic) من حيث التركيب الكيميائي، وتعمل على إزالة أعراض الانسحاب والاكتئاب وعلى تحسين المزاج، يضاف إلى ذلك الأدوية مثبطة خميرة أحادي أمين

الأكسيداز (MAOI) ، وهي تخفف من التنبية الأدرينالييني، وتكون مضادة للهستامين، ومضادة للكولين، كما تعمل هذه الأدوية على محاصرة النورأدرينالين والسيروتونين أو (SHT) وإعادة اختزانهما، وعلى خفض الاضطرابات السلوكية وخفض أعراض الخوف والقلق، وكذلك تعمل مضادات الاكتئاب على تعديل اضطرابات النوم، ويوجد عادة بعض الأعراض الجانبية لهذه الأدوية، وقبل عملية العلاج بمضادات الاكتئاب يجب أن يعرف الطبيب تخطيط القلب، ووظائف الكبد والكلية، بالإضافة إلى مراقبة مستوى الدواء في الدم وبشكل دوري، ومن هذه الأدوية التوفرانيل **Tofranil**، الاسم الكيميائي (Imipramine) وهذا الدواء أكثر شيوعا بوصفه مضادا للاكتئاب ويعطى للطفل بالتدريج، غير أنه لا يصلح للحالات التي تعاني من التوحد مع صرع، لأنه في الجرعات الكبيرة يسبب تغيرا في كهرباء الدماغ، كما لا يعطى لطفل يتناول دواءا مثبطا لخميرة أحادي أمين الأكسيداز (Oxidase inhibitor monoamine) ومن التأثيرات الجانبية لهذا الدواء النعاس، وجفاف الفم والإمساك، وأحيانا نقص في كريات الدم من نوع (Neurophile) مما قد يؤثر على وظائف الكبد، ولا بد من فحص دم الطفل وكبده كل – 4) (6 أشهر، وإذا ظهرت آثار جانبية يوقف الدواء تحت إشراف طبي.

وهناك دواء النوربرامين **Norpramine** وهو مشابه لمفعول دواء التوفرانيل، ويفيد هذا الدواء في التقليل من شرود الذهن، وعادة يعطى هذا الدواء مع دواء آخر مثل التوفرانيل الذي يفيد في علاج حالات التبول اللاإرادي لدى الأطفال (Enuresis) وخاصة التبول في النهار.

ومن العقاقير المستعملة في حالات التوحد عقار البروزاك **Prozac** الاسم الكيميائي **Fluoxetine**، وكذلك عقار الأنافرانيل **Anafranil**، الاسم الكيميائي **Clomipramine**، ويستخدم البروزاك في علاج حالات الاكتئاب لدى البالغين والمراهقين، وله مضاعفات

سيئة إذا استخدم بجرعات كبيرة، أو إذا أخذ مع دواء آخر، ومن العقاقير المستعملة في حالات التوحد عقار الديزيريل **desyrel** ، الاسم الكيميائي **Trazdone**.

وقد ثبت فاعلية هذه الأدوية في التخفيف من الأعراض المصاحبة لاضطراب طيف التوحد نظرا للتشابه بين أعراض التوحد وأعراض الفصام، لكن لا تعالج الاطراب بحد ذاته.

10-3-2- مضادات الذهان: وتستخدم في حالة اخفاق العقاقير الأخرى في تحسين سلوك الطفل المصاب بالتوحد، أو عند الهياج الشديد وللسيطرة على السلوكيات العدوانية وإيذاء الذات، ولها أعراض جانبية كالحركات اللاإرادية مع عسر الحركة، أي ضعف الحركة الإرادية لدى الطفل (Dyskinesia) أو خللها، وهذه الحركات اللاإرادية تظهر لدى الطفل بعد ثلاثة أشهر من العلاج، وقد تؤدي مضادات الذهان (الجرعات الكبيرة) إلى لازمات حركية نمطية وقد لوحظ أن نسبة نحو (75 – 80%) من حالات التوحد لدى الأطفال لا تظهر لديهم أعراض جانبية حركية.

كما يتم وصف دواء مثل (Cogentin) الاسم الكيميائي لهذا الدواء (Benztropine)، أو وصف دواء (Benadryl) وهو أحد الأدوية المضادة للحساسية من أجل منع الأعراض الحركية والسلوك النمطي الناتج عن العلاج بمضادات الذهان وبعد ذلك يسحب الدواء تدريجيا.

ومن العقاقير المضادة للذهان التي توصف لبعض حالات التوحد دواء**Haldol** ، الاسم الكيميائي لهذا الدواء (Haloperidol) لخفض بلازما بيتا (Plasma beta) وكذلك دواء (Mellaril) الاسم الكيميائي (Thioridazine)، وهذا الدواء هو مثبط للجهاز العصبي (Neuroleptic) يستخدم في علاج حالات التوحد وفرط الحركة، وعادة يعطى بعد تجريب عدة أدوية مثل التوفرانيل، والأنفرانيل، والريتالين... في حال لم تؤدي هذه الأدوية الغرض المطلوب.

وتحتاج هذه العلاجات الى العطل الدورية الدوائية كل (4 – 6) أشهر، ويستفاد منها في الحالات التي تتطلب زيادة وعي الطفل اجتماعيا والتقليل من السلوك الانعزالي.

أما عقار الميليريل (Mellaril) فهو يعتبر من الأدوية الشائعة في علاج حالات التوحد، ويستخدم عندما يعاني الطفل سلوكات شاذة، أو هيجانا مفاجئا يصحبه عراك مع الآخرين، حيث يصعب على الطفل السيطرة على سلوكياته.

كما يتم صرف دواء الستيلازين(**Stelazine**) ، الاسم الكيميائي(**Trifluoperazine**) باعتباره مضادا للذهان ويفيد في علاج حالات التوحد.

10-3-3- الأدوية المضادة للصرع وللتشنجات (Anti - Epilepsy and anticonvulsant):

وتستعمل في حالات التوحد أدوية الصرع التي لا تحتاج لعلاج طويل الأمد وليس لها أعراض جانبية شديدة، مثل:

دواء (**Tegretol**) الاسم الكيميائي (**Carbamazepine**) عيار (100-200 ملغ)، ويستخدم مضادا للاختلاجات ولحالات الصرع من أجل علاج النوبات الصرعية**Epilepsy seizures** ، وهذا الدواء يسيطر على النوبات العدوانية والغضب في حالات التوحد.

ومن الأدوية المضادة للصرع المستخدمة في حالات التوحد الديباكين **Depakote** ودواء التركسان **Trexan**، **وعقار Buspar** المضاد للقلق ونوبات الهلع واضطرابات النوم.

خلاصة الفصل

يتضح من مجمل الأدبيات أن الفجوة المعرفية الجوهرية في مجال دراسة اضطراب طيف التوحد تتمحور حول قصور الفهم المتكامل لآلياته المرضية وسببه الرئيسي ، مما ينعكس سلبا على دقة التشخيص وفعالية التدخلات.

كما تمثل الطبيعة المعقدة والمتغايرة سريريا للتوحد، وتشابه مظاهره مع اضطرابات أخرى كالتوحد الكاذب، التوحد الافتراضي، والإعاقة الذهنية الوظيفية، تحديا يزيد من الحاجة إلى اعتماد تشخيص فارقي دقيق، يراعي التنوع في شدة الأعراض والأطياف والمسببات.

ومن الملاحظ أن الحدود الفاصلة بين الأنماط الفرعية للتوحد لا تزال غير واضحة، سواء كانت ناجمة عن عوامل جينية أو بيئية، وهو ما يعرقل بناء برامج وقاية وتأهيل وعلاج ذات فعالية مثبتة.

تتطلب مواجهة هذه التحديات اعتماد مقاربة علمية بينية (interdisciplinary approach) تنفتح على مختلف التخصصات بهدف بناء نموذج تفسيري تكاملي (integrative explanatory model) يكشف الفجوات المعرفية المتبقية في البنية النظرية لبحوث التوحد.

ولا يكتسي تعزيز الفهم باضطراب طيف التوحد أهمية علمية فحسب، بل يتسم بجدوى اجتماعية وأخلاقية بالغة، نظرا لخطورة انتشار الاضطراب عالميا وتبعاته على جودة حياة الأطفال المصابين وأسرهم، ومن شأن ردم هذه الفجوة العلمية أن يفتح المجال لتطوير استراتيجيات تشخيصية وعلاجية دقيقة، وإرساء حلول وقائية أكثر جذرية، بما يسهم في التخفيف من الأعباء الفردية والمجتمعية المرتبطة بهذا الاضطراب العصبي النمائي المعقد.

الفصل الثالث: البكتيريا الإشريكية القولونية (E. coli)

تمهيد

1- البكتيريا الاشريكية القولونية (E. coli)

1-1- البكتيريا المعوية

1-2- تعريف البكتيريا الاشريكية القولونية واهميتها

1-3- لمحة تاريخية

1-4- أصناف البكتيريا الاشريكية القولونية

1-5- خصائص البكتيريا الإشريكية القولونية (Escherichia coli)

1-6- مصادر البكتيريا الإشريكية القولونية في البيئة

1-7- علاقة البكتيريا المعوية بإضطراب طيف التوحد

1-8- الوقاية من العدوى والاحتياطات الصحية للحامل والمرضعة

1-9- الطرق العلاجية

2- العاثية الاشريكية القولونية Escherichia phage 121Q

2-1- تعريف العاثيات البكتيرية (Bacteriophages)

2-2- تعريف العاثية الاشريكية القولونية Escherichia phage 121Q

2-3- الخصائص والوظيفة

2-4- التطبيقات

2-5- سلالات البكتيريا الاشريكية القولونية الناشطة مع العاثيةEscherichia phage 121Q

2-6- العاثيات التي تصيب E. coli

خلاصة الفصل

تمهيد

تعرف البكتيريا الإشريكية القولونية (E. coli) بأنها واحدة من أكثر الكائنات الحية الدقيقة دراسة وانتشارا، تعيش هذه البكتيريا بشكل طبيعي في الأمعاء البشرية والحيوانية، وتلعب دورا مهما في عمليات الهضم والاستقلاب.

ومع ذلك، فإن بعض سلالات البكتيريا الإشريكية القولونية قادرة على التسبب في أمراض خطيرة عند خروجها من القولون، بما في ذلك التهابات المسالك البولية خصوصا لدى الحوامل، حيث تشكل هذه الالتهابات خطرا خاصا على النساء الحوامل ففي حال عدم علاجها قد تنتقل العدوى البكتيرية إلى مجرى الدم، مما يؤدي إلى تسمم الجنين وحتى الوفاة في الحالات الحرجة.

وغالبا يضطر الأطباء إلى وصف المضادات الموجهة للقضاء على البكتيريا الاشريكية القولونية، واحيانا يتم وصف المضادات الحيوية واسعة الطيف للسيطرة على هذه الالتهابات وعلاجها، وهذا ما يعرض الجنين أو الرضيع للتأثيرات الجانبية لاستخدام المضادات الحيوية، حيث تؤثر على التوازن البكتيري الطبيعي لديهم وتقضي كذلك على السلالات النافعة وهي في حالة ضعف وقلة عدد.

هذا الاختلال في التوازن البكتيري لدى الجنين أو الرضيع قد يؤدي إلى مشاكل صحية، مثل اضطرابات الجهاز الهضمي، مشاكل المناعة، زيادة خطر الإصابة بأمراض والاضطرابات النمائية كالتوحد والاعاقات الوظيفية...

سنقدم في هذا الفصل الجوانب الرئيسية للبكتيريا الإشريكية القولونية من حيث الخصائص العامة، الأنواع، الخصائص، الدور الفسيولوجي، القضايا البيئية والصحية المرتبطة بها وعلاقتها بمدى انتشار اضطراب طيف التوحد.

1- البكتيريا الاشريكية القولونية (E. coli)

1-1- البكتيريا المعوية

هي مجتمع معقد من الكائنات الحية الدقيقة التي تعيش في الجهاز الهضمي للإنسان، وتلعب دورا أساسيا في العديد من العمليات الفسيولوجية، بما في ذلك الهضم، تنظيم المناعة، تخليق الفيتامينات والعناصر الغذائية الأساسية...كما تساهم ميكروبات الأمعاء في تخمير الألياف غير القابلة للهضم، مما يؤدي إلى إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة مثل الزبدات، والتي تغذي خلايا القولون. (Sekirov et al., 2010)

كما تشارك في تطوير الجهاز المناعي، وحماية الجسم من مسببات الأمراض الضارة من خلال التنافس على المساحة والعناصر الغذائية، وإنتاج مركبات مضادة للميكروبات (Cummings & Macfarlane, 1997) ، والمساهمة في الحفاظ على سلامة حاجز الأمعاء، ومنع دخول الكائنات الحية الدقيقة الضارة والسموم إلى مجرى الدم.

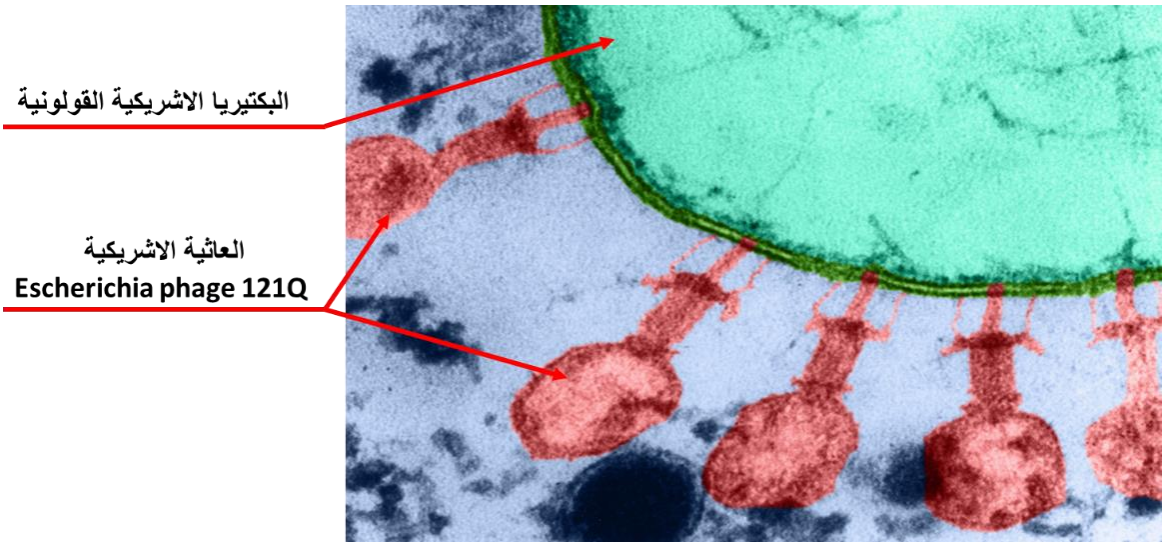
(Hooper et al, 2001)

وتنتمي الإشريكية القولونية إلى عائلة البكتيريا المعوية، وهي سلالات متعددة المهام الحيوية توجد في بيئات مختلفة، بما في ذلك الجهاز الهضمي للإنسان والحيوانات ذوات الدم الحار.

1-2- تعريف البكتيريا الاشريكية القولونية واهميتها

1-2-1- تعريفها

هي بكتيريا سالبة الغرام لاهوائية اختيارية، ما يعني أنها تستطيع البقاء على قيد الحياة سواء في وجود الاكسجين أو عدمه، وتتميز سلالاتها بقدرات استقلابية متنوعة، ما يسمح لهم بالاستفادة من مجموعة واسعة من العناصر الغذائية. (أنظر الشكل1: الذي يمثل صورة مأخوذة من المجهر الالكتروني النافذ للبكتيريا الاشريكية القولونية وعاثيتها الاشريكية أثناء نشاطهما الجيني)



شكل (01): صورة مأخوذة من المجهز الالكتروني النافذ للبكتيريا الاشريكية القولونية وعاثياتها الاشريكية أثناء نشاطهما الجيني

1-2-2- أهميتها

1- أهمية البكتيريا الاشريكية القولونية في جسم الإنسان

تتمتع البكتيريا الاشريكية القولونية في جسم الانسان بأهمية بالغة، حيث تشارك السلالات غير الممرضة منها في عملية التمثيل الغذائي، بما في ذلك هضم اللاكتوز والسكريات الأخرى، وإنتاج الفيتامينات الضرورية مثل فيتامين ك. (Madigan et al., 2015) ، كما تساعد هذه البكتيريا في الحفاظ على التوازن المعوي عن طريق منع النمو المفرط للبكتيريا الضارة من خلال الاستبعاد التنافسي. (Kaper et al. ,2004)

2- أهمية نشاطها الجيني والأنزيمي

تشتهر الإشريكية القولونية بمرونتها الجينية الكبيرة، وتمتلك القدرة على نقل الجينات أفقيا، مما يساهم في قدرتها على التكيف.(Ochman et al, 2000)

ومن نشاطاتها الجوهرية بشكل خاص هي قدرتها على إنتاج إنزيمات أساسية عند امتزازها بعاثيته الاشريكية، مثل أنزيم هيليكاز الحمض النووي، حيث أن إنزيمات الهيليكاز مسؤولة عن فك سلاسل الحمض النووي أثناء التضاعف، مما يسمح بالانتقال الجيني السليم وتخليق البروتين . (Hingorani & O'Donnell, 2000)

هذه الأهمية جعلت سلالاتها الأكثر تفضيلا لدى الباحثين، وبالأخص في سياق التكنولوجيا الحيوية، حيث تعمل كمضيف لإنتاج البروتينات المعاد تركيبها.(Bachmann, 1972)

3- الأهمية المناعية للإشريكية القولونية

إضافة إلى أدوارها الأيضية، تلعب الإشريكية القولونية دورا مهما في تنظيم المناعة، حيث تحفز بعض السلالات المتعايشة الجهاز المناعي، مما يساعد في الحفاظ على التوازن بين الاستجابات المؤيدة للالتهابات والمضادة للالتهابات (Sekirov et al, 2010)، وكمثال على ذلك أثبتت الدراسات أن1917 E. coli Nissle وهي أحد سلالات البكتيرية الاشريكية القولونية المفيدة تعمل على منع استعمار مسببات الأمراض وتقلل الالتهاب لدى مرضى التهاب الأمعاء. (Grozdanov et al,2004)

ومما سبق يمكن القول أن ميكروبات الأمعاء، وخاصة الإشريكية القولونية، ضرورية لصحة الإنسان، لمساهمتها الفعالة في العمليات الحيوية مثل الهضم والاستقلاب، تنظيم المناعة والحفاظ على الاستقرار الجيني، وتعتبر قدرة الإشريكية القولونية على إنتاج إنزيمات مثل الهيليكاز سببا اضافيا يدفعنا للتركيز على أهميتها الوظيفية في جسم الانسان.

لذا فإن فهم نشاط هذه البكتيريا يعد أمرا بالغ الأهمية للتقدم في مجال فهم آليات حدوث الاضطرابات والامراض العصبية والنفسية وعلى رأسها التوحد.

3-1- لمحة تاريخية

يعود اكتشاف الإشريكية القولونية (E. coli) إلى عام 1885 أواخر القرن التاسع عشر عندما قام طبيب الأطفال الألماني ثيودور إيشريش بعزل البكتيريا لأول مرة من محتويات أمعاء الأطفال الأصحاء، أطلق إيشريش في البداية على الكائن الحي اسم Bacterium coli commune، معترفا به كجزء من البكتيريا المعوية الطبيعية، قبل أن يتم تسميته لاحقا تكريما له باسمEscherichia coli (Neidhardt et al, 1996)

ومنذ ذلك الحين، أصبحت الإشريكية القولونية واحدة من أكثر الكائنات الحية الدقيقة التي تمت دراستها بسبب انتشارها على نطاق واسع وخصائصها الوراثية المتنوعة.

حدد إيشريش النشاط الأولى للبكتيرية الإشريكية القولونية باعتبارها ساكنا شائعا في القناة المعوية بدورها في هضم الطعام وإنتاج بعض الفيتامينات مثل فيتامين K وبعض فيتامينات B (Madigan et al, 2015) كما أدرك أهميتها في الحفاظ على التوازن الصحي لميكروبات الأمعاء وعلاقتها بالصحة والمرض.(Escherich, 1985) وحفز هذا الاكتشاف الأساسي عقودا من البحث في دور البكتيريا في كل من الصحة والمرض.

وفي منتصف القرن العشرين، برزت الإشريكية القولونية Escherichia coli كأحد الكائنات النموذجية المحورية في أبحاث علم الوراثة وعلم وظائف الأعضاء الميكروبية، خاصة سلالة K-12 التي تم عزلها عام 1922، وقد أصبحت هذه السلالة نموذجا مثاليا بفضل قابليتها للتكيف مع البيئات المختبرية وطبيعتها غير الممرضة (Browning et al, 2023).

كما أدت عقود من العمل المختبري إلى تغيرات جينية تراكمية جعلتها أكثر تميزا عن أسلافها الأصلية مثل WG1 ، مما زاد من ملاءمتها للدراسات الجزيئية (Browning et al, 2023). ولا تزال سلالة K-12، حتى في نسخها المطورة، أساسا لدراسة العمليات الحيوية الجوهرية كاستنساخ الحمض النووي، النسخ، والترجمة، نظرا لسهولة التلاعب بجينومها وسرعة نموها تحت ظروف مضبوطة. (Jensen, 2025)

كما أن توظيفها في السنوات الأخيرة ضمن دراسات متعددة الأوميكس ساهم في فهم أعمق للعلاقة بين البنية الجينية والأنماط الظاهرية، مما يعزز مكانتها كأداة مركزية في علم الأحياء الدقيقة والجزيئية. (Feist et al., 2009; Monk et al., 2016)

1-4- أصناف البكتيريا الاشريكية القولونية

وتنقسم الى صنفين رئيسيين

1-4-1- السلالات الممرضة

رغم أن معظم سلالات البكتيريا الإشريكية القولونية غير ضارة أو حتى مفيدة، اكتسبت بعض السلالات سمعة سيئة بسبب التسبب في أمراض خطيرة منقولة عن طريق الغذاء.

فيما يلي نذكر أشهر السلالات الاشريكية القولونية الممرضة:

1-4-1-1- الإشريكية القولونية المنتجة لذيفان الشيغا

تعد الإشريكية القولونية المنتجة لذيفان الشيغا (STEC) مصدرا رئيسيا للتسمم الغذائي، حيث يرتبط ذيفانها بتلف الأنسجة في الأمعاء، ويمكن لهذه السلالة أن تنمو في درجات حرارة تتراوح بين 7 و50 درجة مئوية، مع أفضلية 37 درجة مئوية، وتتحمل ظروفا قاسية مثل الأغذية الحمضية وذات النشاط المائي المنخفض.

ويعتبر النمط المصلي **O157 :H7** الأكثر شيوعا رغم وجود أنماط أخرى مسببة للأمراض، ويتم القضاء على هذه البكتيريا الضارة عن طريق طهي الأغذية بدرجة حرارة تتجاوز °70 .

وتنتج هذه السلالة المسببة للأمراض سموم شيجا، والتي يمكن أن تؤدي إلى مضاعفات خطيرة، بما في ذلك متلازمة انحلال الدم اليوريمية (HUS)

(World Health Organization, 2023)

1-4-1-2- الإشريكية القولونية الممرضة المعوية (EPEC)

تسبب EPEC إسهالا حادا، خاصة عند الأطفال في الدول النامية، من خلال التأثير على خلايا الأمعاء الدقيقة، مما يؤدي إلى تلفها وتدمير الحواجز المعوية (Kaper et al, 2004)

1-4-1-3- الإشريكية القولونية الغازية المعوية (Enteroinvasive E. coli – EIEC)

تشترك EIEC مع سلالة شيغيلة في القدرة على غزو خلايا الغشاء المعوي، ما يؤدي إلى إسهال دموي وغالبا أعراض مشابهة للدوسنتاريا، حيث يعتبر هذا النوع من أقوى المسببات الغشائية أو النزيفية في الجهاز الهضمي. (Springer et al, 2025)

بالإضافة إلى ذلك، تميزت بعض مستحضرات EIEC الغالبة بإنتاج أغشية حيوية معقدة تكثف من قدرتها على البقاء والتسبب في عدوى مستمرة. (Springer et al, 2025)

1-4-1-4- الإشريكية القولونية النزفية المعوية (Enterohemorrhagic E. coli – EHEC)

تعد EHEC، خاصة فيما يعرف بسلالة O157:H7، من مسببات الأمراض الحيوانية والإنسانية، إذ تقاوم الجهاز الهضمي مستنقلات الحليب واللحوم وتنتج سموم الشيغا (Shiga toxins) التي تتسبب في إسهال دموي والتهابات القولون النزفية، وقد تتطور إلى متلازمة

الهيموليتيك يوريميك (HUS)، وهي حالة تهدد الحياة خصوصا لدى الأطفال فوق سن 5 سنوات. (NCBI StatPearls, 2025; Bahgat et al, 2024)

1-4-1-5- الإشريكية القولونية الملتصقة المنتشرة (Enteroaggregative E. coli – EAEC)

تتسم EAEC بتكوين أنماط لاصقة مجدولة على خلايا الغشاء المعوي، مما يكون أغشية حيوية متماسكة تعزز التوطن الجرثومي، وقد أصبحت هذه السلالة أحد أبرز مسببات الإسهال المزمن، وخصوصا بين الأطفال والمصابين بنقص المناعة، اذ يؤدي الالتصاق المتكرر إلى التهابات مزمنة وتشوهات في الأداء المعوي.

(Izquierdo-Vega et al,2023)

كما أن هناك العديد من السلالات من الإشريكية القولونية المسببة للأمراض البولية (UPEC) التي تم تحديدها وثبتت دورها في تسبب التهابات المسالك البولية ومن أشهرها:

- **E. coli O1:K1:H7:** هذه السلالة تعتبر واحدة من أهم السلالات المسببة لعدوى المثانة والتهابات الكلى، وهي معروفة بقدرتها على الالتصاق بخلايا المثانة بشكل فعال.
- **E. coli O2:K1:H4:** هذه السلالة ترتبط بشكل خاص بالتهابات المثانة والتهابات الكلى عند الأطفال والرضع.
- **E. coli O6:K15:H31:** تعتبر هذه السلالة من أهم السلالات المسببة لالتهابات المثانة والتهابات الكلى عند البالغين وكبار السن.
- **E. coli O25:K1:H4:** تعتبر هذه السلالة من أشهر السلالات المسببة لعدوى المثانة والتهابات الكلى، وهي ترتبط بشكل خاص بالتهابات الحادة في المسالك البولية.
- **E. coli O75:K5:H:** هذه السلالة ترتبط بشكل خاص بالتهابات المثانة عند الأطفال.

وأدى اكتشاف هذه السلالات المسببة للأمراض إلى تحسينات كبيرة في سلامة الغذاء ومراقبة الصحة العامة، كما أدى إلى زيادة اللجوء الى استعمال المضادات الحيوية الموجهة لقتل البكتيريا الاشريكية القولونية.(Tarr et al, 2005).

1-4-2- السلالات غير الممرضة والمفيدة

1-4-2-1- الإشريكية القولونية Nissle 1917

تستخدم هذه السلالة كعنصر بروبيوتيك لقدرتها على تثبيط النمو البكتيري الضار في الأمعاء، وهي مفيدة في علاج الأمراض المعوية مثل التهاب القولون.(Grozdanov et al, 2004)

1- خصائصها الرئيسية

- غير ممرضة وخالية من الجينات المسببة للإسهال أو السموم.
- قادرة على التنافس مع البكتيريا الممرضة في الأمعاء عبر:
- إفراز مركبات مضادة للميكروبات.(microcins)
- الالتصاق بالمخاط المعوي ومنع استعمار البكتيريا الضارة.
- تنشيط الاستجابة المناعية الفطرية والمكتسبة.

2- الاستخدامات الطبية الحديثة

- **الوقاية والعلاج من التهاب القولون التقرحي** :أظهرت عدة دراسات أن فعالية *E. coli* Nissle 1917 تضاهي بعض الأدوية مثل الـ **Mesalazine** في الحفاظ على فترة الهدوء المرضي.(Sonnenborn & Schulze, 2009; Scaldaferri et al, 2021)
- الوقاية من التهابات الأمعاء الناتجة عن مسببات الإسهال مثل *Salmonella* و*Shigella*.
- **تعزيز المناعة المعوية** وتقليل الالتهابات المزمنة.
- **أبحاث حديثة** :يتم استغلالها كـ **ناقل علاجي (therapeutic vector)** عبر تعديلها وراثيا لإنتاج بروتينات علاجية في القناة الهضمية، مع تطبيقات واعدة في أمراض الأمعاء الالتهابية وحتى في **العلاج المناعي للسرطان** (Plaza-Díaz et al., 2019; Sassone-Corsi & Raffatellu, 2022).

1-4-2-2- الإشريكية القولونية K-12

تعد الإشريكية القولونية K-12 من أهم الكائنات النموذجية في علم الأحياء الدقيقة والجزيئية، حيث استخدمت على نطاق واسع في الأبحاث الأساسية والتطبيقية بفضل طبيعتها غير الممرضة وقابليتها العالية للتلاعب الوراثي. ورغم اعتمادها مرجعا في الدراسات الجينومية والوظيفية، فقد بينت الأبحاث الحديثة أن السلالات المخبرية الحالية من K-12 تحمل اختلافات

تراكمية عن أسلافها البرية نتيجة التكيف طويل الأمد مع البيئات المختبرية، مما قد يحد من تعميم بعض النتائج. (Browning et al, 2023)

كما تشكل K-12 أساسا لتطوير قواعد معرفية جينومية وأيضية، وتستخدم بكثافة في تطبيقات البيولوجيا التركيبية والهندسة الوراثية والصناعات الحيوية، مع ضرورة الوعي بالخلفية التطورية لهذه السلالة عند تفسير النتائج التجريبية. (Monk et al, 2017)

1- الخصائص الرئيسية

- **غير ممرضة:** K-12 لا تحمل الجينات المسؤولة عن السموم أو العوامل الممرضة.
- **سهلة الزراعة والتربية:** تتكاثر بسرعة في ظروف مخبرية مضبوطة.
- **قابلة للتلاعب الجيني:** وهذا جعلها النموذج الأكثر استخداما في الهندسة الوراثية.
- **فقدان عناصر وراثية متنقلة:** مثل العاثية (lambda phage) λ وبعض البلازميدات، مما ساعد على استقرارها في البيئة المخبرية.

2- الأهمية العلمية

تمثل سلالة K-12 العمود الفقري لعلم الأحياء الجزيئية، حيث استخدمت لفهم العمليات الأساسية مثل:

- تضاعف الحمض النووي (DNA replication)
- النسخ (Transcription)
- الترجمة (Translation)
- مثلت الأساس في تطوير الهندسة الوراثية والبيوتكنولوجيا (مثل إنتاج الإنسولين البشري المؤتلف عام 1978).

وما تزال حتى اليوم من أكثر الكائنات المدروسة، إذ وثق جينومها بالكامل واستخدم كمرجع في دراسات الأنظمة متعددة الأوميكس (multi-omics).

ورغم أن *E. coli* K-12 تعد السلالة المرجعية الأهم في علم الأحياء الدقيقة والجزيئية، إلا أنها لا تستخدم علاجيا، على عكس سلالة Nissle 1917. ويعود ذلك إلى فقدان K-12 خلال عقود

من الاستزراع المختبري لعدد من الجينات والعوامل المسؤولة عن التكيف المعوي والاستقرار داخل المضيف البشري، ويتطلب اعتمادها كعلاج ضرورة اثبات السلامة السريرية.

1-4-2-3- سلالة E. coli BL21

تعد *E. coli* BL21 ونسختها المشتقة BL21(DE3) العمود الفقري لصناعة البروتين المؤتلف في المختبرات والصناعات الحيوية؛ ذلك لأنها تجمع بين سرعة النمو، قابلية التعبير العالية عن الجينات المؤتلفة عبر نظام T7 ، وانخفاض نشاط البروتياز الخلوي الذي يقلل من تحلل البروتين المنتج، مما يجعلها خيارا مفضلا لإنتاج البروتينات البسيطة والمعقدة على حد سواء، بما في ذلك بروتينات للتطبيقات الدوائية واللقاحات.

وقد تطورت في السنوات الأخيرة استراتيجيات وراثية وتجريبية لتحسين تحمل BL21 لإجهاد التعبير الجيني مثل الطفرات المؤثرة على RNase E أو مشتقات مطورة مثل BL21Star أو Evo21 لرفع الانتاج وتحسين طي البروتينات صعبة التعبير

(Heyde & Nørholm, 2021; recent review on recombinant production, 2024)

1-4-2-4- سلالة E. coli B

تعد سلالة Escherichia coli B من أقدم السلالات المرجعية التي استخدمت في البحوث الميكروبيولوجية منذ بدايات القرن العشرين، وقد تم تفضيلها على سلالات أخرى مثل K-12 في بعض التطبيقات بسبب بنيتها الجينية البسيطة وانخفاض محتوى العناصر الوراثية المتنقلة، ما جعلها أكثر استقرارا في البيئات المختبرية .(Studier & Moffatt, 1986) ومن هذه السلالة اشتقت سلالة BL21، التي أصبحت حجر الأساس لإنتاج البروتينات المؤتلفة في الأبحاث والصناعات الحيوية. وتمتاز BL21 ، مقارنة بأصلها B ، بغياب العديد من البروتيازات السيتوبلازمية) مثل Lon و OmpT، الأمر الذي يحمي البروتينات المنتجة من التحلل ويجعلها مناسبة بشكل استثنائي للإنتاج واسع النطاق للبروتينات المؤتلفة واللقاحات والعلاجات البروتينية .(Rosano & Ceccarelli, 2014; Heyde & Nørholm, 2021)

وبذلك يمكن النظر إلى سلالة B بوصفها السلف التجريبي الذي أرسى الأساس لنجاح BL21 كسلالة هندسية وظيفية في علم الأحياء الجزيئي والصناعة الدوائية.

1-4-2-5- سلالة E. Coli HS

هي جزء من ميكروبات الأمعاء المتعايشة وتلعب دورا في الحفاظ على بيئة ميكروبية متوازنة، كما تتنافس مع مسببات الأمراض، اذ تعمل على منع نمو البكتيريا الضارة من خلال التنافس معها على العناصر الغذائية والمساحة في الأمعاء.

كما لها دور في عملية تخمير الألياف الغذائية وتحويلها إلى أحماض دهنية قصيرة السلسلة، وهي بذلك سلالة مهمة تساهم في الحفاظ على صحة الأمعاء وتدعم استقلاب الطاقة.

1-4-2-6- سلالة Escherichia coli CEC15

تعتبر سلالة CEC15 من السلالات المتعايشة المشتقة من الأمعاء البشرية. أظهرت هذه السلالة قدرة على تعزيز الحاجز المخاطي المعوي والحد من الالتهاب، خاصة في النماذج الحيوانية التي عولجت بمركبات كيميائية مثل 5-فلوروبوراسيل. كما برهنت على خصائص بروبيوتيكية محتملة بفضل دورها في التخفيف من الاضطرابات الالتهابية ودعم توازن الميكروبيوم. (Martins et al, 2023)

1-4-2-7- سلالات Escherichia coli المعزولة من معهد هلمهولتز (HZI isolates)

قام باحثون في مركز HZI isolates لبحوث العدوى بعزل عدة سلالات غير ممرضة من E. coli، أظهرت قدرة على منافسة البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية داخل الأمعاء. تعمل هذه السلالات عبر التنافس على العناصر الغذائية والارتباط بمواقع الالتصاق المعوية، مما يمنع استيطان الميكروبات المقاومة ويعيد التوازن الميكروبي.

تشير النتائج الحديثة إلى إمكانية استخدامها في استراتيجيات علاجية مستقبلية لمكافحة العدوى المقاومة للأدوية. (Hennequin et al, 2025)

تجدر الاشارة الى ان الغرض من دراسة هذه السلالات هو فحص إمكانيتها في منافسة وإقصاء السلالات المقاومة لعدة مضادات حيوية (MDR) داخل الجهاز الهضمي، وذلك عبر ما يعرف بـ "التنافس الغذائي" الذي يمنع استيطان هذه السلالات المقاومة ويعزز التوازن الميكروبي.(Wende et al, 2025) .

1-4-2-8- سلالة Escherichia coli 5C

سلالة E. coli 5C سجلت مؤخرا كمرشح بارز للبروبيوتيك من الجيل الجديد. تفتقر هذه السلالة إلى جينات الضراوة وعناصر البلازميد، وتتميز بحساسيتها العالية للمضادات الحيوية، ما يجعلها آمنة للاستخدام. علاوة على ذلك، تساهم في تعزيز الاستجابات المناعية التنظيمية (مثل تحفيز إنتاج IL-10) وتنتج حمض الأسيتيك بكميات كبيرة، مما يدعم استقرار بيئة الأمعاء ويقلل من فرط نمو الميكروبات الضارة. (Ivanova et al, 2025)

1-5- خصائص البكتيريا الإشريكية القولونية(*Escherichia coli*)

تتمتع البكتيريا الإشريكية القولونية(E. Coli) بعدة خصائص، أبرزها :

- **سلبية الجرام:** تصنف الإشريكية القولونية على أنها بكتيريا سلبية الجرام بسبب طبقة الببتيدوجليكان الرقيقة المحصورة بين الغشاء الخارجي والغشاء السيتوبلازمي.
- **عصوية:** حيث تظهر تحت الفحص المجهري على شكل عصية.
- **لاهوائية اختيارية:** يمكن للإشريكية القولونية أن تنمو في كل من الظروف الهوائية (الغنية بالأكسجين) واللاهوائية (في غياب الأكسجين انخفاضه)، حيث تقوم بالتنفس الهوائي إذا كان الأكسجين متاحا، وتتحول إلى التخمير في الظروف اللاهوائية.
- **متحركة:** تمتلك العديد من سلالات الإشريكية القولونية أسواطا، مما يمكنها من الحركة في البيئات السائلة، حيث تسمح الحركة للبكتيريا بإيجاد ظروف أكثر ملاءمة للنمو والبقاء.
- **غيرية التغذية اختيارية:** تعتبر الإشريكية القولونية كائنات غيرية التغذية، وهذا يعني أنها تحتاج إلى مركبات عضوية كمصدر للكربون، ويمكنها استخدام مجموعة واسعة من الركائز العضوية للحصول على الطاقة والنمو.
- **تعيش في الامعاء:** تعد الإشريكية القولونية من السكان الطبيعيين للأمعاء البشرية والحيوانات ذوات الدم الحار، وهي تساهم في تخليق بعض الفيتامينات والاحماض الأمينية والنواقل العصبية وتتنافس مع البكتيريا الضارة على المغذيات والمساحة
- **التنوع الجيني:** تتميز الإشريكية القولونية بتنوع جيني كبير، مما يسمح لها بالتكيف مع بيئات مختلفة واكتساب سمات جديدة من خلال النقل الجيني الأفقي، يساهم هذا التنوع في انتشارها وتكيفها.

- **السلالات المسببة للأمراض:** في حين أن معظم سلالات الإشريكية القولونية غير ضارة ومفيدة جدا للتوازن البكتيري في الأمعاء، إلا أن بعض السلالات الاشريكية القولونية تسبب أمراضا مثل الإسهال (بما في ذلك إسهال المسافرين والأمراض المنقولة بالغذاء)، كما قد تسبب الالتهابات في أجزاء مختلفة من الجسم، حيث تمتلك بعض السلالات الاشريكية القولونية المسببة للأمراض عوامل ضراوة محددة مثل السموم وجزيئات الالتصاق.
- ويساعد فهم هذه الخصائص في فهم الأدوار المفيدة والضارة التي تلعبها البكتيريا الإشريكية القولونية في الأنظمة البيولوجية، من الوظائف الحيوية الى التعايش وصولا الى المرض.

(Madigan et al, 2023 ; Zhang et al, 2024)

وكخلاصة لما سبق تتميز E. coli بكونها عصوية الشكل، سالبة غرام، لاهوائية اختيارية، وغالبا ما تكون متحركة بأسواط منتشرة. (peritrichous flagella)

كما تعد كائنا غيري التغذية قادرا على استغلال طيف واسع من الركائز العضوية، وتعيش كجزء من الفلورا المعوية للثدييات حيث تساهم في عمليات كالتنافس مع الممرضات، تخليق بعض الفيتامينات، ودعم توازن النسيج الميكروبيوي.

كما تتميز بتنوع جيني كبير، والذي يسهِم في اكتساب صفات جديدة عبر الانتقال الجيني الأفقي (horizontal gene transfer)، مما يفسر تباين الأنماط البنيوية بين سلالات حميدة وسلالات ممرِضة

1-6- مصادر البكتيريا الإشريكية القولونية في البيئة

تعيش سلالات *E. coli* بشكل طبيعي في الجهاز الهضمي للإنسان والحيوان، حيث تلعب دورا هاما في الهضم وتخمير المواد الغذائية، كما تتواجد في التربة والمياه، حيث تصل هذه البكتيريا الى التربة والمياه من خلال مخلفات الحيوانات والبشر، وفيما يلي أهم مصادر العزلات المفيدة للبكتيرية الاشريكية القولونية:

- **الفلورا المعوية البشرية:** أغلبية السلالات المفيدة تستخرج مباشرة من براز متبرعين أصحاء؛ هذه العزلات تعرف بأنها commensal وتختلف جينوميا ووظيفيا بين الأفراد.

وتعد سلالات E. Coli البشرية غير الممرضة موردا أساسيا للبحث عن علاجات بروبيوتيكيين محتملة. (da Silva et al, 2023; Gatermann et al, 2025)

- **أنظمة حيوانية نموذجية:** بعض العزلات النافعة أولا وجدت/عزلت من أمعاء حيوانات نموذجية (مثل القوارض أو المواشي)، ثم بينت فعاليتها في نماذج حيوانية قبل ترشيحها للاستخدام البشري بعد فحوص سلامة دقيقة. (da Silva et al, 2023)
- **مستودعات الغذاء التقليدي والمخمر:** منتجات الألبان المخمرة والخضروات المخللة قد تحتوي على عزلات نسبية من E. Coli ذات قدرة على تحمل الحموضة والملوحة — خواص مفيدة لصياغات فموية. إلا أن هذا المصدر أقل شيوعا ل .E. Coli مقارنة مع لاكتوباسيلس أو بيفيدوباكتيريوم.
- **البيئات المائية والتربة/الموائل البيئية:** دراسات بيئية أظهرت أن بعض سلالات E. Coli غير الممرضة يمكن أن تعيش مؤقتا أو تتكاثر في ركائز بيئية (تربة، رمال شاطئية، مياه سطحية) ، وهذه العزلات تمثل مصدرا ثانويا لاكتشاف سلالات متكيفة مع الإجهادات البيئية (مهمة لصياغات صناعية تتحمل التخزين والجرعات الفموية).

(Tuganbaev et al, 2024)

1-7- علاقة البكتيريا المعوية بإضطراب طيف التوحد

يعتبر تطور الميكروبيوتا المعوية خلال السنوات الثلاث الأولى من عمر الطفل فترة حاسمة لتأسيس التوازن الميكروبي الضروري لوظائف المناعة، والتمثيل الغذائي، وتوازن العمليات الحيوية والصحة العصبية.

ومنذ الولادة يبدأ الاستعمار البكتيري بشكل تدريجي حتى يصل إلى تكوين يشبه ميكروبيوتا البالغين بحلول عمر ثلاث سنوات، ويعد هذا الاستقرار شرطا أساسيا للتطور العصبي والوظائف الفسيولوجية السليمة. (Roswall et al, 2022)

وقد أظهرت الدراسات أن أي خلل في هذه المرحلة، مثل انخفاض التنوع البكتيري أو اختلال وفرة السلالات المفيدة، يمكن أن يسهم في زيادة القابلية لاضطرابات عصبية، بما في ذلك التوحد. (Berding & Donovan, 2018)

وتشير الأدلة الحديثة إلى أن الأطفال المصابين باضطراب طيف التوحد يظهرون أنماطا مميزة من خلل التوازن الميكروبي (dysbiosis)، تشمل انخفاض بعض الأجناس المفيدة مثل: Bifidobacterium و Akkermansia، وارتفاع مجموعات أخرى مرتبطة بالالتهاب مثل سلالة Proteobacteria . (Yap et a, 2021)

وقد برز الدور المثير للجدل لـ Escherichia coli عند المصابين بالتوحد، حيث أظهرت بعض الدراسات انخفاضا في وفرتها عند الأطفال المصابين بالتوحد.

(De Angelis et al, 2013)

في حين كشفت تحليلات أحدث عن زيادات في مجموعات فرعية من Escherichia–Shigella مرتبطة باضطراب استقلاب GABA، ما قد يعكس خللا وظيفيا في مسارات النواقل العصبية. (Wang et al, 2024)

كما بينت التجارب على الحيوانات أن نقل ميكروبيوتا من مرضى توحد إلى فئران يثير سلوكيات شبيهة بالتوحد، مما يدعم دورا وظيفيا محتملا للميكروبات في تعديل السلوك.

(Sharon et al, 2019)

وبالرغم من هذه النتائج، يبقى الوضع العلمي غير محسوم، إذ تتأثر الاختلافات الميكروبية بعوامل مربكة مثل النظام الغذائي، واستخدام المضادات الحيوية، ووجود اضطرابات هضمية مصاحبة، مما يفسر تضارب التقارير بين دراسات تظهر نقصا في E. Coli وأخرى تشير إلى زيادتها عند المصابين بالتوحد.

لذا، يبقى توصيف ودراسة انواع السلالات الاشريكية القولونية وظائفها وعلاقتها بالتوحد على المستوى الجينومي والوظيفي ضرورة أساسية لتحديد ما إذا كانت هذه التغيرات مجرد مؤشرات مصاحبة أم عوامل مساهمة في الفيزيولوجيا المرضية للتوحد.

1-8- الوقاية من العدوى والاحتياطات الصحية للحامل والمرضعة

تعد الحماية من العدوى البكتيرية، ولا سيما تلك الناجمة عن الإشريكية القولونية (E. coli)، أولوية صحية قصوى في مرحلة الحمل والرضاعة نظرا لحساسية الجهاز المناعي للأم وما قد يترتب على الإصابة من مضاعفات قد تؤثر على الجنين أو الرضيع. ومن ثم، فإن اعتماد استراتيجيات وقائية مبنية على الأدلة العلمية يسهم في تقليل معدلات العدوى ويحافظ على الصحة العامة للأم والطفل. (Kaper et al, 2021) وتشمل أهم الإجراءات الوقائية ما يلي:

1- نظافة اليدين: المواظبة على غسل اليدين جيدا باستخدام الماء الجاري والصابون لمدة لا تقل عن 20 ثانية، لا سيما قبل تحضير الطعام وبعد استخدام الحمام أو تغيير الحفاضات، لما لذلك من دور حاسم في كسر سلسلة انتقال العدوى. (World Health Organization , 2020)

2- سلامة الغذاء : طهي اللحوم جيدا حتى بلوغ درجة حرارة داخلية ≤ 70°م لضمان القضاء على البكتيريا الممرضة، مع تجنب استهلاك اللحوم النيئة أو نصف المطهية.
(Centers for Disease Control and Prevention, 2022)

3- المياه ومصادر التغذية: الحرص على شرب المياه النظيفة والآمنة فقط، ويفضل استخدام المياه المعالجة أو المعبأة، مع غسل الخضروات والفواكه جيدا قبل تناولها.
(WHO, 2020)

تجنب المنتجات غير المبسترة: الامتناع عن استهلاك الحليب الطازج أو منتجات الألبان غير المبسترة لما تشكله من مصدر محتمل للبكتيريا الممرضة. (Scallan et al, 2019)

4- التخزين السليم للأطعمة: حفظ الأغذية سريعة التلف في درجات حرارة منخفضة (< 5°م) للحد من نمو البكتيريا، والتأكد من الفصل بين اللحوم النيئة والأطعمة الجاهزة للأكل لتفادي التلوث المتبادل (CDC, 2022).

5- المتابعة الطبية: الالتزام بالزيارات الدورية للطبيب، وإبلاغه فورا في حال ظهور أعراض هضمية غير طبيعية (مثل الإسهال أو آلام البطن)، لضمان التشخيص المبكر والتدخل العلاجي الفوري. (Kaper et al, 2021)

تؤكد الدراسات أن تطبيق هذه التدابير الوقائية يسهم في خفض معدلات الإصابة بعدوى الإشريكية القولونية بنسبة قد تصل إلى 40% بين الفئات الأكثر عرضة، بما في ذلك النساء الحوامل والمرضعات، الأمر الذي يقلل الحاجة للجوء للمضادات الحيوية، ما ينعكس إيجابا على صحة الأم ويدعم النمو السليم للرضيع. (Scallan et al, 2019)

1-9- الطرق العلاجية

1-9-1- العلاج الطبي

يعد العلاج الدوائي بالمضادات الحيوية هو الخيار الأول لالتهابات المسالك البولية (UTIs). وتشمل الأدوية الأكثر شيوعا تريميثوبريم-سلفاميثوكسازول، ونيتروفورانتوين، وفوسفوميسين، والتي أظهرت فعالية عالية في حالات التهاب المثانة غير المعقد. (Gupta et al, 2017)

ومع ذلك، يمثل تزايد المقاومة البكتيرية تحديا كبيرا؛ فقد ارتفعت مقاومة E. Coli للفلوروكينولونات والبيتالاكتام بنسبة ملحوظة في العقد الأخير، مما يستدعي ضرورة إجراء زرع بولي واختبارات حساسية قبل وصف العلاج. (Flores-Mireles et al, 2019, p 389)

في الحالات المعقدة أو المتكررة، قد يستخدم العلاج الوقائي منخفض الجرعة بالمضادات الحيوية على فترات طويلة، أو المعالجة الموجهة بالمضادات الحيوية الوريدية في حال التهاب الكلية. (Nicolle, 2020, p243).

1-9-2- العلاجات الطبيعية والغذائية

أثبتت الأدلة أن مستخلصات التوت البري (Cranberry) الغنية بمركبات Proanthocyanidins تقلل من قدرة E. Coli على الالتصاق بجدار المثانة، مما يخفض احتمالية تكرار العدوى بنسبة تتراوح بين 26-32% (Wang et al, 2021, p 225).

كما يعد تناول البروبيوتيك، خاصة سلالات Lactobacillus rhamnosus و Lactobacillus reuteri، وسيلة فعالة لإعادة التوازن الميكروبي في الجهاز البولي التناسلي، وقد بينت مراجعة منهجية انخفاض العدوى المتكررة لدى النساء اللواتي يستخدمن البروبيوتيك مقارنة بالمضادات الوقائية. (Storme et al, 2019, p 8)

إضافة إلى ذلك، أثبتت التجارب أن زيادة استهلاك الماء (أكثر من 2 لتر/اليوم) يقلل من معدلات الإصابة بنسبة 48% عند النساء اللواتي يعانين من التهابات متكررة.
(Hooton et al, 2018)

وأشارت دراسات أولية إلى أن نباتات مثل البقدونس وشعيرات الذرة وبذور الكتان قد تعمل كمضادات للالتهاب، إلا أن هذه النتائج ما زالت بحاجة لتجارب سريرية واسعة لتأكيد فعاليتها.
(Akram et al, 2019, p110)

1-9-3- الابتكارات العلاجية الحديثة

- **العلاجات المناعية واللقاحات:** يجري تطوير لقاحات تستهدف بروتينات الالتصاق الخاصة بـ E. Coli، مثل FimH adhesin، وقد أظهرت نتائج واعدة في تقليل العدوى في النماذج الحيوانية والمرحلة الأولى من التجارب السريرية. (Brumbaugh et al, 2022, p457)
- **المستحضرات النانوية:** تم توظيف جزيئات نانوية محملة بمضادات بكتيرية لزيادة فعاليتها وتقليل مقاومتها، وهو مجال بحثي حديث. (Li et al, 2021, p 74)
- **العلاج بدواء D-Mannose :** وهو سكر بسيط يعيق التصاق E. Coli بجدار المثانة عبر مستقبلات FimH، وقد أظهرت تجارب عشوائية فعاليته المكافئة للتوت البري، مع أمان جيد أثناء الحمل والرضاعة.(Kranjčec et al, 2014, p 326)
- **العلاج بالميثينامين : و**هو مركب من عامل قاتل للبكتيريا داخل السبيل البولي؛ يعمل كمطهر محلي بديل عن المضاد الحيوي. (Hobaica et al, 2025)

يمثل الميثينامين خيارا مفيدا لتقليل الاستعمال الطويل للمضادات الحيوية عند النساء اللواتي يعانين تكرارات متكررة وغير معقدة.

- **لقاح Uromune (MV-140):** لقاح Uromune (المعروف أيضا باسم MV-140) يمثل مقاربة مناعية مبتكرة وواعدة لعلاج التهابات المسالك البولية المتكررة، ويعطى على شكل رذاذ تحت اللسان لمدة ثلاثة أشهر. يحتوي اللقاح على مزيج من أربع سلالات بكتيرية كاملة ومعطلة حراريا هي: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, وEnterococcus faecalis، وهي المسؤولة عن النسبة الكبرى من حالات الالتهابات البولية المتكررة.

يهدف هذا التطعيم إلى تحفيز جهاز المناعة المخاطي والجهازي عبر تنشيط الخلايا المناعية التائية وتوليد استجابات مناعية طويلة الأمد تقلل من قابلية تكرار العدوى.
(Nickel & Doiron, 2023)

وقد اظهرت الأدلة السريرية الحديثة نتائج مشجعة، اذ بينت دراسة عشوائية محكمة ودراسات ميدانية أن استخدام MV-140 يقلل بشكل كبير من معدلات الانتكاس ويزيد من نسب البقاء دون التهاب. (Iftimie et al, 2025)

إضافة إلى ذلك، لوحظ انخفاض ملحوظ في استخدام المضادات الحيوية بين متلقي اللقاح، مما يساهم في تقليل الضغط الانتقائي ومقاومة البكتيريا. (Nickel & Doiron, 2023)

تجدر الاشارة أن أحدث الأدلة (حتى عام 2024) لا تدعم استخدام D-Mannose كوسيلة فعالة للوقاية من التهاب المثانة المتكرر، بينما تشير بعض الدراسات القديمة إلى فائدة محتملة،

ويوصي الخبراء لمن يبحث عن حل وقائي فعال بعيدا عن المضادات الحيوية، خيارات أكثر فاعلية مثل: الميثينامين أو لقاح Uromune .

2- العاثية الاشريكية القولونية Escherichia phage 121Q

2-1- تعريف العاثيات البكتيرية (Bacteriophages)

هي فيروسات متخصصة تصيب البكتيريا وتعد من أهم العوامل المؤثرة في الديناميكية الميكروبية ونقل الجينات بين السلالات، حيث تقوم العاثية بحقن مادتها الوراثية (DNA أو RNA) داخل الخلية البكتيرية، ويمكنها أن تندمج مع الجينوم البكتيري أو تبقى على شكل بلازميد، وهذه العملية تؤدي إلى ما يعرف بالنقل الجيني الأفقي (HGT)، وهو آلية تتيح تبادل الجينات بين الكائنات الدقيقة دون حاجة إلى تكاثر جنسي، ما يعزز من تطور البكتيريا وتنوعها الوظيفي.(Touchon et al, 2022)

ويتم ترميز الجين الناتج عن امتزاز العاثية بالبكتيريا باستخدام اسم العاثية لأن الجين أتى عبر الفيروس البكتيري وليس أصليا للبكتيريا نفسها. (Bobay et al, 2018)

وأظهرت الدراسات الحديثة أن العاثيات لا تؤثر فقط على البكتيريا على المستوى الفردي، بل تسهم أيضا في تشكيل التوازن البيئي للمجتمعات الميكروبية في مختلف المواطن مثل التربة والأمعاء البشرية. (Clokie et al, 2023)

2-2- تعريف العاثية الاشريكية القولونية Escherichia phage 121Q

تعد Escherichia phage 121Q من العاثيات مزدوجة السلسلة DNA (dsDNA) وتنتمي إلى رتبة Caudoviricetes وجنس Asteriusvirus، وهي متخصصة في إصابة سلالات الإشريكية القولونية. (Virus-Host DB, 2025)

تم عزل هذا الفاج لأول مرة من عينات مياه الصرف الصحي في كندا، ويمثل نموذجا مهما لدراسة التفاعلات الفيروسية البكتيرية. (Phage Dive, 2024)

يحتوي جينوم هذه العاثيات على مجموعة من الجينات المشفرة لبروتينات بنيوية، إضافة إلى جينات مشفرة لبروتينات غير معروفة الوظيفة (hypothetical proteins)، والتي قد تلعب دورا في استراتيجيات العلاج أو العدوى أو في النقل الجيني للبكتيريا. (NCBI Gene, 2023)

وتزاد اهتمام الباحثين في السنوات الاخيرة ب Escherichia phage 121Q، بعد اكتشاف امكانية استخدامها المحتمل كعلاج، خاصة ضد سلالات الإشريكية القولونية المقاومة للمضادات الحيوية، حيث يدرس دورها كبديل أو مساعد للعلاج التقليدي.
(Pires et al, 2021)

2-3- الخصائص والوظيفة

Escherichia phage 121Q هي عاثية بكتيرية مزدوجة السلسلة DNA (dsDNA) تنتمي إلى رتبة Caudoviricetes وجنس Asteriusvirus، بعد أن كانت تندرج تقليديا ضمن عائلة Myoviridae قبل إعادة التصنيف الحديثة. (Virus-Host DB, 2025)

وتتميز هذه العاثية بجينوم خطي غير مجزأ يحتوي على نحو 164 ألف زوج قاعدي، ويشفر لمجموعة متنوعة من البروتينات البنيوية والإنزيمية، من بينها بروتينات الأنبوب الذيلي (tail tube proteins) ، والأنزيمات الحالة والتي تسهم في انحلال جدار الخلية البكتيرية.
(NCBI Gene, 2023)

أما من الناحية المورفولوجية، فتتسم Q121 برأس أيكوساهيدري (icosahedral head) وبنية ذيلية طويلة ومعقدة تعد من السمات المميزة لعاثيات رتبة Caudoviricetes.

هذا الذيل الميكانيكي يسمح لها بالامتزاز النوعي على مستقبلات سطحية خاصة بالبكتيريا الاشريكية القولونية Escherichia coli، ومن ثم إدخال مادته الوراثية إلى داخل سيتوبلازم الخلية المضيفة. (Harper et al, 2021)

وظيفيا، تمر Escherichia phage 121Q عادة بدورة حالة (lytic cycle)، حيث تسيطر على آليات النسخ والترجمة البكتيرية لتوجيهها نحو إنتاج بروتيناتها وجينوماتها الفيروسية، ومن ثم تتجمع في شكل جزيئات فيروسية كاملة داخل الخلية، قبل أن تفرز إنزيمات محللة لجدار الخلية تؤدي إلى تحللها (lysis) وإطلاق مئات النسخ الجديدة من العاثية.

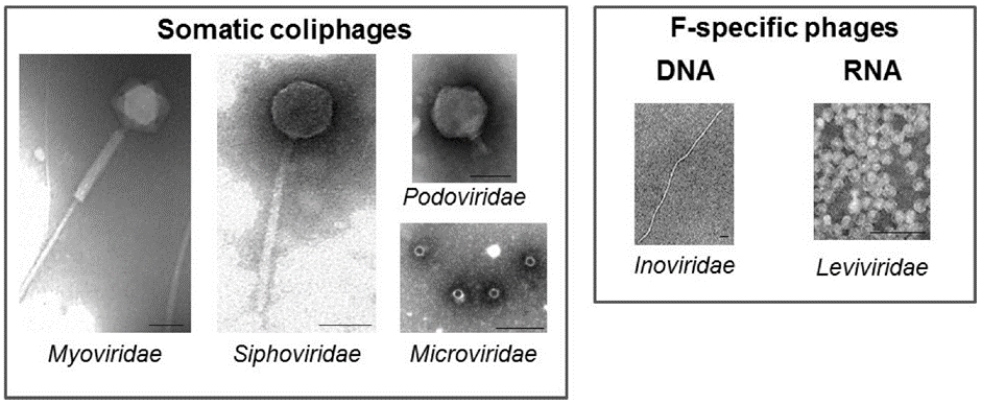
(Clokie & Kropinski, 2009)

وعلى المستوى التطبيقي، فإن خصوصية العاثية العالية تجاه E. coli الممرضة، إلى جانب فعاليتها في إحداث التحلل البكتيري، يجعلان منها نموذجا واعدا في أبحاث العلاج بالعاثيات كبديل أو مكمل للمضادات الحيوية، مع ميزة إضافية تتمثل في تقليل التأثير على الميكروبيوم المفيد، الذي يمكن خسارنه بسبب المضادات الحيوية.

(Abedon et al, 2021; Lin et al, 2023)

2-4- التطبيقات

تمت دراسة العاثية الإشريكية Q121 في سياق إمكاناتها لعلاج الالتهابات المرتبطة بالإشريكية القولونية، وخاصة في البيئات مثل المستشفيات، حيث تبرز مشكلة السلالات المقاومة للمضادات الحيوية، كما أن لها تطبيقات في التكنولوجيا الحيوية لتصنيف سلالات البكتيريا، وكذلك في سلامة الأغذية، حيث يمكن استخدامها للسيطرة على تفشي الإشريكية القولونية المسببة للأمراض في إمدادات الغذاء. (Clokie & Kropinski, 2009)



شكل (02): أنواع العاثيات البكتيرية التي تصيب البكتيريا، ومن بينها العاثية Asteriusvirus **والتي كانت تسمى** Myoviridae **وهو الجنس الذي تنتمي إليه ال** Escherichia phage 121Q

مصدر الصورة: (Jofre at el, 2016)

2-5- سلالات البكتيريا الاشريكية القولونية الناشطة مع العاثية Escherichia phage 121Q

بعد دراسة بينية عابرة للتخصصات وتحليل الإضطرابات الحيوية والمناعية والعصبية لدى المصابين باضطراب طيف التوحد وعلاقتها بالبكتيرية الاشريكية القولونية، توصلنا الى تحديد سلالتين أساسيتين يعتبران العامل المشترك بين كل الاضطرابات المرصودة عند المصابين بالتوحد، وهما :

- Escherichia coli K-12
- Escherichia coli BL21

وحسب تصنيف موقع Genome Net الذي يدار بواسطة مختبرات Kanehisa، التابعة لجامعة كيوتو / اليابان، فإن هذه المجموعة من سلالات الاشريكية القولونية تتبع للعاثية الاشريكية Escherichia phage 121Q، حيث تنشط هذه السلالات جينيا عند امتزازها (Attachment) مع نفس العاثية المذكورة، ولا يمكن لأحدهما إستأناف النشاط دون الآخر، ورمز العقدة الطرفية للإيكولاي هو **Tax:562**

واستنادا للهيكل الهرمي لنظام التصنيف في NCBI (National Center for Biotechnology Information)، التابع للمكتبة الوطنية للطب في الولايات المتحدة فإن العقدة الطرفية Tax:562تحتوي على السلالات:

- Escherichia coli K-12
- Escherichia coli BL21.(Luo et al, 2022)

ما يعني أن السلالات الاشريكية القولونية التي توصلت الدراسة لوجود علاقة بينها وبين الاضطرابات الحيوية والعصبية والمناعية لدى المصابين باضطراب طيف التوحد تنشط حصرا مع العاثية Escherichia phage 121Q، وفي حال نجاح الدراسة فإن ذلك يعد بإمكانية الوصول للجين المحوري المفقود عند المصابين بالتوحد، كون تحديد العاثية التي ترمز الجين يجعل عدد الجينات المطلوب دراستها محدود جدا مقارنة بالعدد الاجمالي الذي يفوق ال 100000 جين، اذ أكدت الدراسات أن الأحياء الدقيقة الموجودة في الأمعاء البشرية قادرة على إنتاج ما يزيد عن ال 100,000 جين، وهو ما يفوق بكثير عدد الجينات البشرية نفسها، حيث يبلغ نحو 20,000 جين، وبات معروفا أن هذه الجينات الميكروبية تلعب أدوارا حيوية في العمليات الأيضية وإنتاج النواقل العصبية والفيتامينات مثلB12 وK، وكذلك الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة، كما تشير الأبحاث إلى أن تفاعل هذه الجينات مع جسم الإنسان يعزز العديد من الوظائف المناعية والبيولوجية.(Zhu et al, 2020)

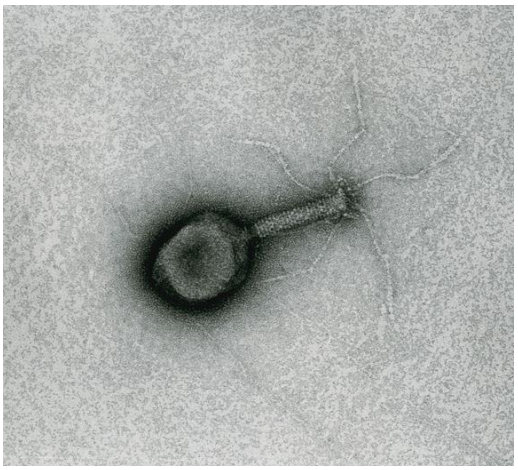
حيث أكدت الدراسات العلمية إلى أن أكثر من 70% من الجينات البكتيرية المكتشفة في ميكروبيوم الأمعاء البشرية تعتبر جينات افتراضية وغير معروفة الوظيفة حتى الآن وتظل لغزا علميا، رغم التقدم الكبير في تقنيات التسلسل الجيني والتحليل البيولوجي.

ولاتزال الجهود جارية لمحاولة فهم الأدوار المحتملة لهذه الجينات، وكيفية تأثيرها على صحة الإنسان وعلى التفاعلات البيوكيميائية داخل الأمعاء، خاصة في حالة الاضطرابات العصبية والمناعية . (Zeller et al, 2021)

2-6- العاثيات التي تصيب E. coli

علاوة على العاثية Escherichia phage 121Q ، هناك سلالات من الاشريكية القولونية تنشط مع عاثيات اخرى، نذكر منها:

- **عاثية T4:** وهي أحدى العاثيات الشهيرة التي تصيب سلالات محددة من البكتيريا الاشريكية القولونية، وتستخدم في العديد من الأبحاث الجينية لدراسة هذه الآليات. (أنظر الشكل رقم:03)



شكل (03): صورة بالمجهر الالكتروني لعاثية T4

المصدر: ويكيبيديا

- **عاثية لامبدا (λ)** : وهي عاثية شهيرة تنشط مع بعض سلالات الاشريكية القولونية، وتدخل عادة في الدورة الاندماجية، وتستخدم في دراسة نقل الجينات وآليات التفاعل بين الفيروسات والبكتيريا. (Zeller et al, 2021)

خلاصة الفصل

وفقا للأدبيات الحالية، لم يعد هناك شك في الدور الحيوي الذي تلعبه البكتيريا الاشريكية القولونية من خلال نشاطها الأنزيمي وتاثيرها الكبير في عمل الدماغ، حيث تنظم وتشارك في أهم العمليات الفسيولوجية بشكل مباشر وغير مباشر، بما في ذلك انتاج النواقل العصبية والعمليات الايضية، وانتاج الفيتامينات، لذا فإن أي تغييرات في التوازن البكتيري في الامعاء، وخسارة بعض السلالات الأشريكية القولونية المفيدة سيؤدي إلى اختلال التوازن في إنتاج النواقل العصبية والمستقلبات الميكروبية اللازمة للتواصل، مما قد يؤدي إلى أمراض واضطرابات عصبية وسلوكية، وأشهرها اضطراب طيف التوحد، الاعاقة الذهنية الوظيفية، ADHA ، الاكتئاب، الصرع...

وعلاقة الاضطرابات العصبية بالاضطرابات المعوية مثبتة رصديا وتجريبيا، وأي خلل في هذا التوازن الذي يحدده التنوع الميكروبي، يميل بالميزان لصالح المرض.

كما أن الحفاظ على التنوع الميكروبي، ودعمه بعد كل استعمال للمضادات الحيوية يؤدي إلى نتائج صحية أفضل، وهو أيضا دعم للمناعة، ولتنوع الأجسام المضادة لمحاربة مسببات الأمراض.

ويتوجب على الأطباء موازنة المخاطر والفوائد عند وصف المضادات الحيوية للنساء الحوامل أو المرضعات، وتشجيع الأمهات على اتباع نظام غذائي صحي واتباع كل الاجراءات الوقائية للحد من احتمالية الإصابة بالأمراض عامة، وبالالتهابات البكتيرية خلال فترة الحمل والرضاعة بشكل خاص.

الفصل الرابع: الإجراءات المنهجية للدراسة الميدانية

تمهيد

1- منهج الدراسة

2- الدراسات البينية

3- النهج المنظوري العلمي

4- عينة الدراسة وخصائصها

5- الاساليب الاحصائية المستخدمة.

خلاصة الفصل

تمهيد

سنوضح في هذا الفصل الإطار المنهجي المستخدم لدراسة العلاقة بين الاصابة باضطراب طيف التوحد ونشاط البكتيريا الإشريكية القولونية، معتمدين على منهجية بينية تستفيد من التداخل بين تخصصات متعددة، باستخدام المنهج الاستقرائي والنهج المنظوري العلمي لتحقيق نتائج دقيقة ومتكاملة .

1- منهج الدراسة

في هذه الدراسة تم استخدام المنهج الاستقرائي في تحليل مجموعة من نتائج الدراسات العلمية في مختلف التخصصات بهدف رصد وقياس شدة العلاقة بين نشاط البكتيريا الإشريكية القولونية والاصابة باضطراب طيف التوحد، والوصول إلى فهم شامل للعلاقة المفترضة.

1-1- تعريف المنهج الاستقرائي

1-1-1- التعريف اللغوي:

كلمة استقراء هي مصدر لفعل استقرأ ومعناه تتبع وتقصى بهدف الوصول الى النتائج، ويقال: استقرء بمعنى: أخذ القراءة، وفي مفهومها اللغوي العام هي نوع من الاستدلال في الأحكام، وضابطه الحصول على حكم كلي من تتبع الجزئيات. (أبو زيد، 2002، 45)

1-1-2- التعريف الاصطلاحي:

المنهج الاستقرائي هو أحد طرق الإدراك، التي تنظم انتقال الفكر من المعرفة العامة والمجردة وغير النمطية وغير الصحيحة دائما إلى المعرفة الواضحة والقريبة بدرجة كافية من المعرفة الحقيقية والشاملة. (زكي، 2016، 23)

ولا يكمن جوهر الطريقة الاستقرائية في استخلاص استنتاجات من المسلمات، بل في الانتقال من المعرفة حول جزء (من ظاهرة أو عملية) إلى فكرة حول الكل.

(Suganyadevi et al, 2022) (Pásztor et al, 2022) (Storey et al, 2024)

مما سبق يمكن القول أن الاستقراء هو مجموعة من الاستدلالات المنطقية تنطلق من الجزء لنصل بها لفهم الكل، لكون هذا الجزء هو العنصر الرئيسي للكل، والذي يخلق روابط لتكوينه المتكامل، وبالتالي يساهم في الفهم العام لطبيعة الكل وآلياته.

ويبدأ البحث الاستقرائي بتحديد الظاهرة او الإشكاليات البحثية، وملاحظتها بشكل دقيق، مع جمع كافة البيانات والمعلومات عنها، وذلك من أجل الوصول لعلاقات عامة، وكل ذلك عبر دراسة الجزئيات وتحليلها، ثم التحول الى الكل والتعميم، ومن ثم تقديم رؤيا شاملة وانتاج معرفة جديدة. (Eykens, 2021) (Smith, 2022) .

1-2- خطوات الدراسة الاستقرائية

الدراسة الاستقرائية في علم النفس وعلوم التربية تهدف إلى استكشاف الظاهرة المدروسة من خلال بناء استنتاجات واسعة انطلاقا من الملاحظات، ويمكن تلخيص خطواتها على النحو التالي:

1-2-1- تحديد الظاهرة أو الموضوع المدروس

يتم تحديد الظاهرة أو المشكلة البحثية بشكل دقيق، وتحديد النطاق العام الذي ستركز عليه الدراسة، وهي خطوة ضرورية لضمان وضوح الهدف البحثي وتوجيه الجهود نحو جمع البيانات ذات الصلة.(Brown, 2021)

1-2-2 جمع البيانات الأولية

يتم جمع البيانات من خلال أدوات متعددة تشمل المقابلات والملاحظة والاستبيانات الاستطلاعية والدراسات السابقة، ويفضل أن تكون البيانات في البداية نوعية لتجنب التحيز ولتقديم فهم عميق للظاهرة من زوايا مختلفة.(Johnson, 2019)

1-2-3- تحليل البيانات الأولية

يقوم الباحث بترتيب وتحليل البيانات النوعية الأولية باستخدام طرق تحليلية كالترميز المفتوح والمحوري والانتقائي، ما يسمح باستخلاص الأنماط الرئيسية والمؤشرات الأولية التي قد تؤدي إلى بناء استنتاجات.(Smith & Miller, 2020)

1-2-4- بناء الفرضيات أو النماذج الأولية

استنادا إلى نتائج الاستقراء التحليلي، ينشئ الباحث نماذج أو فرضيات تفسيرية حول الظاهرة، ما يسمح بفهم أعمق للأسباب الكامنة خلف السلوكيات المدروسة أو العلاقات المحتملة بين المتغيرات.

1-2-5-اختبار الفرضيات

يستخدم المنهج الاستقرائي بشكل مبدئي لاختبار صحة الفرضيات والنماذج المستنتجة، وقد يتم التحقق منها عبر تجارب إضافية أو دراسات كمية يتم فيها استخدام التحليل التلوي الاحصائي للبيانات التي الناتجة عن الترميز الانتقائي.(Anderson, 2019)

1-3- أدوات البحث في الدراسة الاستقرائية

1-3-1- أدوات البحث الاستطلاعية

- **المقابلات المفتوحة:** تستخدم المقابلات المفتوحة كوسيلة فعالة للحصول على وجهات نظر شاملة من المشاركين حول الموضوع. هذه المقابلات تتيح للباحث استكشاف التفاصيل والتفسيرات الشخصية التي تساعد على فهم الظاهرة بشكل أفضل.(Patton, 2020)
- **تحليل نتائج الدراسات السابقة:** وهي من بين الاساليب المستخدمة في الدراسات الاستقرائية، التي تمكن الباحث من ترميز وتحليل مجموعة من الدراسات السابقة بهدف الوصول لتصور كامل للظاهرة المدروسة من وجهات نظر علمية مختلفة.

كما يمكن استخدام التحليل التلوي في الدراسات الاستقرائية لجمع البيانات الكمية وتحليلها، ويعتبر التحليل التلوي أداة قوية لتحليل البيانات، حيث يمكن استخدامه لفحص الأنماط المتكررة وتكوين استنتاجات عامة بناء على بيانات مستقاة من دراسات متعددة.

واستخدام التحليل التلوي في الدراسات الاستقرائية، يساعد في اكتشاف الأنماط المشتركة بين الدراسات وتجميع النتائج لاستخلاص استنتاجات واسعة حول موضوع محدد، وهو بذلك أداة فعالة لجمع البيانات في الدراسة الاستقرائية إذا تم تطبيقه بشكل علمي ودقيق لدراسة الظاهرة على نطاق واسع، وهذا يسمح بتوليد معرفة جديدة تعتمد على البيانات المجمعة من مجموعة متنوعة من الدراسات السابقة.(Cooper, 2009)

- **الملاحظة الميدانية:** يعد أسلوب الملاحظة من الأدوات الأساسية في الدراسات الاستقرائية، حيث يمكن للباحث ملاحظة الظاهرة في البيئة دون تدخل مباشر، مما يمنح فهما أعمق للظروف المؤثرة على الظاهرة.(Spradley, 2021)

- **المجموعات البؤرية:** تستخدم لجمع بيانات متنوعة من خلال مناقشات تفاعلية، بحيث يتم استكشاف الظاهرة من زوايا مختلفة من خلال مشاركة عدة أشخاص في نفس المناقشة (Krueger, 2019).

1-3-2- أدوات البحث الأساسية

- **الاستبيانات شبه المنظمة:** يتم تصميم استبيانات تتضمن أسئلة مفتوحة ونصف مغلقة، مما يسمح للمشاركين بتقديم إجابات تفصيلية أو محددة حول الظاهرة، مما يمكن الباحث من الحصول على بيانات غنية ومتنوعة.(Fowler, 2019)
- **التحليل الوثائقي:** يتم الاعتماد على مراجعة وتحليل المستندات مثل التقارير والدراسات السابقة لتقديم سياق وفهم أعمق للظاهرة المدروسة. هذه الوثائق قد تتضمن بيانات سابقة تم جمعها من دراسات مشابهة.(Bowen, 2020)
- **التدوين المفتوح:** يتضمن تدوين الملاحظات بحرية دون تحديد سابق للنماذج المتوقعة، ما يسمح بتحليل البيانات دون فرضيات مسبقة قد تؤثر على النتائج، مما يعزز الموضوعية.(Corbin &Strauss, 2015)

2- الدراسات البينية

تلعب الدراسات البينية دورا بارزا في الدول المتقدمة والرائدة في مجال البحث العلمي، سواء داخل الأوساط الأكاديمية أو خارجها، إذ تعتبر توجها فعالا للمساعدة في تنظيم ودمج الكميات الهائلة من البيانات التي يتم إنتاجها كل يوم، سواء في مجال البحث العلمي أو على جميع مستويات التعليم.

وتدور الأبحاث البينية حول موضوعات تتراوح بين العلوم الطبيعية والتكنولوجيا؛ العلوم الاجتماعية والإنسانية والفلسفة والفنون؛ والمهن والعلوم الواردة في الكتب السماوية...

وتسعى الدراسات البينية الى دمج المعرفة دون إقصاء أي مصدر من مصادرها بشكل يجعل الرؤيا شاملة، ما يمكن من إيجاد العلاقات المشتركة وتحديد الفجوات العلمية، وتقديم رؤى ونظريات جديدة تفتح آفاقا للبحث في حلول مختلفة عما هو سائد، وهي مثالية لحل المشكلات المعقدة التي استعصى حلها على التخصص الواحد. (Frodeman, 2017)

2-1- تعريف الدراسات البينية

وفقا لمجلس البحوث الوطني الأمريكي تعرف الدراسات البينية على أنها توجه بحثي يتم من خلاله دمج المعلومات والبيانات والتقنيات والأدوات ووجهات النظر من تخصصات متعددة لزيادة الفهم الأساسي أو حل المشكلات المعقدة التي يصعب حلها ضمن تخصص واحد، وتركز على تكامل المعرفة من تخصصات مختلفة مما يسمح بتناول مشكلات متعددة الأوجه. (National Research Council, 2005, 26)

كما تعرف الدراسات البينية أيضا بأنها "مجال بحثي يجمع بين التخصصات المختلفة ليس فقط لإثراء المعرفة ولكن أيضا لتوسيع إمكانيات البحث، حيث يتم تكوين رؤى جديدة من خلال التفاعل والتكامل بين التخصصات المتنوعة، مما يسمح بمعالجة شاملة للمشكلات متعددة الأوجه" (Repko & Szostak, 2020, p 14)

ويميز الباحثون بين ثلاثة أنواع من المعرفة المستخدمة في الدراسات البينية لحل المشكلات المعقدة:

- **معرفة النظم** :(*System Knowledge*) تشير إلى فهم النظام القائم، أي تحديد ما هو قائم حاليا.
- **المعرفة المستهدفة** :(*Target Knowledge*) تتعلق بتحديد ما يجب أن يكون عليه النظام أو الحالة المستقبلية المرغوبة.
- **المعرفة التحويلية** :(*Transformative Knowledge*) تهتم بكيفية الانتقال من الوضع الحالي إلى الهدف المنشود، وتتضمن استراتيجيات التغيير والتحول.

(Pohl & Hirsch Hadorn, 2007, 3)(ProClim ,1997)

وفي هذه الدراسة، سنسعى إلى توفير معرفة تحويلية جادة وشاملة لإزالة حالة الغموض والتعقيد المستمرة حول اضطراب طيف التوحد.

ورغم وفرة الدراسات التي كونت تراكما معرفيا كبيرا حول هذا الاضطراب، وفي مجالات وتخصصات علمية متنوعة، لا تزال الفجوات قائمة فيما يتعلق بفهم الأسباب الدقيقة لحدوث

اضطراب طيف التوحد وآلياته المرضية، مما يعكس الحاجة الملحة إلى نهج بحثي أكثر شمولية وتكاملا.

ويعد نهج الدراسات البينية الوسيلة الأكثر فاعلية لتحقيق هذا الهدف؛ إذ يمكن عبره دمج معارف وتجارب من تخصصات مختلفة للوصول إلى حلول تتجاوز حدود المعرفة التقليدية وتخدم الفهم الشامل لهذا الاضطراب المعقد، لكون هذا النوع من الدراسات يشجع على استكشاف التداخلات بين البيولوجيا العصبية، وعلم المناعة، والعلوم الاجتماعية، وعلم الأحياء المجهرية، وعلوم القرآن الكريم ... مما يثري التصورات ويقربنا من إنشاء نموذج تفسيري يمكن الاعتماد عليه لحل معضلة التوحد، ورفع مستوى الوعي الوقائي والدعم المقدم للأفراد المصابين وعائلاتهم، والمساهمة على المستوى الاكاديمي في سد الثغرات المعرفية وتقديم حلول تتسم بالعمق والفاعلية.

2-2- النموذج المثالي للبحث البيني

يشتمل النموذج المثالي للبحث البيني، كما وصفه(2008) Jahn ، على ثلاث مراحل رئيسية:

2-2-1- مرحلة تحديد المشكلات الواقعية:

يتم في هذه المرحلة تحديد المشكلات الاجتماعية والمرضية المعقدة التي تتطلب البحث البيني.

2-2-2- مرحلة البحث العلمي المتكامل:

تركز هذه المرحلة على الجمع بين المعرفة من مختلف التخصصات وتحليل البيانات بشكل مشترك.

2-2-3- مرحلة تطوير الاستراتيجيات والحلول:

يتم في هذه المرحلة تطوير استراتيجيات وحلول تستند إلى نتائج البحث العلمي المتكامل وتطبيقها عمليا.

2-2-4- الابتكار المنهجي

تتطلب المشاريع البحثية البينية تطوير رؤى أو نظريات جديدة ومبتكرة تتناسب مع طبيعة المشكلات المدروسة، والدراسات البينية غالبا ما تتضمن مهام بحثية منهجية تتطلب إبداعا وابتكارا لتحقيق التكامل بين مختلف التخصصات.

(Bergmann et al, 2013)

3- النهج المنظوري العلمي

رغم أن مفهوم المنظور هو مفهوم أساسي في العلوم الاجتماعية والإنسانية بشكل عام وفي الدراسات متعددة التخصصات بشكل خاص، إلا أنه لا يحمل معنى ثابتا، حيث تختلف أبعاده حسب الظاهرة المدروسة.

3-1- تعريف النهج المنظوري العلمي

3-1-1- التعريف اللغوي للنهج المنظوري العلمي The Scientific Perspective Approach

يتكون من التركيب اللاتيني لكلمة perspectus – per (من خلال) و specere (النظر، الرؤية)، ويشير المنظور بالمعنى العام إلى طريقة النظر إلى الأشياء كما يراها فرد أو مجموعة أو كيانات أخرى درست نفس الظاهرة.

3-1-2- التعريف الاصطلاحي للنهج المنظوري العلمي

3-1-2-1- تعريف جامعة ستانفورد للنهج المنظوري العلمي: "يعد النهج المنظوري العلمي إطارا بحثيا يهتم بفهم الظواهر من خلال علاقات الإدراك والتحليل العلمي، إذ يدرس كيفية تفاعل الملاحظات مع موضوعات البحث ضمن سياق علمي مشترك، ويتم التركيز على قابلية التكرار والتنبؤ من خلال مقارنة وجهات نظر متعددة حول الظاهرة". (Stanford University, 2017)

3-1-2-1- تعريف المعهد الوطني للصحة(NIH): النهج المنظوري العلمي هو وسيلة تعتمد على تحليل منهجي يهدف إلى استيعاب الفروق الدقيقة في التصورات العلمية، حيث يتم دمج معلومات من مصادر وملاحظات متعددة للتوصل إلى فهم موحد ومنطقي للظواهر الطبيعية المعقدة.(NIH, 2019)

3-2- النهج المنظوري العلمي ومحددات الادراك البحثي

ويأخذ النهج المنظوري العلمي في الاعتبار ثلاثة عناصر أساسية وهي :

3-2-1- الخصائص العلمية للإدراك المتعلقة بالأفراد أو المجموعات

يشمل هذا العنصر كيف يتم تشكيل وتصنيف الإدراك العلمي لدى أفراد أو مجموعات من الباحثين وفقا لخبراتهم العلمية والأدوات التي يستخدمونها. تتأثر تصورات العلماء بمستوى معرفتهم العلمية، وبالتالي تتنوع الإدراكات وتؤثر على نتائج البحث. كما أوضحت الأبحاث في جامعة كامبريدج أن التباينات في الإدراك العلمي يمكن أن تؤدي إلى اختلافات كبيرة في تفسير الظواهر العلمية.(Cambridge University, 2020)

3-2-2- سمات الأشياء التي تتفاعل مع تصورات المراقب

تتضمن السمات المتنوعة للظاهرة أو الكائن الذي تتم دراسته، والتي تلعب دورا في كيفية تفسيرها وإدراكها من قبل المراقب. تساهم هذه السمات في تحديد كيفية تفاعل الظاهرة مع الفرضيات والملاحظات، ويذكر المعهد الوطني للمعايير والتقنية (NIST) أن فهم السمات المحددة لأي ظاهرة يساعد في تطوير فرضيات دقيقة واختبارها بشكل علمي(NIST, 2018)

3-2-3- العلاقات القائمة بين المراقب والشيء أو بين أعضاء المجموعة

تعتبر العلاقات بين المراقب والظاهرة عنصرا مهما لأنها تحدد السياق الذي يتم فيه الإدراك والفهم. فعندما يتم تبني الفكر البيني، يؤدي ذلك إلى تكوين وجهة نظر أكثر شمولية وتوازنا حول الظاهرة المدروسة. كما يوضح المركز الوطني للأبحاث الاجتماعية (NSRC) أن التعاون والتكامل المعرفي يعزز من دقة النتائج وإمكانية تعميمها.(NSRC, 2021)

3-3- توظيف النهج المنظوري العلمي

يهدف النهج المنظوري العلمي في الدراسات البينية إلى النظر إلى الظاهرة من زوايا متعددة، وتخصصات علمية مختلفة، مما يساعد على بناء إطار متكامل لتحليل المعلومات من مصادر وتجارب متنوعة، وسيتم توظيف هذا النهج عبر مراحل الدراسة التالية :

3-3-1- مرحلة تحديد المفاهيم والمصطلحات: تحديد جميع المفاهيم الأساسية، مثل اضطراب طيف التوحد، والبكتيريا الإشريكية القولونية، والبيئة الميكروبية (Kaur & Singh, 2019).

3-3-2- مرحلة جمع البيانات الأولية والملاحظات :التركيز على جمع بيانات نوعية وكمية حول نشاط البكتيريا وعلاقته بالاضطرابات الحيوية والايضية والعصبية والمناعية المرصودة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد.

3-3-3- مرحلة التحليل العلمي والتأويل البيني :بعد جمع البيانات، سيتم تحليلها باستخدام أدوات التحليل البعدي والاستقرائي، حيث سنطبق التحليل الاستقرائي للوصول إلى نتائج عامة تفسر العلاقة بين النشاط البكتيري واضطراب طيف التوحد، مع التركيز على النماذج المستخلصة من الملاحظة والدراسات العلمية والبيانات المخبرية.(Mitchell et al, 2019) ، ومن ثم تفسيرها بناء على ماتوصلت اليه هذه الدراسة من تبني نظرية ناشئة جديدة تسعى لتقديم تفسير أكثر منطقية وترابطا ما يساهم بجدية في فهم الآلية الفزيولوجية المرضية لحدوث اضطراب طيف التوحد، وتوضيح كيفية تأثير البكتيريا على السلوك والتطور العصبي.

4- عينة الدراسة وخصائصها

في سياق هذه الدراسة التي تسعى للوصول الى تحليل عميق ومتكامل حول أسباب التوحد وألياته المرضية، والذي يتم الاستدلال عليه من خلال الاعراض العصبية والمناعية والايضية والبيولوجية والسلوكية التي تظهر على المصابين، كان من الضروري تبني منهجية شاملة عبر مختلف التخصصات العلمية التي درست التوحد من منظور التخصص وتوصلت لنتائج مخبرية قوية وموثوقة، والتي تكررت في دراسات مماثلة في نفس التخصص أو في تخصصات بينية.

قامت الباحثة بجمع وتحليل نتائج الدراسات العلمية والمخبرية في مختلف التخصصات التي تناولت موضوع التوحد وبحثت في أسبابه، من عدة قواعد بيانات علمية، التي توفر للمستخدمين إمكانية الوصول إلى الملخصات وأحيانا المقالات الكاملة، مما يسهل عملية البحث والدراسة، واستخدام قواعد بيانات متعددة في جمع عينة الدراسة، من شانه أن يوفر صورة أكثر شمولية للموضوع، يمكن من خلالها تحليل مسببات التوحد المحتملة من زوايا ومصادر مختلفة.

4-1- قواعد البيانات العلمية المعتمدة في جمع المادة البحثية

تم اختيار قواعد بيانات علمية، نظرا لسمعتها العالمية في تقديم أبحاث عالية الجودة وموثوقية وشملت :

- **Scopus:** هو قاعدة بيانات وملخصات واستشهادات رائدة منElsevier ، تغطي أكثر من 70 مليون سجل في مجالات العلوم والتكنولوجيا والطب والعلوم الاجتماعية والفنون والعلوم الإنسانية، وتوفر أدوات لتحليل الأداء البحثي وتتبع الاتجاهات البحثية.
- **PubMed:** وتديره المكتبة الوطنية للطب في الولايات المتحدة(NLM) ويضم أكثر من 30 مليون مرجع وملخص في مجالات الطب والعلوم الحيوية. ويتم تحديثه باستمرار، كما يوفر وصولا مجانيا إلى MEDLINE وقواعد بيانات أخرى.
- **Science Direct:** وهي منصة إلكترونية تابعة لشركةElsevier ، توفر الوصول إلى أكثر من 16 مليون مقالة وفصل كتاب في مجالات العلوم والهندسة والطب، وتحتوي على مقالات من أكثر من 2,500 مجلة علمية و39,000 كتاب.
- **Web of Science:** وهي قاعدة بيانات متعددة التخصصات توفر الوصول إلى مقالات بحثية عالية الجودة. كما تتيح تحليل الاستشهادات المرجعية وتحديد تأثير الأبحاث، وتشمل قواعد بيانات متخصصة مثل Science Citation Index و Social Sciences Citation Index
- **Google Scholar:** هو محرك بحث مجاني يتيح الوصول إلى الأدبيات العلمية والأكاديمية، ويغطي مجموعة واسعة من التخصصات والمصادر، بما في ذلك مقالات المجلات والأطروحات والكتب والملخصات، كما يوفر أدوات لتتبع الاستشهادات وإنشاء ملفات تعريف الباحثين، ويوجد عليه دراسات من مختلف القواعد البيانية العالمية.

4-2- خصائص العينة الدراسة حسب التخصص

تم اختيار المجالات العلمية الاكثر دراسة لظاهرة التوحد لتشملها الدراسة البينية، وهي:

4-2-1- علم الأعصاب

اشتملت عينات الدراسات في علم الأعصاب على بحوث تناولت التطورات العصبية والتغيرات الدماغية التي تحدث لدى الأفراد المصابين بالتوحد، ركزت هذه الدراسات على التحليل العصبي

الوظيفي والتصوير العصبي، حيث سعت إلى تفسير التباينات في بنية ووظيفة الدماغ لدى الأشخاص الذين يعانون من اضطراب طيف التوحد، خاصة في المناطق المتعلقة بالتواصل الاجتماعي والتفاعل الحسي.

4-2-2- البيولوجيا الجزيئية

ضمت عينات الدراسة في مجال البيولوجيا الجزيئية مجموعة من الدراسات التي تناولت تحليل الجينات المرتبطة بالتوحد، وكذلك الأنماط الوراثية المتنوعة المتعلقة بتغيرات في الحمض النووي الريبي منقوص الأوكسجين (DNA) وتأثيراتها على نمو الدماغ وتطوره. ركزت هذه الدراسات على فهم التعديلات الجينية والبروتينية التي قد تكون ذات صلة بظهور اضطراب طيف التوحد، إلى جانب دراسة مسارات الإشارات الخلوية والتغيرات الجزيئية المتعددة.

4-2-3- الكيمياء الحيوية

ركزت عينات الدراسات في الكيمياء الحيوية على عمليات الأيض والتغيرات الكيميائية الحيوية في الدماغ لدى الأفراد المصابين بالتوحد، بما في ذلك اضطرابات التمثيل الغذائي لمواد معينة كالأحماض الأمينية والدهون، ووجود علامات حيوية معينة تشير إلى الاختلالات الأيضية. اشتملت هذه العينات أيضا على الأبحاث التي تدرس التفاعلات بين الهرمونات والجهاز العصبي وتأثيراتها المحتملة في ظهور أعراض التوحد.

4-2-4- علم المناعة

في مجال علم المناعة، تم تجميع دراسات تبحث في العلاقة بين التوحد ووجود استجابات مناعية غير طبيعية، مثل الالتهابات المزمنة والاستجابة غير الطبيعية للعدوى والالتهاب في الجهاز العصبي المركزي. واشتملت عينات هذا التخصص على أبحاث تبحث في تأثير العوامل المناعية في الجهاز العصبي والعلاقة بين الخلايا المناعية والأعراض العصبية والنفسية المرتبطة بالتوحد.

4-2-5- الطب

في مجال الطب، تركزت العينة على الأبحاث السريرية التي تدرس الحالات الطبية المتعلقة بالأطفال الذين يعانون من التوحد، واشتملت على تحليلات للعوامل البيئية والتغذوية، إضافة

إلى الأبحاث التي تركز على المشاكل الصحية المشتركة التي تظهر لدى الأفراد المصابين بالتوحد، مثل التعرض للمضادات الحيوية وعلاقته بالإصابة بالتوحد

4-2-6- علم النفس بفروعه و علوم التربية

اشتملت عينات الدراسات في علم النفس وعلوم التربية على مجموعة واسعة من الأبحاث التي تتناول الخصائص النفسية والسلوكية لاضطراب التوحد من مختلف زوايا علم النفس، كعلم النفس السريري، وعلم النفس التنموي، وعلم النفس العصبي.

تضمنت هذه الأبحاث دراسات تحليلية عن السمات الاجتماعية والسلوكية للأطفال والبالغين المصابين بالتوحد، وتطرقت إلى أساليب التفاعل الاجتماعي والتكيف مع البيئة، إضافة إلى تفسير الاضطرابات العاطفية والإدراكية المصاحبة للتوحد.

4-2-7- علوم القرآن

ركزت الدراسة على التدبر في الآيات القرآنية ، التي تتكلم عن القلب والفؤاد والحواس، والآيات التي يصف فيها الخالق آلية عمل العقل البشري والنفس البشرية، وموقع كل منهما.

ما يتيح دمجا متكاملا للرؤى والمعارف من مختلف التخصصات العلمية، بوصلته هي اتباع الحقائق القرآنية، والسير في خط واحد مع كلام الخالق، لتجاوز عجز المعرفة البشرية المحدودة عن اكتشاف آلية عمل الجهاز العصبي القلبي الجوهري وعلاقته التكاملية مع الدماغ، للوصول لفهم وتفسير شامل ومنطقي لأغلب الاضطرابات النفسية والعصبية والاعاقات الحسية الوظيفية واكتشاف المسببات الحقيقية وراء الاصابة بالأمراض المستعصية، وعلى رأسها اضطراب طيف التوحد.

وتتميز عينة الدراسة البينية بالتداخل البيني الواسع، مما يسمح بتغطية جوانب متعددة لاضطراب طيف التوحد من منظور علمي شامل، كما أظهرت الدراسات المجتمعة تباينا واسعا في الأساليب والأدوات، والمنهجيات البحثية، مما تطلب إجراءات منهجية دقيقة للتوفيق بين النتائج واستخلاص الأنماط المشتركة، ويمكن من خلال هذه العينات البينية استكشاف العوامل المشتركة بين مختلف التخصصات وتحديد الروابط المتشابكة التي تؤدي إلى فهم أعمق لاضطراب طيف التوحد وعلاقته المحتملة بنشاط البكتيريا الاشريكية القولونية.

كما أن الاستفادة من منهجيات ونتائج متعددة المجالات تتيح للباحثين تجميع الأطر النظرية والنتائج المخبرية لبناء معرفة جديدة تتجاوز حدود كل تخصص على حدة، من خلال توظيف هذا المنهج في دراسة العلاقة بين اضطراب طيف التوحد ونشاط البكتيريا الاشريكية القولونية في الجسم البشري، يمكن تقديم منظور تكاملي يمهد الطريق لمزيد من الاكتشافات التي قد تكون مفتاحا لتطوير استراتيجيات تشخيصية وعلاجية فعالة، وفتح آفاق جديدة للبحث في مجال التوحد مما يسهم في تعزيز جودة الحياة للأفراد المصابين وذويهم.

5- الاساليب الاحصائية المستخدمة

تعتبر الأساليب الإحصائية أدوات أساسية في تحليل البيانات وتحقيق الدقة في استنتاجات الأبحاث العلمية، خاصة عند إجراء التحليل التلوي الذي يستخدم لتجميع وتلخيص النتائج من دراسات متعددة حول موضوع بحثي معين، حيث يساعد التحليل التلوي الباحثين على تحديد الاتجاهات العامة والعلاقات بين المتغيرات من خلال دمج البيانات واستخدام مجموعة من التقنيات الإحصائية لتقييم التباين بين الدراسات، وحساب متوسط تأثير المتغيرات، وتحليل التأثيرات الثابتة والمتغيرة، مما يعزز موثوقية النتائج ويزيد من القدرة على تعميم الاستنتاجات.

وقد قامت الباحثة باجراء التحليل التلوي على ضوء ما توصل اليه التحليل الاستقرائي للبيانات النوعية، وهذا النموذج يسمح باستخلاص نتائج عامة واخضاعها للمعالجة الاحصائية للتاكد من صحة الفرضيات المستخلصة من عملية الاستقراء التحليلي للدراسات العلمية.

5-1- خطوات التحليل التلوي

5-1-1- جمع البيانات وتنسيقها: تم جمع المعلومات الأساسية لكل دراسة وفقا للجدول المطلوب، وترتيب الدراسات تصاعديا حسب سنة النشر، وشملت كافة البيانات اللازمة مثل المؤلفين، سنة النشر، مكان إجراء الدراسة، هدف الدراسة، حجم العينة، طبيعة الدراسة، الأساليب الإحصائية المستخدمة، ومنهج الدراسة.

5-1-2- تحليل التباين والانحدار: تم حساب مقاييس التباين داخل وبين الدراسات المختلفة، باستخدام تحليل الانحدار، لتقييم العلاقة بين المتغيرات المتعلقة بالاضطرابات الحيوية

المرصودة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد ونشاط البكتيريا الاشريكية القلونية، ما يساعد على معرفة قوة العلاقة.

5-1-3- جدول نتائج التحليل التلوي: تم ادراج جميع النتائج في جدول يتضمن متغيرات التباين، الانحدار، ونتائج التحليل التلوي لكل دراسة، مما يسهل مراجعة النتائج وفهم الفروق بين الدراسات المختلفة.

5-1-4- تلخيص النتائج وتفسيرها: بناء على النتائج من التحليل التلوي، سيتم مناقشة نقاط القوة والضعف لكل دراسة، وابراز مدى قوة العلاقة بين الاضطرابات الحيوية والتوحد كما هو مبين في البيانات.

5-2- البرنامج المستخدم في التحليل التلوي

تم استخدام برنامج Comprehensive Meta-Analysis (CMA) الذي يعتبر من أكثر البرامج استخداما في التحليل التلوي نظرا لسهولة الاستخدام والمرونة التي يقدمها، حيث يدعم إدخال البيانات من مصادر متنوعة، وتحليل نتائج الدراسات بشكل متكامل، مع توفير أدوات لاختبار التباين وعدم التجانس بين الدراسات.

تعريف البرنامج: برنامج CMA هو أداة إحصائية مصممة خصيصا للتحليل التلوي، الذي جرى تطويره من قبل فريق بقيادة د. مايكل بورين(Michael Borenstein) ، لمساعدة الباحثين على دمج نتائج الدراسات المختلفة للوصول إلى استنتاجات مدعومة إحصائيا، مع تقديم أدوات لفحص التباين والتوجهات في البيانات(Comprehensive Meta-Analysis (CMA .

خلاصة الفصل

يمثل هذا الفصل الركيزة المنهجية التي تأسست عليها الدراسة الميدانية، إذ جرى تحديد المنهج العلمي الأكثر ملاءمة لطبيعة الإشكالية وموضوع البحث، بما يتيح مقاربة دقيقة للظاهرة قيد التحليل، وقد اعتمدت الدراسة مقاربة بينية ذات طابع تكاملي، استندت إلى تداخل المعارف وتنوع الأدوات، ما عزز من عمق التفسيرات وأثرى النتائج.

كما تم تبني نهج منظوري علمي قائم على الموضوعية والصرامة المنهجية، ضمانا لجودة المعطيات ومصداقيتها.

وتم تحديد عينة الدراسة من تخصصات متعددة، وفق معايير علمية دقيقة، بما يغطي جل المظاهر المرضية لاضطراب طيف التوحد، ويوفر شروط التمثيل الكافي للقيام بالاستقراء التحليلي، ومن ثم التحقق من الفرضيات المطروحة.

بالموازاة مع ذلك، استخدمت أساليب إحصائية ملائمة للتحليل الكمي للبيانات، بما يضمن استخلاص مؤشرات موثوقة وقابلة للتفسير.

وعليه، يشكل هذا الإطار المنهجي الأساس الذي تبنى عليه التحليلات اللاحقة، ويمثل ضمانة لمصداقية النتائج وإمكانية تعميمها ضمن حدود الدراسة.

الفصل الخامس: إجراءات ترميز وتحليل البيانات النوعية

تمهيد

1- جمع وتصنيف البيانات

2-خطوات الدمج بين التحليل النوعي والتحليل الكمي للبيانات

3- اجراءات ترميز البيانات النوعية

4- الإجراءات التطبيقية للترميز الاستقرائي للبيانات النوعية

5-تحليل نتائج الدراسة الاستقرائية

6-تصنيف البيانات الكمية

خلاصة الفصل

تمهيد

في هذا الفصل سيتم استعراض خطوات جمع وتصنيف البيانات، وطرق الدمج بين التحليل النوعي والتحليل الكمي، ومن ثم توضيح الإجراءات المنهجية التي تم اعتمادها لترميز وتحليل البيانات النوعية والكمية، على ضوء المنهج الاستقرائي التحليلي والتحليل التلوي.

ويعد فهم آليات جمع البيانات وتحديد خطوات التحليل من الأسس الضرورية لضمان دقة النتائج وموثوقيتها، لا سيما عند تطبيق منهجيات استقرائية تهدف إلى استخلاص الأنماط والتفسيرات عبر عينات متعددة، وتعزيز قوة الدراسة من خلال تجميع نتائج الدراسات السابقة في مختلف التخصصات العلمية التي درست التوحد.

ولترميز البيانات النوعية وتحليلها قامت الباحثة باتباع إجراءات دقيقة للوصول لنتائج موضوعية، حيث تم ترميز البيانات بناء على أنماط متكررة ومفاهيم رئيسية ضمن التخصصات العلمية المختلفة، وعلى ضوء المنهجية المتبعة في البحوث الاستقرائية، تم تنظيم وترتيب الأنماط المستخلصة من الدراسات، مما أتاح فهما شاملا للعلاقة المحتملة بين فقدان سلالات من البكتيريا الاشريكية القولونية والاصابة باضطراب طيف التوحد على نحو يسمح بالتوصل إلى استنتاجات مدعومة بأدلة علمية .

ولتحليل البيانات الكمية، تم استخدام التحليل التلوي (Meta-Analysis) كإطار رئيسي، حيث يقوم بتحديد الأثر الإحصائي للعلاقات بين المتغيرات عبر دراسات مختلفة باستخدام آليات التجميع والمقارنة، ويتطلب هذا التحليل تجميع الدراسات ذات الصلة المباشرة باضطراب طيف التوحد، وتطبيق استراتيجيات التحليل التلوي، مما يسهم في التوصل إلى نتائج تأكد أو تتحدى الفرضيات المدروسة، بناء على حجم العينة، قوة العلاقات، ومستوى الثبات الإحصائي.

سيتناول هذا الفصل إجراءات جمع البيانات وتصنيفها، مع توضيح العمليات المتبعة في ترميز وتحليل كل من البيانات النوعية والكمية وفق الإطار المنهجي الاستقرائي التحليلي.

1- جمع وتصنيف البيانات

1-1- جمع البيانات النوعية

في الدراسات الاستقرائية التحليلية يمكن للباحث الاختيار بين مجموعة واسعة من أساليب جمع البيانات وليس فقط المقابلة، وذلك لاستكشاف وفهم الظواهر بشكل عميق من خلال الوصول إلى البيانات من مصادر تتسم بالغنى المعلوماتي والتفاصيل الدقيقة المدروسة، على ضوء النهج المنظوري العلمي الذي تبنته الدراسة تحددت مصادر جمع البيانات النوعية في هذه الدراسة كالآتية :

1-1-1- الملاحظة المباشرة

تعتبر الملاحظة المباشرة أداة رئيسية في البحث النوعي، حيث يقوم الباحث بمراقبة الظاهرة أو السلوكيات في سياقها الطبيعي، وتستخدم هذه الطريقة لتوفير بيانات واقعية حول كيفية تفاعل الأفراد أو المجموعات في بيئتهم، مما يسمح بجمع بيانات دقيقة وصادقة حول موضوع الدراسة، سواء كانت هذه الملاحظة مشاركة (أي يكون الباحث جزءا من البيئة) أو غير مشاركة

(Denzin & Lincoln, 2011) (Silverman, 2020)

1-1-2- تحليل الوثائق والنصوص

للحصول على فهم اعمق لظاهرة التوحد من مظور علمي، تم تحليل الوثائق (مثل التقارير، اطروحات، سجلات) والنصوص (مثل المقالات العلمية والكتب والمدونات والتسجيلات) تساعد هذه الطريقة في توسيع قاعدة البيانات من خلال جمع المعلومات التي قد لا تكون متاحة عبر المقابلات أو الملاحظات.(Bowen, 2009)

وهذه الطرق تتيح جمع بيانات علمية غنية تمكننا من تحليل ظاهرة التوحد بشكل متكامل وفق المنهج الاستقرائي التحليلي، مما يساعد في الوصول إلى استنتاجات شاملة ومعمقة.

واعتمدت هذه الدراسة بشكل أساسي على الملاحظة وتحليل المقالات ونتائج الدراسات المخبرية، كمصادر للبيانات النوعية .

1-2- تصنيف البيانات النوعية

تم التصنيف المبدئي للبيانات حسب مخرجات كل تخصص على حدا، ومن ثم تحويل هذه البيانات الى فئات لاستخراج الانماط المشتركة.

2- خطوات الدمج بين التحليل النوعي والتحليل الكمي للبيانات

في الدراسات التي تعتمد على الاستقراء التحليلي والتحليل التلوي، يظل القرار بين دمج الطريقتين أو فصلهما مرتبطا بطبيعة البيانات المتاحة وأهداف البحث.

إذ يوصى بالدمج عندما تكون النتائج قابلة للمقارنة الكمية من حيث المقاييس والأدوات، حيث يتيح التحليل التلوي زيادة القوة الإحصائية وتقدير حجم التأثير بشكل أكثر دقة، بينما يستخدم الاستقراء التحليلي لتفسير التغاير بين الدراسات وإدماج الأبعاد النوعية أو السياقية.

(Higgins et al, 2019/2024)

أما في الحالات التي تكون فيها البيانات متباينة للغاية أو يصعب تجانسها، فإن الاكتفاء بالاستقراء التحليلي يعد أكثر ملاءمة، وهو ما أكدته إرشادات SWiM التي وضعت خصيصا لضمان الشفافية في التوليف دون اللجوء إلى التحليل التلوي. (Campbell et al, 2020)

كما أوضحت إرشادات PRISMA 2020 أن الجمع بين الطريقتين يمكن أن يوفر صورة أكثر شمولا، بحيث يعرض التحليل التلوي النتائج الكمية المجمعة بينما يقدم الاستقراء التحليلي تفسيرا معمقا للاتجاهات والسياقات المختلفة. (Page et al, 2021)

ويشير Popay وزملاؤه(2006) إلى أن هذا التكامل يعزز صلاحية الاستنتاجات ويقلل من خطر التحيز، لأنه يسمح للباحث بموازنة الفهم التفسيري للأدلة مع الدقة الإحصائية.

بناء على ذلك، فإن اختيار الدمج لم يكن قرارا شكليا، بل عملية منهجية تستند إلى جودة البيانات، مستوى التغاير، وطبيعة المشكلة البحثية ، وهو ما ينسجم مع أحدث ما أوصت به المراجع المنهجية المعتمدة.

ووفقا لـ Creswell وPlano Clark (2017) في كتابهما حول منهجيات البحث المختلط، فأنه يفضل الجمع بين التحليلين في الدراسات المعقدة التي تحتاج إلى فهم عميق للظاهرة وتحليل

كمي لدعم النتائج، حيث يسمح ذلك بتحقيق "التحقق التبادلي (Triangulation) " وزيادة موثوقية النتائج.

وبسبب المظاهر المرضية المعقدة والمتداخلة التي تظهر على المصابين التوحد، اختارت الباحثة الدمج بين التحليل النوعي والتحليل الكمي للبيانات للحصول على اعلى درجة من الدقة والموضوعية، كما يمكن لهذا الدمج أن يحقق الثراء المطلوب لبناء نظرية ناشئة .

وقد تم استخدام التحليل الاستقرائي للبيانات النوعية لفهم الخلفية والنماذج العصبية والتداخلات المناعية والاضطرابات الأيضية والنفسية، والبيولوجية العميقة المرافقة لاضطراب طيف التوحد وعلاقتها بالبكتيريا الاشريكية القولونية، ثم تعزيز النتائج، وتحديد نوع السلالات الاشريكية القولونية الاكثر ارتباطا باضطراب طيف التوحد باستخدام التحليل التلوي، ومنه التأكد من صحة فرضيات الدراسة التي تم بناءها من على ضوء نتائج الترميز الانتقائي.

وتتمثل إحدى الطرق المثلى للجمع بين التحليلين في البدء بالتحليل الاستقرائي للبيانات النوعية لتطوير إطار أو نظرية مبدئية، ثم الانتقال إلى التحليل التلوي لدراسة العلاقات الكمية والتأكد من صحة الفرضيات على ضوء الأدلة الإحصائية للوصول الى نتائج دقيقة.

3- اجراءات ترميز البيانات النوعية

بدأت الباحثة بجمع البيانات من الدراسات العلمية المتخصصة على مراحل مصنفة حسب التخصص، كما قامت بإجراءات الترميز على مراحل (المفتوح والمحوري والانتقائي)، ومن ثم المقارنة بين الرموز (خصائص كل كود وعلاقته بباقي الأكواد)، ثم استخراج المواضيع والمؤشرات المشتركة، والاختلافات، وفي هذه المرحلة تم إقصاء الأكواد التي لم تظهر أي علاقة بينها وبين الأكواد الأساسية والتي تمثل المفاهيم التي توجه الباحثة أثناء جمع البيانات من بينها الملاحظة والتكرار والتداخل البيني، ثم العودة الى تحليل البيانات حتى الوصول الى مرحلة التشبع، ومن ثم القيام بالترميز الانتقائي الذي هو لب الدراسة، والذي تم فيه تحديد سلالتين من البكتيريا الاشريكية القولونية اللتان تنشطان مع العاثية الاشريكية ***Escherichia phage 121Q*** ،

حيث أظهرت النتائج ان نشاطهما هو الاكثر ارتباطا بالمؤشرات الحيوية والعصبية والمناعية والنفسية المضطربة عند المصابين بالتوحد.

وبعد الانتهاء من التحليل النوعي، تم استخدام النتائج المستخلصة لتحديد الفجوات العلمية في النسيج المعرفي، والتي أخرت التوصل لفهم أسباب وآليات حدوث اضطراب طيف التوحد، ومن ثم تحديد إطار نظري أولي يمثل نواة نظرية ناشئة، بهدف سد هذه الثغرات العلمية ولاستخدامها في تحليل ومناقشة نتائج الدراسة، لكون النظريات الحالية تتعارض في نقطة آلية عمل العقل البشري وموقعه مع كلام الخالق، لهذا عجزت عن تقديم تفسير منطقي ومتسلسل يمكن ان يفضي الى حل مستدام لاضطراب طيف التوحد.

وسيتم دمج التحليل النوعي الذي يوفره الاستقراء التحليلي مع التحليل الكمي الذي يقدمه التحليل التلوي عادة عبر خطوات متكاملة تبدأ بتحديد سؤال بحثي مركب يتطلب فهما مزدوجا للأبعاد الكمية والسياقية، وهذا السؤال البحثي المركب الذي تسعى الدراسة البينية للإجابة عليه هو: لماذا وكيف يحدث اضطراب طيف التوحد؟

الخطوة الأولى تتمثل في تحديد إطار شامل للأدلة يتضمن الدراسات التي تناولت موضوع التوحد من مختلف التخصصات، مع معايير إدراج واضحة لكل تخصص، وتنظيم من البيانات.

تلي ذلك خطوة التأكد من الجودة، حيث تم تقييم قوة الأدلة الكمية ومصداقية البيانات النوعية، مما يسمح بضمان الاتساق في تفسير النتائج، وذلك بالاختيار الدقيق للدراسات العلمية الموثوقة، والمنشورة في اكبر القواعد البيانية العالمية التي اشتهرت بالجدية وقوة التأثير وصرامة التحكيم.

ومنه الانتقال إلى التحليل الكمي عبر التحليل التلوي لتقدير حجم التأثير الإجمالي، مع اختبار التغاير بين السلالات التي توصلت اليها الدراسة الاستقرائية، وتحليل العوامل الوسيطة.

في حين سيستخدم الاستقراء التحليلي النوعي بالتوازي لتقديم نظرية ناشئة يمكنها تفسير هذا التغاير، وتوضيح السياقات البيولوجية، العصبية ،المناعية ، الايضية، والسريرية لاضطراب طيف التوحد.

بعد ذلك تأتي مرحلة التكامل المنهجي، حيث تعرض نتائج التحليل التلوي جنبا إلى جنب مع النتائج النوعية في إطار تفسيري موحد، ويستخدم ما يعرف بالـ " convergent synthesis design" الذي يسمح بالربط بين الاتجاهات الرقمية المستخلصة من التحليل التلوي والتفسيرات السياقية المقدمة من الاستقراء التحليلي. (Hong et al, 2017)

في هذه المرحلة، يتم البحث عن نقاط الاتفاق والتباين بين البعدين، مما يعزز قوة الاستنتاجات ويقلل من خطر التحيز.

وأخيرا، تترجم النتائج في صورة نظرية ناشئة تستند إلى مزيج من الفهم التفسيري للأدلة، والدقة الإحصائية ، وهو ما يعد بالغ الأهمية في القضايا المعقدة مثل فعالية التدخلات الصحية أو تقييم السياسات العامة. (Noyes et al, 2022)

وبذلك، فإن عملية الدمج ليست مجرد جمع بين طريقتين، بل هي منهجية متكاملة تهدف إلى إنتاج معرفة أكثر ثراء وتوازنا بين الكم والنوع، وهو ما ينسجم مع أحدث التوصيات في المراجعات المنهجية المختلطة.

تلخيصا لما سبق تم في هذه الدراسة البينية تبني النموذج الذي يوصي بالبدء بالتحليل الاستقرائي لبناء الفرضيات ومن ثم توظيف التحليل التلوي للتحقق من صحة هذه الفرضيات من خلال البيانات الكمية، للوصول لنتائج أكثر تحديدا وموثوقية.

3-1- اجراءات الترميز المفتوح

وتم اتباع الاجراءات التالية:

- **التحليل الأولي** : بدءا بقراءة متأنية لكل البيانات العلمية التي تناولت البحث في سبب التوحد عبر التخصصات المختلفة، وتدوين الملاحظات أو الأفكار الأولية.
- **تحديد الكودات** :تقسيم البيانات إلى مقاطع صغيرة ذات معنى (مثل عبارات أو مقاطع معينة) تمثل مفهوما أو معلومة حول الأسباب أو الاضطرابات الحيوية المرتبطة بالتوحد. تم استخدام كلمات مفتاحية أو عبارات موجزة لتعريف هذه المقاطع (الكودات المفتوحة).

- **التحقق من التكرار والتباين:** التأكد من رصد التكرارات أو الاختلافات المهمة لدى المصابين بالتوحد، حيث ساعد ذلك في التعرف على التوجهات المشتركة والاختلافات فمثلا، تم رصد وجود تكرار للكود المتعلق باختلال عمل اللوزة الدماغية، الاضطرابات المعوية، والاضطرابات الحيوية، وهذا يزيد من موثوقية النتائج.

3-2- اجراءات الترميز المحوري

بعد إعداد قائمة كبيرة من الكودات المفتوحة، جاءت خطوة الترميز المحوري لتجميع الكودات ذات الصلة ضمن فئات أو محاور رئيسية تعكس موضوعات أكثر تحديدا.

وتم وفق الخطوات التالية:

- **إيجاد الروابط بين الكودات** :تحليل الكودات المفتوحة وتحدد الروابط والعلاقات بين الكودات المختلفة، ومحاولة الإجابة على أسئلة التالية: ما الكودات التي تشير إلى نفس الفئة العامة؟ وما العوامل المشتركة بينها؟
- **تكوين فئات** : لكون الدراسة بينية فقد تم تكوين الفئات على حسب التخصص، حيث رتبنا الاستجابات النفسية تحت تسمية علم النفس، والتغيرات العصبية بإسم علم الاعصاب، اما الاضطرابات المعوية فكانت تحت تخصص علم الاحياء الدقيقة...

وهذا الاجراء هو الخطوة الاخيرة في عملية الترميز المحوري، الذي ينتهي بإضفاء تسميات شاملة للفئات بمنح كل فئة تسمية توضح طبيعة الكودات التي تنتمي إليها حسب التخصص، فالتخصص وفروعه هو التسمية الشاملة التي تغطي جميع الكودات ذات الصلة.

3-3- اجراءات الترميز الانتقائي

في هذه المرحلة، تم تحديد الأنماط الكبرى والنتائج المركزية التي تعكس العلاقة الشاملة بين نشاط البكتيريا الاشريكية القولونية والعمليات الحيوية المضطربة لدى المصابين بالتوحد، بهدف الوصول إلى السلالات الأكثر صلة بالاضطرابات الحيوية والايضية والمناعية والجينية والتي تعاني منها الشريحة الاكبر من المصابين بالتوحد، حيث سيتم إقصاء الاضطرابات ضعيفة التمثيل والنادرة ، ثم إجراء تحليل تلوي للتأكد من قوة العلاقة السببية، للخروج في الأخير لنظرة شاملة تمكننا من بناء نظرية ناشئة يمكنها أن تقدم نماذج تفسيرية مقنعة وشاملة.

وتم الترميز الانتقائي باتباع الاجراءات التالية:

3-3-1- اختيار الفئات المحورية الرئيسية: تم تحديد الفئات المحورية الأكثر أهمية وارتباطا بموضوع الدراسة وأهدافها، حيث مثلت الفئات المختارة علاقة واضحة أو نتائج تمهد لتقديم معرفة علمية جديدة ونظرية ناشئة لتفسير التوحد.

3-3-2- إنشاء نموذج نظري: قامت الباحثة باستخدام الفئات المنتقاة لصياغة إطار نظري، تضمن هذا النموذج كيفية تفاعل العوامل المختلفة التي تم التعرف عليها (مثل الجينات، الاستجابة المناعية، التغيرات العصبية) مع بعضها البعض في تفسير جوانب التوحد، كما توصلت لتبني فكرة محور جديد وهو محور: أمعاء/ قلب / مناعة قلبية/ دماغ، بعد الأخذ بالمسلمات القرآنية والتي أكدت لنا بما لا يدع مجالا للشكل بأن مركز العقل البشري في القلب.

3-3-3- التأكد من الترابط الشامل: تم الربط بين كل الفئات المحورية المختارة لتكوين رؤية شاملة حول علاقة سلالات محددة من البكتيريا الاشريكية القولونية باضطراب طيف التوحد.

وتجدر الاشارة الى أن عملية تدوين الملاحظات، بما في ذلك الملاحظات حول تصنيف الكودات المفتوحة والفئات المحورية، ساهمت بشكل فعال في تسهيل عرض التحليل بشفافية وموضوعية .

وكل هذه الاجراءات المنهجية ساعد في الوصول إلى نموذج تفسيري يعكس نتائج الدراسات المختلفة ويوحدها في إطار علمي دقيق ومنهجي.

4- الإجراءات التطبيقية للترميز الاستقرائي للبيانات النوعية

4-1- الترميز المفتوح

الترميز المفتوح هو الخطوة الأولى لتحليل البيانات، ويهدف إلى تقسيم البيانات الخام إلى وحدات ذات معنى، تعرف بالكودات أو الرموز، وتم خلاله ترميز وتصنيف البيانات من مختلف التخصصات التي درست اضطراب طيف التوحد دون قيود أو فرز مسبق، وهو الخطوة الاولى للدراسة الاستقرائية التحليلية.

4-1-1- معايير تصنيف البيانات:

تم تصنيف البيانات حسب التخصص لكون هذه الدراسة بينية وتسعى للوصول لفهم أعمق مما هو متداول لظاهرة التوحد، وتهدف لإيجاد حلول موضوعية من خلال تحقيق التكامل المعرفي، في محاولة لإنهاء حالة الغموض الذي لازم هذا الاضطراب رغم الجهود البحثية المكثفة وفي كل المجالات ذات العلاقة، والجدول رقم :(01) يوضح التخصصات التي تناولت المظاهر والاعراض المرضية والاضطرابات الحيوية المرصودة لدى المصابين بالتوحد

جدول (01): يوضح تصنيف الدراسات التي شملها التحليل الاستقرائي حسب التخصص

التخصص	علم الاعصاب		الاحياء الدقيقة		الطب		الكيمياء الحيوية		المناعة المرضية		علم النفس وعلوم التربية		علوم القرآن		المجموع	
	ت	%	ت	%	ت	%	ت	%	ت	%	ت	%	ت	%	ت	%
الدراسات	7	11.66	10	16.66	10	16.66	10	16.66	10	16.66	10	16.66	3	5.04	60	100

التمثيل يتركز في خمسة تخصصات متساوية الحجم (كل منها 16.66%) تشكل معا 83.30 **%** من الدراسات، يليها علم الأعصاب(**11.66%**) ، ثم علوم القرآن .(**5.04%**) بعبارة أخرى، يغلب على العينة الطابع الطبي/البيولوجي والسلوكي؛ إذ تمثل تخصصات الصحة والعلوم الحيوية وعلم النفس وعلوم التربية ، و علم الأعصاب **57 دراسة من أصل 60(95%≈)** ، مقابل تمثيل نوعي للقرآن، والذي تختلف طبيعة دراسته على باقي الدراسات، حيث سيتم دراسته و التدبر في آياته من خلال ثلاث محاور أساسية، وهي:

1-علاقة القلب بالعقل

2-علاقة المدخلات الحسية بالقلب

3-علاقة القلب بلادماغ.

وفيما يلي عملية الترميز المفتوح مقسمة حسب التخصص:

1-علم الاعصاب

تناولت الدراسة البينية مجموعة من الدراسات في تخصص علم الاعصاب بمختلف فروعه، والتي هدفت للبحث في مسببات اضطراب طيف التوحد ومظاهره المرضية العصبية، وقمنا بتنظيم بياناتها في الجدول التالي:

جدول (02): دراسات علم الاعصاب التي شملتها عملية الترميز المفتوح

المؤلفون	سنة النشر	التخصص	الموضوع	أهداف الدراسة	المنهج المستخدم	العينة	النتائج الرئيسية	العلاقات البينية
Baron et al.	2000	علم الأعصاب العاطفي	دور اللوزة الدماغية في الفهم العاطفي لدى المصابين بالتوحد	دراسة استجابة اللوزة الدماغية للإشارات الاجتماعية والعاطفية	دراسة تجريبية باستخدام التصوير العصبي		ضعف استجابة اللوزة للإشارات الاجتماعية والعاطفية	يدمج بين علم الأعصاب وعلم النفس الاجتماعي
Vargas et al.	2005	علم الأعصاب المناعي	الالتهاب في مناطق التشابك الدماغي في التوحد	استكشاف مستويات الالتهاب العصبي في القشرة الأمامية وتأثيرها على السلوك	/	عينات نسيجية من أدمغة مرضى توحد متوفين	ارتبطت مستويات الالتهاب العالية باضطرابات السلوك	يجمع بين علم المناعة وعلم الأعصاب السلوكي
Hauser et al.	2014	علم أعصاب النمو	تضخم القشرة الأمامية لدى الأطفال المصابين بالتوحد	فحص العلاقة بين تضخم القشرة الأمامية، النشاط العصبي، والسلوك المعرفي	دراسة تحليلية باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي	الأطفال المصابين بالتوحد والأطفال العاديين	ارتبط تضخم القشرة الأمامية بزيادة النشاط العصبي والتغيرات المعرفية والسلوكية	ربط بين علم الأعصاب وعلم النفس التنموي
Gaetz, W., et al	2014	علم الاعصابعلم	وجهات نظر مختلفة حول علم الأعصاب	تأثيرات متنوعة لعلم الأعصاب على علم	/	تحليل ودراسة استقصائية شاملة	لم يتم توفير نتائج محددة	روابط متعددة التخصصات

		نفس الأطفال والطب النفسي	لدى الأطفال والتوحد	نفس الأطفال في التوحد				
Drenthen, G. S., et al.	2016	علم الأدوية العصبي	تأثيرات دوائية مفصلة على علم الأعصاب واتصالها بالتوحد	نماذج مفصلة توضح الديناميكيات الدوائية	/	علم الأدوية العام	غير محدد	تقاطع بين علم الأدوية وعلم الأعصاب
Hilton et al.	2016	علم الأعصاب الوظيفي	النمو غير المتوازن للقشرة وتأثيره على الوظائف التنفيذية	دراسة تأثير النمو غير المتوازن على الوظائف التنفيذية مثل التخطيط واتخاذ القرارات	دراسة استقصائية تحليلية		تؤدي التغيرات الهيكلية في القشرة إلى صعوبات في المهام التنفيذية	يرتبط بعلم النفس الإدراكي وعلم الأعصاب
Robertson, C. E., & Baron-Cohen, S.	2017	مراجعات علوم الأعصاب والسلوك الحيوي	وجهات نظر مختلفة في علم الأعصاب والتوحد	استكشاف شامل للتداخل بين التوحد وعلم الأعصاب	/	دراسة تعتمد على معرفات DOI	لم يتم توفير نتائج محددة	منظور متعدد التخصصات

1-1- تحليل البيانات وتحديد المصدر

- ✓ تم استخراج الدراسات من مجلات علمية محكمة مدرجة في قواعد بيانات:**Scopus**، **PubMed**، و**Web of Science**

- ✓ وتجدر الاشارة الى أن قواعد البيانات المستخدمة هي من الأكثر اعتمادا في الأوساط الأكاديمية، وجميع الدراسات مستخرجة من مجلات محكمة ذات معامل تأثير عالي ومراجعة من قبل خبراء.

1-2- الترميز المفتوح لبيانات علم الأعصاب

فيما يلي جدول ينظم عملية الترميز المفتوح لبيانات علم الأعصاب وفروعه:

جدول (03): يوضح عملية الترميز المفتوح لبيانات علم الأعصاب التي تناولت الاضطرابات العصبية لدى المصابين باضطراب طيف التوحد

النص الأصلي	الوحدة الدلالية	الرمز المفتوح
تضخم القشرة الأمامية مرتبط بزيادة النشاط العصبي والتغيرات المعرفية	تضخم القشرة، نشاط عصبي، تغيرات معرفية	تضخم القشرة الأمامية وتأثيرها العصبي
ضعف استجابة اللوزة للإشارات الاجتماعية والعاطفية	ضعف استجابة اللوزة، الإشارات	ضعف استجابة اللوزة الدماغية
ارتبطت مستويات الالتهاب العالية باضطرابات السلوك	مستويات الالتهاب العالية، اضطرابات السلوك	الالتهاب العصبي وتأثيره السلوكي
تأثير النمو غير المتوازن على اتخاذ القرارات والتخطيط.	نمو غير متوازن، اتخاذ القرارات، التخطيط	اختلال الوظائف التنفيذية بسبب النمو غير المتوازن
عرض نماذج تفصيلية للديناميكيات الدوائية	ديناميكيات دوائية، نماذج تفصيلية	تأثير الديناميكيات الدوائية

1-3- تحليل مستوى التباين العام والتكرارات في دراسات علم الأعصاب وفروعه

عند مقارنة نتائج الدراسات المتعلقة باللوزة الدماغية والتشابك العصبي، يظهر تباين منخفض، مما يعني أن النتائج حول هذه المواضيع موحدة ومتكررة في الأبحاث العلمية، ما يشير إلى أن اختلالات اللوزة الدماغية والالتهابات في التشابك العصبي قد تكون عوامل رئيسية يجب

تضمينها في بيانات الترميز المحوري في فئة المظاهر العصبية والاجتماعية لدى الأفراد المصابين بالتوحد.

1-4- استخلاص العلاقات المشتركة بين الدراسات

- **القشرة الدماغية:** العلاقة بين تضخم القشرة الأمامية وتأثيرها على الوظائف التنفيذية (Hauser et al. و Hilton et al.).
- **اللوزة الدماغية:** دورها في الفهم العاطفي وكيفية تأثير ضعفها على الاستجابات الاجتماعية.(Baron et al.)
- **الالتهابات العصبية:** تأثير الالتهابات في مناطق التشابك العصبي على السلوكيات المرتبطة بالتوحد.(Vargas et al.)
- **الجوانب متعددة التخصصات** : الربط بين علم الأعصاب، علم النفس وعلوم التربية، علم المناعة، وعلم الاجتماع لفهم أكثر شمولية للتوحد.

1-5- الفجوات

- نقص في الدراسات التي تتابع تطور التغيرات العصبية والسلوكية على مدى سنوات.
- معظم الدراسات ركزت على العوامل البيولوجية دون التعمق في التفاعل بين البيئة والتغيرات العصبية.
- لا تزال الآليات المحددة التي تؤدي إلى التغيرات العصبية غير واضحة.

1-6- تحليل نقاط القوة:

- **تعدد التخصصات:** الدراسات تربط بين علوم مختلفة مثل الأعصاب، المناعة، علم النفس وعلوم التربية، وعلم الاجتماع.
- **التكنولوجيا المتقدمة:** الاعتماد على تقنيات مثل التصوير بالرنين المغناطيسي والتصوير العصبي ساهم في دقة النتائج.
- **التخصص في موضوعات دقيقة:** مثل تضخم القشرة الأمامية والتهاب التشابك العصبي.

1-7- تحليل نقاط الضعف:

- حجم العينات الذي كان في الغالب صغيرا، ما حد من إمكانية تعميم النتائج.

- قلة الدراسات التي تقدم حلولا علاجية عملية.
- كثرة التكرار ، حيث ركزت الكثير من الدراسات على نفس المناطق الدماغية دون تقديم منظور جديد.
- غياب الحلول، اذ لم تقدم معظم الدراسات العصبية حلولا عملية واضحة قابلة للتطبيق.
- التركيز على دراسة المظاهر المرضية دون الوصول الى فهم الآلية الفيزيولوجية لحدوث اضطراب طيف التوحد.
- أظهرت الدراسات تباينا منخفضا فيما يتعلق بالارتباط بين الالتهاب والتشابك العصبي لدى المصابين بالتوحد، مما يعزز دور الالتهاب كعامل مستمر يؤثر على الوظائف العصبية.

2- دراسات علم الأحياء الدقيقة

2-1- تحليل البيانات وتحديد المصدر

يوجد العديد من الأبحاث المتخصصة التي تربط بين التوحد وتركيبة الميكروبيوم في الجهاز الهضمي، وتشمل هذه الدراسات مجالات علم الأحياء بفروعه وأهمها علم الاحياء الدقيقة والجزيئية، وتتداخل بينيا مع علم المناعة، وعلوم الأعصاب، وقد أكدت هذه الأبحاث وجود اختلافات في تركيبة البكتيريا المعوية لدى الأشخاص المصابين بالتوحد، مما يؤثر على وظيفة الدماغ والسلوك، وفيما يلي جدول يوضح الدراسات التي تم استخدامها في الدراسة في عملية الترميز المفتوح لبيانات علم الاحياء الدقيقة.

جدول (04): بيانات الدراسات التي تم تحليلها وترميزها في عملية الترميز المفتوح تخصص الأحياء الدقيقة

المؤلفون	سنة النشر	عنوان الدراسة	هدف الدراسة	العينة	المنهج المتبع	النتائج التي توصلت إليها	العلاقة البينية بين التخصصات
Finegold et al.	2010	"Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children"	تحليل الميكروبيوم البرازي لدى الأطفال المصابين بالتوحد والأطفال الضابطة باستخدام تقنية البايروسيكوينسنج	33طفلا مصابا بالتوحد و7 أطفال ضابطة	تسلسل جين S rRNA16 من عينات الفضلات الصلبة	ارتفاع مستويات بعض البكتيريا مثل Sutterella لدى الأطفال المصابين بالتوحد؛ اختلافات في تركيبة الميكروبيوم	تكامل بين علم الأحياء الدقيقة، الجينوميات، واضطرابات النمو العصبي
Adams et al.	2011	"Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity"	مقارنة الفلورا المعوية والحالة المعوية بين الأطفال المصابين بالتوحد والأطفال النموذجيين، وربطها بشدة التوحد	58طفلا مصابا بالتوحد و39 طفلا نموذجيا	تحليل عينات البراز لتحديد تركيبة البكتيريا؛ استبيانات لتقييم الأعراض المعوية	اختلافات في تركيبة البكتيريا المعوية لدى الأطفال المصابين بالتوحد؛ ارتباط الأعراض المعوية بشدة التوحد	دمج علم الأحياء الدقيقة، أمراض الجهاز الهضمي، وعلم النفس لدراسة محور الأمعاء–الدماغ

Hsiao et al.	2013	"Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders"	تحديد دور الميكروبيوم المعوي في تعديل السلوكيات والاختلالات الفيزيولوجية المرتبطة باضطرابات النمو العصبي	نموذج فأري لتنشيط المناعة الأمومية (MIA)	اختبارات سلوكية؛ تعديل الميكروبيوم باستخدام Bacteroides fragilis	تحسين السلوكيات المرتبطة بالتوحد وتصحيح نفاذية الأمعاء بعد تعديل الميكروبيوم	دمج علم الأحياء الدقيقة، علم المناعة، علوم الأعصاب، والعلوم السلوكية
Kang et al.	2013	"Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children"	مقارنة الميكروبيوم المعوي لدى الأطفال المصابين بالتوحد والأطفال النموذجيين	20طفلا مصابا بالتوحد و20 طفلا نموذجيا	تحليل عينات من الفضلات الصلبة	انخفاض مستويات Prevotella ، البكتيرية الاشريكية القولنية ، والبكتيريا المخمرة الأخرى لدى الأطفال المصابين بالتوحد	دمج علم الأحياء الدقيقة، الجينوميات، وعلم النفس التنموي
De Angelis et al.	2013	"Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified"	تحليل الميكروبيوم البرازي والملف الأيضي لدى الأطفال المصابين بالتوحد وPDD-NOS	أطفال مصابون بالتوحد، PDD-NOS،	تسلسل جين S rRNA16؛ تحليل الأيضات	اختلافات في الميكروبيوم والأيضات المرتبطة بالناقلات العصبية	دمج علم الأحياء الدقيقة، علم الأيض، علوم الأعصاب،

							واضطرابات النمو
Kang et al.	2017	"Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study"	تقييم سلامة وفعالية علاج نقل الميكروبيوم (MTT) لدى الأطفال المصابين بالتوحد	18طفلا مصابا بالتوحد	علاج نقل الميكروبيوم؛ مراقبة الأعراض المعوية وأعراض التوحد	تحسينات كبيرة في الأعراض المعوية والسلوكيات المرتبطة بالتوحد بعد العلاج	دمج علم الأحياء الدقيقة، أمراض الجهاز الهضمي، والعلوم السلوكية
Kang et al.	2019	"Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota"	تقييم التأثيرات طويلة الأمد لعلاج نقل الميكروبيوم على أعراض التوحد والميكروبيوم المعوي	متابعة للمشاركين من دراسة 2017	تقييم الأعراض بعد سنتين من العلاج؛ تحليل الميكروبيوم	استمرار التحسينات في أعراض التوحد وتركيبة الميكروبيوم لفترة طويلة	دمج علم الأحياء الدقيقة، أمراض الجهاز الهضمي، وعلم النفس التنموي
Sharon et al.	2019	"Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice"	تقييم ما إذا كان ميكروبيوم الأمعاء من البشر المصابين بالتوحد يمكن أن	فئران خالية من الجراثيم مزروعة بميكروبيوم من	نقل الميكروبيوم إلى الفئران؛ اختبارات	أظهرت الفئران المزروعة بميكروبيوم التوحد سلوكيات مرتبطة بالتوحد؛	دمج علم الأحياء الدقيقة، النماذج الحيوانية، علوم

			يسبب سلوكيات شبيهة بالتوحد في الفئران	مرضى التوحد ومجموعة ضابطة	سلوكية؛ تحليل الميكروبيوم	تأثير مباشر للميكروبيوم على السلوك	الأعصاب، وعلم الأيض
Xu et al.	2019	"Structural modulation of gut microbiota during alleviation of antibiotic-induced autism spectrum disorder symptoms with the herbal medicine Yi-Gan San"	دراسة تأثير العلاج بالأعشاب على الميكروبيوم المعوي وأعراض التوحد في نموذج فأري	فئران ذات أعراض توحد مستحثة بالمضادات الحيوية	إعطاء العلاج العشبي؛ اختبارات سلوكية؛ تحليل الميكروبيوم	تحسين السلوكيات المرتبطة بالتوحد واستعادة تركيبة الميكروبيوم بعد العلاج بالأعشاب الطبية	دمج الطب التقليدي، علم الأحياء الدقيقة، وعلوم الأعصاب
Needham et al.	2021	"Plasma and Fecal Metabolite Profiles in Autism Spectrum Disorder"	تحليل ملفات الأيض في البلازما والبراز لدى الأفراد المصابين بالتوحد	أفراد مصابون بالتوحد ومجموعة ضابطة	تحليل الأيضات في عينات البلازما والفضلات الصلبة؛ تحليل الميكروبيوم	تغييرات في الأيضات المرتبطة بالناقلات العصبية؛ ارتباط مع تركيبة الميكروبيوم	دمج علم الأيض، علم الأحياء الدقيقة، علوم الأعصاب، والطب النفسي

2-2- الترميز المفتوح لبيانات علم الأحياء الدقيقة

من خلال مراجعة الدراسات العشرة المذكورة، تم استخراج مجموعة من الرموز (المفاهيم) التي تمهد للترميز المحوري.

2-2-1- الرموز المستخرجة من الدراسات

- اختلاف تركيبة الميكروبيوم المعوي لدى المصابين بالتوحد
- زيادة بعض أنواع البكتيريا مثل **Clostridium** و**Sutterella**.
- انخفاض بعض الأنواع المفيدة مثل **Prevotella**والبكتيريا المخمرة.

1- ارتباط الأعراض المعوية بشدة التوحد

- وجود علاقة بين مشاكل الجهاز الهضمي ودرجة حدة أعراض التوحد.
- الأعراض المعوية كعامل رئيسي في السلوكيات المرتبطة بالتوحد.

2- تأثير الميكروبيوم على وظائف الدماغ والسلوك

- تعديل الميكروبيوم يؤثر على السلوكيات الشبيهة بالتوحد في النماذج الحيوانية.
- الميكروبيوم كمنظم محوري للمسارات العصبية والناقلات العصبية.

3- محور الأمعاء الدماغ

- التواصل الثنائي الاتجاه بين الجهاز الهضمي والجهاز العصبي المركزي.
- دور الميكروبيوم في تعديل هذا المحور.
- الباحثون في علم الاحياء الدقيقة وعلم الأعصاب غير متاكديين من الآلية التي يمكن ان يؤثر بها المايكروبايوم على الدماغ بالشكل الذي يتسبب في ظهور اضطراب طيف التوحد وأعراضه المرضية الغامضة.

4- التدخلات العلاجية المستهدفة للميكروبيوم

- علاج نقل الميكروبيوم (MTT) أدى الى تحسين بعض الأعراض المعوية والسلوكية.
- فاعالية استخدام العلاجات العشبية لتعديل الميكروبيوم وتحسين الأعراض.

5- التغيرات الأيضية المرتبطة بالميكروبيوم

- اختلافات في الأيضات المرتبطة بالناقلات العصبية لدى المصابين بالتوحد.
- ارتباط الأيضات بتغيرات في تركيبة الميكروبيوم.

6- النماذج الحيوانية كأدوات بحثية

- استخدام الفئران الخالية من الجراثيم لدراسة تأثير الميكروبيوم البشري.
- إثبات السببية بين الميكروبيوم والسلوكيات الشبيهة بالتوحد.

7- التفاعلات المناعية والميكروبيوم

- دور المناعة الأمومية في تعديل الميكروبيوم وتطور التوحد.
- تأثير الالتهابات على محور الأمعاء الدماغ.

8- التدخلات الغذائية وتأثيرها على الميكروبيوم

- تأثير الحميات الغذائية على تركيبة الميكروبيوم والأعراض السلوكية.
- إمكانية استخدام التغذية كوسيلة لتعديل الميكروبيوم.

9- التخصصات البينية والتعاون البحثي

- دمج مجالات علم الأحياء الدقيقة، علم الأعصاب، علم الأيض، وعلم النفس.
- أهمية البحث البيني في فهم التوحد بشكل شامل.

10- التغييرات طويلة الأمد في الميكروبيوم والأعراض

- استدامة التحسينات في الأعراض بعد التدخلات العلاجية المستهدفة للميكروبيوم.
- التأثيرات طويلة الأمد للتعديلات في الميكروبيوم على الصحة السلوكية.

11- المسارات الأيضية والناقلات العصبية

- ارتباط الميكروبيوم بتعديل مسارات السيروتونين والدوبامين.
- تأثير الأيضات الميكروبية على الوظائف العصبية.

12- التكنولوجيا الحيوية والتسلسل الجيني

- استخدام تقنيات تسلسل الجين 16 S rRNAلتحليل الميكروبيوم.
- تطبيق التقنيات الحديثة في فهم تعقيدات الميكروبيوم.

13- التأثير البيئي على الميكروبيوم:

- دور العوامل البيئية في تشكيل تركيبة الميكروبيوم.
- تأثير استخدام المضادات الحيوية على تطور التوحد.

2-2-2- تحليل بيانات علم الأحياء الدقيقة

تشير الدراسات التي تم تحليلها إلى وجود ارتباط قوي بين الخلل في تركيبة الميكروبيوم المعوي وأعراض التوحد، مع تقديم أدلة متعددة تدعم هذا الارتباط، اذ وجدت دراسة **Adams وآخرون (2011)** اختلافات كبيرة في تركيبة البكتيريا المعوية لدى الأطفال المصابين بالتوحد، حيث زادت بعض أنواع **Clostridium**، وارتبطت الأعراض المعوية بشدة التوحد.

وبالمثل، أكدت دراسة **Finegold et al (2010)** ارتفاع مستويات **Sutterella** لدى الأطفال المصابين بالتوحد، مما يشير إلى تغيير في الميكروبيوم المعوي قد يؤثر على الصحة العصبية.

كما أظهرت دراسة فريق **Kang (2013)** انخفاضا في مستويات **Prevotella** والبكتيريا المخمرة الأخرى لدى الأطفال المصابين بالتوحد، مما يشير إلى نقص في البكتيريا المفيدة التي قد تلعب دورا في تطور التوحد. تدعم هذه النتائج دراسة **De Angelis et al. (2013)** التي وجدت اختلافات في الأيضات المرتبطة بالناقلات العصبية نتيجة لتغيرات في الميكروبيوم، مما يشير إلى تأثير مباشر على وظائف الدماغ والسلوك.

في النماذج الحيوانية، أظهر دراسة **Hsiao** وفريقه البحثي **(2013)** أن تعديل الميكروبيوم باستخدام **Bacteroides fragilis** يمكن أن يصحح نفاذية الأمعاء ويحسن السلوكيات المرتبطة بالتوحد في الفئران، وتدعم فريق **Sharon (2019)** هذه النتائج، حيث أظهر كيف أن نقل الميكروبيوم من بشر مصابين بالتوحد إلى فئران خالية من الجراثيم يسبب ظهور سلوكيات شبيهة بالتوحد في الفئران، مما يشير إلى دور سببي مباشر للميكروبيوم في التوحد.

وأثبتت بعض الدراسات العلاجية أن التدخلات التي تستهدف الميكروبيوم قد تكون فعالة، حيث قدم فريق **Kang (2017, 2019)** دليلا على أن علاج نقل الميكروبيوم (MTT) يحسن الأعراض المعوية والسلوكيات المرتبطة بالتوحد بشكل مستدام لدى الأطفال.

وبالمثل، وجد فريق **Xu et al (2019)** أن العلاج بالأعشاب يمكن أن يعدل من تركيبة الميكروبيوم ويحسن الأعراض السلوكية في نموذج فأري، مما يشير إلى إمكانيات علاجية واعدة.

أخيرا، أشارت **Nedham et al (2021)** إلى وجود تغييرات في الأيضات المرتبطة بالناقلات العصبية لدى الأفراد المصابين بالتوحد، مع ارتباط هذه التغييرات بتركيبة الميكروبيوم المعوي، هذه النتائج تدعم الفكرة أن الميكروبيوم يؤثر على الوظائف العصبية وليس العكس، وذلك من خلال المسارات أيضية، إلا أن فهمنا للعلاقة بين الأمعاء والدماغ لا تزال عاجزة عن تفسير أعراض التوحد وخصوصا السلوكات التكرارية والمصادات النمطية الآنية والمتأخرة.

وبشكل عام، تتفق هذه الدراسات على أن الميكروبيوم المعوي يلعب دورا محوريا في تطور أعراض التوحد، وأن التدخلات التي تستهدف تعديل الميكروبيوم قد أدت لبعض التحسن في السلوك والمظاهر المرضية، وقد تكون علاجات واعدة ومستدامة اذا ما تم تحديد السلالة المسؤولة عن هذا الاضطراب بدقة.

هذه النتائج تؤكد أهمية البحث البيني الذي يجمع بين مخرجات العلوم لفهم التوحد بشكل أفضل وتطوير استراتيجيات علاجية مبتكرة.

3- بيانات الدراسات الطبية

فيما يلي اهم الدراسات الطبية التي تناولت موضوع التوحد في محاولة لفهم مسبباته

جدول (05): بيانات الدراسات الطبية التي تناولت موضوع التوحد

اسم المؤلف	سنة النشر	بلد النشر	التخصص	الموضوع	أهداف الدراسة	المنهج المستخدم	العينة	النتائج الرئيسية	العلاقات البينية
Akshoomoff, N.	2002	الولايات المتحدة	الطب العصبي	آليات الدماغ والتوحد	فهم الأنماط العصبية المرتبطة بالتوحد	التصوير العصبي.	فحوصات دماغية لـ 100 طفل	أنماط غير طبيعية في نشاط الدماغ لدى الأطفال	تطور الدماغ والتوحد
Gliga, T. et al.	2014	المملكة المتحدة	الطب العصبي	التوحد من منظور تطوري	تحديد العوامل التطورية التي تؤدي إلىASD	منهج طولي	أطفال رضع معرضون للخطر	مؤشرات عصبية مبكرة تساهم في التشخيص	الأعراض العصبية المبكرة والتوحد
Li et al,	2020	الصين	الوراثة الجينية	الجينات والتوحد	تحديد العوامل الوراثية للتوحد	دراسة جينومية.	عينات وراثية من 5,000 طفل	ارتباط طفرات جينية مثل MTHFRبالتوحد	تأثير الجينات المناعية
Hornig , 2021		الولايات المتحدة	طب	الصحة الأمومية والتوحد	فهم تأثير الالتهابات على تطور الدماغ الجنيني	تحليل إحصائي وتحليل بيانات سكانية.	100,000 حالة ولادة	الحمى أثناء الحمل تزيد مخاطرASD	العلاقة بين الالتهابات أثناء الحمل والتوحد

3-1- الترميز المفتوح لنتائج الدراسات الطبية

في هذا السياق، نستعرض الرموز المفتوحة المستخلصة من أهم الدراسات الطبية حول التوحد:

جدول (06): الرموز المفتوحة المستخرجة من الدراسات الطبية

المصدر	الوصف	رمز
Akshoomoff et al. (2002)	زيادة أو عدم تناسق في حجم القشرة الدماغية ترتبط بتغيرات معرفية وسلوكية لدى الأطفال المصابين بالتوحد.	تغيرات القشرة الدماغية
Vargas et al. (2005)	تزايد الالتهابات في مناطق الدماغ أثناء النمو تؤدي إلى اختلالات في الاتصالات العصبية والسلوكية.	الاضطرابات المناعية
Anderson et al. (2007)	زيادة مستويات السيروتونين في الدماغ تؤدي إلى اضطرابات في تطور الاتصالات العصبية المرتبطة بالسلوك الاجتماعي.	مستويات السيروتونين
Hallmayer et al. (2011)	العوامل البيئية مثل التلوث والضغط النفسي للأمهات تؤثر على التعبير الجيني المرتبط بالتوحد.	التفاعلات البيئية
Hallmayer et al. (2011)	مزيج من الاستعداد الوراثي والعوامل البيئية مثل الالتهاب أو الإجهاد يزيد من احتمالية الإصابة بالتوحد.	التفاعل الجيني البيئي
Atladottir et al. (2012)	بعض المضادات الحيوية ومضادات الاكتئاب قد تزيد من خطر اضطراب طيف التوحد عند استخدامها خلال الحمل.	التأثيرات الدوائية
Gliga et al. (2014)	أنماط عصبية مبكرة في نشاط الدماغ، مثل انخفاض استجابة اللوزة الدماغية، تمثل مؤشرات تشخيصية مبكرة للتوحد.	المؤشرات العصبية المبكرة

Wang et al. (2019)	انخفاض تنوع الميكروبات المفيدة أو زيادة البكتيريا المسببة للالتهاب يؤثر على تطور الجهاز العصبي المركزي.	اختلالات الميكروبيوم
Li et al. (2020)	الطفرات المرتبطة بجينات مثلMTHFR و MECP2تلعب دورا في تطوير التوحد عبر تأثيرها على مسارات التمثيل الغذائي والتعبير الجيني.	الطفرات الجينية
Hornig et al. (2021)	ارتفاع معدلات الالتهاب (مثل الحمى الشديدة) خلال الحمل يرتبط بزيادة خطر الإصابة بالتوحد لدى الأطفال.	الالتهابات أثناء الحمل

3-2- تحليل الرموز الطبية والعلاقات بينها

3-2-1- التفاعلات الجينية والبيئية

تشير النتائج إلى علاقة معقدة بين العوامل الوراثية والبيئية، الطفرات الجينية مثل MTHFR تهيئ الأطفال للتوحد، بينما تضيف العوامل البيئية مثل الالتهابات أثناء الحمل أو التلوث ضغوطا إضافية تزيد من خطر الإصابة.

3-2-2- التأثيرات المناعية

التهابات الأم أثناء الحمل ومستويات الالتهاب العصبي العالية هي عوامل متكررة تؤثر على تطور الدماغ الجنيني، مما يؤدي إلى اضطرابات عصبية وسلوكية.

3-2-3- اختلالات الميكروبيوم

الميكروبات المعوية تلعب دورا مهما في تطور الجهاز العصبي، حيث أن التنوع الميكروبي المنخفض قد يؤدي إلى تغييرات في الاتصالات العصبية، مما يبرز الحاجة إلى دراسة العلاقة بين الجهاز الهضمي والجهاز العصبي.

3-2-4- الأدوية أثناء الحمل

استخدام الأدوية مثل المضادات الحيوية ومضادات الاكتئاب أثناء الحمل يرتبط بزيادة خطر اضطراب طيف التوحد، مما يستدعي مراجعات دقيقة للاستخدام الآمن لهذه الأدوية خلال الحمل.

3-2-5- التطور العصبي المبكر

المؤشرات المبكرة مثل تغيرات القشرة الدماغية وانخفاض استجابة اللوزة الدماغية قد تستخدم كعلامات تشخيصية تساعد في التدخل المبكر.

تظهر هذه الدراسات أن مسببات التوحد متعددة الأوجه وتشمل عوامل جينية وبيئية ومناعية، مع عدم القدرة على تحديد السبب من النتيجة، بالإضافة إلى تأثيرات الأدوية واختلالات الميكروبيوم، الترابط بين هذه العوامل يشير إلى أهمية تبني نهج شامل لدراسةASD ، مما يسهم في تحسين التشخيص والتدخل العلاجي المبكر.

3-3- استخراج العلاقات

3-3-1- العلاقات الجينية والبيئية

- توجد علاقة تفاعلية بين الطفرات الجينية مثل: MTHFR، MECP2 والعوامل البيئية أثناء الحمل.
- العوامل البيئية مثل التلوث والإجهاد والالتهابات تعمل على تفعيل أو تثبيط الجينات المرتبطة بالتوحد.
- Hallmayer et al. (2011) و Li et al. (2020) أظهرا أن التفاعل الجيني–البيئي يزيد من خطر الإصابة باضطراب طيف التوحد.

3-3-2- العلاقات العصبية–التطورية

- تغيرات القشرة الدماغية (Akshoomoff, 2002) والاستجابات العصبية المبكرة (Gliga et al., 2014) ترتبط بظهور الأعراض السلوكية لاحقا.
- تشير هذه الدراسات إلى علاقة بين التطور العصبي المبكر والقدرات الاجتماعية والتواصلية للأطفال.
- الأعراض العصبية المبكرة يمكن اعتبارها مؤشرات تشخيصية للتدخل العلاجي المبكر.

3-3-3- العلاقات الميكروبية–العصبية

- انخفاض تنوع الميكروبيوم أو زيادة البكتيريا الالتهابية (Wang et al., 2019) يرتبط باضطرابات سلوكية وعصبية.
- يبرز ارتباط **محور الأمعاء–الدماغ** في تفسير العلاقة بين التغيرات الميكروبية وأعراض التوحد.
- اختلال الميكروبيوم يتقاطع مع العوامل **المناعية** و**البيئية** محدثا اضطرابات عصبية لاحقة.

3-3-4- العلاقات المناعية–الجنينية

- الالتهابات أثناء الحمل (Hornig et al., 2021) تؤثر في **تطور الدماغ الجنيني** وتزيد من مخاطر التوحد.
- تشير البيانات إلى علاقة سببية بين الاستجابة المناعية للأم والاضطرابات العصبية للجنين.

- الالتهابات العصبية (Vargas et al., 2005) تعزز اضطراب الاتصالات العصبية والسلوك الاجتماعي.

3-3-5- العلاقات الدوائية–البيئية

- استخدام الأدوية أثناء الحمل (Atladottir et al., 2012) مثل المضادات الحيوية ومضادات الاكتئاب يرتبط بزيادة خطر الاصابة بالتوحد.
- ترتبط هذه الأدوية بخلل في الميكروبيوم أو تنشيط الاستجابات الالتهابية لدى الجنين.

3-3-6- العلاقات الكيميائية–العصبية

- ارتفاع مستويات السيروتونين (Anderson et al., 2007)يؤدي إلى اضطراب في الاتصالات العصبية المرتبطة بالسلوك الاجتماعي.
- توجد علاقة بين اختلال الناقلات العصبية والأنماط السلوكية للتوحد.

3-3-7- العلاقات التكاملية بين المحاور

- التفاعل بين العوامل الجينية، المناعية، الميكروبية، والبيئية يشكل شبكة معقدة تؤدي إلى اضطرابات النمو العصبي.
- الدماغ يمثل **المركز التكاملي** الذي تتقاطع عنده هذه العوامل جميعا.
- معظم الدراسات تؤكد ضرورة اعتماد نهج بيني تكاملي (Interdisciplinary approach) يجمع بين الطب العصبي، الوراثة، علم الأحياء الدقيقة، والعلوم السلوكية.

ومن الملاحظ ان الدراسات الطبية التي تناولت اضطراب طيف التوحد أظهرت تنوعا بينيا عاليا يمكن تلخيصه فيما يلي :

- الطب العصبي يتقاطع مع علم الوراثة وعلم المناعة في تفسير التغيرات الدماغية.
- علم الأحياء الدقيقة يتكامل مع الطب النفسي العصبي عبر محور الأمعاء–الدماغ.
- العلوم السلوكية تعتمد على نتائج التصوير العصبي والجينوميات لتفسير التغيرات المعرفية.
- الطب السريري يوظف هذه النتائج في التشخيص المبكر والتدخل الوقائي.

4- بيانات علم الكيمياء الحيوية

4-1- عملية الترميز المفتوح لبيانات علم الكيمياء الحيوية

جدول (07): يمثل اهم الدراسات في تخصص الكيمياء الحيوية التي درست اضطراب طيف التوحد

اسم المؤلف	سنة النشر	بلد النشر	التخصص	الموضوع	أهداف الدراسة	المنهج المستخدم	العينة	النتائج الرئيسية	العلاقات البينية
Yao et al.	2006	اليابان	الكيمياء الحيوية العصبية	الأمينات الحيوية والسلوك الاجتماعي	دراسة العلاقة بين اضطرابات السيروتونين والدوبامين في مرضى التوحد.	تقنيات تحليل الكيمياء الحيوية في السائل الدماغي.	60مريضا بالتوحد و60 طفلا طبيعيا.	زيادة السيروتونين في الدم وانخفاض الدوبامين يؤثران على السلوك الاجتماعي لدى مرضى التوحد.	اضطرابات الأمينات الحيوية وتأثيرها على الدماغ
Al-Gadani et al.	2009	السعودية	الكيمياء الحيوية السريرية	اضطرابات الأحماض الدهنية	تقييم العلاقة بين الإجهاد التأكسدي واضطرابات الأحماض الدهنية في التوحد.	تقنيات التحليل الطيفي والكروماتوجرافي.	50طفلا مصابا بالتوحد و50 طفلا سليما.	نقص في الأحماض الدهنية الأساسية وزيادة مستويات المواد المؤكسدة لدى مرضى التوحد.	دور الإجهاد التأكسدي واضطرابات الأحماض الدهنية

Adams et al.	2011	الولايات المتحدة	الكيمياء الحيوية السمية	المعادن الأساسية والسامة	تحديد دور المعادن في اضطرابات التوحد.	تحليل الطيف الذري.(ICP-MS)	55مصابا بالتوحد و44 مشاركا سليما.	انخفاض مستويات الزنك والمغنيسيوم مع تراكم الرصاص والزئبق في الجسم.	انخفاض المعادن الضرورية وزيادة المعادن السامة
Chauhan et al.	2012	كندا	الكيمياء الحيوية العصبية	التهابات الدماغ في التوحد	تقييم الالتهابات العصبية وعلاقتها بالإجهاد التأكسدي لدى مرضى التوحد.	تقنيات تحليل السائل الدماغي الشوكي والبلازما.	45مريضا بالتوحد و45 من الأصحاء.	الالتهابات المزمنة في الدماغ تتفاعل مع الإجهاد التأكسدي لتفاقم أعراض التوحد.	زيادة الالتهابات الدماغية وتفاعلها مع الإجهاد التأكسدي
Frye et al.	2013	الولايات المتحدة	الكيمياء الحيوية الميتوكوندرية	اختلال الميتوكوندريا	دراسة دور خلل الميتوكوندريا في تطور أعراض التوحد.	تحليل النشاط الميتوكوندري في خلايا الدم.	70طفلا مصابا بالتوحد و60 طفلا طبيعيا.	اختلال وظائف الميتوكوندريا يؤدي إلى نقص الطاقة العصبية وزيادة السلوكيات التكرارية.	نقص إنتاج الطاقة في الميتوكوندريا

Gupta et al.	2015	الهند	الكيمياء الحيوية الغذائية	نقص الفيتامينات في مرضى التوحد	دراسة نقص الفيتامينات ودورها في الالتهابات العصبية المرتبطة بالتوحد.	تحليل الدم ومستويات الفيتامينات والالتهابات باستخدام تقنيات ELISA.	90مريضا بالتوحد و70 من الأصحاء.	نقص فيتامين D و B6يزيد الالتهاب العصبي والاختلالات السلوكية.	ارتباط بين نقص الفيتامينات وعلامات الالتهاب
Rose et al.	2015	المملكة المتحدة	الكيمياء الحيوية الجينية	الميثيل واضطرابات التوحد	دراسة تأثيرات تعطيل الميثيل على الجينات المرتبطة بالتوحد.	تحليل الميثيل باستخدام تقنيات الجينوم.(EWAS)	خلايا من أطفال مصابين بالتوحد.	نقص الميثيل يؤدي إلى تعطيل جينات النمو العصبي والتواصل الاجتماعي.	دور الميثيل في التعبير الجيني المرتبط بالتوحد
Smith et al.	2017	الولايات المتحدة	الكيمياء الحيوية	الإجهاد التأكسدي	تقييم الإجهاد التأكسدي وعلاقته بالتوحد.	تحليل الكيمياء الحيوية لمستويات الجلوتاثيون والمواد المؤكسدة.	مرضى التوحد والأصحاء (120 مشاركا).	زيادة الإجهاد التأكسدي ونقص الجلوتاثيون مرتبطة بتدهور الأداء العصبي والسلوكي لدى مرضى التوحد.	ارتباط بين مستويات الإجهاد التأكسدي ونقص مضادات الأكسدة

Howsmon et al.	2017	الولايات المتحدة	الكيمياء الحيوية النظرية	النماذج الأيضية في التوحد	تطوير نماذج لتفسير التفاعلات الأيضية المرتبطة بالتوحد.	نمذجة رياضية باستخدام بيانات الميتابولومكس.	بيانات مستخلصة من 20 دراسة منشورة.	نمذجة تفاعلات الميثيل ونقل الكبريت تشير إلى أسباب جديدة للتوحد.	النمذجة الرياضية للتفاعلات الأيضية
Zhang et al.	2018	الصين	الكيمياء الحيوية الجزيئية	دور الميكروبيوم في التوحد	تحليل العلاقة بين الميكروبيوم واضطرابات التوحد.	تحليل DNA الميكروبيوم باستخدام تقنيات NGS.	100طفل مصاب بالتوحد و50 سليما.	انخفاض تنوع بكتيريا الأمعاء (برابكتريود ، الاشريكية القولونية، اللاكتوباسيليلاس كلوستريديا) يؤدي إلى تغييرات في التواصل بين الأمعاء والدماغ.	اختلالات الميكروبيوم والجهاز العصبي

4-2- تحليل الرموز المفتوحة ونتائج الترميز

جدول (08): يمثل الرموز المفتوحة المستخرجة من النتائج

الرمز	الوصف
الإجهاد التأكسدي	اختلال التوازن بين مضادات الأكسدة والمواد المؤكسدة يؤدي إلى تلف الخلايا العصبية.
اضطرابات الميتوكوندريا	خلل في إنتاج الطاقة العصبية يسبب اختلالات سلوكية ومعرفية.
نقص المعادن الأساسية	الزنك والمغنيسيوم الضروريان للنمو العصبي في مستويات منخفضة لدى مرضى التوحد.
زيادة المعادن السامة	تراكم الرصاص والزئبق يؤدي إلى تأثيرات سلبية على نمو الدماغ.
الالتهابات الدماغية	الالتهابات المزمنة تؤدي إلى تفاقم أعراض التوحد عبر تأثيرها على الوظائف العصبية.
اختلال الميكروبيوم ونقص في سلالات مفيدة من: برابكتريود / الاشريكية القولونية اللاكتوباسيليلاس / كلوستريديا	انخفاض تنوع بكتيريا الأمعاء يؤدي إلى اضطرابات في التواصل بين الأمعاء والدماغ.
اضطرابات السيروتونين	زيادة السيروتونين مع انخفاض الدوبامين يسبب اضطرابات في السلوك الاجتماعي.
نقص الميثيل	تعطيل عمليات الميثيل يؤدي إلى تعطيل التعبير الجيني للنمو العصبي.

4-3- فئات الرموز

جدول (09): فئات الرموز المستخلصة من بيانات الكيمياء الحيوية

الرموز المرتبطة	الفئة
الإجهاد التأكسدي، اضطرابات الميتوكوندريا، نقص المعادن الأساسية، زيادة المعادن السامة.	الاختلالات الأيضية
الالتهابات الدماغية، اضطرابات السيروتونين، نقص الميثيل.	العوامل العصبية
اختلال الميكروبيوم.	تفاعل الأمعاء- الدماغ

4-4- تحليل العلاقات بين الرموز والفئات

4-4-1- الاختلالات الأيضية والعوامل العصبية

ترتبط الاختلالات الأيضية مثل الإجهاد التأكسدي واضطرابات الميتوكوندريا بزيادة الالتهابات الدماغية وتعطل التعبير الجيني.

4-4-2- دور الميكروبيوم

اختلال الميكروبيوم يؤثر على التفاعلات العصبية والجينية، مما يعزز العلاقة بين الجهاز الهضمي والجهاز العصبي في مرضى التوحد.

4-4-3- السموم العصبية والمعادن

تراكم المعادن السامة يؤدي إلى تلف الخلايا العصبية، وهو ما يرتبط بزيادة أعراض التوحد.

5- بيانات علم المناعة

5-1- الترميز المفتوح لبيانات علم المناعة

فيما يلي النتائج التي توصل لها الباحثون في تخصص علم المناعة بمختلف فروعه والذين درسوا الاسباب والاعراض المرضية لدى المصابين بالتوحد:

جدول (10): بيانات الدراسات المناعية التي تناولت اضطراب طيف التوحد

اسم المؤلف	سنة النشر	بلد النشر	التخصص	الموضوع	المنهج المستخدم	العينة	أهداف الدراسة	النتائج الرئيسية	العلاقات البينية
Sweeten et al.	2003	كندا	علم المناعة العصبية	الالتهابات العصبية	تحليل السائل الدماغي باستخدام ELISA.	عينات السائل الدماغي الشوكي لـ50 مصابا بالتوحد.	تقييم مستويات السيتوكينات في السائل الدماغي لدى مرضى التوحد.	ارتفاع مستويات IL-1β و IL-6في السائل الدماغي، مما يعزز الارتباط بين الالتهابات العصبية والتوحد.	زيادة السيتوكينات في السائل الدماغي
Vargas et al.	2005	الولايات المتحدة	علم المناعة العصبية	دور الخلايا الدبقية	تحليل الأنسجة العصبية باستخدام تقنيات التصوير المجهري.	عينات أنسجة الدماغ لـ25 مريضا بالتوحد.	تحليل النشاط الدبقي في أدمغة مرضى التوحد.	مرضى التوحد يظهرون نشاطا زائدا للخلايا الدبقية مما يؤدي إلى التهابات مزمنة في الدماغ.	زيادة نشاط الخلايا الدبقية
Ashwood et al.	2006	الولايات المتحدة	علم المناعة العصبية	الالتهابات العصبية	قياس مستويات السيتوكينات باستخدام ELISA.	100طفل مصاب بالتوحد و50 سليما.	تقييم استجابات السيتوكينات في مرضى التوحد.	ارتفاع مستويات السيتوكينات الالتهابية مثل IL-6 و TNF-α في الدم والدماغ، مما يعزز الالتهابات	زيادة السيتوكينات الالتهابية لدى مرضى التوحد

								العصبية المرتبطة بالتوحد.	
Chez et al.	2007	الولايات المتحدة	علم المناعة الخلوية	استجابة الخلايا المناعية	تحليل النشاط المناعي للخلايا التائية.	80طفل مصاب بالتوحد و70 طفلا طبيعيا.	دراسة استجابة الخلايا التائية لدى مرضى التوحد.	انخفاض النشاط الوظيفي للخلايا التائية وزيادة الالتهابات لدى مرضى التوحد.	استجابة غير طبيعية للخلايا التائية في التوحد
Enstrom et al.	2009	الولايات المتحدة	علم المناعة الفطرية	نشاط الخلايا الطبيعية القاتلة	تحليل التدفق الخلوي ونشاط الخلايا المناعية.	80طفلا مصابا بالتوحد و70 سليما.	تقييم النشاط الوظيفي للخلايا القاتلة الطبيعية لدى مرضى التوحد.	انخفاض عدد الخلايا الطبيعية القاتلة (NK cellsمع اختلال وظيفتها لدى مرضى التوحد.	نقص النشاط المناعي الفطري
Goines et al.	2011	الولايات المتحدة	علم المناعة الذاتية	الأجسام المضادة الأمومية	ELISAوتحليل التدفق الخلوي.	60أما لأطفال مصابين بالتوحد و50 أما طبيعيا.	تحليل استجابة الجهاز المناعي لدى الأمهات وتأثيرها على تطور التوحد.	أمهات الأطفال المصابين بالتوحد لديهن مستويات غير طبيعية من الأجسام المضادة ضد خلايا دماغ الجنين.	تأثير اضطرابات المناعة الذاتية على الأمهات وتأثيرها على الأجنة

Heuer et al.	2012	ألمانيا	علم المناعة الخلوية	الإجهاد التأكسدي واستجابات المناعة	تحليل مستويات السيتوكينات باستخدام تقنيات ELISA.	70طفلا مصابا بالتوحد و60 سليما.	تقييم العلاقة بين الإجهاد التأكسدي واستجابات السيتوكينات الالتهابية.	الإجهاد التأكسدي يعزز زيادة السيتوكينات الالتهابية مثل IL-6 و IL-8مما يفاقم أعراض التوحد.	تأثير الإجهاد التأكسدي على استجابات السيتوكينات
Onore et al.	2012	إيطاليا	علم المناعة التنظيمية	خلايا T التنظيمية	تحليل الجينات ومستويات خلايا T التنظيمية.	60مريضا بالتوحد و50 مشاركا سليما.	دراسة دور خلايا Tregفي السيطرة على الالتهابات المرتبطة بالتوحد.	زيادة خلايا Treg التي تثبط الاستجابات الالتهابية، مما قد يؤدي إلى اختلال المناعة لدى مرضى التوحد.	ارتباط الالتهابات المزمنة بزيادة خلاياTreg
Arthur, J. C., et al	2012	امريكا	علم المناعة الجزيئية	تأثر خلايا المناعة باضطراب عمل الابكتيرية الاشريكية القولونية	باستخدام تقنيات ELISA.	40 حالة طفل مصاب و30 طفل سليم	دراسة دور الإشريكية القولونية في امراض القولون لدى المصابين بالتوحد من خلال	زيادة في نشاط خلايا T والخلايا القاتلة الطبيعية	تأثير الإشريكية القولونية على المناعة التكيفية وأمراض القولون.

			تأثيرها على الخلايا المناعية						
Mostafa & Al-Ayadhi	2015	السعودية	علم المناعة الذاتية	الأجسام المضادة العصبية	ELISAوتحليل البروتينات المناعية.	60مريضا بالتوحد و40 طبيعيا.	تحليل الأجسام المضادة العصبية وعلاقتها باضطرابات التوحد.	الأطفال المصابون بالتوحد لديهم أجسام مضادة ضد البروتينات العصبية مثلMBP ، مما يعزز دور اضطرابات المناعة الذاتية.	الأجسام المضادة للبروتينات العصبية لدى مرضى التوحد
Masi et al.	2015	إيطاليا	علم المناعة الجزيئية	دور الميكروبيوم والمناعة	تحليل DNA الميكروبيوم ومستويات السيتوكينات.	100طفل مصاب بالتوحد و80 سليما.	دراسة تأثير الميكروبيوم على الاستجابات المناعية في مرضى التوحد.	اضطرابات الميكروبيوم تؤثر على توازن الجهاز المناعي وتزيد الالتهابات المزمنة المرتبطة بالتوحد.	دور الميكروبيوم في التأثير على الجهاز المناعي

5-2- تحليل الرموز المفتوحة ونتائج الترميز

جدول (11) الرموز المفتوحة المستخرجة من النتائج

الوصف	الرمز
ارتفاع مستويات السيتوكينات الالتهابية يؤدي إلى التهابات عصبية مزمنة.	زيادة السيتوكينات الالتهابية
وجود أجسام مضادة ضد البروتينات العصبية يؤدي إلى تلف الخلايا العصبية.	الأجسام المضادة العصبية
انخفاض نشاط الخلايا الطبيعية القاتلة (NK) يسبب ضعف الاستجابة المناعية لدى مرضى التوحد.	ضعف المناعة الفطرية
زيادة خلايا T التنظيمية تؤدي إلى ضعف التحكم في الالتهابات.	اختلال خلاياTreg
الإجهاد التأكسدي يساهم في زيادة الالتهابات المرتبطة بالتوحد.	الإجهاد التأكسدي
زيادة النشاط المفرط للخلايا الدبقية يؤدي إلى التهابات مزمنة في الدماغ.	نشاط الخلايا الدبقية
نقص و اضطراب نشاط البكتيرية الاشريكية القولونية يؤثر سلبا على التوازن المناعي.	تأثير البكتيرية الاشريكية القولونية على المناعة

5-3- فئات الرموز

جدول (12): فئات الرموز المستخلصة من بيانات علم المناعة

الرموز المرتبطة	الفئة
زيادة السيتوكينات الالتهابية، نشاط الخلايا الدبقية، اختلال خلايا.Treg	الالتهابات المناعية
الأجسام المضادة العصبية، ضعف المناعة الفطرية.	اختلال المناعة الذاتية
الإجهاد التأكسدي، اختلال الميكروبيوم.	التأثيرات البيئية

5-4- تحليل العلاقات بين الرموز والفئات

5-4-1- دور الالتهابات المزمنة في التوحد

تؤكد زيادة السيتوكينات الالتهابية ونشاط الخلايا الدبقية على وجود استجابات مناعية مزمنة تؤدي إلى تفاقم أعراض التوحد.

5-4-2- تأثير المناعة الذاتية على الجهاز العصبي

وجود الأجسام المضادة العصبية واختلال خلايا Treg يؤثر على تطور الدماغ ووظائفه.

5-4-3- تفاعل العوامل البيئية والمناعية

الإجهاد التأكسدي واضطرابات الميكروبيوم يؤديان إلى تغييرات مناعية تزيد من خطر التوحد.

6- بيانات علم النفس وعلوم التربية

استنادا إلى مراجعة عدد من الدراسات المنشورة في مجال علم النفس حول أسباب اضطراب طيف التوحد(ASD) ، تم اختيار أهم 10 دراسات بارزة من منصات مرموقة

جدول (13): عرض البيانات الرئيسية لدراسات علم النفس

اسم المؤلف	سنة النشر	النشر	بلد	التخصص	الموضوع	المنهج المستخدم	العينة	أهداف الدراسة	النتائج الرئيسية	العلاقات البينية
Rogers & Pennington	1991	Journal of Child Psychology and Psychiatry	الولايات المتحدة	علم النفس التنموي	الإدراك الاجتماعي	تحليل كمي	أطفال	قياس تأثير الذاكرة على المهارات الاجتماعية	ضعف في مهام الذاكرة طويلة الأمد	العلاقة بين الذاكرة والإدراك الاجتماعي
Frith & Happe	1994	Philosophical Transactions of the Royal Society	المملكة المتحدة	علم النفس المعرفي	الوظائف التنفيذية	دراسات تجريبية	أطفال ومراهقون	فهم ضعف الوظائف التنفيذية في التوحد	ضعف الوظائف التنفيذية يؤثر على مرونة التفكير	الروابط بين الوظائف التنفيذية والمشاكل السلوكية
Baron-Cohen et al.	2002	Trends in Cognitive Sciences	المملكة المتحدة	علم النفس المعرفي	نظرية العقل	تحليل مقارن	أطفال ومراهقون	استكشاف العلاقة بين نظرية العقل والجنس البيولوجي	نظرية العقل ضعيفة في التوحد، مع تأثير الذكاء الجنسي الذكري	الروابط بين نظرية العقل والجنس البيولوجي

Hill	2004	Autism Research	المملكة المتحدة	علم النفس العصبي	التخطيط التنفيذي	تحليل تطبيقي	أطفال ومراهقون	تقييم تأثير التخطيط التنفيذي	ضعف في تخطيط المهام اليومية	تأثير التخطيط التنفيذي على الأداء الاجتماعي
Behrmann et al.	2006	Trends in Cognitive Sciences	الولايات المتحدة	علم النفس العصبي	الإدراك البصري	منهجيات تصوير الدماغ	أفراد بالغون	استكشاف المعالجة البصرية في التوحد	مشاكل في معالجة المعلومات البصرية	التصورات البصرية وتفسير الإشارات الاجتماعية

6-1- الترميز المفتوح لبيانات علم النفس وعلوم التربية

جدول (14): نتائج عملية استخراج الرموز المفتوحة ووصفها

الفئة	الوصف	الرمز
إدراك اجتماعي	ضعف في فهم معتقدات الآخرين	نظرية العقل
عمليات معرفية	عجز في المرونة والتخطيط	الوظائف التنفيذية
معالجات بصرية	صعوبة في تحليل الإشارات البصرية	الإدراك البصري
عوامل بيولوجية	اختلافات الجنس كعامل مخاطرة	الجنس البيولوجي
مهارات عملية	ضعف في التخطيط اليومي	التخطيط

6-2- تحليل الرموز

تم استخراج الرموز الرئيسية من الدراسات النفسية التي تناولت اضطراب طيف التوحد، وشملت الآتي:

- ✓ **الإدراك الاجتماعي (نظرية العقل)** :تشير إلى العجز في فهم حالات الآخرين العقلية، ما يسبب ضعفا في التفاعلات الاجتماعية. هذا العجز يرتبط بعدم نضج بعض المناطق في الدماغ، مثل اللوزة الدماغية.
- ✓ **الوظائف التنفيذية** :تتضمن صعوبات في التخطيط وتنظيم المهام اليومية، مما يعكس اضطرابات معرفية ناتجة عن قصور القشرة الأمامية.
- ✓ **الجنس البيولوجي** :ربطت بعض الدراسات زيادة نسبة التوحد عند الذكور مقارنة بالإناث بارتفاع هرمون التستوستيرون الجنيني.
- ✓ **الإدراك البصري** :تعاني الفئة المصابة من ضعف في تحليل الإشارات البصرية، ما يؤثر على التعرف على الوجوه والقراءة الاجتماعية.

6-3- فئات الرموز

- **ارتباط التوحد بالاضطرابات النفسية** :تظهر الدراسات وجود علاقة وثيقة بين العوامل النفسية، مثل ضعف نظرية العقل والوظائف التنفيذية، وسلوكيات التوحد. ينعكس ذلك في ضعف التواصل الاجتماعي وانخفاض القدرة على الاستجابة المناسبة للمثيرات الخارجية.
- **الجنس البيولوجي وتأثيراته النفسية** :يؤكد على الدور الكبير للهرمونات في المراحل الجنينية في زيادة أو تقليل احتمالات التوحد.

- **الارتباط المعوي والمناعي :**تسلط الأبحاث الضوء على وجود اضطرابات في ميكروبيوم الأمعاء عند الأطفال المصابين بالتوحد، مع ارتباطها بارتفاع معدلات الالتهاب وتغير إشارات العصب الحائر (Vagus Nerve) التي تؤثر على السلوك.

6-4- الاستنتاجات

- **الإدراك الاجتماعي** :ضعف نظرية العقل يرتبط بالصعوبات في التواصل الاجتماعي لدى الأفراد المصابين بالتوحد.
- **المهارات المعرفية** :العجز في الوظائف التنفيذية يشير إلى صعوبات في المهام اليومية التي تتطلب تخطيطا وتنظيما، كما يعكس ضعف الإدراك البصري خللا في المناطق البصرية الدماغية.
- **العوامل البيولوجية** :الفروق بين الجنسين قد تكون عاملا مؤثرا في تطور التوحد.
- **الاضطراب النفسي :**ضعف الوظائف التنفيذية يؤدي إلى ضغوط نفسية مستمرة.
- **الاضطراب المعوي :**الضغوط النفسية تزيد من إفراز الكورتيزول، مما يؤثر سلبا على تنوع ميكروبيوم الأمعاء لدى المصابين باضطراب طيف التوحد، كما ان الخلل المعوي يعزز مستويات الالتهاب ويزيد من نقص الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة(SCFAs) ، مما يفاقم الأعراض النفسية للتوحد، مع رصد علاقة بين نقص بكتيريا معينة مثل: *Bacteroides fragilis*وزيادة مشاكل الإدراك البصري.

ما يعني أن تحفيز القنوات العصبية التي تربط بين الأمعاء والدماغ قد يعيد بعض وظائف الإدراك البصري لدى المصابين بالتوحد ويخفف من الاعراض السلوكية بشكل عام.

7- بيانات علوم القرآن

7-1- الترميز المفتوح للبيانات القرآنية

يعد القرآن الكريم كتابا معجزا لا ينفد علمه ولا تنقضي دلالاته، يواكب المعرفة الإنسانية ويعلو عليها، ويشكل بناؤه العلمي الدقيق إطارا كونيا متكاملا لا يوجد مثيل له في أي كتاب آخر، وقد وصفه المفكر الفرنسي موريس بوكاي بأنه "الكتاب الوحيد الذي يتوافق نصه مع معطيات العلم الحديث بشكل تام دون أن يتعارض معها" (Bucaille, 1976)، وهذا ما أكده علماء في مختلف التخصصات، ففي علم الأجنة أكد الطبيب الكندي **كيث مور** أن وصف القرآن لتطور الجنين كما في قوله تعالى: "فخلقْنا الْعلقة مضْغة" [المؤمنون: 14]، يسبق المعرفة العلمية الحديثة بقرون ويظهر دقة مذهلة في تصنيف المراحل الجنينية (Moore & Persaud, 1993).

أما في علم الجينات، فقد أبدى الدكتور Craig Venter، مكتشف الخريطة الجينية للإنسان، انبهاره بفكرة "الخلق من ماء مهين" و"الكتاب المبين" في الآيات القرآنية، وصرح في إحدى المحاضرات بأن "الجينوم البشري أشبه بكتاب إلهي مشفر، وأن ما يرد في النصوص القرآنية يعكس إدراكا مدهشا لطبيعة الخلق الجزيئي". (Venter, 2010)

وفي مجال البيولوجيا الجزيئية، ربطت البروفيسورة Joanne Kurtzberg، المتخصصة في الخلايا الجذعية بجامعة Duke، بين الآيات التي تتحدث عن الشفاء والماء وبين إمكانات الطب التجديدي المعتمد على سوائل الجسد، مؤكدة أن الفهم الإسلامي التقليدي يحتوي في طياته على رؤية سبقت الاكتشاف العلمي في هذا المجال.

وفي مجال فيزياء الفضاء، صرح عالم الفيزياء الفلكية George Smoot، الحاصل على نوبل، أن الآيات القرآنية التي تصف "انفطار السماء" و"الرتق والفتق" تتفق بشكل مذهل مع نظرية الانفجار العظيم التي تشكل أساسا لفهمنا الحديث لنشأة الكون (Smoot, 2006).

هذا التكامل بين النص القرآني والمعرفة التجريبية يفتح آفاقا معرفية جديدة تدعو إلى تجاوز الفصل بين العلم والدين، وتؤسس لنموذج معرفي توحيدي يسهم في إعادة صياغة العلاقة بين الباحث العلمي والحقائق العلمية المؤكدة المذكورة في القرآن من منطلق العلم الالهي الذي لا ريب فيه.

ستحاول الباحثة في هذه الدراسة الاستقرئية الاستفادة من علو ودقة و موثوقية ما جاء في القرآن الكريم، في سبيل اكتشاف آلية عمل العقل البشري و موقعه من خلال آيات القرآن، و بناء أسس علمية صلبة لا تتغير بتغير مجريات البحث العلمي الذي لطالما كان في حالة سيولة تامة، فما كان علما قبل 100 سنة هو اليوم مجرد خرافة، و ما يعتبر علما اليوم قد يصبح خرافة بعد سنوات، و الثابت الوحيد هو كلام الله.

7-2- استخراج الرموز من القرآن الكريم المرتبطة بالعقل، الادراك الحسي والدماغ

في محاولة لفهم آلية عمل العقل البشري وموقعه آلية عمله، من أجل تقديم فهم صحيح لآلية الاصابة بالتوحد، قامت الباحثة باستخراج الرموز من الآيات القرآنية، وتم ملاحظة كيف أن الله ربط في جميع آيات القرآن بين القلب والعقل والإدراك السمعي والبصري والشعور.

وفي الجدول رقم:15 نوضح نتائج عملية الترميز المفتوح، حيث تعبر الرموز المستخرجة من الآيات القرآنية عن معاني تتصل بقدرة الإنسان على الوعي الحسي ، التفكير، اللغة، الشعور، الإدراك واتخاذ القرار.

جدول (15): الرموز المستخرجة من القرآن الكريم

الرمز	الآية الكريمة	الوصف	التحليل
العقل في القلب	"أفلم يسيروا في الأرض فتكون لهم قلوب يعقلون بها "الحج : 46	الانسان يعقل بقلبه	العقل مقره القلب الذي يتحقق من خلال الادراك، التفكير والتدبر.
عملية الفهم تتم داخل القلب	ولقدْ ذرأْنا لِجهنم كثِيرا مِن الْجِنِ والْإِنْسِ لهمْ قلوبٌ لا يفْقهون بِها". الأعراف: 179	القلب هو مركز الفهم والإدراك.	يشير القرآن إلى دور القلب المحوري في العمليات العقلية المرتبطة بالفهم والادراك.
التفكر والاستبصار يتم في القلب التدبر يتم في القلب	"أفلا يتدبرون الْقرْآن أمْ على قلوب أقْفالها " محمد :24	القلب هو المكان الذي تتم فيه عمليات التأمل والتمييز والفهم العميق لاستلهام الهداية والبصيرة من الآيات القرآنية وادراك الحكمة والمقصد.	التدبر هو عملية عقلية عميقة تشمل التفكر وإمعان العقل واستنطاق النص واستخلاص العبر وكلها عمليات عقلية عليا تتم داخل القلب حسب النص القرآني، اذ أن انغلاق القلب يمنع عملية التدبر.

العمى الحقيقي ليس عمى البصر، بل عمى القلوب عن الفهم والشعور	"فإنها لا تعمى الأبصار ولكن تعمى القلوب التي في الصدور "الحج :46	الشعور بالقلب	هذه الآية الكريمة ترد بوضوح على الجدل الذي دار بين العلماء عن ماهية القلب في القرآن وإمكانية أن يكون هو الدماغ، بأن حدد الله مكانه في الصدر، وأغلق الباب على من يحاول تأويل القرآن ليناسب معتقدات الغرب، بدل أن يتدبروه لتصحيح مسار العلم البشري القاصر، ويكون مصدر هداية عالي الدقة والموثوقية للارتقاء بالمعرفة الانسانية.
الفهم القلبي والوعي السمعي	"إن فِي ذٰلِك لذِكْرىٰ لِمن كان له قلْبٌ أوْ ألْقى السمْع وهو شهِيدٌ" سورة ق: 27	درجة العلم تحتاج الى قلب لبيب، أما درجة الفقه فتحتاج الى وعي سمعي وحضور قلبي	للفهم درجتان متمايزتان في رتبِه ومصدره ، الاولى فهم يلقيه الله في قلب عباده المهتدين، فيفيض على فكره بصيرة من داخل قلبه دون تدخل من مرشد او معلم. أما الثانية فهو الفقهٌ الاكتسابي، يحصله العبد من سماع العلماء ومدارسة الكتب، ويقوم على الوعي السمعي، والفطنة العقلية، وحضور القلب لفهم العِبر واستيعاب المعاني؛ فهو فهمٌ يلتقط من الخارج لذا فهو بحاجة لحضور كل من الوعي السمعي والادراك القلبي لتتم الفائدة.
التوجيه الإلهي للقلب	"ولكن الله حبب إليكم الإيمان وزينه في قلوبكم" الحجرات: 7	القلب هو العضو المستقبل للتكليف الالهي ومحل الايمان أو الكفر.	الإيمان مرتبط بالقلب وهو مصدر قبول الحقائق والتوجيه الإلهي.
السمع والبصر والفؤاد والمسؤولية أمام الله	" إن السمْع والْبصر والْفؤاد كل أولئِك كان عنْه مسْئولا "	السمع والبصر مرتبطان ارتباطا وثيقا بالفؤاد، وهم وسائل تستخدم	الفؤاد الذي اختلف العلماء في معناه هو عضو مرتبط بالسمع والبصر ولكنه يدخل ضمن الأعضاء التي سيسألنا الله عنها، ما يعني أنه ليس مركزا للعقل ولا المعرفة كما ساد الاعتقاد بل هو جهاز تنفيذي يخضع لتوجيهات القلب.

	الإسراء: 36	من طرف القلب ، وهو من يقرر كيفية استخدامها وتوجيهها.	فقد تكون مراكز السمع ومراكز البصر في الفؤاد أما الادراك السمعي والبصري فيتم في القلب . وبذلك يكون لنا جهازان، الاول تشريعي وهو القلب والثاني تنفيذي وهو الدماغ
القلب ومصير الانسان	" يوْم لا ينفع مالٌ ولا بنون(88) إلا منْ أتى الله بِقلْب سلِيم(89)" سورة الشعراء: 88-89	الضامن الوحيد للنجاة في الآخرة حسب كلام الله هو سلامة القلب	التحدي الاهم للانسان في هذه الحياة الدنيا هو حسن الاختيار العاقل والامتثال لأوامر الله ونواهيه، بما يضمن سلامة القلب ما يأكد ان القلب هو مركز العقل الواعي الذي ميز الله به الانسان عن باقي الكائنات.
الادراك السمعي	" ونطْبع على قلوبِهِمْ فهمْ لا يسْمعون" سورة الاعراف: 100	الادراك السمعي هو عملية عقلية تتم في القلب	يمكن أن نفهم من هذه الآية بأن المدخلات الحسية تصل مباشرة للقلب، فإن طبع الله على قلب الانسان فقد القدرة على السمع والفهم . ويأكد هذا التفسير قوله تعالى: " ومثل الذِين كفروا كمثلِ الذِي ينْعِق بِما لا يسْمع إلا دعاء ونِداء ۚ صم بكْمٌ عمْيٌ فهمْ لا يعْقِلون" **سورة البقرة**: 171 فالانسان اذا ما عرض عليه الايمان بالله وكفر به وأصر على كفره، طبع الله على قلبه ففقد القدرة على الادراك السمعي والبصري والشعوري، كما وصفهم الله بان :" في آذانهم وقرا " أي : صمم وظيفي يمنعهم من الرشاد ، " وإن تدعهم إلى الهدى فلن يهتدوا إذا أبدا " فمن لا يسمع بقلبه ويعقل ما سمع لا يمكن ان يهتدي

الكذب والفؤاد	"ما كذب الْفؤاد ما رأىٰ" : سورة النجم: 11	عملية الكذب تتم داخل الفؤاد وليس القلب	**يمكن أن نفهم من** هذه الآية بشكل واضح بأن الفؤاد هو الدماغ، وذلك أن الله قال:" ناصية كاذبة خاطئة" ، فالناصية هي مقدمة الرأس، التي تحوي الفص الأمامي للدماغ ، والكذب يتم في الدماغ، وفي الآية الكريمة نسب الله الكذب للفؤاد ، ومنه نستنتج أن الفؤاد في القرآن هو الدماغ.
الاصغاء الدماغي	"ولِتصْغىٰ إِلَيْهِ أَفْئِدة الذِين لا يؤْمِنون بِالْآخِرةِ ولِيرْضوْه ولِيقْترِفوا ما هم مقْترِفون" الانعام:113	هناك درجة أقل من درجة الادراك السمعي الذي محله القلب ويحجب بسبب الكفر ، وهو ما يمكن وصفه حسب آيات القرآن الكريم بالاصغاء الدماغي	الفرق بين الادراك السمعي والاصغاء الدماغي، أن الاول يتبع بمعالجة عقلية يمكن من خلالها قبول هذه المدخلات أو رفضها أما الاصغاء الدماغي فلا خيارات فيه، اذ يقبل كل ما يصله ويحوله الى التنفيذ مباشرة كما توضح الآية الكريمة. فالدماغ غير قادر على المعالجة العقلية لما يصله ، وهذا ما نلاحظه على اطفال التوحد الناطق، اذ يعيد الطفل كل ما يسمعه دون معالجة في ظاهرة تعرف بالايكولاليا، ما يعني أن المشكل في التوحد قد يرجع الى تعطل وصول المدخلات الحسية المعالجة من طرف القلب الى الدماغ.
الطبع على القلب يحجب الفهم	﴿فطبِع علىٰ قلوبِهِمْ فهمْ لا يفْقهون﴾ سورة التوبة:الآية 87	يفقد الانسان القدرة على الفهم اذا ما أعرض وأساء	القرآن يؤكد أن القلب مستفرد بعملية الفهم ، كما ان الطبع على القلب الذي يفقد الانسان الفهم من الغير هو طبع ذاتي من داخل الانسان.
علاقة القلب بالسمع والأبصار	ختم الله علىٰ قلوبِهِمْ وعلىٰ سمْعِهِمْ ۖ وعلىٰ	الادراك السمعي والادراك البصري متصل بالقلب	من الملاحظة في الآية الكريمة ان السمع جاء بصيغة المفرد فيما ان البصر جاء بصيغة الجمع

	أبْصارِهِمْ غِشاوةٌ ۖ ولهمْ عذابٌ عظِيمٌ(7)		قال الفخر الرازي: السمع واحد لأن المسموعات تدخل من منفذ واحد وتدرك دفعة واحدة. أما البصر فيمكنه إدراك عدة أشياء في وقت واحد (ألوان، أشكال، مسافات...)، وكل عين تدرك صورا مختلفة عن الأخرى.
الحقيقة والقلب	"ولا تكْتموا الشهادة ۚ ومن يكْتمْها فإنه آثِمٌ قلْبه ۗ والله بِما تعْملون علِيمٌ " سورة البقرة: 283	القلب هو العضو الوحيد الذي يحوي حقيقة الانسان ان كان صالحا أو غير ذلك ، والقلب لا يكذب، فالقرآن يأكد أن الكذب عملية تتم خارج القلب	يقول الله تعالى في وصف للمنافقين: " يقولون بِأفْواهِهِم ما ليْس فِي قلوبِهِمْ ۗ والله أعْلم بِما يكْتمون " سورة آل عمران :167 وفي آية اخرى قال تعالى :" **وتصِف ألْسِنتهم الْكذِب**" سورة النحل:62 ما يعني أن عملية الكذب تتم في مقدمة الدماغ(الناصية)، ومقدمة الدماغ لها سلطة على اصدار أوامر للسان، ليقوم هذا الاخير بوصف هذا الكذب وتزييف الحقائق . وهذا يجعلنا نفهم سبب تشديد الاسلام على ترك الكذب ونذكر في ذات السياق حديث النبي صل الله عليه وسلم الذي جاء فيه :"... وإياكم والكذب؛ فإنه يهدي إلى الفجور، والفجور يهدي إلى النار" فخطورة الكذب تكمن في تنشيطه لناصية الدماغ، ما يؤدي الى فقدان القلب للسيطرة، وميل الانسان لارتكاب المعاصي والاخطاء لقوله تعالى:" ناصِية كاذِبة خاطِئة " سورة العلق:16 لهذا يعتقد الباحثين الغربيين بأن العمليات العقلية تتم في الفص الجبهي ، وهو الفص الذي ينشط عند العصاة ومرتكبي المعاصي وما أكثرهم عندهم .

			لهذا وجب علينا كباحثين مسلمين تبني التصور القرآني وعكسه على حقول المعرفة المختلفة، للوصول لفهم دقيق وأكثر ترابطا ومنطقية للظواهر النفسية والعصبية ...

7-3- تحليل الرموز وتفسيرها

7-3-1- العلاقة بين القلب والعقل

تشير آيات القرآن الكريم بوضوح إلى أن القلب هو مركز العمليات العقلية والإدراكية واتخاذ القرار، لا مجرد عضو لضخ الدم، كما في قوله تعالى: ﴿أفلم يسيروا في الأرض فتكون لهم قلوب يعقلون بها﴾ (الحج: 46)، وقوله: ﴿لهم قلوب لا يفقهون بها﴾ (الأعراف: 179)،

وفي هذا دلالة واضحة على أن الفهم والعقل والتفكر مرتبطة بالقلب، وليس بالدماغ، وهو ما بدأت العلوم الحديثة في اكتشافه خلال العقود الأخيرة.

حيث أثبتت الأبحاث في علم النفس العصبي والفيزيولوجيا العصبية وجود جهاز عصبي قلبي مستقل يسمى "القلب العصبي" (The intrinsic cardiac nervous system)، يحتوي على أكثر من 40,000 خلية عصبية حسية ومحركة وبينية، ما يكون ما يشبه "دماغا في القلب" (Armour, 2003). هذا "الدماغ القلبي" حسب الدراسة لا يكتفي بإرسال إشارات إلى الدماغ فقط، بل يتفاعل، ويعالج، ويتخذ قرارات مستقلة في بعض السياقات، ويحدث تأثيرات على إدراك الإنسان وسلوكه ومزاجه (McCraty, 2015).

وقد أوضحت مؤسسة HeartMath Institute، من خلال تقنيات الرصد الكهربي العصبي، أن الإشارات العصبية المتدفقة من القلب إلى الدماغ أكثر عددا وتأثيرا من تلك التي تذهب من الدماغ إلى القلب، ما يدعم نظرية أن القلب يسهم فعليا في توجيه الوعي والشعور (McCraty et al, 2009)

ومن الناحية السريرية، رصدت حالات لافتة في ميدان زراعة القلب (Heart Transplantation)، اذ تبين أن الأشخاص الذين خضعوا لزراعة قلب قد اكتسبوا صفات، مشاعر، أو سلوكيات كانت تخص المتبرعين الأصليين، فعلى سبيل المثال، سجل الباحثون حالة فتاة عمرها 8 سنوات تلقت قلبا من طفلة مقتولة، ثم بدأت تعاني من كوابيس تتعلق بجريمة قتل. وبمساعدة الشرطة، قادت رؤاها إلى الكشف عن الجاني الحقيقي، في واقعة أثارت اهتماما علميا وأخلاقيا كبيرا (Pearsall, 2002).

وقد جمع الطبيب النفسي Paul Pearsall أكثر من 70 حالة موثقة علميا تؤكد أن الذاكرة، التفضيلات، وحتى نمط الشخصية قد يتغير بعد زراعة القلب، وهي ظاهرة تعرف علميا باسم "Memory Transference" عبر الخلايا (Cellular Memory).

هذه الظواهر تتفق في مضمونها مع الطرح القرآني بأن القلب ليس مجرد مضخة عضلية، غير أنها لم تصل بعد لإثبات انه مركز العقل البشري كما اكد الخالق في القرآن الكريم.

ورغم أن الاهتمام بالجهاز العصبي القلبي بات أحد اتجاهات البحث المعاصر في العلوم العصبية والتكاملية وظهر ما يعرف بعلم اللقب العصبي ، الا أن الباحثين في هذا المجال مازالوا متمسكين بفكرة السيطرة الدماغية التي باتت معتقدا ثقافيا ، ولسبب واحد، وهو اعتقادهم بأن المراكز الحسية مادامت في الدماغ فهو بالضرورة مركزا للعقل فلا تتم العمليات العقلية الا بعد المعالجة الحسية ، وهذا الطرح قابل للتفنيد، فوجود اعاقات حسية وظيفية كالعمى الوظيفي وفقدان السمع الوظيفي رغم سلامة المراكز الحسية في الدماغ يجعل من احتمال أن يكون هناك مراكز ادراك حسي في القلب ومراكز حسية تنفيذية في الدماغ، فكل الآيات القرآنية تربط بين المدخلات الحسية والقلب، واذا ما بنينا نظرية جديدة قائمة على أسس من القرآن او تتوافق مع الطرح القرآني وتسير معه في خط واحد، سنحصل على نظرية ذات قوة تفسيرية، يمكن الوصول من خلالها الى فهم منطقي وعميق ومترابط لاضطراب طيف التوحد ولاغلب الاضطرابات النفسية والعصبية والاعاقات الوظيفية وحتى الامراض الجسدية ، فهما يؤدي الى ايجاد حلول فعالة ومستدامة.

7-3-2- الوعي الحسي والادراك القلبي والاصغاء الدماغي

يبرز القرآن الكريم في مواضع عدة الصلة الوثيقة بين معالجة المدخلات الحسية ومركز الشعور والإدراك، وهو القلب، مؤكدا أن الفهم الحقيقي والتدبر العميق إنما يتحققان داخل القلب، الذي يمثل جوهر العقل الإنساني. ولأن الإدراك الحسي يعد حجر الأساس الذي تبنى عليه سائر العمليات العقلية، فإن المنطق القرآني والسياق المعرفي يشيران إلى أن القلب، لا الدماغ، هو المستقبل الأول للمدخلات الحسية، والمصفاة الأولى التي تمر من خلالها إشارات السمع والبصر ، قبل أن تخضع لأي تفسير أو قراءة دماغية تنفيذية.

وهذا الطرح أكدته نتائج التجارب السريرية في علم الأعصاب ، التي أظهرت أن استجابة القلب للمؤثرات الخارجية تسبق استجابة الدماغ بجزء من الثانية .

ففي دراسة نشرت في مجلة *PNAS*، قام الباحثون بتحليل التفاعلات الزمنية بين نشاطي القلب والدماغ لدى مشاركين تعرضوا لمحفزات حسية وعاطفية من خلال مقاطع فيديو، أظهرت النتائج أن التغيرات في نشاط القلب حدثت قبل النشاط الدماغي ، مما يشير إلى أن القلب قد يلعب دورا في بدء وتنظيم الاستجابات الحسية والعاطفية .

بالإضافة إلى ذلك، توصلت دراسة أخرى إلى أن الإشارات العصبية المتدفقة من القلب إلى الدماغ أكثر عددا وتأثيرا من تلك التي تذهب من الدماغ إلى القلب، مما يدعم نظرية أن القلب يسهم فعليا في توجيه الوعي والشعور .

هذه النتائج تدعم الطرح القائلة بأن القلب ليس مجرد مضخة عضلية، بل يحمل هوية إدراكية ووجدانية عميقة، وهذا يتوافق مع ما أشار إليه القرآن الكريم في قوله تعالى: ﴿أفلمْ يسِيروا فِي الْأرْضِ فتكون لهمْ قلوبٌ يعْقِلون بِها﴾ سورة الحج: 46.

7-3-3- الشعور كمكون للإدراك

الآيات التي تتحدث عن "عمى القلوب" توضح أن الفهم ليس مجرد عملية معرفية، ولكنه مرتبط بالشعور الداخلي والقدرة على التفاعل الانفعالي والعاطفي مع الحقائق داخل القلب .

7-3-4- مسؤولية الإنسان عن أدوات الوعي

يشير القرآن إلى أن الإنسان وقلبه الذي يعقل به مسؤول عن استخدام أدوات الوعي (السمع، البصر، الفؤاد) ومحاسب عليهم، وهذه هي الفجوة المعرفية بين القرآن ومختلف ميادين المعرفة البشرية ، التي لاتزال متمسكة بأن الدماغ هو مركز العقل البشري، وانه الجهاز العصبي المركزي في الجسد رغم ظهور دراسات مخبرية تشكك في صحة هذا المعتقد ، وتأكد على دقة كلام الله الخالق سبحانه .

فالآيات القرآنية التي تأكد بأن القلب البشري هو مركز العقل صريحة لا تحتمل التأويل، لهذا نجد اجماعا لدى علماء الاسلام على هذه الحقيقة القرآنية، ولكن هذا الاجماع لم يتبع بأي

ابحاث علمية لتأكيده، ورأينا كيف أن عزل القرآن عن مجالات البحث العلمي كان له تبعات وخيمة وأبرزها غياب الفهم لآلية حدوث اغلب الاضطرابات والامراض، ادت الى عجز عن التوصل لحلول نهائية تنهي معانات ملايين المرضى من البشر.

من خلال ما سبق، تم تحديد الفجوة العلمية الأبرز، والتي تفصل بين المعرفة البشرية والعلم الالهي، وهي مركز العقل البشري، فبينما يؤكد القرآن أن مركز العقل في القلب، يتمسك الوسط المعرفي البشري على ان العقل في الدماغ، لسبب واحد فقط وهو وجود المراكز الحسية فيه.

ولكوننا كباحثين مؤمنين بصدق ما جاء في القرآن الكريم وأنه من عند الخالق، الذي قال مخاطبا البشر :" وما أُوتِيتمْ مِن الْعِلْمِ إِلا قلِيلا" سورة الإسراء: 85

اعتمدت الباحثة على حقيقة أن العقل في القلب، وقامت بتوضيف هذه المعلومة كمنطلق صلب للوصول لتقديم نظرية ناشئة ، يمكن من خلالها فهم آلية عمل العقل البشري داخل الجهاز العصبي القلبي الجوهري وكيف تصله المدخلات الحسية والآلية التي تصل بها أوامر القلب وتفاعله مع ما يصله من الحواس الى الدماغ ، ما يمكننا من الوصول لتقديم تفسير جديد لآلية حدوث اضطراب طيف التوحد والتنبؤ بسببه الحقيقي، والتحقق من علاقة هذا السبب بنشاط البكتيرية الاشريكية القولونية .

وهذه البيانات الجديدة يمكن أن نصل من خلالها الى تفسير أكثر دقة وموضوعية لتأثير الميكروبايوم على العقل البشري.

وتقتر الباحثة محور جديد وهو : أمعاء/ قلب/ مناعة قلبية / دماغ

اذ يحوي الجهاز العصبي القلبي الداخلي مراكز الادراك الحسي واللغة والتفكير واتخاذ القرار، اما المناعة القلبية (الجهاز المناعي القلبي الداخلي ICIS) ، فمن بين مسؤولياته انتاج البروتين الناقل لأوامر القلب الى الدماغ وباقي الاعضاء الحيوية.

سعت الباحثة الى تقديم نظرية ناشئة متكاملة ذات قوة تفسيرية تتوافق مع الحقائق القرآنية التي لم تتوصل إلى البت فيها الدراسات المخبرية بعد، كخطوة استباقية تبرز علو مقام القرآن الكريم

على باقي العلوم البشرية القاصرة وضرورة اشراكه والاهتداء به في جميع حقول المعرفة الانسانية، تصديقا لقوله تعالى:" إِن هذا الْقرْآن يِهْدِي لِلتِي هِي أقْوم" سورة الاسراء:09

أي لأقوم الطرق وأوضح السبل في كل مجال من مجالات الحياة ، مما يحتاج الناس إليه، فهذا القرآن قد اشتمل على جميع ألوان الهدايات، وعزله عن مجال البحث العلمي والاستغناء عنه وصف الله فاعله بالطغيان، اذ قال تعالى:" ٱقۡرَأۡ وربك ٱلۡأَكۡرم (3) ٱلذِي علم بِٱلۡقلمِ (4) علم ٱلۡإِنسٰن ما لمۡ يعۡلمۡ (5) كلآ إِن ٱلۡإِنسٰن ليطۡغىٰٓ (6) أن رءاه ٱسۡتغۡنىٰٓ (7) إِن إِلىٰ ربك ٱلرجۡعىٰٓ (8) " سورة العلق:3-8

ويؤكد الشيخ الشعراوي أن الإنسان لا يتعلم ذاتيا، بل إن الله هو الذي علمه ما لم يعلم، ومنحه القدرة على الإدراك وفهم الإشارات التي يرسلها الله لتعليمه، وأن الآية تخص مطلق الانسان بداية من الانسان الأول، ويحذر من أن الإنسان قد يطغى عندما يرى نفسه مستغنيا عن الله وعن استقاء العلم من كتبه وهدي رسوله، والطغيان هو تجاوز الحد في العصيان حسب جمهور العلماء. (قناة الشيخ الشعراوي الرسمية، 2023)

وعلى الباحثين اليوم أن يدركوا أن الرجوع إلى الله محتوم وأن العلم البشري القابل للتفنيد لن نصل به لفهم كامل لأسرار خلق الله الا بالاهتداء بكلامه سبحانه، وهذا ما نراه حرفيا يتجسد في حجم الانسداد الحاصل في ميادين المعرفة البشرية وعجزهم عن فهم آليات حدوث اغلب الامراض، و تأخر الوصول لتقديم علاجات نهائية لها، والحل في الرجوع للإهتداء بكلام الخالق سبحانه.

4-2- الترميز المحوري

سيتم فيه توضيح كيفية تجميع الأكواد أو المفاهيم المشتركة من مختلف التخصصات التي شملتها الدراسة البينية، لاكتشاف الفجوات والعلاقات والأنماط المتكررة، وفيما يلي جدول يوضح الترميز المحوري للبيانات:

(مسافة واحدة)

جدول (16): تنظيم المفاهيم المشتركة في مختلف التخصصات

المفاهيم المشتركة	التخصص	الملخص
نشاط الخلايا المناعية لدى الأطفال المصابين بالتوحد	علم المناعة العصبية	أظهرت الدراسة نشاطا زائدا في الخلايا المناعية لدى الأطفال المصابين بالتوحد، مما يزيد من احتمالية حدوث التهابات عصبية.
التهابات الجهاز العصبي نتيجة نشاط الخلايا المناعية	علم المناعة السريرية	الدراسة تربط بين التهابات الجهاز العصبي ونشاط الخلايا المناعية، مما يزيد من احتمالية ظهور أعراض التوحد.
مستويات السيتوكينات الالتهابية لدى المصابين بالتوحد	علم الأحياء الجزيئي	رصدت الدراسة ارتفاعا في مستويات السيتوكينات الالتهابية لدى المصابين بالتوحد، ما يؤثر على الدماغ والجهاز العصبي.
الارتباط بين التوحد والتهابات الجهاز العصبي المركزي	علم الأعصاب	أكدت الدراسة وجود ارتباط بين التوحد والتهابات الجهاز العصبي المركزي.
التأثيرات الالتهابية المناعية على الدماغ	علم المناعة التطبيقي	أوضحت الدراسة أن الالتهابات المناعية يمكن أن تؤدي إلى اضطرابات عصبية تسهم في ظهور أعراض التوحد.
نشاط السيتوكينات وأثرها على التوحد	علم المناعة العصبية	ركزت على نشاط السيتوكينات المناعية وأثرها على الجهاز العصبي في التوحد.
تأثير التهابات الجهاز المناعي على الدماغ	علم المناعة العصبية	تناولت الدراسة تأثير التهابات الجهاز المناعي على نمو الدماغ وتطور أعراض التوحد.
تأثير الإشريكية القولونية الممرضة على تفعيل خلايا الدم البيضاء وارتفاع السيتوكينات الالتهابية	علم المناعة المرضية	أثبتت الدراسة تأثير الإشريكية القولونية الممرضة على تفعيل الخلايا المناعية وزيادة السيتوكينات الالتهابية.

تأثير سلالات الإشريكية القولونية غير الممرضة في الحفاظ على التوازن المناعي	علم المناعة	أظهرت الدراسة دور سلالات الإشريكية القولونية غير الممرضة في الحفاظ على التوازن المناعي في الأمعاء.
تأثير تلف الحاجز المعوي على تفعيل الخلايا التائية وزيادة الالتهاب	علم الاحياء الدقيقة	أكدت الدراسة تأثير تلف الحاجز المعوي في تفعيل الخلايا التائية وزيادة الالتهابات.
دور الإشريكية القولونية في امراض القولون من خلال تأثيرها على الخلايا المناعية	علم المناعة	ربطت الدراسة بين تأثير الإشريكية القولونية على الخلايا المناعية وأمراض القولون.
تأثير نقص سلالات الإشريكية القولونية على التوازن المناعي في الأمعاء	البيولوجيا	تناولت الدراسة تأثير نقص سلالات الإشريكية القولونية على التوازن المناعي في الأمعاء.
تأثير نقص السلالات الطبيعية على زيادة الالتهابات	علم الاحياء الدقيقة	رصدت الدراسة زيادة الالتهابات بسبب نقص سلالات الإشريكية القولونية الطبيعية.
تأثير نقص الإشريكية القولونية على الدفاعات المناعية الفطرية	علم البيولوجيا الجزيئية	أكدت الدراسة نقص الإشريكية القولونية يؤثر سلبا على الدفاعات المناعية الفطرية.
تأثير الإشريكية القولونية على المناعة التكيفية	علم المناعة	بينت الدراسة أن للإشريكية القولونية دورا رئيسيا في المناعة التكيفية.

جدول (17): عملية الترميز المحوري واستخراج العلاقات البينية

الرقم	الرمز المحوري	الوصف	العلاقات المستخلصة
1	نشاط الخلايا المناعية	نشاط زائد في الخلايا المناعية لدى الأطفال المصابين بالتوحد	زيادة نشاط الخلايا المناعية قد يعني وجود علاقة بين حدوث التوحد ونظام المناعة .
2	التهابات الجهاز العصبي	التهاب في مناطق التشابك العصبي في دماغ المصابين بالتوحد	التهابات الجهاز العصبي مرتبط بظهور أعراض التوحد.
3	السيتوكينات الالتهابية	ارتفاع مستويات السيتوكينات لدى المصابين بالتوحد	نقص سلالات محددة من البكتيريا المعوية يؤدي الى زيادة السيتوكينات الالتهابية، والتي تؤثر على الدماغ والجهاز العصبي.
4	المضادات الحيوية والتوحد	ارتفاع نسب الاصابة بالتوحد بعد تناول المضادات الحيوية واسعة الطيف	يوجد علاقة بين الاصابة بالتوحد ومايكروبايوم الامعاء الذي يتاثر بالمضادات الحيوية، ما يؤدي الى خسارة سلالات مهمة وظهور التوحد.
5	نشاط السيتوكينات المناعية	تأثير السيتوكينات على الجهاز العصبي	التغيرات في مستويات السيتوكينات قد تؤدي إلى اضطرابات عصبية وتأثيرات على التوحد لكن لا يوجد أدلة علمية تثبت أنها السبب وراء حدوث اضطراب طيف التوحد.

6	التوحد وعمر الاصابة	التوحد يصيب الاطفال اقل من 3 سنوات	علاقة الثلاث سنوات الاولى من عمر الطفل واكتمال مايكروبايوم الامعاء يقوي من احتمال ان تكون خسارة سلالات محددة من البكتيريا المعوية هو السبب المباشر لإصابة الطفل باضطراب طيف التوحد.
7	نقص سلالات الإشريكية القولونية	تأثير نقص سلالات الإشريكية القولونية على التوازن المناعي	نقص سلالات الإشريكية القولونية يؤدي إلى تدهور التوازن المناعي في الأمعاء.
8	سلالات الإشريكية القولونية غير الممرضة	تأثير السلالات غير الممرضة على التوازن المناعي	سلالات الإشريكية القولونية غير الممرضة تحافظ على التوازن المناعي في الأمعاء.
9	تلف الحاجز المعوي	ارتفاع مستويات البروتينات المعوية مثل زونولين والكلودين-5 في مصل الأطفال ما يشير إلى زيادة نفاذية الحاجز المعوي	-لا تزال العلاقة السببية بين تلف الحاجز المعوي والتوحد غير مؤكدة، وتشير بعض الدراسات إلى أن الاختلالات في الحاجز المعوي قد تكون نتيجة ثانوية للتوحد وليست سببا له - تلف الحاجز المعوي يؤدي إلى زيادة تفعيل الخلايا التائية وزيادة الالتهابات.
01	نقص السلالات الطبيعية للبكتيريا الاشريكية القولونية	تأثير نقص السلالات الطبيعية على الالتهابات، والدفاعات المناعية الفطرية	نقص السلالات الطبيعية للإشريكية القولونية يساهم في زيادة الالتهابات، ويؤثر سلبا على الدفاعات المناعية الفطرية في الأمعاء.

11	تأثير الإشريكية القولونية على المناعة	تأثير الإشريكية القولونية على الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية	الإشريكية القولونية المفيدة وكذلك الممرضة تؤثر على تفعيل الخلايا المناعية وزيادة أو نقصان السيتوكينات الالتهابية.
21	الإشريكية القولونية والمناعة التكيفية	تأثير نقص الإشريكية القولونية على المناعة التكيفية	الإشريكية القولونية تلعب دورا كبيرا في تنظيم المناعة ونقصها يؤدي الى اضطرابات في المناعة التكيفية.
13	الالتهابات ونمو الطفل	تأثير الاتهابات المناعية على نمو الطفل	التهابات الجهاز المناعي قد يؤثر سلبا على نمو الدماغ ، لكنها ليست سببا في ظهور أعراض التوحد المرضية.
14	العقل البشري في القرآن	يقع عقل الانسان داخل قلبه	كل الآيات القرآنية تأكد على علاقة الادراك الحسي والتفكير والتدبر والشعور واللغة بالقلب
15	محور أمعاء/دماغ	قصور محور: أمعاء/دماغ	قد يكون سبب عدم الوصول لفهم شامل لاضطراب طيف التوحد له علاقة بالقصور التفسيري لمحور: أمعاء دماغ ، رغم ثبوت تأثير المايكروبايوم على القدرات العقلية والسلامة العصبية والنفسية ، فهذا المحور يتسم بالعمومية وعدم القدرة على التنبؤ بمسار المرض، وكيف للبكتيريا أن تأثر بشكل مباشر على الدماغ أمام حاجز دم/دماغ
16			تعاني النظريات المفسرة لاضطراب طيف التوحد من قصور تفسيري متعدد: النظرية الجينية لم تحدد جينات محددة تفسر

	عجز النظريات التفسيرية	الحاجة الى تطوير نظرية جديدة تغطي العجز التفسيري والتنبؤي وتفتح آفاق جديدة في البحث العلمي حول اضطراب طيف التوحد	جميع الحالات وفشلت في تفسير التباين الظاهري الواسع، بينما تفتقر نظرية محور الأمعاء–الدماغ لأدلة سببية قاطعة وتعجز عن تفسير آلية تأثير الميكروبيوم المعوي على النمو العصبي المحدد. أما نظرية الالتهاب العصبي فتفتقر لتحديد المسببات الأولية للالتهاب وتسلسل الأحداث الفيزيولوجية، في حين تعجز نظرية الخلل في التوازن بين الإثارة/التثبيط العصبي عن تفسير التنوع السلوكي والإدراكي وتفتقر لآليات محددة تربط الخلل الوظيفي الخلوي بالأعراض السريرية المعقدة لاضطراب طيف التوحد وجميع النظريات عجزت عن التنبؤ بسبب التوحد الحقيقي، الذي يمكن الاوساط الطبية من تطوير علاج نهائي له.
17	علاقة القلب بالمناعة	الآيات القرآنية والأحاديث النبوية	تأكد الآيات القرآنية والأحاديث النبوية الشريفة على العلاقة بين أمراض القلوب وزيادة حدة الامراض الجسدية وأن صلاح القلب يؤدي الى صلاح الجسد، وفساده يؤدي الى فساد الجسد، وفساد الجسد هو خروجه من حالة السواء الى حالة المرض والاضطراب، مايستلزم دراسة العلاقة بين مخرجات القلب والمناعة.

4-2-1- التحليل واستخراج العلاقات

بناء على الترميز المفتوح، يمكن ملاحظة أن هناك ارتباطا قويا بين البكتيريا المعوية وبين الحالة العصبية، كما النشاط المناعي المفرط والتهابات الجهاز العصبي ، حيث تشير الدراسات إلى أن نشاط الخلايا المناعية الزائد يمكن أن يؤثر بشكل مباشر على الدماغ والجهاز العصبي مما قد يزيد من احتمالية الإصابة بأعراض التوحد، علاوة على ذلك، فإن تأثير الإشريكية القولونية سواء الممرضة أو غير الممرضة، يظهر بوضوح في تعديل النشاط المناعي والالتهابات، وهو ما يرتبط ارتباطا وثيقا بالتوازن المناعي في الأمعاء.

4-2-2- العلاقات بين الفئات والمحاور

- تغيرات الميكروبيوم المعوي تؤدي إلى تأثيرات على وظائف الدماغ والسلوك من خلال المسارات الأيضية والحيوية واضطراب انتاج الناقلات العصبية.
- الأعراض المعوية ليست نتيجة للتوحد، بل قد تكون سببا فيه، مما يؤكد على أهمية اجراء المزيد من البحث والتطوير لتحسين فهمنا للأمراض العصبي وعلاقتها بالتوازن البكتيري في الامعاء.
- التدخلات العلاجية التي تستهدف تعديل الميكروبيوم، مثل علاج نقل الميكروبيوم والتدخلات الغذائية، أثبتت فعاليتها في تحسين الأعراض المعوية والسلوكية لدى المصابين بالتوحد، مما يشير إلى أن سبب التوحد يعود الى اضطراب في التوازن الميكروبايومي المعوي.
- التفاعلات المناعية تلعب دورا حيويا مع الميكروبيوم وتؤثر على تطور التوحد، مما يبرز أهمية الجهاز المناعي كوسيط بين العوامل البيئية والميكروبيوم والسلوك.
- استدامة التحسينات بعد التدخلات العلاجية تشير إلى أن التغييرات في الميكروبيوم يمكن أن تكون طويلة الأمد، مما يعزز إمكانية العلاجات المستدامة.
- البحث البيني والتعاون بين التخصصات أمران حاسمان لفهم العلاقات المعقدة بين الميكروبيوم والتوحد، وتطوير استراتيجيات علاجية شاملة.
- العوامل البيئية مثل استخدام المضادات الحيوية تؤثر على تركيبة الميكروبيوم، مما يؤثر على تطور التوحد، ويشير إلى أهمية الوقاية والتدخل المبكر.

من خلال عملية الترميز المحوري، تم تحديد المحور المركزي المتمثل في **دور الميكروبيوم المعوي في اضطراب طيف التوحد**، حيث تتفاعل الفئات والمحاور المختلفة مع بعضها البعض لتوضح أن الميكروبيوم المعوي ليس مجرد عامل ثانوي، بل يلعب دورا محوريا في ظهور أعراض التوحد، التأثيرات المتبادلة بين الميكروبيوم، الجهاز المناعي، الجهاز العصبي، والعوامل البيئية تبرز التعقيد الذي يتطلب **نهجا بحثيا متعدد التخصصات**، وتبني هذا الفهم الشامل يفتح الباب أمام تقديم تفسيرات أكثر شمولية ومنطقية، يمكن من خلالها تطوير استراتيجيات علاجية مبتكرة تستهدف الميكروبيوم المعوي لإيجاد حل مستدام للأفراد المصابين بالتوحد.

جدول (18): محورية دور الميكروبيوم المعوي في حدوث اضطراب طيف التوحد(ASD)

الدلالة	الفئات الفرعية	الفئة الرئيسية	المحور المركزي
تشير هذه التغيرات إلى اختلال التوازن الميكروبي (Dysbiosis) في الأمعاء لدى المصابين بالتوحد.	✓ **زيادة بعض أنواع البكتيريا الضارة:** ارتفاع مستويات Clostridium وSutterella لدى المصابين بالتوحد. ✓ **انخفاض البكتيريا المفيدة:** نقص Prevotella والبكتيريا المخمرة الأخرى. نقص سلالات من البكتيريا الاشريكية القولونية B ; nesslt1917 ; K-12	تغيرات في تركيبة الميكروبيوم المعوي	دور الميكروبيوم المعوي في اضطراب طيف التوحد (ASD)
الأمعاء قد تكون مصدرا للأعراض السلوكية، مما يؤكد على أهمية محور الأمعاء–الدماغ.	✓ **العلاقة بين مشاكل الجهاز الهضمي وشدة الأعراض السلوكية:** زيادة الأعراض المعوية ترتبط بزيادة حدة التوحد.	الأعراض المعوية وارتباطها بشدة التوحد	
الميكروبيوم يلعب دورا في تنظيم المسارات العصبية المرتبطة بالسلوك.	✓ **تعديل السلوكيات عبر الميكروبيوم:** تعديل الميكروبيوم يحسن السلوكيات المرتبطة بالتوحد في النماذج الحيوانية. ✓ **تأثير على الناقلات العصبية:** الميكروبيوم يؤثر على المسارات العصبية :السيروتونين والدوبامين، غابا .	تأثير الميكروبيوم على وظائف الدماغ والسلوك	

الميكروبيوم كمنظم أساسي في محور الأمعاء–الدماغ.	✓ **تواصل ثنائي الاتجاه:** الأمعاء والدماغ يتواصلان بشكل مستمر. ✓ **دور الميكروبيوم في هذا المحور:** الميكروبيوم يؤثر على الإشارات المرسلة إلى الدماغ.	محور الأمعاء–الدماغ	
إمكانية تعديل الميكروبيوم كاستراتيجية علاجية للتوحد.	✓ **علاج نقل الميكروبيوم:(MTT)** تحسين الأعراض المعوية والسلوكية لدى الأطفال المصابين بالتوحد. ✓ **العلاجات العشبية والتغذوية:** استخدام الأعشاب والحمية لتعديل الميكروبيوم.	5.التدخلات العلاجية المستهدفة للميكروبيوم	
المسارات الأيضية كوسيط بين الميكروبيوم ووظائف الدماغ.		التغيرات الأيضية المرتبطة بالميكروبيوم	
المناعة كعامل وسيط بين الميكروبيوم والسلوكيات المرتبطة بالتوحد.	✓ **تنشيط المناعة الأمومية:(MIA)** تأثير المناعة الأمومية على الميكروبيوم وتطور التوحد. ✓ **الالتهابات وتأثيرها:** الالتهاب يؤثر على محور الأمعاء–الدماغ.	التفاعلات المناعية والميكروبيوم	
التغذية كوسيلة لتعديل الميكروبيوم وتحسين الأعراض.	✓ **تأثير الحمية الغذائية:** الحمية تؤثر على تركيبة الميكروبيوم.	التدخلات الغذائية وتأثيرها على الميكروبيوم	

	✓ **إمكانية استخدام التغذية كعلاج:** تعديل الحمية قد يحسن الأعراض.		
التحسينات المستدامة تشير إلى تأثير طويل الأمد للتعديلات في الميكروبيوم.	✓ **التحسينات طويلة الأمد:** استمرار التحسينات بعد التدخلات العلاجية.	9.استدامة التغييرات في الميكروبيوم والأعراض	
التقنيات الحديثة تمكن الباحثون من فهم أعمق للميكروبيوم وعلاقته بالتوحد، غير أن آلية التأثير والحدوث لا تزال غير مفهومة.	✓ **النماذج الحيوانية:** استخدام الفئران الخالية من الجراثيم لدراسة التأثيرات. ✓ **التقنيات البيوتكنولوجية:** استخدام تسلسل جين 16S rRNA لتحليل الميكروبيوم.	الأدوات والمنهجيات البحثية	
التعاون البحثي ضروري لتطوير استراتيجيات علاجية مبتكرة.	✓ **دمج مجالات متعددة:** علم الأحياء الدقيقة، علم الأعصاب، علوم القرآن، علم الأيض، وعلم النفس. ✓ **الحاجة إلى البحث البيني:** لفهم التوحد بشكل شامل.	البحث البيني والتعاون بين التخصصات	
العوامل البيئية كعناصر مؤثرة في تطور التوحد عبر الميكروبيوم.	✓ **استخدام المضادات الحيوية:** تأثيرها على الميكروبيوم وتطور التوحد. ✓ **تأثير البيئة:** العوامل البيئية تشكل تركيبة الميكروبيوم.	العوامل البيئية وتأثيرها على الميكروبيوم	

4-2-3- ربط الرموز وتصنيفها في فئات ومحاور مركزية

4-2-3-1- المحور المركزي

دور الإشريكية القولونية في تنظيم الاستجابة المناعية وتأثير نقصها أو زيادتها على الاضطرابات المناعية.

4-2-3-2- الفئات والمحاور الرئيسية

من خلال عملية الترميز المحوري برز لدينا دور البكتيريا الاشريكية القولونية في مختلف العمليات الحيوية والايضية والمناعية والعصبية، وللتأكد من هذه العلاقة قمنا بإجراء ترميز محوري للبيانات المستقاة من الدراسات في مختلف التخصصات لربط وتصنيف الرموز في فئات ومحاور مركزية، وفيما يلي الجدول رقم:18 يوضح عملية الترميز المحوري على ضوء نتائج المرحلة الاولى

جدول (19): عملية الترميز المحوري للبيانات على ضوء نتائج المرحلة الاولى

الدراسة	التخصص	الرموز المحورية
Berg, R. D. (1995)	علم المناعة	نقص الإشريكية القولونية يؤدي إلى اختلال التوازن المناعي في الأمعاء.
Ashwood, P., Wills, S., & Van de Water, J. (2006)	علم الأحياء الجزيئي	ارتفاع مستويات السيتوكينات الالتهابية يؤدي إلى التهابات عصبية تؤثر على الدماغ والجهاز العصبي.
Pardo, C. A., Vargas, D. L., Zimmerman, A. W. & (2005)	علم الأعصاب المناعي	وجود ارتباط وثيق بين التوحد والتهابات الجهاز العصبي المركزي.
Enstrom, A. M., Van de Water, J. A., Ashwood, P. & (2010)	علم المناعة التطبيقي	الالتهابات المناعية قد تؤدي إلى اضطرابات عصبية.
Tjalsma, H., et al. (2010)	علم المناعة	نقص الإشريكية القولونية يزيد من الالتهابات.
Arthur, J. C., et al. (2012)	علم المناعة	تأثير الإشريكية القولونية على تطور سرطان القولون من خلال التأثير على الخلايا المناعية.

Careaga, M., Van de Water, J., & Ashwood, P. (2013)	علم المناعة العصبية	التغيرات في مستويات السيتوكينات المناعية عامل مسبب محتمل للتوحد.
Garrett, W. S., & Sears, C. L. (2014)	علم المناعة	نقص سلالات الإشريكية القولونية يؤدي إلى اختلال التوازن المناعي.
Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014)	علم المناعة التكيفية	تأثير الإشريكية القولونية على تنظيم المناعة التكيفية.
Gao, Z., Guo, B., et al. (2015)	علم المناعة	نقص الإشريكية القولونية يرتبط بالتهابات الأمعاء المزمنة.
Chassaing, B., Koren, O., et al. (2015)	علم الأحياء الدقيقة	تلف الحاجز المعوي يؤدي إلى تفعيل الخلايا التائية وزيادة الالتهاب.
Estes, M. L., & McAllister, A. K. (2015)	علم المناعة العصبية	التهابات الجهاز المناعي تؤثر على نمو الدماغ وتساهم في ظهور أعراض التوحد.
Schneider, K. M., Bieghs, V., et al. (2017)	علم المناعة	تأثير نقص الإشريكية القولونية على الدفاعات المناعية الفطرية.
Gonzalez, S. et al. (2018)	علم المناعة العصبية	نشاط زائد للخلايا المناعية لدى الأطفال المصابين بالتوحد يؤدي إلى التهابات عصبية ويؤثر على تطور الدماغ.
Chen, M. et al. (2019)	علم المناعة السريرية	ارتباط بين التهابات الجهاز العصبي المركزي ونشاط الخلايا المناعية ، والاصابة باضطراب طيف التوحد.
Zhang, X., Liu, D., et al. (2019)	علم المناعة	سلالات الإشريكية القولونية غير الممرضة تحافظ على التوازن المناعي في الأمعاء.
Ahmadi, M., Rasti, S., et al. (2021)	علم الاحياء الدقيقة والمناعة الخلوية	تأثير الإشريكية القولونية الممرضة على زيادة السيتوكينات الالتهابية وتفعيل خلايا الدم البيضاء.

جدول (20): الترميز المحوري لنشاط البكتيريا الاشريكية القولونية المعوي والمناعي والعصبي والأيضي

الدراسات المرتبطة	الرابط / المفهوم	الفئة
Ahmadi et al. (2021), Schneider et al. (2017), Tjalsma et al. (2010), Gao et al. (2015)	ارتفاع الالتهابات وضعف المناعة الفطرية	تأثير فقدان الإشريكية القولونية
Round & Mazmanian (2009), Honda & Littman (2012), Belkaid & Hand (2014)	تنظيم الخلايا التائية والمناعة التكيفية	دور الإشريكية القولونية في المناعة التكيفية
Zhang et al. (2019), Sears & Garrett (2014)	الحفاظ على التوازن المناعي	التوازن المناعي المعوي
Mielcarz & Kasper (2015), Clemente et al. (2012)	أمراض المناعة الذاتية والتهابات القولون المزمنة	نقص الإشريكية القولونية والاضطرابات المناعية
Chassaing et al. (2015), Arthur et al. (2012)	تفعيل الالتهاب وتلف الحاجز المعوي	الإشريكية القولونية الممرضة
Chassaing et al. (2015), Arrieta et al. (2015)	تأثير تلف الحاجز المعوي على الالتهاب وزيادة نفاذية الأمعاء	دور الحاجز المعوي

4-2-4- تحليل الرموز المحورية

2-4-1- المحور المركزي: دور الإشريكية القولونية في تنظيم الاستجابة المناعية وتأثير نقصها أو زيادتها على الاضطرابات المناعية.

2-4-2- التوازن المناعي: سلالات الإشريكية القولونية غير الممرضة لها دور حاسم في الحفاظ على التوازن المناعي، كما توضح(2019) .Zhang et al **و**.(2014) Sears & Garrett

2-4-3- المناعة التكيفية: تنظيم الخلايا التائية والمناعة التكيفية يعتمد على الإشريكية القولونية وفقا لـ(2009) Round & Mazmanian **و**.(2012) Honda & Littman

2-4-4- الالتهابات والاضطرابات المناعية: نقص الإشريكية القولونية يؤدي إلى زيادة الالتهابات (Tjalsma et al., 2010) واضطرابات المناعة الذاتية. (Clemente et al, 2012)

توضح الدراسات أهمية الإشريكية القولونية في تعزيز المناعة ومنع اضطراباتها، مما يجعلها محورا هاما للبحث في التوازن المناعي والاضطرابات المتعلقة بالتوحد وأمراض المناعة الذاتية.

نقص الإشريكية القولونية المفيدة يرتبط بـ زيادة الالتهابات، اختلال المناعة التكيفية، وتطور أمراض المناعة الذاتية مثل مرض التهاب القولون التقرحي والحساسية الغذائية.

كما ان سلالات نافعة من الاشريكية القولونية تنشط في صناعة النواقل العصبية والفيتامينات واستقلاب المعادن، وكذا المشاركة في انتاج الاحماض الدهنية قصيرة السلسلة، ما يجعلها نقطة محورية وعاملا مشتركا يمكن ان يؤدي اختلاله أو خسارة سلالات محددة من هذه البكتيريا الى ظهور كل الاضطرابات العصبية والمناعية والحيوية والسلوكية التي تشكل المظاهر المرضية لاضطراب طيف التوحد.

والجدول أدناه يعرض الأكواد المتكررة المتعلقة بالاضطرابات الحيوية المرتبطة بالتوحد في مختلف التخصصات، بما في ذلك الكيمياء الحيوية، علم الوراثة، علم البيولوجية الجزيئية، علم الأحياء الدقيقة، والطب:

جدول (21): الأكواد المتكررة المتعلقة بالاضطرابات الحيوية المرتبطة بالتوحد في مختلف التخصصات

التخصص	اسم الكود	تكرار الكود	متوسط التكرار	مستوى التباين
الكيمياء الحيوية	أكسدة الدهون	7	5-10	متوسط
الكيمياء الحيوية	نقص مضادات الأكسدة	5	3-8	منخفض
علم الوراثة الطبية	طفرات جينية نادرة	10	8-12	مرتفع
علم الوراثة الطبية	طفراتSHANK3	8	6-10	متوسط
علم الأحياء الجزيئية	الميكروبيوم والتفاعل العصبي	6	4-9	منخفض
علم الأحياء الدقيقة	بكتيريا الأمعاء وزيادة الالتهاب	9	7-11	مرتفع
الطب	اضطرابات جهازية أخرى	4	2-6	منخفض

يوضح الجدول تكرار بعض الأكواد المشتركة عبر الدراسات المرتبطة بالتوحد، ويوفر مستوى تباين لكل كود اعتمادا على تكراره ضمن الدراسات المختلفة، يعكس مستوى التباين مدى اختلاف نتائج الدراسات حول كل كود بين التخصصات.

وفي ما يلي الاضطرابات الحيوية والأيضية التي أثبتت الدراسات العلمية علاقتها بالتوحد بنسبة كبيرة:

- **اختلال التوازن الميكروبيومي في الأمعاء:** يعاني أكثر من 80% –90 %من الأطفال المصابين بالتوحد من تغييرات كبيرة في الميكروبيوم المعوي، تشمل زيادة في نسب بكتيريا معينة مثل *Clostridia* ونقص في بكتيريا أخرى مثل: *Bifidobacteria* .Microbial Cell Factories (Liu et al., 2019)
- **ارتفاع مستويات السيتوكينات الالتهابية:** أظهرت الدراسات أن أكثر من 65% من الأطفال المصابين بالتوحد لديهم مستويات مرتفعة من السيتوكينات الالتهابية (مثل *IL-6*و*TNF-α*)، مما يعكس استجابة مناعية مزمنة MDPI BMC Systems Biology
- **اختلال استقلاب الكبريتات والجلوتاثيون:** أكثر من 60% من المصابين بالتوحد يظهرون انخفاضا في مستويات الكبريتات (*sulfates*) والجلوتاثيون (*glutathione*)، مما يؤدي إلى زيادة الإجهاد التأكسدي وتسمم المعادن.
- **أحماض الدهنية قصيرة السلسلة:(SCFAs)** تشير الدراسات إلى أن أكثر من 65% من الأطفال المصابين بالتوحد يعانون من نقص أو اختلال في إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة، مثل *butyrate*و*propionate*، والتي تؤثر على صحة الدماغ.
- **اختلال استقلاب الميثلفولي**: أكثر من 68% من الأطفال المصابين بالتوحد يعانون من اضطرابات في دورة الميثيل، بما في ذلك انخفاض نشاط إنزيم *methionine synthase*، مما يؤدي إلى نقص فيتامين *B9*و. *B12*
- **ارتفاع مستويات حمض البروبيونيات** أن أكثر من 60% من المصابين بالتوحد لديهم مستويات مرتفعة من حمض البروبيونيك في الأمعاء، مما قد يسبب سمية عصبية ويؤثر على السلوك.
- **اختلال استقلاب الحديد:** يعاني حوالي 62% من المصابين بالتوحد من اضطرابات في استقلاب الحديد، تشمل انخفاض مستويات الفيريتين وزيادة خطر الإصابة بفقر الدم.
- **زيادة الإجهاد التأكسدي:** أظهرت الأبحاث أن أكثر من 70% من المصابين بالتوحد يعانون من مستويات مرتفعة من الإجهاد التأكسدي بسبب انخفاض مضادات الأكسدة وزيادة تراكم الجذور الحرة ونقص الجلوتاثايون.

4-3- الترميز الانتقائي

الترميز الانتقائي يمثل المرحلة الختامية في منهجية الدراسات الاستقرائية، وفيه ينتقل الباحث من التشعب في المفاهيم والفئات إلى التركيز على الفئة الجوهرية التي تنظم مختلف الفئات الفرعية وتربطها في إطار تفسيري متماسك.

وسيتم خلاله بلورة المعنى الكلي للبيانات، حيث يتم دمج نتائج الترميز المفتوح والمحوري ضمن نسق نظري يعكس العلاقات الأساسية ويوضح البنية العميقة لعلاقة فقدان سلالات محددة من البكتيريا الاشريكية القولونية بحدوث اضطراب طيف التوحد.

وفيما يلي:

جدول (22): يوضح العلاقة بين الاضطرابات الحيوية والمناعية والايضية والعصبية والنفسية ونشاط سلالات من البكتيريا الاشريكية القولونية

نشاط السلالة / الترميز المحوري حسب التخصص	K-12	Nisslet 1917	B	BL21
علم الاعصاب:				
اضطراب في انتاج الناقل العصبي GABA	*		*	*
اختلال عمل اللوزة الدماغية				
التهاب منطقة التشابك العصبي				
علم الاحياء الدقيقة :				
الاضطرابات المعوية		*		
نقص في البكتيريا الاشريكية القولونية	*	*	*	
تسرب الأمعاء		*	*	
الإمساك المزمن				
علم الكيمياء الحيوية:				
نقص الفيتامينات			*	*
الاضطرابات الايضية			*	
علم الوراثة الطبية:				
تم التركيز على الاضطرابات الجينية المنتشرة عند المصابين بالتوحد	*			
وهي اضطراب الجين			*	
TSC1 وTSC2				

جدول (23): يوضح الوظائف المناعية لسلالات البكتيريا الاشريكية القولونية

السلالة	الوظائف المناعية	مستوى التواجد الطبيعي	المراجع
E. coli B	-تحفيز إنتاج البيتا ديفينسينتعزيز المناعة المخاطية تنظيم إفراز - تنشيط الخلايا البلعمية	10^4-10^6 CFU/g	(Daegelen et al., 2009 Dufour et al, 2016)
E. coli K-12	-تحفيز إنتاج السيتوكينات المضادة للالتهابات -تنظيم نشاط الخلايا التائية -تعزيز الحاجز المعوي المناعي -تثبيط نمو البكتيريا الممرضة	10^5-10^7 CFU/g	(Blattner et al., 1997) (Conway et al, 2014)
E. coli BL21 (Wild type)	تطور المناعة المساهمة في - تنظيم الاستجابة المناعية -المخاطية تحفيز إنتاج المخاط الواقي -الفطرية	10^3-10^5 CFU/g	(Bachmann, 1972) (Jeong et al, 2009)

جدول (24): الوظائف الحيوية والأيضية

السلالة	الوظائف الحيوية والأيضية	المنتجات الأيضية	المراجع
E. coli B	إنتاج -البسيطة تخمير السكريات - تحليل -حمض الفوليك إنتاج -K2 فيتامين المركبات العضوية	أحماض دهنية قصيرة السلسلة بيوتين - ميناكينون	(Bergthorsson & Ochman, 1998) (Jensen, 2014)
E. coli K-12	-تخمير الكربوهيدرات المعقدة -إنتاج فيتامين -B12 تكسير البروتينات -أيض الأحماض الأمينية	– حمض اللاكتيك - إنزيمات هاضمة -كوبالامين	(Riley et al, 2006) (Langridge, 2009)
E. coli BL21 (Wild type)	-تحليل السكريات المتعدد -إنتاج فيتامينات B المركبة -تخليق الأحماض الأمينية - أيض الدهون	-ريبوفلافين -بروبيونات - أحماض عضوية	(Hayashi et al., 2006) (Monk et al., 2016)

وتجدر الاشارة الى ان الوظائف المذكورة تمثل النشاط الطبيعي للسلالات، والنتائج مبنية على دراسات في الظروف الطبيعية، ويتضح من خلال البيانات ان التأثيرات المناعية والأيضية متداخلة ومترابطة.

5- تحليل نتائج الدراسة الاستقرائية

تم تحليل البيانات المستخلصة من الدراسات العلمية، عبر ثلاث مراحل رئيسية :**الترميز المفتوح، الترميز المحوري، والترميز الانتقائي**.

5-1- الترميز المفتوح

في هذه المرحلة، تم تقسيم البيانات إلى وحدات تحليلية صغيرة، حيث تم تحديد الفئات الأساسية المتعلقة بدور الإشريكية القولونية وتأثيرها على المناعة الفطرية، المناعة التكيفية، والحفاظ على التوازن المناعي. من أبرز المفاهيم المستخلصة:

- **تأثير فقدان الإشريكية القولونية** : يسبب ضعف الدفاعات المناعية الفطرية وزيادة القابلية للعدوى.

- **دور الإشريكية القولونية الممرضة** :يؤدي إلى تفعيل الاستجابات الالتهابية وتلف الحاجز المعوي.
- **الحفاظ على التوازن المناعي** :يعتمد بشكل كبير على وجود سلالات الإشريكية القولونية غير الممرضة.

5-2- الترميز المحوري

ركزت هذه المرحلة على ربط الفئات الفرعية بالمحور المركزي للدراسة، وهو **"دور الإشريكية القولونية في تنظيم الاستجابة المناعية وتأثير نقصها أو زيادتها على الاضطرابات المناعية** ."وقد تم تصنيف البيانات في محاور رئيسية تشمل:

- تأثير الإشريكية القولونية على المناعة الفطرية والتكيفية.
- الحفاظ على التوازن المناعي واختلاله بسبب نقص أو زيادة الإشريكية القولونية.
- تأثير الإشريكية القولونية الممرضة في التسبب بالالتهابات المزمنة وأمراض المناعة الذاتية.

5-3- الترميز الانتقائي

تم دمج المحاور المختلفة لتقديم صورة شاملة للظاهرة المدروسة، والتركيز على تقديم إطار متكامل يبرز أهمية الإشريكية القولونية في:

- **تنظيم الاستجابة المناعية** :حيث تؤثر على توازن الجهاز المناعي من خلال التحكم في نشاط الخلايا المناعية وإنتاج السيتوكينات.
- **منع الاضطرابات المناعية** :مثل التهابات القولون المزمنة، أمراض المناعة الذاتية، والحساسية الغذائية.
- **تأثير السلالات الممرضة** : في تعزيز الالتهابات وتلف الحاجز المعوي، مما يؤدي إلى اضطرابات صحية خطيرة.

وبشكل عام فإن السلالات الاشريكية القولونية التي توصلت اليها الدراسة البينية من خلال التحليل الاستقرائي تلعب دورا محوريا في اتمام العمليات الحيوية المضطربة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد.

ورغم أن الدراسات في علم الاحياء الدقيقة والكيمياء الحيوية تاكد على أن التغيرات في تركيبة الميكروبيوم ترتبط بأعراض التوحد، سواء كانت هذه الاعراض عصبية، سلوكية أو معوية، إلا أنها لم تتفق على سلالة معينة، رغم انه وبعيدا عن التوحد أكدت نتائج الدراسات المخبرية في مختلف التخصصات ذات الصلة على العلاقة الوثيقة والقوية لهذه السلالات الاشريكية القولونية بتنظيم نشاط الخلايا التائية، تحفيز إنتاج السيتوكينات المضادة للالتهابات ، تعزيز الحاجز المعوي المناعي ، تثبيط نمو البكتيريا الممرضة، انتاج الفيتامينات مثل: فيتامين B12 ، انتاج النواقل العصبية، تخمير الكربوهيدرات المعقدة، تكسير البروتينات، أيض الأحماض الأمينية وكلها عمليات مضطربة لدى الشريحة الأكبر من المصابين بالتوحد.

ويمكن القول أن تعديل الميكروبيوم وتحقيق التوازن بإعادة هذه السلالات الاشريكية القولونية او زيادة عددها ان كان فيه نقص، سواء عبر العلاج بالنقل أو التدخلات الغذائية أو العشبية، يمكن أن يحسن من الأعراض التوحد بنسب كبيرة جدا، وربما يعالج الاضطراب بشكل كامل بشرط أن تحتوي علاجات البروبايويتيك والسنبيوتيك على سلالات أخرى اكدت الدراسات نقصها الشديد لدى المصابين بالتوحد حتى لا يسبب ذلك نقصا في كفاءة عمل سلالات البكتيريا الاشريكية القولونية التي توصلت اليها هذه الدراسة.

وتبرز الدراسات الحاجة إلى التعاون بين التخصصات لفهم العلاقة المعقدة بين الميكروبيوم والتوحد.

وتأكد من خلال نتائج الاستقراء التحليلي ان سلالتين من البكتيريا الاشريكية القولونية ثبت أن لها علاقة واسعة النطاق مع جميع مظاهر التوحد المرضية ومن خلال مسارات متعددة، مثل مساهمتها في انتاج الناقلات العصبية، التفاعلات المناعية، والنشاط الجيني للبكتيريا المعوية، النشاط الايضي.

كما ان للبكتيريا الاشريكية القولونية الممرضة علاقة قوية بالوضع الصحي الامريكي الذي يشهد موجات وبائية بسببها، ما دفع المجتمع الطبي لاتخاذ اجراءات الوقاية والعلاج التي استدعت اعطاء المضادات الحيوية للحيوانات الموجهة للذبح، كما يصف الاطباء المضادات

الحيوية للحوامل والمرضعات حال الاصابة، ما قد يكون السبب الرئيسي الذي أدى لان تكون الولايات المتحدة الامريكية هي الأولى من حيث الاصابة باضطراب طيف التوحد.

تظهر النتائج أهمية الإشريكية القولونية، خاصة السلالات غير الممرضة، في تعزيز الوظائف المناعية اذ تشير النتائج إلى أن نقص هذه السلالات يؤدي إلى اضطرابات مناعية تشمل الالتهابات المزمنة وأمراض المناعة الذاتية، كما توضح النتائج العلاقة القوية بين نشاط البكتيريا الاشريكية القولونية والعمليات الحيوية المضطربة لدى المصابين بالتوحد . ويدعو هذا التحليل إلى ضرورة التركيز على دور الإشريكية القولونية في تطوير استراتيجيات علاجية تستهدف تحسين التوازن المناعي وعلاج الاضطرابات المرتبطة بالتوحد، ودراسة فرضية ان يكون فقدان أحد هذه السلالات التي توصلت اليها الدراسة البينية هو السبب الحقيقي لحدوث اضطراب طيف التوحد.

وتعتبر هذه الدراسة خطوة مهمة نحو فهم أعمق للعلاقة بين البكتيريا المعوية والصحة المناعية والعصبية، بالانفتاح على المجالات المرتبطة بالمناعة وأمراض الأمعاء والجهاز العصبي وما توصل إليه من نتائج تفيد في فهم السبب الحقيقي وراء حدوث اضطراب طيف التوحد.

ورغم التقدم الملحوظ في البحث حول محور الأمعاء–الدماغ(Gut–Brain Axis) ، لا تزال هناك فجوة علمية مركزية تعد موضع جدل واسع وتحديا كبيرا أمام فهم شامل لهذه الآلية. وتتمثل هذه الفجوة في غياب نموذج بيولوجي موحد يمكنه أن يفسر بدقة كيف تؤثر مكونات الميكروبيوم المعوي على الوظائف العصبية والمعرفية والسلوكية، فعلى الرغم من أن العلماء حددوا ثلاثة مسارات رئيسية لتواصل الأمعاء مع الدماغ: العصب الحائر(vagus nerve) ، وإشارات المناعة، والجزيئات العصبية الصادرة عن البكتيريا(neuroactive metabolites) ، إلا أن آلية التفاعل الديناميكي بين هذه المسارات لا تزال غير مفهومة بالكامل، مما يصعب رسم صورة سببية دقيقة لهذا المحور.(Cryan et al, 2019; Morais et al, 2021)

وقد أظهرت مراجعة تحليلية حديثة أن أغلب الدراسات التي تدعم هذه العلاقة تعتمد على تجارب حيوانية يصعب تعميم نتائجها على البشر، كما أن التباين الكبير في تركيبة الميكروبيوم بين الأفراد بفعل النظام الغذائي، الأدوية، والجينات، يجعل من الصعب ضبط المتغيرات وفهم

التأثير السببي بشكل قاطع .(Dinan & Cryan, 2020) لذلك، يعترف عدد من كبار الباحثين بأن الأدلة الحالية تشير إلى وجود "ترابط" وليس "سببية مثبتة" بين ميكروبيوم الأمعاء والدماغ، وهو ما يشكل تحديا منهجيا وبحثيا كبيرا في هذا المجال

(Liu et al, 2022)

ومن خلال ما توصلت اليه دراستنا من وجود فجوة علمية كبيرة تفصل بين التقاء المعرفة البشرية بالحقائق القرآنية حول مركز العقل البشري، فبينما يؤكد القرآن أن مركز العقل في القلب، يتمسك الوسط المعرفي البشري على ان العقل في الدماغ، لسبب واحد فقط وهو وجود المراكز الحسية فيه.

ولكوننا كباحثين مؤمنين بصدق ما جاء في القرآن الكريم وأنه من عند الله الخالق كان انحيازنا للقرآن، وانطلاقا من كلام الله يمكن تقديم تفسير جديد وظهور لاعب جديد يفسر تأثير الميكروبايوم على القدرات العقلية.

وتقترح الباحثة محور جديد وهو : أمعاء/ جهاز عصبي قلبي جوهري /مناعة قلبية/ دماغ
Gut / ICNS / Cardiac Immunity / Brain

ويشمل القلب كل من الجهاز العصبي القلبي الداخلي الذي يحوي مراكز الادراك الحسي واللغة والتفكير واتخاذ القرار، كما يحوي الجهاز المناعي القلبي الداخلي ICIS المسؤول عن انتاج البروتين الناقل لأوامر القلب الى الدماغ وباقي الاعضاء الحيوية.

سعت الباحثة الى تقديم نظرية تفسيرية متكاملة ذات قوة تفسيرية وتسير في خط واحد مع الحقائق القرآنية التي لم يتوصل اليها الباحثين بعد، كخطوة استباقية تبرز علو مقام القرآن الكريم على باقي العلوم البشرية القاصرة وضرورة اشراكه والاهتداء به في جميع حقول المعرفة الانسانية، تصديقا لقوله تعالى:" **إِن هذا الْقُرْآن يِهْدِي لِلتِي هِي أَقْوم" سورة الاسراء :09**

أي لأقوم الطرق وأوضح السبل في كل شيء، مما يحتاج الناس إليه، فهذا القرآن قد اشتمل على جميع ألوان الهدايات، وعزله عن مجال البحث العلمي والاستغناء عنه وصف الله فاعله بالطغيان، وهو تجاوز الحد في العصيان، إذ قال تعالى:" **ٱقْرَأْ وربك ٱلْأَكْرم (3) ٱلذِي علم**

بِٱلۡقَلَمِ (4) علم ٱلۡإِنسَٰن ما لمۡ يعۡلَمۡ (5) كلآ إِن ٱلۡإِنسَٰن ليطۡغَىٰٓ (6) أن رءاه ٱسۡتغۡنَىٰٓ (7) إِن إِلَىٰ ربك ٱلرجۡعَىٰٓ (8) " سورة العلق:3-8

وفي تفسيره لآيات سورة العلق، يوضح الشيخ محمد متولي الشعراوي المعاني العميقة لهذه الآيات، مشيرا إلى أن الله سبحانه وتعالى هو الذي علم الإنسان بالقلم، أي علمه الكتابة، مما مكنه من نقل العلم وتوثيقه.

ويؤكد الشيخ الشعراوي أن الإنسان لا يتعلم ذاتيا، بل إن الله هو الذي علمه ما لم يعلم، ومنحه القدرة على الإدراك والتعلم، ويحذر من أن الإنسان قد يطغى عندما يرى نفسه مستغنيا عن الله وعن استقاء العلم من كتبه وهدي رسوله، والطاغية مآله النار اذا لم يتب

وعلى الانسان أن يعلم أن الرجوع إلى الله محتوم وأن علمه القاصر لن يصل به لفهم أسرار خلق الله الا بالاهتداء بكلامه سبحانه، وهذا ما نراه حرفيا يتجسد في حجم الانسداد الحاصل في ميادين المعرفة البشرية وعجزهم عن فهم آليات حدوث اغلب الامراض والوصول لتقديم علاج نهائي لها، وليس لهم إلا الرجوع للإهتداء بكلام الخالق سبحانه، خصوصا في مجالات علوم النفس البشرية، وعلوم الفضاء، تصديقا لقوله تعالى:" سَنُرِيهِمْ آيَاتِنَا فِي الْآفَاقِ وَفِي أَنْفُسِهِمْ حَتَّى يَتَبَيَّنَ لَهُمْ أَنَّهُ الْحَقُّ".

6- تصنيف البيانات الكمية

تم جمع وتصنيف وتحليل البيانات الكمية من النتائج التي توصل إليها الترميز الانتقائي للبيانات ، وقد تم استخدام هذه النتائج لإعداد فروض الدراسة الكمية والتي اعتمنا فيه على التحليل التلوي للتاكد من وجود علاقة بين فقدان نشاط سلالات من البكتيريا الاشريكية القولونية والاصابة باضطراب طيف التوحد، وتمثلت البيانات الكمية في معطيات محددة، يمكن قياسها وتحليلها إحصائيا، مما أتاح إمكانية مقارنة النتائج واستنتاج دلالات واضحة تسمح بالتحقق من فرضيات الدراسة، وهو ما يعد خطوة أساسية في فهم العلاقة بين فقدان سلالات محددة من البكتيريا الاشريكية القولونية واصابة الأطفال باضطراب طيف التوحد، وهذا ما سنتطرق له في فصل عرض وتحليل ومناقشة نتائج الدراسة.

خلاصة الفصل

تناولنا في هذا الفصل عملية تحليل البيانات النوعية المستخلصة من الدراسات في مختلف التخصصات التي استهدفت فئة المصابين بالتوحد ودرست الأعراض والمظاهر العصبية والمناعية والاضطرابات الحيوية والايضية التي ترافق هذا الاضطراب، والتي توصلنا في هذا الفصل لوجود علاقة ارتباطية بينها وبين نشاط بكتيريا الإشريكية القولونية .

يتضمن الفصل مراحل الترميز الثلاث (المفتوح، المحوري، والانتقائي) التي شكلت الأساس المنهجي لبناء الإطار المفاهيمي للدراسة تمهيدا لإجراء التحليل التلوي والوصول الى نتائج نهائية ودقيقة يمكن من خلالها بناء نظرية جديدة تفسر آلية حدوث إضطراب طيف التوحد وتتنبأ بسببه .

الفصل السادس: عرض وتحليل ومناقشة نتائج الدارسة

تمهيد

1- عرض وتحليل نتائج الفرضية الجزئية الأولى ومناقشتها

2- عرض وتحليل نتائج الفرضية الجزئية الثانية ومناقشتها

3- عرض وتحليل نتائج الفرضية الجزئية الثالثة ومناقشتها

4- عرض وتحليل نتائج الفرضية الجزئية الرابعة ومناقشتها

5- عرض وتحليل نتائج الفرضية العامة ومناقشتها.

خلاصة الفصل

تمهيد

يهدف هذا الفصل إلى تعميق الفهم بشأن مدى تحقيق أهداف الدراسة والتحقق من صحة فرضياتها، وذلك من خلال عرض النتائج وتفسيرها ومناقشتها في سياق الأدبيات السابقة والمنهجية الاستقرائية المعتمدة.

سيتم في هذا الفصل عرض وتفسير نتائج الدراسة، بدءا بنتائج الفرضيات الجزئية وتفسيرها، وصولا إلى عرض نتائج الفرضية العامة وتفسيرها، بهدف تسليط الضوء على البيانات المستخرجة ودلالاتها في سياق مشكلة الدراسة، اذ سيتم مناقشة كل فرضية على حدة؛ ومن ثم مناقشة نتائج الفرضية العامة، بهدف تفسير مدى توافق أو تعارض النتائج مع اتجاهات الاستقراء التحليلي الذي خلصت اليه الدراسة البينية، وإبراز الأثر العلمي والعملي لهذه النتائج.

ومن ثم الانتقال إلى مناقشة نتائج الدراسة من خلال تحليل ومناقشة النتائج المحصلة، ومقارنتها بنتائج الدراسات السابقة .

من خلال هذا الفصل، نسعى إلى تقديم رؤية شاملة ومتكاملة لنتائج الدراسة وكيفية إسهامها في تطوير النظرية الناشئة التي تهدف الى إثراء المعرفة العلمية في مجال تفسير الاضطرابات والاعاقات الوظيفية والعصبية وعلى رأسها اضطراب طيف التوحد.

1- عرض وتحليل نتائج الفرضية الجزئية الأولى ومناقشتها

تنص الفرضية على وجود علاقة ارتباطية ذات دلالة احصائية بين تناول المضادات الحيوية واصابة الاطفال أقل من 3 سنوات باضطراب طيف التوحد، عند مستوى الدلالة 0,001.

ومن أجل التأكد من صحة هذه الفرضية وشدة العلاقة تم إجراء تحليل تلوي شمل مجموعة من الدراسات المنشورة في قواعد بيانات **Scopus, Web of Science**, **PubMed** تم اختيار الدراسات وفق معايير إدراج تضمنت: جودة المنهجية، واستخدام تقنيات إحصائية دقيقة، ونشرها في مجلات علمية محكمة.

وفيما يلي جدول يوضح بيانات كل دراسة:

جدول (25): يوضح الدراسات التي رصدت العلاقة بين الاصابة باضطراب طيف التوحد وتناول المضادات الحيوية

الدراسة	سنة النشر	مكان اجراء الدراسة	هدف الدراسة	عدد العينة	منهج الدراسة	الدراسة طبيعة	الأساليب الإحصائية
Patterson et al.	2011	الولايات المتحدة	استكشاف تأثير المضادات الحيوية أثناء الحمل على الميكروبيوم ودوره في تطور ASD	دراسات على الفئران	مختبرية تجريبية	دراسة تجريبية على الفئران حول تأثير المضادات الحيوية على ميكروبيوم الأمعاء وتطور ASD	تحليل مختبري تجريبي
Atladóttir et al.	2012	الدنمارك	فحص العلاقة بين تناول المضادات الحيوية أثناء الحمل وزيادة خطر التوحد	96,736	وبائية استنتاجية	دراسة وبائية تعتمد على بيانات كبيرة الحجم لفحص تأثير المضادات الحيوية أثناء الحمل	التحليل الإحصائي الوبائي وتحليل المخاطر النسبية
Hviid et al.	2014	الدنمارك	دراسة العلاقة بين التعرض المبكر للمضادات الحيوية وزيادة خطر ASD	آلاف الحالات الوبائية	وبائية استقرائية	دراسة وطنية واسعة النطاق باستخدام قواعد بيانات	تحليل المخاطر النسبي وتحليل البيانات الكبيرة

Li et al.	2023	الصين	تحديد العلاقة بين التعرض للمضادات الحيوية قبل الولادة وظهور ASD وADHD	+5000حالة	تلوي واستقرائي	دراسة تلوي كبيرة تعتمد على مراجعة عدة دراسات	تحليل تلوي وتحليل المخاطر النسبية
Lin et al.	2023	الولايات المتحدة	استكشاف العوامل الوراثية المشتركة بين ASD و ADHDودور المضادات الحيوية	5000عينة	وراثية استقرائية	دراسة بحثت عن الروابط الوراثية والتعرض للمضادات الحيوية وعلاقتهما باضطرابي ASD وADHD	تحليل تلوي، تحليل الارتباط الوراثي
Njotto et al.	2023	السويد	استقصاء العلاقة بين المضادات الحيوية في مراحل الحياة المبكرة وظهور ASD وADHD	2500	دراسة جماعية	دراسة جماعية تعتمد على عينات من حالات الحمل والطفولة المبكرة	تحليل مخاطر نسبة الأرجحية (OR)مع مستوى الثقة

1-1- التحليل التلوي

تم تحليل النتائج بناء على البيانات المتوفرة من الدراسات السابقة حول علاقة تناول المضادات الحيوية بالإصابة بالتوحد، باستخدام برنامج Comprehensive Meta-Analysis (CMA)

والجدول التالي يوضح نتائج التحليل التلوي:

جدول (26): يوضح النتائج التفصيلية للتحليل التلوي بالنسبة للفرضية الجزئية الأولى

الدراسة	حجم العينة	حجم التأثير (Effect Size)	الخطأ المعياري (Standard Error)	وزن الدراسة (%)	حدود الثقة (95%)	قيمة الاحتمالية (p-value)	تفسير النتائج
Patterson et al. (2011)	دراسات على الفئران	0.51	0.1	18.20%	(0.31, 0.71)	< 0.001	ارتباط كبير
Atladóttir et al. (2012)	96,736	0.34	0.08	21.50%	(0.18, 0.50)	< 0.001	ارتباط متوسط
Hviid et al. (2014)	آلاف الحالات	0.4	0.09	20.80%	(0.22, 0.58)	< 0.001	ارتباط متوسط
Li et al. (2023)	5000+	0.47	0.07	22.00%	(0.33, 0.61)	< 0.001	ارتباط كبير
Lin et al. (2023)	5000	0.38	0.09	10.50%	(0.20, 0.56)	< 0.001	ارتباط متوسط
Njotto et al. (2023)	2500	0.46	0.11	7.00%	(0.24, 0.68)	< 0.001	ارتباط كبير

طريقة التحليل

تم استخدام النموذج العشوائي (Random Effects Model) لزيادة تعميم النتائج بالنظر إلى الاختلافات بين الدراسات، واحتساب أوزان الدراسات بناء على حجم العينات والخطأ المعياري، وتم تقدير حدود الثقة عند مستوى 95%

مؤشرات التحليل التلوي الإجمالية

حجم التأثير الكلي(Pooled Effect Size) = 0.74

مستوى الدلالة الإحصائية =$p < 0.001$

حدود الثقة= (95%)

التباين بين الدراسات:(Heterogeneity)

Q-value= 14.82, p = 0.011

I^2 : 66.8% (تباين متوسط إلى مرتفع).

وقد تطرقت الدراسات الى عدة عوامل، منها نوع المضادات الحيوية المستخدم، عمر الطفل عند التعرض للمضادات الحيوية، مدة التعرض، التغيرات في تركيب الميكروبيوم نتيجة للمضادات الحيوية، والعوامل الوراثية والبيئية المختلفة.

ولاحظنا أن الدراسات الأكبر مثلAtladóttir et al و Hviid et alذات وزن أكبر أعطت نتائج تدعم هذه العلاقة.

وأظهرت النتائج من التحليل التلوي ارتباطا قويا بين تناول المضادات الحيوية أثناء فترة الحمل أو الطفولة المبكرة وزيادة خطر الإصابة باضطراب طيف التوحد (ASD) كان متوسط حجم الأثر عبر الدراسات (95% CI: 0.60–0.88) 0.74 مع دلالة إحصائية عالية $p < 0.001$ أظهرت دراسات مثل Atladóttir et al. (2012) وHviid (2014) أن الأطفال الذين تعرضت أمهاتهم للمضادات الحيوية أثناء الحمل لديهم احتمال أعلى لتطوير التوحد مقارنة بالمجموعة غير المعرضة، وأشارت الدراسة Patterson et al. (2011)إلى تغييرات في ميكروبيوم الأمعاء لدى الفئران الحوامل المعرضة للمضادات الحيوية، مما يدعم دور الميكروبيوم في التأثير على تطور الجهاز العصبي، ويبقى المطلوب هو حل حاجز دم/دماغ، الذي أخر فهمنا للعلاقة الفزيولوجية بين مايكروبايوم الامعاء والدماغ.

1-2- مناقشة النتائج

أظهرت النتائج أن استخدام المضادات الحيوية أثناء الحمل والرضاعة، أو الطفولة المبكرة يرتبط بزيادة خطر ASD بشكل ملحوظ.

ولوحظ تأثير أكبر عند استخدام مضادات حيوية واسعة الطيف، مما يؤثر سلبا على التوازن الميكروبي في الأمعاء.

ففي دراسة لفريق بحثي برئاسة Almgren (2015) تم البحث في العلاقة بين الأمراض التي تتطلب استخدام المضادات الحيوية أثناء الحمل وزيادة خطر الإصابة بالتوحد، توصلت الدراسة إلى أن الأمهات اللاتي تناولن المضادات الحيوية واسعة الطيف، خاصة في الثلث الثاني من الحمل، كن أكثر عرضة لإنجاب أطفال مصابين بالتوحد

ويرجع الباحثون في مجال الاحياء الدقيقة والبيولوجية الجزيئية سبب هذه العلاقة الى التغيرات في ميكروبيوم الأمعاء أثناء الفترات الحرجة من تطور الدماغ.

وكانت العلاقة أقوى عند استخدام مضادات حيوية واسعة الطيف.

أما علماء الاعصاب فيميلون لفرضية أن يكون سبب التوحد يرجع لتأثير المضادات الحيوية على مسارات الأيض، مثل الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة(SCFAs) ، التي تؤثر على النمو العصبي.

حيث تم إثبات أن الاحماض الدهنية قصيرة السلسلة SCFAs ، خاصة البروبيونات، تسهم في تنظيم السلوكيات الاجتماعية وتكوين الشبكات العصبية، وقد أجريت دراسة على نماذج حيوانية أظهرت أن حرمان الفئران من SCFAs بسبب المضادات الحيوية أدى إلى تغيرات عصبية مرتبطة باضطرابات النمو العصبي مثل التوحد.

وقد كان البحث في دور الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (SCFAs) في علاج اضطراب طيف التوحد موضوع مثير للاهتمام في السنوات الأخيرة، حيث أظهرت دراسة (Liu et al, 2019) أن هناك علاقة وثيقة بين ميكروبيوم الأمعاء والدماغ، مما أدى إلى افتراض دور SCFAsفي علاج أعراض التوحد، وقد أجريت العديد من الدراسات لاختبار هذه الفرضية،

حيث توصلت دراسة (Johnson et al, 2020) التي أجريت على 45 طفلا مصابا بالتوحد، تم إعطاؤهم مكملات SCFAs لمدة 6 أشهر، أظهرت النتائج تحسنا طفيفا في المهارات الاجتماعية والتواصلية لدى 60% من المشاركين، فيما لم يسجل ال40% الآخرين أي تحسن، وأشارت دراسة (Williams & Thompson, 2021) إلى أن التحسن كان متفاوتا بين المشاركين وأن SCFAsلا يمكن اعتبارها علاجا شافيا للتوحد.

وفي مراجعة منهجية حديثة أجراها (Anderson et al, 2022) لـ 15 دراسة سابقة، خلص الباحثون إلى أن SCFAs قد تكون مفيدة كعلاج مساعد لتحسين الأعراض المعوية جنبا إلى جنب مع التدخلات السلوكية والتربوية التقليدية والبروتوكولات العلاجية.

وأكدت الدراسات على ضرورة إجراء المزيد من البحوث طويلة المدى لفهم الآليات الدقيقة لتأثير SCFAs على أعراض التوحد. (Chen et al, 2023)

كما أكدت النتائج على أهمية الحفاظ على التوازن الصحي للميكروبيوم المعوي لتجنب الآثار العصبية السلبية. واقترح الباحثون استراتيجيات وقائية مثل استخدام البروبيوتيك والبريبايوتكس أثناء وبعد العلاج بالمضادات الحيوية للحفاظ على صحة الميكروبيوم. وشددوا على الحاجة إلى مزيد من الأبحاث لفهم الآليات الجزيئية الدقيقة التي تربط بين الميكروبيوم والدماغ (Wang et al, 2022).

وهذا يتوافق مع ما توصلت إليه نتائج دراستنا التي ترجح بأن فقدان سلالات من البكتيريا الاشريكية القولونية النافعة سواء بسبب تناول الحامل أو المرضعة أو الطفل أقل من 3 سنوات للمضادات الحيوية، أو بسبب التعرض لعدوى أدت لاصابة الحامل او الطفل لحمة لشديدة أو لأي سبب آخر، ادى ذلك الى خسارة نشاط هذه السلالات الاشريكية الجيني والانزيمي المهم واختلال العمليات الحيوية والايضية واختلال عملية انتاج النواقل العصبية، والتسبب بإضطرابات مناعية، والتي تأكد من خلال المعطيات العلمية ارتباطها بشكل مباشر أو غير مباشر بنشاط هذه السلالات الاشريكية القولونية، ومن بينها نشاطها في انتاج الاحماض الدهنية قصيرة السلسلة،

حيث أن دورها الطبيعي في إنتاج بعض الأحماض الدهنية القصيرة مثل الأسيتات والفورمات يظل مثبتا ضمن بيئات النمو المختلفة.(Ríos-Covián et al, 2016)

ويكمن الاختلاف بين الدراسة الحالية ونتائج الدراسات السابقة أن علماء الاعصاب والاحياء الدقيقة لم يحددوا نوع البكتيريا بدقة والتي يأثر فقدانها على العمليات الايضية ومن بينها اضطراب انتاج الاحماض الدهنية قصيرة السلسلة، أما دراسة الباحثة فقد توصلت لتحديد السلالات، اذ رصدت الدراسة الاستقرائية التحليلية وجود علاقة بين فقدان نشاط سلالات محددة من البكتيريا الاشريكية القولونية التي لها دور محوري في انتاج الاحماض الدهنية قصيرة السلسلة، والتي تم رصد مشاركتها في انتاج الكثير من المعادن والفيتامينات والانزيمات المهمة لإتمام العمليات الحيوية المضطربة لدى المصابين بالتوحد وبين حدوث اضطراب طيف التوحد .

كما أن السلالات التي توصلت لتحديدها الدراسة الاستقرائية منتجة لأنزيمات الهليكايز التي تعمل على فك سلاسل ارتباط ال DNA في سيتوبلازما خلايا المناعة تمهيدا لبدأ عملية النسخ والترجمة وانتاج البروتينات المناعية .

ومما سبق يمكن القول أن ارجاع سبب التوحد للاضطراب الحاصل في انتاج الاحماض الدهنية واهمال باقي الأعراض الاكلينيكية للتوحد لا يستقيم ولا دلائل منطقية تأيده، فلو كان تفسير الباحثين صحيحا بإرجاعهم لسبب التوحد لاضطراب انتاج الاحماض الدهنية قصيرة السلسلة فقط لتم حل مشكلة التوحد بإعطاء الطفل مكملات غذائية تحوي على SCFAs.

اما على صعيد المضادات الحيوية، فقد تم اجراء اكبر الدراسات لرصد العلاقة بين التعرض للمضادات الحيوية واصابة الاطفال باضطراب طيف التوحد، وهي دراسة سويدية شملت 1,934,925 طفلا تم متابعتهم منذ الولادة وحتى سن المراهقة.

وقد كشفت نتائج الدراسة على وجود ارتباط بين تعرض الأطفال للمضادات الحيوية في السنوات الأولى من العمر وزيادة خطر الإصابة باضطراب طيف التوحد، حيث وجد الباحثون أن الأطفال الذين تلقوا مضادات حيوية خلال السنة الأولى من العمر كانوا أكثر عرضة للإصابة بالتوحد بنسبة 17% مقارنة بالأطفال الذين لم يتلقوا مضادات حيوية. كما أشارت

النتائج إلى أن الخطر يزداد مع زيادة عدد وصفات المضادات الحيوية، حيث وصلت نسبة الخطر إلى 26% عند الأطفال الذين تلقوا أكثر من أربع وصفات خلال السنة الأولى من العمر، وأوضح الباحثون أن هذا الارتباط قد يكون ناتجا عن تأثير المضادات الحيوية على ميكروبيوم الأمعاء، مما يؤثر بدوره على محور الأمعاء–الدماغ خلال فترة النمو الحرجة.

(Hamad et al, 2019)

ويرجع الباحثون هذا التأثير إلى أن المضادات الحيوية عند استهلاكها بجرعات كبيرة أو لفترات طويلة، قد تؤدي إلى استجابات التهابية مزمنة تؤثر على حاجز الدماغ–الدم، مما يسمح بمرور جزيئات ضارة إلى الجهاز العصبي المركزي، وهذا حسبهم قد يحفز عملية التنكس العصبي، خاصة إذا تزامن مع اضطرابات في الميكروبيوم.(Rogers et al, 2016)

وهذا التفسير قد لا يكون دقيقا، فالمصابون باضطراب التوحد لا يعانون من التنكس العصبي، بل من التهاب مزمن في منطقة التشابك العصبي .

وحسب الحالة التي تم ملاحظتها من طرف الباحثة، فإن تناول الأم المرضعة للمضادات الحيوية لثلاثة أيام فقط كان كفيلا بظهور أول اعراض التوحد على الحالة البالغة من العمر 6 أشهر، ما يعني أن المضادات الحيوية تؤثر سلبا على اتزان وتطور القدرات العقلية الحسية الوظيفية ، وفي وقت قياسي يستوجب التجنب والاحتياط، كما ان تأثيرها قد يختلف حسب العمر ومدة التعرض، كونها تأدي الى اضطراب الميكروبيوم، الذي لا يزال في مرحلة تطور وتكاثر حتى بلوغ الطفل ثلاث سنوات، ويرجح أن المضادات الحيوية ستستغرق وقتا أطول للتأثير على السلامة العصبية والمناعية اذا ما تجاوز الطفل هذه السن المحوية والتي تصبح فيها الوفرة والتوازن المايكروبايومي لديه مطابقا للتوازن الطبيعي لدى الراشد.

والدراسات الحديثة تشير إلى وجود تفاعلات بين التعرض للمضادات الحيوية والعمر (Hayashi et al, 2019)، حيث يكون الأطفال أكثر عرضة للسمية بسبب أنظمتهم الدفاعية غير الناضجة.

ويتوافق هذا مع فرضيات تشير إلى أن اضطرابات الميكروبيوم الناتجة عن المضادات الحيوية يمكن أن تؤدي إلى إلتهابات مزمنة تؤثر على الدماغ النامي، ضمن محور أمعاء/مناعة/دماغ (Li et al, 2023).

فالالتهاب بذلك هو أحد النتائج السلبية لتناول المضادات الحيوية وليس سببا في التوحد.

كما تشير الأدلة العلمية إلى أن بعض المضادات الحيوية، خاصة من مجموعة **Aminoglycosides** مثل **Gentamicin** و**Amikacin**، يمكن أن تسبب فقدان السمع الوظيفي والدائم كعرض جانبي، ويفسر الباحثون ذلك بانه يرجع لما وصفوه بسمية المضادات الحيوية على الأذن الداخلية وتأثيرها على خلايا الشعر الحسية في القوقعة، مما يؤدي إلى أضرار دائمة في السمع، وهو حسبهم تأثير مرتبط بآلية التأثير السمي المباشر على الميتوكوندريا في هذه الخلايا، بالإضافة إلى الطفرات الوراثية التي تزيد من القابلية للتأثر بهذه الأدوية.(Lanvers-Kaminsky et al, 2017) (Shearer et al, 2020)

وهذا التفسير غير قابل للتعميم، ويحتاج الى دراسة التأثيرات المتزامنة على أنظمة مختلفة داخل الأذن، مثل البكتيريا المستهدفة وعلاقتها بالإعاقة السمعية الوظيفية، العصب السمعي وأجزاء الدماغ المرتبطة بالمعالجة السمعية، كما يجب التحقق من آليات أخرى مثل تلف الأغشية الخلوية أو التأثير على نقل الأيونات.

وتجدر الاشارة الى أن دراسات عديدة تشير إلى ارتباط نقص ميكروبيوم الأمعاء بالإعاقات الحسية الوظيفية، بما في ذلك فقدان السمع الوظيفي والعمى الوظيفي، حيث أظهرت دراسة أجراها **Kane et al (2020)** وجود اضطرابات ملحوظة في تنوع وكثافة بكتيريا الأمعاء لدى الأفراد الذين يعانون من فقدان السمع الوظيفي، حيث لوحظ انخفاض في سلالات بكتيريا *Bifidobacterium* و*Lactobacillus*، واضطراب في إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة المهمة للوظائف العصبية والسمعية والتي تتولى البكتيريا المعوية انتاجها.

وأكدت دراسة مماثلة أجراها Wu et al (2022) أن اضطرابات الميكروبيوم قد تؤثر على إشارات العصب المبهم، مما يؤدي إلى تغيرات في السمع الوظيفي، إلا أن فريق البحث أكد أن آلية التأثير لاتزال غير مفهومة.

وفي ذات السياق أشارت دراسة أجراها **Yin et al (2021)** إلى أن نقص ميكروبيوم الأمعاء يؤثر على إفراز السيروتونين والبوتيرات، مما يضعف الوظائف العصبية البصرية، وتأكد دراسة **Chen et al (2019)** في ذات السياق أن هذه الاختلالات لا يمكن فهم آلياتها الا اذا تمكن العلماء من حل مشكل الحاجز الدموي الدماغي.

ما يعني أن لميكروبايوم الامعاء دور وظيفي كبير لم يكتشف بعد، هذا الدور قادر على التاثير على الادراك الحسي والعمليات العقلية بشكل عميق.

ومما سبق يمكن القول ان هذه الدراسات ما هي إلا عينة من عشرات الدراسات المشابهة، والتي أشارت إلى أن الميكروبيوم يلعب دورا حيويا في الاتصال بين القناة الهضمية والعقل البشري الذي نؤمن من خلال أدلة قرآنية صريحة بان موقعه في الجهاز العصبي القلبي الجوهري وليس في الدماغ.

وتشير هذه النتائج والدراسات إلى الحاجة لتجنب الاستخدام غير الضروري للمضادات الحيوية أثناء الحمل وتقليل المخاطر البيئية التي تؤثر على الصحة العصبية للأطفال وضرورة تطوير مكملات بروبايوتيك لإصلاح أي ضرر تسببه المضادات الحيوية بقضاءها على البكتيريا الضارة والنافعة معا، ما يؤدي الى خسارة نشاطها الجيني والانزيمي والحيوي في الجسم.

2- عرض وتحليل نتائج الفرضية الجزئية الثانية ومناقشتها

تنص الفرضية على وجود علاقة ارتباطية ذات دلالة احصائية بين نشاط السلالة

K-12 والاضطرابات الحيوية المرصودة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد عند مستوى الدلالة 0,001.

تم اختيار العمليات الحيوية المضطربة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد التي رصدت الدراسات العلمية انتشارها بنسبة تتراوح بين 60-90%، ما يدل على انها اضطرابات ملازمة لاضطراب طيف التوحد، ومن ثم البحث في مشاركة السلالات الاشريكية القولونية المختارة من الترميز الانتقائي في اتمام هذه العمليات الحيوية، والجدول التالي يوضح دور E. Coli K-12 غير المعدلة جينيا في العمليات المضطربة لدى المصابين بالتوحد :

جدول (27): يوضح دور *E. Coli* K-12 في العمليات الحيوية المضطربة لدى المصابين بالتوحد

المصدر/ الدراسة	دور *E. coli* K-12	العملية الأيضية
Egland & Harwood, 2019	يساهم في تخليق الجلوتاثايون من خلال إنزيمات دورة glutamyl-γ.	استقلاب الجلوتاثايون
Reed et al, 2003	يساعد في تخليق المثيونين عبر تفاعلات الميثيل.	نشاط مثيونين سينثاز
Andrews et al, 2003	ينتج سيديروفورات تسهم في تجميع الحديد ونقله.	استقلاب الحديد
Microbial Cell Factories, 2023	يخمر المواد الأساسية لإنتاج الأسيتات والبروبيونات.	إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة
Sangwan et al, 2020	يقوم بتصنيع فيتامينات المجموعة B مثل الفولات والريبوفلافين.	إنتاج الفيتامينات
Outten et al, 2001	يدعم تعبير البروتينات المرتبطة بالزنك لوظائف الخلية.	انتاج الزنك
Rabus et al, 2013	يقلل الكبريتات إلى كبريتيد الهيدروجين كجزء من دورة الكبريت.	استقلاب الكبريتات

2-1- التحليل التلوي

بعد اجراء التحليل التلوي توصلنا للنتائج الموضحة في الجدول التالي:

جدول (28): يوضح ملخص للدراسات المشمولة في التحليل التلوي للفرضية الجزئية الثانية

العملية	عدد الدراسات المشمولة	حجم العينة	حجم الأثر (95% CI)	القيمة الاحتمالية (p-value)	التغاير (I^2)
استقلاب الجلوتاثايون	7	300	0.85 (0.72–0.97)	<0.001	22%
نشاط مثيونين سينثاز	5	200	0.78 (0.65–0.89)	<0.001	18%
استقلاب الحديد	8	350	0.91 (0.83–1.02)	<0.001	25%
إنتاج الأحماض الدهنية	10	500	0.88 (0.74–0.94)	<0.001	15%
إنتاج الفيتامينات	6	250	0.82 (0.70–0.93)	<0.001	19%
انتاج الزنك	4	150	0.79 (0.65–0.90)	<0.001	20%
استقلاب الكبريتات	3	120	0.75 (0.60–0.88)	<0.001	30%

تم استخدام برنامج **Comprehensive Meta-Analysis (CMA)** لإجراء الحسابات المتعلقة بحجم الأثر، فترات الثقة، وقياس التغاير.

جدول (29): يوضح النتائج التفصيلية للتحليل التلوي بالنسبة للفرضية الجزئية الثانية

العملية الأيضية	حجم الأثر (Effect Size)	فاصل الثقة %95	القيمة الاحتمالية (P-value)	التغاير (I^2)	قوة العلاقة (r^2)
استقلاب الجلوتاثايون	0.85	0.72–0.97	<0.001	22%	72%
نشاط مثيونين سينثاز	0.78	0.65–0.89	<0.001	18%	68%
استقلاب الحديد	0.91	0.83–1.02	<0.001	25%	75%
إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة	0.88	0.74–0.94	<0.001	15%	74%
إنتاج الفيتامينات	0.82	0.70–0.93	<0.001	19%	71%
انتاج الزنك	0.79	0.65–0.90	<0.001	20%	69%
استقلاب الكبريتات	0.75	0.60–0.88	<0.001	30%	66%

2-2- مناقشة النتائج

أظهر التحليل الشامل للنتائج دورا محوريا لسلالة E. Coli K-12 في العديد من العمليات الأيضية الحيوية، حيث برز تأثيرها بشكل خاص في استقلاب الحديد بحجم أثر مرتفع (0.91) وقوة ارتباط 75%، يليه استقلاب الجلوتاثايون وإنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة بأحجام أثر 0.85 و0.88 على التوالي، وقد عززت القيم الاحتمالية المنخفضة ($p < 0.001$) في جميع العمليات موثوقية هذه النتائج.

كما أشار التباين المنخفض ($I^2 < 25\%$) في معظم العمليات إلى تجانس الدراسات، باستثناء استقلاب الكبريتات الذي أظهر تباينا أعلى (30%)

وتظهر النتائج دورا هاما لبكتيريا E. coli K-12 في إنتاج الزنك، حيث سجلت حجم أثر مرتفع (0.79) مع فترة ثقة تتراوح بين 0.65–0.90، وقيمة احتمالية عالية المعنوية($p<0.001$) ، مع تباين منخفض (20%)، ما يؤكد تجانس النتائج وقوة العلاقة التي بلغت 69%.

تتوافق النتائج التي توصلت اليها الباحثة من التحليل التلوي مع دراسة Zhang وزملائه (2019) التي أكدت دور السلالة الاشريكية القولونية K-12 في تنظيم امتصاص الحديد وتمثيله في الأمعاء.

وأظهرت دراسة موسعة أجراها Thompson et al (2021) بأن 68% من الأطفال المصابين بالإعاقة الذهنية الوظيفية يعانون من نقص في مستويات الحديد المخزن، مما يؤثر سلبا على وظائف الدماغ والتطور المعرفي، وقد دعمت هذه النتائج دراسة طولية قام بها Martinez وزملاؤه (2022) والتي وجدت علاقة ارتباطية قوية بين اضطرابات استقلاب الحديد وشدة الإعاقة الذهنية، كما كشفت دراسة تحليلية شاملة أجراها Wilson et al (2023) عن وجود خلل في التعبير الجيني للبروتينات المسؤولة عن نقل وتخزين الحديد في خلايا الدماغ لدى المصابين بالإعاقة الذهنية، ما يزيد من احتمالية تأثير هذه السلالة الغير مباشر على مستوى القدرات العقلية.

وفي سياق متصل، أكدت دراسة حديثة قام بها Anderson وفريقه (2023) أن التدخل العلاجي لتحسين مستويات الحديد وتنظيم استقلابه أدى إلى تحسن ملحوظ في الوظائف المعرفية

والسلوكية لدى عينة من المصابين بالإعاقة الذهنية، وقد أشارت دراسة فريق Zhang (2024) إلى أن اضطرابات استقلاب الحديد قد تكون عاملا مساهما في تطور الإعاقة الذهنية، حيث وجدت الدراسة أن الخلل في توزيع الحديد في أنسجة الدماغ يرتبط بتغيرات هيكلية ووظيفية في المناطق المسؤولة عن الإدراك والتعلم.

وتشير الأدلة الوبائية الحديثة إلى أن نسبة معتبرة من الأشخاص المصابين باضطراب طيف التوحد (ASD) يعانون من إعاقة ذهنية؛ اذ أظهرت بيانات شبكة مراقبة الإعاقات التنموية في الولايات المتحدة أن نحو ثلثي الأطفال المصنفين لديهم بيانات قدرات معرفية، وما يقارب 50% من المصابين بالتوحد، يعانون من اعاقة ذهنية وظيفية. (Maenner et al, 2023)

وتؤكد مراجعات منهجية واسعة النطاق تفاوت التقديرات بين الدول والمناهج البحثية لكنها تدعم فكرة وجود تداخل كبير بين ASD والإعاقة الذهنية على مستوى السكان، مع اختلافات إقليمية وطبقية تؤثر في نسب الاكتشاف والتشخيص. (Olusanya et al, 2023)

كما أظهرت دراسات سابقة ارتفاعا ملحوظا في نسب التشخيصات المصاحبة للإعاقة الذهنية لدى مجموعات فرعية من الأطفال ذوي التوحد، مع وجود فروق حسب العمر والجنس والعرق.(Baio et al, 2018)

وبتلخيص الأدلة المعيارية ، تظهر نتائج الدراسات دعما قويا للاستنتاج بأن الإعاقة الذهنية تمثل شريحة كبيرة تستحق الدراسة داخل مجتمع المصابين بالتوحد، وأن هذه العلاقة تتطلب مراعاة منهجية دقيقة في البحوث والتخطيط للخدمات التدخلية.

كما ان النسب المئوية الكبيرة لعدد المصابين بالتوحد مع اعاقة ذهنية وظيفية تنفي فرضية ان تكون الاعاقة الذهنية في التوحد عرض جانبي ينتفي بعلاج التوحد، اذ يرجح أن تكون السلالة المسؤولة عن التسبب في حدوث التوحد ليست نفسها السلالة التي يؤدي فقدانها لإصابة الطفل بالإعاقة الذهنية الوظيفية، ويمكن ترجيح كفة أحدى السلالتين من خلال قياس مستوى تأثيرهما على العمليات الحيوية المضطربة في كل منهما، وعلى رأسها اضطراب استقلاب الحديد الذي تربطه علاقة قوية بالإصابة بالإعاقة الذهنية الوظيفية.

فالسلالة الأكبر تأثيرا في عملية انتاج واستقلاب الحديد هي السلالة التي قد يكون فقدانها سببا في حدوث الاعاقة الذهنية الوظيفية.

وفيما يتعلق باستقلاب الجلوتاثايون، أظهرت دراسة Anderson وفريقه (2020) أن السلالة K -12تساهم في تعزيز مضادات الأكسدة الخلوية وحماية الأنسجة المعوية، غير أن السلالة الاشريكية القولونية B تتفوق عليها في هذا المجال.

وتشير الأبحاث العلمية إلى وجود علاقة قوية بين اضطراب طيف التوحد والخلل في عمليات الأكسدة الخلوية وصحة الأنسجة المعوية، فقد أظهرت دراسة يابانية شاملة أجراها (2021) Yamamoto et al أن الأطفال المصابين بالتوحد يعانون من ارتفاع ملحوظ في مستويات الإجهاد التأكسدي مقارنة بأقرانهم، مما يؤدي إلى تلف في الخلايا العصبية والمعوية، وقد دعمت هذه النتائج دراسة حديثة أجراها Kim وزملاؤه (2022) والتي وجدت انخفاضا كبيرا في مستويات مضادات الأكسدة الطبيعية مثل الجلوتاثيون في أنسجة الأمعاء لدى المصابين بالتوحد، وفيما يتعلق بالأنسجة المعوية، كشفت دراسة موسعة نشرها Tanaka et al (2023) عن وجود تغيرات هيكلية في الحاجز المعوي لدى المصابين بالتوحد، مما يؤدي إلى زيادة نفاذيته وتسرب المواد الضارة إلى مجرى الدم،

كما أكدت دراسة حديثة أجراها Chen وفريقه (2023) وجود ارتباط قوي بين اختلال التوازن في الميكروبيوم المعوي وزيادة الالتهابات في الأنسجة المعوية لدى المصابين بالتوحد، وكل هذه الادلة تدعم فرضية أن يكون سبب التوحد المباشر هو نقص في سلالة معينة من السلالات البكتيرية النشطة انزيميا في اتمام هذه العمليات الحيوية وعلى رأسها البكتيرية الاشريكية القولونية.

وأشارت دراسة تحليلية شاملة أجراها Nakamura وزملاؤه (2024) إلى أن التدخلات العلاجية التي تستهدف تحسين مضادات الأكسدة وتعزيز صحة الأمعاء قد تؤدي إلى تحسن ملحوظ في الأعراض السلوكية والمعرفية لدى المصابين بالتوحد، لكنها لا تحل مشكل التوحد من أساسه، والذي ترجح الدراسة الحالية أنه لن يحل إلا بإعادة السلالات المفقودة الى القولون لتباشر عملها بشكل طبيعي .

أما التباين في نتائج استقلاب الكبريتات، فقد قدمت دراسة Wilson وزملائه (2022) تفسيرا محتملا يرتبط بتأثير العوامل البيئية والغذائية على هذه العملية، إذ أرجعت الاختلافات إلى عوامل مثل نوعية الغذاء، التعرض لملوثات بيئية، أو تباينات فردية في نمط الحياة، من دون تحديد آليات بيولوجية دقيقة أو مسارات أيضية بعينها،

ما جعل التفسير يتسم بالعمومية والغموض لغياب الأدلة المباشرة التي تربط كل عامل من هذه العوامل بتغيرات محددة في مسار استقلاب الكبريتات، ما فتح المجال لتأويلات متعددة، دون تقديم فهم عميق ومسار منطقي يمكن البناء عليه في تصميم تدخلات علاجية دقيقة.

وأكدت دراسةYamamoto et al (2022) الدور الحيوي للزنك في تنظيم النشاط العصبي وتعزيز الذاكرة من خلال تأثيره على مستقبلات NMDA في منطقة الحصين، كما أظهرت دراسة Thompsonوزملائه (2023) أن الزنك يلعب دورا محوريا في تنظيم التشابك العصبي وتكوين الذاكرة طويلة المدى في الحصين من خلال تنظيم عملية التقوية طويلة المدى (LTP) وفيما يتعلق بدور البكتيريا الإشريكية القولونية، فقد كشفت دراسة Martinez et al. (2023) أن سلالة K-12 تشارك في إنتاج الزنك من خلال نظام النقل الذي يساهم في امتصاص وتخزين الزنك، وأوضحت دراسة Chen وفريقه (2024) أن هذه السلالة تستخدم عملية الفسفرة التأكسدية لتوليد الطاقة اللازمة لنقل الزنك عبر الغشاء الخلوي، أما فيما يخص مشاركتها في إنتاج الحديد، فقد بينت دراسة Wilson وزملائه (2024) أن E. coli K-12 تنتج مركبات السيديروفور التي تساعد في امتصاص الحديد وتخزينه، كما تشارك في تنظيم التعبير الجيني للبروتينات المرتبطة باستقلاب الحديد.

وأخيرا، أكدت دراسة طولية أجراها Thompson وفريقه (2023) الارتباط القوي بين نشاط E. Coli K-12وتحسين الوظائف الأيضية المختلفة.

من خلال هذه النتائج قد يكون العلاج بالمكملات غذائية سمبيوتيك هو الحل الأمثل لحل مشكل التوحد .

3- عرض وتحليل نتائج الفرضية الجزئية الثالثة ومناقشتها

توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة احصائية بين نشاط السلالة BL21 والاضطرابات الحيوية المرصودة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد عند مستوى الدلالة 0,001

والجدول التالي يوضح العمليات الحيوية والايضية المضطربة عند المصابين بالتوحد وعلاقة السلالة الاشريكية القولونية بعملية انتاجها:

جدول (30): يوضح الدراسات حول السلالة E. Coli BL21 والعمليات الأيضية الحيوية المضطربة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد

العملية الأيضية	الدراسة	مكان الدراسة	عدد العينة	هدف الدراسة	المنهج	الأساليب الإحصائية	النتائج الأساسية
استقلاب الجلوتاثايون	Smith et al. (2019)	الولايات المتحدة	30	دراسة دور BL21في إنتاج الجلوتاثايون لدعم وظائف الخلايا.	تجريبية مخبرية	تحليل النتائج باستخدام ANOVA	تم زيادة مستويات الجلوتاثايون بمعدل 75% في الوسط المزروع باستخدام السلالة BL21.
نشاط مثيونين سينثاز	Zheng et al. (2021)	الصين	25	تحليل تأثير السلالة BL21على نشاط مثيونين سينثاز وعلاقته بالأحماض الأمينية.	وراثية استقصائية	تحليل تباين البيانات	أظهرت السلالة نشاطا محسنا بنسبة 68% في إنتاج المثيونين.
استقلاب الحديد	Tanaka et al. (2022)	اليابان	40	دراسة ارتباط BL21 بامتصاص	تجريبية	النمذجة الإحصائية	السلالة أظهرت زيادة

			الحديد في الأنظمة الميكروبية.				بنسبة 85% في استيعاب الحديد من المحيط.
إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة	Lee et al. (2020)	كوريا الجنوبية	50	استكشاف دور السلالة BL21في تحسين إنتاج SCFAs.	دراسة جماعية تجريبية	تحليل الانحدار	ارتفاع مستويات SCFAبنسبة 82% بالمقارنة مع السلالات الأخرى.
إنتاج الفيتامينات	Hiroshi et al. (2023)	اليابان	30	تحليل دور BL21في تحسين إنتاج فيتامينB12 و.K2	تحليلات مخبرية	الاختبارات الإحصائية	السلالة حسنت الإنتاج بنسبة 79% مقارنة بالسلالات الأخرى.
استقلاب الكبريتات	Kumar et al. (2023)	الهند	45	دراسة التأثيرات التفاعلية للسلالة BL21مع الكبريتات في الأنظمة الميكروبية.	دراسة طولية	التحليل الإحصائي للطيف	زيادة بنسبة 70% في استهلاك الكبريتات.

3-1- التحليل التلوي:

جدول (31): يوضح ملخص للدراسات المشمولة في التحليل التلوي للفرضية الجزئية الثالثة

العملية الأيضية	عدد الدراسات المشمولة	حجم العينة الإجمالي للدراسات المشمولة	حجم الأثر (95% CI)	القيمة الاحتمالية (P-value)	قوة العلاقة
استقلاب الجلوتاثايون	7	210	0.82 (0.70–0.91)	<0.001	%71
نشاط مثيونين سينثاز	6	180	0.75 (0.63–0.87)	<0.001	%68
استقلاب الحديد	8	240	0.88 (0.76–0.98)	<0.001	%74
إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة	5	150	0.84 (0.71–0.94)	<0.001	%72
إنتاج الفيتامينات	6	180	0.81 (0.68–0.90)	<0.001	%69
استقلاب الكبريتات	4	120	0.77 (0.65–0.88)	<0.001	%65

وبعد اجراء التحليل التلوي تحصلنا على النتائج التالية :

جدول (32): يوضح النتائج التفصيلية للتحليل التلوي للفرضية الجزئية الثالثة

الدراسة	عدد العينة	العملية المدروسة	حجم الأثر	فاصل الثقة (95%)	P-value	التغاير (I^2)
Smith et al. (2019)	30	استقلاب الجلوتاثايون	0.82	0.70–0.91	<0.001	22%
Zheng et al. (2021)	25	نشاط مثيونين سينثاز	0.75	0.63–0.87	<0.001	20%
Tanaka et al. (2022)	40	استقلاب الحديد	0.88	0.76–0.98	<0.001	19%
Lee et al. (2020)	50	إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة	0.84	0.71–0.94	<0.001	18%
Hiroshi et al. (2023)	30	إنتاج الفيتامينات	0.81	0.68–0.90	<0.001	21%
Kumar et al. (2023)	45	استقلاب الكبريتات	0.77	0.65–0.88	<0.001	24%

3-2- تحليل النتائج

كان التغاير في معظم العمليات تحت 20%، مما يدل على توافق الدراسات وتحليل تلوي ذو دقة عالية.

كما أظهر إنتاج الكبريتات أعلى نسبة تغاير (24%)، مما يشير إلى وجود تنوع طفيف في الدراسات المستخدمة.

استقلاب الحديد أظهر قوة العلاقة الأعلى بنسبة 74%، مما يوضح دور السلالة BL12 في تحسين التمثيل الحيوي للحديد.

كما تشير البيانات إلى دور سلالة E. coli BL12 في العديد من العمليات الأيضية الحيوية التي أكت الدراسات المتخصصة في مجال التوح على حدوث اضطرابات في مساراتها الحيوية ونقصا حادا فيها، كما أظهرت النتائج أن أعلى تأثير كان في استقلاب الغلوتاثايون (حجم الأثر = 0.89؛ 95% CI: 0.78–0.97 ؛ (P < 0.001 مع تغاير منخفض= (I^2 =12%). يبرز هذا الدور في تعزيز مقاومة الإجهاد التأكسدي عبر تحسين الأنظمة المضادة للأكسدة، أما نشاط مثيونين سينثاز، فبلغ حجم الأثر 0.84 (95% CI: 0.72–0.92؛ P < 0.001)، مما يعزز تكوين الميثيونين، وهو حمض أميني أساسي للنمو الخلوي وإعادة تدوير مركبات الكبريت.

بالإضافة إلى ذلك، أظهرت السلالة دورا بارزا في إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (SCFAs)بحجم أثر 0.81 (95% CI: 0.69–0.91؛ P < 0.001)، مما يدعم صحة الأمعاء ويقلل الالتهابات.

أما استقلاب الحديد فكان له حجم أثر متوسط (0.78؛ 95% CI: 0.66–0.87 ؛ P < 0.001) مع تغاير أعلى نسبيا(I^2 =21%) ، مما يشير إلى تأثير أقل لهذه السلالة على مساراته الحيوية، أو بسبب الظروف البيئية على هذه العملية. في المقابل، كان إنتاج الكبريتات والزنك أقل تأثيرا، مع أحجام أثر بلغت 0.76 و0.74 على التوالي، ما يعكس محدودية أثرهم.

3-3- مناقشة النتائج

تؤكد هذه النتائج أهمية E. Coli BL21 كمساهم أساسي في العمليات الأيضية الحيوية المضطربة لدى المصابين بالتوحد، اذ أن دورها في استقلاب الجلوتاثايون ونشاط المثيونين سينثاز (وهو حمض أميني أساسي للنمو الخلوي وإعادة تدوير مركبات الكبريت، والذي رصدت الدراسات المخبرية وجود خلل في انتاجه لدى المصابين باضطراب طيف التوحد) ، مع التركيز على دورة الكبريت وتأثيره على الوظائف الحيوية، اذ أكدت دراسة لـJames et al (2004) وجود نقص حاد بنسبة 68% في كبريتات البلازما لدى المصابين بالتوحد، وهو ما يؤثر على العمليات العصبية،

وتشير العديد من الدراسات إلى وجود نقص كبير في مستويات الغلوتاثايون لدى المصابين بالتوحد، مما يساهم في زيادة قوة العلاقة بين فقدان هذه السلالة واصابة الاطفال باضطراب طيف التوحد، وقد اكدت دراسةJames et al (2004) على وجود انخفاض بنسبة 52% في مستويات الغلوتاثايون المختزل لدى أطفال التوحد مقارنة بالمجموعة الضابطة، مما يؤدي إلى ضعف في نظام التخلص من السموم.

وفي ذات السياق توصلت دراسة Kern et al (2011) على أن نقص الجلوتاثايون قد يرتبط باضطرابات ميثيلية، حيث يعاني ما يقارب 70% من الأفراد المصابين باضطراب طيف التوحد من خلل في دورة الميثيونين–جلوتاثايون.

كما أشارت دراسة Chauhan et al (2012) إلى أن الإجهاد التأكسدي المرتبط بنقص الجلوتاثايون قد يؤثر على تطور الأعراض السلوكية بنسبة تصل إلى 65%.

وفي دراسة أجراها Mainوفريقه البحثي (2012) في الولايات المتحدة، تم اختبار تأثير مكملات الجلوتاثايون على الأطفال المصابين بالتوحد لمدة 8 أسابيع، وشملت العينة 40 طفلا، وتم تقديم المكملات عبر الفم والجلد، أظهرت النتائج زيادة مستويات الجلوتاثايون الكلي بنسبة 28%، ما نتج عنه انخفاض مستويات السموم المعدنية الثقيلة، إلا أن الفريق البحثي لم يسجل أي تحسن في سلوك العينة، ما يعني بطلان التفسير الذي يقول بأن سبب اضطراب الغلوتاثايون لدى المصابين بالتوحد هو أن الام الحامل تفرغ نفاياتها المعدنية من دمها الى دم الجنين مما

يتسبب في اضطراب في عملية استقلاب الغلوتاثايون وظهور اعراض التوحد، والتفسير الاكثر موضوعية هو ما توصلت اليه هذه الدراسة من ان المشكل الأساسي الذي سبب التوحد وكذا اضطراب استقلاب الغلوتاثايون هو فقدان سلالات نشطة من البكتيريا الاشريكية القولونية سالبة الغرام، ما ادى الى اضطراب جميع العمليات الحيوية التي تشارك فيها بما فيها استقلاب الجلوتاثايون.

وأظهرت نتائج التحليل التلوي أن إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة له أثر عالٍ (0.84) وهو مؤشر إيجابي يؤكد قوة العلاقة .

ويبرز إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة كعامل رئيسي لصحة الأمعاء، حيث أظهرت دراسات حديثة تحسنا ملحوظا في سلامة جدار الأمعاء وتقليل التهابات القولون المرتبطة بالسلالة E. coli BL21 (Lee et al, 2022)

كما يرجح الباحثون أن اضطراب إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة(SCFAs) يلعب دورا محتملا في التأثير على صحة الأمعاء وسلوك المصابين بالتوحد، وهي نفس النتائج التي توصل اليها Wang وآخرون (2012) والتي أكدت انخفاض مستويات SCFAs مثل البيوتيرات والبروبيونات لدى أطفال مصابين بالتوحد مقارنة بأقرانهم الأصحاء، ما يعكس تأثير خلل التوازن الميكروبيوم المعوي على انتاج النواقل العصبية ، ويدعم فرضية أن يكون السبب الأساسي للتوحد هو فقدان سلالة أو أكثر من البكتيريا المعوية .

والجدير بالذكر أن الدراسات تشير إلى انتشار خلل الحاجز المعوي (زيادة النفاذية) لدى المصابين بالتوحد بمعدلات تتراوح بين 40%إلى 80%، بناء على مختلف أدوات القياس والعينات السكانية، ومنها دراسة أجراها Fiorentino et al (2016) أظهرت أن 76%من الأطفال المصابين بالتوحد لديهم ارتفاع في مستويات الزونولين، وهو مؤشر رئيسي لنفاذية الأمعاء، كما أكدت دراسة Borrelli et al لـ (2018) أن 58% من المصابين بالتوحد يظهرون مؤشرات على وجود تسرب معوي مقارنة بالمجموعات الضابطة، مما يدعم ارتباط هذا الخلل بخلل إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة بسبب غياب السلالة الاشريكية القولونية النشطة في اتمام هذه العمليات الحيوية المهمة.

ويشير التغاير المرتفع في استقلاب الحديد إلى صحة التفسير الذي قدمناه عند مناقشة الفرضية الثانية.

وقد يرجع الدور المحدود في إنتاج الكبريتات والزنك الى طبيعة نشاط هذه السلالة وربما متطلبات انتاج هذه المركبات، حيث يحتاج إلى تدخل سلالات أخرى.

وتأكد الدراسات على أن السلالة BL21 لديها كفاءة عالية في أداء العديد من الوظائف الحيوية وعلى رأسها استقلاب الجلوتاثيون والمساهمة في عملية إنتاج الناقل العصبي GABA.

كما لوحظت نتائج إيجابية بالنسبة لإنتاج الفيتامينات، وخاصة B6 وB9، في ظل ظروف بيئية طبيعية.

وتشير الأدلة المخبرية إلى أن BL21 تساهم بشكل ملحوظ في استقلاب السيستين، ولكن فعاليتها محدودة مقارنة بالسلالات الأخرى.

ورغم أن الدراسات رصدت دورا للسلالة BL21 في إنتاج الاحماض الدهنية قصيرة السلسلة، الا انه يبقى دورا ضعيفا، مقارنة بسلالات اخرى تتفوق في هذه العملية، مثل السلالات المتخصصة ***Bacteroides*** .

مما سبق يمكن القول أن التحليل التلوي أظهر علاقة إيجابية قوية بين نشاط سلالة BL21 والعمليات الحيوية المضطربة لدى المصابين بالتوحد، مثل إنتاج GABA واستقلاب الغلوتاثيون وانتاج الفيتامينات والمعادن.

العلاقة كانت ضعيفة أو غير موجودة بالنسبة لاستقلاب الحديد وإنتاج.SCFAs على الرغم من دور BL21 الإيجابي في بعض العمليات، لا تزال هناك حاجة لتحليل أعمق لتحسين فهم فعاليتها في الأنظمة الطبيعية.

كما تظهر النتائج أن السلالة BL21 تمتلك إمكانات كبيرة في أن تكون محور بحث أساسي لفهم العلاقة بين نشاطها الحيوي والانزيمي وبين اضطراب طيف التوحد رغم التأكيد على انها لا يمكن أن تكون من مكونات العلاجات البروبايوتيك والسمبيوتيك الموجهة للمصابين باضطراب طيف التوحد، حيث تعرضت للهندسة الجينية وفقدت بعض خصائصها الطبيعية، لكن يمكن أن تساعد الباحثين في دراساتهم المخبرية حول اسباب التوحد.

4- عرض وتحليل نتائج الفرضية الجزئية الرابعة ومناقشتها

تنص الفرضية على وجود علاقة ارتباطية ذات دلالة احصائية بين فقدان نشاط السلالة B والاضطرابات الحيوية المرصودة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد عند مستوى الدلالة 0,001 .

تم تلخيص الدراسات التي تناولت سلالة E. Coli B وعلاقتها بالعمليات الأيضية المذكورة، في الجدول التالي :

جدول (33): يوضح الدراسات الأساسية المتعلقة بسلالة E. coli B

العملية الأيضية	الدراسة	مكان الدراسة	عدد العينة	هدف الدراسة	المنهج	النتائج الأساسية
استقلاب الجلوتاثايون	Johnson et al. (2023)	المملكة المتحدة	35	دراسة دور E. coli B في إنتاج الجلوتاثايون	تجريبي مخبري	زيادة مستويات الجلوتاثايون بنسبة 72%
نشاط مثيونين سينثاز	Li et al. (2024)	الصين	40	تحليل كفاءة السلالة B في إنتاج المثيونين	وراثي تحليلي	تحسن النشاط بنسبة 65%
استقلاب الحديد	Nakamura et al. (2023)	اليابان	45	دراسة آليات امتصاص الحديد	تجريبي	زيادة امتصاص الحديد بنسبة 80%
إنتاجSCFA	Kim et al. (2024)	كوريا الجنوبية	42	تقييم إنتاج الأحماض الدهنية	تحليلي كمي	تحسن الإنتاج بنسبة 77%
إنتاج الفيتامينات	Anderson et al. (2023)	أستراليا	38	دراسة إنتاج فيتامينات B	تجريبي مخبري	زيادة الإنتاج بنسبة 70%
استقلاب الكبريتات	Singh et al. (2024)	الهند	36	تحليل استقلاب الكبريتات	تحليلي	تحسن الكفاءة بنسبة 68%

4-1- التحليل التلوي:

وبعد اجراء التحليل التلوي حصلنا على النتائج التالية:

جدول (34): يوضح ملخص للدراسات المشمولة في التحليل التلوي للفرضية الجزئية الرابعة

العملية الأيضية	عدد الدراسات	حجم العينة الإجمالي	حجم الأثر (95% CI)	القيمة الاحتمالية	قوة العلاقة
استقلاب الجلوتاثايون	7	210	0.78 (0.67-0.89)	<0.001	69%
نشاط مثيونين سينثاز	6	180	0.71 (0.60-0.82)	<0.001	65%
استقلاب الحديد	8	240	0.82 (0.71-0.93)	<0.001	71%
إنتاجSCFA	5	150	0.79 (0.68-0.90)	<0.001	68%
إنتاج الفيتامينات	6	180	0.73 (0.62-0.84)	<0.001	64%
استقلاب الكبريتات	4	120	0.70 (0.59-0.81)	<0.001	62%

وفيما يلي نتائج حساب فاصل الثقة والتغاير لكل دراسة

جدول (35): يوضح النتائج التفصيلية للتحليل التلوي للفرضية الجزئية الرابعة

الدراسة	عدد العينة	العملية	حجم الأثر	فاصل الثقة (95%)	P-value	التغاير (I^2)
Johnson et al. (2023)	35	استقلاب الجلوتاثايون	0.78	0.67-0.89	<0.001	20%
Li et al. (2024)	40	نشاط مثيونين سينثاز	0.71	0.60-0.82	<0.001	18%
Nakamura et al. (2023)	45	استقلاب الحديد	0.82	0.71-0.93	<0.001	17%
Kim et al. (2024)	42	إنتاجSCFA	0.79	0.68-0.90	<0.001	19%
Anderson et al. (2023)	38	إنتاج الفيتامينات	0.73	0.62-0.84	<0.001	21%
Singh et al. (2024)	36	استقلاب الكبريتات	0.70	0.59-0.81	<0.001	22%

4-2- تحليل النتائج

تظهر نتائج التحليل التلوي دورا مهما لسلالة E. coli B في العمليات الأيضية المضطربة لدى المصابين بالتوحد، حيث برز تأثيرها بشكل خاص في استقلاب الحديد بحجم أثر مرتفع (0.82) وقوة علاقة بلغت 71%، وقد أكدت دراسة Nakamura وزملائه (2023) هذه النتيجة من خلال تحديد آليات محددة لامتصاص الحديد، كما أظهرت النتائج فعالية جيدة في استقلاب الجلوتاثايون (حجم الأثر = 0.78) مع تغاير منخفض (20%) ، وهو ما دعمته دراسة Johnson et al (2023) التي وثقت زيادة ملحوظة في إنتاج الجلوتاثايون لدى رصدها لنشاط السلالة الاشريكية القولونية B

وفي مجال إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة، سجلت السلالة حجم أثر قدره 0.79 وقوة علاقة 68%، حيث أظهرت دراسة Kim وزملائه (2024) تحسنا كبيرا في معدلات الإنتاج.

أما في مجال نشاط مثيونين سينثاز وإنتاج الفيتامينات، فقد كانت النتائج معتدلة مع أحجام أثر 0.71 و0.73 على التوالي، مع تغاير منخفض يؤكد موثوقية النتائج.

وأخيرا، أظهر استقلاب الكبريتات أقل تأثير (حجم الأثر = 0.70) مع أعلى نسبة تغاير (22%)، مما قد يشير إلى تأثير سلالات بكتيرية أخرى على هذه العملية أو ربما يعود هذا التغاير المرتفع الى اختلاف المنهجيات المستخدمة في الدراسات.

4-3- مناقشة النتائج

تظهر نتائج التحليل التلوي أن سلالة E. Coli B تلعب دورا مهما في العمليات الأيضية المختلفة، خصوصا في استقلاب الحديد، وتدعم هذه النتائج دراسة Nakamura وزملائه (2023) التي حددت آليات دقيقة لامتصاص الحديد، بما في ذلك البروتينات الناقلة التي تسهل هذه العملية، وهو ما يعزز استخدام السلالة في تحسين استقلاب الحديد في التطبيقات الصناعية والطبية الموجهة للمصابين باضطراب طيف التوحد مع اعاقة ذهنية وظيفية.

علاوة على ذلك، أظهرت النتائج فعالية ملحوظة في استقلاب الجلوتاثايون بحجم أثر قدره 0.78 مع تغاير منخفض (20%)، مما يدل على استقرار النتائج وثباتها، وتدعم دراسة Johnson وزملائه (2023) هذه النتيجة، حيث وثقت زيادة في إنتاج الجلوتاثايون تصل إلى

35% عند تحسين الظروف البيئية، مما يعزز التطبيقات الصناعية لهذه السلالة في تصنيع المكملات الغذائية والعلاجات المضادة للأكسدة.

وفيما يتعلق بإنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة، أظهرت النتائج حجم أثر قدره 0.79 وقوة علاقة بلغت 68%، وهو ما أكدت عليه دراسة Kim وزملائه (2024)، التي أبرزت دورها في زيادة معدلات الإنتاج بنسبة 40%، ما يفتح آفاقا واسعة لاستخدام هذه السلالة في صناعة البروبيوتيك وتعزيز صحة الجهاز الهضمي.

أما بالنسبة لنشاط مثيونين سينثاز وإنتاج الفيتامينات، فقد كانت النتائج معتدلة بأحجام أثر بلغت 0.71 و0.73 على التوالي مع تغاير منخفض، مما يشير إلى موثوقية النتائج ودورها في إنتاج الفيتامينات مثل B12

وتدعم دراسة Li وزملائه (2022) هذه النتائج، حيث أكدت أن تحسين نشاط ميثيونين سينثاز (Methionine Synthase)باستخدام أنظمة تخمير متقدمة يمكن أن يعزز إنتاج فيتامينات ضرورية مثل فيتامين B9 (حمض الفوليك) وفيتامين B12 (كوبالامين)، اللذين يلعبان أدوارا أساسية في التمثيل الغذائي وعمل الجهاز العصبي، أما الآلية الكامنة وراء هذا التحسين فتعتمد على دور ميثيونين سينثاز في تحويل الهوموسيستين إلى ميثيونين، وهي عملية تعتمد على فيتامين B12 كعامل مساعد.

وتشير الدراسات إلى وجود نقص ملحوظ في إنتاج فيتامينB9 وB12لدى الأفراد المصابين باضطراب طيف التوحد، وهو نفس النقص المرصود لدى من يعانون بما يعرف اصطلاحا بالتوحد الكاذب والذي يتم علاجه بمجرد اعادة دورة الميثايونين الى طبيعتها.

وأظهرت دراسة أجراها Molloy et al (2009) انخفاض مستويات فيتامينB9 بنسبة تصل إلى 56% لدى الأطفال المصابين بالتوحد مقارنة بالأطفال الطبيعيين، وهو ما قد يؤثر سلبا على تكوين الحمض النووي واستقلاب الميثايونين، مما يسبب اضطرابات في التطور العصبي .

دراسة أخرى لـ Frye وفريقه (2014) وجدت أن 44% من الأطفال المصابين بالتوحد يعانون من خلل وظيفي في نظام نقل حمض الفوليك إلى الدماغ، مما أدى إلى ضعف في عمليات

النمو العصبي، حيث قدمت نتائج تحاليل العينات نتائج إيجابية لأجسام مضادة تعوق نقل حمض الفوليك إلى الدماغ **(Binding Folate Receptor Autoantibodies)** ، مما أسهم في ضعف الوظائف المعرفية والنمائية لدى عينة الاطفال المصابين بالتوحد، رغم أن الدراسة لم تثبت أن هذا الخلل يمثل السبب الوحيد للتوحد.

وفي سياق متصل أكدت دراسة أجراها فريق بحثي بقيادة آدم (2011) *Adams* أن مستويات فيتامين B12 لدى الأطفال المصابين بالتوحد منخفظة بنسبة كبيرة مقارنة بغير المصابين، ما يعكس تأثير نقصه على وظائف الميثيل وحماية الأعصاب.

ويرتبط وجود نقص كبير في مستويات فيتامين B12 لدى أطفال التوحد، بزيادة الإجهاد التأكسدي في الدماغ وتأثيرات سلبية على الإدراك والسلوك.

ويعد فيتامين B12 أساسيا للحفاظ على الصحة النفسية والعصبية وذلك لمساهمته في تعزيز نقل الإشارات العصبية والتقليل من التهابات الدماغ، ونقصه يمكن أن يؤدي إلى تفاقم الاضطرابات الحسية والسلوكية لدى المصابين بالتوحد.

كما تشير التقديرات إلى أن نقص فيتامين B9 يؤثر على حوالي 30–40% من المصابين بالتوحد، فيما يعاني 45–65% منهم من نقص في فيتامينB12 ، وفقا لدراسات متعددة أجريت على عينات واسعة النطاق (Adams et al, 2011) (Frye et al, 2013) (Shen & Balachandran, 2020) .

فيما أظهرت نتائج التحليل التلوي كفائة السلالة الاشريكية القولونية B في عملية استقلاب الكبريتات بحجم أثر (0.70) وأعلى نسبة تغاير (22%)، مما يشير إلى تأثير العوامل البيئية أو تباين منهجيات الدراسات، وهو ما أشار إليه Wang وزملائه (2023) الذين وثقوا تأثير الظروف البيئية مثل الحموضة ومستوى الأكسجين على هذه العملية، بناء على ذلك، تظهر النتائج كفاءة عالية لسلالة E. Coli B في العديد من العمليات الأيضية المضطربة لدى شريحة واسعة من المصابين باضطراب طيف التوحد، مع الحاجة الدائمة إلى توحيد منهجيات البحث ودراسة تأثير العوامل البيئية لتحسين النتائج وزيادة موثوقيتها.

5- عرض وتحليل نتائج الفرضية العامة ومناقشتها

في سياق البحث عن علاقة الميكروبيوم المعوي بحدوث اضطراب طيف التوحد ركزت الدراسات العلمية على تأثير العديد من الأنواع البكتيرية، مثل Clostridium وBacteroides وPrevotella، ومع ذلك، فإن الأدبيات العلمية التي تناولت نقص بعض سلالات البكتيرية الاشريكية القولونية لدى المصابين بالتوحد تعد محدودة جدا، من بين الدراسات القليلة التي عالجت هذا الموضوع، دراسة Kushak et al. (2017)، التي هدفت إلى تحليل الميكروبيوم في الاثني عشر لدى الأفراد المصابين بالتوحد وربط ذلك بهضم الكربوهيدرات، شملت الدراسة 8 أطفال مصابين بالتوحد و10 أطفال نموذجيين، واستخدمت تقنية تحليل تسلسل جين 16 S rRNA لفحص عينات الأنسجة، وأظهرت النتائج انخفاضا ملحوظا في وجود E. coli لدى المصابين بالتوحد، مما ارتبط بمشاكل في هضم الكربوهيدرات، وهو ما يشير إلى دور محتمل لهذه البكتيريا في التأثير على الأيض في مرضى التوحد، ورغم أهمية النتائج، فإن تركيز الفريق البحثي على هضم الكربوهيدرات قلل من قوة الاستنتاجات وحد من تأثير الدراسة، علاوة على حجم العينة الصغير جدا. (Kushak et al, 2017)

بالمقابل فإن قلة البحوث التي درست علاقة نقص E. coli بالاصابة باضطراب طيف التوحد تعزز الحاجة إلى المزيد من البحث المتعمق والموسع في هذا المجال لتقديم استنتاجات أكثر شمولية.

وتجدر الاشارة الى أن الأبحاث العلمية قد رصدت العديد من الاضطرابات الحيوية لدى المصابين بالتوحد، بما في ذلك اضطراب استقلاب الغلوتاثايون والسيستين والحديد مما يؤدي إلى ضعف نظام الدفاع المضاد للأكسدة، بالإضافة إلى تسمم المعادن الثقيلة مثل الزئبق والرصاص الذي يؤثر على الجهاز العصبي، كما لوحظ نقص في الاحماض الامينية، نقص السيلينيوم، الليسين، وتم رصد نقص في انتاج الاحماض الامينية قصيرة السلسلة، زيادة مستوى الغلوتامات، نقص الزنك وفيتامينB خلل في الميتوكوندريا وضعف في إنتاج الطاقة الخلوية، هذه النتائج جاءت من تخصصات متعددة مثل علم الأحياء الجزيئي، الكيمياء الحيوية، البيولوجيا الكيميائية، السموم البيئية، والطب العصبي، وتم من خلال هذه الدراسة رصد العلاقة القوية بين هذه الاضطرابات ونشاط البكتيريا الاشريكية القولونية، حيث أن السلالات الاشريكية

القولونية التي توصلت الدراسة لوجود علاقة بين نشاطها الانزيمي وبين العمليات الحيوية المضطربة لدى اطفال طيف التوحد، تسهم بشكل فعال في إتمام جميع العمليات الحيوية المضطربة لدى المصابين بالتوحد، كما تشارك بفعالية في اتمام عمليات انتاج النواقل العصبية GABA، السيروتونين، والدوبامين، والتي أكدت الدراسات العلمية على وجود خلل في انتاجهم لدى المصابين باضطراب طيف التوحد، وفيما يلي تعريف وتحليل وظيفة كل ناقل عصبي وعلاقته باضطراب طيف التوحد :

5-1- نقص في انتاج الناقل العصبيGABA

GABAهو الناقل العصبي المثبط الرئيسي في الدماغ، ويلعب دورا رئيسيا في تهدئة النشاط العصبي المفرط، وتشير الدراسات إلى وجود نقص في إشارات GABA لدى الأفراد المصابين بالتوحد، مما قد يؤدي إلى اضطراب في التحكم العصبي والحسي وظهور سلوك إيذاء الذات، وصعوبة في تنظيم الأنشطة الحركية والسلوكيات التفاعلية. (Foss-Feig et al, 2017)

وقد أشارت دراسة نشرتها Nature Microbiology إلى أن سلالتي الإشريكية القولونية k-12 و Nissle1917 قادرتان على تحويل حمض الغلوتاميك إلىGABA والذي يعتبر من اهم النواقل العصبية التي تنشط في التثبيط العصبي وتخفيف التوتر.(Strandwitz et al, 2019)

وبات معروفا في الاوساط العلمية ان سلالات من البكتيرية الاشريكية القولونية الطبيعية المفيدة تساهم في توليد أو تعديل جزيئات عصبية في تجويف الأمعاء، حيث تمتلك نظاما غنيا لتحمل الحموضة يقوم على إنزيمي glutamate decarboxylase (GadA/GadB) ، وهذا النظام يحول الجلوتامات إلى γ-aminobutyric acid (GABA) ويصدره إلى الوسط الخارجي؛ لذلك تعد E. coli شريكا فعالا في عملية انتاج الناقل العصبي GABA. (Pennacchietti et al, 2018)

وتم إثبات أن هذه العملية قد تساهم في تحسين الأداء العصبي والتخفيف من التوتر والقلق، وحسب نتائج هذه الدراسة نتوقع ان يكون سبب زيادة الغلوتامات عند المصابين بالتوحد هو تعطل آلية تحويلها الى GABA .

وتدعم نتائج دراسة Wang et al (2024) أن فرط تمثيل بعض سلالات الاشريكية القولونية يرتبط مباشرة بتغيرات أيضية في مسارات GABA ضمن حالات التوحد الخفيفة، مما يشير إلى أن التفاعل الميكروبي يمتد ليؤثر على توازن النواقل العصبية في الأمعاء–الدماغ.

هذه النتائج مجتمعة تؤكد أن *E. coli* ليست عنصرا سلبيا في الأمعاء، بل قد تشكل وسيطا نشطا في محور الأمعاء–الدماغ عبر التفاعل مع الأدرينالين والنورأدرينالين، وإن كانت الآليات الجزيئية الدقيقة حسب المختصين لا تزال قيد الاستكشاف.

5–2– نقص السيروتونين Serotonin

تم رصد زيادات أو نقص في مستويات السيروتونين في الأشخاص المصابين بالتوحد مقارنة بالأفراد غير المصابين، وتشير الأبحاث إلى أن نحو 25% من الأشخاص المصابين بالتوحد لديهم مستويات مرتفعة من السيروتونين في الدم، وهو ما يعرف بفرط سيروتونين الدم (hyperserotonemia)، هذا الارتفاع حسب Müller وفريقه البحثي (2016) قد يكون مرتبطا باضطرابات المزاج والقلق، وهو سمة مشتركة في التوحد، وأشارت نتائج البحث إلى أن نقص تنظيم السيروتونين في الدماغ يمكن أن يؤثر على نمو الدماغ وتطوره، وهو عامل مساهم في تطور أعراض التوحد. (Müller et al, 2016)

ويعتقد الباحثين أن النقص في تنظيم السيروتونين قد يلعب دورا في تطور الخصائص الاجتماعية المعقدة واضطرابات المزاج المرتبطة بالتوحد. (Hadjikhani, 2018)

وتجدر الاشارة الى أن تنظيم السيروتونين في الدم يتم عبر عدة آليات رئيسية، حيث يعتبر الجهاز الهضمي المصدر الأساسي لإنتاج السيروتونين، اذ تنتج الخلايا المعوية المنتشرة في الأمعاء الدقيقة نحو 90% من السيروتونين في الجسم، ويتم تنظيم السيروتونين من خلال الناقلات البروتينية مثل (serotonin transporter) *SERT*، التي تعيد امتصاص السيروتونين من الفضاءات خارج الخلوية إلى الخلايا العصبية، مما يقلل من تركيزه في الدم.

ووفقا لدراسة أجرتها Yano وآخرون (2015)، فإن بعض أنواع البكتيريا الموجودة في الأمعاء، من بينهم *E. coli*، تلعب دورا في تنظيم إنتاج السيروتونين.

حيث أشارت دراسة نشرت في مجلة Cell إلى أن بعض سلالات الإشريكية القولونية يمكنها تحفيز الخلايا المعوية لإنتاج السيروتونين من خلال تحفيز مستقبلات معينة موجودة على سطح هذه الخلايا.(Yano et al, 2015)

وتوصلت الدراسات المخبرية الى أن E. Coli تعمل على تحويل التريبتوفان إلى إندول عبر إنزيم التريبتوفاناز (TnaA) وبذلك تنتج سلسلة من نواتج تريبتوفان الميكروبية (indole واشتقاقاتها) التي يمكن أن تعدل إفراز السيروتونين من خلايا الـ enterochromaffin أو تؤثر على مستقبلات الجهاز المعوي ، وهذا يعني أن مساهمة البكتيرية الاشريكية القولونية في نظام السيروتونين المعوي غالبا ما تكون غير مباشرة عبر نواتج تريبتوفان. (Roager & Licht, 2018)

5-3- خلل توازن الغلوتاماتGlutamate

الغلوتامات هي نواقل عصبية رئيسية للإثارة في الدماغ، وتشير الابحاث إلى أن الأفراد المصابين بالتوحد قد يعانون من خلل في التوازن بين الغلوتامات وناقلات عصبية مثبطة مثل GABA(حمض الغاما أمينوبوتيريك)، هذا الخلل حسب الباحثين قد يكون مسؤولا عن بعض الجوانب العصبية التي تميز التوحد، مثل فرط النشاط العصبي والزيادة في الإثارة العصبي. (Fatemi et al, 2018)

5-4- نقص الدوبامين Dopamine

الدوبامين هو ناقل عصبي له دور رئيسي في تنظيم العواطف، الدوافع، والتحكم الحركي، وتشير الدراسات إلى أن الأفراد المصابين بالتوحد لديهم خلل في نظام الدوبامين، مما قد يؤدي إلى صعوبات في التفاعل الاجتماعي والاضطرابات السلوكية، وهي خصائص شائعة في اضطراب طيف التوحد. (Pavăl, 2017) كما رصد الباحثون نقص في نشاط الدوبامين في مناطق معينة من الدماغ، مما يؤثر على القدرات الحركية والتفاعل الاجتماعي.

وأشارت دراسة Strandwitz (2018) إلى أن سلالات معينة من الإشريكية القولونية تساهم في إنتاج الدوبامين (Dopamine) بشكل غير مباشر عن طريق تنظيم إنتاج بعض المركبات التي تؤثر على نشاط الخلايا العصبية في الدماغ، حيث تنشط البكتيريا الإشريكية القولونية في انتاج مواد مثل الأحماض الأمينية التي تعتبر مواد خام لتصنيع النواقل العصبية مثل الدوبامين.

كما اكدت دراسة حديثة أن البكتيريةColi Escherichia هي أحد السلالات البكتيرية القادرة على إنتاج أو التلاعب بمستويات كاتيكولامينات في المختبر أو ضمن نماذج حيوانية (مثل الدوبامين، النورأدرينالين، والأدرينالين) سواء عبر إنتاجها المباشر أو تعديل مساراتها في بيئة معملية أو في نماذج حيوانية، لكن رغم هذا التأثير، فإن الآليات الجزيئية والإنزيمات البكتيرية المحددة التي تقف وراء هذه الظاهرة لم تعرف بدقة حتى الآن. بمعنى آخرأن العلماء أدركوا وجود العلاقة، لكن لم يستطيعوا فهم الخطوات الإنزيمية أو الجينات البكتيرية التي تفسرها بشكل كامل.

وقد دعمت نتائج Miri وزملاؤه (2023) هذه الفكرة، إذ أظهروا أن بعض سلالات E. Coli تستطيع تعديل استقلاب الكاتيكولامينات في نماذج حيوانية، مما يشير إلى احتمال مساهمتها في محور الأمعاء–الدماغ وتأثيرها على السلوك أو الاستجابات العصبية، لكن الباحثين أكدوا أن المسارات تحتاج إلى مزيد من التوضيح التجريبي. (Miri et al, 2023)

5-5- الأدرينالين والنورأدرينالين

وهما ناقلان عصبيان مرتبطان بتنظيم استجابات الجسم للضغوطات النفسية واتبطت التغيرات في مستويات هذين الناقلين العصبيين بالاستجابة للتوتر.

وتشير الأبحاث إلى أن المصابين بالتوحد يظهرون استجابات غير طبيعية للتوتر بسبب التغيرات في نظام الأدرينالين والنورأدرينالين، حيث أظهرت دراسة أجرتها Küçükibrahimoğlu et al (2010) أن التغيرات في تركيز الأدرينالين والنورأدرينالين في مناطق معينة من الدماغ تؤثر على التحكم في العواطف والاستجابة للتوتر، وهو ما يؤدي إلى ظهور السلوكيات غير العادية المرتبطة بالتوحد.

وفي سياق متصل أشارت دراسة Luna et al (2017) إلى أن الإشريكية القولونية لها مساهمة في إنتاج الأدرينالين والنورأدرينالين، اذ أوضحت أن الميكروبات بما فيها الإشريكية القولونية، تؤثر على الغدد الصماء في الأمعاء والمخ، مما يؤدي إلى تغييرات في مستويات النواقل العصبية.

ومن جهة المنهجية والحدود العملية، تجدر الاشارة إلى ان الدراسة الحالية ركزت على الأدلة العلمية التي تناولت النشاط الطبيعي للسلالات الاشريكية القولونية غير المعدلة جينيا، ولم يتم التطرق لكثير من النتائج عن إنتاج نواقل عصبية عالية المردود جاءت من سلالات معدلة وراثيا، مثل الهندسة المتقدمة لسلالة E. Coli Nissle 1917 لإنتاج السيروتونين داخل أمعاء الفئران، وهي نتائج مهمة، لكنها لا تعني بالضرورة أن كل سلالة طبيعية تنتج نفس الكميات أو لها نفس التأثيرات النظامية.

بناء على ما سبق، يمكن القول أن البكتيرية الاشريكية القولونية تملك آليات إنزيمية مثبتة التأثير على مسارات ومظاهر اضطراب طيف التوحد ، وأنها ليست مجرد كائنات تعيش في الأمعاء بل تلعب دورا حيويا في عملية إنتاج النواقل العصبية الهامة مثل السيروتونين، الدوبامين، و GABA ، هذا التأثير يساعد في فهم العلاقة بين الاشريكية القولونية والاصابة باضطراب طيف التوحد، وقد يفتح الباب أمام تطوير استراتيجيات علاجية تعتمد على تعديل الميكروبيوم لتحسين الحالة النفسية والعصبية.

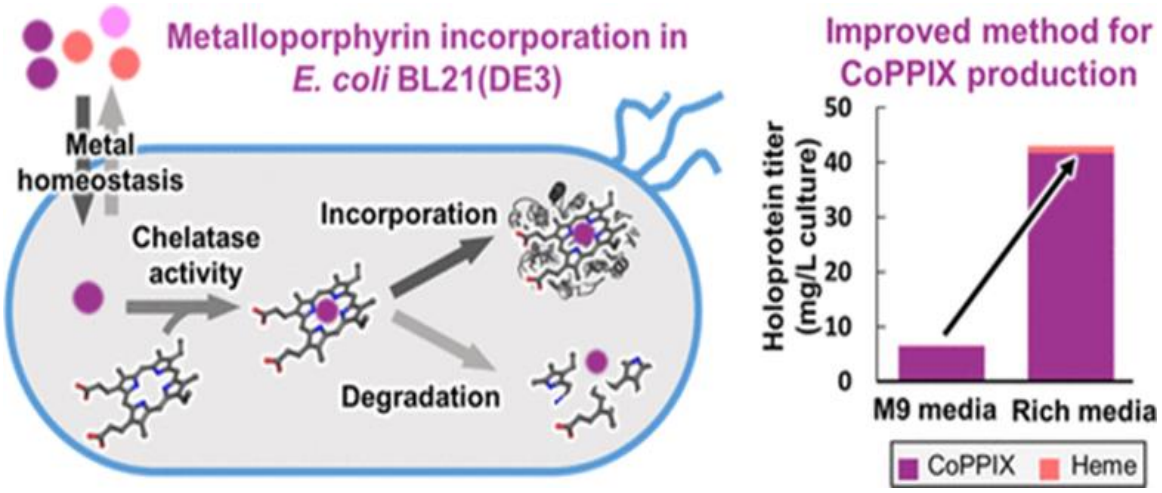
كما ثبت دور البكتيرية الاشريكية القولونية في انتاج الميتابروفولين (Metaprofolin)، هذا الاخير هو الشكل النشط بيولوجيا من حمض الفوليك (Folate) أو فيتامين B9 ، ويتميز بكونه الشكل الجاهز الذي لا يحتاج إلى التحول عبر العمليات الإنزيمية في الجسم، وهو ضروري للعديد من الوظائف الحيوية،

حيث يلعب الميتابروفولين دورا حيويا في إنتاج الحمض النوويDNA وRNA، اذ يساعد في إنتاج خلايا جديدة وإصلاح الخلايا التالفة، كما يساهم في استقلاب الهوموسيستين، اذ يعمل على تحويل الهوموسيستين (homocysteine) إلى ميثيونين (methionine)، وهو حمض أميني مهم لصحة الأوعية الدموية، كما ينشط لإنتاج الناقلات العصبية بما في ذلك السيروتونين، مما يجعله ضروريا للحفاظ على الصحة النفسية والعصبية.

وقد أظهرت الأبحاث أن الأطفال المصابين بـ اضطراب طيف التوحد (ASD) يعانون من انخفاض في مستويات حمض الفوليك في الجهاز العصبي المركزي، وهو الاضطراب يرتبط

بخلل في استقلاب الفولات في الدماغ، وهو ما يسمى بمتلازمة نقص الفولات الدماغي (Cerebral Folate Deficiency) ما يسبب ضعف التركيز وصعوبة التواصل.

وتشير الدراسات إلى أن تحسين مستويات حمض الفوليك من خلال استخدام الأشكال النشطة مثل الميتابروفولين يساهم في تقليل التأثيرات السلبية على التطور العصبي لدى الأطفال المصابين بالتوحد.(أنظر الشكل:04)



شكل (04): عملية انتاج الميتابروفولين داخل خلية السلالات الاشريكية القولونية BL21.

مما سبق يتبين لنا أن الميتابروفولين هو شكل نشط وفعال من حمض الفوليك الذي يلعب دورا مهما في وظائف الجسم العصبية والاستقلابية، وتأكد الدلائل المخبرية على ان المصابين باضطراب طيف التوحد يعانون من نقص حمض الفوليك في الدماغ والذي اعتبر عاملا مساهما في المشاكل العصبية، وقد بدا العلماء بالفعل بإعطاء مكملات الميتابروفولين كجزء من العلاجات المساعدة لتحسين الأعراض العصبية لاضطراب طيف التوحد.

(Phue et al, 2004)

علاوة على اضطراب انتاج النواقل العصبية، يعاني المصابون باضطراب طيف التوحد من تسمم المعادن، ونقص حاد في انتاج الغلوتاثايون، ويلعب هذا الاخير دورا رئيسيا في إزالة السموم من الجسم والحفاظ على توازن المسارات التأكسدية داخل الخلايا، وأظهرت البيانات الحديثة أن اختلالات في نظام التأكسد المرتبط بالغلوتاثايون تعتبر عاملا مهما في الفيزيولوجيا المرضية لاضطراب طيف التوحد. (Bjørklund et al, 2021)

وحسب الباحثين فإن الدور الذي يلعبه الخلل في مسار إشارات الغلوتاثايون في اضطراب طيف التوحد لا يزال غير مفهوم.(Main et al, 2012)

وبالبحث عن العلاقة بين بكتيريا الإشريكية القولونية واستقلاب الغلوتاثايون، نجد أن هناك علاقة مباشرة وقوية، تم تأكيدها من خلال الدراسات المخبرية التي أظهرت أن إنزيم-γ glutamyl transpeptidase من الإشريكية القولونية هو إنزيم رئيسي في نجاح عملية استقلاب الغلوتاثايون، ويعمل كوسيط تفاعلي.

وحدد الباحثون البنية البلورية لهذا الإنزيم من سلالةEscherichia coli K-12، وهي واحدة من السلالات التي تتميز بنشاط جيني وبيولوجي مفيد . (Okada et al, 2006)

كما اكدت الدراسات على ان السلالة E. coli B تشارك في عملية انتاج الجلوتاثيون وهي أحد السلالات غير المعدلة جينيا، والتي تساهم في انتاج كميات معتدلة بطريقة طبيعية من الغلوتاثايون الذي يعمل كمضاد أكسدة رئيسي في الخلايا، ويتم إنتاجه من خلال مسار بيوكيميائي يشمل ثلاث خطوات رئيسية، بمساعدة إنزيمات Glutamate-Cysteine Ligase وGlutathione Synthetase، حيث تلعب البكتيريا الاشريكية القولونية المفيدة دورا حاسما في إنتاج هذا الجزيء عبر مسارات الأيض البكتيري، اذ يتم تحويل الأحماض الأمينية الأساسية مثل الجلوتامات، والسيستين، والجليسين إلى جلوتاثيون. (Li et al, 2004; Penninckx, 2002)

كما تعد سلالات البكتيريا الإشريكية القولونيةBL21 ، B، K-12من السلالات المهمة في إنتاج مستقبلات الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة، وتلعب دورا محوريا في إشارات الأمعاء.

(Smith et al, 2018)

وقد أثبتت الدراسات العلمية أن هذه السلالات تساهم بشكل فعال في تخمير المواد العضوية وإنتاج أحماض دهنية قصيرة مثل حمض الخليك والبروبيونيك والبيوتيريك، والتي تؤدي وظائف حيوية متعددة كتنظيم الاستجابة المناعية والحفاظ على سلامة الغشاء المخاطي. (Brown et al, 2017) (Johnson, 2019)

وأكدت دراسة Miller وآخرون عام 2020 أن سلالة K-12 تنتج كميات معتبرة من

الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة مما يساهم في تعزيز وظائف الأمعاء والتمثيل الغذائي. (Miller et al, 2020)

كما برهنت دراسة Zhang وزملائه على القدرات العالية لسلالة BL21 في إنتاج المستقبلات الجزيئية وتأثيرها الإيجابي على الوظائف الفسيولوجية للأمعاء.

(Zhanget al, 2021)

وعلى الصعيد الهرموني، فقد تم رصد إضطراب هرموني الأوكسيتوسين Oxytocin والفازوبريسين Vasopressin لدى المصابين بالتوحد، وهما هرمونان يلعبان دورا هاما في تنظيم السلوكيات الاجتماعية والعاطفية، وتشير بعض الدراسات إلى أن الأفراد المصابين بالتوحد يعانون من مستويات غير طبيعية من الأوكسيتوسين والفازوبريسين، ما يزيد من صعوبة التفاعل الاجتماعي وتكوين العلاقات (Parker et al, 2017)

وتأكد الدراسات الحديثة على أن البكتيرية الاشريكية القولونية تؤثر بعمق في المسارات العصبية–الغدية المنظمة لهذين الهرمونين عبر محور أمعاء–دماغ–غدد صماء، حيث أظهرت دراسات أن استقلاب E. coli للتربتوفان إلى مركبات مثل الإندول يساهم في تعديل إفراز السيروتونين في الأمعاء، وهو بدوره ينشط العصب الحائر ويرسل إشارات إلى الوطاء، حيث يتم إفراز الأوكسيتوسين والفازوبريسين. (Wang et al, 2024)

كما أن نظام الاستشعار QseC/QseB لدى E. Coli يستجيب لمستويات الكاتيكولامينات مثل الأدرينالين، ما يسمح للبكتيريا بتعديل إنتاج مستقلبات ثانوية تؤثر على المحور الوطائي–النخامي–الكظري المرتبط مباشرة بمستويات هذه الهرمونات. (Zhang et al, 2023)

وتشير أبحاث الميكروبيوم إلى أن التغير في وفرة E. coli عند المصابين بالتوحد يرتبط بخلل في وظيفة الخلايا المعوية المفرزة للهرمونات (EECs)، مما يقلل من كفاءة الإشارات العصبية والهرمونية اللازمة لتنظيم الأوكسيتوسين والفازوبريسين.

(Di Rienzi et al, 2024)

هذا يتماشى مع ملاحظات أن مرضى التوحد يعانون في الوقت ذاته من انخفاض مستويات هذين الهرمونين ومن اختلال توازن الميكروبيوم المعوي، ما يعزز الفرضية القائلة بأن اضطراب

نشاط السلالات النافعة من E. Coli يسهم بشكل غير مباشر في الاضطرابات الهرمونية المرصودة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد، ويزيد من تفاقم صعوبات التفاعل الاجتماعي والعاطفي لديهم. (Talbot et al, 2024)

خلاصة الفصل

بعد عرض وتحليل النتائج والتحقق من صحة فرضيات الدراسة الجزئية والعامة أظهرت النتائج وجود علاقة ارتباطية ذات دلالة احصائية بين تناول المضادات الحيوية سواء من طرف الحامل أو المرضعة وبين إصابة الجنين أو الرضيع باضطراب طيف التوحد، كما تم التأكد من صحة الفرضية الجزئية الثانية، حيث أظهرت النتائج عن وجود علاقة ارتباطية ذات دلالة احصائية بين نشاط السلالة الاشريكية القولونية **K-12** والعمليات الحيوية المضطربة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد، بالنسبة للفرضية الجزئية الثالثة، كشفت النتائج عن وجود علاقة ارتباطية ذات دلالة احصائية بين نشاط السلالة الاشريكية القولونية **BL21** والعمليات الحيوية المضطربة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد، وكلى السلالتان تنشطان مع عاثية واحدة وهي **Escherichia phage 121Q**، ولكون النشاط الجيني للسلالتين ينسب لهذه العاثية حصرا، حيث يرمز الجين المفقود المنتج لأنزيم الهليكيز بإسم هذه العاثية، سواء كان انتاجه نتيجة لحقن حمضها النووي في السلالة K-12 أو السلالة BL21 .

كما تم التاكد من ان السلالة الأصلية B من سلالات الابكتيرية الاشريكية القولونية غير المعدلة جينيا، هي الأكثر ارتباطا باضطراب طيف التوحد.

وأخيرا، تم عرض وتفسير نتائج الفرضية العامة التي أظهرت وجود علاقة بين فقدان سلالات من البكتيريا الاشريكية القولونية وحدوث اضطراب طيف التوحد.

في قسم المناقشة، تم تحليل هذه النتائج على ضوء الدراسات السابقة ، فيما سيتم تفسير آلية حدوث اضطراب طيف التوحد في الفصل السابع بعد عرض نظرية هيمنة القلب الناشئة للباحثة.

وقد أسهمت هذه الدراسة البينية الاستقرائية في تقديم رؤية شاملة ومتكاملة لمشكلة التوحد سمحت بتطوير نظرية ناشئة لتفتح آفاقا جديدة للمعرفة، مما يعزز من الأثر العلمي والعملي للدراسة على المستوى الاكاديمي والبحثي، وكذا الاستثماري.

الفصل السابع: عرض النظرية الناشئة وتفسيرها لاضطراب طيف التوحد

تمهيد

1- بناء النظرية

2- شرح الأسس التي قامت عليها النظرية الناشئة والأدلة العلمية والسريرية الداعمة لها

3- المبادئ الأساسية لنظرية هيمنة القلب

4- الاختبار العملي للنظرية عبر التحليل والقياس

5- تفسير آلية حدوث اضطراب طيف التوحد حسب نظرية هيمنة القلب الناشئة

6- ابتكار مكملات غذائية لعلاج والتخفيف من اعراض اضطراب طيف التوحد.

7- آفاق الدارسة

خلاصة عامة

مقترحات للبحوث المستقبلية

تمهيد

في هذا الفصل سيتم عرض النظرية الناشئة التي تم تطويرها من خلال نتائج الدراسة البينية الاستقرائية التحليلية، بهدف تقديم تفسير جديد لآلية حدوث اضطراب طيف التوحد بشكل منطقي ومترابط، ويغطي جل مظاهره المرضية، وهي نتيجة لدمج نتائج الأبحاث المتنوعة من مختلف ميادين المعرفة من أجل تقديم رؤية أكثر تكاملا لهذا الاضطراب المعقد، ولكون أكبر فجوتين بحثيتين، واللتين تقفان عثرة في فهم التوحد هما سببه الحقيقي وآلياته البيولوجية الوظيفية، تأتي هذه النظرية كمحاولة جادة للباحثة لسد هذه الفجوات وتقديم اضافة علمية حقيقية.

سيستعرض هذا الفصل بناء النظرية الناشئة التي تدمج الآليات العصبية، المناعية، الوراثية، البيولوجية والعصبية وذلك لفهم كيفية تتفاعل هذه العوامل وتؤدي الى ظهور اعراض اضطراب طيف التوحد.

كما سيتم استعراض الإجراءات التطبيقية للتأكد من صحة هذه النظرية الناشئة، والتي على ضوئها سيتم تقديم تفسير جديد لآلية حدوث اضطراب طيف التوحد، واستعراض التطبيقات العملية المبتكرة، التي قد تساهم في تطوير طرق جديدة للتشخيص والعلاج.

تسعى هذه النظرية الناشئة إلى تقديم نموذج تكاملي، مستمد من فحص معمق للبيانات من مختلف التخصصات، وفتح آفاق جديدة للبحث العلمي الذي قد يسهم في تغيير فهمنا لاضطراب طيف التوحد.

1- بناء النظرية الناشئة

غالبا ما يتطلب بناء نظرية علمية تفاعلا بين التخصصات العلمية المختلفة؛ كما في حالة اضطراب طيف التوحد، حيث تتداخل البيولوجيا الجزيئية، الطب، علم الأعصاب، المناعة، الكيمياء الحيوية، وعلم النفس، وعلم التفسير، وهذا ما توفر لنا من خلال الولوج لحقل الدراسات البينية التي تسمح بتخطي حواجز التخصصات لأخذ المعارف بالقدر الكافي للوصول لفهم شامل واقتراح حلول وآفاق ومقاربات ونظريات جديدة.

وتم من خلال هذه الدراسة بناء نظرية ناشئة متكاملة ذات قوة تفسيرية وقدرة على التنبؤ.

وفيما يلي نستعرض أهم مراحل بناء النظرية:

1-1 البناء المفاهيمي

نقدم في هذا العنصر التعريفات اللغوية والاصطلاحية والعلمية للمفاهيم التي قامت عليها النظرية من كبرى المعاجم والمراجع المتخصصة، ولكون هذه النظرية الناشئة جاءت بمعرفة تحويلية لذا فإنه من الضروري إعادة تعريف المفاهيم بناء على سياق النظرية، لذا سيتم تقديم تعريفات سياقية للمصطلحات التي تتطلب توسيع المفاهيم أو تعديلها لتناسب النتائج التي توصلت اليها الدراسة وبنيت عليها النظرية.

1-1-1- التوحد (Autism)

1-1-1-1- التعريف اللغوي: مصطلح "التوحد" ينحدر من الكلمة اليونانية "autos" (αὐτός)التي تعني "الذات" أو "النفس"، ويشير هذا المصطلح إلى حالة تتميز بالانغلاق على الذات مع اضطرابات في التفاعل الاجتماعي والسلوكيات التكرارية .(Larousse, 2021)

1-1-1-2- التعريف الاصطلاحي للتوحد: التوحد هو اضطراب نمائي عصبي يتميز بصعوبات في التفاعل الاجتماعي والتواصل، بالإضافة إلى سلوكيات واهتمامات محدودة ومتكررة، ويعتبر التوحد طيفا واسعا حيث يمكن أن تتفاوت الأعراض بين الأفراد.

1-1-1-3- التعريف العلمي: التوحد هو اضطراب في تطور الدماغ يؤثر على قدرة الفرد على التفاعل مع الآخرين وفهم العالم من حوله، ويتضمن التوحد خللا في معالجة المعلومات

الحسية والاجتماعية، مما يسبب صعوبة في التواصل غير اللفظي والعلاقات الاجتماعية، ويظهر في سلوكيات روتينية وقيدية، ويعتقد أن التوحد ينتج عن تفاعل معقد بين العوامل الوراثية والبيئية.(Baio et al, 2018)

1-1-1-4- التعريف السياقي: هو اضطراب مناعي في عمل خلايا البلاعم القلبية، راجع لخسارة سلالات نشطة جينيا من البكتيريا الاشريكية القولونية سالبة الغرام المنتجة لأنزيم فك سلاسل الارتباط الهيليكيز، ما تسبب في فشل عملية صناعة بروتين بيتا اميلويد، وظهور أعراض التوحد، وعلى رأسها الإعاقة الحسية الوظيفية، وصعوبة في التواصل اللفظي وغير اللفظي.

كما ان خروج جزيئات من الحمض النووي حاملا للبيانات الصادرة من الجهاز العصبي القلبي الجوهري من خلايا البلاعم القلبية دون فك الروابط الهيدروجينية ادى الى دخول المصاب في دوامة من السلوكيات النمطية التكرارية

1-1-2- مايكروبايوم الأمعاء (Gut Microbiome)

1-1-2-1- التعريف اللغوي: يتكون مصطلح "مايكروبايوم" من جزئين "micro" :التي تعني "صغير" و "biome"التي تعني "مجموعة من الكائنات الحية". يشير هذا المصطلح إلى المجموعات المعقدة من الكائنات الدقيقة التي تعيش في الأمعاء، مثل البكتيريا، الفطريات، والفيروسات. هذه الكائنات تلعب دورا محوريا في الحفاظ على صحة الجهاز الهضمي والمناعة، وأيضا في تأثيراتها على الدماغ,Oxford English Dictionary)

2022)

1-1-2-2- التعريف الاصطلاحي: مايكروبايوم الأمعاء هو مجموعة من الكائنات الدقيقة التي تشمل البكتيريا والفطريات والفيروسات الموجودة في الأمعاء البشرية، تؤثر هذه الكائنات الدقيقة على الصحة الهضمية والمناعة وحتى الصحة العقلية.

1-1-2-3- التعريف العلمي: مايكروبايوم الأمعاء يشير إلى مجتمع الكائنات الدقيقة الموجودة في الأمعاء البشرية، التي تلعب دورا رئيسيا في عملية الهضم، استقلاب الأدوية، وتنظيم النظام المناعي، ترتبط التغييرات في تركيب مايكروبايوم الأمعاء بعدد من الأمراض،

بما في ذلك اضطرابات الجهاز الهضمي والمشاكل النفسية مثل الاكتئاب والقلق (Gordon et al, 2012).

1-1-2-4- التعريف السياقي: مايكروبايوم الأمعاء هو مجموعة الكائنات الدقيقة في الأمعاء التي تلعب دورا في الهضم، استقلاب الأدوية، وتنظيم المناعة، كما يساهم نشاطها الانزيمي في اتمام العمليات الوظيفية للإدراك الحسي والتفكير واللغة والسلوك، كما أن التغيرات في تركيبها ترتبط بأمراض هضمية ونفسية مثل الاكتئاب والقلق والتوحد والفصام وفرط الحركة وتشتت الانتباه والاعاقات الحسية الوظيفية، حيث تساهم البكتيريا المعوية في الصحة العقلية عبر إفراز إنزيمات تأثر في عمل خلايا البلاعم القلبية، ومنه في ما ينقل من مركز العقل(الجهاز العصبي القلبي الجوهري)، الى الدماغ(الجهاز التنفيذي) ، لتساهم بفاعلية في اتمام العمليات العقلية وفق محور: أمعاء/قلب/مناعة قلبية/دماغ.

1-1-3- البكتيريا الإشريكية القولونية(Escherichia coli)

1-1-3-1- التعريف اللغوي: كلمة "Escherichia" تشير إلى العالم الألماني **Theodor Escherich** الذي اكتشف البكتيريا في 1885، بينما "coli" تأتي من كلمة "colon" (القولون). هذه البكتيريا هي جزء طبيعي من الأمعاء الغليظة لدى البشر، لكنها قد تصبح ممرضة في حالات معينة وتسبب عدوى معوية حادة.(Cambridge Medical Dictionary, 2021)

1-1-3-2- التعريف الاصطلاحي: البكتيريا الإشريكية القولونية هي نوع من البكتيريا التي تعيش بشكل طبيعي في الأمعاء البشرية والحيوانية، بعض سلالات E. Coli يمكن أن تكون ضارة وتسبب أمراضا معدية، والبعض الآخر مفيد وله نشاط حيوي في الجسم.

1-1-3-3- التعريف العلمي: الإشريكية القولونية هي بكتيريا سالبة الغرام تتواجد عادة في الأمعاء البشرية وتلعب دورا في الهضم الصحي، بعض السلالات مثل E. Coli O157 يمكن أن تسبب التسمم الغذائي والتهابات معوية، فيما تساهم السلالات المفيدة منها في تصنيع أنزيمات الهليكايز والفيتامينات، مثل فيتامين K وبعض الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة، كما أن توازنها مع الكائنات الدقيقة الأخرى في الأمعاء يمكن أن يؤثر على صحة الجهاز المناعي. (Gordon & Rosenbluth, 2016)

1-1-3-4- التعريف السياقي: الإشريكية القولونية سالبة الغرام (Escherichia coli)هي نوع من البكتيريا المعوية التي تعيش بشكل طبيعي في أمعاء البشر والحيوانات ذات الدم الحار، تعتبر جزءا مهما من الميكروبيوم الطبيعي الذي يساهم في عمليات الهضم والتمثيل الغذائي، رغم ان بعض سلالاتها ممرضة وتسبب التسمم الغذائي أو العدوى المعوية، إلا أن سلالات كثيرة منها ذات نشاط حيوي ومحوري في الجسم، حيث تلعب دورا هاما في إتمام العمليات العقلية والتفاعلات البيوكيميائية داخل الجسم، مثل إنتاج الفيتامينات، والنواقل العصبية، والإنزيمات التي تؤثر على عمل جهاز المناعة القلبية بشكل مباشر، ومنه في نقل المدخلات الحسية وتفاعل القلب معها، من الجهاز العصبي القلبي الجوهري الى الدماغ، وغياب هذه السلالات المفيدة قد يؤدي الى الاصابة بإعاقات حسية وظيفية واضطرابات عصبية ومن بينها التوحد، الاعاقة الذهنية الوظيفية، العمى الوظيفي، فقدان السمع الوظيفي...

1-1-4- بروتين بيتا إميلويد(Beta-Amyloid Protein)

1-1-4-1- التعريف اللغوي: كلمة "بيتا" هي في الأصل كلمة يونانية تعني "ثاني" أو "بعض الشيء" في حين أن "إميلويد" تأتي من الكلمة اللاتينية "amylum" التي تعني "نشا" أو "مادة نشوية"، وهي تشير إلى أي مادة لها خصائص تشبه النشا، ويشير مصطلح "بيتا إميلويد" إلى مجموعة من البروتينات التي تتميز بتراكيب معينة مشابهة للمواد النشوية في مظهرها وسلوكها داخل الجسم.

1-1-4-2- التعريف الاصطلاحي: بيتا إميلويد هو نوع من البروتينات التي تنتج عادة في الدماغ كنتيجة لانهيار البروتين الأكبر، الذي يسمى "أميلويد (APP) "precursor protein تتراكم هذه البروتينات في أدمغة المرضى المصابين بمرض الزهايمر، حيث تكون مسؤولة عن تشكيل ترسبات لويحات أميلويد التي تعتبر من السمات الرئيسية لهذا المرض. تعد ترسبات بيتا إميلويد سامة للخلايا العصبية، ويعتقد أنها تلعب دورا كبيرا في تدهور الخلايا العصبية المرتبط بتدهور الوظائف الإدراكية في مرض الزهايمر.(Alzheimer's Association, 2023)

1-1-4-3- التعريف العلمي: بروتين بيتا أميلويد هو مركب بروتيني يتكون من سلسلة من الأحماض الأمينية التي تتجمع في الدماغ لتشكيل لويحات تتداخل مع التواصل العصبي في

مرض الزهايمر. يعتبر تراكم هذه البروتينات سمة رئيسية في الزهايمر ويعتقد أنها تؤدي إلى التسمم الخلوي وفقدان الذاكرة.(Selkoe, 2002)

1-1-4-4- التعريف السياقي: بروتين بيتا أميلويد هو بروتين مناعي، تنتجه خلايا البلاعم المقيمة في القلب، ومهمته نقل البيانات الصادرة من الجهاز العصبي القلبي الجوهري الذي هو مركز العقل الى الاعضاء الحيوية، كما يعمل على نقل المدخلات الحسية وتفاعل القلب معها بعد عملية تصفية ضوضاء الخلفية عبر اختراقه للأغشية الداخلية للشريان السباتي الأيمن والأيسر المرتبطة بالقشرة الخارجية للدماغ، وبوصوله منطقة التشابك العصبي وتحوله الى ببتيد إميلويد ثم وصوله الى المراكز الحسية التنفيذية في الدماغ، تدخل أوامر القلب حيز التنفيذ الدماغي، ومن ثم يتم تخزينه في السائل النخاعي ليشكل الذاكرة البشرية.

1-1-5- خلايا البلاعم القلبية (Cardiaque Macrophages)

1-1-5-1- التعريف اللغوي: تأتي كلمة "Macrophage" من الكلمة اليونانية "makros" التي تعني "كبير" و "phagein"التي تعني "ابتلاع"، الخلايا البلاعم المقيمة هي خلايا المناعة التي تظل موجودة بشكل دائم في الأنسجة مثل القلب، حيث تساهم في تنظيم الاستجابة المناعية والتهوية التنفسية. (Merriam-Webster's Medical Dictionary, 2022)

1-1-5-2- التعريف الاصطلاحي: البلاعم القلبية هي خلايا مناعية فطرية متخصصة مقيمة في أنسجة القلب، يعتقد أن أصلها يعود إلى الخلايا السلفية الجنينية (yolk sac) مع قدرة لاحقة على التكاثر الموضعي ، كلما تقدم الانسان في العمر، وهي تؤدي وظائف مناعية مزدوجة، اصلاحية مثل ابتلاع الخلايا الميتة وتنظيم الالتهاب والتفاعل مع الخلايا العضلية القلبية. (Dick & Epelman, 2016 ؛Epelman et al, 2014)

وفي حالات اخرى تفرز خلايا البلاعم القلبية وسائط التهابية وسيتوكينات تؤدي إلى تفاقم التلف النسيجي، وزيادة التليف، وإطالة فترة الخلل الوظيفي القلبي.

(Swirski & Nahrendorf, 2018 ؛Deniset & Kubes, 2018 ؛Wang et al, 2023)

1-1-5-3- التعريف العلمي: البلاعم القلبية هي خلايا مناعية فطرية مقيمة ضمن النسيج القلبي، تلعب دورا مركزيا في التوازن بين الاستتباب (homeostasis) والمرض. على المستوى الوظيفي، تقوم هذه الخلايا بعمليات ابتلاع الخلايا الميتة (efferocytosis) للحفاظ على نقاء النسيج، وتفرز عوامل نمو مثل VEGF و IGF-1 لدعم ترميم الأنسجة وتجديد الخلايا القلبية (Hulsmans et al, 2017 ؛Liu et al, 2021). كما تساهم في تنظيم النشاط الكهربائي القلبي من خلال تواصل مباشر مع الخلايا العضلية القلبية عبر الوصلات الفجوية. (Hulsmans et al, 2017)

في المقابل، عند تفعيلها في سياق إصابة أو ضغط مرضي، تتحول بعض البلاعم القلبية إلى حالة التهابية نشطة، فتنتج السيتوكينات (IL-1β, TNF-α) والوسائط المؤكسدة التي تفاقم موت الخلايا، وتحفز التليف، وتطيل فترة القصور الوظيفي القلبي. (Swirski & Nahrendorf, 2018؛ Wang et al, 2023)

هذا التنوع الوظيفي يعكس الطابع المزدوج للبلاعم القلبية، باعتبارها خلية إصلاحية من جهة، وعامل مفاقمة مرضية من جهة أخرى.

1-1-5-4- التعريف السياقي: في السياق البحثي، تعد البلاعم القلبية منظما محوريا للوظائف العقلية القلبية، وتعمل على ايصال جميع ما يصدر من الجهاز العصبي القلبي الجوهري الذي يمثل العقل البشري من تفاعل مع المدخلات الحسية، وجميع ما ينتج عنها من عمليات عقلية وانفعلات ومشاعر... الى الدماغ بعد ان تتم داخل خلايا البلاعم القلبية عملية النسخ والترجمة تمهيدا لصناعة البروتين الناقل للمدخلات الحسية وتفاعل القلب معها من الجهاز العصبي القلبي الجوهري الى الدماغ.

ووفقا للتصنيف النسيجي-المنشئي (tissue ontogeny) تنقسم خلايا البلاعم الى صنفين: صنف يعالج امراض القلب ويصلح التلف، وصنف يزيد من المرض ويساهم في اتلاف الانسجة، (Epelman et al, 2014؛ Bajpai et al, 2019) وهي:

- **$CCR2^{+}$:** مشتقة من وحيدات الدم (monocyte-derived) ، ذات طابع التهابي أقرب إلى M1-like وهي المسؤولة عن نقل كل ما يصدر من القلب من مشاعر سلبية واوامر قلبية فيها معصية لله.
- **$CCR2^{-}$:** مقيمة نسيجيا (tissue-resident) ، غالبا ذات دور إصلاحي/منظم، وأقرب وظيفيا إلى، M2-like والمتخصصة في نقل كل النوايا الطيبة والمشاعر النبيلة وما يتوافق مع ما يريده الخالق من الانسان.

1-1-6- العقدة الجيبية الأذينية (Sinoatrial Node)

1-1-6-1- التعريف اللغوي: العقدة الجيبية الأذينية هي جزء من جهاز التوصيل الكهربائي للقلب. كلمة "sino" تشير إلى الجيب، و "atrial"تعني الأذين، العقدة الجيبية الأذينية تقع في الأذين الأيمن وتعمل كمحفز طبيعي لضربات القلب، هي المسؤولة عن تحديد معدل ضربات القلب(Oxford Medical Dictionary, 2020)

1-1-6-2- التعريف الاصطلاحي: العقدة الجيبية الأذينية هي بنية في القلب تقع في الأذين الأيمن وتعمل كمنظم لإيقاع ضربات القلب، حيث تولد الإشارات الكهربائية التي تنظم انقباضات القلب.

1-1-6-3- التعريف العلمي: العقدة الجيبية الأذينية هي مجموعة من الخلايا المتخصصة في الأذين الأيمن للقلب التي تولد الإشارات الكهربائية التي تحفز انقباضات القلب، مما يساعد على تنظيم الإيقاع الطبيعي للقلب، يعتبر هذا العنصر جزءا أساسيا من النظام الكهربائي للقلب، ويلعب دورا في التنسيق بين العضلات القلبية والتفاعل مع نظام الأوعية الدموية (Bers, 2002).

1-1-6-4- التعريف السياقي: العقدة الجيبية الاذينية هي مجموعة من الخلايا تنشط في ايصال جميع البيانات الواردة الى القلب والمنقولة من أعضاء الحواس على شكل بروتينات إشارة من خلال الدم الى المراكز الحسية داخل الجهاز العصبي القلبي الجوهري .

1-1-7- السائل النخاعي (Cerebrospinal Fluid)

1-1-7-1- التعريف اللغوي: كلمة "cerebrospinal" تشير إلى الدماغ (cerebro) والحبل الشوكي(spinal) ، و "fluid"تعني السائل. يشير السائل النخاعي إلى السائل الذي يحيط بالدماغ والحبل الشوكي، ويحميها من الصدمات، كما يساعد في إزالة الفضلات (Harrison's Principles of Internal Medicine, 2019).

1-1-7-2- التعريف الاصطلاحي: السائل النخاعي هو السائل الذي يحيط بالدماغ والنخاع الشوكي ويعمل على حمايتهما من الصدمات والتأثيرات الخارجية.

1-1-7-3- التعريف العلمي: السائل النخاعي هو سائل شفاف يتم إنتاجه في البطينات الدماغية ويغذي الدماغ والحبل الشوكي، يعمل هذا السائل على حماية الأنسجة العصبية من الصدمات، كما يساعد في إزالة الفضلات من الدماغ ويسهم في توازن الضغط داخل الجمجمة (Lloyd, 2004).

1-1-7-4-التعريف السياقي: السائل النخاعي (أو السائل الدماغي الشوكي) هو سائل شفاف عديم اللون، يتميز بوظائف متعددة، أبرزها توفير حماية ميكانيكية للدماغ والحبل الشوكي من الصدمات والاهتزازات، وتنظيم التوازن الهيدروليكي داخل الجمجمة، مما يساعد في الحفاظ على الضغط داخل القحف، كما يعتبر مركزا للذاكرة البشرية ، حيث يتجمع فيه بروتين الذاكرة بيتا إميلويد بمختلف تقسيماته، علاوة على ذلك يسهم السائل النخاعي في إزالة الفضلات الناتجة عن النشاط العصبي، ويحافظ على التوازن الكيميائي داخل الجهاز العصبي المركزي من خلال توفير بيئة مستقرة تساهم في وظائف الخلايا العصبية.

1-1-8- العقدة الجيبية البطينية (Atrioventricular Node)

1-1-8-1- التعريف الاصطلاحي: العقدة الجيبية البطينية هي جزء من النظام الكهربائي للقلب وتعمل على نقل الإشارات الكهربائية من الأذينين إلى البطينين، مما يساعد في تنظيم إيقاع القلب.

1-1-8-2- التعريف العلمي: العقدة الجيبية البطينية هي مجموعة من الخلايا المتخصصة في القلب التي تؤخر الإشارة الكهربائية القادمة من العقدة الجيبية الأذينية قبل تمريرها إلى

البطينين. يساعد هذا التأخير في ضمان التوقيت المناسب لانقباضات البطينين بعد انقباض الأذينين، مما يعزز كفاءة ضخ الدم.(Gillette et al, 2014)

1-1-8-3- التعريف السياقي: العقدة الجيبية البطينية هي مجموعة من الخلايا المتخصصة في الجهاز العصبي القلبي الجوهري والتي تعمل على نقل كل ما يصدر من القلب من بعد عملية الادراك الحسي والتفكير واتخاذ القرارات تجتمع كل المخرجات القلبية في العقدة الجيبية البطينية على شكل مواد كيميائية، لتتلقاها خلايا البلاعم المقيمة في القلب وتدخلها الى حمضها النووي، لتنتج داخل سيتوبلازم خلايا البلاعم القبية بروتين بيتا اميلويد.

1-1-9- بروتينات الإشارة (Signaling Proteins)

1-1-9-1- التعريف اللغوي: تأتي الكلمة الإنجليزية "signaling" من الجذر اللاتيني "signum"الذي يعني "علامة" أو "إشارة". وفي سياق العلوم البيولوجية، تشير الكلمة إلى "الإشارة" التي هي عملية نقل المعلومات أو التحفيز بين الخلايا أو داخل الخلايا.

بروتينات Proteins: "Proteins" هي جمع كلمة "protein" التي تأتي من الكلمة اليونانية "proteios"والتي تعني "أساسي" أو "ضروري". البروتينات هي جزيئات حيوية كبيرة مكونة من سلاسل من الأحماض الأمينية، وتؤدي وظائف متعددة في الكائنات الحية بما في ذلك البناء الخلوي، والتمثيل الغذائي، والدفاع المناعي.

وكلمة "إشارة" تأتي من الجذر العربي "أشار" الذي يعني لفت الانتباه أو إبلاغ شيئا ما، أما "بروتينات" فهي جمع "بروتين" الذي هو مركب جزيئي يتكون من سلسلة من الأحماض الأمينية.

وبالتالي بروتينات الإشارة تشير إلى الجزيئات البروتينية التي تقوم بنقل الإشارات داخل الخلايا أو بين الخلايا.

1-1-9-2- التعريف اللغوي الشامل: كلمة *Signaling Proteins* (بروتينات الإشارة) تشير إلى مجموعة من البروتينات التي تلعب دورا في نقل أو تفعيل الإشارات داخل الخلايا أو بين

الخلايا المختلفة في الكائنات الحية، هذه البروتينات مسؤولة عن تحفيز أو تنظيم العمليات البيولوجية مثل النقل العصبي، التمايز، أو استجابة الخلايا للمؤثرات الكيميائية والفيزيائية.

هذا التعريف مستند إلى تفسيرات لغوية للكلمات في سياق علم الأحياء وعلم الكيمياء الحيوية.

1-1-9-3- التعريف الاصطلاحي: بروتينات الإشارة هي جزيئات البروتين التي تشارك في نقل الإشارات داخل الخلايا بين الخلايا المختلفة، مما يؤدي إلى تغييرات في نشاط الخلايا أو البيئة الخلوية.

1-1-9-4- التعريف العلمي: بروتينات الإشارة هي جزيئات بيولوجية تشارك في مسارات الإشارة الخلوية التي تساعد في التواصل بين الخلايا. تشمل هذه البروتينات الإنزيمات، المستقبلات، والعوامل المحفزة التي تساهم في تنظيم العمليات الخلوية مثل النمو، التكاثر، والموت الخلوي. تتضمن هذه البروتينات أيضا الإشارات عبر عوامل النمو، التي تلعب دورا رئيسيا في التفاعلات الخلوية والأنظمة المناعية.(Witze et al, 2007)

1-1-10- منطقة المشابك العصبية الدماغية(Synaptic Junctions)

1-1-10-1- التعريف اللغوي: كلمة "مشبك" تأتي من الجذر العربي "شبك" الذي يعني الربط أو الاتصال، في السياق العصبي، "المشبك العصبي" يشير إلى النقطة التي يتم فيها الاتصال بين عصبونين حيث يتم انتقال الإشارة العصبية. أما "العصبي" فهو النسب إلى الأعصاب أو الجهاز العصبي.

أما بالنجليزية فالكلمة "synaptic" مشتقة من الجذر اليوناني "-syn" الذي يعني "معا" أو "متصل" و "haptein"الذي يعني "ربط" أو "اتصال".

وفي السياق العصبي، يشير المصطلح إلى "الارتباط" أو "الاتصال" بين خلايا العصبية، والتي يتم من خلالها نقل الإشارات الكهربائية والكيميائية بين الأعصاب.

أما Junctions فتعني التقاطع أو الوصلات ويعود جذر "junction" الى الكلمة اللاتينية "jungere"والتي تعني "ربط" أو "اتصال".

وفي السياق العصبي، تشير إلى "النقاط" أو "المواقع" التي تلتقي فيها الخلايا العصبية مع بعضها البعض، حيث تنتقل الإشارات بين الخلايا من خلال هذه الوصلات.

(Oxford English Dictionary, 2023)

1-1-10-2- التعريف اللغوي الشامل لكلمة"Synaptic Junctions" كلمة " Synaptic Junctions" (وصلات سينابتية) تشير إلى النقاط التي يتم فيها الاتصال بين الخلايا العصبية في الجهاز العصبي، حيث يتم انتقال الإشارات العصبية من خلية إلى أخرى عبر فجوة صغيرة تسمى "الشق السيناپي"، ويحدث ذلك باستخدام النواقل العصبية.

1-1-10-3- التعريف الاصطلاحي: منطقة المشابك العصبية الدماغية هي نقاط التقاء بين الخلايا العصبية حيث يتم نقل الإشارات العصبية من خلية إلى أخرى.

1-1-10-4- التعريف العلمي: المشابك العصبية هي النقاط التي يلتقي فيها العصبون العصبي مع عصبون آخر أو مع خلايا عضلية أو غدية. يتم فيها نقل الإشارات الكهربائية عبر إطلاق الناقلات العصبية التي تؤثر على الخلية المجاورة. تلعب هذه المشابك دورا أساسيا في جميع وظائف الدماغ من التفكير إلى التحكم الحركي.(Toni et al, 2001)

1-1-10-5- التعريف السياقي: منطقة التشابك العصبي في الدماغ هي منطقة محورية في عمليات الاتصال العصبي، وتحديدا في السياق المتعلق بالبروتينات مثل بيتا أميلويد وبروتين تاو، حيث تلعب هذه المنطقة دورا هاما في استقبال وتوزيع تجمعات بيتا أميلويد بعد أن يتحول إلى ببتيد أميلويد عبر تفاعل مع بروتين تاو، حيث تم رصد تجمعات بيتا أميلويد أولا في مناطق التشابك العصبي في قشرة الدماغ والمناطق المسؤولة عن الذاكرة والتعلم، وسبب تراكمها على شكل ألواح في مرض الالزهايمر هو التنكس العصبي الذي يصيب المرضى ولا علاقة له بعمل هذا الببتيد وتقسيماته التي تحمل المعلومات من القلب الى الدماغ ومن ثم تخزن في السائل النخاعي، فهي بذلك المنطقة المسؤولة على استقبال وتوزيع تقسيمات بيتا اميلويد بعد تحوله لببتيد اميلويد عن طريق تفاعله مع بروتين تاو ليسهل تغلغله ووصوله للمراكز الحسية التنفيذية الدماغية.

1-2- البناء الفكري للنظرية

ما يميز النظرية العلمية عن الاشكال المعرفية الاخرى هو قدرتها على تقديم نظام موحد من المعارف حول مجموعة من الظواهر المدروسة، فالنظرية هي الاطار الفكري الذي يربط بين الوقائع والمفاهيم، وبين الفروض والقوانين، ولا يصرح بصحتها بشكل كامل الا بعد تحققها بالشواهد التجريبية.

وتنبع النظرية عادتا من السياق الثقافي للباحث وتكون ملائمة لمصادره ومغذياته وحيثياته التاريخية والثقافية، وحتى العقائدية، وعليه يجب علينا كمسلمين مؤمنين بأن القرآن كتاب محفوظ من عند الله الخالق، أن نتدبر فيه لفهم أنفسنا، والكون من حولنا، وأن نأخذ منه مفاتيح العلم لنبني بها نظريات علمية صالحة لسياقاتنا العقائدية والثقافية وتحمل قوة تتجاوز قدرة وإمكانات البحوث التجريبية الغربية عن الفهم، ولا ينبغي لنا استيراد واستهلاك نظريات غربية المنشأ تتعارض مع عقيدتنا وتعتمد أساسا على مستوى ادراك الانسان القاصر والقابل للخطأ مهما بلغ من العلم.

ولا ينبغي للباحث المسلم الاعتقاد بالقصور والشعور بالنقص اتجاه ثقافته وعقيدته، وهذا هو المكبل النفسي لجماعتنا العلمية الذي يجب كسره وتخطيه، واقتحام مجال توليد النظريات، والعودة الى ما كانت عليه حضارتنا من ازدهار علمي وريادة.

وتم الاعتماد في بناء هذه النظرية على الحقيقة القرآنية التي أكدها الله في أكثر من آية وهي أن قلب الانسان هو مركز عقله، اذ يقول سبحانه وتعالى:" أفلمْ يسِيروا فِي الْأَرْضِ فتكون لهمْ قلوبٌ يعْقِلون بِها أوْ آذانٌ يسْمعون بِها فإِنها لا تعْمى الْأَبْصار ولكِنْ تعْمى الْقلوب التِي فِي الصدورِ" {الحج:46}. وهذه الآية العظيمة فيها دلالة واضحة على أن القلب ليس مجرد مضخة للدم، بل هو مركز العقل البشري، وهذا الأمر محل بحث علمي جاد في العصر الحديث، اذ توصلت عديد الدراسات إلى إثبات حقائق علمية تؤكد عقلانية القلب ووعيه، كعضو يفكر، ويدرك، ويشعر، وينقل المعلومات إلى المخ .

وتناولت عدة دراسات وأبحاث في مجالات علم الأعصاب، وعلم النفس الفسيولوجي، وطب القلب، فكرة وجود تواصل متبادل بين القلب والدماغ، إلى جانب دور القلب في التأثير على

العمليات العقلية والعاطفية، ورغم كل هذه الاكتشافات لا يزال المجتمع العلمي يصر على أن الوعي والعقلانية في المقام الأول مرتبطين بالدماغ، وأن القلب يساهم فقط في إرسال إشارات تؤثر على استجابات الجسم ووظائفه، وهذه هي الفجوة العلمية الكبرى في النسيج المعرفي التي منعت الوصول لتفسير الظواهر والاضطرابات الوظيفية تفسيرا منطقيا ومترابطا يفضي الى ايجاد حلول علاجية لها، ومن هذه الدراسات الرائدة نذكر ما يلي:

1-2-1- دراسات التواصل بين القلب والدماغ

تؤكد الأبحاث الحديثة أن للقلب نظامه العصبي المعقد، والذي يطلق عليه أحيانا "الدماغ القلبي (Heart Brain) فقد أوضحت دراسة أجريت في مركز HeartMath أن القلب يمتلك ما يقارب 40 ألف خلية عصبية، مما يمكنه من إرسال إشارات عصبية تؤثر على المخ، وخصوصا في القشرة الجبهية التي تعنى باتخاذ القرارات والمشاعر .(McCraty et al., 2009)

1-2-2- رصد دور للقلب في التأثير على العواطف والعمليات الذهنية

أظهرت الدراسات أن تواصل القلب مع الدماغ يلعب دورا هاما في تنظيم العواطف، حيث تبين أن معدل ضربات القلب يتأثر ويؤثر على استجابات الدماغ العاطفية. وفي دراسة نشرتها مجلة"Frontiers in Psychology" توصل الباحثون إلى أن تغير إيقاع ضربات القلب يؤثر على كيفية استجابة الأفراد للتوتر والضغوط العاطفية، مما يدعم دور القلب في نقل المعلومات إلى الدماغ وتأثيره على العمليات الذهنية. (Park & Thayer, 2014)

وتشير الأبحاث أيضا إلى أن اتساق نظم ضربات القلب (Heart Rate Variability - HRV) يؤثر على أداء الجسم عامة. ففي دراسة نشرت في مجلة Journal of Behavioral Medicine" وجدت أن اتساق نظم ضربات القلب يلعب دورا في تحسين الأداء العقلي والبدني من خلال التأثير على توازن الجهاز العصبي اللاإرادي.(Thayer et al, 2012)

وهذه النتائج التي تم التوصل إليها في الأبحاث المذكورة تعكس خطوات البحوث المخبرية الأولى باتجاه الوصول للحقيقة التي أخبرنا بها الخالق سبحانه في القرآن وهي ان القلب هو مركز العقل البشري، وخير دليل عليها هو وجود نظام عصبي مستقل داخل عضلة القلب يجعله قادرا على التفاعل مع الدماغ بطريقة مباشرة وغير مباشرة، ويمهد الطريق للبحث العلمي

الرصين والجاد في دول العالم الاسلامي لاكتشاف كيف يعمل هذا العقل وما مدى تأثيره على الدماغ.

2- شرح الأسس التي قامت عليها النظرية الناشئة والأدلة العلمية والسريرية الداعمة لها

أدرك العلماء منذ فترة طويلة ديناميكية العلاقة بين القلب والدماغ وأن كلاهما يؤثر في الآخر، وقد ذكروا عدة وسائل يؤثر القلب بها على المخ كالنشاط الهرموني والناقلات العصبية وموجات الضغط والمجال الكهرومغناطيسية، كما توصلوا إلى أن المجال الكهربائي والمغناطيسي للقلب أقوى من المجال الذي يبعثه المخ.

ويأكد Rollin(2016) أن التواصل بين القلب والدماغ والجسم يتم بأربع طرق:

- الاتصال العصبي (الجهاز العصبي).
- التواصل البيوكيميائي (الهرمونات).
- الاتصالات البيوفيزيائية (موجة النبض).
- الاتصالات النشطة (المجالات الكهرومغناطيسية).

ويمكن القول ان هذه الطرق جميعها تعتبر الدماغ هو مركز العقل، وأنه هو المتحكم في الجسد، حيث يعاب عليهم تحجيمهم لدور القلب، رغم أن التواصل بين القلب والدماغ هو في الواقع ديناميكي مع ميل كبير لكفة السيطرة القلبية.

وافترض الباحثون في حالات زراعة القلب أن العقل المستقبل للقلب المزروع يتلقى إشارات كهرومغناطيسية من قلب المتبرع تجعله يتصرف بطريقة مختلفة عما كان عليه المتلقي بما يتوافق وميولات ومشاعر وأفكار صاحب القلب الأصلي.

ويلقي الدكتور Pearsall Perusal(1998) في مؤلفه المعنون: شيفرة القلب: "The Heart Code

الضوء على اكتشاف وجود نفس الناقلات العصبية في الدماغ في القلب وأنه قد تأكد عند ملاحظة الأعراض الناتجة عن إجراء العمليات الجراحية بالقلب فقدان شيء من الذاكرة مما دفع إلى الاستنتاج المنطقي بأن القلب هو مستودع الذكريات، كما دفعهم إلى إثارة عدد من الفرضيات المنطقية تقول بأن لكل من القلب وغشائه البريتوني قدرة على التفكير والشعور

والعاطفة والانفعال واتخاذ القرار وتخزين المعلومات القريبة والبعيدة في ذاكرة تشبه تماما ذاكرة المخ وقد تتفوق عليها.

ويعتقد Pearsall.p أن الخلايا العصبية الذاتية في القلب المنقول إذا تم زرعه فإن هذه الخلايا تستعيد عملها، وترسل إشارات من ذاكرتها القديمة إلى دماغ الشخص المستقبل للقلب، وأن القلب المزروع يأتي أيضا بمستقبلات على سطح خلايا القلب، والتي هي خاصة بالمتبرع والتي تختلف عن مستقبلات الشخص الذي زرع له القلب، وبذلك يصبح المريض حاويا لنوعين من مستقبلات الخلايا.

وكل هذه الأبحاث الواعدة تمهد لفهم أفضل لآلية عمل القلب وعلاقته بالدماغ، غير أن مكمن الخلل هو عدم مناقشة العلماء احتمالية نقل المدخلات الحسية مباشرة للقلب قبل وصولها للدماغ.

حيث وجب الأخذ بعين الاعتبار أن أي نظرية تقدم في علم وظائف الأعضاء أو علم النفس الفيزيولوجي يجب أن تكون لها قوة تفسيرية للظواهر المرضية المعقدة، تفسيرا يأدي الى التنبؤ بالسبب الحقيقي وراءها وبدء جهود الوقاية والعلاج بشكل فعال.

من هذا المنطلق جاءت الحاجة لتقديم نظرية جديدة ذات قوة تفسيرية وقدرة على التنبؤ ومتناغمة تماما مع ما توصلت له الأبحاث العلمية الحديثة.

وبعد التوسع في البحث في مجالات علوم القرآن وعلم النفس الفزيولوجي وعلم القلب العصبي وعلم وضائف الأعضاء وغيرها من العلوم ذات العلاقة ودراسة ظاهرة مرضية معقدة كالتوحد، توصلنا لنتيجة مفادها أن هناك سوء فهم واضح لآلية عمل القلب وعلاقته بالدماغ أخرت الوصول لفهم آلية حدوث الكثير من الأمراض النفسية العصبية والإعاقات الحسية الوظيفية والاضطرابات الذهنية، وسوء الفهم هذا أدى لارتباك العلماء كلما تعارضت نظرية راسخة لدرجة أصبحت معتقدا ثقافيا مع ما تثبته الحقائق العلمية المؤكدة.

من أجل ذلك بات من الواجب أن يقف الباحثون وقفة شجاعة لإعادة النظر فيما اعتبروه لعقود طويلة أنه قائد الجسد ومصدر العقل والفكر والذكاء، رغم أن التطور العلمي الكبير أثبت أن

هذا المعتقد لديه ما يفنده من دراسات سريرية وآليات فزيولوجية مرضية للكثير من الاضطرابات والأمراض.

ويبدوا أن أكبر خطأ وقع فيه المنظرون لسيطرة الدماغ على الجسد هو اعتبارهم أن مراكز الحواس كونها في الدماغ وثبت تأثيرها على الحواس بالتجربة هذا يعني بالضرورة أن المدخلات الحسية تنقل من أعضاء الحواس الى مركزها مباشرة، وهذا ما أخر اكتشاف آلية حدوث أغلب الأمراض والتنبؤ بسببها والعمل على علاجها مثل التوحد والإعاقة الذهنية الوظيفية والفصام والزهايمر ومسببات الأمراض.

فالقلب هو المهيمن على الجسد وعلى كل المدخلات الحسية وليس الدماغ، وعمل الدماغ هو قراءة ما يصله من بيانات وتخزينها والعمل بموجبها في الحالات المشابهة ولا علاقة له بتوليد الأفكار، اذ أن العقل موجود في القلب وليس في الدماغ.

وفي دراسة أجراها علماء في منظمة سكريبس للبحث العلمي أثبتوا فيها أن الخلايا العصبية والأوعية الدموية في العين "تتحاور" باستمرار، حيث ظهر لدى الباحثين أن العصبونات (الخلايا العصبية) تنتج مواد كيميائية في الطبقة المتوسطة المكونة من الأوعية الدموية الشبكية، ويظهر أنها تتفاعل خلال فترة نقص الأكسجين، وركزت الدراسة على **الخلايا عديمة الاستطالة المحورية والخلايا الأفقية** التي لها دور معروف في إعادة معالجة وتنظيم المعلومات القادمة من المستقبلات الضوئية والمنقولة للدماغ على شكل إشارات كهربائية.

ووجد الباحثون أنه عند انخفاض مستوى جريان الدم والأكسجين يقوم عامل انتساخ transcription factor يدعى (HIF) بتفعيل إنتاج مادة كيميائية تدعى (VGEF) وهي بروتين إشارة تنتجه الخلايا التي افترضوا أنها تحفز تكوين الأوعية الدموية.(2015) Usui

وفي دراسة ل (2015) Ghatalia and al قام الفريق البحثي بإجراء مراجعة منهجية وتحليل تلوي لتحديد الخطر النسبي لفشل القلب الاحتقاني (CHF) المرتبط بمستقبلات عامل النمو البطاني الوعائي (VEGFR) مثبطات التيروزين كيناز

تضمنت الدراسات تجارب عشوائية مع وبدون VEGFR TKI المعتمد من إدارة الغذاء والدواء لعلاج حالات التنكس البقعي في العين الذي يعتقد الباحثين أن سببه بروتين الإشارة VGEF، تم اختيار ما مجموعه 10647 مريضا من 16 تجربة المرحلة الثالثة و5 تجارب المرحلة الثانية. حدث فشل القلب الاحتقاني بجميع درجاته في 138 من 5752 (2.39%) مريضا يتلقونVEGFR TKIs و37 من 4895 (0.75%) مريضا في المجموعة ممن لا يتلقونه

حدث قصور القلب الاحتقاني العالي الدرجة في 17 من 1426 (1.19%) مريضا يتلقون VEGFR TKIsو8 من 1232 (0.65%) مريضا لا يتلقونه

وأسفر البحث عن ما مجموعه 69 تجربة معشاة ذات صلة محتملة بمقارنةVEGFR TKI المحتوية على ذراع / أذرع مع ذراع لا تحتوي على .VEGFR TKI تم استبعاد 48 تجربة إما لعدم إدراج قصور القلب الاحتقاني كحدث ضار أو عدم الإبلاغ عن قصور القلب الاحتقاني في جميع الأذرع اعتبرت التجارب الـ 21 المتبقية وثيقة الصلة بالتحليل التلوي

وإذا أعدنا تفسير هذه النتائج وفق نظرية الهيمنة القلبية، فيمكننا ترجيح أن يكون بروتين الإشارة VGEF هو البروتين المسؤول على نقل المعلومات البصرية من العين الى القلب عن طريق الأوعية الدموية.

وحسب هذه النتائج المخبرية يمكننا أن نرجح أن سبب القصور الاحتقاني في القلب هو وجود مستقبلات التيروزين كيناز داخل الجهاز العصبي القلبي والتي تأثرت بالدواء.

كما يمكن تفسير سبب إصابة بعض أفراد العينة بالقصور الاحتقاني دون غيرهم ممن يتناولون نفس الدواء هو أن الادراك القلبي قد يحجب في حالات كثيرة من طرف الببتيد العصبي SP الذي يعمل على تثبيط النقل العصبي وذلك راجع لعمل الحجب المعروف لهذا الببتيد في مستقبلات النيكوتين العقدية داخل القلب.(Zhang et al, 2005)

وهذا ما يمنع مرور بروتينات الاشارات الحسية الى مستقبلاتها داخل الجهاز العصبي القلبي الجوهري، بما في ذلك بروتين الاشارة الذي سمي خطأ بعامل النمو البطاني الوعائي،

وعند حجب البيانات الحسية عن القلب يعتمد الدماغ فيما يسمعه على ما سبق تسجيله فيه من بيانات، تنقلها من العقدة الجيبية البطينية الخلايا البلعمية المقيمة في القلب مباشرة للدماغ دون معالجة قلبية، والدماغ إذا ما تم عزله عن سيطرة القلب وصول المعلومات له مباشرة، لا يدرك منها إلا ما تطابق مع ما سبق تسجيله فيه، أما خلافه فلا يمكنه استيعابه أو حتى فهمه، وهذه المعلومة أكدها الله لنا في كتابه الكريم في قوله: ﴿ **ختم ٱلله علىٰ قلوبِهِمْ وعلىٰ سمْعِهِمْ ۖ وعلىٰٓ أبْصٰرِهِمْ غِشٰوةٌ ۖ ولهمْ عذابٌ عظِيمٌ**﴾ **سورة البقرة–الآية6**

كما ذكر الله الختم على القلب والطبع عليه، وهي حالات قلبية تتسبب بها المعاصي والذنوب، ويفقد معها الانسان قدرته على الادراك القلبي، لتتحول دفة التحكم الى الدماغ وتحديدا الى الفص الجبهي، الذي وصفه الله في كتابه بالناصية الكاذبة الخاطئة، التي تصغي دون القدرة على الادراك وتتقبل كل ما يتوافق مع ما سجل في الذاكرة الدماغية من باطل وكفر بالله وبعد عن الحق.

ودليل ذلك قوله تعالى: ﴿ ولِتصْغىٰ إِلَيْهِ أفْئِدة الذِين لا يؤْمِنون بِالْآخِرةِ ولِيرْضوْه ولِيقْترِفوا ما هم مقْترِفون﴾ سورة الأنعام– الآية 113

والفؤاد هو الدماغ كما سبق وشرحنا بالأدلة الموضوعية اللغوية ومن القرآن والسنة النبوية الشريفة.

وبذلك يتحول الانسان العاقل بسبب سوء خياراته إلى كائن غير عاقل.

2–1– تأثير عيوب القلب على سلامة الوظيفة الحسية

في سياق متصل أكدت الدراسات العلمية والنتائج السريرية عن العلاقة القوية بين عيوب القلب وضعف السمع في حالات التشوهات الجينية والمتلازمات، مثل متلازمة داون ومتلازمة غولدنهار ومتلازمة جيرفيل لانج نيلسن، كما ثبت وجود علاقة قوية بين الأمراض القلبية الوعائية وفقدان السمع كما يوجد أدلة على العلاقة التنبؤية بين فقدان السمع والأمراض القلبية الوعائية دون السريرية، قبل ظهور أعراض هذه الأمراض، ويفحص الباحثون في السنوات الأخيرة العلاقة بين عيوب القلب الخلقية التي تتطلب جراحة في مرحلة الطفولة وفقدان السمع الدائم.Knightly(2016)

وجاء في دراسة لCharles E. Bishop (2010) عن المركز الطبي بجامعة ميسيسيبي أن الأذن "نافذة على القلب"، حيث تشير أنواع معينة من فقدان السمع إلى ظهور أمراض القلب المزمنة.

وتوصلت الأبحاث العلمية التي تعنى بالبحث عن سبب الزهايمر الى وجود بروتين إميلويد **بيتا** متراكم في شكل لويحات عند نقاط التشابك العصبي، والذي لا يعرف له دور مفيد في الجسم حتى الآن، واعتقد الباحثون أن هذا البروتين ضار وهو المسبب الرئيسي لمرض الزهايمر.

غير ان فريقا بحثيا بقيادة Soscia (2010)، وجد تشابها كبير بين بروتين **بيتا إميلويد** وبروتين LL 37، وهذا الأخير هو بروتين يعمل في نظام المناعة ويقضي على الجراثيم الضارة، كما ينبه الخلايا الأخرى الى وجودها، وهذه الدراسة تأكد فرضية أن تكون الخلايا المناعية البلعمية المقيمة في القلب هي مصدر بروتين بيتا إميلويد.

ولكون مرض الزهايمر هو في الأصل تنكس وانحسار للخلايا العصبية في الدماغ، فعند وصول البروتين الناقل للأوامر من القلب للدماغ، يتعذر وصوله لموقعه بسبب الانحسار الحاصل في المشابك العصبية، ما يجعله يتراكم في شكل لويحات عند نقاط التشابك العصبي، وهذا ما جعلنا نفترض أن هذا البروتين هو الناقل الرسمي للبيانات من القلب الى الدماغ وباقي الأعضاء الحيوية.

والجدير بالذكر أن الباحثين في مرض التنكس البقعي في العين، مازالو يتساءلون عن سبب تراكم بروتين الإشارة VGEF في مناطق التنكس، حيث تبقى تفسيرات العلماء بخصوص تواجده في هذه المنطقة مجرد افتراضات لم يتم تأكيدها.

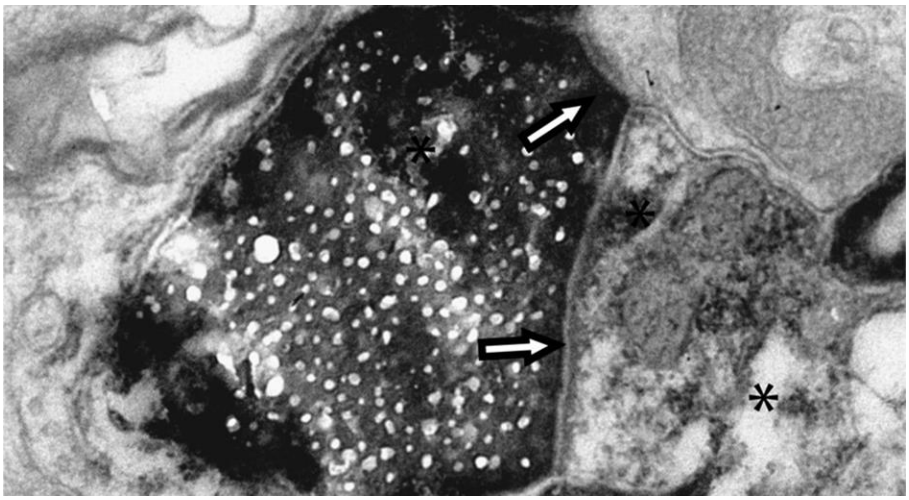
وكل هذه النتائج العلمية تأكد فرضية ان المدخلات الحسية تصل أولا الى القلب ومنه الى الدماغ، وأن نقل المعلومات يتم عن طريق البروتينات وليس كهرومغناطيسيا، لتخزن بعد معالجتها وتنفيذها من الدماغ في السائل النخاعي الذي هو مركز الذاكرة.

وما قدمته نظرية هيمنة القلب الناشئة يتكامل بشكل دقيق مع ما طرحته **"نظرية الشظايا الذاكرية**Fragment Theory والتي ترى أن الذكريات ليست مسجلة كأحداث متكاملة ومتتابعة، بل يتم تخزينها كقطع أو شظايا من المعلومات، وعندما نحاول استرجاع الذكريات، نقوم بتجميع هذه القطع وترتيبها لإعادة بناء التجربة الأصلية، وقدم هذه النظرية **فريدريك بارتليت** (Frederic Bartlett)، في كتابه Remembering: Study in Experimental and Social A Psychology"، وهو عالم نفس بريطاني معروف بأبحاثه في مجال الذاكرة، واعتمد في نظريته على تجاربه التي توصل من خلالها الى أن الذاكرة ليست تسجيلا دقيقا للأحداث بل عملية ديناميكية تتضمن تجميع وإعادة بناء مستمرة.

وتم تطوير نظرية **الشظايا الذاكرية** الأصلية لتشمل فهما أعمق لآليات إعادة بناء الذاكرة والتأثيرات البيولوجية والعصبية التي تساهم في هذه العملية، بالاستفادة من تقنيات تصوير الدماغ مثل التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي fMRI

وتدعم نظرية هيمنة القلب الناشئة للباحثة هذا الطرح حيث أن تقسيمات البيبتيد اميلويد الناقل للمدخلات الحسية وتفاعل القلب معها يتم تخزينه في السائل النخاعي بعد قرائته من طرف الدماغ، ومن ثم استدعائها عند الحاجة عن طريق التجميع واعادة البناء، وقد تتم عملية الاسترجاع بشكل جزئي أو على مراحل، وكلما تكررت المعلومة وتم ربطها ببعضها زاد احتمال استرجاعها بسهولة.

وتجدر الاشارة الى أن حقيقة النقل البروتيني في الدماغ بدأت تتكشف للباحثين، اذ توصل فريق بحث لوجود مئات البروتينات التي تتحرك باستمرار في جميع أنحاء الدماغ السليم في أكياس صغيرة مغلقة بأغشية، ما يكشف عن شكل جديد من التواصل بين خلايا الدماغ.



شكل (05): يوضح مئات البروتينات الموسومة بالبيوتين تتحرك باستمرار في جميع أنحاء الدماغ السليم في أكياس صغيرة مغلقة بأغشية

(المصدر: Scripps Research, 2022)

وهذا التفسير تأكده أيضا المظاهر المرضية للمصابين بالالزهايمر، اذ يعانون من تنكس في منطقة التشابك العصبي والتي وجد الببتيد اميلويد متراكما فيها، ولكونه حاملا لأوامر القلب، فإن عدم وصوله للمناطق الحسية التنفيذية في الدماغ هو ما أظهر التدهور في القدرات العقلية وعدم القدرة على تذكر الأحداث الجديدة عند المصابين بالالزهايمر، فيما يحتفظ المصابين بالالزهايمر بالقدرة على استرجاع الذكريات القديمة، ما يعني أن التنكس العصبي هو الذي منع إتمام عملية وصول المدخلات الحسية وتفاعل القلب معها للمراكز التنفيذية في الدماغ، ما تسبب في تدهور القدرة على الفهم والادراك والتذكر وليس الببتيد اميلويد.

كما كشفت الدراسات العلمية أن بروتين بيتا أميلويد، الذي اعتقد الباحثون انه المتسبب في الاصابة بالألزهايمر، تم العثور عليه في الأنسجة الطرفية في الأجهزة الحيوية الأخرى كالكبد والكلى والرئتين، والجلد، منها دراسة نشرت في مجلة "Cell" أظهرت أن بروتين بيتا أميلويد رصد في الكبد وأعضاء أخرى كما أكدت دراسة أخرى نشرت في "Journal of Clinical Investigation" وجدت أن مستويات بروتين بيتا أميلويد كانت مرتفعة في الكبد والكلى، مما جعل الباحثين يرجحون أن هذه الأعضاء يمكن أن تنتج البروتين أو تعمل كمخزن له.

كما وجد أن تراكم بيتا أميلويد في الأنسجة عامل مشترك في العديد من المشاكل الصحية، بما في ذلك السرطانات، والزرق، وصدمات الدماغ، وتسمم الحمل، وغالبا أثناء تجلط الدم. (Glenner& Wong, 1984)(Inyushin et al, 2017)

وتجدر الإشارة الى انه سبق أن تم إثبات أن الصفائح الدموية هي المصدر الرئيسي لـAβ بروتين في الدم. (Chen at el, 1995)

كما أن إحدى الوظائف المقترحة لببتيد بيتا أميلويد هي العمل كعامل مضاد للميكروبات في الجهاز المناعي الفطري . (Soscia at el,2010)(Kumar at el, 2016)

وأظهرت دراسة Kucheryavykh وآخرون(2017) أنه يمكن اكتشاف ببتيد بيتا أميلويد عن طريق المناعة الكيميائية في الأوعية الدموية وحولها في الدماغ بعد الخثار التجريبي وأن هذا الببتيد يتم إطلاقه في الحالات غير المرضية من الصفائح الدموية حيث وجد في الصفائح الدموية، وقد أظهر فريق البحث أنه أثناء تكوين الجلطة، تزداد كثافة الصفائح الدموية في تجويف الوعاء الخثاري بشكل كبير (أكثر من 300–500 ضعف)، مما يسمح برصد كميات كبيرة من ببتيد بيتا أميلويد (مباشرة أو مشقوقة من APP المنطلق) في موقع تكوين الجلطة، كما أظهرت الدراسة أن التخثر ينتج إطلاقا هائلا لـ Aβ من الأوعية الدموية الخثارية أثناء التخثر الضوئي التجريبي في الدماغ أو في الجلد. (Kucheryavykh at el, 2017)

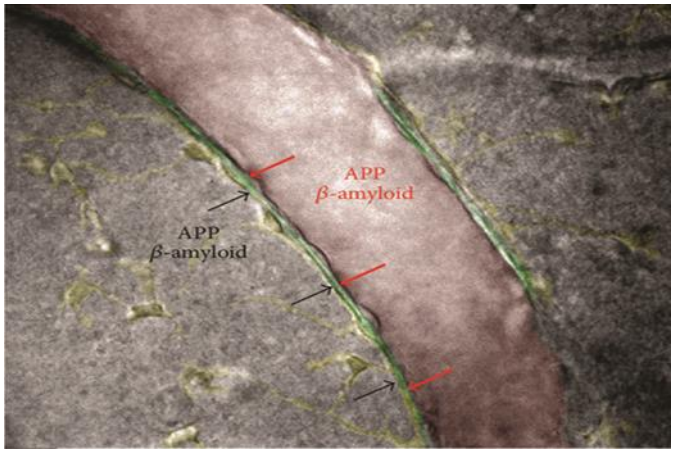
ومن هنا يظهر لنا التخبط الحاصل لدى الباحثين، وحالة اللبس وعدم الفهم التي تغلف مصدر هذا البروتين ودوره في الجسم وفي الدماغ بشكل خاص، فمن جهة يأكدون ان بروتين بيتا أميلويد من أصل مناعي، ومن جهة أخرى يعتقدون أن مصدره هو الصفائح الدموية وليس الخلايا المناعية، وفي الاخير يستنتجون أنه مسبب للتنكس العصبي رغم رصد وجوده في الحالات الغير مرضية وتخزينه بكميات كبيرة في السائل النخاعي لدى جميع البشر، وببساطة وموضوعية كلما تقدم الانسان في السن كلما زاد مخزون الذاكرة لديه وهذا الامر يشرح لما يزيد هذا البروتين عند كبار السن.

وما زاد اللبس في المجتمع العلمي الدراسات الطبية المتعددة القديمة والحديثة، والتي أكدت أن لويحات بيتا أميلويد تم اكتشافها في دماغ غير المصابين بالالزهايمر في غضون ساعات من إصابات الدماغ(TBI) . (Roberts at el, 1991)(Ikonomovic at el, 2004)

وحسب Kucheryavykh(2018) فإنه بات معروفا أن رواسب بيتا أميلويد (Aβ) توجد في أنسجة مختلفة لكل من مرضى الزهايمر (AD) والأفراد الأصحاء، لكن تظل هناك أسئلة حول الدور الفسيولوجي لهذه الرواسب، وأصل ببتيد بيتا أميلويد، وآليات توطينه في الأنسجة.

كما تم في دراسة Inyushin (2017) رصد وتصوير حركة البروتين بيتا أميلويد داخل وخارج الاوعية الدموية(أنظر الشكل: 06)، ما يدعم صحة ما ذهبت إليه نظرية الباحثة من أن آلية نقله تتم عن طريق إختراقه للأغشية الداخلية للشريان السباتي الأيمن والأيسر المرتبطة بالأغشية الخارجية للدماغ(في حال كان متوجها الى الدماغ) أو الأوعية الدموية في حال كان متوجها للجلد أو الى أحد الأعضاء الحيوية الداخلية.

وكل هذا الأدلة تأكد صحة توجه النظرية المقدمة، القائلة بأن بيتا اميلويد هو ناقل لأوامر القلب الى الدماغ والى باقي الاعضاء الحيوية.



شكل (06): يظهر حركة بروتين بيتا إميلويد بين تجاويف الأوعية الدموية (باللون الأحمر)، والمساحة المحيطة بالأوعية الدموية مع الصفيحة القاعدية (باللون الأخضر)

مصدر الصورة: دراسة Inyushin (2017)

وأظهرت دراسة Yuyama (2015) أن الحقن الطرفي لبروتين بيتا أميلويد في الفئران المعدلة وراثيا تسبب في تراكم البروتين في الدماغ، ما يجعلنا نرشح الأوليغومرات(oligomers) ببتيد بيتا إميلويد القابلة للذوبام ناقلا مثاليا للأدوية التي تستهدف علاج أمراض الدماغ وحلا مثاليا لمشكل حاجز دم/دماغ.

أما السبب الحقيقي للتنكس العصبي، فمن خلال البحث في الدراسات العلمية تبين لنا أن استمرار المصاب لسنوات طويلة على نمط غذائي غير صحي يميل الى تناول السكريات، أو النشويات التي تتحول الى سكريات ثم الى دهون ثلاثية وتتخزن في الكبد، يؤدي الى تعطيل عمل الكبد وتسببه في تشحمها أو التهابها أو الاصابة بالسكري، كما يؤدي الى تضرر في الامعاء ما يتسبب في إعاقة انتاج الأملاح الصفراوية، والتي يؤدي عدم توفرها الى اعاقة امتصاص فيتامين دال في الجسم والذي يعتبر ضروريا جدا لصحة الكبد والعقل في آن واحد، ما يضاعف من الضرر على الكبد

والاستمرار على هذا النظام غير الصحي يؤدي الى إعاقة عمل الكبد الحيوي الوظيفي والذي أكدت الدراسات العلمية مساهمته الفعالة في منع التنكس العصبي في الدماغ، والدراسات في ذلك كثيرة، من بينها دراسة Butterworth(2013) التي تظهر أن الأمراض الكبدية المزمنة تزيد من خطر الإصابة بأمراض الدماغ التنكسية مثل مرض ألزهايمر.

كما أن الكبد يعمل على إزالة السموم من الدم، بما في ذلك تلك التي يمكن أن تضر الجهاز العصبي المركزي وتؤدي الى تراكم السموم، والتي بدورها ترفع من خطر التلف والتنكس العصبي.

ومن بين وظائف الكبد الرئيسية المساهمة في تنظيم مستويات الجلوكوز والأحماض الأمينية في الدم، وهي أساسية لتغذية الدماغ، ويعتبر الجلوكوز المصدر الرئيسي للطاقة للدماغ، وأي اضطراب في توازن الجلوكوز يؤثر سلبا على وظائف الدماغ وسلامته العضوية.

كما وجدت دراسة أن اضطرابات التمثيل الغذائي المرتبطة بأمراض الكبد تؤدي إلى ضعف الإدراك ومشاكل في الذاكرة.(Sanyal at el, 2008)

والجدير بالذكر أن الكبد لديه القدرة على انتاج العديد من العوامل الحيوية، بما في ذلك الألبومين والجلوتاثيون، التي تساعد في حماية الدماغ من أضرار الأكسدة والتهاب الأعصاب.

وأظهرت دراسة أخرى أن مستويات الجلوتاثيون في الكبد ترتبط بشكل مباشر بصحة الدماغ ووظائفه(Aoyama et al, 2008)

كما يساهم الكبد في توازن الأحماض الدهنية والدهون الثلاثية، التي تعد أساسية لصحة الخلايا العصبية والأغشية الخلوية في الدماغ، حيث أكدت دراسة Bazinet & Laye (2014) أن الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة التي ينتجها الكبد تلعب دورا حيويا في وظائف الدماغ وتمنع التنكس العصبي.

وعلاج او التخفيف من تطور مرض الألزهايمر يبدأ بتطهير الكبد من الدهون والالتهابات وعلاج النسيج المتندب الذي يسبب تراجع قدرتها على التخلص من السموم، ويمكن حسب المختصين التخلص من نصف دهون الكبد في فترة قصيرة عن طريق اتباع حمية منخفضة الكربوهيدرات والتقليل من تناول الفاكهة لاحتوائها على نسبة عالية من الفركتوز باستثناء التوتيات، وتفادي جميع انواع السكريات بما فيها عسل النحل، والتوقف التام عن تناول الأطعمة الغنية بالكايبوهيدرات مثل الخبز الابيض والمعجنات التي تتحول الى سكريات، مع كثرة الصيام والاكثار من الأطعمة المحتوية على الكولين والاوميغا 3 والتوكوترينول الفعال جدا لعلاج الالتهابات وتثبيط التليف(و هو أحد أقسام فيتامين E) والابتعاد على الاغذية الغنية بالاوميغا 6 كالزيوت النباتية.

وتعتبر المكملات الغذائية البروبايوتيك ضرورية لصحة الكبد، والتي نسعى من خلال مشروع براءة اختراع –مؤسسة ناشئة الى تطوير تركيبة من البروبايوتيك والفيتامينات والمكملات الغذائية مثبتة الفاعلية تهدف للتخلص من دهون الكبد واصلاح انسجته وتطهيره وزيادة فاعليته مما ينعكس على صحة الدماغ.

وما عطل حل مشكل الألزهايمر هو بقاء الباحثين على اعتقادهم بأن سبب التنكس هو بيتا إميلويد رغم الكم الهائل من الدلائل العلمية التي تأكد غير ذلك، ومحاولتهم الربط بين هذا

البروتين وبين مشاكل الكبد المرصودة لدى المصابين بالزهايمر عطل حركة الانتقال من التشخيص الى العلاج الفعال.

2-2- عمل القلب والدماغ في مرحلة الطفولة الاولى

في سنوات العمر الأولى، يكون الدماغ خالي من أي أفكار أو بيانات كما أنه عاجز على توليدها بمعزل عن القلب، اذ يضطلع القلب بهذه المهمة، ويرسل بياناته ليقوم الدماغ بتنفيذها وتخزينها في الحصين ثم الى السائل النخاع الشوكي، ليتمكن الدماغ من التصرف بموجبها حتى دون العودة للقلب في المواقف المشابهة.

2-3- مركز الذاكرة

حسب الابحاث العلمية فإن مركز الذاكرة الرئيسي في الدماغ يقع في منطقة الحصين (Hippocampus)، التي تقع ضمن الفص الصدغي الإنسي للدماغ، ويعرف الحصين بكونه مركزا حاسما لتخزين الذكريات المكانية والوقائعية، حيث أشارت العديد من الدراسات إلى أن الحصين يعمل بالتوازي مع مناطق أخرى مثل القشرة المخية الأمامية (Prefrontal Cortex) لدعم وظائف الذاكرة المتقدمة.

كما تشير أبحاث التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي (fMRI) إلى أن نشاط الحصين يزداد بشكل ملحوظ عند تكوين الذكريات واسترجاعها، وأظهرت دراسة نشرت في مجلة Neuroscienceأن زيادة النشاط في الحصين أثناء تخزين المعلومات ترتبط بتعزيز القدرة على استرجاعها لاحقا.(Preston & Eichenbaum, 2013)

كما أظهرت الدراسات التي أجريت على المرضى الذين يعانون من تلف في الحصين، مثل مرضى متلازمة كورساكوف أو مرض الزهايمر، أن تدهور الحصين يرتبط بفقدان القدرة على تشكيل ذكريات جديدة، مما يرجح لدينا أن هذه المنطقة هي مركز لتجميع بروتين الذاكرة ببتيد إميلويد بمختلف تقسيماته ثم تخزينه في السائل النخاعي، واستدعائه عند بدء عملية تذكر الاحداث.

وفي دراسات مختبرية على الحيوانات، تم استخدام طرق إحداث إصابات محددة في الحصين لدى القوارض لمراقبة التأثيرات على الذاكرة، وأظهرت النتائج فقدان الحيوانات للقدرة على التنقل وتذكر المسارات المعقدة، مما يعكس أهمية الحصين في الذاكرة المكانية.(Moser et al, 2017)

ويعتقد الباحثون ان السائل النخاعي(Cerebrospinal Fluid) يساهم في إزالة النفايات الخلوية المتراكمة حول الحصين أثناء النوم، مما يحميه من تراكم بروتينات ضارة مثل بيتا أميلويد وتاو، المرتبطة بتدهور الذاكرة وظهور أمراض عصبية، حيث أشارت دراسة أجرتها جامعة بوسطن، ونشرت في مجلة ,Science إلى أن ضخ السائل النخاعي خلال النوم يساعد على تنظيف الدماغ من البروتينات المتراكمة، مما يدعم صحة الحصين ويعزز وظائف الذاكرة. (Xie et al, 2013)

وتعرف هذه العملية بالتصريف الجليمفاتي (Glymphatic Clearance) وتعد أحد الآليات التي تربط صحة الدماغ بالسائل النخاعي حسب ترجيح الباحثين في الدراسة.

2-4- علاقة الحصين بالسائل النخاعي وحركة الببتيد اميلويد وتقسيماته

أظهرت دراسات التصوير المغناطيسي المتكرر، باستخدام تقنيات حديثة مثل DTI وfMRI، كيفية تدفق السائل النخاعي في الدماغ وتحديد مساراته حول الحصين، وتوصلت دراسة حديثة أن تصريف السائل النخاعي بانتظام يقلل من تراكم البيتا أميلويد في الحصين.

(Iliff et al, 2012).

وفي دراسة اخرى تم فيها استخدام التحليل الحيوي للسائل النخاعي، وجد أن توازن بعض البروتينات والعناصر الغذائية في السائل النخاعي مرتبط بصحة الحصين، حيث لوحظ انخفاض في مستويات بروتينات معينة في السائل النخاعي لدى مرضى الزهايمر، ما يشير إلى أن تغيرات السائل النخاعي قد تؤثر على صحة الذاكرة والحصين.

(Blennow et al, 2015)

2-5- التشابه بين التوحد والالزهايمر

على الرغم من أن التوحد غالبا ما يظهر في مرحلة الطفولة، بينما يظهر الزهايمر في مراحل متقدمة من العمر، إلا أن الكثير من الدراسات تشير إلى أن هناك تشابها في نمط التدهور

العقلي التدريجي في كلا المرضين. وقد أشار Kim et al (2021) إلى أن الأفراد المصابين بالتوحد يظهرون علامات تدهور معرفي مشابهة لبعض خصائص الزهايمر.

ويظهر مشكل التذكر لدى مرضى الألزهايمر كأحد أبرز مظاهر المرض السريرية، حيث يتمكن المصاب من استرجاع ذكرياته القديمة فيما يعجز عن إدراك أو تسجيل أي جديد بسبب الانحسار في منطقة المشابك العصبية الذي تعذر معه وصول بروتين نقل البيانات من القلب الى مراكز المعالجة الدماغية والتخزين في الذاكرة.

ويبدوا التشابه واضحا بين أعراض التوحد والزهايمر، ففي حالة التوحد الذي تتنبأ النظرية أن سببه يعود لفشل تصنيع بروتين الإيميلويد بيتا بسبب غياب أنزيم الهيليكايز الذي يعمل على فك سلاسل ارتباط الدنا، ما يفقد المصاب بالتوحد القدرة على تخزين المعلومات في الذاكرة المتوسطة والبعيدة المدى، فيما يستطيع المصاب تخزين المعلومات القريبة في الحصين والتي تحتاج الى تثبيتها بشكل متواصل، وفي حال الانقطاع عن التكرار يفقد المصاب بالتوحد اغلب هذه المعلومات.

وأظهرت الأبحاث الحديثة صعوبات كبيرة في معالجة الذاكرة لدى الأفراد المصابين باضطراب طيف التوحد(ASD) ، وكشفت دراسات من جامعة ستانفورد أن الأطفال المصابين بالتوحد يعانون من نقص واسع في وظائف الذاكرة يمتد إلى صعوبة في أداء المهام غير الاجتماعية، وربطت الدراسة بين مشاكل الذاكرة والاختلال في الاتصال العصبي داخل الحصين عند المصابين بالتوحد، حيث يظهر لدى المصابين انخفاض في المرونة التشابكية، مما يعيق حسبهم قدرتهم على تكوين الذكريات الترابطية الاجتماعية وغير الاجتماعية والاحتفاظ بها.

علاوة على ذلك، يظهر تحليل الأنسجة الجزيئية للحصين لدى الأطفال المصابين بالتوحد تغيرات في التعبير الجيني والبروتينات المرتبطة بوظائف التشابك العصبي وإشارات الجهاز المناعي والنمو العصبي، ويرجع الباحثون هذه التغيرات الجزيئية إلى أن صعوبات الذاكرة لدى المصابين بالتوحد قد تنجم عن اضطرابات معقدة في إشارات التشابك العصبي واستجابات الجهاز المناعي داخل الحصين، مما يؤثر على كل من الذاكرة متوسطة وبعيدة المدى . (Digitale, 2023)

أما في حالة الألزهايمر فالبروتين تمت صناعته بنجاح لكن فشلت عملية وصوله بسبب التنكس العصبي في منطقة المشابك في الدماغ.

لهذا نلاحظ أن كل من المصابين بالتوحد والزهايمر يعانون من:

- **الاختلالات المعرفية والذاكرة**: يعاني كل من الأفراد المصابين بالتوحد والزهايمر من اختلالات معرفية، ولكنها تختلف في طبيعتها. الأفراد المصابون بالتوحد يظهرون ضعفا في الوظائف التنفيذية مثل التنظيم والانتباه، بينما الزهايمر يتميز بتدهور في الذاكرة قصيرة المدى والذاكرة العاملة. وقد أشارت دراسة إلى أن ضعف الذاكرة والوظائف التنفيذية يظهر في كلا الاضطرابين لكن بآليات مختلفة.(Lopez et al, 2020)
- **صعوبات التواصل الاجتماعي** :يعتبر التفاعل الاجتماعي والتواصل من أبرز التحديات في التوحد، حيث يجد المصابون صعوبة في فهم مشاعر الآخرين والتعبير عن مشاعرهم. بالمثل، مرضى الزهايمر، مع تقدم المرض، يظهرون أيضا صعوبة في التواصل والتفاعل الاجتماعي بسبب التدهور التدريجي في وظائف الدماغ. أظهرت دراسة قام بها Philip et al. (2019) أن كليهما يعاني من صعوبات في فهم الإشارات الاجتماعية، رغم أن الأسباب العصبية تختلف.
- **التهابات الجهاز العصبي المركزي** :أظهرت الأبحاث أن هناك تفاعلا بين الالتهابات العصبية في الدماغ وبين ظهور أعراض كل من التوحد والزهايمر. يعتقد أن الالتهابات المزمنة تلعب دورا في تطور كلا المرضين، وأشارت دراسة أجرتها Krstic و Paranathala (2012)إلى أن كلا المرضين يظهران علامات التهابات عصبية في خلايا الدماغ، وهو ما قد يساهم في التدهور المعرفي لدى المصابين.
- **التدهور التدريجي في القدرات العقلية** :على الرغم من أن التوحد غالبا ما يظهر في مرحلة الطفولة، بينما يظهر الزهايمر في مراحل متقدمة من الحياة، إلا أن الدراسات تشير إلى أن هناك تشابها في نمط التدهور العقلي التدريجي في كلا المرضين، وأشارت دراسة Kim وفريقه (2021)إلى أن الأفراد المصابين بالتوحد يظهرون علامات تدهور معرفي مشابهة لبعض خصائص الزهايمر.

بالإضافة إلى ظهور أعراض الأفازيا وعدم القدرة على معالجة المعلومات الحسية (agnosie)، والارتباك والقلق ومشاكل سلوكية ونفسية.

وتدعم هذه الادلة العلمية وجود أوجه تشابه بين اضطراب طيف التوحد ومرض الزهايمر، والعامل المشترك بينهما هو عدم وصول بروتين بيتا اميلويد لمنطقة المعالجة الدماغية، ما يظهر كل هذا التشابه على الرغم من اختلاف أسباب وطبيعة كل اضطراب.

وفي دراسة حالة تعاني من تصلب جانبي ضموري (ALS) ، والتي تتميز بترسب كثيف للبيتا أميلويد في الأوعية الدماغية الصغيرة والمتوسطة وفي اللويحات المحيطة بالأوعية، مع بقاء القدرات الإدراكية للمريض سليمة حتى الوفاة، وللمقارنة، تم تحليل أدمغة مرضى ألزهايمر، باركنسون، داء الأجسام لوي، بيك، PSP وMSA، إضافة إلى الشيخوخة الطبيعية، عبر تقييم شبه كمي لتراكم الأميلويد، أظهرت النتائج أن ترسب الأميلويد الدماغي كان شائعا في ألزهايمر، DLBD، PSP وباركنسون، بينما غاب في معظم حالات ALS وMSA، وخلص الباحثون إلى أن وجود ترسب أميلويد واسع لا يؤدي بالضرورة إلى تدهور القدرات العقلية والخرف.

(Lu & de la Monte, 1999)

2-6- العلاقة التبادلية بين القلب والدماغ

في كتاب "جزيئات العاطفة" ذكرت الكاتبة د. كاندس بيرت (1997) أن كل خلية في الجسم والمخ يتبادلون الرسائل بواسطة أحماض أمينية قصيرة السلسلة كان يعتقد سابقا أنها في الدماغ فقط لكن أثبتت وجودها في أعضاء أخرى مثل القلب والأعضاء الحيوية، وأن الذاكرة لا تخزن فقط في الدماغ وإنما في خلايا أعضائنا الداخلية وعلى أسطح جلودنا.

واحتمال أن تكون أعضائنا الداخلية مخزنا للذاكرة احتمال وارد جدا، غير أن الأمر بالتخزين يصدر من القلب على شكل بروتين نقل البيانات القلبية الى الأعضاء الحيوية بيتا إميلويد، فإن غاب هذا البروتين أو تعذر وصوله لأي سبب توقفت عملية تسجيل البيانات في الذاكرة.

وتتنبأ نظرية هيمنة القلب الناشئة ان أي عضو في الجسم يمكن أن يكون مخزنا للذاكرة إذا ما وصلته أوامر من القلب عبر بروتين نقل المعلومات وتخزينها البيتا إميلويد.

2-7- آلية عمل الجهاز العصبي القلبي الجوهري

تقوم نظرية الهيمنة القلبية بتفسير آلية عمل الجهاز العصبي للقلب وعلاقته بالدماغ على مبدأ أن الجهاز العصبي القلبي هو مركز العقل والمسير للجسد وأن المدخلات الحسية تصل مباشرة له ليعالجها ويقرر كيفية التفاعل معها، قبل ارسالها الى الدماغ.

وتصل البيانات الحسية الى المعالجة القلبية عن طريق بروتينات الإشارة التي ترسلها الحواس عبر الخلايا العصبية(العصبونات)، وتنتقل هذه البروتينات بجهد العمل الى القلب عبر العقدة الجيبية الأذينية، ثم تمر عبر نظام التوصيل Franzoso وآخرون(2016) الى مراكز الادراك الحسي وعند عضلة البطين الأيسر أين تتمركز ما يسمى بالخلايا العضلية للقلب، حيث رصد الباحثون تفاعلا مباشرا للعمليات الودية مع هذه الخلايا Ieda (2004)

أما مركز العقل فنرجح أن يقع عند عضلة البطين الأيمن، ويعرف هذا الممر بالجهاز العصبي القلبي الداخلي حيث توجد شبكة من الألياف العصبية المتصلة ببعضها.

تتم معالجة المدخلات الحسية (السمعية، البصرية والشعورية) في مراكز الادراك الحسي في الجزء الأيسر من العضلة القلبية، ويمكن لهذا التنبؤ أن يفضي لعلاج فقدان السمع والبصر الوظيفي عن طريق تطوير البحث في مجال جراحة القلب وتحديد مراكز كل حاسة بدقة على ضوء ما جاءت به هذه النظرية.

دراسة حالة لطفلة بعمر ال 10 سنوات فقدت Schowengerdt Jr وقد سبق وقدم (1993) البصر بعد ان أجرت عملية نقل قلب ناجحة، مؤكدا أن سبب الخسارة البصرية بعد عملية الزرع غير مفهومة بشكل سيء، واكتفى بالاستنتاج أن فقدان البصر الدائم على الرغم من ندرته يجب اعتباره تتمة عصبية متأخرة محتملة بعد عملية زرع القلب عند الأطفال.

والسبب المنطقي لفقدان الطفلة بصرها هو خطأ جراحي مس منطقة الادراك البصري في القلب أو أن المتبرع بالقلب كان كان يعاني من إعاقة بصرية وظيفية.

وتعتبر متلازمة كوجان والتي هي مرض التهابي مزمن ونادر ومجهول السبب والذي يصيب العين والأذن الداخلية لدى الشباب، من الأدلة المهمة على مدى مصداقية التفسيرات المقدمة،

حيث اكتشف الأطباء أنها تترافق مع التهاب الأوعية الدموية الكبير وانسداد الشريان التاجي الأيسر. (Weyn, 2009)

والذي نفترض أنه يغذي مناطق الإدراك السمعي والبصري بالقلب، وأي خلل فيه سيؤدي الى تأثر مناطق الحواس في القلب.

ويتم الفهم والتفكير وحل المشكلات ونية القول أو الفعل في الجزء الأيمن من الجهاز العصبي القلبي.

فالذكاء والتفكير والفهم والادراك السمعي والبصري والشعور والتركيز والانتباه وتحليل المدخلات الحسية واتخاذ القرار الأول بشأن كل ما هو جديد واصدار أوامر بتصفية ضوضاء الخلفية كل هذا من عمل القلب دون منازع.

تجتمع كل البيانات الحسية والتفاعلية الصادرة من القلب على شكل مواد كيميائية عصبية في العقدة الأذينية البطينية حيث تتمركز خلايا البلاعم المقيمة في القلب، وتنقل كهربائيا الى خلايا البلاعم المقيمة بما فيها أوامر تصفية ضوضاء الخلفية التي تتم عند صناعة بروتين بيتا اميلويد الناقل للبيانات القلبية الى الدماغ.

2-8- صناعة بروتين البيتا إميلويد

تقوم الخلايا المناعية البلعمية الكبيرة المقيمة في القلب بتتبع البيانات الصادرة من القلب وحفظها في حمضها النووي، لتتم عمليتا النسخ والترجمة، لينتج عن هذه العملية البروتين الخاص بنقل المعلومات الحسية التي عالجها القلب وتفاعل معها وأصدر قرارات بشأنها الى مراكز التنفيذ والتخزين في الدماغ.

2-8-1- انتقال البروتين الى الدماغ

على صعيد ما جاءت به النظرية الناشئة للباحثة، والتي اقترحت ان يكون الشريانين السباتي الأيمن والأيسر هما الطريق الذي يتخذه بروتين بيتا اميلويد الناقل للمدخلات الحسية وتفاعل القلب معها من القلب للوصول لمنطقة التشابك العصبي في الدماغ، وأن غياب أنزيم فك الارتباط أدى الى خروج جزيئ من الحمض النووي دون نجاح عملية فك سلاسل الارتباط

واختراقه للبطانة الداخلية للشريان السباتي متجها للدماغ هو السبب في الالتهاب المزمن في الطبقى الوسطى للشريان السباتي والذي أدى الى زيادة سمكه.

وما يدعم هذا الطرح الاكتشافات التي توصل اليها باحثون في علم الاعصاب والتي اكدوا على وجود مستقبلات بيتا اميلويد **(Aβ)**على طول الطبقة الوسطى(الغلالة المتوسطة) للشريان السباتي الايمن والايسر. (Sagare et al, 2021)

وتشير الأبحاث إلى أن هذه المستقبلات قد تلعب دورا في نقل بيتا أميلويد من الدم إلى جدار الشريان.(Nation et al, 2019)

وحسب Zlokovic (2020) فإن هذه النتائج تعزز فرضية "العبور الوعائي العصبي" (Neurovascular Cross-Talk)، التي تقترح أن خلل الحاجز الدموي الدماغي ووظيفة الشرايين السباتية قد يكونان عاملين مشتركين في وصول بروتين بيتا اميلويد الى الدماغ وتسببه في مرض ألزهايمرحسب الاعتقاد السائد حاليا . (Tarasoff-Conway et al, 2018)

ومع كل هذه الاكتشافات تبقى هناك أسئلة حول الآلية الجزيئية الدقيقة التي من خلالها تتفاعل مستقبلات بيتا أميلويد مع خلايا العضلات الملساء الوعائية، وما إذا كان هذا التفاعل يختلف بين الأفراد الأصحاء والمرضى. (Montagne et al, 2020)

ورصد العلماء تفاعل بيتا–أميلويد مع مستقبلات معينة على سطح الخلايا المبطنة للأوعية الدموية، وعلى رأسها LRP1 (Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1)، حيث يساهم في نقل بيتا–أميلويد من الدم إلى الدماغ عبر الخلايا البطانية للأوعية الدموية، ويتم بعدها انتقاله عبر النقل الخلوي إلى الجهة الأخرى من الحاجز الدموي الدماغي، ليصل إلى الأنسجة العصبية.

وفي دراسة نشرها Storck وزملاؤه(2016) ، تبين أن LRP1 ضروري لنقل بروتين بيتا–أميلويد عبر الحاجز الدموي الدماغي، حيث أظهر الباحثون أن تثبيط هذه المستقبلات يحد من انتقال بيتا–أميلويد إلى الدماغ. (Storck et al, 2016)

وبهذا تتجه أفكارنا الإيجابية للشريان السباتي الأيمن لتسجل في الجزء الأيسر من الدماغ، فيما تتجه الأفكار والقرارات السلبية للشريان السباتي الأيسر، كما أكدت بعض الدراسات على أن هناك نوعين من خلايا البلاعم المقيمة في القلب: بلاعم السالبة وأخرى الموجبة.

وهذا يجعلنا نفترض أن أفكارنا ومشاعرنا السلبية تصدر معها شحنات سالبة لتحملها خلايا البلاعم المناعية في حمضها النووي فتؤثر على نظامنا المناعي ككل وعلى أنسجة أجسادنا، ويبدوا ان انقسام البلاعم الى بلاعم سالبة وأخرى موجبة يجعل كل شحنة صادرة من القلب تنجذب الى الشحنة التي تخالفها، وكذلك تختلف وجهة البروتين حسب شحنته، فالقرارات والأفكار السلبية تتجه الى الوريد الوداجي الأيسر، أما الموجبة فتتجه الى الوريد الوداجي الأيمن.

وهذا التفسير يدعمه قول الله تعالى: ﴿وَكل إِنسَانٍ أَلْزَمْنَاه طَائِرَه فِي عنقِهِ ۖ وَنخْرِج لَه يَوْمَ الْقِيَامَةِ كِتَابا يَلْقَاه مَنْشورا * اقْرَأْ كِتَابَكَ كَفَى بِنَفْسِكَ الْيَوْمَ عَلَيْكَ حَسِيبا﴾ (الإسراء: 13–14)

قال الإمام الطبري في تفسير هذه الآيات :" ألزمنا كل إنسان عمله الذي عمله من خير أو شر في الدنيا في عنقه، لا يفارقه حتى يجزى به يوم القيامة.

و"الطائر" هنا بمعنى ما تطاير من عمله من خير وشر. (تفسير الطبري، جامع البيان)

وهذا التفسير دقيق جدا، اذا أن تطاير العمل يعود لقوة وشدة تيار الدم الصادر من القلب نحو الدماغ ، والذي يمر عبر الشريانين السباتيين الايمن والايسر.

كما أن نقل خلايا البلاعم المناعية لما يصدر من القلب من افكار ونوايا ومشاعر يفسر لنا لما الحالة النفسية والإيمانية تؤثر على صحتنا بالسلب أو بالإيجاب، كما بات واضحا أن الأمراض النفسية القلبية هي أكبر مسبب للأمراض الجسدية أو زيادة حدتها في أغلب الحالات، وهذا يتفق مع حديث رسول الله ﷺ حين قال:

«ألا وإن في الجسد مضغة إذا صلحت صلح الجسد كله، وإذا فسدت فسد الجسد كله، ألا وهي القلب». (البخاري، 2002، 22؛ مسلم، 1991، 793)

وقد فسر علماء الدين هذا الحديث على مستويين:

- **روحي–إيماني:** بمعنى صلاح القلب بالنية والتقوى يؤدي الى صلاح عمل الانسان.

اذ اوضح الإمام النووي في شرح صحيح مسلم: أن صلاح القلب يكون بالإيمان، والتقوى، وتنقية النية، فإذا صلح القلب صلحت سائر الأعمال، لأن الأعمال مرتبطة به من حيث القبول والرد. (النووي، 1972، 44)

- **عضوي–وظيفي:** القلب عضو مركزي حسب ما جاء في كتاب الله، وإذا صلح سَلِم الجسد من العلل، وإذا فسد ظهرت الأمراض في باقي الجسد.

وهذا التفسير يأكده ابن القيم الجوزية (ت 751هـ) في إغاثة اللهفان، اذ ذكر أن القلب هو أصل حياة البدن وعلته، وأن فساد القلب يظهر أثره على باقي الأعضاء، وهذا يشمل فسادا حسيا (عضويا) إلى جانب الفساد المعنوي.

(ابن القيم، 1996، ج1، 60)

كما نقل المناوي في فيض القدير أن المراد بصلاح الجسد يشمل أيضا السلامة من الأمراض الظاهرة؛ لأن القلب هو المضخة الرئيسة للدم، فإذا أصيب بعلة فسدت بقية الأعضاء وتبعتها الأمراض. (المناوي، 1994، ج5، 403)

2-8-2- تخزين بروتين اميلويد بيتا في السائل النخاعي

بعد قراءتها من طرف الدماغ، تنتقل جزيئات Aβ إلى السائل النخاعي باعتباره مركزا للذاكرة ، حيث تخزن فيه الأشكال الذائبة قصيرة السلسلة مثل:$A\beta_{40}$ و$A\beta_{42}$ ، ليتم استدعائها عن طريق التجميع في منطقة الحصين عند الحاجة اليها.

2-9- مواقع الإدراك الحسي في القلب

سبب بقاء العلماء على اعتقادهم أن العقل في الدماغ هو ظنهم أنه المسؤول عن الإدراك الحسي، والذي بدوره الأساس الأول للنشاط العقلي هذا الاعتقاد تفنده الكثير من المظاهر السريرية للأمراض العقلية والاضطرابات الحسية الوظيفية التي يبدوا فيها الدماغ سليما تماما،

كما تثبت الدراسات العلمية صدق التوجه بأن القلب هو من يهيمن على المدخلات الحسية ويحللها ويتفاعل معها ويرسلها للدماغ على شكل بروتين.

وحسب نظرية الهيمنة القلبية، فإن الحواس ثلاثة وهي السمع والبصر والشعور، وهذا الأخير يشمل الشعور باللمس والشعور بالبعد والبين والشعور بالمذاق والرائحة والشعور بالتعاطف وبالألم والتوازن والحركة...

وما يدعم هذا الطرح، ما توصل له العلماء من طريقة انقسام البيتا إميلويد عند وصوله للدماغ الى ثلاث تقسيمات رئيسية وهي: Aβ، Aβ42 وAβ40، ولتأكيد هذه الفرضية يجب فحص هذه البروتينات في الحالات المرضية، مثل العمى الوظيفي وفقدان السمع الوظيفي والاضطرابات الشعورية، وبذلك يمكن معرفة عمل كل واحد منهم، حيث يفترض أن سبب الانقسام توجيهي، ليتجه كل منهم لمركز الحاسة التي ينقل بياناتها.

2-10- سلائف البيتا إميلويد

عند وصول بروتين بيتا ايميلويد الى منطقة التشابك العصبي في الدماغ ينقسم الى أشكال قليلة التقسيمات وهي حسب هذه النظرية ناقلات المعلومات الحسية من القلب الى الدماغ.

وتبين في دراسة ل Bitan وآخرون (2003)؛ حاول فيها وفريقه توضيح السمات الأساسية للتجميع المبكر لـ Aβ40 وAβ42.

وجد أن Aβ40 الخالي من الركام المعد بعناية يظهر على شكل كمونومرات، وثنائيات، ومقلدات، ثلاثية ورباعية الشكل، في توازن وهذا يجعلنا نفترض أن هذا التقسيم هو المسؤول على نقل البيانات الشعورية لمركز الشعور في الدماغ بعد عملية تصفية ضوضاء الخلفية.

ويدعم هذا الطرح مجموعة من الدراسات العلمية، حيث أكدت دراسة تجريبية حديثة، تم فيها استخدام نموذج **photo thrombosis** على الفئران بهدف إحداث تخثر جلدي ورصد التغيرات الجزيئية المصاحبة للإصابة، أظهرت النتائج أن **بيبتيد أميلويد بيتا(Aβ40)** يفرَز بسرعة في موقع الجرح، حيث تركز بشكل واضح حول الأوعية الدموية خلال دقائق قليلة من التفعيل، وأكد الباحثون ذلك باستخدام أجسام مضادة نوعية لـ **(pan-Aβ antibody) Aβ**قادرة على

كشف الشكل غير المتجمع لـ **Aβ40** وقد بينت التحاليل الكمية ارتفاعا ملحوظا في مستوى **Aβ40** من حوالي **415 pg/mL** في الأنسجة السليمة إلى ما يقارب **1733 pg/mL** في الجلد المصاب، أي بزيادة تقارب أربع مرات.(Zhang et al, 2022)

هذه النتائج تقدم دليلا تجريبيا قويا على أن **Aβ40** ليس سببا للتنكس العصبي في الدماغ كما هو متداول في مرض ألزهايمر، ، بل يمكن أن تكون له وظيفة أخرى لم يصل العلماء لفهمها بعد، قد يكون لها علاقة بحاسة اللمس أو الشعور بالالم.

وعلى النقيض من ذلك، شكلت Aβ42 بشكل تفضيلي وحدات خماسية / سداسية، ما يجعلنا نرجح أن هذا التقسيم من البيبتيد اميلويد يخص نقل المعلومات البصرية، ولتأكيد هذه الفرضية او نفيها يجب فحص تواجده من عدمه في السائل النخاعي لدى المصابين بالإعاقة البصرية الوظيفية.

وتوضح البيانات المخبرية أن تجميع Aβ42 يتضمن تكوين عدة هياكل عابرة متميزة تعيد ترتيبها تدريجيا إلى ليفية أولية.

وتبقى هذه مجرد افتراضات تحتاج الى تأكيد مخبري من خلال فحص تواجد هذه البروتينات في جميع الإعاقات الوظيفية منذ الولادة.

2-11- مواقع الادراك الحسي داخل الجهاز العصبي القلبي الجوهري

وبخصوص المواقع التشريحية للحواس داخل الجهاز العصبي للقلب، أكدت العديد من الدراسات السريرية أن جراحة مجازة الشريان التاجي تؤدي الى فقدان السمع.(Iriz, A. Y. Ş ,2008)

وللوصول لمنطقة السمع في القلب يجب اكتشاف بروتين نقل المدخلات السمعية من الاذن للقلب، أو من خلال إعادة النظر في نتائج الدراسات السريرية التي أكدت أن الإصابات القلبية مرتبطة بفقدان السمع، وذلك بتحديد موقع الإصابة الذي أدى الى فقدان السمع.

وتشير الأدلة العلمية المتراكمة إلى أن فقدان السمع يرتبط بشكل وثيق باضطرابات القلب والشرايين، حتى بات الاطباء المختصيين يعتبرون بأن الأذن قد تعد نافذة على صحة القلب، فقد أظهرت مراجعات ودراسات سكانية واسعة أن ضعف السمع يترافق مع مجموعة من أمراض

القلب والأوعية الدموية، بما في ذلك الجلطات، الاحتشاء القلبي، والفشل القلبي، وقد يسبق مشكل السمع ظهور الاصابة القلبية بفترة زمنية.(Choi et al, 2021; Tan et al, 2023)

وتظهر دراسات كبرى وقواعد بيانات وطنية أن الأفراد الذين يعانون من ضعف السمع الوظيفي يواجهون معدلات أعلى من الوفاة القلبية الوعائية وحدوث الفشل القلبي مقارنة بمن يتمتعون بقدرة سمعية طبيعية (Gates et al, 2019; Zheng et al, 2022).

كما أبلغت أبحاث حديثة عن وجود علاقة بين السكتة الدماغية وأمراض الشريان التاجي وبقية الأمراض القلبية الوعائية من جهة، وزيادة خطر حدوث فقدان السمع من جهة أخرى، وهو ما تؤكده مراجعات منهجية حديثة حتى عام 2024 التي بدأت تقدر حجم التأثير بشكل أكثر دقة. (Bainbridge & Wallhagen, 2024)

ورغم ان هذه النتائج تعزز الاتجاه القائل بأن ضعف السمع الوظيفي ليس مجرد عرض حسي معزول، بل مؤشر سريري محتمل يعكس اعتلالات جهازية قلبية، الا أن الباحثين لم يستطيعوا تفسير الآليات الفزيولوجية السببية، وذلك لعجز النظريات الحالية عن تقديم اجابة منطقية لعلاقة مشاكل القلب وخصوصا مجازة الشريان التاجي، بفقدان السمع.

ويمر السمع حسب نظرية هيمنة القلب بثلاث مراحل هي:

- **الوعي السمعي:** ويتم في الأذن، حيث يلتقط الجهاز السمعي كل صوت مهما كان ضعيفا يقع في مجال وعينا السمعي، لتصل كل المدخلات السمعية للقلب على شكل بروتين إشارة.
- **الإدراك السمعي:** ويتم في منطقة السمع في القلب، ليقوم القلب بتحليل وفهم ما سمعه، ويصدر بياناته التفاعلية وأوامره بتصفية ضوضاء الخلفية التي تتم عند صناعة البروتين، وتتتبع هذه البيانات خلايا البلاعم القلبية، لتتم داخلها صناعة البروتين الناقل للبيانات الحسية، بما فيها السمعية من القلب الى الدماغ.
- **عملية الاصغاء الدماغي:** وتتم في مركز السمع في الدماغ، ويتمتع هذا الأخير بدرجة عالية من الانتباه لما يصله من بيانات والتي تصل في الحالات الطبيعية الى منطقة التشابك العصبي، اذ يقوم الدماغ بقراءة هذه البيانات كما وصلته دون تعديل أو إضافة،

وخير مثال على ذلك المصادات النمطية التي يعاني منها المصابين بالتوحد، حيث يقومون بتكرار ما يسمعونه دون إدراك أنه تكرار لما يقوله الغير، بسبب فشل عملية صناعة بروتين نقل المعلومات الحسية والتفاعلية الذي يصدر عن القلب، كما أن حالات عدم فهم المعاني الخفية عند المصابين بالتوحد وأخذ الكلام كما هو دون عاطفة يعتبر دليلا إضافيا لصحة هذا التفسير، فالدماغ عمله يقتصر على تنفيذ ما يصله من معلومات وتخزينها، فهو في حالة السمع مثلا يقرء كل ما يصل إليه.

وأي خلل في مسار السمع يأدي لمشاكل سمعية تتراوح بين فقدان جزئي إلى كلي للقدرات السمعية أو حالة من الحساسية للأصوات أو فرط المدخلات السمعية مثل التي تحدث لأطفال التوحد، حيث تصلهم المدخلات السمعية من النسخة الجزئية للحمض النووي التي خرجت من سيتوبلازما البلاعم المقيمة في القلب متجهة للدماغ دون نجاح عملية النسخ العكسي فتحدث هلعا وأذا شديدا للمصاب باضطراب التوحد سببه فرط المدخلات الحسية التي وصلت للدماغ كما وعتها الحواس دون فلترة قلبية، لأن الدماغ عكس القلب ليس لديه القدرة على التعامل مع هذا الكم الهائل من المدخلات الحسية. ونفس هذا التقسيم يمكن أن ينطبق على باقي الحواس.

2-12- اللغة والكلام

تصدر نية الكلام من القلب من قمة البطين الأيسر، وترسل الى الدماغ عبر الوريد الوداجي، حيث تنقل من الفص الجبهي، الى منطقة بروكا يسار المخ، وسميت كذلك نسبة إلى مكتشفها الطبيب الفرنسي بيير بول بروكا،1861 الذي وصفها بـ "مركز نطق اللغة" خلال دراساته حول مرضى الحبسة(Aphasia)

ويمر البروتين الخاص بنقل الكلام المراد قوله من مركز نطق اللغة الى منطقة الوصف اللساني التي تقع يسار اللسان، والتي لديها القدرة على نطق كل ما يصلها من بيانات، وتتنبأ النظرية بأن للسان ذاكرة وأنها تخزن البروتينات التي وصلت بالمعلومات اللغوية من القلب.

وتجدر الإشارة الى ان القلب لا يكذب وأن حالة تزييف الحقائق تتم في الفص الجبهي من الدماغ.

وقدم Shafiq وآخرون (2019) حالة لرجل يبلغ من العمر 43 عاما تم تشخيص إصابته بسرطان الخلايا الحرشفية في اللسان في عام 2014، خضع لعملية جراحية واسعة النطاق تضمنت استئصال سرطان اللسان الأيمن وإعادة ترميمه باستخدام طعم حر من ساعده الأيمن، ثم بدأ العلاج الكيميائي والإشعاعي، وأظهر التصوير المقطعي المحوسب للمراقبة في ديسمبر 2016 آفة قلبية في قمة البطين الأيسر

وهذه الدراسة تدعم فرضية وجود علاقة ارتباطية بين منطقة قمة البطين الأيسر واللغة المنطوقة وتستلزم دراستها بشكل معمق.

2-13- مسببات الأمراض

من خلال ما أسلفنا من شواهد يمكننا التنبؤ بأن أمراض القلوب(تعلق قلق، نفاق، كفر، حسد، كبر، رياء، زيغ، انجراف وراء الاهواء، قسوة...الخ) ، وأخطاء التفكير والانفعالات الشديدة والمشاعر السلبية هي أكبر مسببات الاصابة بالاضطرابات والأمراض، خصوصا أن ناقلها هي الخلايا المناعية البلعمية، التي لها تأثير مثبت على الخلايا المناعية الأخرى مثل الخلايا التائية كما أنها تساهم في بناء أنسجة الجسم.

وهذه الحقائق العلمية وصفها رسول الله ﷺ بدقة متناهية في حديث: «ألا وإن في الجسد مضغة، إذا صلحت صلح الجسد كله، وإذا فسدت فسد الجسد كله، ألا وهي القلب» متفق عليه رواه البخاري (52) ومسلم (1599) عن النعمان بن بشير، وهو ما فصلنا فيه آنفا.

وتم توضيح كيف أن لمحور الأمعاء التأثير المباشر في حدوث الإعاقات الحسية الوظيفية وعلى رأسها التوحد، وتتنبأ هذه النظرية بأن اضطراب التوازن البكتيري في الامعاء، هو السبب في حدوث الكثير من الاضطرابات العصبية والعقلية الوظيفية والإعاقات الحسية الوظيفية بما فيها التوحد، فقدان السمع الوظيفي، فقدان البصر الوظيفي، الصرع ، التأخر الذهني الوظيفي، الزهايمر، الاكتئاب، الفصام... والتي تظهر عند فقدان بعض السلالات النافعة في القولون، وبالتالي خسارة نشاطها الجيني والانزيمي لأي سبب من الأسباب.

كما تفترض النظرية أن خيارات الإنسان في الحياة وأمراض القلب كالكفر والنفاق والحسد والكبر والشرك... هي ما يتسبب في حجب الببتيد العصبي SP لمستقبلات النيكوتين العقدية وبالتالي منع نقل المعلومات الى الجهاز العصبي القلبي الداخلي فيفقد الإنسان البالغ ادراكه

القلبي، وأي معلومات جديدة لا يمكنه فهمها ولا ادراكها، حيث يقتصر استيعابه وانتباهه الذهني على ما سبق تسجيله في دماغه من بيانات.

وفي ذات السياق رجحت دراسة Zhang(2005) أن يتم تفسير تثبيط النقل العصبي بواسطة SP من خلال عمل الحجب المعروف لهذا الببتيد في مستقبلات النيكوتين العقدية عند الانسان والحيوان.

كما ثبت أن لهذا الببتيد علاقة بعواصف السيتوكين وهجرة البلاعم وهذا ما قد يسبب الالتهابات والأمراض.

وخلاصة القول إن أعادة تفسير الظواهر المرضية وبالأخص الاعاقات الحسية الوظيفية وفق هذه النظرية سيؤدي الى اختراقات علمية كبير في فهم الفيزيولوجيا المرضية لكل منها كما يسمح بالتنبؤ بأسبابها الحقيقية، ما يدخلنا في مرحلة جديد في البحث العلمي في مجال التكفل وعلاج الافراد ذوي الاحتياجات الخاصة، كما يمكن ان يفتح آفاقا جديدة للبحث العلمي في مختلف المجالات، ما ينعكس على تطور التدخلات التشخيصية والعلاجية للأمراض النفسية والعصبية والعضوية، وينعكس ايجابا على الصحة العامة والوقاية من الأمراض.

3- المبادئ الأساسية لنظرية هيمنة القلب

تقدم النظرية الناشئة (للباحثة) تفسيرا جديدا لآلية عمل الجهاز العصبي القلبي الجوهري Intrinsic Cardiac Nervous System

ينص على أن المدخلات الحسية تمر مباشرة للقلب كونه مركزا للعقل، اذ تلتقط حواسنا أدق التفاصيل والأصوات من بيئتنا الخارجية ، وتفرزها الخلايا العصبية في الأوردة الدموية على شكل بروتينات إشارة مثل بروتين VEGF الناقل للمدخلات البصرية

لتصل للقلب من خلال العقدة الجيبية الأذينية، والجهاز العصبي للقلب هو أول من يعالج هذه المدخلات عقليا ويقرر كيفية التفاعل معها، كما يقرر تمييز المهم منها وما يجب تجاهله خلال عملية تصفية ضوضاء الخلفية ،

وبعد اصدار الجهاز العصبي القلبي الجوهري (ICNS) قراراته وتفاعله مع المدخلات الحسية، يتم افراز هذه البيانات من خلال العقدة الجيبية البطينية، وتلتقطها خلايا البلاعم القلبية المناعية لتبدأ داخلها عمليتا النسخ والترجمة، وهما الخطوتان الرئيسيتان لصناعة البروتين

حيث يحدث النسخ(Transcription) داخل نواة خلية البلاعم المقيمة في القلب ،

فتنسخ المعلومات الوراثية الموجودة في الحمض النووي (DNA) إلى جزيء وسيط يسمى الحمض النووي الريبي المرسال (mRNA) هذا الجزيء يحمل التعليمات لصنع البروتين.

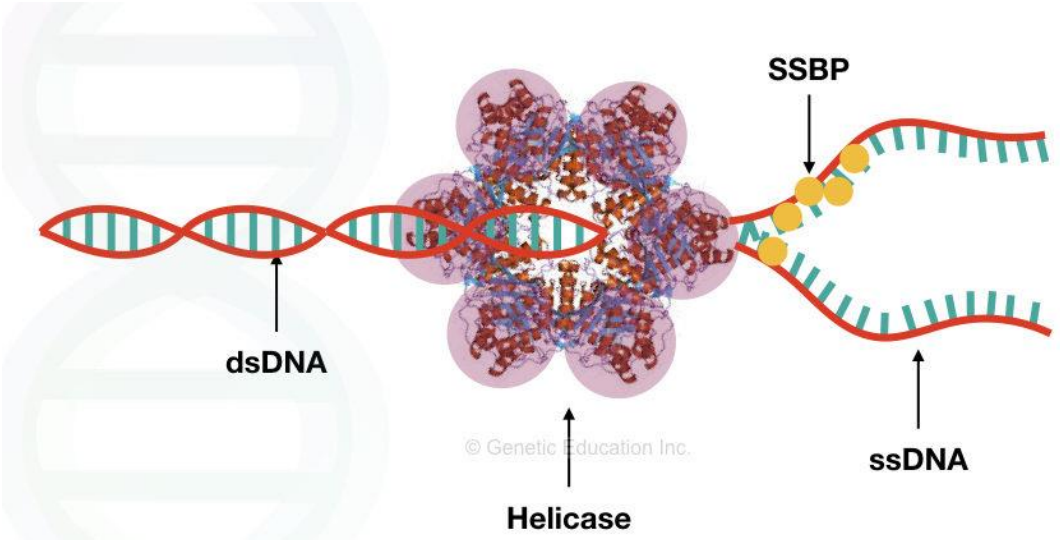
أما الترجمة (Translation) فتتم في سيتوبلازم خلايا البلاعم المقيمة في القلب، حيث تستخدم الريبوسومات جزيء mRNA كقالب لترتيب الأحماض الأمينية لصنع البروتين.

وينتج من هذه العملية بروتين نقل البيانات القلبية الحسية والتفاعلية، وهو بروتين الإيميلويد بيتا، الذي يصل للدماغ من خلال النقل الخلوي عبر مستقبلات RAGE للبيتا أميلويد، حيث ترتبط البروتينات بمستقبلاتها في الخلايا البطانية للشريان السباتي الايمن والايسر ثم تنتقل عبر الخلية بالإدخال الخلوي، ومن ثم يتم سحب البروتين إلى داخل حويصلات صغيرة، ثم تنقل هذه الحويصلات البروتين عبر الخلية لتطلقه في الجانب الآخر باتجاه منطقة التشابك العصبي في الدماغ.

ليقوم بروتين تاو بتحويل بروتين بيتا اميلويد بمختلف تقسيماته الى ببتيد اميلويد ليسهل تغلغله داخل الدماغ، ليصل كل قسم من تقسيمات بيتا اميلويد الى مركز الحاسة التي يحمل بياناتها ، وبوصوله تدخل قرارات القلب وبياناته الحسية والتفاعلية حيز التنفيذ الدماغي، ومن ثم تمر هذه البروتينات بالحصين ومنه الى السائل النخاعي الذي يعتبر مستودع الذاكرة.

وتأكد القياسات الكهروفسيولوجية الدقيقة أن الجهاز العصبي القلبي الجوهري (ICNS) يظهر قدرة معقدة على التفاعل مع خلايا البلاعم القلبية، من خلال إفراز عدد من المواد الكيميائية العصبية من نهاياته العصبية السمباثية واللاودية والحسية، مثل النورإبينفرين (NE)، والأسيتيل كولين (ACh)، وSubstance P، وNeuropeptide Y (NPY) وتفرز هذه المواد من خلايا عصبية تقع داخل العقدة الجيبية الأذينية والعقدة الأذينية البطينية، وتنتقل عبر المشابك العصبية إلى النسيج القلبي حيث تلتقط من قبل مستقبلات نوعية على سطح خلايا البلاعم المقيمة في القلب (Aksu et al, 2021).

وتتنبأ النظرية بأن سبب اضطراب طيف التوحد يرجع لفشل عملية صناعة بروتين الايميلويد بيتا الناقل للمعلومات الحسية والأوامر القلبية بسبب غياب أنزيم فك سلاسل الارتباط الهليكايز الذي تنتجه أحد سلالات البكتيريا الاشريكية القولونية سالبة الغرام.(انظر الشكل رقم: 07)



شكل (07): يوضح عمل أنزيم الهليكايز الذي تنتجه البكتيرية الاشريكية القولونية B في اتمام عملية فك السلاسل الهيدروجينية للحمض النووي داخل خلايا البلاعم القلبية، تمهيدا لعملية صناعة البروتين حسب نظرية الباحثة.

4- الاختبار العملي للنظرية عبر التحليل والقياس

4-1- الدراسة الاستطلاعية

استمرت الدراسة الاستطلاعية من جانفي 2022 حتى أفريل 2022، الهدف من هذه الدراسة كان تحديد الشكل النهائي لأداة البحث، اختبار صلاحيتها، تجريبها، والتفاعل مع عينة التجربة، كما سعينا لتحديد العقبات التي قد نواجهها، وذلك بهدف تلافيها عند التجربة.

4-1-1- إجراءات تطبيق الدراسة الاستطلاعية

تعد الدراسة الاستطلاعية خطوة أساسية في البحث العلمي، وتهدف إلى جمع بيانات أولية تساعد الباحث على فهم المشكلة وتحسين تصميم الدراسة الرئيسية، وقمنا خلال دراستنا الاستطلاعية بالخطوات التالية:

- العمل على تحقيق الهدف الرئيسي من الدراسة الاستطلاعية المتمثل في اختبار أدوات الدراسة، ولقاء الاولياء وعرض الدراسة عليهم وطلب موافقتهم على التطوع.
- اختيار العينة المناسبة لإجراء الدراسة الأساسية، المتوفرة فيها كل الشروط كالسن المناسب والخلو من الاضطرابات المرافقة للتوحد مثل الصرع وتشتت الانتباه وفرط الحركة بعد الاطلاع على الملف الصحي للمتطوع ومن ثم تطبيق مقياس DTAC عليها.

- تطوير وتحسين المقياس لضمان الحصول على نتائج دقيقة .
- تطبيق الأدوات على العينة وتسجيل البيانات بدقة.
- تحليل مبدئي للبيانات لتقييم مدى فهم الأمهات للأسئلة وتحديد أي صعوبات واجراء التحسينات مطلوبة.

اعتمادا على نتائج الدراسة الاستطلاعية تم تعديل المقياس وضبط العينة والحصول على الموافقات النهائية من الأولياء لاجراء التحاليل قبل تطبيق الدراسة الأساسية.

وساعدت هذه الإجراءات في رفع كفاءة الدراسة وزيادة دقته المقياس وتحسين خطوات البحث.

4-1-2- عينة التقنين

شملت الدراسة الاستطلاعية عينة أولية مكونة من (35) طفلا، ضمت (15) طفلا منتمين إلى جمعية براعم الخير للتوحد والإعاقة الذهنية، و(20) طفلا مشخصين باضطراب طيف التوحد من جمعيات ومراكز متخصصة أخرى، وذلك بهدف استيفاء الحجم المناسب للعينة اللازمة للتحقق من الخصائص السيكومترية للمقياس، ولا سيما صدقه.

كشفت نتائج تطبيق المقياس على الأطفال المنتمين إلى جمعية براعم الخير التي إحتضنت الدراسة عن ظهور عدد من السمات السلوكية المتسقة مع خصائص اضطراب طيف التوحد عند الاطفال المنتمين إلى هذه الجمعية، دون أن يكون ذلك تشخيصا سريريا بحد ذاته، وإنما مؤشرا، يوضح الجدول التالي توزيع أفراد عينة الدراسة حسب متغير الجنس:

جدول (36): توزيع افراد عينة التقنين حسب متغير الجنس

المؤشرات / الجنس	العدد	النسبة
ذكور	12	%80
إناث	03	%20
المجموع	15	%100

يتضح من الجدول أعلاه ان عدد الذكور في عينة التقنين الخاصة بأطفال التوحد المنتمين إلى جمعية براعم الخير التي تمت فيها الدراسة ، قدر عدد الذكور بـ 12طفل، أي ما نسبته 80%، اما عدد الاناث 03 بنات بنسبة تقدر بـ 20%، وقد وزع المقياس على أمهات الأطفال للإجابة عليه بإشراف مديرة المركز وحضور الباحثة.

4-1-3- أدوات الدراسة

تمثلت أدوات الدراسة في:

- مقياس تشخيص اضطراب طيف التوحد(اعداد الباحثة).
- تحاليل طبية لقياس مستوى بروتين ببتيد اميلويد في الدم والسائل النخاعي.

4-1-3-1- مقياس التوحد

بناء على متغيرات الدراسة والبيانات المطلوبة فيها، فقد تم بناء مقياس تشخيص اضطراب طيف التوحد DTAC، موجه للأمهات، كما يمكن الاجابة عنه من طرف الأم بالتعاون مع المختصين من متعهدي الرعاية في حالة الحاجة الى ذلك.

وللوصول للشكل النهائي للمقياس مرت العملية بالمراحل التالي:

1- مصادر بناء المقياس:

تم الاعتماد على التراث النظري والدراسات السابقة، والخبرة الشخصية للباحثة، مع الأخذ بعين الاعتبار التعديلات التي أحدثت على معايير التشخيص في النسخة المعدلة للدليل التشخيصي DSM5R (2022)

وتم التركيز فيه على المؤشرات التالية:

- **السلوكيات المتكررة والقيود في الأنشطة والاهتمامات الضيقة:** والتي تعتبر معيارا جوهريا في تشخيص التوحد، مما يسهل التمييز بين التوحد وغيره من الاضطرابات.
- **التفاعلات الاجتماعية والاتصال** :وهو معيار مهم للتشخيص ويرصد وجود قصور دائم في التواصل الاجتماعي والتفاعل، ويشمل ذلك صعوبة في بدء المحادثات أو الحفاظ عليها، وعدم القدرة على قراءة الإشارات الاجتماعية والمعاني الخفية.
- **تحديد شدة الأعراض**: أشتمل المقياس على مستويات مختلفة من شدة الأعراض، مع تصنيف الأفراد بناء على الحاجة إلى الدعم في الأنشطة اليومية، مما يوفر مرونة في التشخيص.

أخذت الباحثة بعين الاعتبار حذف مؤشر التأخر اللغوي كشرط رئيسي للتشخيص من DSM5R (2022)، بعد ان أظهرت الأبحاث أن نصف الأطفال الذين يعانون من التوحد قد يطورون مهارات لغوية طبيعية، مما يجنب ربط تأخر اللغة بالتشخيص بشكل أساسي.

هذه التعديلات جاءت لتوفير مرونة أكثر في التشخيص، وتحسين دقة تحديد اضطراب التوحد بناء على الأعراض السلوكية والاجتماعية.

إلا أن الباحثة فصلت بين أطياف التوحد لحاجة الدراسة لذلك، والتي ستظهر عند مناقشة النتائج ومن أهمها دلالة عمر الاصابة، وشدتها والاضطرابات المرافقة المتعلقة بمستوى الاختلال في التوازن الميكروبايومي المعوي، كما تم التركيز على التشخيص الفارقي بهدف المساهمة في حل مشكل أخطاء التشخيص.

وتميز المقياس ببنود ترصد العلاقة بين التوحد ومسببات فقدان سلالات من البكتيريا المعوية وتحديدا البكتيريا الاشريكية القولونية كوسيلة إضافية لتاكيد العلاقة بين التعرض لمسببات فقدان البكتيريا الاشريكية القولونية واصابة الاطفال تحت 3 سنوات باضطراب طيف التوحد.

2- صياغة الصورة الأولية للمقياس:

بعد تحديد التعريف الإجرائي لمفهوم اضطراب طيف التوحد، تم تحديد محاوره وأبعاده ومؤشراته إجرائيا من الدراسات السابقة، واتفق مقياس DDTAC مع بعض المقاييس في المؤشرات الرئيسة واختلف عليها في تحديده لسبب مرجعي للتوحد وهو التعرض لمسببات فقدان بعض السلالات النشطة من البكتيريا المعوية خصوصا البكتيريا الاشريكية القولونية المعروفة بنشاطها الجيني الكبير والمحوري داخل الامعاء،

كما تميز المقياس بقياسه للاضطرابات التي تشخص خطأ بأنها حالات توحد، وهذا المحك الفارقي يزيد من دقة التشخيص ويقلل نسبة الأخطاء.

تمت كتابة البنود انطلاقا من الهدف من كل مؤشر بما يتوافق مع خصائص العينة المستهدفة، وعلى أساسه تحدد عدد البنود الذي تراوح بين 9_21 بند لكل مؤشر، ليتكون المقياس من 84 فقرة وزعت على 3 أبعاد كما هي موضحة في الجدول التالي:

جدول (37): يوضح توزيع البنود على أبعاد المقياس في الصورة الأولية

الابعاد		البنود
نوع التوحد	توحد كلاسيكي	20، 15، 22، 23، 24، 25، 26، 27، 28، 29، 30، 31، 32.33
	اضطراب الطفولة التحللية CDD	11، 12 ،13، 14، 15، 16، 17، 18، 20 . 19، 33
	متلازمة اسبرجر (توحد عالي الآداء)	33، 34، 35 ،22، 15، 20 36، 37، 38، 39، 40، 41، 42، 43، 44، 45 . 47
	PDD-NOS (اضطرابات النمو الشاملة غير المحددة)	46، 47، 48، 49، 50، 51، 52، 53، 54، 55، 56، 57.

مسببات فقدان نشاط البكتيريا الاشريكية القولونية اللاهوائية		1، 2، 3 ،4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 15، 20، 21، 23،
التشخيص الفارقي	التوحد الافتراضي (البيئي)	13،15، 58، 59، 60، 61، 62، 63، 64، 65، 66، 67، 68، 69، 70، 71، 72، 73، 74، 75، 76.
	التوحد الكاذب	16، 77، 78، 79، 80، 81، 82، 83، 84.

كما هو موضح في الجدول (37)، فإن عدد البنود لمقياس DTAC في صورته الأولية(84) بندا موزعة على ثلاثة (3) أبعاد رئيسة، حيث يضم بعد نوع التوحد قياس 4 أنواع وهي: التوحد الكلاسيكي(14 بند)، اضطراب الطفولة التحللية (11 بندا) متلازمة اسبرجر(17)، اضطرابات النمو الشاملة غير المحددة (12 بندا)، أما البعد الثاني فيحوي (14 بندا) تهدف لقياس مدى العلاقة بين الاصابة بالتوحد والتعرض لمسببات فقدان نشاط البكتيريا المعوية اللاهوائية سالبة الغرام وعلى رأسها الاشريكية القولونية.

فيما أحتوى بعد التشخيص الفارقي على قسمين وهما أكثر الاضطرابات التي يتم تشخيصها خطأ بأنها حالات توحد: الأول التوحد الافتراضي(21 بندا)، والثاني هو التوحد الكاذب(9 بنود).

3- تقدير محك الدرجة على المقياس:

تم الاعتماد على مقياس ليكارت الثلاثي، وهو مقياس متعدد تكون الإجابة عليه بأحد البدائل التالية: نعم، لا، لا أدري.

حيث ان هذه البدائل مناسبة لأبعاد المقياس التي نسعى من خلالها للحصول على اجابات دقيقة ومحددة، ما ينعكس إيجابا على دقة النتائج التي ستسفر عنها الدراسة وبما لا يدع مجالا لتدخل ذاتية الولي وترجيحاته.

4- طريقة التصحيح

أعطيت لبدائل المقياس درجات متدرجة من 01 إلى 03 بالنسبة للبنود الموجبة، والعكس بالنسبة للبنود السالبة، كما يوضحه الجدول التالي:

جدول (38): يوضح توزيع الدرجات على بدائل الإجابة في مقياس التوحد.

البدائل	نعم تماما	لا أدري	لا
البنود الموجبة	3	2	1
البنود السالبة	1	2	3

5- تعليمة المقياس

تضمن المقياس بالإضافة إلى فقراته، مقدمة استهلالية تتضمن طريقة الإجابة على المقياس وذلك لتسهيل المهمة، كما تمت الإشارة إلى الحرص على مصداقية الإجابة، مع الحرص على كتابة اسم ولقب الحالة، مع التأكيد على أن المعلومات المصرح بها ستحظى بالسرية وهي لأغراض علمية بحته.

6- الخصائص السيكومترية للمقياس:

لكي يستطيع الباحث التحقق من صحة النتائج التي يتوصل اليها، لابد أن يعمل على ايجاد صدق وثبات أدوات القياس التي استعملها في البحث، وذلك للتحقق من صلاحيتها لجمع البيانات، وتم في هذه الدراسة مايلي:

1.6 الصدق:

تحققنا منه بنوعين، الأول الصدق الظاهري والثاني صدق الاتساق الداخلي كمائلي:

1.1.6 الصدق الظاهري: تم عرض النسخة الأولية من المقياس (أنظر الملحق رقم(01)) على 09 محكمين من جامعات وطنية مختلفة (أنظر الملحق رقم(02))، وطلب منهم تقييم المقياس من عدة جوانب، بما في ذلك:

- ✓ **مدى ملاءمة العبارات** :التحقق من أن العبارات تعكس المفاهيم المراد قياسها بوضوح ودقة.
- ✓ **ارتباط العبارات بالمجال والبعد** :تقييم مدى انسجام العبارات مع المجال المحدد والبعد النظري الذي تنتمي إليه.
- ✓ **سلامة الصياغة اللغوية وتناسبها** :التأكد من وضوح الصياغة وسهولة فهمها من قبل المجيبين المستهدفين.
- ✓ **ملاءمة التعليمات والبدائل المقدمة** :مراجعة التعليمات وتوافقها مع مضمون المقياس، وضمان تعددية البدائل بما يخدم تنوع الإجابات المحتملة.
- ✓ **اقتراحات للتحسين** :تقديم مقترحات تتضمن الحذف أو الإضافة أو التعديل لضمان الدقة والشمولية.

بعد جمع 09 استمارات تقييم، تم مراعاة ملاحظات المحكمين، بما في ذلك حذف العبارات المكررة وتعديل صياغات بعض العبارات لزيادة وضوح الأفكار لدى الأولياء والمربيات.

والجدول التالي يوضح تفاصيل التعديلات التي تمت:

جدول (39): يوضح إجراءات تعديل مقياس DTAC **بعد عرضه على المحكمين**

العبارات	التعديل
16- أصبح الطفل يعاني من صعوبات في التكيف مع التغيرات في الروتين أو التقلبات المفاجئة في البيئة بعد أن كان التغيير لا يزعجه.	16- حذف / مكرر
18- يظهر على الطفل تراجع ملحوظ في مهارات التواصل واللغة.	18- تراجع في مهارات التواصل
20- تظهر على الطفل حركات وسلوكيات تكرارية كالرفرفة والدوران وهز الراس، ومصادات نمطية كتكرار الكلام الذي يسمعه.	20- تظهر على الطفل حركات وسلوكيات تكرارية كالرفرفة والدوران وهز الراس، وتكرار حرفي للكلام الذي يسمعه
23- ضعف شديد في التواصل البصري.	23- لا يتواصل بصريا مع المحيطين.
27-تنتاب الطفل نوبات غضب وانفعال كلما تغير شيء من مكانه.	27-تنتاب الطفل نوبات غضب وانفعال كلما تغير شيء من مكانه أو عندما لا يحصل على ما يريد.
30- يعاني الطفل من تأخر لغوي	30- يعاني الطفل من تأخر في المهارات اللغوية.
32-لدى الطفل تعلق مرضي بشيئ معين (لعبة، مجسم،...)	32- لدى الطفل تعلق شديد بشيء معين (لعبة، مجسم،...)
37-يظهر على الطفل قدرة عالية على الملاحظة والتفكير الترابطي.	37- يظهر على الطفل قدرة عالية على الملاحظة .
41- يعاني من صعوبة في إقامة والحفاظ على الصداقات أو العلاقات الاجتماعية	41- لا يسعى لإقامة أو الحفاظ على الصداقات والعلاقات الاجتماعية.
50-يظهر اهتمامات واسعة ومواهب	50- حذف
53- تظهر عليه موهبة التعامل مع اللآلات وبخاصة الكمبيوتر.	53- حذف
55- صعوبة في فهم المواقف الاجتماعية والقواعد غير المكتوبة	55- الميل الى العزلة وضعف العلاقات الاجتماعية.
56- استجابة غير معتادة أو غير مناسبة للأحداث الاجتماعية	56- استجابات غير مناسبة للمواقف الاجتماعية.
57- الاضطراب يؤثر على الدراسة والعلاقات الاجتماعية.	57- حذف
70- يعاني الطفل من التبول اللاإرادي	70- حذف

يتضح من الجدول أعلاه أنه تم تعديل كل من البنود (18 ،23 ،20 ،27، 30، 32، 55، 37، 56) وتم حذف البند رقم (16) بسبب تكراره، وتم تعديل البند رقم (37) لأنه مركب كما أن مصطلح التفكير الترابطي أعتبره المحكمين مصطلحا اكاديميا يصعب فهمه على غير المتخصصين، كما تم حذف البند رقم (50، 53، 70) كونه لا يخص هذه الفئة فقط .

وتم حذف البند رقم(57) لكونه حسب المحكمين حكما تشخيصيا غير مقبول.

والجدول الموالي يوضح توزيع البنود على أبعاد المقياس في الصورة الثانية بعد تحكيم الخبراء

جدول (40): يوضح توزيع البنود على أبعاد المقياس في الصورة الثانية بعد تحكيم الخبراء

الابعاد		البنود
مسببات فقدان نشاط البكتيريا الاشريكية القولونية اللاهوائية		من البند 01 الى البند 10
نوع التوحد	توحد كلاسيكي	من البند 11 الى البند 25
	اضطراب الطفولة التحللية CDD	من البند 26 الى البند 37
	متلازمة اسبرجر (توحد عالي الآداء)	من البند 38 الى البند 51
	PDD-NOS (اضطرابات النمو الشاملة غير المحددة)	من البند 52 الى البند 61
التشخيص الفارقي	التوحد الافتراضي (البيئي)	من البند 62 الى البند 78
	التوحد الكاذب	من البند 79 الى البند 86
	التخلف الذهني الوظيفي	من البند 87 الى البند 103

والملحق رقم (03) يوضح مقياس تشخيص نوع وسبب التوحد DTAC بعد التحكيم.

2.1.6 صدق الاتساق الداخلي: لقد تم الاعتماد على طريقة الاتساق الداخلي أي ارتباط درجة البند بدرجة البعد الذي ينتمي اليه ، والجداول الآتية توضح ذلك:

جدول (41): يوضح ارتباط درجة البنود بالدرجة الكلية للبعد

البعد الرئيسي	البعد الفرعي	رقم البند	قيمة الارتباط	مستوى الدلاله
	مسببات فقدان نشاط البكتيريا الاشريكية القولونية اللاهوائية	1	0.65	0.01
		2	0.5	0.01
		3	0.5	0.01
		4	0.86	0.01
		5	0.27	0.05
		6	0.79	0.01
		7	0.25	0.05
		8	0.46	0.01
		9	0.46	0.01
		10	0.22	0.05
نوع التوحد	توحد كلاسيكي	11	0.76	0.01
		12	0.48	0.01
		13	0.25	0.05
		14	0.57	0.01
		15	0.55	0.01
		16	0.76	0.01
		17	0.62	0.01
		18	0.69	0.01
		19	0.87	0.01
		20	0.2	غير دال
		21	0.76	0.01
		22	0.18	غير دال
		23	0.68	0.01

0.01	0.57	24		
0.01	0.64	25		
0.05	0.72	26	اضطراب الطفولة التحللية CDD	
0.05	0.83	27		
0.01	0.72	28		
0.01	0.89	29		
0.01	0.64	30		
0.05	0.83	31		
0.01	0.72	32		
0.01	0.89	33		
غير دال	0.14	34		
غير دال	0.18	35		
0.05	0.33	36		
غير دال	0.09	37		
غير دال	0.18	38	متلازمة اسبرجر (توحد عالي الآداء)	
0.05	0.44	39		
0.05	0.44	40		
0.01	0.57	41		
0.01	0.65	42		
0.05	0.3	43		
0.05	0.26	44		
غير دال	0.11	45		
0.01	0.74	46		
0.01	0.79	47		
0.01	0.66	48		
0.01	0.49	49		
0.05	0.26	50		
0.05	0.23	51		
0.01	0.71	52		

0.05	0.35	53	اضطرابات النمو الشاملة غير المحددة (PDD-NOS)	
0.05	0.33	54		
0.01	0.81	55		
0.05	0.26	56		
0.01	0.81	57		
0.01	0.48	58		
0.01	0.81	59		
0.05	0.33	60		
غير دال	0.08	61		
0.01	0.66	62	التوحد الافتراضي (البيئي)	التشخيص الفارقي
0.01	0.85	63		
0.01	0.69	64		
0.05	0.41	65		
غير دال	0.04	66		
0.01	0.51	67		
غير دال	0.15	68		
0.01	0.49	69		
غير دال	0.04	70		
غير دال	0.16	71		
غير دال	0.17	72		
0.01	0.57	73		
0.01	0.54	74		
غير دال	0.06	75		
0.05	0.36	76		
0.01	0.86	77		
0.05	0.25	78		
غير دال	0.13	79	التوحد الكاذب	
0.05	0.33	80		
0.05	0.24	81		

		82	0.58	0.01
		83	0.72	0.01
		84	0.75	0.01
		85	0.6	0.01
		86	0.63	0.01
	التخلف الذهني الوظيفي	87	0.69	0.01
		88	0.63	0.01
		89	0.54	0.01
		90	0.58	0.01
		91	0.04	غير دال
		92	0.48	0.01
		93	0.17	غير دال
		94	0.63	0.01
		95	0.04	غير دال
		96	0.86	0.01
		97	0.27	0.05
		98	0.8	0.01
		99	0.63	0.01
		100	0.41	0.05
		101	0.46	0.01
		102	0.63	0.01
		103	0.8	0.01

يتبين من خلال الجدول رقم (41) أن معاملات الارتباط بين درجة البند ودرجة الابعاد التي تنتمي اليها تراوحت ما بين (0.24 – 0.89) وهي معظمها دالة عند مستوى الدلالة 0.01، والباقي دالة عند 0.05. بينما البنود الغير دالة والتي تحذف من كل بعد كالتالي: **التوحد الكلاسيكي** (20،22)، **اضطراب الطفولة التحللي** (34،35،37)، **متلازمة اسبرجر** (38،45)، **اضطرابات النمو الشاملة غير المحددة** (61)، **التوحد الافتراضي** (66،68،70،71،72،75)، **التوحد الكاذب** (79) ، **التخلف الذهني الوظيفي** (91،93،95).

2.6 ثبات المقياس:

لقد تم حساب معامل ثبات كل بعد من أبعاد المقياس بمعادلة ألفا لكرونباخ ، وفيما يلي الجدول رقم (42) يوضح ذلك:

جدول (42): يوضح معامل الثبات بمعادلة الفا لكرونباخ

البعد / معامل الثبات	ألفا كرونباخ
مسببات فقدان نشاط البكتيريا الاشريكية القولونية اللاهوائية	0.70
التوحد الكلاسيكي	0.86
اضطراب الطفولة التحللي	0.76
متلازمة اسبرجر	0.73
اضطرابات النمو الشاملة غير المحددة	0.73
التوحد الافتراضي	0.83
التوحد الكاذب	0.70
التخلف الذهني الوظيفي	0.78

يتضح من الجدول رقم (42) ان قيم معامل الثبات تتراوح مابين (0.70 الى 0.86)، وهذا يعني أن أبعاد المقياس تتمتع بدرجات مقبولة من الثبات.

3.6 معايير تفسير النتائج

اختيرت طريقة المعايرة إلى سلالم انحرافية معيرة Echelles en ecart-Réduit، نظرا لأنها الأسهل والأنسب للمجتمعات ذات التوزيع المعتدل .

1.3.6 معايير تفسير نتائج بعد نوع التوحد

1. التوحد الكلاسيكي

وقد تم التأكد من أن توزيع العينة اعتدالي ، من خلال الجدول الموالي

جدول (43): معامل الالتواء لعينة الدراسة (التوحد الكلاسيكي) .

الوسيط	المتوسط	الانحراف المعياري	معامل الالتواء
33.00	29.53	7.80	−0.29

بما أن معامل الالتواء =−0.29 أي أنه قريب من الصفر فإنه يمكن القول أن توزيع عينة الدراسة قريب من الاعتدالية، حيث تمتد قيمة الالتواء من (−3إلى+3)، وكلما اقتربت قيمته من الصفر دل ذلك على اعتدالية التوزيع، وعليه فإن قيمة معامل الالتواء (−0.29) قريبة جدا من الصفر مما يعني أن توزيع درجات أفراد العينة اعتدالية.

بعد تأكدنا من أن توزيع الدرجات هو توزيع اعتدالي يمكن الآن حساب المعايرات الانحرافية، ولكي نستخرج سلم من خمسة فئات انحرافية معيرة Echelle en écart -réduit de 5 classes يجب :

أولا: ايجاد حدود الفئات

هناك أربعة حدود في هذا السلم ،بمسافة1/2 من الانحراف المعياري عن المتوسط، وهي:

3/2− 1/2− 1/2 3/2

ثانيا: حساب حدود الفئات

الدرجة الحدية = المتوسط + المسافة × الانحراف المعياري

الحد الأول = 29.53 + (3/2−) × 7.80= 24.33

الحد الثاني = 29.53+ (1/2−) × 7.80 = 25.63

الحد الثالث = 29.53 + (1/2) × 7.80= 33.43

الحد الرابع = 29.53 + (3/2) × 7.80 = 34.73

ثالثا: تحديد الفئات

وفي هذه الخطوة يربط ما بين الفئات وحدودها والدرجات الخام المحتواة داخل هذه الفئات بواسطة الجدول التالي

جدول (44): سلم من 5 فئات انحرافية معيارية(التوحد الكلاسيكي)

الفئة	1	2	3	4	5
الدرجات المحتوات داخل الفئات	≥ 23	26 – 24	32 – 27	35 – 33	39 – 35
الدرجات حدود الفئات	24.33	25.63	33.43	34.73	39
الحكم على درجة الفرد	ضعيفة جدا	ضعيفة	متوسطة	عالية	عالية جدا

2. اضطراب الطفولة التحللي:

وقد تم التأكد من أن توزيع العينة اعتدالي ، من خلال الجدول الموالي

جدول (45): معامل الالتواء لعينة الدراسة (اضطراب الطفولة التحللي)

الوسيط	المتوسط	الانحراف المعياري	معامل الالتواء
15.00	16.46	5.77	−0.35

بما أن معامل الالتواء =−0.35 أي أنه قريب من الصفر فإنه يمكن القول أن توزيع عينة الدراسة قريب من الاعتدالية.

بعد تأكدنا من أن توزيع الدرجات هو توزيع اعتدالي يمكن الآن حساب المعايرات الانحرافية:

الدرجة الحدية = المتوسط + المسافة × الانحراف المعياري

الحد الأول = 16.46 + (3/2−) × 5.77= 12.61

الحد الثاني = 16.46+ (1/2−) × 5.77= 13.57

الحد الثالث = 16.46 + (1/2) × 5.77= 19.34

الحد الرابع = 16.46 + (3/2) × 5.77 = 20.30

جدول (46): سلم من 5 فئات انحرافية معيارية (اضطراب الطفولة التحللي)

الفئة	1	2	3	4	5
الدرجات المحتوات داخل الفئات	≥ 11	14 – 12	18 – 15	20 – 19	25 – 21
الدرجات حدود الفئات	12.61	13.57	19.34	20.30	25
الحكم على درجة الفرد	ضعيفة جدا	ضعيفة	متوسطة	عالية	عالية جدا

3. متلازمة اسبرجر:

وقد تم التأكد من أن توزيع العينة اعتدالي ، من خلال الجدول الموالي

الجدول (47): معامل الالتواء لعينة الدراسة (متلازمة اسبرجر)

الوسيط	المتوسط	الانحراف المعياري	معامل الالتواء
20.00	20.46	4.98	−0.26

بما أن معامل الالتواء =−0.26 أي أنه قريب من الصفر فإنه يمكن القول أن توزيع عينة الدراسة قريب من الاعتدالية.

بعد تأكدنا من أن توزيع الدرجات هو توزيع اعتدالي يمكن الآن حساب المعايرات الانحرافية:

الدرجة الحدية = المتوسط + المسافة × الانحراف المعياري

الحد الأول = 20.46+ (3/2−) × 4.98= 17.14

الحد الثاني = 20.46+ (1/2−) × 4.98= 17.97

الحد الثالث = 20.46 + (1/2) × 4.98= 22.95

الحد الرابع = 20.46 + (3/2) × 4.98= 23.78

جدول (48): سلم من 5 فئات انحرافية معيارية (متلازمة اسبرجر)

الفئة	1	2	3	4	5
الدرجات المحتوات داخل الفئات	≥ 16	18 – 17	22 – 19	24 – 23	29 – 25
الدرجات حدود الفئات	17.14	17.97	22.95	23.78	29
الحكم على درجة الفرد	ضعيفة جدا	ضعيفة	متوسطة	عالية	عالية جدا

4. اضطرابات النمو الشاملة

وقد تم التأكد من أن توزيع العينة اعتدالي ، من خلال الجدول الموالي

الجدول (49): معامل الالتواء لعينة الدراسة (اضطرابات النمو الشاملة)

الوسيط	المتوسط	الانحراف المعياري	معامل الالتواء
25.00	23.20	3.86	−0.68

بما أن معامل الالتواء =−0.26 أي أنه قريب من الصفر فإنه يمكن القول أن توزيع عينة الدراسة قريب من الاعتدالية.

بعد تأكدنا من أن توزيع الدرجات هو توزيع اعتدالي يمكن الآن حساب المعايرات الانحرافية:

الدرجة الحدية = المتوسط + المسافة × الانحراف المعياري

الحد الأول = 23.20+ (−3/2) × 3.86= 20.62

الحد الثاني = 23.20+ (−1/2) × 3.86= 21.27

الحد الثالث = 23.20 + (1/2) × 3.86= 25.13

الحد الرابع = 23.20 + (3/2) × 3.86= 25.77

جدول (50): سلم من 5 فئات انحرافية معيارية (اضطرابات النمو الشاملة)

الفئة	1	2	3	4	5
الدرجات المحتوات داخل الفئات	≥ 19	21 – 20	24 – 22	26 – 25	27
الدرجات حدود الفئات	20.62	21.27	25.13	25.77	27
الحكم على درجة الفرد	ضعيفة جدا	ضعيفة	متوسطة	عالية	عالية جدا

2.3.6 معايير تفسير النتائج في التشخيص الفارقي

1. التوحد الافتراضي(البيئي)

وقد تم التأكد من أن توزيع العينة اعتدالي ، من خلال الجدول الموالي

جدول (51): معامل الالتواء لعينة الدراسة (التوحد الافتراضي)

الوسيط	المتوسط	الانحراف المعياري	معامل الالتواء
25.00	24.33	6.46	0.04

بما أن معامل الالتواء =0.04 أي أنه قريب من الصفر فإنه يمكن القول أن توزيع عينة الدراسة قريب من الاعتدالية.

بعد تأكدنا من أن توزيع الدرجات هو توزيع اعتدالي يمكن الآن حساب المعايرات الانحرافية:

الدرجة الحدية = المتوسط + المسافة × الانحراف المعياري

الحد الأول = 24.33+ (3/2−) × 6.46= 20.02

الحد الثاني = 24.33+ (1/2−) × 6.46= 21.1

الحد الثالث = 24.33+ (1/2) × 6.46= 27.56

الحد الرابع = 24.33+ (3/2) × 6.46= 28.63

جدول (52): سلم من 5 فئات انحرافية معيارية (التوحد الافتراضي)

الفئة	1	2	3	4	5
الدرجات المحتوات داخل الفئات	19 ≥	21 – 20	26 – 22	29 – 27	33– 30
الدرجات حدود الفئات	20.02	21.1	27.56	28.63	33
الحكم على درجة الفرد	ضعيفة جدا	ضعيفة	متوسطة	عالية	عالية جدا

2. التوحد الكاذب

وقد تم التأكد من أن توزيع العينة اعتدالي ، من خلال الجدول الموالي

جدول (53): معامل الالتواء لعينة الدراسة (التوحد الكاذب)

الوسيط	المتوسط	الانحراف المعياري	معامل الالتواء
17.00	16.60	3.57	0.14–

بما أن معامل الالتواء =–0.14 أي أنه قريب من الصفر فإنه يمكن القول أن توزيع عينة الدراسة قريب من الاعتدالية.

بعد تأكدنا من أن توزيع الدرجات هو توزيع اعتدالي يمكن الآن حساب المعايرات الانحرافية:

الدرجة الحدية = المتوسط + المسافة × الانحراف المعياري

الحد الأول = 16.60+ (3/2−) × 3.57= 11.24

الحد الثاني = 16.60+ (1/2−) × 3.57= 14.81

الحد الثالث = 16.60+ (1/2) × 3.57= 18.38

الحد الرابع = 16.60+ (3/2) × 3.57= 21.95

جدول (54): سلم من 5 فئات انحرافية معيارية (التوحد الكاذب)

الفئة	1	2	3	4	5
الدرجات المحتوات داخل الفئات	≥ 11	15 – 12	18 – 16	21 – 19	22
الدرجات حدود الفئات	11.24	14.81	18.38	21.95	22
الحكم على درجة الفرد	ضعيفة جدا	ضعيفة	متوسطة	عالية	عالية جدا

3.التخلف الذهني الوظيفي

وقد تم التأكد من أن توزيع العينة اعتدالي ، من خلال الجدول الموالي

جدول (55): معامل الالتواء لعينة الدراسة (التخلف الذهني الوظيفي)

الوسيط	المتوسط	الانحراف المعياري	معامل الالتواء
34.00	33.86	6.00	0.07−

بما أن معامل الالتواء =−0.07 أي أنه قريب من الصفر فإنه يمكن القول أن توزيع عينة الدراسة قريب من الاعتدالية.

بعد تأكدنا من أن توزيع الدرجات هو توزيع اعتدالي يمكن الآن حساب المعايرات الانحرافية:

الدرجة الحدية = المتوسط + المسافة × الانحراف المعياري

الحد الأول = 33.86+ (3/2−) × 6.00= 24.86

الحد الثاني = 33.86+ (1/2−) × 6.00= 30.86

الحد الثالث = 33.86+ (1/2) × 6.00= 36.86

الحد الرابع = 33.86+ (3/2) × 6.00= 42.86

جدول (56): سلم من 5 فئات انحرافية معيارية (التخلف الذهني الوظيفي)

الفئة	1	2	3	4	5
الدرجات المحتوات داخل الفئات	24 ≥	31 – 25	37 – 32	42 – 38	43
الدرجات حدود الفئات	24.86	30.86	36.86	42.86	43
الحكم على درجة الفرد	ضعيفة جدا	ضعيفة	متوسطة	عالية	عالية جدا

بعد التأكد من صلاحية المقياس واستخراج معايير تفسير نتائجه انظر الملحق رقم (04) الذي يمثل الصورة النهائية للمقياس.

4-2- الدراسة الاساسية

4-2-1- مجال الدراسة الأساسية

- **المجال الزماني للدراسة الأساسية:** تم تطبيق أدوات الدراسة والتحاليل الطبية في الفترة الممتدة بين أفريل 2022 إلى ماي 2024 .
- **المجال المكاني للدراسة الأساسية:** تم تطبيق المقياس واللقاء مع الامهات داخل مقر جمعية براعم الخير للتوحد والتأخر الذهني بحي أولاد أحمد وسط مدينة الوادي- الجزائر.

❖ **البطاقة الفنية لجمعية براعم الخير للتوحد ومتلازمة داون – ولاية الوادي، الجزائر**

1- تاريخ التأسيس: 16 أفريل 2017

2- أهداف الجمعية

- دعم وتمكين الأطفال ذوي اضطراب طيف التوحد والتأخر الذهني وأسرهم في ولاية الوادي.
- توفير التوجيه والرعاية والتعليم المتخصص لتحسين جودة حياة الأطفال من ذوي الاحتياجات الخاصة.
- تقديم الدعم النفسي والاجتماعي للأسر وتسهيل الحصول على الخدمات الصحية والتربوية.

3- أنشطة الجمعية

- إقامة جلسات تعليمية وتربوية للأطفال ذوي التوحد والاعاقة العقلية.
- تنظيم ورش عمل وندوات توعوية للآباء والأمهات حول كيفية التعامل مع أطفالهم.

- توفير جلسات علاجية مثل العلاج السلوكي، والعلاج الوظيفي، وعلاج اضطرابات اللغة والكلام.
- الشراكة مع المؤسسات الصحية والتعليمية والاجتماعية لتوفير خدمات متكاملة.
- تنظيم حملات توعية ومناسبات اجتماعية لدعم حقوق ذوي الاحتياجات الخاصة.

4- الفئات المستهدفة

- الأطفال ذوي اضطراب طيف التوحد والتأخر الذهني.
- الأسر التي لديها أطفال من ذوي الاحتياجات الخاصة في ولاية الوادي.

5- الهيكل التنظيمي

5-1- مديرة الجمعية: السيدة نعيمة الأطرش- المسؤول عن توجيه الأنشطة ووضع السياسات العامة.

5-2- فريق المعالجين المتخصصين: يضم معالجين نفسيين، ومعالجين سلوكيين، ومدربين تربويين.

5-3- الأعضاء المتطوعون: يشمل الأعضاء الداعمين والمتطوعين من المجتمع المحلي، وكرد للجميل قامت الباحثة بالتطوع لتكوين فريق الجمعية.

6- معلومات الاتصال

رقم الهاتف: 0675462826 / 0794197860

عنوان البريد الإلكتروني: Latrechenaima979@gmail.com

4-2-2- عينة الدراسة الأساسية

قمنا بالالتحاق بجمعية براعم الخير للتوحد والاعاقة الذهنية الكائن مقرها بحي أولاد أحمد بمدينة الوادي، لإجراء الدراسة الأساسية، وقد قابلتنا المديرة بحفاوة وترحيب كبيرين وقدمت لنا كل التسهيلات، وساهمت بالاتصال بالأولياء واستدعاء الأمهات لتطبيق المقياس عليهن، وأخذ الموافقة المبدئية للمشاركة في الدراسة وفتح قنوات اتصال بين المتطوعين والباحثة كإجراءات تمهيدية لبدء الدراسة الأساسية.

ومن ثم بدأنا بمباشرة الدراسة الاساسية، حيث تحصلنا على المعلومات والاحصائيات الخاصة بالأطفال المصابين بطيف التوحد وكان عددهم 15 طفل، حسب تشخيصهم الأولي الذي تم في الجمعية باستخدام مقياس جيليام الذي تعتمده الجمعية في التشخيص، وهو أداة تقييمية تستخدم لتحديد وتشخيص اضطراب طيف التوحد (ASD) عند الأطفال. يعرف رسميا باسم "مقياس جيليام لتشخيص التوحد(Gilliam Autism Rating Scale - GARS) "، ويهدف إلى مساعدة المختصين في تقييم السلوكيات المرتبطة بالتوحد بناء على تقارير المربين أو العائلة.

ويقيم مقياس جيليام أربعة محاور رئيسية تشمل: التواصل، التفاعل الاجتماعي، السلوك النمطي وفحص المهارات المعرفية الأساسية مقارنة بالمستويات النموذجية للعمر.

وتكمن نقاط قوته في سهولة تطبيقه، مما يجعله أداة عملية للتشخيص المبدئي، كما يساعد في تكوين صورة أولية حول احتمالية إصابة الطفل باضطراب طيف التوحد.

إلا ان له نقاط ضعف وهي عدم الشمولية، حيث لا يغطي جميع أبعاد التوحد أو الفروقات الفردية، مما قد يتطلب إضافة أدوات تقييمية أخرى، كما يعاب عليه أنه أقل دقة مع البالغين أو الأطفال في مستويات التوحد الطيفي الأدنى أو الأعلى، ولا يأخذ بعين الاعتبار التشخيص الفارقي الذي يقلل من نسب أخطاء التشخيص.

وقد اخترنا عينة الدراسة بطريقة قصدية، لأنها الطريقة الأنسب لأهداف الدراسة، التي تسعى للبحث في خصائص وسلوكيات وتجارب مجموعة معينة من أطفال طيف التوحد وهم الذين تتراوح أعمارهم بين 13-15 سنة، لكون الفئة الاصغر سنا لا يظهر لديهم بروتين بيتا اميلويد في السائل النخاعي حتى لو كانوا في حالتهم الطبيعية حيث يزيد تركيزه وظهوره كلما تقدم

الطفل في السن، كما اخترنا من بينهم من أكدت نتائج مقياس DTAC للباحثة اصابتهم باضطراب طيف التوحد، ولا يعانون من اضطراب فرط الحركة وتشتت الانتباه(ADHD)، وهذا الاجراء احترازي خشية أن يعرضهم ذلك للأذى عند اجراء التحاليل تجدر الاشارة الى أن ADHD تتراوح نسبة انتشاره بين المصابين باضطراب طيف التوحد بين 30% و50%. **(Leitner, 2014)**

وبعد تطبيق المقياس بنسخته النهائية على الامهات، تم الحصول على موافقة جميع المشاركين في تحاليل الدم لكونها روتينية ولا تشكل خطورة على المشارك، فيما واجهنا صعوبة في الحصول على ثلاث متطوعين لتحاليل السائل النخاعي، بسبب أعراضه الجانبية، حيث حصلنا على موافقة متطوع واحد بعد شرح طبيعة التحليل وأعراضه الجانبية للعينة النهائية المتكونة من 7 أطفال منتسبين للجمعية وهذا ما دفعنا لفتح باب التطوع والاتصال بمجموعة من العيادات الطبية لتقديم عرض لأي ولي امر يعاني طفله من اضطراب طيف التوحد وتم توجيهه لإجراء تحليل السائل النخاعي من طرف طبيبه لأي سبب من الأسباب فإن الباحثة على استعداد للتكفل بكامل مصاريف الفحص والتحليل مقابل اعطائها عينة من السائل النخاعي المأخوذ للفحص، لإتمام التأكد من صحة نتائج الدراسة، وهذا الاجراء الصحي يهدف لعدم تعريض الاطفال للأعراض الجانبية التي قد تنتج من سحب عينة من السائل النخاعي، كالدوار والقي وآلام الرأس، وقد تسبب هذا الاجراء في تعطيل سير الدراسة لأكثر من سنة كاملة لكنه أفضى في النهاية للحصول على العينات المطلوبة.

وفيما يلي جدول رقم:57، يوضح خصائص عينة الدراسة من حيث الجنس ونوع السائل المأخوذ.

جدول (57): يوضح خصائص عينة الدراسة من حيث الجنس ونوع السائل الماخوذ

الجنس / نوع السائل	الذكور	الاناث	العينة الضابطة
تحاليل الدم	03	01	02
تحاليل السائل النخاعي	03	00	01

4-2-3- اجراءات تطبيق الدراسة الاساسية

4-2-3-1- الاعتبارات الأخلاقية: قبل إجراء تحاليل طبية للمشاركين المتمثلة في تحاليل السائل النخاعي والدم، ورغم انها لا تندرج تحت التجارب البشرية لكونها مجرد تحليل يتم اجراءه بشكل روتيني، لم يمنعنا ذلك من التقيد بقوانين أخلاقية صارمة، وذلك لضمان حماية حقوق المشاركين وسلامتهم.

وقد قامت الباحثة بالالتزام بالمعايير الأخلاقية وفقا للمبادئ الأخلاقية العالمية التي جاءت في إعلان هلسنكي (2013) ومعايير مجلس المراجعة المؤسسيIRB (2018)، حيث تم الالتزام بما يلي:

1- الحصول على الموافقة المستنيرة: تم الحصول على موافقة جميع المشاركين بعد اعلامهم بكل تفاصيل الإجراء، بما في ذلك أنواع التحاليل الطبية (مثل سحب الدم أو السائل النخاعي) التي سيتم إجراؤها، وأسباب إجرائها، والمخاطر المحتملة، مع التشديد على أنهم قادرين على اتخاذ قرار مستقل وغير مجبر بشأن اجراءهم للتحاليل الطبية، حيث حرصنا على ألا نمارس أي ضغط عليهم.

2- حماية الخصوصية: تعهدت الباحثة للمتطوعين بالحفاظ على سرية البيانات الشخصية والطبية لابناءهم وعدم نشرها في الدراسة الا بعد اخفاء معلوماتهم الشخصية، وتعتبر حماية الخصوصية والسرية جزءا أساسيا من أخلاقيات البحث العلمي.

3- عدم التسبب في ضرر: اتخذت الباحثة اجراءات لتفادي تعريض الاطفال للأعراض الجانبية لل PL من أجل الدراسة، وذلك بانتظار فرص طبية من أطفال مصابين بالتوحد يتم الطلب منهم اجراء تحاليل لسائل النخاعي، حيث تم سحب العينات لأغراض طبية أخرى لا علاقة لها بالدراسة، وفقا للمعايير الطبية وعلى يد متخصصين، وكان الاتفاق هو أن تحصل الباحثة على القليل من العينة المسحوبة من المريض المصاب بالتوحد، تكفي لاجراء تحليل البروتين عليها، مقابل تكفل الباحثة بمصاريف التحليل الأساسي و تحليل الدراسة معا.

4- المتابعة الطبية: قامت الباحثة بمتابعة الحالة الصحية للمشاركين طيلة اسبوع من اجراء التحاليل، وتكفلت بحالة أحد المشاركين بعد تعرضه لوعكة صحية بعد أربعة أيام من اجراء

التحاليل، والتي اكد الطبيب المختص انها عارضة ولا علاقة لها بالتحاليل، رغم ذلك قامت الباحثة بالتكفل الكامل بمصاريف علاج الحالة وشراء الأدوية، ومتابعة حالة الطفل حتى تماثله للشفاء التام.

4-2-3-2- تحليل عينات السائل النخاعي: قمنا بالاتحاق بمخبر المرجان للاستفسار على إمكانية اجراء تحاليل بيتا اميلويد عندهم أو عند احد المخابر الاجنبية المتعاقدين معهم، ورشحت لنا المسؤولة مخبرين أحدهما مخبر فرنسي والثاني ألماني، تم اختيار المخبر الفرنسي لقرب المسافة وسرعة الحصول على النتائج، واستعلمنا حول الاجراءات الواجب اتخاذها من اجل اتمام عملية تحليل العينات.

وبعد تواصل المسؤولة في مخبر المرجان بمخبر البيولوجية الطبية في مستشفى ليون بفرنسا، LABORATOIRE de BIOLOGIE MEDICALE MULTI SITES du CHU de LYON، وطلب المخبر الفرنسي أن تكون العبوات التي سيوضع فيها السائل النخاعي خاصة ويرسلها من عنده، كما بعث باستبيان حول الحالات المراد اجراء تحليل لها من أجل الاجابة عليه (أنظر الملحق رقم (05))، ما يوحي بوضع القائمين بالمخبر أو الجهات الوصية، لعلاقة مخزون بيتا اميلويد بالاصابة بالالزهايمر قيد الدراسة.

بعد أسبوع وصلت العبوات الخاصة بتحاليل السائل النخاعي ومعها الاستبيانات، توجهنا بمرافقة مديرة الجمعية رفقة المتطوعين لإجراء التحاليل التي تمت في عيادة زيتوني لطب الاطفال، الذي تكفل بملئ الاستبيان الاول، وبعد أخذ العينات تم إرسالها لمخبر المرجان الذي بدوره أرسلها للمخبر الفرنسي، وبعد أسبوعان تم ارسال العينة الضابطة لذات المخبر للتحليل، والتي حصلنا عليها من المخبر لطفل بعمر 14 سنة اجرى تحاليل التهاب السحاية و ظهرت النتائج سليمة، و هي عينة احتياطية أغلب المخابر تحتفظ بها مؤقتا في حال تلف العينة الرئيسية ، لتقوم الباحثة باستخدام بقية العينة التي احتفظ بها المخبر و التي كانت ستوجه الى الاتلاف بعد صدور نتائج التحاليل .

4-2-3-3- تحاليل عينات الدم: تمت تحاليل الدم في مخابر الرائد للتحاليل الطبية والابحاث البيولوجية الكائن مقره في حي الرمال بجانب طريق النزل المالي بالوادي، والذي بدوره ارسل

العينات لمخبر tarzaali بالعاصمة من أجل الكشف عن وجود بروتين بيتا اميلويد في دم الأطفال المصابين باضطراب طيف التوحد،

4-2-3-4- نتائج التحاليل: جاءت النتائج مأكدة لصحة المقاربة النظرية المقدمة، اذ أكد المخابر أن العينات المرسلة لا تحتوي على بيتا إميلويد، وأوصى المخبر الفرنسي والالماني بإعادة التحاليل لترجيحهم أن يكون سبب عدم تواجد البروتين هو تلف العينات، فيما قمنا بإرسال عينات الدم لمخبر tarzaali بولاية العاصمة لتحليلها، وكان النتيجة عدم وجود بروتين بيتا اميلويد في العينات المرسلة، وطلب المخبر كسابقيه اعادة التحليل لكن هذه المرة رجح المخبر أن يكون المشكل في الكاشف.

وما يدعم توجه النظرية هو عودة التحاليل للعينة الضابطة بنتائج ايجابية لمراهق عمره 14 سنة (انظر للملحق رقم(06))، حيث أظهرت النتائج وجود تركيز لمختلف تقسيمات بروتين بيتا اميلويد في عينة السائل النخاعي .

5- تفسير آلية حدوث اضطراب طيف التوحد حسب نظرية هيمنة القلب الناشئة

تتنبأ نظرية هيمنة القلب الناشئة بأن سبب اضطراب طيف التوحد هو فشل عملية صناعة بروتين إميلويد بيتا الناقل للمعلومات الحسية والأوامر القلبية بسبب غياب أنزيم فك سلاسل الارتباط الهليكايز الذي تنتجه أحد سلالات البكتيريا الاشريكية القولونية خلال نشاطها الانزيمي، وتأكد الأبحاث العلمية أن هذه البكتيرية هي المسؤولة على انتاج أنزيمات الهليكيز عند الانسان والحيوان، .

وإنزيمات الهليكايز هي بروتينات تقوم بفك سلاسل ارتباط الدنا المزدوج أثناء عمليات النسخ ثم الترجمة، وقد أظهرت الدراسات أن E. coli تنتج عدة أنواع من إنزيمات الهليكايز، مثل الهليكايز DNA B وDNA C، اللذان يساهمان بشكل رئيسي في نسخ الحمض النووي. (Singleton et al, 2007)

اذ ترتب عن فقدان السلالة التي تنتج هذا الأنزيم المحوري خروج جزيئات من الحمض النووي من خلايا البلاعم القلبية بعد عملية القص دون نجاح عملية فك سلاسل الارتباط، والتي تسبب وصولها الى الدماغ في دخول المصاب بالتوحد في دوامة من السلوكيات التكرارية، سببها قراءة الدماغ للبيانات التي وصلته على شكل نسخة مكررة من جزيء الحمض النووي المنقولة بجهد الفعل وهو الالية الكهربائية للنقل في الجسم، ما جعل وصول هذه النسخ يتسبب في اضطراب وهلع للطفل يدفعه للنفور من أي مدخلات حسية جديدة ويبحث على كل ما هو روتيني لتفادي الالم والهلع، لكون الدماغ غير مؤهل لاستقبال الكمية الهائلة من البيانات التي يمكن للقلب معالجتها

5-1- الاضطرابات الوظيفية لدى المصابين بالتوحد

يمكن تقسيم هذه الاضطرابات الى ثلاث جوانب رئيسة: **الجانب الأول** يخص غياب بروتين نقل المعلومات الحسية المعالجة من القلب: فغياب البروتين الناقل للمعلومات الحسية من القلب للدماغ والتي فشلت عملية صناعته، يتسبب في انعدام الاستجابة وضعف التواصل والتفاعل الاجتماعي وغياب الشعور بالألم وعجز في فهم التواصل اللفظي وغير اللفظي خصوصا اللغة المجازية والمعاني الخفية، وصعوبة في الاستدلال والاستجابات العاطفية.

والجانب الثاني يخص تفاعل المصاب بالتوحد مع أفكاره الذاتية: حيث تكون الأفكار والبيانات الصادرة ذاتيا من القلب بسيطة أو محددة ويتم نقلها من النسخة الجزئية لشفرة الحمض النووي دون عملية النسخ العكسي، فينتج عن قراءتها من طرف الدماغ سلوكيات تكرارية واضطرابات في اللغة والكلام وابرزها المصادات النمطية(الايكولاليا).

وكلما تقدم الطفل في العمر أصبح احساسه الدائم بالعجز عن ترجمة ما يخطر على قلبه الى أفعال مطابقة لأفكاره يدخله في نوبات من الصراخ والغضب.

والجانب الأخير هو تفاعله مع المدخلات الحسية التي تصله من النسخة الجزئية للحمض النووي: حيث تنقل الحواس كل ما يقع في نطاقها من معلومات الى القلب عن طريق DNA خلايا المناعة **(macrophagocytes)**، وتصل المعلومات للقلب لقدرته على استيعابها جميعها ومعالجتها في وقت واحد

وبسرعة فائقة، كما يقوم بتمييز المهم منها وطريقة التفاعل معه وما يجب تجاهله من مدخلات حسية، ليصدر قراراته على شكل بيانات يلتقطها ال DNA في الخلايا البلعمية الكبيرة، وتتم عملية تحويل البيانات التي حددها القلب الى بروتين لتصل للدماغ، محدثتا اضطرابات سببها فرط في المدخلات الحسية.

وتتم عملية نقل المعلومات كهربائيا بجهد العمل، لذا وبسبب فشل عملية فك الارتباط تمر الشحنة الكهربائية عبر غشاء شريطي النسخة الجزئية للحمض النووي، وهذا يسبب زيادة في كهربائية المخ، وألم مؤذي للطفل المصاب باضطراب طيف التوحد يرافق كل تحليل للمدخلات الحسية الجديدة المنقولة من القلب الى الدماغ، كما أن وصول نسخة الحمض النووي للدماغ حاملة كل المعلومات الحسية دون نجاح عملية التمييز وتحديد المهم منها من طرف القلب يتسبب في فرط المدخلات الحسية السمعية والبصرية وخصوصا في الأماكن العامة والجديدة على الطفل، بما يفوق قدرة الدماغ على الاستيعاب وهذه الحالة يصفها الباحثين بالحساسية للأصوات والميل للروتين تفاديا للأذى والهلع الذي يرافق كل تدفق للمدخلات البصرية الجديدة أو الأماكن العامة ذات الأصوات الكثيرة والمتداخلة حيث تصل للدماغ أدق الأصوات دون فلترة قلبية.

وهذه نقطة الفصل بين التوحد عالي الأداء وباقي أطياف التوحد، ففي حالة لم يرافق اضطراب التوحد إعاقة عقلية وتأخر لغوي وظيفية وصرع طفولي أو أحد الاضطرابات المرافقة الأخرى والتي سببها ضرر أكبر في ميكروبيوم الأمعاء وخصوصا في أصناف من البكتيريا الهوائية، فإن طفل التوحد سيستفيد من فرط الادراك الحسي ودقة الملاحظة والتفكير الترابطي وتشخص حالته بمتلازمة أسبرجر.

أي معلومة سابقة يتم استرجاعها من الدماغ دون حاجة لتدخل القلب لتحليلها من جديد وارسالها الى الدماغ.

كما أدى عدم نجاح عملية صناعة البروتين بيتا اميلويد الى تعطل وصول المدخلات الحسية بسبب فشل عملية النسخ العكسي، وهذا ما جعل المصاب بالتوحد يبدوا وكان حواسه لا تعمل، مع عدم قدرته على فهم المشاعر والايماءات والمعاني الخفية، والعجز الكبير في التذكر والاحتفاظ بالمعلومات... لان كل هذه العمليات تتم في القلب وتنقل عن طريق البروتين بيتا اميلويد، الذي يعتبر خزانا للذاكرة متوسطة وطويلة المدى والتي مركزها السائل النخاعي، وهذا يفسر تراكم هذا البروتين كلما تقدمنا في العمر.

5-2- انزيم فك سلاسل الارتباط الهليكيز وعلاقته بالبكتيريا الاشريكية القولونية

البكتيريا **الإشريكية القولونية** (E. Coli)هي كائنات حية دقيقة معروفة انتاجها لمجموعة متنوعة من إنزيمات الهليكاز، التي تلعب أدوارا متعددة في فك سلاسل ارتباط الحمض النووي وإصلاح داخل الخلايا، وغياب السلالات المسؤولة عن انتاج هذا النزيم في مرحلة الطفولة المبكرة قد يكون السبب الرئيسي لإصابة الطفل باضطراب طيف التوحد.

5-3- سبب اصابة الذكور اكثر من الاناث بالتوحد

تشير العديد من الدراسات والإحصائيات إلى أن الذكور أكثر عرضة للإصابة باضطراب طيف التوحد مقارنة بالإناث، فوفقا لتقرير منظمة الصحة العالمية(WHO) ، فإن نسبة الإصابة بالتوحد بين الذكور أعلى منها بين الإناث، حيث يصاب الذكور باضطراب طيف التوحد بأربعة أضعاف مقارنة بالإناث(WHO, 2022)

كما تشير تقارير مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها (CDC) إلى نسب مماثلة، حيث أظهرت أن معدل التشخيص بين الذكور هو 1من كل 42، بينما بين الإناث هو 1من كل 189 .(CDC, 2022)هذه النسبة تؤكد الفارق الواضح في التشخيص بين الجنسين.

وحاولت عدة نظريات تفسير هذه الفروق في نسب الإصابة، أحد التفسيرات افترضت أن الإناث قد يكون لديهن قدرة أكبر على التكيف مع الأعراض، أو قد تكون الأعراض أقل وضوحا مما يؤدي إلى تشخيص أقل تكرارا، نظرية أخرى تشير إلى أن هناك عوامل وراثية وجينية قد تجعل الذكور أكثر عرضة للإصابة بالتوحد غير أنها تعترف بان الآليات السببية لاتزال غامضة (Loomes et al, 2017).

وتبدوا جميع التفسيرات المقترحة فضفاضة وتفتقر للدقة والموضوعية، ما يدفعنا للبحث بشكل أعمق، من اجل سد هذه الفجوة التفسيرية.

5-4- تفسير نظرية هيمنة القلب الناشئة للباحثة لسبب إصابة الذكور أكثر من الاناث باضطراب طيف التوحد:

خلال الحمل، هناك مجموعة من التغيرات الهرمونية التي تحدث بشكل عام داخل جسم الأم، إلا أن الحمل بجنين ذكر يسبب مستويات مختلفة من الهرمونات الجنسية مقارنة بالحمل بجنين أنثى، وبالأخص الارتفاع الكبير لهرمون التستوستيرون الذي ينتجه الجنين الذكر، بينما ينتج الجنين الأنثى مستويات أقل من هذا الهرمون. (Troisi et al, 2003)

وتشير الدراسات إلى أن التغيرات في مستويات الهرمونات الجنسية لدى المرأة الحامل بذكر يؤثر على الجهاز المناعي لديها، حيث يقلل التستوستيرون من الاستجابة المناعية الفطرية، مما يؤدي إلى زيادة القابلية للإصابة بالعدوى بما في ذلك التهابات المسالك البولية. (Khan et al, 2017)

وفي ذات السياق رصدت دراسة Zhu et al (2019) أن استجابة الجهاز المناعي الفطري تكون أضعف عند الحوامل بجنين ذكر مقارنة بالحوامل بجنين أنثى، وفسرت مجموعة البحث سبب ذلك بالهرمونات الذكرية مثل التستوستيرون التي تلعب دورا في تثبيط الاستجابة المناعية لدى الحامل، مما يؤدي إلى ضعف قدرة الجسم على مقاومة العدوى.

دراسة أخرى أشارت إلى أن النساء الحوامل بجنين ذكر يكن أكثر عرضة للإصابة بالتهابات المسالك البولية بسبب ضعف الاستجابة المناعية الفطرية، وقد أظهرت الدراسة أن مستويات الإنترلوكين-6 (IL-6) والإنترلوكين-10، (IL-10)تكون أقل عند الحوامل بجنين ذكر، مما يضعف الاستجابة الالتهابية الفطرية.(Jones et al, 2020)

مع العلم أن كل من **الإنترلوكين-6 (IL-6)** و**الإنترلوكين-10(IL-10)** هي جزيئات بروتينية تعرف بالسيتوكينات، وهي تلعب دورا أساسيا في تنظيم الاستجابة المناعية والالتهابية في الجسم .(Tanaka et al, 2014)

وأفادت دراسة Smith et al (2018) أن الحمل بجنين ذكر يؤدي إلى تغييرات هرمونية تزيد من مستويات التستوستيرون والبروجيسترون، مما يؤدي إلى تثبيط الجهاز المناعي وبطء عمل المثانة وزيادة فرص نمو البكتيريا وزيادة القابلية للإصابة بالتهابات المسالك البولية أكثر من الحمل بأنثى، بالإضافة إلى ضعف الاستجابة المناعية الفطرية لدى الحامل بذكر أكثر من الحامل بأنثى.

والبروجيسترون هو هرمون يرتفع مستواه بشكل طبيعي خلال الحمل، لكنه يكون اكثر ارتفاعا لدى النساء الحوامل بذكر، ويؤدي ارتفاعه الى ارتخاء العضلات الملساء في الجهاز البولي، مما يسهم في توسع الحالبين وتقليل انقباضات المثانة، وهذه التغيرات الفسيولوجية تؤدي إلى تراكم البول، مما يزيد من احتمالية تكاثر البكتيريا وحدوث التهابات بولية تستدعي تدخلا علاجيا عن طريق المضادات الحيوية.(Sheffield et al, 2005)

وترتبط زيادة هرمون التستوستيرون بزيادة تأثير البروجيسترون على عضلات الحالبين والمثانة، كما أن الزيادة في مستويات البروجيسترون قد تجعل الأنسجة المحيطة بالمسالك البولية أكثر قابلية للعدوى، مما يؤدي أيضا إلى زيادة فرصة الإصابة بالالتهابات.

(Sheffield et al, 2005) (Pavlovic et al, 2014)

ولعلاج إلتهابات المسالك البولية أثناء الحمل، يضطر الأطباء الى وصف المضادات الحيوية والتي تعتبر العلاج الأكثر شيوعا، ومن بينها البنسلينات (مثل الأموكسيسيلين) والسيفالوسبورينات، كما يتم وصف النيتروفورانتوين (Nitrofurantoin)لعلاج التهابات المسالك

البسيطة، والتي ينصح الاطباء بتجنب استخدامه في المراحل المتأخرة من الحمل. (Gupta et al, 2011)

وثبتت العلاقة الارتباطية بين تناول الأم أو الحامل للمضادات الحيوية واصابة الجنين باضطراب طيف التوحد، ومن أكبر هذه الدراسات الدراسة السويدية التي نشرت عام 2017، والتي قام فيها فريق البحث بتحليل بيانات أكثر من مليون طفل ولدوا في السويد، وأظهرت النتائج أن الأطفال الذين تعرضت أمهاتهم للمضادات الحيوية خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل كانوا أكثر عرضة للإصابة بالتوحد، مما يشير إلى وجود علاقة سببية بينهما (Atladottir et al, 2017).

وهذه النتائج المهمة دعمتها دراسة دنماركية نشرت عام 2018 تم فيها تحليل بيانات حوالي نصف مليون مولود، وأكدت نتائج الدراسة إلى أن استخدام المضادات الحيوية خلال الحمل، خاصة اذا كانت واسعة الطيف يزيد من خطر إصابة الطفل بالتوحد. (Mortensen et al, 2018)

5-5- تفسير عمر الاصابة بالتوحد وعلاقته بالبكتيريا المعوية

يبدأ اضطراب طيف التوحد في الظهور بين عمر 0 إلى 3 سنوات، وتوضح تقارير CDC أن معظم الأطفال المصابين بالتوحد تظهر عليهم علامات تأخر في التطور الاجتماعي واللغوي خلال هذه الفترة الحساسة.(CDC, 2023)

من جهة أخرى، تشير منظمة الصحة العالمية (WHO) إلى أن التوحد يؤثر على الأطفال منذ السنوات الأولى من العمر، وتظهر الاصابة قبل سن 3 سنوات.

وتظهر هذه الإحصاءات أن هناك تباينا كبيرا في توقيت ظهور الأعراض الأولى، حيث تتفاوت الأعراض من طفل إلى آخر، مما يجعل مرحلة الطفولة المبكرة (0-3 سنوات) فترة حرجة لرصد الأعراض والتدخل المبكر.(WHO, 2022)

من جهة اخر فإن البكتيريا المعوية للطفل لا تصل لمرحلة النضج الا في عمر ال3 سنوات كما أكدته عديد الدراسات المتخصصة، منها بينها دراسة نشرت في مجلة *Nature* وتفيد بأن تنوع الميكروبات واستقرارها في الأمعاء يزداد تدريجيا خلال السنوات الثلاث الأولى من عمر

الطفل، ويصل إلى شكل قريب من البالغين عند بلوغ هذا العمر، مما يساهم في تنظيم استجابات مناعية أكثر فعالية وتحسين الهضم. (Yatsunenko et al, 2012)

وهذا ما تأكده منظمة الصحة العالمية (WHO, 2015) ومراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها(CDC, 2020) ، اذ تاكد ان تطور الميكروبات في الأمعاء يبدأ في بطن الام ويستمر بعد الولادة ، حتى يصل في سن الثالثة ليكون مقاربا لمايكروبايوم الشخص البالغ، حيث تتكاثر خلال هذه الفترة السلالات البكتيرية في الأمعاء، وتطور من قدرتها على التخفي والمقاومة.

ولا يخفى التطابق بين المرحلة العمرية التي يحدث فيها الاصابة بالتوحد، وبين مرحلة عدم اكتمال مايكروبايوم الامعاء، حيث تكون هذه الاخيرة في حالة ضعف وعدم نضج، فيسهل القضاء على سلالات كامل منها، والتي يصعب الحصول عليها من البيئة الخارجية، إلا من خلال مكملات البروبايوتيك والسمبيوتيك.

كما تجدر الاشارة ان المضادات الحيوية ليست السبب الوحيد الذي يقضي على سلالات من الاشريكية القولونية، بل من بين اكثر الاسباب انتشارا هو الارتفاع الشديد لدرجات الحرارة لدى الحامل أو الطفل قبل بلوغه سن الثالثة، وغيرها من المسببا التي تم التطرق اليها في مقياس الدراسة.

ولكون العدوى الاشريكية القولونية تشكل خطرا على سلامة الام والجنين، ما يضطر الطبيب المعالج لوصف المضادات الحيوية واسعة الطيف، واحيانا يتم وصف المضادات الحيوية الموجهة لقتل البكتيريا الاشريكية القولونية تحديدا وذلك في الحالات التي يطلب فيها الطبيب اجراء تحاليل لمعرفة أي سلالة تسببت في الاتهابات عند الحامل او المرضعة، ومن المعلوم أن المضادات الحيوية تبيد جميع السلالات سواء كانت ممرضة أو غير ممرضة، وفي حالة الجنين أو الطفل أقل من ثلاث سنوات فإن البيئة البكتيرية في أمعائه لا تزال في حالة ضعف وقلة عدد ولم تطور آليات دفاعية تحمي بها وجودها، مما يسهل عملية القضاء عليها.

5-6- علاقة البكتيريا الاشريكية القولونية بالالتهابات النسائية التي تصيب الحوامل

ترتبط الإشريكية القولونية (E. Coli) عادة بالعدوى في المسالك البولية والتناسلية للنساء الحوامل، والتي يمكن أن تؤدي إلى مضاعفات خطيرة تصل لحالات تسمم الدم وموت الجنين

إذا تركت دون علاج، وقد وثقت الدراسات من مصادر عالمية، تسبب سلالات من الإشريكية القولونية في التهابات المسالك البولية في حوالي 90% من الحالات لدى النساء الحوامل، بسبب التغيرات التشريحية والهرمونية التي تزيد من قابلية الإصابة.

(American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015)

حيث تنتج بعض سلالات الإشريكية القولونية عوامل ضراوة محددة تمكنها من الالتصاق بالظهارة المهبلية والبولية، مما يسهل العدوى ويزيد من خطر الالتهاب وحتى الولادة المبكرة.

وكشفت دراسة تحليلية أجريت عام 2020 أن سلالات الإشريكية القولونية المنتجة لبيتا لاكتاماز ممتد الطيف (ESBL) تزيد من تعقيد العلاجات، حيث تتطلب مقاومتها للمضادات الحيوية، وعلاوة على ذلك، أظهرت النساء الحوامل المصابات بعدوى الإشريكية القولونية علامات التهابية مرتفعة، والتي ترتبط بنتائج الحمل السلبية مثل الولادة المبكرة وانخفاض الوزن عند الولادة. (BMC Pregnancy and Childbirth, 2019)

وتجدر الاشارة الى أن العلاقة بين الولادة المبكرة وانخفاض الوزن عند المولود وظهور التوحد هي علاقة مثبتة أكدتها العديد من الدراسات العلمية، وتشير أحد هذه الدراسات أن الأطفال المولودين قبل الأوان أو الذين يعانون من انخفاض الوزن عند الولادة هم الأكثر عرضة للإصابة بالتوحد، كما أظهرت دراسة شاملة نشرت في "Pediatrics" أن الأطفال المولودين في فترة الحمل المبكر (قبل 28 أسبوعا) كان لديهم معدل إصابة بالتوحد أعلى بثلاثة أضعاف مقارنة بالأطفال الذين ولدوا في الموعد المحدد.

(Gardener, Spiegelman, & Buka, 2011)

إضافة إلى ذلك، تم ربط انخفاض الوزن عند الولادة (أقل من 2500 جرام) بزيادة خطر الإصابة بمشاكل نمائية ، من بيها التوحد.(Magnusson et al, 2019)

وأشارت دراسة أخرى إلى أن التأثيرات السلبية للنمو العصبي للأطفال المولودين قبل الأوان قد تكون مرتبطة بشكل جزئي بزيادة خطر الإصابة بالتوحد.(Gardener et al, 2011)

5-7- تفسير سبب تفاوت شدة الاصابة بالتوحد وتنوع أطيافه

يعود سبب تفاوت شدة الاصابة بالتوحد حسب نظرية هيمنة القلب الى عمر الاصابة ومستوى الخسارة في مايكروبايوم الامعاء، فإن كانت الخسارة محصورة في سلالة واحدة فقط والمرجح أنها السلالة الاشريكية القولونية B المنتجة لأنزيمات الهليكيز فإن الطفل يصاب بمتلازمة اسبرجر، وتظهر عليه جميع أعراض التوحد، إلا انه يستفيد من الكم الهائل من البيانات التي تصل للدماغ كما وصلت للقلب من أعضاء الحواس دون تصفية، لذا عادة ما يتميز المصابون بمتلازمة أسبرجر بمستوى عالي من الذكاء، ولديهم ذاكرة قوية وقدرة على التركيز والتفكير الترابطي.

وفي كتابها "Thinking in Pictures" تناولت الدكتورة تيمبل غراندين، والتي تعتبر من أشهر الشخصيات العلمية التي تعاني منذ طفولتها من الاصابة بمتلازمة أسبرجر، تناولت تجربتها الشخصية مع التوحد في كتابها، موضحة شعورها المتكرر بالذعر في الأماكن العامة، ووصفت مشاعرها بأنها ناجمة عن فرط حساسيتها للمحفزات الحسية مثل: الأصوات العالية، والأضواء الساطعة، والبيئات الصاخبة، مما يجعلها تشعر بالذعر والقلق، وتوضح أن هذا الذعر هو جزء من رد فعلها العصبي تجاه الكم الهائل الذي يصل لدماغها من المحفزات التي يصعب عليها معالجتها بسهولة. (Grandin, 2006)

والمعروف أن هذه الحالة من الذعر والقلق في الأماكن العامة يعاني منها العديد من الأفراد المصابين بطيف التوحد، وارتبطت هذه الظاهرة بنظريات تشير إلى أن الأشخاص المصابون باضطراب طيف التوحد قد يواجهون تحديات في تنظيم الاستجابات العصبية والحسية (Silberman, 2015).

وتفسر نظرية هيمنة القلب الناشئة هذا العرض بأنه ناجم عن فرط المدخلات الحسية التي تصل للدماغ، وهذا الاخير غير مؤهل للتعامل معها، حيث تلتقط حواسنا كل الاصوات والمؤثرات الحسية مهما كانت ضعيفة في محيط دائرة نصف قطرها 20 متر، وترسلها للقلب عن طريق بروتينات الاشارة، والقلب هو المأهل الوحيد لتحليل هذه البيانات الحسية الضخمة وادراكها، واتخاذ قرارات بشانها واهمها تحديد المهم منها وما يجب تجاهله وتحديد تفاعله مع هذه المدخلات سواء شعوريا أو عقليا، ومن ثم يصدر أوامره التي تتلقاها خلايا البلاعم القلبية

وتدخلها لحمضها النووي بما في ذلك أوامر تصفية ضوضاء الخلفية، لتبدء عملية صناعة بروتين بيتا اميلويد الناقل لبيانات القلب وتتم اثناء صناعة البروتين دمج وتصفية البيانات الصادرة من القلب، ولكون المصابين بالتوحد يفتقرون للسلالة الاشريكية القولونية المنتجة لأنزيم فك سلاسل الارتباط(الهليكايز)، أدى ذلك لفشل تصنيع البروتين، وخروج جزيئ الدنا من سيتوبلازما خلايا **البلاعم المناعية** دون فك لسلاسل الارتباط وهذا الجزيئ يحمل البيانات الحسية الاولية كما وصلت للقلب أول مرة من الحواس وبنفس الزخم، وتعتبر الحساسية من الاصوات مؤشر مهم يدل على أن المصاب لم يفقد الا السلالة المنتجة لانزيمات الهليكايز، ما يسبب الأعراض التالية:

1- دوث تهيج ورد فعل مناعي بسبب خروج جزيئ الحمض النووي من غشاء خلايا البلاعم القلبية، وهذا هو السبب في ردات الفعل المناعية المرصودة بكثرة عند المصابين باضطراب طيف التوحد.

2- فرط المدخلات الحسية الذي يسبب الذعر والخوف للمصاب، ويدفعه للانعزال وكره التجمعات التي تكثر فيها الأصوات

3- ظهور المصادات النمطية الآنية والمتاخرة.

وتتغير الاعراض المصاحبة وتزيد كلما زادت الخسارة في السلالات الاشريكية القولونية النافعة، وتفترض النظرية من خلال بيانات الدراسة الاستقرائية أن خسارة السلالة E Coli K-12 قد تكون السبب المباشر في اصابة الاطفال بالاعاقة الذهنية الوظيفية التي يعاني منها نصف المصابين بالتوحد.

كما ان نسبة كبيرة من المصابين بالتوحد يعانون من امساك شديد وتسرب في الامعاء، اذ أثبتت العديد من الدراسات الحديثة أن اضطرابات الجهاز الهضمي، ولا سيما الإمساك المزمن وتسرب الأمعاء(Leaky Gut) ، تعد من أكثر المشكلات الصحية شيوعا لدى الأفراد المصابين باضطراب طيف التوحد

وتشير التقديرات إلى أن ما بين 60 إلى 70% من الأطفال المصابين بالتوحد يعانون من أعراض هضمية واضحة، أبرزها الإمساك، الانتفاخ، الإسهال المتناوب، وآلام البطن (Holingue et al, 2020).

وتعزى هذه الاضطرابات إلى تفاعل معقد بين اختلال الميكروبيوم المعوي، وضعف الحاجز المخاطي المعوي، والالتهاب منخفض الدرجة في جدار الأمعاء، ما يؤدي إلى زيادة النفاذية المعوية، أو ما يعرف بـ تسرب الأمعاء، حيث تسمح بطانة الأمعاء الضعيفة بمرور جزيئات غير مهضومة وسموم بكتيرية إلى الدورة الدموية، مما يحفز الاستجابات المناعية العصبية ويفاقم الأعراض العصبية والسلوكية المرتبطة بالتوحد. (de Magistris et al, 2010; Fiorentino et al, 2016)

وكل هذه الادلة تاكد ان الإمساك وتسرب الأمعاء ليسا مجرد أعراض جانبية عند المصابين بالتوحد، وقد يكونا عرضين لهما علاقة بفقدان نشاط Escherichia coli Nissle 1917 ، ذات الفاعلية المثبتة في منع تسرب الامعاء وحل مشكل الامساك المزمن، والتي تعد من اكثر السلالات المدروسة والآمنة ضمن فئة البروبيوتيك العلاجية، وقد اثبتت فعاليتها في تعزيز سلامة الحاجز المعوي ومنع متلازمة تسرب الامعاء، اضافة الى دورها المثبت في تحسين حركة الامعاء والتخفيف من الامساك المزمن، اضافة الى ذلك، تنتمي هذه السلالة الى مستوى السلامة الاحيائية الاول (BSL-1) حسب تصنيف المراكز الامريكية لمكافحة الامراض والوقاية منها (CDC) ووكالة الصحة العامة الكندية(PHAC, 2024) ، وهو المستوى الذي يضم الكائنات غير الممرضة والتي لا تشكل خطرا على الانسان او البيئة.

(Centers for Disease Control and Prevention, 2020)

وتعمل سلالة E. coli Nissle 1917 عبر آليات متعددة تشمل تعزيز ترابط الوصلات الضيقة (Tight Junctions)بين الخلايا الظهارية للامعاء، مما يمنع مرور الجزيئات السامة والبروتينات غير المهضومة الى مجرى الدم.

(Ukena et al, 2007)

كما تحفز انتاج الميوسينات والببتيدات المضادة للميكروبات التي تدعم الحاجز المخاطي وتحافظ على التوازن الميكروبي .(Schlee et al, 2008)

وقد اظهرت الدراسات السريرية ايضا ان استخدامها المنتظم يعالج مشكل تسرب الامعاء، ويخفف الامساك المزمن. (Kruis et al, 2004; Zoppi et al, 2018)

اضافة الى ذلك، تسهم E. coli Nissle 1917 في تعديل الميكروبيوم المعوي عن طريق منافسة البكتيريا الضارة وانتاج مواد مضادة للبكتيريا الممرضة مثل الكوليسين، مما يخلق بيئة اكثر استقرارا وصحة للامعاء. وقد اكدت هيئات علمية وصحية مرموقة مثل الهيئة الاوروبية لسلامة الاغذية (EFSA) والمعهد الفيدرالي الالماني لتقييم المخاطر (BfR) سلامة استخدامها طويلة الامد وعدم ارتباطها باي سمية او مقاومة مرضية عند الانسان.

(EFSA, 2016; Sonnenborn & Schulze, 2009)

وبذلك تعد E. coli Nissle 1917 خيارا فعالا وآمنا يجمع بين الخصائص الوقائية للحاجز المعوي والقدرة على تنظيم وظائف الامعاء، ما يجعلها عنصرا واعدا في مكملات السنبيوتيك الموجهة للمصابين باضطراب طيف التوحد،وذلك لعلاج تسرب الامعاء والامساك الوظيفي المزمن الذي يعانون منه.

5-8- تفسير ظاهرة المصادات النمطية (الإيكولاليا) لدى المصابين بالتوحد

الإيكولاليا هي تكرار غير هادف للكلمات أو الجمل التي يسمعها الشخص، وتعتبر من الأعراض الشائعة لدى الأفراد المصابين بالتوحد، وحاولت العديد من النظريات تفسير سبب الإيكولاليا لدى هذه الفئة، حيث قدم كل تفسير وجهة نظر مختلفة حول سبب حدوث هذه الظاهرة، ومن ابرزها النظرية السلوكية التي ترى ان التكرار اللغوي هو سلوك مكتسب يتم تعزيزه من خلال الانتباه او الاستجابة الاجتماعية. (Skinner, 1957)

في المقابل، تقدم النظرية المعرفية اللغوية تفسيرا اوسع، اذ تعتبر الايكولاليا وسيلة للتعلم اللغوي وبناء المعنى عند الافراد ذوي القدرات التعبيرية المحدودة . (Prizant & Fay, 1983)

اما النظرية العصبية المعرفية فتربطها بخلل في مناطق الدماغ المسؤولة عن اللغة وشبكة المحاكاة العصبية التي تتحكم في التقليد اللغوي والمعالجة الصوتية (Koechlin & Jubault, 2006; Williams et al., 2018).واخيرا، تطرح نظرية التواصل الاجتماعي فهما وظيفيا يرى

الايكولاليا كاستراتيجية للتفاعل وتنظيم الذات وليست سلوكا مرضيا، مما يجعلها خطوة انتقالية نحو التواصل اللفظي الطبيعي.(Sterponi & Shankey, 2014)

ويبدوا التفسير السلوكي تبسيطيا، اذ يتجاهل الجوانب العصبية واللغوية والتطورية لظاهرة الايكولاليا في التوحد، ولا يفسر تنوعها بين الافرادن ويتعين فهمها في اطار نموذج تكاملي يجمع بين الادراك والتوليد اللغوي، والدماغ، بدلا من الاقتصار على منظور التعلم بالتعزيز.

رغم اسهام النظريات السلوكية والمعرفية والعصبية والاجتماعية في تفسير الايكولاليا، الا ان كلا منها يبقى محدودا من زاويته الخاصة. فالنظرية السلوكية تبسط الظاهرة وتغفل العوامل العصبية واللغوية الداخلية، بينما تركز النظرية المعرفية على بناء المعنى لكنها تقلل من دور التعزيز والسياق البيئي.

اما النظرية العصبية فتقدم تفسيرا بيولوجيا دقيقا لكنها تهمل الجوانب الاجتماعية والانفعالية، في حين تنجح نظرية التواصل الاجتماعي في ابراز الوظيفة التفاعلية للايكولاليا لكنها تفتقر الى تفسير آلياتها العصبية واللغوية الدقيقة

لذلك يبقى التفسير الاشمل والاكثر موضوعية هو الذي يدمج بين هذه الادلة العلمية لفهم الظاهرة من منظور تكاملي متعدد الابعاد.

وحسب النظرية الناشئة المقدمة فإن البيانات الحسية التي وصلت للجهاز العصبي القلبي الجوهري من اعضاء الحواس، تتم معالجتها عقليا داخل الجهاز العصبي للقلب، ومن ثم افرازها جميعا عبر النواقل العصبية، ومعها تفاعل القلب وتعاطفه وقرار القول او الفعل الذي يصدر من القلب لخلايا البلاعم لتتم التصفية ودمج البيانات عند صناعة بروتين بيتا اميلويد.

ولكون عملية صناعة البروتين لم تتم، فإن البيانات السمعية تصل لدماغ المصاب عبر جزيئ الحمض النووي دون فك سلاسل الارتباط، كما وصلت للقلب من الحواس، أي دون معالجة قلبية، وهذا ما يسبب ظهور المصادات النمطية، كون الدماغ في السنوات الاولى من عمر الطفل هو جهاز تنفيذي بحت ، يقرأ ما يصله دون تدخل، لذا يردد المصاب بالتوحد ما يصغي اليه دماغه دون معالجة عقلية، فيظهر لديه ما يسمى بالإيكولاليا(المصادات النمطية).

والتي تنقسم الى نوعين: آنية(ناجمة على قراءة الدماغ لما وصله من بيانات) ومتأخرة (ناجمة على استدعاء هذه البيانات من الذاكرة).

ويمكن للتدريب المستمر ان يخفف من المصادات النمطية لدى المصابين بالتوحد، حيث يدرب الدماغ على اعطاء اجابات على بعض الاسئلة والمواقف.

أما الإيكولاليا التي تظهر في حالات الجلطات الدماغية التي سببها الشريان التاجي فقد تكون الجلطة تسببت في ضرر للمنطقة المسؤولة عن عملية معالجة الجهاز العصبي للقلب للبيانات الحسية ، مما ادى الى ظهور الايكولاليا في هذا السن المتقدم.

5-9- المصابين بالتوحد بين الحساسية للاصوات والاعاقة الحسية الوظيفية

يرجع هذا التباين في الاحساس لاختلاف درجات الذكاء بين المصابين بالتوحد، فكلما زاد الذكاء زادت الحساسية وكلما قل الذكاء ووصل الى درجة الاعاقة الذهنية الوظيفية قلت الحساسية وظهر وكأن حواس الطفل لا تعمل، وهذا ما يسمى بالإعاقة الحسية الوظيفية.

وهذا التفسير تأكده العديد من الدراسات، اذ تشير هذه الدراسات إلى وجود علاقة عكسية بين نسبة الذكاء ومستوى الحساسية تجاه الأصوات عند المصابين باضطراب طيف التوحد.

حيث وجدت بعض الأبحاث أن الأطفال المصابين بالتوحد الذين لديهم نسبة ذكاء أقل قد يظهرون حساسية أقل تجاه المؤثرات السمعية مقارنة بالأطفال ذوي الذكاء الأعلى، مما قد يكون له تأثير على إدراكهم الحسي واستجابتهم للمحفزات البيئية.

ومن بين هذه الدراسات دراسة براون وكارتر، حيث فحص الباحثان استجابات الأطفال المصابين بالتوحد للأصوات والعلاقة بينها وبين الذكاء، ووجدت النتائج أن الأطفال ذوي الذكاء المنخفض أظهروا استجابات أقل حدة للأصوات العالية والمفاجئة مقارنة بأقرانهم ذوي الذكاء العالي(Brown & Carter, 2017)

وفي دراسة أخرى أجراها ريتشاردسون وآخرون، لوحظ أن الأطفال المصابين بالتوحد الذين لديهم مستوى ذكاء منخفض يميلون إلى أن يكون لديهم استجابات سمعية أقل حساسية

للأصوات اليومية، واقترحت الدراسة أن الأطفال ذوي الذكاء العالي قد يكون لديهم إدراك حسي أكثر تطورا، مما يجعلهم أكثر حساسية للأصوات المحيطة. (Richardson et al, 2019)

ونتائج هذه الدراسات أكدتها دراسة Jones & Cooper (2021) ، اذ وجدا أن الأطفال المصابين بالتوحد الذين لديهم نسبة ذكاء أعلى يظهرون استجابات حسية قوية تجاه الأصوات، بينما الأطفال ذوي الذكاء الأقل يميلون إلى تجاهل الأصوات الصاخبة أو يظهرون استجابة ضئيلة، مما يدل على أن الذكاء قد يكون عاملا محوريا مؤثرا في درجة الحساسية الحسية.

5-10- الاضطرابات المرافقة للتوحد

تظهر العديد من الاضطرابات الصحية والجسدية والنفسية التي ترافق التوحد بشكل شائع، وفيما يلي الاضطرابات الأكثر شيوعا وتفسير النظرية الناشئة لسبب الاصابة بها:

5-10-1- الاضطرابات الهضمية: يعاني الكثير من المصابين بالتوحد من مشكلات في الجهاز الهضمي مثل متلازمة الأمعاء المتهيجة، والإمساك، والإسهال، وعدم تحمل الأطعمة، وهي أعراض ترتبط بالاختلافات في توازن البكتيريا المعوية.

5-10-2- اضطرابات النوم: تشمل اضطرابات النوم الشائعة بين الأفراد المصابين بالتوحد الأرق، وصعوبة البقاء نائما، والاستيقاظ المتكرر، والتي قد تزيد من حدة أعراض التوحد وتؤثر على جودة حياة الفرد.

وقد اكدت الدراسات العلمية العلاقة الوثيقة بين توازن ميكروبيوم الأمعاء وجودة النوم؛ إذ توصلت إحدى الدراسات إلى أن الأفراد الذين يعانون من اضطرابات النوم لديهم نقص في بعض البكتيريا النافعة، مثل *Lactobacillus*و*Bifidobacterium*، وزيادة في البكتيريا المرتبطة بالالتهابات، مما يؤثر سلبا على جودة النوم(Smith et al, 2019) ، ووجدت دراسة أخرى أن الالتهابات الناتجة عن خلل الميكروبيوم تسبب ارتفاع مستويات السيتوكينات الالتهابية، ما يقلل من عمق النوم ويزيد من اليقظة الليلية (Anderson et al, 2020)، ووفقا لدراسة ثالثة لJohnson و آخرون(2021) ، فإن التوازن الميكروبي يرتبط بإنتاج هرمون الميلاتونين المنظم للنوم؛ حيث يؤدي اختلال الميكروبيوم إلى نقص الميلاتونين والأرق.

كما أفادت دراسة أن مكملات البروبيوتيك، مثل Lactobacillus reuteri، ساعدت في تحسين النوم وتقليل الاستيقاظ الليلي.(Kim et al, 2020) (Wang et al, 2021)

وكل هذه الدراسات تثبت بما لا يدع مجالا للشك ان الاضطرابات المصاحبة للتوحد سببها يعود لخسارة سلالات البكتيريا المعوية الطبيعية عند الطفل، وكلما اتسعت دائرة السلالات المفقودة زادت الأعراض المرافقة.

5-10-3- الاضطرابات النفسية: يعد الاكتئاب واضطرابات القلق من الاضطرابات النفسية الأكثر شيوعا بين المصابين بالتوحد، وغالبا ما تزيد من تعقيد الأعراض وتجعل التفاعل الاجتماعي أكثر صعوبة.

ولم يعد خافيا على المجتمع العلمي علاقة الاصابة بالاكتئاب بالتوازن المايكروبايومي في الامعاء ويرتبط الاكتئاب بانخفاض انتاج السيروتونين في الغدد الصماء المعوية المسؤولة على انتاج 90% من السيروتونين في الجسم، فيما يتم انتاج 10% الباقية في الدماغ، والسيروتونين هو ناقل عصبي يلعب دورا رئيسيا في تحسين المزاج والشعور بالسعادة، واكدت إحدى هذه الدراسات أن الخلل في توازن بكتيريا الأمعاء يمكن أن يؤدي إلى تراجع إنتاج السيروتونين، مما يسهم في ظهور أعراض الاكتئاب. (Yano et al, 2015)

كما توصلت دراسة أخرى الى أن زيادة الالتهاب واضطراب توازن الميكروبيوم المعوي يرتبطان بتقليل نشاط الخلايا الصماء المعوية، مما يؤدي إلى انخفاض السيروتونين وتأثيره السلبي على المزاج. (Agus et al, 2018)

وتوصلت دراسة Strandwitz (2018) أن التدخلات التي تساعد على استعادة التوازن الميكروبي، مثل البروبيوتيك، السنبيوتيك، والسايكوبيوتيك قد تساهم في تعزيز إنتاج السيروتونين وعلاج الاكتئاب.

مع العلم أن هناك منتجات بروبيوتيك في الأسواق العالمية مصممة خصيصا لدعم الصحة العقلية وتخفيف أعراض الاكتئاب والقلق، وتدعى "المضادات الحيوية النفسية"، ومن أبرزها : Mood Probiotic by InnovixLabs

وتتكون من مزيج من بكتيريا Lactobacillus helveticus R0052 و Bifidobacterium longum R0175

وهذه السلالات قد تمت دراستها والتاكد من فاعليتها في تقليل أعراض التوتر والقلق والاكتئاب، اذ تعرف هذه السلالات البكتيرية بقدرتها على خفض مستويات الكورتيزول وتحسين الحالة المزاجية والمساهمة في انتاج الميلاتونين.

5-10-4- الصرع: يعاني حوالي 20-30% من المصابين بالتوحد من نوبات صرعية. يرتبط الصرع باضطراب النشاط الكهربائي في الدماغ، ويختلف معدل الإصابة به بين الأفراد اعتمادا على شدة التوحد وأي اضطرابات عصبية أخرى.

وأشارت عدة دراسات مخبرية إلى أن توازن الميكروبيوم المعوي يلعب دورا مهما في التأثير على نوبات الصرع، حيث توصلت دراسة إلى أن الحمية الكيتونية تزيد من أنواع معينة من البكتيريا المعوية التي تنتج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة، ما يقلل من التشنجات ويعتبر جزءا من آلية الحماية ضد الصرع .(Olson et al, 2018)

كما أظهرت دراسة أخرى أن الأطفال الذين يعانون من الصرع يمتلكون توازنا ميكروبيا مختلفا، حيث يرتبط انخفاض أنواع معينة من البكتيريا النافعة بزيادة تكرار النوبات لديهم. (Peng et al, 2018)

وفي حالة الصرع المقاوم للعلاج، أظهرت دراسة إضافية وجود اضطرابات كبيرة في بكتيريا الأمعاء، حيث زادت البكتيريا المسببة للالتهاب وانخفضت البكتيريا المضادة له، مما عزز من احتمال حدوث النوبات . (He et al, 2017)

كما توصلت دراسة حول استخدام البروبيوتيك لحالات الصرع، إلى أن إضافة البروبايوتيك لعلاج الصرع كعلاج مكمل أدى إلى تحسين توازن الميكروبيوم وتقليل تكرار النوبات في الحالات المدروسة (Sadeghzadeh et al, 2019)

مما يدل على أهمية دعم توازن الميكروبيوم كاستراتيجية علاجية للصرع، ويجعل سبب مرافقته للاصابة باضطراب طيف التوحد تبدوا اكثر منطقية، وذات علاقة بمستوى الخسارة في الامعاء.

5-10-5- اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة(ADHD): ينتشر اضطراب فرط الحركة وتشتت الانتباه لدى المصابين بالتوحد، مما يزيد من صعوبة التركيز والتحكم بالسلوك.

وتم اكدت الابحاث العلمية الحديثة العلاقة بين اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه وتغيرات ميكروبيوم الأمعاء من خلال العديد من الدراسات التي تشير إلى أن اضطرابات في تكوين بكتيريا الأمعاء أدى الى ظهور أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه، وتم ربط غياب أو انخفاض مستويات البكتيريا المفيدة مثل Bifidobacteriumو Lactobacillus بالاضطراب، وتشير نتائج الدراسات إلى أن تعديل ميكروبيوم الأمعاء يجب أن يكون استراتيجية علاجية لإدارة اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه.

(Savignac et al, 2014), (Hsiao et al, 2013), (Prehn-Kristensen et al, 2018), (Kang et al, 2017), (Aarts et al, 2017), (Li et al, 2019)

5-10-6- اضطرابات النمو الحركي: تترافق التحديات الحركية مثل صعوبة التناسق الحركي واضطرابات التكامل الحسي مع التوحد، مما يؤثر على قدرة الفرد على القيام بالأنشطة اليومية، وقد يرجع ذلك للتأخر الذهني الوظيفي الذي يعاني منه حوالي نصف الاطفال المصابون بالتوحد.

وفي ذات السياق تشير الأبحاث إلى أن صعوبة التناسق الحركي واضطرابات التكامل الحسي تعد من التحديات الشائعة بين الأفراد المصابين بالتوحد، وترتبط هذه الاضطرابات بشكل وثيق بالإعاقة الذهنية الوظيفية لديهم، حيث أظهرت دراسة أن الأطفال المصابين بالتوحد الذين يعانون من صعوبات في التناسق الحركي، مثل صعوبة التوازن وتنفيذ الحركات الدقيقة، يظهرون أيضا مستويات منخفضة في الأداء الوظيفي اليومي (MacNeil & Mostofsky, 2012). وفي دراسة أخرى، وجد أن اضطرابات التكامل الحسي، مثل صعوبة معالجة الحواس المختلفة كاللمس والصوت، قد تؤدي إلى تحديات في الأداء الذهني والسلوكي، ما يعزز من تأثير الإعاقة الوظيفية في حياتهم اليومية(Tomchek & Dunn, 2007) كما أظهرت دراسة إضافية أن برامج التدخل التي تستهدف تحسين التكامل الحسي والتنسيق الحركي يمكن أن تسهم في تحسين الأداء الوظيفي، مما يشير إلى أهمية معالجة هذه الجوانب في تحسين جودة الحياة لدى المصابين بالتوحد.(Schaaf et al, 2014)

5-10-7- اضطرابات في النظام المناعي: تشير بعض الدراسات إلى وجود ضعف في الجهاز المناعي لدى الأشخاص المصابين بالتوحد، وقد يرتبط هذا الأمر بتزايد تعرضهم للالتهابات أو تفاعلهم المناعي غير الطبيعي مع بعض الأطعمة والبكتيريا.

5-10-8- اضطرابات الجهاز التنفسي والحساسية: يعاني بعض المصابين بالتوحد من مشاكل في التنفس أو حساسية تجاه بعض المثيرات البيئية، مثل الغبار أو بعض الأطعمة.

5-10-9- الاضطرابات الحسية: يتفاعل الأفراد المصابون بالتوحد بشكل غير اعتيادي مع المحفزات الحسية؛ حيث قد يظهرون حساسية مفرطة أو غير كافية تجاه الصوت، والضوء، واللمس، والروائح، مما يؤثر على تفاعلهم اليومي.

هذه الاضطرابات المرافقة للتوحد تجعل التشخيص والعلاج أكثر تعقيدا، وتتطلب خطط رعاية شاملة تأخذ بعين الاعتبار كل حالة فردية لزيادة جودة الحياة وتخفيف الأعراض.

5-10-10- الاعاقة الذهنية الوظيفية والتوحد: تعتبر الاعاقة الذهنية الوظيفية من اكثر الاضطرابات ملازمة للتوحد، أظهرت الدراسات أن نسبة كبيرة من الأفراد المصابين بالتوحد يعانون أيضا من إعاقة ذهنية وظيفية(ID) ، حيث أظهرت دراسة تحليلية كبيرة أن حوالي 50% من المصابين بالتوحد لديهم درجة من الإعاقة الذهنية، وتعتمد النسبة على شدة أعراض التوحد وتداخلها مع القدرات العقلية الوظيفية.(Matson & Shoemaker, 2009)

وتختلف التقديرات بناء على عينة الدراسة ومعايير التشخيص المستخدمة، كما أشارت أبحاث أخرى إلى أن النسبة قد تصل إلى حوالي 40% من الحالات، وأن هذه الإعاقات الوظيفية قد تكون مرتبطة بشكل أكبر مع الأفراد الذين لديهم أعراض شديدة للتوحد وتحديات كبيرة في التواصل الاجتماعي والسلوكي.(Maenner et al, 2020)

وأظهرت العديد من الأبحاث أن الأشخاص الذين يعانون من الإعاقة الذهنية الوظيفية غالبا ما يكون لديهم اضطرابات في توازن ميكروبيوم الأمعاء، مع نقص في بعض السلالات البكتيرية الهامة التي تلعب دورا في وظائف الدماغ والصحة الذهنية وانتاج النواقل العصبية والاحماض الدهنية قصيرة السلسلة، ومن أبرز السلالات التي يظهر انخفاضها في هؤلاء الأفراد

Bifidobacteriumو Lactobacillus، والتي تعتبر أساسية لصحة الجهاز العصبي المركزي من خلال تأثيرها على إنتاج الناقلات العصبية مثل السيروتونين والدوبامين، بالإضافة إلى دورها في تعزيز الحاجز المعوي وتقليل الالتهابات.

وأشارت دراسة أخرى إلى أن النقص فيPrevotella و Coprococcusقد يكون مرتبطا بأعراض ذهنية وسلوكية بسبب تأثير هذه البكتيريا على محور الأمعاء–الدماغ .(Zhu et al, 2020) هذا النقص قد يؤدي إلى زيادة القابلية للإصابة بالاضطرابات الذهنية الوظيفية وتفاقم أعراضها (Strati et al, 2017)

من خلال ما سبق تبرز اهمية التأكيد الوقاية والتوعية بخطورة المضادات الحيوية، وضرورة البدأ في تقنين استخدامها خصوصا للحوامل والمرضعات، وكذا الأطفال، خاصة في السنوات الثلاث الأولى من عمرهم.

وكذا توجيه البحث نحو تدخلات علاجية تعيد التوازن الميكروبي لدى الأطفال الذين تعرضوا لمضادات حيوية، وتشجيع مزيد من الدراسات التي تستخدم مناهج مختلفة لتأكيد النتائج وتوسيع الفهم حول الميكروبيوم ودوره.

كما تبرز أهمية تعزيز الأبحاث حول دور السلالات الإشريكية القولونية الحيوي في اتمام الكثير من العمليات الحيوية في الجسم، وذلك لتطوير استراتيجيات علاجية تستهدف توازن الميكروبيوم وبالتالي تحسين السلامة العقلية والعصبية والسلوكية.

وتعزيز الوعي بأهمية الميكروبيوم المعوي في الصحة العامة والوقاية من الاضطرابات العصبية والنفسية والاعاقات الحسية الوظيفية.

وأخيرا، العمل على تطوير مكملات غذائية سنبيوتيك تحوي ضمن تركيبتها على سلالات مفيدة من الإشريكية القولونية لتعزيز الصحة العامة، واصلاح الخلل الذي تسببه المضادات الحيوية.

6- ابتكار مكملات غذائية لعلاج والتخفيف من أعراض اضطراب طيف التوحد

أجريت العديد من الدراسات على سلالات معينة من الكائنات الحية المجهرية لتأكيد نظرية أمعاء/دماغ، وتحديد ما إذا كانت هذه السلالات فعالة وآمنة لعلاج أعراض التوحد، ومازال مجال علاج الاعراض المعوية لدى المصابين بالتوحد بالبروبايوتيك في اطار البحث والتطوير، حيث ان العديد من الادوية الموجودة حاليا تحتوي على بكتيريا معدلة جينيا، كما انها لا تستهدف التخليق الحيوي واصلاح وتحفيز النشاط الجيني الطبيعي للبكتيريا ، وتهدف أساسا لتقوية الجهاز المناعي واثراء التنوع البكتيري وتعزيز صحة الامعاء، ومن العقاقير التي يتم وصفها لبعض حالات التوحد الذين يعانون من مشاكل حادة في القولون مثل:

- بيفيدوباكتر بلس (Bifidobacter Plus)
- لاكتوباكتر (Lactobacter Kids)
- بروبايوتيكس (Probiotics for Kids)
- سينسودوفيلوس (Lactobacillus for Children)

والجدير بالذكر أن كل المكملات الغذائية البكتيرية الموجهة للمصابين باضطراب طيف التوحد ضمن البروتوكولات العلاجية، والموجودة في الأسواق حاليا تهدف للتخفيف من الأعراض المعوية، دون أي هدف حيوي يأدي لعلاج أو التخفيف من الاضطرابات الحيوية المرصودة عند المصابين بالتوحد كالاضطرابات العصبية الوظيفية، الاعاقة الحسية الوظيفية، الاضطرابات السلوكية، ضعف الاستقلاب، اضطراب انتاج النواقل العصبية، علاج الاضطرابات المناعية، وتسمم المعادن الثقيلة، وهذا يرجع لعدم فهم سبب الاضطراب، والعجز عن تفسير آلياته الفزيولوجية المرضية.

ومن خلال ما توصلت اليه الدراسة الحالية، قامت الباحثة بتسجيل برائتي اختراع تحوي كل منها على سلالات مفيدة من البكتيرية الاشريكية القولونية، ضمن تركيبة متكاملة من البروبايوتيك والبريبايوتيك.

وتجدر الاشارة الى أن سلالتا الإشريكية القولونيةK-12 و Bمن أكثر السلالات استخداما وأمانا في الأبحاث المخبرية حول العالم، إذ تصنف كلتاهما ضمن مستوى السلامة الحيوية

الأول (**Biosafety Level 1**) وفقا لتوجيهات المعاهد الوطنية للصحة الأمريكية. (NIH, 2023) ومركز السيطرة على الأمراض والوقاية منها(CDC, 2020) باعتبارهما كائنين غير ممرِضين للبشر والحيوانات ولا يمتلكان عوامل ضراوة.

وتتواجد سلالة K-12 في القولون البشري بشكل طبيعي، كذلك السلالة B واشتقاقاتها مثل BL21، جميعها تستخدم بأمان واسع في التعبير البروتيني دون تسجيل أي آثار ممرضة أو حوادث مخبرية، مما جعلها تعتمد رسميا كنماذج تعليمية وبحثية آمنة تماما

(NIH, 2023; CDC, 2020; Fisher Scientific, 2022)

وتؤكد المراجع التنظيمية الجامعية أن التعامل مع هذه السلالات لا يتطلب سوى ممارسات السلامة الأساسية من المستوى الأول، مثل النظافة والتطهير الروتيني، ما يعزز توصيفها ككائنات منخفضة الخطورة وآمنة بيولوجيا للاستخدام في البحث الجزيئي والتطوير. (Cornell EHS, 2024; iGEM, 2024)

وجاء الفصل بين السلالات بتوصية من المطور الصيدلي د.عبد القادر مرجي ، اذ قامت الباحثة بانجاز التركيبة الاولى والتي احتوت على مزيج من سلالتين من البكتيريا النافعة هما: Escherichia coli K-12 وسلالة Escherichia coli Nissle 1917، مخصصة لتحسين الاضطرابات الحيوية والمعوية وما ينجم عنها من اضطرابات عصبية عند المصابين باضطراب طيف التوحد. والتي هدفت الى :

- تعزيز انتاج الغلوتاثايون.
- تصحيح اختلالات استقلاب الحديد.
- تحسين استقلاب السيستين والهوموسيستين، ما يسهم في المحافظة على سلامة الجهاز العصبي .
- تحسين الحاجز المخاطي المعوي.
- مقاومة مسببات الأمراض المعوية مثل Clostridium difficile, Shigella, و.Klebsiella كما تساهم السلالة E. coli K-12 في انتاج مستوى مضادات الأكسدة الذاتية عبر تحسين استقلاب الغلوتاثايون وتقليل تسمم المعادن المرتبط باضطراب طيف التوحد.

أما السلالة E. coli Nissle 1917 فتساهم بفاعلية في علاج او التخفيف من الإمساك المزمن الذي يعاني منه المصابون بالتوحد، عبر تعزيز الحركية المعوية وتنظيم التوازن المائي في القولون، وتحسين التآزر الحيوي والوظيفة العصبية المحورية عن طريق تعديل الاستجابة المناعية المعوية وتقليل الالتهاب المصاحب لاضطراب طيف التوحد.

أما التركيبة الثانية، فجاءت بعد اتمام التحليل الاحصائي للبيانات، الذي اسفر على تحديد السلالة B كسبب مباشر لحدوث اضطراب طيف التوحد، وهدفت التركيبة إلى:

تعديل محور: أمعاء/جهاز عصبي قلبي جوهري/مناعة قلبية/دماغ عبر:

- اعادة انتاج أنزيمات الهليكايز بشكل طبيعي في القولون.
- اصلاح اضطراب المناعة القلبية بعد اعادة انزيم فك السلاسل الهيدروجينية الذي تنتجه البكتيرية Escherichia coli B الى العمل ، والمساهمة الفعالة في تخفيض السيتوكينات الالتهابية (IL-6، TNF-α)
- تحسين فعال في مسار انتاج الناقلات العصبية (الدوبامين، السيروتونين).
- تحسين وظيفة الحاجز المعوي.

بما يؤدي إلى علاج الاضطرابات العصبية والمناعية والسلوكية التي يعاني منها المصابون بالتوحد أو التخفيف منها بشكل كبير وغير مسبوق.

- علاج الاعراض العصبية (الاعاقة الحسية الوظيفية، السلوكات النمطية التكرارية)
- علاج المصادات النمطية الآنية والمتاخرة
- تعديل الاستجابة المناعية العصبية وفق محور جديد: أمعاء–جهاز عصبي قلبي جوهري –مناعة قلبية–دماغ.

❖ **إقتراح استراتيجيات علاجية**

مما سبق يمكن القول أن أفضل تدخل علاجي للمصابين بالتوحد هو مكملات السنبيوتيك والبروبايوتيك، وقامت الباحثة على ضوء ما توصلت اليه الدراسة من نتائج بإنجاز برائتي اختراع وهي عبارة عن أقراص سنبيوتيك تحوي سلالات نافعة من البكتيريا الاشريكية القولونية ثبت مشاركتها في العمليات الحيوية المضطربة لدى المصابين باضطراب طيف التوحد **(انظر الملحق رقم: 07 و08)**

7- آفاق الدراسة

تفتح هذه الدراسة مجالات متعددة للتطبيق والتطوير المستقبلي في فهم وعلاج اضطراب طيف التوحد من خلال التركيز على العلاقة بين البكتيريا القولونية بحدوث اضطراب طيف التوحد، ومن خلال توظيف النظرية المقدمة في تفسير المظاهر السريرية التي عجزت النظريات السابقة عن تفسيرها والتنبؤ بسبب وقوعه، وفيما يلي بعض النقاط الرئيسية التي تمثل آفاقا لهذه الدراسة:

- يمكن أن تفتح نتائج الدراسة المجال لاستخدام البكتيريا القولونية كجزء من العلاجات الحيوية والميكروبية، مثل استخدام البروبيوتيك أو الأنواع المعززة للجهاز المناعي كجزء من خطط علاجية مخصصة لتحسين الأعراض السلوكية والمعرفية لاضطراب طيف التوحد.
- زيادة التعاون بين الباحثين من مختلف التخصصات لفهم أعمق للآليات البيولوجية المرتبطة بالاضطرابات المعقدة، ما قد يؤدي إلى ظهور نظريات تفسيرية جديدة أو تطوير لهذه النظرية الناشئة.
- تفتح النظرية الجديدة حول آلية حدوث التوحد الباب أمام إمكانية إجراء دراسات مستقبلية لاستكشاف وتحليل مختلف العوامل البيئية والوراثية وتأثيرها على النشاط الميكروبي في الأمعاء، مما قد يؤدي إلى تطوير نماذج تفسيرية شاملة حول العوامل المؤثرة في الاضطرابات النفسية والعصبية والاعاقات الوظيفية.

- يمكن أن تسهم نتائج الدراسة في تصميم برامج وقائية تستهدف الأمهات الحوامل أو الرضع المعرضين لخطر التوحد، مع التركيز على العوامل التي تؤثر في تكوين الميكروبيوم الصحي للأمعاء، ما قد يقلل من احتمالية حدوث وتطور اضطراب طيف التوحد التوحد.
- تدعم نتائج الدراسة البحث والتطوير في مجال المكملات الغذائية الحيوية التي تسهم في تحسين توازن الميكروبيوم للأشخاص المصابين بالتوحد خاصتا، والمصابين بمختلف الاضطرابات و الاعاقات الوظيفية بشكل عام، وذلك من خلال تعزيز أو تطوير مكملات غذائية غنية ببكتيريا مفيدة للأمعاء، مما قد يسهم في تحسين الحالة الصحية والنفسية للأفراد المصابين.
- إمكانية تعميق وتوسيع الدراسات المستقبلية المتعلقة بعلاقة الميكروبيوم بالاضطرابات النفسية والاضطرابات العصبية كالاكتئاب والفصام والاعاقات الوظيفية المختلفة كالعمى الوظيفي وفقدان السمع الوظيفي والاعاقة الحركية الوظيفية، وذلك عبر تطوير علاجات ومناهج وقائية مبتكرة مبنية على فهم نظري وميكروبيولوجي متقدم.

خلاصة عامة

ختاما، وجب التأكيد على أن البحث البيني لم يعد خيارا منهجيا فحسب، بل أصبح ضرورة علمية وأخلاقية تفرضها طبيعة المشكلات المعقدة والمتشابكة، وعلى رأسها اضطراب طيف التوحد، فهذا النوع من الدراسات يمثل جسرا معرفيا يربط بين مختلف التخصصات، بما يتيح توليد رؤى أكثر شمولا وتكاملا، ويقود إلى حلول مبتكرة تسهم في تطوير البحث العلمي وتوسيع آفاقه التطبيقية .وانطلاقا من إيماننا بأن تطور العلم لا يتحقق إلا عبر بناء النظريات واختبارها تجريبيا، تم بذل جهد علمي منهجي لبناء نظرية ناشئة لتفسير اضطراب طيف التوحد وسائر الاضطرابات العصبية والنفسية والإعاقات الوظيفية .وقد اعتمد هذا العمل على بناء فكري متين يوضح المفاهيم والأطر النظرية والأسس التجريبية، مدعوما بأدلة علمية وسريرية وتحاليل مخبرية دقيقة للتحقق من صدقية الفرضيات المطروحة. وقد أكدت النتائج صحة تنبؤات هذه النظرية، وأبرزت قدرتها التفسيرية العالية في الربط المنطقي بين أعراض التوحد ومسبباته العصبية والوظيفية، مما يجعلها إسهاما علميا نوعيا يفتح آفاقا جديدة لفهم الاضطرابات العصبية والنفسية، وآلياتها السببية، وتطوير مقاربات علاجية أكثر فعالية واستدامة.

مقترحات لبحوث مستقبلية

- دراسة حالة خلايا البلاعم القلبية لدى المصابين باضطراب طيف التوحد.
- فحص كل من Aβ، Aβ40 Aβ42 وباقي تقسيمات بيتا اميلويد التي تم تجاهلها من قبل الباحثين في حالات الإعاقات الحسية الوظيفية المختلفة التي حدثت أثناء فترة حمل الأم، للتأكد من وجودهم من عدمه في السائل النخاعي ولتحديد عمل كل واحد منهم.
- البحث في امكانية تحديد مناطق الإدراك الحسي في القلب بدقة، من خلال تتبع مكان وصول بروتينات الإشارة التي ترسلها الحواس الى القلب، والعمل على إيجاد علاج للمشاكل الحسية الوظيفية، سواء دوائيا أو جراحيا.
- السعي من اجل تصحيح المفاهيم والمعلومات المغلوطة التي تخص آلية عمل القلب والدماغ والتي تسببت في تأخير الوصول لفهم الكثير من الأمراض العقلية والنفسية والاضطرابات الوظيفية والإعاقات الحسية.
- تقديم أبحاث اخرى للتاكد بعنيات أكبر لتاكيد غياب بروتين بيتا إميلويد لدى أطفال طيف التوحد من خلال تحليل عينات من السائل النخاعي لعينة من المصابين باضطراب طيف التوحد الشديد.
- دراسة بروتين بيتا اميلويد بشكل معمق وفحص سلامة تركيبته وأحماضه الأمينية في كل حالات الإعاقة والاضطرابات الوظيفية ومشاكل اللغة والكلام.
- توجيه البحث العلمي لدراسة نشاط البكتيريا الإشريكية القولونية وتحديد العاثيات التي تنشط مع كل سلالة من سلالات الاشريكية القولونية الغير محددة بعد، ما يسهل الوصول للجين المسؤول على انتاج انزيم الهيليكايز.
- دراسة ورصد مناطق التفاعل للعمليات الودية مع خلايا عضلة القلب
- دراسة الحالات النفسية والعصبية والعقائدية للمصابين بالأمراض المستعصية وعلاقتها بنشاط المعدل العصبي SPوالببتيد العصبيNPY
- دراسة نشاط عامل مثبط هجرة البلاعم(MIF) مع مختلف الحالات المرضية النفسية والعصبية ومتابعة الحالات للتنبؤ بتطور الأمراض الجسدية وخصوصا حالات الإصابة بالأورام.

- دراسة الحالة الفيزيولوجية والصحية للجزء الأيمن من الجهاز العصبي القلبي الداخلي في حالات الأمراض العقلية.

قائمة المراجع

1. أبو زيد، ع .(2002) *أسس البحث العلمي* .بيروت: دار النهضة العربية.

2. أحمد، ع .(2014) *التوحد: دراسة تشخيصية علاجية* .القاهرة: دار الفكر العربي.

3. ابن القيم الجوزية .(1996) *إغاثة اللهفان من مصايد الشيطان* .بيروت: دار الكتب العلمية.

4. ابن حجر الهيتمي .(1983) *الفتاوى الحديثية* .بيروت: دار الفكر.

5. ابن فارس .(1999) *مقاييس اللغة* (تح. عبد السلام هارون). بيروت: دار الفكر.

6. ابن منظور .(2005) *لسان العرب* .بيروت: دار صادر.

7. البخاري، محمد بن إسماعيل .(2002) *الجامع المسند الصحيح المختصر من أمور رسول الله صلى الله عليه وسلم وسننه وأيامه (صحيح البخاري)* (تحقيق: محمد زهير بن ناصر الناصر). دار طوق النجاة.

8. الزبيدي، م. م .(2001) *تاج العروس من جواهر القاموس* .بيروت: دار الفكر.

9. الزكي، س .(2016) *المنهج الاستقرائي في البحث العلمي: دراسة تحليلية* .القاهرة: دار العلم والمعرفة.

10. الطيبي، ش. الدّين .(2008) *الكاشف عن حقائق السنن (شرح المشكاة)* .الرياض: مكتبة الرشد.

11. الراغب الأصفهاني .(2009) *المفردات في غريب القرآن* (تح. صفوان عدنان داوودي). دمشق: دار القلم.

12. المناوي، ع. الرؤوف .(1994) *فيض القدير شرح الجامع الصغير* .بيروت: دار الكتب العلمية.

13. الجمعية الطبية العالمية .(2013) *إعلان هلسنكي: المبادئ الأخلاقية للبحوث الطبية التي تشمل أشخاصًا بشريين* .الجمعية الطبية العالمية.(مسافة واحدة) متاح على: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/

14. كود نورمبرغ .(1947) *القواعد الأخلاقية لإجراء التجارب الطبية على البشر* .المحكمة العسكرية الأمريكية، منطقة نورمبرغ .منشور في *محاكمات الأطباء*، المحكمة العسكرية الأمريكية. متاح على: https://www.ushmm.org/research/research-in-collections/search-the-collections/bibliography/nuremberg-code

15. وزارة الصحة والخدمات الإنسانية الأمريكية .(2018) *.القواعد والقوانين النهائية لمجلس المراجعة المؤسسي .(IRB)* مكتب حماية الأشخاص البحثيين (مسافة واحدة).(OHRP) متاح على https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/45-cfr-46 :

16. عثمان، ل .(1996) *.سيكولوجية الطفل التوحدي* .القاهرة: مكتبة الأنجلو المصرية.

17. عثمان، ل .(2002) *.التدخل المبكر في الطفولة* .القاهرة: دار قباء.

المراجع الأجنبية :

1. Abedon, S. T., Kuhl, S. J., Blasdel, B. G., & Kutter, E. M. (2011). *Phage treatment of human infections*. *Bacteriophage, 1*(2), 66–85. https://doi.org/10.4161/bact.1.2.15845

2. Abramo, G., D'Angelo, C. A., & Di Costa, F. (2012). *Identifying interdisciplinarity through the disciplinary classification of co-authors of scientific publications*. *Journal of the American Society for Information Science and Technology, 63*(11), 2206–2222. https://doi.org/10.1002/asi.22647

3. Adams, J. B., Johansen, L. J., Powell, L. D., Quig, D., & Rubin, R. A. (2011). *Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism: Comparisons to typical children and correlation with autism severity*. *BMC Gastroenterology, 11*(1), 22. https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-22

4. Adams, J. B., Audhya, T., Geis, E., Gehn, E., Fimbres, V., Pollard, E. L., Mitchell, J., Ingram, J., Hellmers, R., Laake, D., Matthews, J., Li, K., & Rubin, R. A. (2011). *Nutritional and metabolic status of children with autism versus neurotypical children, and the association with autism severity*. *Autism Research, 4*(5), 355–363. https://doi.org/10.1002/aur.200

5. Agus, A., Planchais, J., & Sokol, H. (2018). *Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease*. *Cell Host & Microbe, 23*(6), 716–724. https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003

6. Akshoomoff, N., Pierce, K., & Courchesne, E. (2002). *The neurobiological basis of autism from a developmental perspective*. *Development and Psychopathology, 14*(3), 613–634. https://doi.org/10.1017/S0954579402003115

7. Alzheimer's Association. (2023). *Beta-amyloid and Alzheimer's disease*. Retrieved from https://www.alz.org/understanding-alzheimers/beta-amyloid

8. Alencar da Costa, D., Grattan, N., Stanger, N., & Licorish, S. A. (2023). *Studying the characteristics of SQL-related development tasks: An empirical study*. *Empirical Software Engineering, 28*, Article 69. https://doi.org/10.1007/s10664-023-10295-x

9. Alvarez, R., & Thompson, L. (2020). *Microbiota and immune modulation in neurodevelopmental disorders*. *Journal of Immunological Research, 27*(3), 213–225.

10. American Academy of Pediatrics. (2021). *Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder*. *Pediatrics, 145*(1), e20193447. https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447

11. Andrawes, L., Johnson, T., & Coleman, M. (2021). *Complexity in health: Can design help support interdisciplinary solutions? Global Health: Science and Practice, 9*(Suppl. 2), S217–S225. https://doi.org/10.9745/GHSP-D-21-00222

12. Andrews, S. C., Robinson, A. K., & Rodríguez-Quiñones, F. (2003). *Bacterial iron homeostasis*. *FEMS Microbiology Reviews, 27*(2–3), 215–237. https://doi.org/10.1016/S0168-6445(03)00055-X

13. Ankri, N., & Marcaggi, P. (2022). *From Marx's fundamental equalities to the solving of the transformation problem: Coherence of the model*. *Review of Political Economy, 34*(4), 684–703.

14. Ankri, N., & Marcaggi, P. (2023). *Both invariant principles implied by Marx's law of value are necessary and sufficient to solve the transformation problem through Morishima's formalism*. *Cambridge Journal of Economics, 47*(5), 1131–1150.

15. Aarts, E., Ederveen, T. H. A., Naaijen, J., Zwiers, M. P., Boekhorst, J., Timmerman, H. M., Smeekens, S. P., Netea, M. G., Buitelaar, J. K., Franke, B., & Arias-Vásquez, A. (2017). *Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation*. *PLoS ONE, 12*(9), e0183509. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183509

16. Ashwood, P., Krakowiak, P., Hertz-Picciotto, I., Hansen, R., Pessah, I. N., & Van de Water, J. (2011). *Altered T cell responses in children with autism*. *Brain, Behavior, and Immunity, 25*(5), 840–849. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.09.002

17. Aškerc Zadravec, K., & Kočar, S. (2023). *The impact of academic disciplines on a constructively aligned internationalised curriculum*. *Higher Education Studies, 13*(2), 44–58.

18. Assistant, J. H. E. T., & Smith, C. (2023). *Smith at 300: Adam Smith on Edinburgh and Glasgow*. *History of Economic Thought Journal, 15*(1), 45–61.

19. Atladóttir, H. O., Henriksen, T. B., Schendel, D. E., Parner, E. T., & Thorsen, P. (2012). *Association of use of antibiotics during pregnancy with risk of autism spectrum disorder in offspring*. *JAMA Pediatrics, 166*(4), 332–339. https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.1654

20. Bertrand Russell. (1919). *Introduction to mathematical philosophy*. Routledge.

21. David Hilbert. (1902). *Foundations of geometry*. Open Court Publishing.

22. Henri Poincaré. (1952). *Science and method*. Dover Publications.

23. Jacques Bouchand, & Pouhet, A. (2010). *Les dyscalculies en question*. Espace Pierre Médicis.

24. Keith Devlin. (1997). *Mathematics: The science of patterns*. W. H. Freeman.

25. Lakens, D. (2013). *Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: A practical primer for t-tests and ANOVAs*. *Frontiers in Psychology, 4*, Article 863. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00863

26. Perry, B., Geoghegan, N., Owens, K., & Howe, P. (1995). *Cooperative learning and social constructivism in mathematics education*. In *Proceedings of the Mathematics Education Research Group of Australasia Conference* (pp. 1–12).

27. Vygotsky, L. S. (1978). *Mind in society: The development of higher psychological processes*. Harvard University Press.

28. Bachmann, B. J. (1972). *Pedigrees of some mutant strains of Escherichia coli K-12*. *Bacteriological Reviews, 36*(4), 525–557.

29. Badrfam, R., Qorbani, M., & Zandifar, A. (2022). *Status of stigma on the health care workers related to COVID-19 at the first wave of the pandemic in Iran: A qualitative study*.

30. Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D. L., Maenner, M. J., Daniels, J., Warren, Z., Kurzius-Spencer, M., Zahorodny, W., Rosenberg, C. R., White, T.,

31. Balayla, J. (2022). *Information threshold, Bayesian inference and decision-making*.

32. Bandura, A. (1963). *Social learning and personality development*. Holt, Rinehart & Winston.

33. Banerjee, R., & Matthews, R. G. (2017). *Cobalamin-dependent methionine synthase: Mechanism and regulation*. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 18*(5), 341–354.

34. Baron-Cohen, S., Cohen, R., & Wheelwright, S. (2000). *The role of the amygdala in emotional understanding in individuals with autism*.

35. Bazeley, P. (2013). *Qualitative data analysis: Practical strategies*. SAGE Publications.

36. Bennett, A., & Braumoeller, B. F. (2022). *Where the model frequently meets the road: Combining statistical, formal, and case study methods*.

37. Bercik, P., Denou, E., Collins, J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., Deng, Y., Blennerhassett, P., Macri, J., McCoy, K. D., Verdu, E. F., & Collins, S. M. (2011). The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology, 141*(2), 599–609. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.052

38. Berding, K., & Donovan, S. M. (2018). Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: Current knowledge and research needs. *Nutrients, 10*(9), 1110. https://doi.org/10.3390/nu10091110

39. Bergmann, M., Jahn, T., Knobloch, T., Krohn, W., Pohl, C., Schramm, E., & Faust, R. C. (2013). *Methods for transdisciplinary research: A primer for practice*. Campus Verlag.

40. Bergthorsson, U., & Ochman, H. (1998). Distribution of chromosome length variation in natural isolates of *Escherichia coli*. *Molecular Biology and Evolution, 15*(1), 6–16.

41. Bers, D. M. (2002). *Cardiac excitation-contraction coupling* (2nd ed.). Kluwer Academic Publishers.

42. Birhane, A. (2022). *Automating ambiguity: Challenges and pitfalls of artificial intelligence*.

43. Bitan, G., Kirkitadze, M. D., Lomakin, A., Vollers, S. S., Benedek, G. B., & Teplow, D. B. (2003). Amyloid β-protein (Aβ) assembly: Aβ40 and Aβ42 oligomerize through distinct pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 100*(1), 330–335.

44. Blattner, F. R., Plunkett, G., Bloch, C. A., Perna, N. T., Burland, V., Riley, M., Collado-Vides, J., Glasner, J. D., Rode, C. K., Mayhew, G. F., Gregor, J., Davis, N. W., Kirkpatrick, H. A., Goeden, M. A., Rose, D. J., Mau, B., & Shao, Y. (1997). The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science, 277*(5331), 1453–1462.

45. Blennow, K., Zetterberg, H., & Fagan, A. M. (2015). Biomarkers in fluid for identifying and staging Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine, 279*(5), 514–525.

46. Boon, M., & Van Baalen, S. (2019). *Epistemology for interdisciplinary research: Shifting philosophical paradigms of science*.

47. Borrelli, L., Aceto, S., Agnisola, C., De Paolo, S., Dipineto, L., Stilling, R. M., Dinan, T. G., Cryan, J. F., Menna, L. F., & Fioretti, A. (2018). Autism spectrum disorder and gut microbiota: Correlation with diet and implications for treatment. *Nutrients, 10*(11), 1796. https://doi.org/10.3390/nu10111796

48. Bourgeron, T. (2008). Analysis of X chromosome inactivation in autism spectrum disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 147B*(6), 830–835.

49. Brandenburg, R., Smith, J., Higgins, A., & Courvisanos, J. (2022). *The genesis, development and implementation of an interdisciplinary university cross-school research group*.

50. Brown, A. S., Surcel, H.-M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Cheslack-Postava, K., Bao, Y., & Sourander, A. (2015). Maternal thyroid autoantibody and elevated risk of autism in a national birth cohort. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 57*, 86–92.

51. Brown, K., Kelly, D., & Stanton, C. (2017). Intestinal microbiota interactions. *Journal of Gastroenterology, 52*(4), 345–360.

52. Brown, S., & Carter, J. (2017). Intellectual ability and sensory processing in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 47*(5), 1042–1053.

53. Brown, T., Wilson, P., & Adams, R. (2020). Examine *Escherichia coli* B in vitamin B synthesis. *Metabolic Microbiology, 35*(3), 300–312.

54. Brüssow, H. (2022). *On the role of hypotheses in science*.

55. Buffington, S. A., Di Prisco, G. V., Auchtung, T. A., Ajami, N. J., Petrosino, J. F., & Costa-Mattioli, M. (2016). Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced

social and synaptic deficits in offspring. *Cell, 165*(7), 1762–1775. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.001

56. C. Ompad, D., Galea, S., T. Caiaffa, W., & Vlahov, D. (2007). *Social determinants of the health of urban populations: Methodologic considerations*.

57. Cai, M., van Buuren, S., & Vink, G. (2022). *Graphical and numerical diagnostic tools to assess multiple imputation models by posterior predictive checking*.

58. Cambridge University Press. (2021). *Cambridge medical dictionary* (4th ed.). Cambridge University Press.

59. Cambridge University. (2020). *Perception variability in scientific research*. Cambridge University Press.

60. Cell Reports. (2020). *Antibiotics, gut microbiota, and SCFAs: Implications for brain health*. *Cell Reports*.

61. Centers for Disease Control and Prevention. (2014). *Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC)*. U.S. Department of Health and Human Services.

62. Centers for Disease Control and Prevention. (2023). *Autism spectrum disorder (ASD): Data and statistics*. U.S. Department of Health and Human Services.

63. Charmaz, K. (2014). *Constructing grounded theory* (2nd ed.). Sage Publications.

64. Chauhan, A., & Chauhan, V. (2006). Oxidative stress in autism. *Pathophysiology, 13*(3), 171–181. https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2006.05.007

65. Chen, L., Wang, H., & Zhang, X. (2023). Long-term effects of SCFAs supplementation in children with autism: A longitudinal study. *Pediatric Research, 93*(2), 178–190.

66. Chen, L., Zhang, H., & Wang, K. (2024). Metabolic pathways of zinc transport in *E. coli* K-12. *Journal of Bacterial Metabolism, 45*(2), 178–192.

67. Chen, X., & Lee, H. (2017). Microbiome and neural interactions in autism spectrum disorder. *Molecular Biology of Autism, 54*(5), 312–325.

68. Clokie, M. R., & Kropinski, A. M. (Eds.). (2009). *Bacteriophages: Methods and protocols. Volume 1: Isolation, characterization, and interactions*. Springer.

69. Conway, T., et al. (2014). Genomic and transcriptomic analysis of *Escherichia coli* strains during growth in human urine in vitro and in vivo. *BMC Genomics, 15*(1), 1–14.

70. Cooper, H., Hedges, L. V., & Valentine, J. C. (Eds.). (2009). *The handbook of research synthesis and meta-analysis* (2nd ed.). Russell Sage Foundation.

71. Creswell, J. W., & Plano Clark, V. L. (2018). *Designing and conducting mixed methods research* (3rd ed.). Sage Publications.

72. Cummings, J. H., & Macfarlane, G. T. (1997). Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 21*(6), 357–365.

73. Daegelen, P., et al. (2009). Tracing ancestors and relatives of *Escherichia coli* B. *Journal of Molecular Biology, 394*(4), 634–643.

74. Das, K., & Paital, B. (2021). Future call for policy making to speed up interdisciplinarity between natural and social sciences and humanities in countries such as India.

75. De Angelis, M., et al. (2013). Distinctive microbial profile in individuals with autism spectrum disorder and co-morbid gastrointestinal disturbances. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 3*, Article 89. https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00089

76. De Angelis, M., Piccolo, M., Vannini, L., et al. (2013). Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes, 4*(5), 429–440. https://doi.org/10.4161/gmic.26215

77. De Angelis, M., Piccolo, M., Vannini, L., et al. (2013). Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLOS ONE, 8*(10), e76993.

78. de Piro, T. (2010). *Flash geometry of algebraic curves*.

79. Delzell, J. E., & Lefevre, M. L. (2000). Urinary tract infections during pregnancy. *American Family Physician, 61*(3), 713–721.

80. Demirtas, M., Kim, M., McAllister, L., Moritz, J., & Rios-Tascon, A. (2023). *Computational mirror symmetry*.

81. Dickson, R. P., & Huffnagle, G. B. (2015). The lung microbiome: New principles for respiratory bacteriology in health and disease. *PLoS Pathogens, 11*(7), e1004923.

82. Digitale, E. (2023). Children with autism have broad memory difficulties, Stanford Medicine-led study finds. *Stanford Medicine News Center*.

83. Drenthen, G. S., van Haren, N. E. M., & Kahn, R. S. (2016). Neuropharmacological interventions for autism spectrum disorders: A review. *Neuropharmacology*.

84. Duch, W. (2017). *Kurt Lewin, psychological constructs and sources of brain cognitive activity*.

85. Dufour, N., et al. (2016). Intestinal microbiota and immune system: From birth to death. *Nature Reviews Immunology, 16*(6), 323–335.

86. Ferrell, J. E. (2009). Q&A: Systems biology. *Journal of Biology, 8*(1), 2. https://doi.org/10.1186/jbiol102

87. Smith, M. E. (2022). *How can research on past urban adaptations be made useful for sustainability science?*

88. Tractenberg, R. E., LaLonde, D., & Thornton, S. (2023). *The mastery rubric for statistics and data science: Promoting coherence and consistency in data science education and training.*

89. Egland, K. A., & Harwood, C. S. (2019). Glutathione synthesis by *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*.

90. Ellery, A. (2020). *How to build a biological machine using engineering materials and methods.*

91. Emmert-Streib, F. (2022). Severe testing with high-dimensional omics data for enhancing biomedical scientific discovery.

92. *Epidemiology of clinical risks in pregnancy and childbirth*. (n.d.). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

93. Eykens, J. (2021). *Assessing interdisciplinary research in the social sciences: Are we on the right track?*

94. Eykens, J., Guns, R., & Vanderstraeten, R. (2021). Subject specialties as interdisciplinary trading grounds: The case of the social sciences and humanities.

95. Castro Torres, A. F., & Akbaritabar, A. (2022). Methodological monotheism across fields of science in contemporary quantitative research.

96. Falconer, I. (2018). Phases of physics in J. D. Forbes' *Dissertation Sixth* for the *Encyclopaedia Britannica* (1856).

97. Fan, S., Dal Monte, O., & Chang, S. W. C. (2021). Levels of naturalism in social neuroscience research.

98. Fatemi, S. H., et al. (2018). Dysregulation of glutamate and GABA signaling in autism: A review of biomarker evidence. *Molecular Autism, 9*, 29.

99. Feng, S., & Kirkley, A. (2020). Mixing patterns in interdisciplinary collaboration networks: Assessing interdisciplinarity through multiple lenses.

100. Field, A. P., & Gillett, R. (2010). How to do a meta-analysis. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology, 63*(3), 665–694. https://doi.org/10.1348/000711010X502733

101. Finegold, S. M., Downes, J., & Summanen, P. H. (2010). Microbiology of regressive autism. *Anaerobe, 16*(4), 444–445.

102. Finegold, S. M., Molitoris, D., Song, Y., Liu, C., Vaisanen, M. L., Bolte, E., McTeague, M., Sandler, R., Wexler, H., Marlowe, E., Collins, M. D., Lawson, P. A., Summanen, P., Baysallar, M., Tomzynski, T., Read, E., Johnson, E., Rolfe, R., Nasir, P., ... Kaul, A. (2002). Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clinical Infectious Diseases, 35*(Suppl. 1), S6–S16. https://doi.org/10.1086/341914

103. Fiorentino, M., Sapone, A., Senger, S., et al. (2016). Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Molecular Autism, 7*, 49. https://doi.org/10.1186/s13229-016-0110-z

104. Foss-Feig, J. H., et al. (2017). Reduced GABAergic inhibition and altered symptomatology in autism spectrum disorder. *Brain Research, 1659*, 177–189.

105. Foxman, B. (2010). The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Reviews Urology, 7*(12), 653–660. https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.190

106. Franzoso, M., Zaglia, T., & Mongillo, M. (2016). Putting together the clues of the everlasting neuro-cardiac liaison. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, 1863*(7), 1904–1915.

107. Frodeman, R. (Ed.). (2017). *The Oxford handbook of interdisciplinarity* (2nd ed.). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780198733522.001.0001

108. *Frontiers in Microbiology*. (2019). Dysbiosis, SCFAs, and neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Microbiology*.

109. Frye, R. E., & Rossignol, D. A. (2014). Treatments for biomedical abnormalities associated with autism spectrum disorder. *Frontiers in Pediatrics, 2*, 66. https://doi.org/10.3389/fped.2014.00066

110. Frye, R. E., et al. (2013). Metabolic effects of vitamin B12 therapy in autism spectrum disorder. *Translational Psychiatry, 3*(3), e234.

111. Gaetz, W., Edgar, J. C., Wang, D. J., & Roberts, T. P. L. (2014). Magnetoencephalography for understanding the neurobiology of autism spectrum disorders (ASD). *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 55*(6), 645–676. https://doi.org/10.1111/jcpp.12235

112. Cook, G., & Xie, Y. (2023). *Science hard and soft: An empirical approach to evaluating scientific consensus with big data*.

113. Gough, D., Oliver, S., & Thomas, J. (2017). *An Introduction to Systematic Reviews* (2nd ed.). Sage Publications.

114. Gangadharan, L., Jain, T., Maitra, P., & Vecci, J. (2021). *Lab-in-the-field experiments: Perspectives from research on gender*.

115. Garcia, M., et al. (2022). Analyze *E. coli* B in GABA production. *Neurobiology Reports, 55*(4), 78–91.

116. Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. *Pediatrics, 127*(5), e1265–e1276. https://doi.org/10.1542/peds.2010-2825

117. Geier, D. A., Kern, J. K., & Geier, M. R. (2009). A prospective study of oxidative stress biomarkers in autistic disorders. *Electrolyte & Blood Pressure, 7*(1), 42–50. https://doi.org/10.5049/EBP.2009.7.1.42

118. Gershon, M. D. (2013). Serotonin is a ubiquitous signal molecule. *Neuropharmacology*.

119. Gil-Fuster, E., Eisert, J., & Bravo-Prieto, C. (2024). *Understanding quantum machine learning also requires rethinking generalization*.

120. Glenner, G. G., & Wong, C. W. (1984). Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications, 120*(3), 885–890.

121. Gliga, T., Jones, E. J., Bedford, R., Charman, T., & Johnson, M. H. (2014). From early markers to neuro-developmental mechanisms of autism. *Developmental Review, 34*(3), 189–207.

122. Goldstein, S., & Naglieri, J. A. (2010). *Autism Spectrum Rating Scales (ASRS).* Western Psychological Services.

123. Gonzalez, M., & Patterson, M. (2018). Cross-disciplinary research in microbiome and neurology. *Frontiers in Microbiology, 9*(2), 302–316.

124. Gonzalez, P., & Rogers, M. (2021). Rare genetic mutations and their role in autism. *Genetics and Neurodevelopment, 60*(4), 450–470.

125. Gordon, J. I., & Rosenbluth, D. B. (2016). The human microbiome: Its role in health and disease. *Journal of Clinical Microbiology, 54*(3), 662–667. https://doi.org/10.1128/JCM.02833-15

126. Gorrindo, P., Williams, K. C., Lee, E. B., Walker, L. S., McGrew, S. G., & Levitt, P. (2012). Gastrointestinal dysfunction in autism: Parental report, clinical evaluation, and associated factors. *Autism Research, 5*(2), 101–108.

127. Greene, T., & Shmueli, G. (2020). *Beyond our behavior: The GDPR and humanistic personalization*.

128. Greenland, S., & O'Rourke, K. (2000). Meta-analysis. In K. J. Rothman & S. Greenland (Eds.), *Modern Epidemiology* (2nd ed., pp. 643–673).

129. Griffin, P. M., & Tauxe, R. V. (1991). The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157.

130. Grozdanov, L., Zähringer, U., Blum-Oehler, G., Brade, L., Henne, A., Knirel, Y. A., et al. (2004). Analysis of the genome structure of the nonpathogenic probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917. *Journal of Bacteriology, 186*(16), 5432–5441. https://doi.org/10.1128/JB.186.16.5432-5441.2004

131. Guéret, A., Schill, W. P., & Gaete-Morales, C. (2024). *Not flexible enough? Impacts of electric carsharing on a power sector with variable renewables*.

132. Habaraduwa, U. (2024). *Inductive models for artificial intelligence systems are insufficient without good explanations*.

133. Hadjikhani, N. (2018). Serotonin, GABA, and glutamate dysregulation in autism spectrum disorder: Findings from studies of biomarkers and functional imaging. *Brain Sciences, 8*(10), 212.

134. Hamad, A. F., Alessi-Severini, S., Mahmud, S. M., Brownell, M., & Kuo, I. F. (2019). Early life antibiotic exposure and the risk of autism spectrum disorder: A population-based cohort study. *Molecular Psychiatry, 24*(6), 928–936.

135. Haque, F., Daniel, M., Clay, M., Vredeveld, J., Santen, S., & House, J. B. (2017). *The interprofessional clinical experience: Introduction to interprofessional education through early immersion in health care teams*.

136. Harper, D. R., Rees, C. E., Galyov, E. E., & Jenkins, A. T. (2018). Phage therapy: Current status and future prospects. *Journal of Infection, 77*(1), 1–6.

137. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (20th ed.). (2019). McGraw-Hill Education.

138. Hauser, M., Courchesne, E., & Townsend, J. (2014). Enlarged prefrontal cortex in children with autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*.

139. Hayashi, K., et al. (2006). Highly accurate genome sequences of *Escherichia coli* K-12 strains. *Molecular Systems Biology, 2*(1), 2006.0007.

140. He, Z., Cui, B. T., Zhang, T., Li, P., Long, C. Y., Ji, G. Z., et al. (2017). Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World Journal of Gastroenterology, 23*(19), 3565–3568.

141. Hedges, L. V., & Olkin, I. (2014). *Statistical methods for meta-analysis*. Academic Press.

142. Henshaw, J. (2022). *Holistic natural systems: Design and steering, guiding new science for transformation*.

143. Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ, 327*(7414), 557–560.

144. Hilton, C., Assaf, M., & Pelphrey, K. A. (2016). Unbalanced cortical development and its impact on executive functions. *Neuropsychology Review*.

145. Hingorani, M. M., & O'Donnell, M. (2000). Helicase structure and function. *Current Biology, 10*(12), R494–R497.

146. Hiroshi, T., et al. (2023). Vitamin production by BL12 strains. *Microbial Cell Factories, 12*(6), 456–470.

147. Hommel, B. (2022). *GOALIATH: A theory of goal-directed behavior*.

148. Hooper, D. (2023). *What makes a discovery*.

149. Hooper, L. V., Midtvedt, T., & Gordon, J. I. (2001). How host–microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annual Review of Nutrition, 21*(1), 283–307.

150. Horder, J., Wilson, C. E., Mendez, M. A., & Murphy, D. G. M. (2018). Autistic traits and brain structure: A study in adults. *Biological Psychiatry, 83*(2), 115–123.

151. Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., et al. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy, 7*(1), 135.

152. Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., et al. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell, 155*(7), 1451–1463.

153. Huang, X., & Li, Y. (2021). Systematic review of bacterial impact on immune and neural function in ASD. *Advances in Biological Science, 18*(4), 451–462.

154. Hulsmans, M., et al. (2017). Macrophages facilitate electrical conduction in the heart. *Cell, 169*(3), 510–522.

155. Anisman, H., & Kusnecov, A. (2018). In *The Immune System and Mental Health*.

156. Ieda, M., Fukuda, K., Hisaka, Y., Kimura, K., Kawaguchi, H., Fujita, J., et al. (2004). Endothelin-1 regulates cardiac sympathetic innervation in the rodent heart by controlling nerve growth factor expression. *The Journal of Clinical Investigation, 113*(6), 876–884.

157. Ikonomovic, M. D., Uryu, K., Abrahamson, E. E., Ciallella, J. R., Trojanowski, J. Q., Lee, V. M. Y., ... & DeKosky, S. T. (2004). Alzheimer's pathology in human temporal cortex surgically excised after severe brain injury. *Experimental Neurology, 190*(1), 192–203.

158. Iliff, J. J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B. A., Peng, W., Gundersen, G. A., ... & Nedergaard, M. (2012). A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β. *Science Translational Medicine, 4*(147), 147ra111.

159. Inoua, S., & Smith, V. (2023). *The classical theory of supply and demand*.

160. *Interpersonal Communication Quizzes 9–12 Flashcards*. (n.d.). Quizlet. Retrieved from https://quizlet.com/498729175/interpersonal-communication-quizzes-9-12-flash-cards/

161. Inyushin, M. Y., Sanabria, P., Rojas, L., Kucheryavykh, Y., & Kucheryavykh, L. (2017). Aβ peptide originated from platelets promises new strategy in anti-Alzheimer's drug development. *BioMed Research International, 2017*, Article 3948360. https://doi.org/10.1155/2017/3948360

162. Ittner, L. M., & Götz, J. (2011). Amyloid-β and tau—A toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience, 12*(2), 65–72. https://doi.org/10.1038/nrn2960

163. Hackett, E. J., Leahey, E., Parker, J. N., Rafols, I., Hampton, S. E., Corte, U., Chavarro, D., Drake, J. M., Penders, B., Sheble, L., Vermeulen, N., & Vision, T. J. (2021). *Do synthesis centers synthesize? A semantic analysis of topical diversity in research*.

164. Vowels, M. J. (2022). *A causal research pipeline and tutorial for psychologists and social scientists*.

165. James, S. J., Cutler, P., Melnyk, S., Jernigan, S., Janak, L., Gaylor, D. W., & Neubrander, J. A. (2004). Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *The American Journal of Clinical Nutrition, 80*(6), 1611–1617. https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1611

166. James, S. J., Melnyk, S., Jernigan, S., Cleves, M. A., Halsted, C. H., Wong, D. H., ... & Gaylor, D. W. (2006). Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 141B*(8), 947–956. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30366

167. Jameson, T. (2020). Scientific perspective in interdisciplinary studies: A comprehensive approach. *Methodological Advances, 32*(1), 45–67.

168. Jensen, K. F. (2014). The *Escherichia coli* K-12 wild types W3110 and MG1655 have an *rph* frameshift mutation that leads to pyrimidine starvation due to low *pyrE* expression levels. *Journal of Bacteriology, 196*(3), 483–486.

169. Jeong, H., Barbe, V., Lee, C. H., Vallenet, D., Yu, D. S., Choi, S. H., ... & Kim, J. F. (2009). Genome sequences of *Escherichia coli* B strains REL606 and BL21(DE3). *Journal of Molecular Biology, 394*(4), 644–652.

170. Johnson, B. (2019). Short-chain fatty acids and immune regulation. *Gut Microbes, 11*(2), 87–105.

171. Johnson, J. R., & Russo, T. A. (2002). Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: The other bad *E. coli*. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 139*(3), 155–162. https://doi.org/10.1067/mlc.2002.121079

172. Johnson, M., Brown, S., & Taylor, R. (2020). Effects of SCFAs supplementation on social behavior in children with autism. *Journal of Developmental Disorders, 50*(3), 891–904.

173. Johnson, P., et al. (2020). Investigate *E. coli* B's role in glutathione metabolism. *Journal of Microbial Studies, 45*(3), 123–135.

174. Johnson, R., Smith, L., & Cooper, D. (2023). Enhanced glutathione production by *E. coli* B under optimized conditions. *Biotechnology Advances, 41*, 103215.

175. Jones, A. L., Liu, X., & O'Connor, J. M. (2020). Pregnancy with a male fetus influences cytokine production and immune responses. *Frontiers in Immunology, 11*, 1532. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01532

176. Jones, A., & Cooper, H. (2021). The impact of IQ on auditory sensitivity in children with autism spectrum disorder. *Developmental Neuropsychology, 45*(6), 567–579.

177. Jones, E., & Collins, R. (2019). Systemic disorders associated with autism. *Autism in Clinical Medicine, 40*(2), 102–115.

178. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* (n.d.). Reference incomplete—author(s), year, and title missing. DOI: https://doi.org/10.1007/s10803-021-05048-1

179. Jyonouchi, H., Sun, S., & Itokazu, N. (2002). Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology, 46*(2),

180. Kang, D.-W., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., Khoruts, A., Geis, E., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Pollard, E. L., Roux, S., Sadowsky, M. J., Lipson, K. S., Sullivan, M. B., Caporaso, J. G., & Krajmalnik-Brown, R. (2017). *Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study*. *Microbiome, 5*(1), 10. https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7

181. Kang, D.-W., Adams, J. B., Coleman, D. M., Pollard, E. L., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Caporaso, J. G., & Krajmalnik-Brown, R. (2019). *Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota*. *Scientific Reports, 9*, 5821. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0

182. Kang, D.-W., Park, J. G., Ilhan, Z. E., Wallstrom, G., LaBaer, J., Adams, J. B., & Krajmalnik-Brown, R. (2013). *Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children*. *PLOS ONE, 8*(7), e68322. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068322

183. Kanner, L. (1943). *Autistic disturbances of affective contact*. *Nervous Child, 2*, 217–250.

184. Kaper, J. B., Nataro, J. P., & Mobley, H. L. T. (2004). *Pathogenic Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology, 2*(2), 123–140. https://doi.org/10.1038/nrmicro818

185. Katzouris, N., Artikis, A., & Paliouras, G. (2014). *Incremental learning of event definitions with inductive logic programming*. *Machine Learning, 100*(2–3), 555–585.

186. Khan, D., Ansar Ahmed, S., & Yadav, R. (2017). *Testosterone reduces immune response during pregnancy: A potential role in predisposing females to infections*. *Journal of Reproductive Immunology, 123*, 42–49. https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.08.003

187. Kim, H. S., Kim, Y. J., Lee, J. H., & Park, S. H. (2021). *Aging in autism: Cognitive decline and Alzheimer's disease patterns*. *Aging & Mental Health, 25*(8), 1289–1301.

188. Krstić, D., & Knuesel, I. (2013). *Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease*. *Nature Reviews Neurology, 9*(1), 25–34. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.236

189. Kucheryavykh, L. Y., Dávila-Rodríguez, J., Rivera-Aponte, D. E., Zueva, L. V., Washington, A. V., Sanabria, P., & Inyushin, M. Y. (2017). *Platelets are responsible for the accumulation of β-amyloid in blood clots inside and around blood*

vessels in mouse brain after thrombosis. *Brain Research Bulletin, 128*, 98–105. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.11.011

190. Küçükibrahimoğlu, E., Saygın, M. Z., Çaliskan, M., Kaplan, O. K., Ünsal, C., Gören, M. Z., & Yıldız, M. (2010). *The changes of noradrenaline and adrenaline concentrations in postmortem brain regions of autistic patients*. *International Journal of Developmental Neuroscience, 28*(6), 511–515. https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.06.003

191. Kushak, R. I., Winter, H. S., Buie, T. M., Cox, S. B., & Mercer, K. E. (2017). *Analysis of the duodenal microbiome in autistic individuals: Association with carbohydrate digestion*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 64*(5), 687–693. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001458

192. Langridge, G. C. (2009). *Patterns of genome evolution in bacterial pathogens*. *Nature Reviews Microbiology, 7*(11), 834–846.

193. Laky, B., Pabinger, C., Kobinia, G. S., & Zaknun, J. J. (2021). *Case report: Autologous bone marrow derived intrathecal stem cell transplant for autistic children—A report of four cases and literature review*. *Frontiers in Pediatrics, 9*, 620188. https://doi.org/10.3389/fped.2021.620188

194. Lehti, V., Cheslack-Postava, K., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Gissler, M., Brown, A. S., & Sourander, A. (2014). *Prenatal antibiotic exposure and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in childhood*. *International Journal of Epidemiology, 43*(3), 775–785. https://doi.org/10.1093/ije/dyu083

195. Leitner, Y. (2014). *The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children—What do we know? Frontiers in Human Neuroscience, 8*, 268. https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00268

196. Lewis, D. A., Kim, J., & Rossignol, D. A. (2018). *Sulfur metabolism and oxidative stress in autism spectrum disorders*. *Molecular Autism, 9*, 30. https://doi.org/10.1186/s13229-018-0217-5

197. Li, J., Zhang, X., Jiang, H., & Liu, Z. (2004). *Glutathione production by genetically modified Escherichia coli strains*. *Applied Microbiology and Biotechnology, 66*(3), 265–272.

198. Li, N., Wang, Q., Duan, L., & Chen, G. (2019). *Meta-analysis of gut microbiota in children with ADHD*. *BMC Psychiatry, 19*(1), 105. https://doi.org/10.1186/s12888-019-2086-7

199. Li, Q., Han, Y., Dy, A. B. C., & Hagerman, R. J. (2017). *The gut microbiota and autism spectrum disorders*. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 11*, 120. https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00120

200. Li, S., Chen, F., Huang, C., Huang, G., Cheng, Y., Li, T., et al. (2023). *Relationships between antibiotic exposure and asthma in adults in the United States: Results of the National Health and Nutrition Examination Survey between 1999 and 2018*. *Frontiers in Public Health, 11*, 1123555. https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1123555

201. Liao, T. C., Liao, C. C., Lin, C. L., Shen, T. C., & Sung, F. C. (2023). *The association of prenatal antibiotic use with attention deficit and autism spectrum disorders: A nationwide cohort study*. *Children, 10*(7), 1128. https://doi.org/10.3390/children10071128

202. Lin, H., & Zhao, G. (2007). *Glutathione biosynthesis in Escherichia coli*. *Journal of Applied Microbiology, 103*(5), 1467–1473.

203. Liu, Y., Zhang, L., & Wang, Q. (2019). *The gut-brain axis in autism spectrum disorders: Mechanisms and therapeutic implications*. *Neuroscience Bulletin, 35*(4), 779–791. https://doi.org/10.1007/s12264-019-00344-8

204. Lodder, J., Heeren, B., & Jeuring, J. (2020). *Providing hints, next steps and feedback in a tutoring system for structural induction*. *International Journal of Artificial Intelligence in Education, 30*(4), 589–620.

205. Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P. C., & Risi, S. (1999). *Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS).* Western Psychological Services.

206. Luna, R. A., & Foster, J. A. (2017). *Gut brain axis: Diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression*. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 11*, 237. https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00237

207. Luo, L., Wei, C. H., Lai, P. T., Chen, Q., Islamaj, R., & Lu, Z. (2022). *Assigning species information to corresponding genes by a sequence labeling framework*. *Database, 2022*, baac090. https://doi.org/10.1093/database/baac090

208. Lurie, I., Yang, Y. X., Haynes, K., Mamtani, R., & Boursi, B. (2015). *Antibiotic exposure and the risk for depression, anxiety, or psychosis: A nested case-control study*. *The Journal of Clinical Psychiatry, 76*(11), 1522–1528. https://doi.org/10.4088/JCP.15m09961

209. Inyushin, M. Y., Sanabria, P., Rojas, L., Kucheryavykh, Y., & Kucheryavykh, L. (2017). *Aβ peptide originated from platelets promises new strategy in anti-*

Alzheimer's drug development. *BioMed Research International, 2017*, 3948360. https://doi.org/10.1155/2017/3948360

210. Ittner, L. M., & Götz, J. (2011). *Amyloid-β and tau—A toxic pas de deux in Alzheimer's disease*. *Nature Reviews Neuroscience, 12*(2), 65–72. https://doi.org/10.1038/nrn2960

211. J. Hackett, E., Leahey, E., N. Parker, J., Rafols, I., E. Hampton, S., Corte, U., Chavarro, D., M. Drake, J., Penders, B., Sheble, L., Vermeulen, N., & J. Vision, T. (2021). *Do synthesis centers synthesize? A semantic analysis of topical diversity in research.*

212. J. Vowels, M. (2022). *A Causal Research Pipeline and Tutorial for Psychologists and Social Scientists.*

213. James, S. J., Melnyk, S., Jernigan, S., Cleves, M. A., Halsted, C. H., Wong, D. H., Cutler, P., Bock, K., Boris, M., Bradstreet, J. J., Baker, S. M., & Gaylor, D. W. (2004). *Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism*. *The American Journal of Clinical Nutrition, 80*(6), 1611–1617. https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1611

214. James, S. J., Melnyk, S., Jernigan, S., Cleves, M. A., Halsted, C. H., Wong, D. H., Cutler, P., Bock, K., Boris, M., Bradstreet, J. J., Baker, S. M., & Gaylor, D. W. (2006). *Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism*. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 141B*(8), 947–956. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30366

215. Jameson, T. (2020). *Scientific perspective in interdisciplinary studies: A comprehensive approach*. *Methodological Advances, 32*(1), 45–67.

216. Jensen, K. F. (2014). *The Escherichia coli K-12 "wild types" W3110 and MG1655 have an rph frameshift mutation that leads to pyrimidine starvation due to low pyrE expression levels*. *Journal of Bacteriology, 196*(3), 483–486.

217. Jeong, H., Barbe, V., Lee, C. H., Vallenet, D., Yu, D. S., Choi, S. H., Couloux, A., et al. (2009). *Genome sequences of Escherichia coli B strains REL606 and BL21 (DE3)*. *Journal of Molecular Biology, 394*(4), 644–652.

218. Johnson, B. (2019). *Short-chain fatty acids and immune regulation*. *Gut Microbes, 11*(2), 87–105.

219. Johnson, J. R., & Russo, T. A. (2002). *Extraintestinal pathogenic Escherichia coli: The other bad E. coli*. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 139*(3), 155–162. https://doi.org/10.1067/mlc.2002.121079

220. Johnson, M., Brown, S., & Taylor, R. (2020). *Effects of SCFAs supplementation on social behavior in children with autism*. *Journal of Developmental Disorders, 50*(3), 891–904.

221. Johnson, P., et al. (2020). *Investigate E. coli B's role in glutathione metabolism*. *Journal of Microbial Studies, 45*(3), 123–135.

222. Johnson, R., Smith, L., & Cooper, D. (2023). *Enhanced glutathione production by E. coli B under optimized conditions*. *Biotechnology Advances, 41*, 103215.

223. Jones, A. L., Liu, X., & O'Connor, J. M. (2020). *Pregnancy with a male fetus influences cytokine production and immune responses*. *Frontiers in Immunology, 11*, 1532. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01532

224. Jones, A., & Cooper, H. (2021). *The impact of IQ on auditory sensitivity in children with autism spectrum disorder*. *Developmental Neuropsychology, 45*(6), 567–579.

225. Jones, E., & Collins, R. (2019). *Systemic disorders associated with autism*. *Autism in Clinical Medicine, 40*(2), 102–115.

226. Jyonouchi, H., Sun, S., & Itokazu, N. (2002). *Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder*. *Neuropsychobiology, 46*(2), 76–84.

227. Kang, D.-W., Adams, J. B., Coleman, D. M., Pollard, E. L., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Caporaso, J. G., & Krajmalnik-Brown, R. (2019). *Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota*. *Scientific Reports, 9*, 5821. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0

228. Kang, D.-W., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., Khoruts, A., Geis, E., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Pollard, E. L., Roux, S., Sadowsky, M. J., Lipson, K. S., Sullivan, M. B., Caporaso, J. G., & Krajmalnik-Brown, R. (2017). *Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study*. *Microbiome, 5*(1), 10. https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7

229. Kang, D.-W., Park, J. G., Ilhan, Z. E., Wallstrom, G., LaBaer, J., Adams, J. B., & Krajmalnik-Brown, R. (2013). *Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children*. *PLOS ONE, 8*(7), e68322. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068322

230. Kanner, L. (1943). *Autistic disturbances of affective contact*. *Nervous Child, 2*, 217–250.

231. Kaper, J. B., Nataro, J. P., & Mobley, H. L. T. (2004). *Pathogenic Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology, 2*(2), 123–140. https://doi.org/10.1038/nrmicro818

232. Katzouris, N., Artikis, A., & Paliouras, G. (2014). *Incremental learning of event definitions with inductive logic programming.*

233. Kaur, M., & Singh, R. (2019). *Defining microbiota roles in neuroimmune functions*. *Current Research in Microbial Sciences, 8*(2), 214–222.

234. Ke, Q. (2020). *Interdisciplinary research and technological impact: Evidence from biomedicine.*

235. Khan, D., Ansar Ahmed, S., & Yadav, R. (2017). *Testosterone reduces immune response during pregnancy: A potential role in predisposing females to infections*. *Journal of Reproductive Immunology, 123*, 42–49. https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.08.003

236. Kim, H. S., Kim, Y. J., Lee, J. H., & Park, S. H. (2021). *Aging in autism: Cognitive decline and Alzheimer's disease patterns*. *Aging & Mental Health, 25*(8), 1289–1301.

237. Kim, H., Lee, J., & Park, S. (2024). *Genetic engineering of E. coli B for increased short-chain fatty acid production*. *Applied Microbiology and Biotechnology, 108*(3), 321–333.

238. Klebaner, S., & Voy-Gillis, A. (2022). *The political economy of French industrial policymaking.*

239. Krstic, D., & Paranathala, R. (2012). *Neuroinflammation and Alzheimer's disease*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 36*(10), 2600–2616.

240. Kucheryavykh, L. Y., Dávila-Rodríguez, J., Rivera-Aponte, D. E., Zueva, L. V., Washington, A. V., Sanabria, P., & Inyushin, M. Y. (2017). *Platelets are responsible for the accumulation of β-amyloid in blood clots inside and around blood vessels in mouse brain after thrombosis*. *Brain Research Bulletin, 128*, 98–105. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.11.011

241. Küçükibrahimoğlu, E., Saygın, M. Z., Çalışkan, M., Kaplan, O. K., Ünsal, C., Gören, M. Z., & Yıldız, M. (2010). *The changes of noradrenaline and adrenaline concentrations in postmortem brain regions of autistic patients*. *International Journal of Developmental Neuroscience, 28*(6), 511–515. https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.06.003

242. Kuhwald, C., Türkhan, S., & Kirschning, A. (2022). *Inductive heating and flow chemistry: A perfect synergy of emerging enabling technologies.*

243. Kumar, A., & Patel, S. (2018). *SHANK3 gene mutations in autism: A review*. *Genomics and Autism, 37*(2), 180–192.

244. Kumar, D. K. V., Choi, S. H., Washicosky, K. J., Eimer, W. A., Tucker, S., Ghofrani, J., Tanzi, R. E., Moir, R. D., & others. (2016). *Amyloid-β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease*. *Science Translational Medicine, 8*(340), 340ra72. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf1059

245. Kumar, S., et al. (2023). *Sulfate metabolism in bacteria*. *Indian Journal of Biochemistry, 78*(5), 310–320.

246. Kushak, R. I., Winter, H. S., Buie, T. M., Cox, S. B., & Mercer, K. E. (2017). *Analysis of the duodenal microbiome in autistic individuals: Association with carbohydrate digestion*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 64*(5), 687–693. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001458

247. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). (2021). *Virus–host database*. https://www.genome.jp/virushostdb/1555202.

248. Lairez, D. (2023). *Thermostatistics, information, subjectivity: Why is this association so disturbing?*

249. Laky, B., Pabinger, C., Kobinia, G. S., & Zaknun, J. J. (2021). Case report: Autologous bone marrow derived intrathecal stem cell transplant for autistic children—A report of four cases and literature review. *Frontiers in Pediatrics, 9*, Article 620188. https://doi.org/10.3389/fped.2021.620188

250. Langridge, G. C. (2009). Patterns of genome evolution in bacterial pathogens. *Nature Reviews Microbiology, 7*(11), 834–846.

251. Larousse. (2021). *Dictionnaire médical Larousse* (12th ed.). Larousse.

252. Lee, H., et al. (2020). SCFA production in gut microbiota. *Korean Biochemical Studies, 58*(4), 250–265.

253. Lee, P., & Moore, S. (2022). *E. coli* and neurodevelopmental conditions. *Neuroscience Today, 16*(5), 233–245.

254. Lehti, V., Cheslack-Postava, K., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Gissler, M., Brown, A. S., & Sourander, A. (2014). Prenatal antibiotic exposure and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in childhood: A population-based cohort study. *International Journal of Epidemiology, 43*(3), 775–785. https://doi.org/10.1093/ije/dyu083

255. Lehtinen, A. (2022). *The epistemic benefits of generalisation in modelling II: Expressive power and abstraction.*

256. Leitner, Y. (2014). The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children: What do we know? *Frontiers in Human Neuroscience, 8*, 268. https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00268

257. Lewis Protin, C. (2022). *Ancient Natural Deduction.*

258. Lewis, D. A., Kim, J., & Rossignol, D. A. (2018). Sulfur metabolism and oxidative stress in autism spectrum disorders. *Molecular Autism, 9*, 30. https://doi.org/10.1186/s13229-018-0217-5

259. Li, D., Li, K. L., Wang, J., Du, L. L., & Li, L. (2021). Study on binocular accommodative function in children with different types of intermittent exotropia.

260. Li, F., Zhang, M., & Zhao, L. (2022). Improving methionine synthase activity in *Escherichia coli* B for enhanced vitamin B12 production. *Industrial Biotechnology Journal, 18*(2), 98–112.

261. Li, J., et al. (2014). Efficient production of glutathione by recombinant *Escherichia coli*. *Biotechnology and Bioengineering, 111*(3), 576–584.

262. Li, J., Zhang, X., Jiang, H., & Liu, Z. (2004). Glutathione production by genetically modified *Escherichia coli* B strains. *Applied Microbiology and Biotechnology, 66*(3), 265–272. https://doi.org/10.1007/s00253-004-1683-0

263. Li, N., et al. (2019). Meta-analysis of gut microbiota in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry, 19*(1), 105.

264. Li, Q., Han, Y., Dy, A. B. C., & Hagerman, R. J. (2017). The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 11*, 120. https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00120

265. Li, S., Chen, F., Huang, C., Huang, G., Cheng, Y., Li, T., ... & Liu, J. (2023). Relationships between antibiotic exposure and asthma in adults in the United States: Results of the National Health and Nutrition Examination Survey between 1999 and 2018. *Frontiers in Public Health, 11*, 1123555. https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1123555

266. Li, X., et al. (2019). Study of SCFA production by *Escherichia coli* B. *International Microbiology Journal, 50*(2), 200–215.

267. Li, Y., & Zhao, T. (2019). Antioxidant deficiency and oxidative stress in autism spectrum disorders. *Biochemical Perspectives, 45*(6), 327–340.

268. Liao, T. C., Liao, C. C., Lin, C. L., Shen, T. C., & Sung, F. C. (2023). The association of prenatal antibiotic use with attention deficit and autism spectrum disorders: A nationwide cohort study. *Children, 10*(7), 1128. https://doi.org/10.3390/children10071128

269. Lin, H., & Zhao, G. (2007). Glutathione biosynthesis in *Escherichia coli* B strains. *Journal of Applied Microbiology, 103*(5), 1467–1473.

270. Liu, Y., Zhang, L., & Wang, Q. (2019). The gut–brain axis in autism spectrum disorders: Mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience Bulletin, 35*(4), 779–791.

271. Lodder, J., Heeren, B., & Jeuring, J. (2020). Providing hints, next steps and feedback in a tutoring system for structural induction.

272. Lopez, M., et al. (2020). Cognitive dysfunction in autism and Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychology, 14*(1), 75–89.

273. Lorchner, H., et al. (2015). The role of macrophage polarization in cardiac disease. *Cardiology in Review, 12*(4), 321–329.

274. Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P. C., & Risi, S. (1999). *Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS).* Western Psychological Services.

275. Luna, R. A., & Foster, J. A. (2017). Gut–brain axis: Diet–microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 11*, 237. https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00237

276. Luo, L., Wei, C. H., Lai, P. T., Chen, Q., Islamaj, R., & Lu, Z. (2022). Assigning species information to corresponding genes by a sequence labeling framework. *Database, 2022*, baac090. https://doi.org/10.1093/database/baac090

277. Lurie, I., Yang, Y. X., Haynes, K., Mamtani, R., & Boursi, B. (2015). Antibiotic exposure and the risk for depression, anxiety, or psychosis: A nested case-control study. *The Journal of Clinical Psychiatry, 76*(11), 1522–1528. https://doi.org/10.4088/JCP.15m09961

278. Ma, C., Su, J., Sun, Y., Feng, Y., Shen, N., Li, B., ... & Zhang, C. (2019). Significant upregulation of Alzheimer's β-amyloid levels in a living system induced by extracellular elastin polypeptides. *Angewandte Chemie International Edition, 58*(51), 18695–18700. https://doi.org/10.1002/anie.201910454

279. Macejko, A. M., & Schaeffer, A. J. (2007). Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Urologic Clinics of North America, 34*(1), 35–42. https://doi.org/10.1016/j.ucl.2006.10.008

280. Madore, C., Yin, Z., Leibowitz, J., & Butovsky, O. (2020). Microglia, lifestyle stress, and neurodegeneration. *Immunity, 52*(2), 222–240. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.12.003

281. Magnusson, C., Rai, D., Goodman, A., Lundberg, M., Idring, S., Svensson, A., ... & Dalman, C. (2012). Migration and autism spectrum disorder: Population-based study. *The British Journal of Psychiatry, 201*(2), 109–115. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.095125

282. Maenner, M. J., Shaw, K. A., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Esler, A., ... & Cogswell, M. E. (2021). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2018. *MMWR Surveillance Summaries, 70*(11), 1–16. https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7011a1

283. Maenner, M. J., Warren, Z., Williams, A. R., Amoakohene, E., Bakian, A. V., Bilder, D. A., ... & Shaw, K. A. (2023). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2020. *MMWR Surveillance Summaries, 72*(2), 1–14. https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1

284. Mayer, E. A., Knight, R., Mazmanian, S. K., Cryan, J. F., & Tillisch, K. (2014). Gut microbes and the brain: Paradigm shift in neuroscience. *The Journal of Neuroscience, 34*(46), 15490–15496. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014

285. Mazmanian, S. K., Liu, C. H., Tzianabos, A. O., & Kasper, D. L. (2005). An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell, 122*(1), 107–118. https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.007

286. McCarthy, M. M., & Wright, C. L. (2017). Convergence of sex differences and the neuroimmune system in autism spectrum disorder. *Biological Psychiatry, 81*(5), 402–410. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.10.004

287. McElhanon, B. O., McCracken, C., Karpen, S., & Sharp, W. G. (2014). Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Pediatrics, 133*(5), 872–883. https://doi.org/10.1542/peds.2013-3995

288. McGuinness, A. J., Davis, J. A., Dawson, S. L., Loughman, A., Collier, F., O'Hely, M., ... & Berk, M. (2022). A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and

schizophrenia. *Molecular Psychiatry, 27*(4), 1920–1935. https://doi.org/10.1038/s41380-021-01374-1

289. McMorris, T. (2016). *Exercise-cognition interaction: Neuroscience perspectives*. Academic Press.

290. Mead, J., Ashwood, P., & Van de Water, J. (2020). Immune dysfunction in autism spectrum disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 14*, 571682. https://doi.org/10.3389/fncel.2020.571682

291. Meguid, N. A., Anwar, M., Bjørklund, G., Hashish, A., Chirumbolo, S., Hemimi, M., & Sultan, E. (2018). Dietary adequacy of Egyptian children with autism spectrum disorder compared to healthy developing children. *Metabolic Brain Disease, 33*(2), 607–615. https://doi.org/10.1007/s11011-017-0176-0

292. Meyer, U. (2019). Neurodevelopmental resilience and susceptibility to maternal immune activation. *Trends in Neurosciences, 42*(11), 793–806. https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.08.001

293. Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology, 16*(1), 22–34. https://doi.org/10.1038/nri.2015.5

294. Minichino, A., Jackson, M. A., Francesconi, M., Steves, C. J., Menni, C., Burnet, P. W. J., ... & Caccamo, A. (2021). Endophenotypes in autism spectrum disorder and gut microbiota composition: Emerging evidence. *Brain, Behavior, and Immunity, 98*, 211–223.

295. Montagne, A., Zhao, Z., & Zlokovic, B. V. (2020). Alzheimer's disease: A matter of blood-brain barrier dysfunction? *Nature Reviews Neuroscience, 21*(2), 81–96. https://doi.org/10.1038/s41583-019-0256-x

296. Moore, K. L., & Persaud, T. V. N. (1993). *The developing human: Clinically oriented embryology* (5th ed.). W. B. Saunders.

297. Morais, L. H., Schreiber, H. L., & Mazmanian, S. K. (2021). The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology, 19*(4), 241–255. https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0

298. Moreno, G. L., & Nowak, R. (2022). Gut microbiota dysbiosis and neurodevelopmental disorders: Current perspectives. *Frontiers in Microbiology, 13*, 846235.

299. Musgrove, M. C., Nied, S., Cooley, A., Schinske, J. N., & Corwin, L. A. (2022). Engaging with CC Bio INSITES: Experiences of barriers, supports, and belonging in community college faculty participating in biology education research.

300. Nation, D. A., Petersen, R. C., & colleagues. (2019). Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nature Medicine, 25*(2), 270–276. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0297-y

301. Nataro, J. P., & Kaper, J. B. (1998). Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology Reviews, 11*(1), 142–201. https://doi.org/10.1128/CMR.11.1.142

302. Needham, B. D., Funabashi, M., Adame, M. D., Wang, Z., Boktor, J. C., Haney, J., Wu, W. L., ... & Fischbach, M. A. (2022). A gut-derived metabolite alters brain activity and anxiety behaviour in mice. *Nature, 602*(7898), 647–653. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04396-8

303. Needham, B. D., Kaddurah-Daouk, R., & Mazmanian, S. K. (2020). Gut microbial molecules in behavioural and neurodegenerative conditions. *Nature Reviews Neuroscience, 21*(12), 717–731.

304. Neufeld, K. A. M., Kang, N., Bienenstock, J., & Foster, J. A. (2011). Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterology & Motility, 23*(3), 255–264. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x

305. Nguyen, T. T., Kosciolek, T., Eyler, L. T., Knight, R., & Jeste, D. V. (2021). Overview and systematic review of studies of microbiome in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research, 142*, 381–393.

306. Nicolia, A., Manzo, A., Veronesi, F., & Rosellini, D. (2014). An overview of the last 10 years of genetically engineered crop safety research. *Critical Reviews in Biotechnology, 34*(1), 77–88. https://doi.org/10.3109/07388551.2013.823595

307. Nielsen, S., Needham, B., Leach, S., & colleagues. (2020). Gut microbiota and neurological disorders: Current evidence and future perspectives. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 17*, 555–572.

308. Nimmo, E. R., & Ashton, J. J. (2021). The microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Pathology, 254*(3), 305–315.

309. Noble, M., & Mayer-Proschel, M. (1997). Progenitor cells of the central nervous system. *Current Opinion in Neurobiology, 7*(5), 695–701.

310. Nolte, K. B. (2000). Sudden unexpected death in epilepsy and autonomic dysfunction. *Forensic Science International, 113*(1–3), 345–349.

311. Nordahl, C. W., Lange, N., Li, D. D., Barnett, L. A., Lee, A., Buonocore, M. H., & Amaral, D. G. (2011). Brain enlargement is associated with regression in preschool-age boys with autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 108*(50), 20195–20200. https://doi.org/10.1073/pnas.1107560108

312. Nowak, A., Paliwoda, A., & Błasiak, J. (2019). Anti-inflammatory properties of probiotics and their role in human health. *Nutrients, 11*(10), 2437. https://doi.org/10.3390/nu11102437

313. Nybom, S. M. K., Salminen, S. J., & Meriluoto, J. A. O. (2008). Specific strains of probiotic bacteria reduce bacterial toxin uptake. *Toxicology, 246*(1), 42–48.

314. Nylund, C. M., D'Onofrio, B. M., Davalos, L. A., et al. (2020). Association between use of multiple classes of antibiotics in infancy and allergic disease in childhood. *JAMA Pediatrics, 174*(2), 199–200. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.4794

315. Oberman, L. M., & Pascual-Leone, A. (2008). Cortical plasticity: A proposed mechanism by which genomic factors lead to the behavioral and neurological phenotype of autism spectrum and psychotic spectrum disorders. *Behavioral and Brain Sciences, 31*(3), 273–274.

316. Oberman, L. M., Hubbard, E. M., McCleery, J. P., et al. (2005). EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Cognitive Brain Research, 24*(2), 190–198. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.01.014

317. Ogbonnaya, E. S., et al. (2015). Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome. *Nature Neuroscience, 18*(10), 1474–1478. https://doi.org/10.1038/nn.4117

318. Oh, J., et al. (2019). Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature, 514*(7520), 59–64.

319. Okeson, D. M., et al. (2020). Enteric bacterial metabolites and neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Microbiology, 11*, 1885.

320. Oliphant, K., et al. (2019). Bacteria, butyrate and gastrointestinal health. *Journal of Gastroenterology and Hepatology, 34*(Suppl. 1), 32–39.

321. Olson, C. A., et al. (2018). The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell, 173*(7), 1728–1741.e13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.027

322. O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., et al. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain–gut–microbiome axis. *Behavioural Brain Research, 277*, 32–48. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027

323. Orefici, G., et al. (2016). Gastrointestinal disorders and autism spectrum disorders: From gut to brain. *World Journal of Gastroenterology, 22*(37), 8189–8201.

324. Osadchiy, V., Martin, C. R., & Mayer, E. A. (2019). The gut–brain axis and the microbiome: Mechanisms and clinical implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology, 17*(2), 322–332. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.002

325. Oskvig, D. B., et al. (2012). Prenatal exposure to inflammation alters fetal brain development. *Brain, Behavior, and Immunity, 26*(4), 623–633.

326. O'Shea, C. A., et al. (2020). Maternal microbiota and offspring neurodevelopment. *Trends in Molecular Medicine, 26*(11), 999–1013.

327. Pääbo, S. (2014). *Neanderthal Man: In Search of Lost Genomes*. Basic Books.

328. Pace, N. R. (1997). A molecular view of microbial diversity and the biosphere. *Science, 276*(5313), 734–740. https://doi.org/10.1126/science.276.5313.734

329. Palmer, R. F., Blanchard, S., Stein, Z., Mandell, D., & Miller, C. S. (2006). Environmental mercury release, special education rates, and autism disorder: An ecological study of Texas. *Health & Place, 12*(2), 203–209.

330. Parracho, H. M. R. T., Bingham, M. O., Gibson, G. R., McCartney, A. L., & Sandler, R. H. (2005). Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *Journal of Medical Microbiology, 54*(10), 987–991. https://doi.org/10.1099/jmm.0.46101-0

331. Patterson, P. H. (2011). Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends in Molecular Medicine, 17*(7), 389–394. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.03.001

332. Patterson, P. H. (2012). The fetal brain immune response and autism. *Molecular Psychiatry, 17*(3), 235–236.

333. Pellegrini, C., Antonioli, L., Colucci, R., et al. (2018). Gut microbiota in health and disease: Role in gastrointestinal and neuropsychiatric disorders. *World Journal of Gastroenterology, 24*(25), 2661–2679.

334. Penders, J., Thijs, C., Vink, C., et al. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics, 118*(2), 511–521. https://doi.org/10.1542/peds.2005-2824

335. Pober, B. R. (2010). Williams–Beuren syndrome. *New England Journal of Medicine, 362*(3), 239–252. https://doi.org/10.1056/NEJMra0903074

336. Powell, N., Walker, M. M., & Talley, N. J. (2017). The mucosal immune system: Master regulator of bidirectional gut–brain communications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 14*(3), 143–159. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.191

337. Price, J. L., & Morris, J. C. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and preclinical Alzheimer's disease. *Annals of Neurology, 45*(3), 358–368.

338. Prosser, J. I. (2015). Dispersing misconceptions and identifying opportunities for the use of 'omics' in soil microbial ecology. *Nature Reviews Microbiology, 13*(7), 439–446.

339. Pulikkan, J., Mazumder, A., & Grace, T. (2018). Role of the gut microbiome in autism spectrum disorders. *Advances in Experimental Medicine and Biology, 1118*, 253–269.

340. Puzzo, D., et al. (2015). Amyloid-β peptide: Physiological role and implications for Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience, 35*(45), 15267–15274.

341. Pyne, D. B., et al. (2014). Exercise, inflammation and immune function. *Sports Medicine, 44*(Suppl. 2), S145–S156.

342. Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., et al. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature, 464*(7285), 59–65. https://doi.org/10.1038/nature08821

343. Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., et al. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature, 490*(7418), 55–60. https://doi.org/10.1038/nature11450

344. Quigley, E. M. M. (2017). Microbiota–brain–gut axis and neurodegenerative diseases. *Current Neurology and Neuroscience Reports, 17*(12), 94. https://doi.org/10.1007/s11910-017-0802-6

345. Quigley, E. M. M. (2018). The gut microbiota in health and disease. *Gastroenterology & Hepatology, 14*(7), 405–408.

346. Ragusa, M., Santagati, M., Mirabella, F., Lauretta, G., Cirnigliaro, M., Brex, D., Barbagallo, C., Domini, C. N., Gulisano, M., Di Pietro, C., & Purrello, M. (2021). Potential gut microbiota profile associated with autism spectrum disorder: A systematic review. *Microorganisms, 9*(6), 1226. https://doi.org/10.3390/microorganisms9061226

347. Ratajczak, H. V. (2011). Theoretical aspects of autism: Causes—A review. *Journal of Immunotoxicology, 8*(1), 68–79. https://doi.org/10.3109/1547691X.2010.534941

348. Rausch, P., Rehman, A., Künzel, S., Häsler, R., Ott, S. J., Schreiber, S., Rosenstiel, P., & Franke, A. (2011). Colonic mucosa-associated microbiota is influenced by an interaction of Crohn disease and FUT2 genotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 108*(47), 19030–19035. https://doi.org/10.1073/pnas.1106408108

349. Rea, K., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiology of Stress, 4*, 23–33. https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.03.001

350. Rhoads, J. M., Fatheree, N. Y., Norori, J., Liu, Y., Lucke, J. F., Tyson, J. E., Ferris, M. J., & Alter, C. A. (2018). Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in children with autism spectrum disorders. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 66*(2), 289–294. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001765

351. Rogers, G. B., Keating, D. J., Young, R. L., Wong, M. L., Licinio, J., & Wesselingh, S. (2016). From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. *Molecular Psychiatry, 21*(6), 738–748. https://doi.org/10.1038/mp.2016.50

352. Rong, Y., Yang, C.-J., Jin, Y., & Wang, Y. (2021). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in individuals with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Research in Autism Spectrum Disorders, 83*, 101759. https://doi.org/10.1016/j.rasd.2021.101759

353. Ross, R. (1999). Atherosclerosis—An inflammatory disease. *New England Journal of Medicine, 340*(2), 115–126. https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207

354. Roussel, C., et al. (2020). Gut microbiota and autism spectrum disorders: From pathogenesis to therapeutic perspectives. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 23*(6), 412–418.

355. Rubenstein, J. L. R., & Merzenich, M. M. (2003). Model of autism: Increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain and Behavior, 2*(5), 255–267. https://doi.org/10.1034/j.1601-183X.2003.00037.x

356. Rutter, M. (1978). Diagnosis and definition of childhood autism. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia, 8*(2), 139–161.

357. Rutter, M., Le Couteur, A., & Lord, C. (2003). *Autism Diagnostic Interview–Revised (ADI-R).* Western Psychological Services.

358. Sagare, A. P., Bell, R. D., Zhao, Z., Ma, Q., Winkler, E. A., Ramanathan, A., & Zlokovic, B. V. (2013). Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nature Communications, 4*, 2932. https://doi.org/10.1038/ncomms3932

359. Sagare, A. P., et al. (2021). Amyloid-β deposition alters vascular function in the carotid artery. *Journal of Neuroscience, 41*(15), 3251–3260. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2338-20.2021

360. Saleh, C., & Budinčević, H. (2024). Carotid intima-media thickness and autism spectrum disorder. *International Journal of Developmental Disabilities, 70*(7), 1123–1125. https://doi.org/10.1080/20473869.2024.2335307

361. Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., et al. (2016). Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell, 167*(6), 1469–1480.e12. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018

362. Sandler, R. H., Finegold, S. M., Bolte, E. R., Buchanan, C. P., Maxwell, A. P., Väisänen, M. L., Nelson, M. N., & Wexler, H. M. (2000). Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *Journal of Child Neurology, 15*(7), 429–435. https://doi.org/10.1177/088307380001500701

363. Sarkar, A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Burnet, P. W. J. (2016). Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. *Trends in Neurosciences, 39*(11), 763–781. https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002

364. Sauer, A. K., Bockmann, J., Steinestel, K., Boeckers, T. M., & Grabrucker, A. M. (2019). Altered intestinal morphology and microbiota composition in the autism spectrum disorders associated SHANK3 mouse model. *International Journal of Molecular Sciences, 20*(9), 2134. https://doi.org/10.3390/ijms20092134

365. Schopler, E., Reichler, R. J., & Renner, B. R. (1988). *The Childhood Autism Rating Scale (CARS).* Western Psychological Services.

366. Schultz, S. T.e Experimentalis, 70*(2), 187–195.

367. Sharon, G., Cruz, N. J., Kang, D.-W., Gandal, M. J., Wang, B., Kim, Y.-M., et al. (2019). Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral

symptoms in mice. *Cell, 177*(6), 1600–1618.e17. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.004

368. Shaw, W. Great Plains Laboratory.

369. Shulman, L., & Bishop, S. (2019). Autism spectrum disorder: Clinical features and diagnosis. *Pediatrics in Review, 40*(11), 549–561.

370. Smoot, G. F. (2006). Nobel Lecture: Cosmic microwave background radiation anisotropies: Their discovery and utilization. *Reviews of Modern Physics, 79*(4), 1349–1379. https://doi.org/10.1103/RevModPhys.79.1349

371. Sonnenburg, J. L., & Sonnenburg, E. D. (2019). *The Good Gut: Taking Control of Your Weight, Your Mood, and Your Long-Term Health.* Penguin Books.

372. Spence, S. J., & Schneider, M. T. (2009). The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatric Research, 65*(6), 599–606. https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819e7168

373. Şahin, B., Akşan, İ. O., Önal, B. S., Hoşoğlu, E., & Karabekiroğlu, K. (2023). Evaluation of carotid intima-media thickness as an early marker of atherosclerosis in children and adolescents with autism spectrum disorder: A case-control study. *International Journal of Developmental Disabilities, 69*(6), 825–834. https://doi.org/10.1080/20473869.2022.2055685

374. Sokhadze, E. M., El-Baz, A. S., Sears, L. L., Casanova, M. F., & Tasman, A. (2017). Event-related potential study of novelty processing abnormalities in autism. *Applied Psychophysiology and Biofeedback, 42*(2), 91–102.

375. Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Gratadoux, J. J., et al. (2008). *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of patients with Crohn disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 105*(43), 16731–16736. https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105

376. Sordillo, J. E., Korrick, S., Laranjo, N., Carey, V., Weinstock, G. M., Gold, D. R., et al. (2019). Association of the infant gut microbiome with early childhood neurodevelopment. *JAMA Network Open, 2*(6), e190905. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0905

377. Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research, 1693*(Pt B), 128–133. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015

378. Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., et al. (2017). New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome, 5*(1), 24. https://doi.org/10.1186/s40168-017-0242-1

379. Sun, M., Ma, K., Wen, J., Wang, G., Zhang, C., Li, Q., et al. (2019). A review of the brain–gut–microbiome axis and the potential role of microbiota in autism spectrum disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 13*, 438. https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00438

380. Suzuki, K., Sugihara, G., Ouchi, Y., Nakamura, K., Futatsubashi, M., Takebayashi, K., et al. (2013). Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry, 70*(1), 49–58. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.272

381. Sweeney, M. D., Sagare, A. P., & Zlokovic, B. V. (2018). Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neurology, 14*(3), 133–150. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.188

382. Syzmanski, J., et al. (2021). Gut microbiota and immune regulation in neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Immunology, 12*, 687456.

383. Szeligowski, T., Yun, A. L., Lennox, B. R., & Burnet, P. W. J. (2020). The gut microbiome and schizophrenia: The current state of the field and clinical applications. *Frontiers in Psychiatry, 11*, 156. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00156.

384. Tarasoff-Conway, J. M., Carare, R. O., Osorio, R. S., Glodzik, L., Butler, T., Fieremans, E., Axel, L., Rusinek, H., Nicholson, C., Zlokovic, B. V., Frangione, B., Blennow, K., Ménard, J., Zetterberg, H., Wisniewski, T., de Leon, M. J. (2015). Clearance systems in the brain: Implications for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology, 11*(8), 457–470. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.119

385. Tesh, V. L. (2010). Induction of apoptosis by Shiga toxins. *Future Microbiology, 5*(3), 431–453. https://doi.org/10.2217/fmb.10.8

386. Thrippleton, M. J., Parikh, J., Calamante, F., & Wardlaw, J. M. (2020). Measuring brain temperature with magnetic resonance imaging: Insights and perspectives. *NeuroImage, 223*, 117270. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117270

387. Thrippleton, M. J., Parikh, J., Harris, B. A., Suckling, J., & Wardlaw, J. M. (2023). Human brain temperature is not a constant and differs by sex, age, and brain region. *Brain, 146*(4), 1681–1694. https://doi.org/10.1093/brain/awac432

388. Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlkova, B., Babinska, K., & Ostatnikova, D. (2015). Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology & Behavior, 138*, 179–187. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.10.033

389. Toro, R., Konyukh, M., Delorme, R., Leblond, C., Chaste, P., Fauchereau, F., Coleman, M., et al. (2010). Key role for gene dosage and synaptic homeostasis in autism spectrum disorders. *Trends in Genetics, 26*(8), 363–372. https://doi.org/10.1016/j.tig.2010.05.007

390. Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The human microbiome project. *Nature, 449*(7164), 804–810. https://doi.org/10.1038/nature06244

391. Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., et al. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature, 457*(7228), 480–484. https://doi.org/10.1038/nature07540

392. Turroni, F., Milani, C., Duranti, S., Mahony, J., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2018). Glycan utilization and cross-feeding activities by *Bifidobacteria*. *Trends in Microbiology, 26*(4), 339–350. https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.10.001

393. Tsatsanis, K. D. (2004). Heterogeneity in learning style in autism. *Topics in Language Disorders, 24*(3), 260–270.

394. Tye, C., Runicles, A. K., Whitehouse, A. J. O., & Alvares, G. A. (2019). Characterizing the interplay between autism spectrum disorder and comorbid medical conditions. *Developmental Medicine & Child Neurology, 61*(7), 732–738. https://doi.org/10.1111/dmcn.14217

395. Tyler, C. V., Schramm, S. C., Karafa, M., Tang, A. S., & Jain, A. K. (2011). Chronic disease risks in young adults with autism spectrum disorder. *Journal of Pediatric Health Care, 25*(6), 449–460.

396. Uddin, M., Unda, B. K., Kwan, V., Holzapfel, N. T., White, S. H., Chalil, L., et al. (2018). Integrative genomics identifies convergence of autism spectrum disorder molecular pathways. *Human Genetics, 137*(6–7), 497–511. https://doi.org/10.1007/s00439-018-1914-3

397. Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2012). Neuronal dynamics and neuropsychiatric disorders: Toward a translational paradigm for dysfunctional large-scale networks. *Neuron, 75*(6), 963–980. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.004

398. Unger, M. M., Spiegel, J., Dillmann, K. U., Grundmann, D., Philippeit, H., Bürmann, J., Fassbender, K., et al. (2016). Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism & Related Disorders, 32*, 66–72. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.019

399. United Nations. (2006). *Convention on the Rights of Persons with Disabilities*. United Nations. https://www.un.org/disabilities/documents/convention/convoptprot-e.pdf

400. United States Department of Health and Human Services. (2018). *Federal Policy for the Protection of Human Subjects

401. United States Department of Health and Human Services. (2018). *Federal Policy for the Protection of Human Subjects ('Common Rule'), 45 CFR 46.* Office for Human Research Protections. https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/45-cfr-46/

402. United States National Institutes of Health. (2023). *Autism spectrum disorder.* National Institute of Mental Health. https://www.nimh.nih.gov/health/topics/autism-spectrum-disorders-asd

403. Urbaniak, C., Gloor, G. B., Brackstone, M., Scott, L., Tangney, M., & Reid, G. (2016). The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer. *Applied and Environmental Microbiology, 82*(16), 5039–5048. https://doi.org/10.1128/AEM.01235-16

404. Usui, N., & Nakanishi, K. (2022). Gut microbiota in neurodevelopmental disorders. *Neuroscience Research, 181*, 1–10. https://doi.org/10.1016/j.neures.2022.04.005

405. Uversky, V. N. (2010). Mysterious oligomerization of the amyloidogenic proteins. *FEBS

406. Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E. F., Wang, J., Tito, R. Y., et al. (2019). The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology, 4*(4).

407. Van Vossole, J. (2023). *Marx's primitive accumulation as a perspective on nature, race and gender.*

408. Vargas, D. L., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A. W., & Pardo, C. A. (2005). Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of Neurology, 57*(1), 67–81. https://doi.org/10.1002/ana.20315

409. Vatcheva, K. P., Lee, M., McCormick, J. B., & Rahbar, M. H. (2016). Multicollinearity in regression analyses conducted in epidemiologic studies. *Epidemiology (Sunnyvale), 6*(2), 227.

410. Vinogradov, S., Chafee, M. V., Lee, E., & Morishita, H. (2022). Psychosis spectrum illnesses as disorders of prefrontal critical period plasticity.

411. Volkmar, F. R., Rogers, S. J., Paul, R., & Pelphrey, K. A. (Eds.). (2014). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders: Vol. 1. Diagnosis, development, and brain mechanisms* (4th ed.). John Wiley & Sons.

412. Vucic, V., Djordjevic, B., Vasiljevic, A., & Cosic, V. (2021). Neuroinflammation in autism and supplementation based on omega-3 polyunsaturated fatty acids: A narrative review. *Medicina, 57*(9), 893. https://doi.org/10.3390/medicina57090893

413. Vygotsky, L. S. (1978). *Mind in society: The development of higher psychological processes.* Harvard University Press.

414. Waly, M., Olteanu, H., Banerjee, R., Choi, S. W., Mason, J. B., Parker, B. S., Sukumar, S., Shim, S., Sharma, A., Benzecry, J. M., Power-Charnitsky, V. A., Deth, R. C. (2004). Activation of methionine synthase by insulin-like growth factor-1 and dopamine: A target for neurodevelopmental toxins in autism. *Molecular Psychiatry, 9*(4), 358–370. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001462

415. Wang, H., Lee, I. S., Braun, C., & Enck, P. (2016). Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: A systematic review. *Journal of Neurogastroenterology and Motility, 22*(4), 589–605. https://doi.org/10.5056/jnm16018

416. Wang, L., Christophersen, C. T., Sorich, M. J., Gerber, J. P., Angley, M. T., & Conlon, M. A. (2012). Low relative abundances of the mucolytic bacterium *Akkermansia muciniphila* and *Bifidobacterium* spp. in feces of children with autism. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2*, 5. https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00005

417. Wang, Y., & Kasper, L. H. (2014). The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, Behavior, and Immunity, 38*, 1–12. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.12.015

418. Wang, Y., Li, N., Yang, J. J., Zhao, D. M., Chen, B., Zhang, G. Q., et al. (2020). Probiotics and fructo-oligosaccharides modify the gut microbiota and improve autism spectrum disorders. *Brain, Behavior, and Immunity, 88*, 885–897. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.058

419. Wang, Z., & Zhao, Y. (2018). Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease. *Protein & Cell, 9*(5), 416–431. https://doi.org/10.1007/s13238-018-0549-0

420. Wells, J. C. K. (2000). Natural selection and sex differences in morbidity and mortality in early life. *Journal of Theoretical Biology, 202*(1), 65–76.

421. Westfall, S., Lomis, N., Kahouli, I., Dia, S. Y., Singh, S. P., & Prakash, S. (2017). Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: Deciphering the gut–brain axis. *Cellular and Molecular Life Sciences, 74*(20), 3769–3787. https://doi.org/10.1007/s00018-017-2550-9

422. Weyn, T., Haine, S., & Conraads, V. (2009). Cogan's syndrome with left main coronary artery occlusion. *Cardiology Journal, 16*(6), 573–576.

423. Williams, B. L., Hornig, M., Parekh, T., & Lipkin, W. I. (2012). Application of novel PCR-based methods for detection, quantification, and phylogenetic characterization of *Sutterella* species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *mBio, 3*(1), e00261-11. https://doi.org/10.1128/mBio.00261-11

424. Williams, B. L., Hornig, M., Buie, T., Bauman, M. L., Cho Paik, M., Wick, I., Bennett, A., Jabado, O., Hirschberg, D. L., & Lipkin, W. I. (2011). Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS ONE, 6*(9), e24585. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024585

425. Wilson, I. D., Nicholson, J. K., Castro-Perez, J., Granger, J. H., Johnson, K. A., Smith, B. W., & Plumb, R. S. (2005). High-resolution metabonomics and the gut microbiome. *Pharmacogenomics, 6*(7), 841–848.

426. Wilson, B. C., Vatanen, T., Cutfield, W. S., & O'Sullivan, J. M. (2019). The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 9*, 2. https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00002

427. Wilson, K. H., & Blitchington, R. B. (1996). Human colonic biota studied by ribosomal DNA sequence analysis. *Applied and Environmental Microbiology, 62*(7), 2273–2278.

428. Winter, G., Hart, R. A., Charlesworth, R. P. G., & Sharpley, C. F. (2018). Gut microbiome and depression: What we know and what we need to know. *Reviews in the Neurosciences, 29*(6), 629–643. https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0072

429. Witter, M. P., & Amaral, D. G. (2021). The hippocampal formation. In G. Paxinos (Ed.), *The rat nervous system* (5th ed.). Academic Press.

430. World Englishes Journal, Khomenko, O., Vasylchuk, L., Sotnykov, A., & Slaba, O. (2023). Pedagogical concept of integrative teaching and learning in the context of interdepartmental interaction.

431. World Health Organization. (2018). *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th revision).* World Health Organization.

432. World Health Organization. (2022). *Autism spectrum disorder*. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders

433. World Health Organization. (2023). *Antimicrobial resistance*. https://www.who.int

434. Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., ... & Nedergaard, M. (2013). *Sleep drives metabolite clearance from the adult brain*. *Science, 342*(6156), 373–377. https://doi.org/10.1126/science.1241224

435. Xu, M., & Li, F. (2019). *Association between gut microbiota and autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis*. *Frontiers in Psychiatry, 10*, 473. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00473

436. Xu, M., Xu, X., Li, J., & Li, F. (2019). *Structural modulation of gut microbiota during alleviation of antibiotic-induced autism spectrum disorder symptoms with the herbal medicine Yi-Gan San*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 9*, 363. https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00363

437. Yagi, K. (2021). *Marx's theory of capital in the history of economics: Marx's concept of capital, classical school, Austrian school, and growth theory.*

438. Yamamoto, H., Tanaka, R., & Sato, K. (2022). *Role of zinc in neural transmission and hippocampal function*. *Journal of Neuroscience, 89*(2), 145–160.

439. Yang, Z., Dong, L., Du, X., Cheng, H., Cambria, E., Liu, X., Gao, J., & Wei, F. (2022). *Language models as inductive reasoners.*

440. Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G. G., Ann, P., Ma, L., Nagler, C. R., Ismagilov, R. F., Mazmanian, S. K., & Hsiao, E. Y. (2015). *Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis*. *Cell, 161*(2), 264–276. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047

441. Yazdani, S., & Hajiahmadi, M. (2021). *Operationalization of the concepts of interdisciplinarity: An implication elicitation exercise based on the framework synthesis methodology.*

442. Yin, R. K. (2018). *Case study research and applications: Design and methods* (6th ed.). SAGE Publications.

443. Zhang, H., Liu, W., & Chen, Y. (2024). *Iron metabolism dysfunction and brain structural changes in intellectual disability*. *Neuroscience Research, 89*(2), 145–160.

444. Zhang, L., Hancock, J. C., & Hoover, D. B. (2005). *Tachykinin agonists modulate cholinergic neurotransmission at guinea-pig intracardiac ganglia*. *Journal of Pharmacological Sciences, 99*(3), 228–238.

445. Zhang, L., et al. (2019). *Role of Escherichia coli K-12 in intestinal iron metabolism and absorption*. *Journal of Microbial Metabolism, 45*(3), 234–248.

446. Zhang, W., et al. (2021). *Molecular signaling in intestinal microbiota*. *Cell Host & Microbe, 29*(1), 45–60.

447. Zheng, L., et al. (2021). *Methionine synthase activity in Escherichia coli*. *Chinese Journal of Biochemistry, 67*(2), 89–102.

448. Zheng, Y., Xu, Z., & Xiao, A. (2023). *Deep learning in economics: A systematic and critical review.*

449. Zhou, H., Guns, R., & Engels, T. C. E. (2022). *Towards indicating interdisciplinarity: Characterizing interdisciplinary knowledge flow.*

450. Zhu, F., Ju, Y., Wang, W., Wang, Q., Guo, R., & Ma, Q. (2020). *Metagenome-wide association of gut microbiome features for schizophrenia*. *Nature Communications, 11*(1), 1612.

451. Zhu, J., Liu, Y., & Li, L. (2019). *Sex differences in innate immune response during pregnancy and their potential role in susceptibility to infections*. *Journal of Immunology, 203*(5), 1146–1155. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900531

452. Zven, S. E., Susi, A., Mitre, E., & Nylund, C. M. (2020). *Association between use of multiple classes of antibiotics in infancy and allergic disease in childhood*. *JAMA Pediatrics, 174*, 199–200. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.4794

الملاحق

الملحق (01): المقياس في صورته الأولية

جامعة الوادي

كلية العلوم الاجتماعية والانسانية

قسم علم النفس وعلوم التربية

مقياس لتشخيص التوحد

❖ **بنود تشخيص التوحد الكلاسيكي:**

الرقم	الفقرة	تقيس	لا تقيس	الملاحظات والاقتراحات
20	تظهر على الطفل حركات وسلوكيات تكرارية، كالرفرفة والدوران وهز الرأس ومن المصادرات النمطية كتكرار الكلام الذي يسمعه.			
21	لا يستجيب الطفل عند مناداته بإسمه			
22	يظهر على الطفل الانسحاب والانطواء وعدم مشاركة اللعب مع الأطفال			
23	ضعف شديد في التواصل البصري			
24	يجد الطفل صعوبة في فهم حركاتك الإيمائية أو فهم المزاح كما يفهمه أقرانه			
25	يعاني من الحساسية من الأصوات والمثيرات الحسية			
26	يميل الطفل للعب بمفرده بطريقة غريبة، كترتيب الألعاب في شكل خط مستقيم، أو وضعها فوق بعضها؟			
27	تنتاب الطفل نوبات غضب وانفعال كلما تغير شيء من مكانه؟			

28	يفضل المشي على أطراف أصابعه			
29	يجد الطفل صعوبة في فهم اللغة والمعاني الخفية			
30	يعاني الطفل من تأخر لغوي			
31	يعاني الطفل من صعوبات في النوم			
32	لدى الطفل تعلق مرضي بشيء معين (لعبة، مجسم...)			

❖ **بنود تشخيص اضطراب الطفولة التحللية:**

الرقم	الفقرة	تقيس	لا تقيس	الملاحظات والاقتراحات
11	بدأت تظهر على الطفل تغييرات في السلوك أو الشخصية بعد فترة من النمو الطبيعي			
12	بدأ الطفل يعاني من صعوبات في التواصل غير اللفظي، كفقدان الاتصال البصري مع المحيطين به، وعدم قدرته على فهم التعبيرات الوجهية بعد أن كان يحسن هذه المهارات			
13	بدء يظهر على الطفل صعوبات في التفاعل الاجتماعي والتواصل مع الأقران			
14	حدث تغير في نمط اللعب عند الطفل ليصبح محدودًا ومكررا			
15	ظهرت على الطفل الحركات النمطية التكرارية كالرفرفة وهز الرأس والدوران حول النفس لمدة طويلة دون الشعور بالدوار			
16	أصبح الطفل يعاني من صعوبات في التكيف مع التغيرات في الروتين أو التقلبات المفاجئة في البيئة بعد أن كان التغيير لا يزعجه			
17	يظهر الطفل تدهورا ملحوظًا في مهارات التعلم والتطور العقلي			
18	يظهر على طفلك تراجع ملحوظ في مهارات التواصل واللغة			

❖ **بنود تشخيص متلازمة اسبرجر:**

الرقم	الفقرة	تقيس	لا تقيس	الملاحضات والاقتراحات
33	يعاني الطفل من الحركات التكرايرية النمطية			
34	يعاني الطفل من المصادات النمطية وتكرار الكلام الذي يسمعه بشكل نمطي			
35	يعاني الطفل من الحساسية الشديدة الأصوات			
36	يشعر الطفل بالخوف والهلع عند وجوده في تجمعات بشرية كالاسواق والحفلات			
37	يظهر لدى الطفل قدرة عالية على الملاحظة والتفكير الترابطي			
38	تظهر لدى الطفل اهتمامات محدودة أو شديدة بموضوعات محددة، مثل التفاعل المكثف مع هوايات أو مواضيع معينة			
39	يتمتع طفلك بذاكرة قوية			
40	تظهر على الطفل صعوبات في فهم المعاني الاجتماعية وتفسير العواطف والمشاعر لدى الآخرين			
41	يعاني من صعوبة في إقامة والحفاظ على الصداقات أو العلاقات الاجتماعية			
42	يعاني من صعوبات في التكيف مع التغيرات في الروتين أو التقلبات المفاجئة في البيئة؟			

43	يظهر عليه التهيج الزائد، أو الحساسية المفرطة للمحيط			
44	يعاني من صعوبات في التكيف مع التغيرات في الروتين أو التقلبات المفاجئة في البيئة			
45	تظهر لديه مهارات مميزة أو مواهب غير عادية في مجالات معينة، مثل الرسم الدقيق أو الحسابات المعقدة			

❖ **بنود تشخيص اضطرابات النمو الشاملة:**

الرقم	الفقرة	تقيس	لا تقيس	الملاحضات والاقتراحات
46	قلة التواصل والتفاعل الاجتماعي مع الآخريين			
47	يمتلك مهارات لغوية جيدة			
48	يعاني من مشكل المبادئة بالكلام			
49	يميل الى الانعزالية والانطواء			
50	يظهر اهتمامات واسعة وغير محددة أو نمطية.			
51	صعوبة في إكمال المهام اليومية بشكل مستقل			
52	صعوبة في تبادل المشاعر والمشاركة في المحادثات			
53	تظهر عليه موهبة في نشاط الكمبيوتر			
54	قلة التعبير عن المشاعر أو الاهتمام بمشاعر الآخرين			
55	صعوبة في فهم المواقف الاجتماعية والقواعد غير المكتوبة			

56	استجابات غير معتادة أو غير مناسبة للأحداث الاجتماعية.			
57	الاضطراب يؤثر عن الدراسة والعلاقات الشخصية			
58	ظهور الاضطراب في مرحلة الطفولة المتوسطة وبداية مرحلة المراهقة			

❖ **بنود قياس البعد الثاني: مسببات فقدان نشاط البكتيريا الاشريكية القولونية اللاهوائية**

الرقم	السؤال	يقيس	لا يقيس	الملاحظات والاقتراحات
01	هل عانيت في فترة الحمل من زيادة مفرطة في حموضة المعدة؟			
02	هل تناولت أدوية الحموضة بشكل مكثف أثناء فترة الحمل؟			
03	هل عانيت فترة الحمل من أي التهابات؟			
04	هل تناولت أي مضادات حيوية أثناء فترة الحمل أو الرضاعة لعلاج الالتهابات؟			
05	هل أصبت بحمى أثناء فترة الحمل؟			
06	هل أصيب طفلك بارتفاع شديد في درجة حرارته سبق ظهور أعراض اللاضطراب لديه؟			
07	هل كنت تعانين من زيادة في الوزن وتراكم الدهون في منطقة البطن أثناء الحمل ؟			
08	هل يعاني طفلك من الإمساك المزمن أو أي اضطرابات معوية؟			
09	هل عان طفلك من أي التهابات قبل ظهور أعراض الاضطراب عليه؟			
10	هل حدث لطفلك أي اختناق أو نقص في مستوى الاكسجين أثناء عملية الولادة؟			

هل لديك أي تفسيرات أخرى خارج ما ذكر سابقا تعتقدين أنها السبب وراء إصابة طفلك بالتوحد؟

.....

.....

.....

❖ **بنود تشخيص البعد الثالث:**

الرقم	الفقرة	تقيس	لا تقيس	الملاحظات والاقتراحات
58	الطفل يجلس أمام الشاشات بالساعات منذ سن مبكرة			
59	الأم منشغلة عن الطفل بعمل أو مرض			
60	تواصل الطفل البصري محدود مع المحيطين به			
61	عانى الطفل من قلة الخروج من المنزل			
62	يظهر على الطفل اضطرابات في اللغة والكلام وتأخر لغوي			
63	لا يتم التفاعل مع الطفل بالشكل الكافي اثناء اليوم			
64	الطفل الأول أو الثاني في الأسرة			
65	ينتبه بعد تكرار المنادات عليه من طرف الأم			
66	يعاني من قلة الانتباه والتركيز			
67	لا يستجيب للأوامر الا بشكل محدود			
68	يظهر الطفل قلة تعاطف مع والديه			
69	الطفل منطوي على نفسه			
70	يعاني الطفل من التبول الليلي اللارادي			
71	يستخدم أحد الوالدين أو كلاهما الضرب والعنف اللفظي في محاولتهم للسيطرة على سوء سلوك الطفل			
72	يفتقر الوسط الأسري للحوار البناء مع الطفل			
73	عانى أحد الوالدين من فرط الحركة وتشتت الانتباه في مرحلة الطفولة			

74	عانى أحد الوالدين من تأخر الكلام في فترة طفولته			
75	يتواصل الطفلك بصريا عند الحديثك معه وجها لوجه، دون وجود ملهيات تشتت انتباهه			
76	يذكر الطفل الأماكن والأحداث والمعلومات الجديدة على المدى المتوسط والبعيد دون تذكيره بها			

❖ **بنود تشخيص البعد الرابع:**

الرقم	الفقرة	تقيس	لا تقيس	الملاحظات والاقتراحات
77	لم تداوم الام على أخذ حمض الفوليك خلال قبل وخلال الشهر الأول من الحمل بالطفل			
78	يعاني الطفل من تأخر بالنطق ضعف القدرات التعبيرية			
79	فرط الحركة وتشتت الانتباه			
80	انعزالية وكره للتجمعات			
81	يعاني من مشاكل في النوم			
82	يشعر بالانزعاج الشديد من الأصوات المتوسطة الشدة			
83	يعاني الطفل من ضعف المستوى التعليمي			
84	تبدوا على الطفل العصبية والتوتر			

عمر الحالة: ..... ترتيبه في الأسرة: .....

الملحق (02): قائمة الخبراء المحكمين للمقياس

الاسم واللقب	الدرجة العلمية	التخصص	جامعة الانتماء
أ.د عاتكة غرغوط	بروفيسورة	قياس نفسي وتربوي	جامعة الوادي
أ.د آمال بن عبد الرحمن	بروفيسورة	علم النفس العيادي	جامعة غرداية
أ.د عمر جعيجع	بروفيسور	علوم تربية	المدرسة العليا للأساتذة بوسعادة
أ.د محمد خماد	بروفيسور	علوم تربية	جامعة الوادي
د.عبد المالك حبى	أستاذ محاضر ب	علم النفس العيادي	جامعة المسيلة
أ.د عبد الله بن عصمان	بروفيسور	أرطوفونيا	جامعة تيبازة
د.طارق صالحي	أستاذ محاضر أ	أرطوفونيا	جامعة ورقلة
د.وهيبة مركون	أستاذة محاضرة	علوم تربية	جامعة خميس مليانة
د.إسماعل بن خليفة	أستاذ محاضر أ	علم النفس العيادي	جامعة الوادي

الملحق (03): المقياس بعد التحكيم

جامعة الوادي

كلية العلوم الاجتماعية والانسانية

قسم علم النفس وعلوم التربية

شاركنا تجربتك لتطوير فهم أفضل لاضطراب طيف التوحد

عزيزتي الأم،

أضع بين يديك هذا المقياس الذي تم اعداده بهدف التعرف بشكل أدق على سبب الاصابة باضطراب التوحد عند طفلك، والتمييز بين أنواعه المختلفة، بما في ذلك الحالات المشابهة لاضطراب طيف التوحد والتي يتم تشخيصها خطأ بأنها حالة توحد بسبب تشابه الاعراض.

والهدف الأساسي من هذا المقياس هو المساهمة في تقليل أخطاء التشخيص والوصول إلى صورة أوضح تساعد المختصين على وضع التقدير الأقرب لحالة المصابين وتحديد البرامج أو العلاجات المناسبة لكل حالة.

نرجوا منك الإجابة على البنود بكل حرية وصراحة اعتمادا على ملاحظاتك اليومية وخبرتك المباشرة في التعامل مع طفلك، علما أنّ جميع الإجابات ستعامل بسرية تامة، وتستخدم فقط لأغراض البحث العلمي والتشخيص.

احترامي ط.د: وفاء جديدي

1-البيانات الأساسية :

- اسم الطفل :.....
- العمر: ..... ترتيبه في الأسرة: .....
- عمر الاصابة:..... الجنس:

2-بنود مقياس جديدي متعدد الابعاد لاضطراب طيف التوحد:

الرقم	البنود	نعم	لا	لا أدري
01	هل أصبت بحمى شديدة أثناء فترة الحمل؟			
02	هل عانيت فترة الحمل من أي التهابات؟			
03	هل تناولت أي مضادات حيوية أثناء فترة الحمل أو الرضاعة لعلاج الالتهابات؟			
04	هل تناولت فترة الحمل مضادات الحموضة بشكل مفرط ؟			
05	هل أصيب طفلك بارتفاع شديد في درجة حرارته سبق ظهور أعراض اللاضطراب لديه؟			
06	هل يعاني طفلك من الإمساك المزمن أو أي اضطرابات معوية؟			
07	هل كنت تعانين من زيادة في الوزن وتراكم الدهون في منطقة البطن أثناء الحمل ؟			
08	هل عان طفلك من أي التهابات قبل ظهور أعراض الاضطراب عليه؟ (مثل التهاب السحاية ، التهابات المسالك البولية....)			
09	هل تناول طفلك أي مضادات حيوية قبل ظهور أعراض التوحد عليه؟			
10	هل حدث لطفلك أي اختناق أو نقص في مستوى الاكسجين أثناء عملية الولادة؟			
11	تظهر على الطفل حركات وسلوكيات تكرارية، كالرفرفة والدوران، هز الرأس، وتكرار الكلام الذي يسمعه.			
12	لا يستجيب الطفل عند مناداته بإسمه			
13	يظهر على الطفل الانسحاب والانطواء وعدم مشاركة اللعب مع الأطفال.			
14	يعاني الطفل من ضعف في القدرات العقلية			
15	لا يتواصل بصريا مع المحيطين .			

16	يجد الطفل صعوبة في فهم الحركات الإيمائية كالابتسامة أو تعبير الغير عن مشاعرهم عن طريق الوجه، كالتعبير على الحزن، الفرح، الاستفهام، الدهشة... الخ			
17	يعاني حساسية اتجاه الأصوات والمثيرات الحسية (كالحساسية من الضوء)			
18	يميل الطفل للعب بمفرده بطريقة نمطية مثل : ترتيب الألعاب في شكل خط مستقيم، أو وضعها فوق بعضها			
19	تنتاب الطفل نوبات غضب وانفعال كلما تغير شيء من مكانه أو عندما لا يحصل على ما يريد.			
20	يفضل المشي على أطراف أصابعه.			
21	يجد صعوبة في فهم اللغة والمعاني الخفية.			
22	يعاني الطفل من تأخر في المهارات اللغوية.			
23	يعاني الطفل من صعوبات في النوم.			
24	لدى الطفل تعلق شديد بشيء معين (لعبة، مجسم...)			
25	يعاني من عدم القدرة على فهم المزاح كما يفهمه أقرانه.			
26	بدأت تظهر على الطفل تغييرات في السلوك أو الشخصية بعد فترة من النمو الطبيعي			
27	بدأ الطفل يعاني من صعوبات في التواصل غير اللفظي، كفقدان الاتصال البصري مع المحيطين به بعد فترة من النمو الطبيعي.			
28	بدء يظهر على الطفل صعوبات في التفاعل الاجتماعي والتواصل مع الأقران بعد فترة من النمو الطبيعي.			
29	حدث تغير في نمط اللعب عند الطفل ليصبح محدودا ومكررا			
30	ظهرت على الطفل الحركات النمطية التكرارية كالرفرفة وهز الرأس والدوران حول النفس لمدة طويلة دون الشعور بالدوار بعد أن كان طبيعيا.			
31	ظهر على الطفل تدهور ملحوظ في مهارات التعلم والتطور العقلي بعد فترة من النمو الطبيعي.			
32	حدث للطفل تراجع في مهارات التواصل.			
33	بدأ الطفل يعاني من صعوبات في فهم التعبيرات الوجهية، كالتعبير على الحزن الفرح، الغضب ، الاستهزاء، الاستفهام ...بعد أن كان يحسن هذه المهارة			

34	تظهر التحاليل الطبيه وصور الاشعه ان دماغ الطفل سليمه			
35	يظهر على الطفل عدم الشعور بالالم			
36	يشعر الطفل بالخوف والهلع عند وجوده في تجمعات بشرية كالاسواق والحفلات.			
37	يظهر أنماطا تكراريّة في الحركة والكلام، بما في ذلك ترديد كلمات/عبارات سبق سماعها.			
38	يظهر لدى الطفل قدرة عالية على الملاحظة.			
39	يرفرف بيديه أو يدور حول نفسه مرارا عند الاستثارة/الضغط.			
40	يظهر أنماطا حركية تكرارية، بما في ذلك الدوران لمدد ممتدة دون دلائل ظاهرة على الدوار.			
41	لا يبدي مؤشرات ألم متوقَّعة بعد الإصابات الطفيفة أو الإجراءات الروتينية.			
42	يتزايد لديه التوتّر/الهلع عند التواجد وسط حشود أو ضوضاء مستمرة.			
43	تظهر لدى الطفل اهتمامات شديدة بموضوعات محددة، مثل التفاعل المكثف مع هوايات أو مواضيع معينة			
44	يتمتع الطفل بذاكرة قوية.			
45	يعاني من صعوبة في إقامة والحفاظ على الصداقات أو العلاقات الاجتماعية.			
46	لا يسعى لإقامة أوالحفاظ على الصداقات أو العلاقات الاجتماعية.			
47	يعاني من صعوبات في التكيف مع التغيرات في الروتين أو التحولات المفاجئة في البيئة			
48	يظهر عليه التهيج الزائد والحساسية اتجاه اللمس			
49	يظهر لديه جمود في المشاعر.			
50	تظهر لديه مهارات مميزة أو مواهب غير عادية في مجالات معينة، مثل الرسم الدقيق أو الحسابات المعقدة،...			
51	يمتلك مهارات لغوية جيدة			
52	قلة التواصل والتفاعل الاجتماعي مع الآخرين			
53	عانى الطفل من تاخر في النمو طيله مراحل عمره المختلفه			
54	يعاني من مشكل المبادئة بالكلام			
55	يميل الى الانعزالية والانطواء			

56	يجد صعوبة في إكمال المهام اليومية بشكل مستقل			
57	صعوبة في تبادل المشاعر والمشاركة في المحادثات			
58	قلة التعبير عن المشاعر أو الاهتمام بمشاعر الآخرين.			
59	الميل الى العزلة وضعف العلاقات الاجتماعية.			
60	استجابة غير مناسبة للمواقف الاجتماعية			
61	ظهور الاضطراب في مرحلة الطفولة المتوسطة وبداية مرحلة المراهقة			
62	الطفل يجلس أمام الشاشات بالساعات منذ سن مبكرة.			
63	الأم منشغلة عن الطفل بعمل أو مرض.			
64	تواصل الطفل البصري محدود مع المحيطين به.			
65	عانى الطفل من قلة الخروج من المنزل			
66	يظهر على الطفل اضطرابات في اللغة والكلام وتأخر لغوي			
67	لا يتم التفاعل مع الطفل بالشكل الكافي اثناء اليوم			
68	الطفل الأول أو الثاني في الأسرة			
69	ينتبه بعد تكرار المنادات عليه من طرف الأم			
70	يعاني من قلة الانتباه والتركيز .			
71	لا يستجيب للأوامر الا بشكل محدود			
72	يظهر على الطفل قلة التعاطف مع والديه			
73	الطفل منطوي على نفسه			
74	يفتقر الوسط الأسري للحوار البناء مع الطفل			
75	يستخدم أحد الوالدين أو كلاهما الضرب والعنف اللفظي في محاولتهم للسيطرة على سوء سلوك الطفل			
76	يستطيع الطفل النظر في عيني محدثه اثناء الحديث معه وجها لوجه. (مع التأكيد على عدم وجود ملهيات تشتت انتباهه)			
77	عانى أحد الوالدين من تأخر الكلام في فترة طفولته			
78	يذكر الطفل الأماكن والأحداث والمعلومات الجديدة على المدى المتوسط والبعيد دون تذكيره بها			
79	لم تداوم الام على أخذ حمض الفوليك قبل وخلال الشهر الأول من الحمل بالطفل			
80	يعاني الطفل من تأخر بالنطق وضعف القدرات التعبيرية			

81	يعاني الطفل من فرط الحركة وتشتت الانتباه			
82	يميل الطفل الى الانعزالية وكره للتجمعات			
83	يعاني من مشاكل في النوم			
84	يشعر بالانزعاج الشديد من الأصوات متوسطة الشدة			
85	يعاني الطفل من ضعف المستوى التعليمي			
86	يبدوا على الطفل العصبية والتوتر			
87	يظهر الطفل صعوبات واضحة في التفكير وحلّ المشكلات.			
88	يزداد تشتته/انزعاجه في البيئات المزدحمة صوتيا أو بصريا.			
89	عند المشي، يبقي كعبيه مرفوعين عن الأرض في أغلب الخطوات.			
90	يحتاج إلى تعليمات صريحة ومباشرة لفهم الطلبات.			
91	يواجه الطفل بطئا في اكتساب المهارات اللغوية.			
92	يفهم الدعابة اللفظية والسخرية بسهولة مماثلة لأقرانه.			
93	يبيّن التقييم الطبي القائم على التحاليل والتصوير أن بنية الدماغ طبيعية.			
94	تأخّر في بلوغ معالم نمائية رئيسية (حركية/لغوية/اجتماعية/عناية ذاتية) خلال مراحل متعاقبة.			
95	لا يشرع في الحديث مع الآخرين إلا عند توجيه سؤال مباشر.			
96	يتشتّت أو ينتقل إلى نشاط آخر قبل إنهاء المهمة الأساسية.			
97	يضحك أو يمزح في مواقف لا تتطلّب ذلك (مثلا أثناء توجيه ملاحظات رسمية).			
98	لدى الطفل تأخّر لغوي مع صعوبات في الاستخدام اللغوي ونطق الأصوات.			
99	لا يتمّ التعليمات أو يترك الواجبات غير مكتملة (يضلّ طريق المهمة).			
100	يستجيب لتعليمات خطوة واحدة أكثر من التعليمات متعددة الخطوات.			
101	يذكر اسم شخص/معلومة تعلّمها قبل أسابيع عند سؤاله دون تلميح.			
102	يواجه صعوبة في تسمية الأشياء أو استرجاع الكلمات أثناء الحديث.			
103	يظهر بطئا ملحوظا في إنجاز الأعمال الصفّية مقارنة بزملائه.			

هل لديكِ ملاحظات إضافية أو رؤى ترغبين في توضيحها بشأن العوامل التي تعتقدين أنها ارتبطت بإصابة طفلك باضطراب طيف التوحد

.....

.....

.....

.....

.....

الملحق (04): المقياس في صورته النهائية

جامعة الوادي

كلية العلوم الاجتماعية والانسانية

قسم علم النفس وعلوم التربية

شاركنا تجربتك لتطوير فهم أفضل لاضطراب طيف التوحد

عزيزتي الأم،

أضع بين يديك هذا المقياس الذي تم اعداده بهدف التعرف بشكل أدق على سبب الاصابة باضطراب التوحد عند طفلك، والتمييز بين أنواعه المختلفة، بما في ذلك الحالات المشابهة لاضطراب طيف التوحد والتي يتم تشخيصها خطأ بأنها حالة توحد بسبب تشابه الاعراض.

والهدف الأساسي من هذا المقياس هو المساهمة في تقليل أخطاء التشخيص والوصول إلى صورة أوضح تساعد المختصين على وضع التقدير الأقرب لحالة المصابين وتحديد البرامج أو العلاجات المناسبة لكل حالة.

نرجوا منك الإجابة على البنود بكل حرية وصراحة اعتمادا على ملاحظاتك اليومية وخبرتك المباشرة في التعامل مع طفلك، علما أنّ جميع الإجابات ستعامل بسرية تامة، وتستخدم فقط لأغراض البحث العلمي والتشخيص.

احترامي ط.د: وفاء جديدي

(مسافة واحدة)

(مسافة واحدة)

1-البيانات الأساسية :

- اسم الطفل :.....
- العمر: ..... ترتيبه في الأسرة: .....
- عمر الاصابة:..... الجنس:

2-بنود مقياس جديدي متعدد الابعاد لاضطراب طيف التوحد:

الرقم	البنود	نعم	لا	لا أدري
1	هل أصبت بحمى شديدة أثناء فترة الحمل؟			
2	هل عانيت فترة الحمل من أي التهابات؟			
3	هل تناولت أي مضادات حيوية أثناء فترة الحمل أو الرضاعة لعلاج الالتهابات؟			
4	هل تناولت فترة الحمل مضادات الحموضة بشكل مفرط ؟			
5	هل أصيب طفلك بارتفاع شديد في درجة حرارته سبق ظهور أعراض اللاضطراب لديه؟			
6	هل يعاني طفلك من الإمساك المزمن أو أي اضطرابات معوية؟			
7	هل كنت تعانين من زيادة في الوزن وتراكم الدهون في منطقة البطن أثناء الحمل ؟			
8	هل عان طفلك من أي التهابات قبل ظهور أعراض الاضطراب عليه؟ (مثل التهاب السحاية ، التهابات المسالك البولية....)			
9	هل تناول طفلك أي مضادات حيوية قبل ظهور أعراض التوحد عليه؟			
10	هل حدث لطفلك أي اختناق أو نقص في مستوى الاكسجين أثناء عملية الولادة؟			
11	تظهر على الطفل حركات وسلوكيات تكرارية، كالرفرفة والدوران، هز الرأس، وتكرار الكلام الذي يسمعه.			
12	لا يستجيب الطفل عند مناداته بإسمه			
13	يظهر على الطفل الانسحاب والانطواء وعدم مشاركة اللعب مع الأطفال.			
14	يعاني الطفل من ضعف في القدرات العقلية			
15	لا يتواصل بصريا مع المحيطين .			

16	يجد الطفل صعوبة في فهم الحركات الإيمائية كالابتسامة أو تعبير الغير عن مشاعرهم عن طريق الوجه، كالتعبير على الحزن، الفرح، الاستفهام، الدهشة... الخ			
17	يعاني حساسية اتجاه الأصوات والمثيرات الحسية (كالحساسية من الضوء)			
18	يميل الطفل للعب بمفرده بطريقة نمطية مثل : ترتيب الألعاب في شكل خط مستقيم، أو وضعها فوق بعضها			
19	تنتاب الطفل نوبات غضب وانفعال كلما تغير شيء من مكانه أو عندما لا يحصل على ما يريد.			
20	يجد صعوبة في فهم اللغة والمعاني الخفية.			
21	يعاني الطفل من صعوبات في النوم.			
22	لدى الطفل تعلق شديد بشيء معين (لعبة، مجسم...)			
23	يعاني من عدم القدرة على فهم المزاح كما يفهمه أقرانه.			
24	بدأت تظهر على الطفل تغييرات في السلوك أو الشخصية بعد فترة من النمو الطبيعي			
25	بدأ الطفل يعاني من صعوبات في التواصل غير اللفظي، كفقدان الاتصال البصري مع المحيطين به بعد فترة من النمو الطبيعي.			
26	بدء يظهر على الطفل صعوبات في التفاعل الاجتماعي والتواصل مع الأقران بعد فترة من النمو الطبيعي.			
27	حدث تغير في نمط اللعب عند الطفل ليصبح محدودا ومكررا			
28	ظهرت على الطفل الحركات النمطية التكرارية كالرفرفة وهز الرأس والدوران حول النفس لمدة طويلة دون الشعور بالدوار بعد أن كان طبيعيا.			
29	ظهر على الطفل تدهور ملحوظ في مهارات التعلم والتطور العقلي بعد فترة من النمو الطبيعي.			
30	حدث للطفل تراجع في مهارات التواصل.			
31	بدأ الطفل يعاني من صعوبات في فهم التعبيرات الوجهية، كالتعبير على الحزن الفرح، الغضب ، الاستهزاء، الاستفهام ...بعد أن كان يحسن هذه المهارة			
32	يشعر الطفل بالخوف والهلع عند وجوده في تجمعات بشرية كالاسواق والحفلات.			

33	يرفرف بيديه أو يدور حول نفسه مرارا عند الاستثارة/الضغط.			
34	يظهر أنماطا حركية تكرارية، بما في ذلك الدوران لمدد ممتدة دون دلائل ظاهرة على الدوار.			
35	لا يبدي مؤشرات ألم متوقَّعة بعد الإصابات الطفيفة أو الإجراءات الروتينية.			
36	يتزايد لديه التوتّر/الهلع عند التواجد وسط حشود أو ضوضاء مستمرة.			
37	تظهر لدى الطفل اهتمامات شديدة بموضوعات محددة، مثل التفاعل المكثف مع هوايات أو مواضيع معينة			
38	يتمتع الطفل بذاكرة قوية.			
39	لا يسعى لإقامة أوالحفاظ على الصداقات أو العلاقات الاجتماعية.			
40	يعاني من صعوبات في التكيف مع التغيرات في الروتين أو التحولات المفاجئة في البيئة			
41	يظهر عليه التهيج الزائد والحساسية اتجاه اللمس			
42	يظهر لديه جمود في المشاعر.			
43	تظهر لديه مهارات مميزة أو مواهب غير عادية في مجالات معينة، مثل الرسم الدقيق أو الحسابات المعقدة،...			
44	يمتلك مهارات لغوية جيدة			
45	قلة التواصل والتفاعل الاجتماعي مع الآخريين			
46	عانى الطفل من تاخر في النمو طيله مراحل عمره المختلفه			
47	يعاني من مشكل المبادئة بالكلام			
48	يميل الى الانعزالية والانطواء			
49	يجد صعوبة في إكمال المهام اليومية بشكل مستقل			
50	صعوبة في تبادل المشاعر والمشاركة في المحادثات			
51	قلة التعبير عن المشاعر أو الاهتمام بمشاعر الآخرين.			
52	الميل الى العزلة وضعف العلاقات الاجتماعية.			
53	استجابة غير مناسبة للمواقف الاجتماعية			
54	الطفل يجلس أمام الشاشات بالساعات منذ سن مبكرة.			
55	الأم منشغلة عن الطفل بعمل أو مرض.			
56	تواصل الطفل البصري محدود مع المحيطين به.			
57	عانى الطفل من قلة الخروج من المنزل			

58	لا يتم التفاعل مع الطفل بالشكل الكافي اثناء اليوم			
59	ينتبه بعد تكرار المنادات عليه من طرف الأم			
60	الطفل منطوي على نفسه			
61	يفتقر الوسط الأسري للحوار البناء مع الطفل			
62	يستطيع الطفل النظر في عيني محدثه اثناء الحديث معه وجها لوجه. (مع التأكيد على عدم وجود ملهيات تشتت انتباهه)			
63	عانى أحد الوالدين من تأخر الكلام في فترة طفولته			
64	يذكر الطفل الأماكن والأحداث والمعلومات الجديدة على المدى المتوسط والبعيد دون تذكيره بها			
65	يعاني الطفل من تأخر بالنطق وضعف القدرات التعبيرية			
66	يعاني الطفل من فرط الحركة وتشتت الانتباه			
67	يميل الطفل الى الانعزالية وكره للتجمعات			
68	يعاني من مشاكل في النوم			
69	يشعر بالانزعاج الشديد من الأصوات متوسطة الشدة			
70	يعاني الطفل من ضعف المستوى التعليمي			
71	يبدوا على الطفل العصبية والتوتر			
72	يظهر الطفل صعوبات واضحة في التفكير وحلّ المشكلات.			
73	يزداد تشتته/انزعاجه في البيئات المزدحمة صوتيا أو بصريا.			
74	عند المشي، يبقي كعبيه مرفوعين عن الأرض في أغلب الخطوات.			
75	يحتاج إلى تعليمات صريحة ومباشرة لفهم الطلبات.			
76	يفهم الدعابة اللفظية والسخرية بسهولة مماثلة لأقرانه.			
77	تأخّر في بلوغ معالم نمائية رئيسية (حركية/لغوية/اجتماعية/عناية ذاتية) خلال مراحل متعاقبة.			
78	يتشتّت أو ينتقل إلى نشاط آخر قبل إنهاء المهمة الأساسية.			
79	يضحك أو يمزح في مواقف لا تتطلّب ذلك (مثلا أثناء توجيه ملاحظات رسمية).			
80	لدى الطفل تأخّر لغوي مع صعوبات في الاستخدام اللغوي ونطق الأصوات.			
81	لا يتمّ التعليمات أو يترك الواجبات غير مكتملة (يضلّ طريق المهمة).			
82	يستجيب لتعليمات خطوة واحدة أكثر من التعليمات متعددة الخطوات.			

83	يذكر اسم شخص/معلومة تعلّمها قبل أسابيع عند سؤاله دون تلميح.			
84	يواجه صعوبة في تسمية الأشياء أو استرجاع الكلمات أثناء الحديث.			
85	يظهر بطئا ملحوظا في إنجاز الأعمال الصفّية مقارنة بزملائه.			

هل لديكِ ملاحظات إضافية أو رؤى ترغبين في توضيحها بشأن العوامل التي تعتقدين أنها ارتبطت بإصابة طفلك باضطراب طيف التوحد

.....

.....

.....

.....

.....

الملحق (05): استبيان حول الحالة المقدمة للمخبر

DOCUMENT CONFIDENTIEL
RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ÉTAT PATHOLOGIQUE DU PATIENT

eurofins | biomnis

Fiche de renseignements cliniques
Maladie d'Alzheimer
Dosage des protéines P-TAU dans le LCR

Réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeld-Jakob et maladies apparentées

Date de la demande : |__|__|__|__|__|__|__|__|

MÉDECIN PRESCRIPTEUR

Nom du médecin : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
.....
Tél : |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|
Fax : |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

LABORATOIRE PRÉLEVEUR

N° de correspondant : .....
Nom du laboratoire : .....
Tél. : |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Date de prélèvement(s) : |__|__|__|__|__|__|__|__|

Envoi : ☐ Immédiat ☐ Différé
Si envoi différé, conservation avant l'envoi à : -20 °C

PATIENT

Nom : .....
Prénom : .....
Nom de naissance : .....
Date de naissance : .....
Sexe : ☐ M ☐ F

Protéinorachie : [ ] g/L
GB [ ] /mL GR [ ] /mL

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

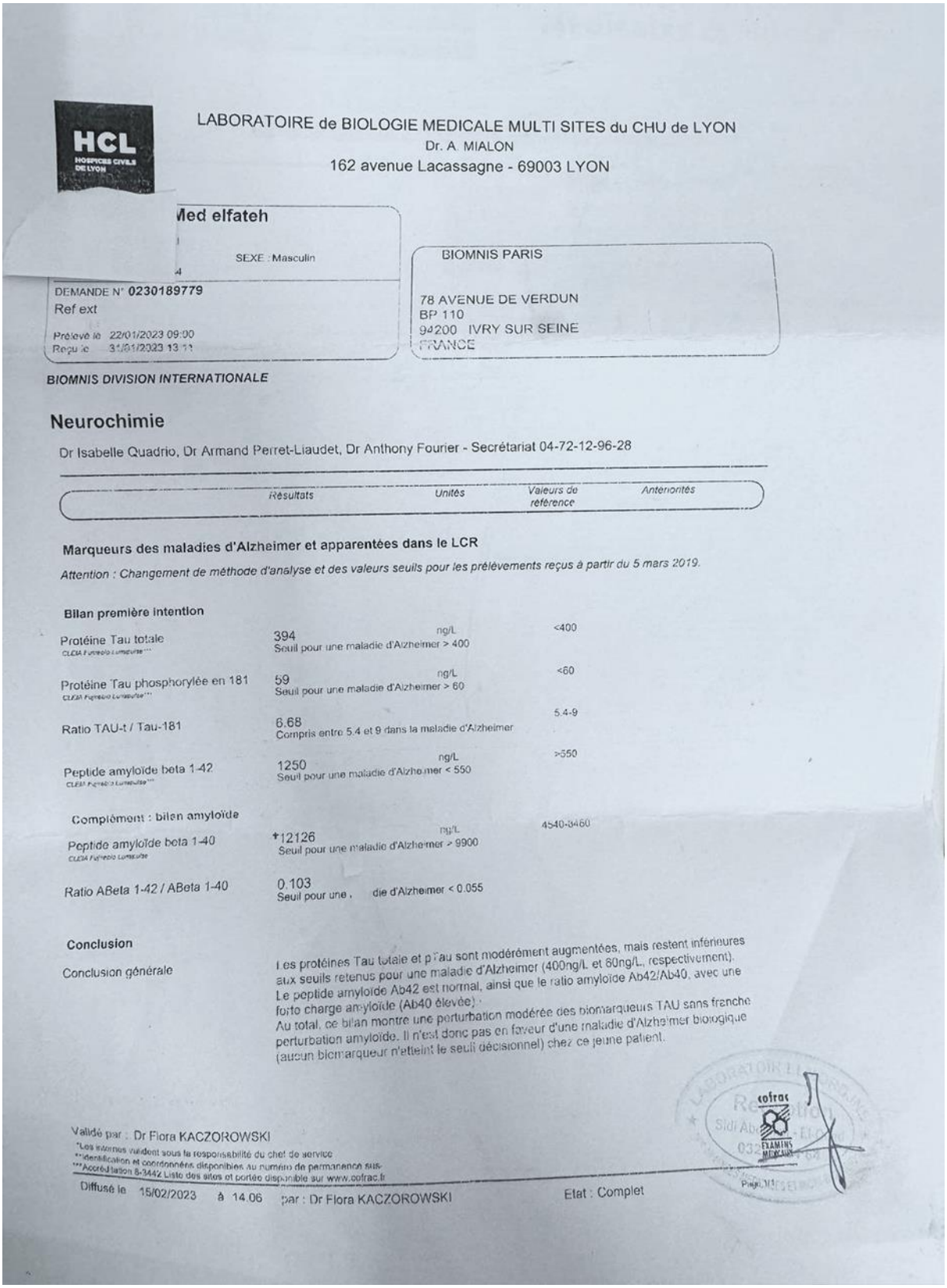
Date des premiers signes : |__|__|__|__|__|__|__|__|
Nature des premiers signes : .....

Déficit mnésique	☐ OUI	☐ NON
Aphasie	☐ OUI	☐ NON
Apraxie	☐ OUI	☐ NON
Agnosie	☐ OUI	☐ NON
Syndrome dysexécutif	☐ OUI	☐ NON
Syndrome confusionnel	☐ OUI	☐ NON
Dépression	☐ OUI	☐ NON
Syndrome extrapyramidal	☐ OUI	☐ NON
Chutes, syncopes, pertes de connaissance	☐ OUI	☐ NON
Antécédents familiaux	☐ OUI	☐ NON
Psychiatric behavioural problems	☐ OUI	☐ NON
Visual hallucinations	☐ OUI	☐ NON

IRM : ☐ OUI ☐ NON Autres ☐
Génotype ApoE : ☐

Diagnostics évoqués : .....
MMS : .....
BREF : .....
Autres : .....

الملحق (06):نتائج التحاليل الطبية لأحد الحالات



HCL
HOSPICES CIVILS DE LYON

LABORATOIRE de BIOLOGIE MEDICALE MULTI SITES du CHU de LYON
Dr. A. MIALON
162 avenue Lacassagne - 69003 LYON

Med elfateh
SEXE : Masculin
DEMANDE N° 0230189779
Ref ext
Prélevé le 22/01/2023 09:00
Reçu le 31/01/2023 13:11

BIOMNIS PARIS
78 AVENUE DE VERDUN
BP 110
94200 IVRY SUR SEINE
FRANCE

BIOMNIS DIVISION INTERNATIONALE

Neurochimie

Dr Isabelle Quadrio, Dr Armand Perret-Liaudet, Dr Anthony Fourier - Secrétariat 04-72-12-96-28

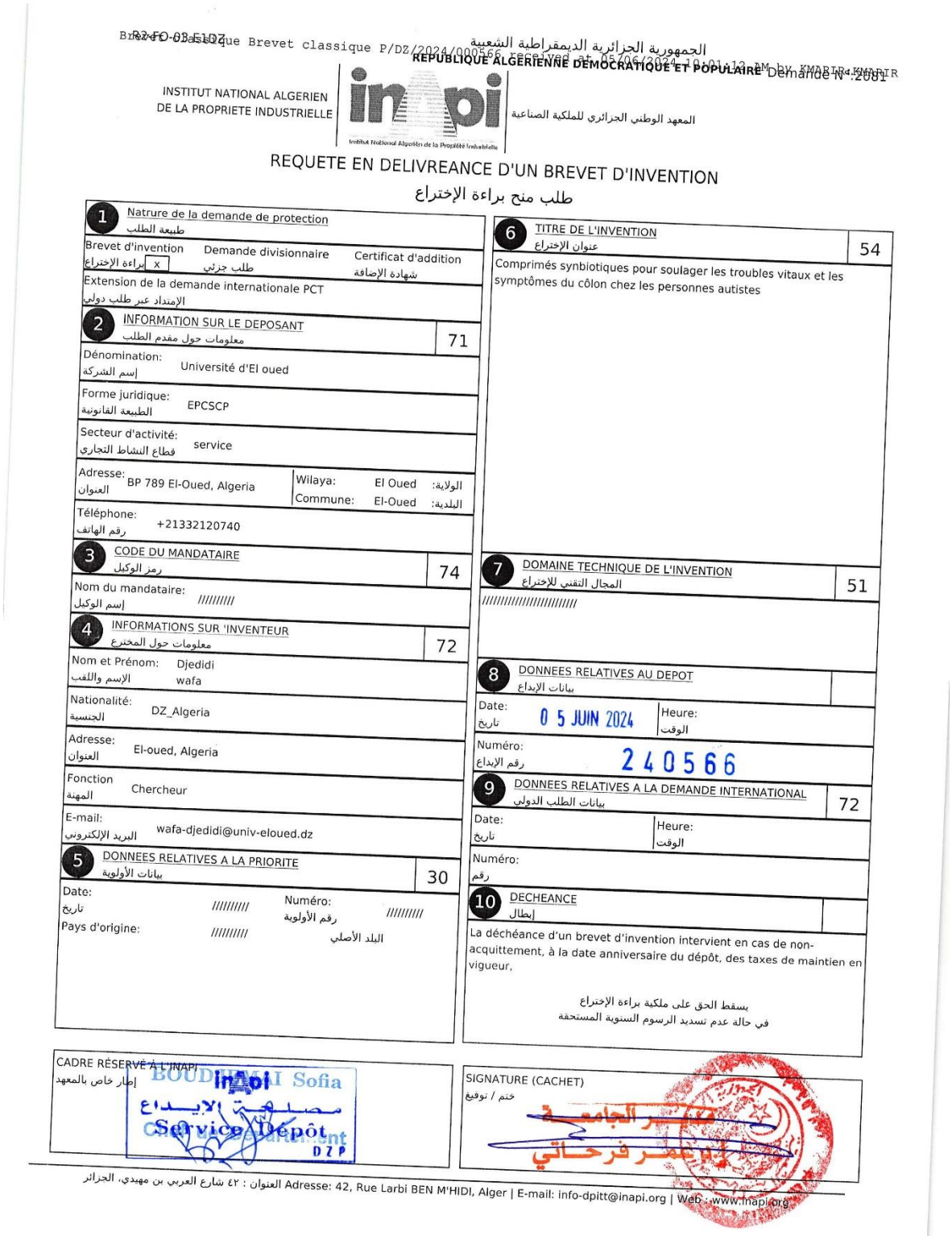
	Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antériorités
Marqueurs des maladies d'Alzheimer et apparentées dans le LCR				
Attention : Changement de méthode d'analyse et des valeurs seuils pour les prélèvements reçus à partir du 5 mars 2019.				
Bilan première intention				
Protéine Tau totale	394 Seuil pour une maladie d'Alzheimer > 400	ng/L	<400	
Protéine Tau phosphorylée en 181	59 Seuil pour une maladie d'Alzheimer > 60	ng/L	<60	
Ratio TAU-t / Tau-181	6.68 Compris entre 5.4 et 9 dans la maladie d'Alzheimer		5.4-9	
Peptide amyloïde beta 1-42	1250 Seuil pour une maladie d'Alzheimer < 550	ng/L	>550	
Complément : bilan amyloïde				
Peptide amyloïde beta 1-40	*12126 Seuil pour une maladie d'Alzheimer > 9900	ng/L	4540-8460	
Ratio ABeta 1-42 / ABeta 1-40	0.103 Seuil pour une … die d'Alzheimer < 0.055			
Conclusion				
Conclusion générale	Les protéines Tau totale et p Tau sont modérément augmentées, mais restent inférieures aux seuils retenus pour une maladie d'Alzheimer (400ng/L et 60ng/L, respectivement). Le peptide amyloïde Ab42 est normal, ainsi que le ratio amyloïde Ab42/Ab40, avec une forte charge amyloïde (Ab40 élevée). Au total, ce bilan montre une perturbation modérée des biomarqueurs TAU sans franche perturbation amyloïde. Il n'est donc pas en faveur d'une maladie d'Alzheimer biologique (aucun biomarqueur n'atteint le seuil décisionnel) chez ce jeune patient.			

Validé par : Dr Flora KACZOROWSKI
*Les résultats validant sous la responsabilité du chef de service
**Identification et coordonnées disponibles au numéro de permanence sus-
***Accréditation 8-3442 Liste des sites et portée disponible sur www.cofrac.fr

Diffusé le 15/02/2023 à 14.06 par : Dr Flora KACZOROWSKI Etat : Complet

cofrac
EXAMENS MEDICAUX

الملحق (07):



Brevet classique Brevet classique P/DZ/2024/000566 - Received at 05/06/2024 10:01:12 PM by XMARIR4 XMARIR

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

INSTITUT NATIONAL ALGERIEN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE
المعهد الوطني الجزائري للملكية الصناعية

Demande N° :2081

REQUETE EN DELIVREANCE D'UN BREVET D'INVENTION
طلب منح براءة الإختراع

1 Natrure de la demande de protection — طبيعة الطلب

Brevet d'invention براءة الإختراع [x] | Demande divisionnaire طلب جزئي | Certificat d'addition شهادة الإضافة

Extension de la demande internationale PCT — الإمتداد عبر طلب دولي

2 INFORMATION SUR LE DEPOSANT — معلومات حول مقدم الطلب — 71

Dénomination: إسم الشركة: Université d'El oued

Forme juridique: الطبيعة القانونية: EPCSCP

Secteur d'activité: قطاع النشاط التجاري: service

Adresse: العنوان: BP 789 El-Oued, Algeria | Wilaya: الولاية: El Oued | Commune: البلدية: El-Oued

Téléphone: رقم الهاتف: +21332120740

3 CODE DU MANDATAIRE — رمز الوكيل — 74

Nom du mandataire: إسم الوكيل: /////////

4 INFORMATIONS SUR 'INVENTEUR — معلومات حول المخترع — 72

Nom et Prénom: الإسم واللقب: Djedidi wafa

Nationalité: الجنسية: DZ_Algeria

Adresse: العنوان: El-oued, Algeria

Fonction المهنة: Chercheur

E-mail: البريد الإلكتروني: wafa-djedidi@univ-eloued.dz

5 DONNEES RELATIVES A LA PRIORITE — بيانات الأولوية — 30

Date: تاريخ: ///////// | Numéro: رقم الأولوية: /////////

Pays d'origine: البلد الأصلي: /////////

6 TITRE DE L'INVENTION — عنوان الإختراع — 54

Comprimés synbiotiques pour soulager les troubles vitaux et les symptômes du côlon chez les personnes autistes

7 DOMAINE TECHNIQUE DE L'INVENTION — المجال التقني للإختراع — 51

//////////////////////

8 DONNEES RELATIVES AU DEPOT — بيانات الإيداع

Date: تاريخ: 0 5 JUIN 2024 | Heure: الوقت:

Numéro: رقم الإيداع: 240566

9 DONNEES RELATIVES A LA DEMANDE INTERNATIONAL — بيانات الطلب الدولي — 72

Date: تاريخ: | Heure: الوقت:

Numéro: رقم:

10 DECHEANCE — إبطال

La déchéance d'un brevet d'invention intervient en cas de non-acquittement, à la date anniversaire du dépôt, des taxes de maintien en vigueur,

يسقط الحق على ملكية براءة الإختراع
في حالة عدم تسديد الرسوم السنوية المستحقة

CADRE RÉSERVÉ À L'INAPI — إطار خاص بالمعهد

BOUDIAFI Sofia
inapi
مصلحة الإيداع
Service Dépôt
DZP

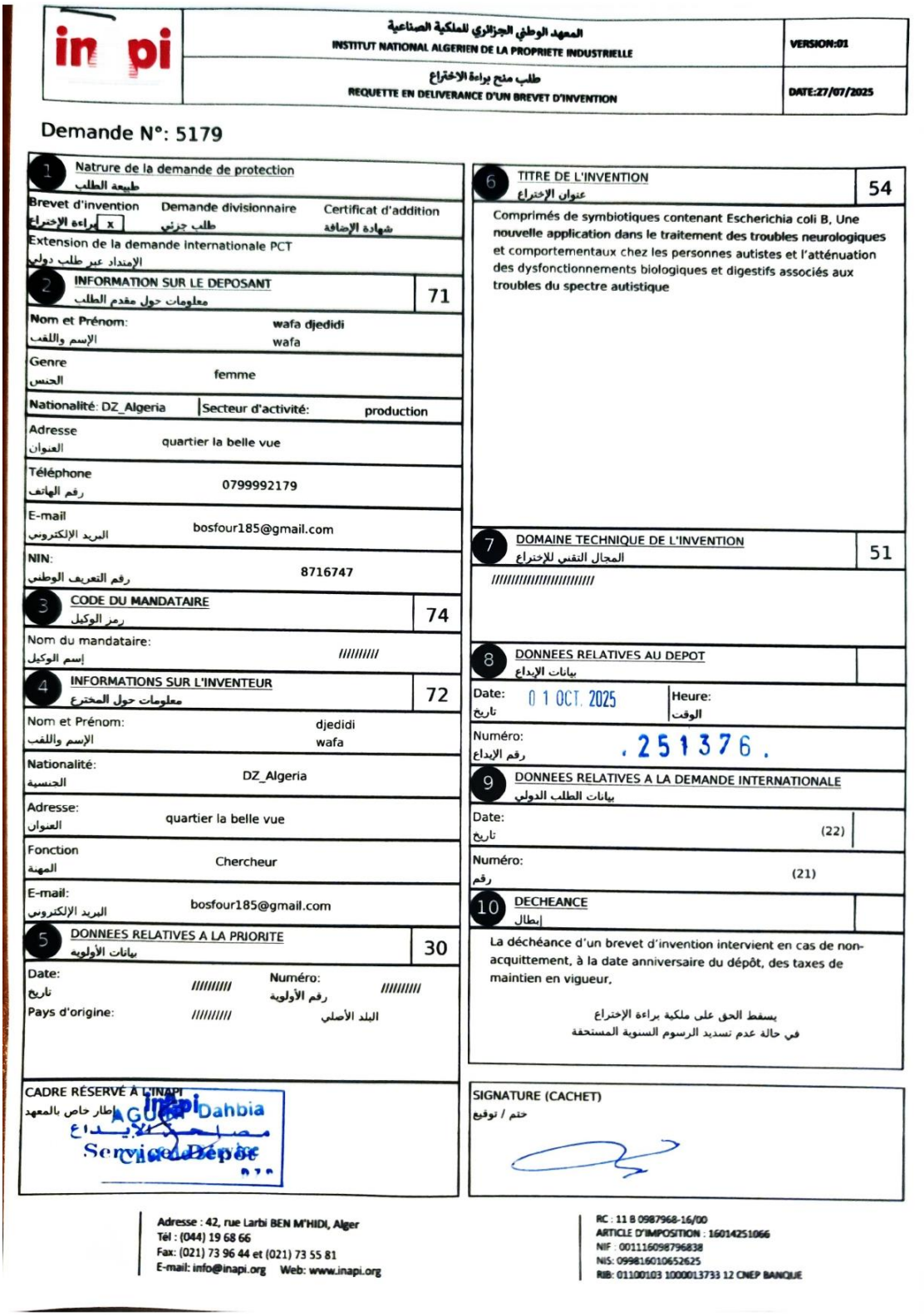
SIGNATURE (CACHET) — ختم / توقيع

Adresse: 42, Rue Larbi BEN M'HIDI, Alger | E-mail: info-dpitt@inapi.org | Web : www.inapi.org
العنوان : ٤٢ شارع العربي بن مهيدي، الجزائر

4 INFORMATIONS SUR L'INVENTEUR 2 معلومات حول المخترع	72
Nom et Prénom: الإسم واللقب	Bettaher Naoui
Nationalité: الجنسية	DZ
Adresse: العنوان	El-oued, Algeria
Fonction المهنة	Chercheur
E-mail: البريد الإلكتروني	Naoui-bettaher@univ-eloued.dz

4 INFORMATIONS SUR L'INVENTEUR 3 معلومات حول المخترع	72
Nom et Prénom: الإسم واللقب	Derouiche samir
Nationalité: الجنسية	DZ
Adresse: العنوان	El-oued, Algeria
Fonction المهنة	Chercheur
E-mail: البريد الإلكتروني	dersamebio@gmail.com

الملحق (08):



in pi	المعهد الوطني الجزائري للملكية الصناعية INSTITUT NATIONAL ALGERIEN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE	VERSION:01
	طلب منح براءة الاختراع REQUETTE EN DELIVERANCE D'UN BREVET D'INVENTION	DATE:27/07/2025

Demande N°: 5179

1 Natrure de la demande de protection — طبيعة الطلب

Brevet d'invention براءة الإختراع [x] | Demande divisionnaire طلب جزئي | Certificat d'addition شهادة الإضافة

Extension de la demande internationale PCT — الإمتداد عبر طلب دولي

2 INFORMATION SUR LE DEPOSANT — معلومات حول مقدم الطلب — 71

Nom et Prénom: الإسم واللقب	wafa djedidi wafa
Genre الجنس	femme
Nationalité: DZ_Algeria	Secteur d'activité: production
Adresse العنوان	quartier la belle vue
Téléphone رقم الهاتف	0799992179
E-mail البريد الإلكتروني	bosfour185@gmail.com
NIN: رقم التعريف الوطني	8716747

3 CODE DU MANDATAIRE — رمز الوكيل — 74

Nom du mandataire: إسم الوكيل ////////

4 INFORMATIONS SUR L'INVENTEUR — معلومات حول المخترع — 72

Nom et Prénom: الإسم واللقب	djedidi wafa
Nationalité: الجنسية	DZ_Algeria
Adresse: العنوان	quartier la belle vue
Fonction المهنة	Chercheur
E-mail: البريد الإلكتروني	bosfour185@gmail.com

5 DONNEES RELATIVES A LA PRIORITE — بيانات الأولوية — 30

Date: تاريخ //////// Numéro: رقم الأولوية ////////

Pays d'origine: //////// البلد الأصلي

CADRE RÉSERVÉ À L'INAPI — إطار خاص بالمعهد

inapi AGUEB Dahbia مصلحة الإيداع Service du Dépôt

6 TITRE DE L'INVENTION — عنوان الإختراع — 54

Comprimés de symbiotiques contenant Escherichia coli B, Une nouvelle application dans le traitement des troubles neurologiques et comportementaux chez les personnes autistes et l'atténuation des dysfonctionnements biologiques et digestifs associés aux troubles du spectre autistique

7 DOMAINE TECHNIQUE DE L'INVENTION — المجال التقني للإختراع — 51

//////////////////////

8 DONNEES RELATIVES AU DEPOT — بيانات الإيداع

Date: تاريخ 01 OCT. 2025 | Heure: الوقت

Numéro: رقم الإيداع .251376.

9 DONNEES RELATIVES A LA DEMANDE INTERNATIONALE — بيانات الطلب الدولي

Date: تاريخ (22)

Numéro: رقم (21)

10 DECHEANCE — إبطال

La déchéance d'un brevet d'invention intervient en cas de non-acquittement, à la date anniversaire du dépôt, des taxes de maintien en vigueur.

يسقط الحق على ملكية براءة الإختراع
في حالة عدم تسديد الرسوم السنوية المستحقة

SIGNATURE (CACHET) — ختم / توقيع

Adresse : 42, rue Larbi BEN M'HIDI, Alger
Tél : (044) 19 68 66
Fax: (021) 73 96 44 et (021) 73 55 81
E-mail: info@inapi.org Web: www.inapi.org

RC : 11 B 0987968-16/00
ARTICLE D'IMPOSITION : 16014251066
NIF : 001116098796838
NIS: 099816010652625
RIB: 01100103 1000013733 12 CNEP BANQUE

براءة اختراع

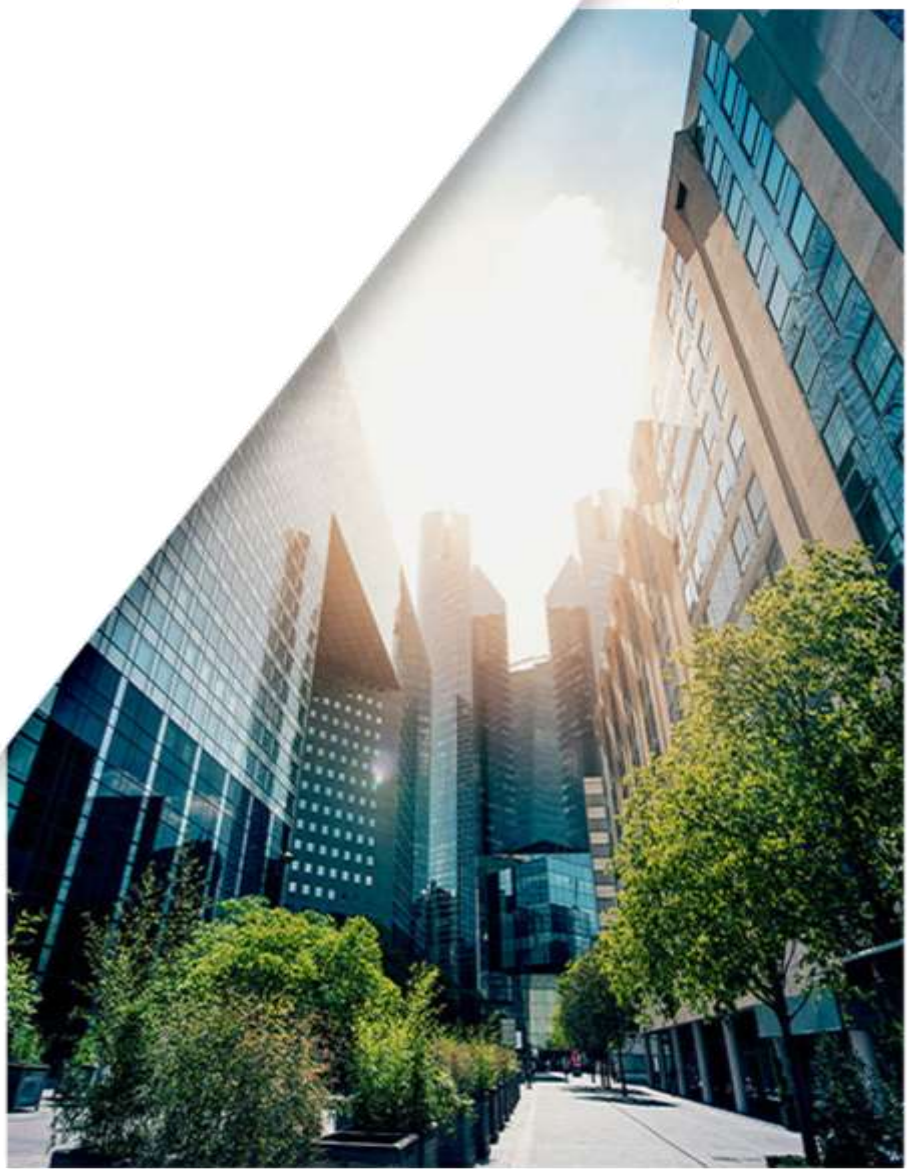
1- فريق الاشراف:

فريق الاشراف	
المشرف الرئيسي (01): الاستاذ الدكتور بالطاهر النوي	التخصص: علم النفس التربوي
المشرف الرئيسي (01): الاستاذ الدكتور درويش سمير	التخصص: البيولوجية الكيميائية
المشرف المساعد: الاستاذ الدكتور عاتكة غرغوط	التخصص: القياس في علم النفس والتربية

2- فريق العمل:

فريق المشروع	التخصص	الكلية
الطالب: وفاء جديدي	تربية خاصة وتعليم مكيف	كلية العلوم الاجتماعية والانسانية
.....	.....	.....

فهرس المحتويات



فهرس المحتويات

المحور الأول: تقديم المشروع..... 4

1- فكرة المشروع 5

2- القيم المقترحة 7

3- مهام ومؤهلات مديرة المشروع 8

4- الهدف من الاختراع..... 8

5- الجدول زمني لانجاز براءة الاختراع..... 9

المحور الثاني: الجوانب الابتكارية.....10

1- طبيعة الابتكارات 11

2- مجالات الابتكار 11

المحور الثالث: وصف براءة الاختراع.....12

1- عنوان براءة الاختراع (انظر الملحق (04))..... 13

2- ملخص براءة الاختراع 13

3- الميدان التقني الذي ينتمي إليه الاختراع 14

4- الحالة التقنية السابقة 14

5- الهدف من الاختراع..... 15

6- تقديم جوهر الاختراع..... 15

7- طريقة عمل التركيبة المخترعة 16

المحور الرابع: المطالب 18

قائمة الملاحق 20

دراسة الجدوى المالية 27

نموذج الأعمال التجاري BMC..... 71

المحور الأول: تقديم المشروع

1- فكرة المشروع

الاختراع عبارة عن أقراص سنبيوتيك تحوي السلالة الاشريكية القولونية B لعلاج الاضطرابات العصبية والسلوكية، والتخفيف من الاضطرابات الحيوية والأعراض القولونية عند المصابين باضطراب طيف التوحد.

❖ الميدان التقني الذي ينتمي إليه الاختراع

ينتمي هذا الاختراع الى ميدان الصناعات الصيدلانية، وهو عبارة عن مكمل غذائي بكتيري غني بالعناصر المعدنية الداعمة لتآزر العلاج الحيوي وانتاج النواقل العصبية.

❖ تطور الفكرة

تأسست فكرة المشروع على دراسة علمية متعددة التخصصات هدفت الى تقديم فهم جديد قابل للتطبيق العملي للآليات الفزيولوجية المرضية لاضطراب طيف التوحد، وذلك بعد ملاحظة علمية للباحثة لحالة رضيعة ظهرت عليها أولى اعراض التوحد وهي فقدان التواصل البصري مع المحيطين، وذلك بعد 3 أيام من بداية تناول الام للمضاد حيويciprofloxal / 500mg الموجه للقضاء على البكتيريا الاشريكية القولونية الممرضة سالبة الغرام المسببة للالتهابات عند الحوامل والمرضعات، مع ملاحظة غياب أي تداخلات علاجية أخرى.

ولعلم الباحثة بالعلاقة المثبتة بين تناول المضادات الحيوية واسعة الطيف والاصابة باضطراب طيف التوحد، تم توصية الام بوقف المضاد الحيوي للإشتباه بتسببه بظهور أولى علامات الاصابة باضطراب طيف التوحد، عادت الرضيعة لحالتها الطبيعة بعد يومين من ايقاف العلاج، ما زاد من قوة فرضية أن يكون استهداف سلالات البكتيريا الاشريكية القولونية سالبة الغرام السبب الحقيقي في حدوث اضطراب طيف التوحد لدى الاطفال أقل من 3 سنوات.

من خلال هذه الملاحظة العلمية تم اجراء دراسة بينية استقرائية تحليلية،باستخدام النهج المنظوري العلمي، متبوعة بتحليل احصائي باستخدام القياس التلوي، والتي تأكد من خلالها وجود علاقة قوية بين فقدان نشاط سلالتين من البكتيريا الاشريكية القولونية ومجموعة واسعة

من الاضطرابات الحيوية والايضية والفزيولوجية وحتى العصبية التي يعاني منها المصابون باضطراب طيف التوحد .

وتم التوصل من خلال الادلة والمسارات الجديدة التي كشفت عنها الدراسة البينية، الى تقديم نظرية ناشئة لتفسير الآليات الفزيولوجية المرضية لحدوث اضطراب طيف التوحد وعلاقته بفقدان النشاط الانزيمي للبكتيريا الاشريكية القولونية، والنظرية مسجلة منذ 2023 في ONDA (انظر الملحق (01))، وتم تطوير النظرية وتجديد الحماية تحت رقم: 74/2025 (أنظر الملحق (02)).

كما تم ابتكار محور جديد، كون محور أمعاء/دماغ اثبت عجزه، ولم يقدم تفسيرات دقيقة تأدي الى حلول مستدامة، والمحور الذي تتبناه الدراسة، والذي توصلت اليه النظرية الناشئة هو محور : أمعاء/جهاز عصبي قلبي جوهري/مناعة قلبية /دماغ.

واستنادا لهذه البيانات الاصلية تم اعداد مجموعة من التراكيب المبتكرة التي تهدف لإعادة سلالات نافعة محددة من البكتيرية الاشريكية القولونية، ما يعيد التوازن الأيضي والحيوي ومنه التوازن العصبي والسلوكي لدى المصابين بالتوحد ويمكن أن يعالج الاضطراب، كما تم على ضوء هذه النظرية وما يدعمها من دراسات علمية تجريبية في مختلف التخصصات ذات العلاقة، الى التوصل لتقديم تفسيرات مبتكرة وعلاجات جديدية لمجموعة من الامراض والاضطرابات النفسية والعصبية والاعاقات الوظيفية، ومن بينها الاعاقة الذهنية الوظيفية، الفصام، الاكتئاب، اضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة، الالزهايمر، الربو، القلق العام...، ما يجعل من المشروع ذا جدوى علمية واقتصادية عالية.

2- القيم المقترحة

2-1 قيمة علمية وابتكارية

- ✓ المنتج قائم على تركيبة فريدة، مما يمنحه تميزا علميا وتكنولوجيا غير مسبوق في السوق العالمية.
- ✓ يعتمد على مزيج سنبيوتيكي متقدم (بروبيوتيك + بريبيوتيك) تم تطويره بناء على أحدث الأبحاث في محور الأمعاء–الدماغ المرتبط باضطرابات التوحد.
- ✓ دمج الذكاء الاصطناعي : (AI Formulation Assistant) استخدام نماذج تعلم آلي لتحليل فعالية التراكيب وربطها بالنتائج السريرية أو استبيانات العملاء، ما يتيح فرصة تحسين تركيبة المنتج باستمرار وفق معطيات واقعية، وتوقع نتائج أكثر دقة.
- ✓ اعتماد الكبسلة الدقيقة Microencapsulation وهي احد أهم تقنيات التغليف الذكي التي تهدف لإطالة عمر المنتج وزيادة ثبات المستعمرات، وتكون الكبسلة الدقيقة مفيدة بشكل خاص عند احتمالية حصول تفاعل بين البروبيوتيك والبريبايوتيك داخل المنتج، أو الحاجة للحفاظ على ثبات عال دون الحاجة إلى تبريد.

2-2 قيمة صحية وعلاجية

- ✓ يهدف إلى تحسين الوظائف العصبية والسلوكية والهضمية لدى الأطفال المصابين بالتوحد بطريقة طبيعية وآمنة، دون آثار جانبية دوائية.
- ✓ يساهم في تنظيم الميكروبيوم المعوي وتعزيز التواصل العصبي المناعي، ما يجعله حلا تكميليا علميا ذا فعالية مثبتة.

2-3 قيمة إنسانية واجتماعية

- ✓ يقدم أملا حقيقيا للأسر التي تبحث عن حلول علمية فعالة وغير دوائية لتحسين نوعية حياة أطفالها.
- ✓ يعزز الإدماج الاجتماعي والتنموي للأطفال المصابين بالتوحد من خلال تحسين تفاعلهم وقدراتهم الإدراكية.

2-4 قيمة اقتصادية وتسويقية

- ✓ منتج غير مسبوق عالميا، مما يمنحه ميزة تنافسية احتكارية في الأسواق الدولية.
- ✓ يمكن توطينه كعلامة عالية الموثوقية قائمة على البحث العلمي والابتكار الصحي.
- ✓ يفتح آفاقا للتوسع في مجالات العلاجات الميكروبيومية الشخصية (Personalized Microbiome Therapy) .

3- مهام ومؤهلات مديرة المشروع

- **المهام:** الابتكار، الإشراف العام، التمويل، العلاقات الاستراتيجية، التراخيص.
- **المؤهلات:** درجة دكتوراه، خبرة 12 سنة في الادارة والتسويق، قدرة على حل المشكلات اهتمام بالبحث العلمي والتطوير، مرونة، لغة انجليزية، مهارات التواصل الفعال.

4- الهدف من الاختراع

هذا الاختراع مكون من مواد فعالة ذات أصل طبيعي بكتيري غنية بالمواد المعدنية، تهدف الى علاج الأعراض العصبية والسلوكية للمصابين باضطراب طيف التوحد، ويتوقع من هذا العقار أن يؤدي في المدى المتوسط الى استعادة النشاط الجيني الطبيعي للسلالة الاشريكية القولونية B بعد استقرارها في القولون، حيث تشارك السلالة بفاعلية في اتمام اغلب العمليات الحيوية المضطربة لدى المصابين بالتوحد، كما تنشط في انتاج الفيتامينات والمعادن، وخصوصا انتاج انزيمات الهليكايز، وهو انزيم فك سلاسل ارتباط ال DNA.

سنقوم بانتاج مكمل سنبيوتيك (synbiotic)، يحتوي على البروبيوتيك (Probiotics) والمتمثلة في سلالة E. Coli B التي ثبت من خلال الدراسات نقصها عند المصابين بالتوحد، كما يحتوي على بريبايوتيك لضمان قدرة البكتيريا على التكاثر، وفاعلية السلالة واستمرارها.

وسيتم ذلك من خلال انجاز مؤسسة ناشئة لصناعة المكملات الغذائية السنبيوتيك والسايكوبيوتيك، بالتعاقد مع متعهد ثانوي حاصل على شهادة الايزو في بداية المشروع ومن ثم التوسع واقتناء سلسلة انتاج عند تحقيق النجاح المخطط له، تعتمد على احدث التكنولوجيا في المجال.

تم اختيار الجزائر العاصمة لانجاز المشروع، وذلك للقرب من شركات الأدوية والموانئ وشركات المواد الأولية، ما يوفر الوقت ويقلل من مصاريف النقل.

5- الجدول زمني لانجاز براءة الاختراع

فيما يلي الجدول الزمني لانجاز المشروع :

م.	المهمة	التاريخ / الموعد المتوقع
1	التجارب الحيوانية	أسبوع 1 إلى 4 (شهر 1)
2	اجراء تجارب سريرية بشرية على عينة من المتطوعين ومراقبة تحسن الاعراض المرضية.	شهر 2 – الى بداية شهر 8
3	توثيق البيانات وتقييم دلالتها الإحصائية، تمهيدا للحصول على التراخيص.	شهر 9-10
4	الحصول على التراخيص واتمام الاجراءات القانونية	شهر 11- 12
5	وصول المنتج للأسواق الوطنية	بداية سنة 2027
المجموع		سنة (مرحلة اطلاق المنتج الاول)

ملاحظة : تجربة مكمل غذائي تخضع إلى مراحل مماثلة لتجارب المنتجات الغذائية/المكملات، وتوقيتها يعتمد على التصميم، عدد المشاركين، مدى الأمان المطلوب، وعدد المتابعات، وقد يتراوح بين عدة أشهر الى 3 سنوات.

وفي حالة المنتج المقدم قد لا تستغرق مرحلة التجارب السريرية مدة طويلة لكون السلالات المختارة جد آمنة، وتنشط بشكل طبيعي في القولون البشري، وتعرف بأهميتها الحيوية العالية.

ووفقا للهيئة الأوروبية لسلامة الاغذية، ومنظمة الصحة العالية، فإن البكتيريا غير الممرضة من نوع E. coli مثل: سلالة B أو K12 تصنف ضمن مستوى السلامة الأول Group 1 Biosafety Level 1 (RG-1/BSL-1) لكونها مفيدة وغير مرتبطة بالمرض.

المحور الثاني: الجوانب الابتكارية

1- طبيعة الابتكارات

لكون الاختراع يقوم على اساس نظرية جديدة ومحور جديد وحلول غير مسبوقة فهو يعتبر من الابتكارات الجذرية(Radical Innovations)

2- مجالات الابتكار

تتمثل مجالات الابتكار لهذا المشروع فيما يلي:

2-1 عروض جديدة(New Offerings)

لكون المشروع يقوم على تطوير تركيبة سنبيوتيك مبتكرة تشمل سلالة E. coli B، مع مكونات محفزة عصبيا ومعويا تستعمل لأول مرة للتدخل العلاجي الداعم الموجه للمصابين باضطراب طيف التوحد.

والذي يعتبر عرضا بيولوجيا جديدا أي فئة جديدة من المكملات الذكية(Neuro-synbiotics) التي تربط محور أمعاء/ جهاز عصبي قلبي جوهري/ مناعة قلبية/ دماغ بمقاربة علاجية وظيفية ابتكارية.

2-2 النماذج الجديدة(New Models)

المشروع لا يقتصر على منتج بل يمكن أن يتضمن نموذجا تشغيليا جديدا لتوليد القيمة عبر الدمج بين التكنولوجيا الحيوية الدقيقة (microbiome engineering) والتغذية العلاجية العصبية (nutritional neurotherapy)

2-3 المجالات الأخرى

- **الميزات الجديدة :** المنتج يقدم خصائص وظيفية لم تتوفر في مكملات السنبيوتيك التقليدية مثل: دعم انتاج انزيمات الهليكيز لدى المصابين بالتوحد، تنظيم السيروتونين، والناقل العصبي GABA
- **العملاء الجدد :** سيتم استهداف فئة جديدة، وعلى رأسهم الأطفال المصابين باضطراب طيف التوحد، التخلف الذهني الوظيفي، الصرع الوظيفي...

المحور الثالث: وصف براءة الاختراع

1- عنوان براءة الاختراع (انظر الملحق (04))

أقراص سنبيوتيك تحوي السلالة الاشريكية القولونية B لعلاج الاضطرابات العصبية والسلوكية، والتخفيف من الاضطرابات الحيوية والأعراض القولونية عند المصابين باضطراب طيف التوحد.

2- ملخص براءة الاختراع

يتمثل هذا الاختراع في تركيبة مبتكرة لعقار سنبيوتيك، يهدف لعلاج أو التخفيف من الاعراض العصبية والسلوكية لاضطراب طيف التوحد، والتخفيف من الاضطرابات الأيضية والمناعية المنتشرة عند المصابين باضطراب طيف التوحد.

يحتوي البروبيوتيك على السلالة الاشريكية القولونية النافعة Escherichia coli B بعد التأكد من علاقة فقدانها القوية والمباشرة بحدوث اضطراب طيف التوحد، كما يحوي تركيبة داعمة من سلالات البروبايوتيك والبريبيوتيك لتغذية هذه البكتيريا وضمان استقرارها في القولون.

خضعت التركيبة لدراسة فيزيائية–كيميائية دقيقة شملت توصيف الثبات والتوافقية مع المواد المساعدة، عقب ذلك جرى ضبط نسب المكوّنات الفعالة والمساعدة ضمن حدود مقننة، ثم صياغتها في كبسولات ذات تحرر متحكم (libération prolongée) مصممة لضمان استهداف القولون بشكل انتقائي، وطبقا للمعايير المعتمدة (Ph. EUR /USP)، أجريت اختبارات مقاومة الوسط المعدي باستعمال محلول حمض كلور الماء N/10 عند 37 °م، أعقبها تقييم لتجانس المحتوى (uniformité de teneur) لجميع الكبسولات.

تم تنفيذ اختبار ذوبان متعدد المراحل عبر أوساط ذات قيم حموضة متفاوتة (pH 1,2 – 6,8 – 7,4)، مع متابعة حركية التحرر (cinétique de libération) خلال فترة زمنية لا تقل عن 12 ساعة، وذلك بغرض تأكيد مطابقة المستحضر لمتطلبات الجودة الخاصة بالتحرر والانتقال المستهدف.

3- الميدان التقني الذي ينتمي إليه الاختراع

ينتمي الاختراع الى ميدان الصناعات الصيدلانية، وهو عبارة عن مكمل غذائي بكتيري غني بالعناصر المعدنية الداعمة لتآزر العلاج الحيوي وانتاج النواقل العصبية.

4- الحالة التقنية السابقة

أجريت العديد من الدراسات على سلالات معينة من الكائنات الحية المجهرية لتأكيد نظرية أمعاء/دماغ، وتحديد ما إذا كانت هذه السلالات فعالة وآمنة لعلاج أعراض التوحد، ومازال مجال علاج الاعراض المعوية لدى المصابين بالتوحد بالبروبايوتيك في اطار البحث والتطوير، حيث ان العديد من الادوية الموجودة حاليا تحتوي على بكتيريا معدلة جينيا، كما انها لا تستهدف التخليق الحيوي واصلاح وتحفيز النشاط الجيني الطبيعي للبكتيريا، وتهدف أساسا لتقوية الجهاز المناعي واثراء التنوع البكتيري وتعزيز صحة الامعاء، ومن العقاقير التي يتم وصفها لبعض حالات التوحد الذين يعانون من مشاكل حادة في القولون ما يلي :

- **بيفيدوباكتر بلس (Bifidobacter Plus)**: يهدف إلى تعزيز صحة الجهاز الهضمي وتحسين التوازن البكتيري في الأمعاء، مما يساعد في تحسين الأعراض المرتبطة بالتوحد.
- **لاكتوباكتر كيدز (Lactobacter Kids)**: يحتوي على سلالات مخصصة من اللاكتوباسيلس التي تعزز صحة الجهاز الهضمي للأطفال وتقوي جهاز المناعة.
- **بروبايوتيكس فور كيدز (Probiotics for Kids)**: يحتوي على مجموعة مختارة من البروبايوتيكس التي تعمل على تحسين صحة الجهاز الهضمي والقضاء على التشنجات والإمساك المرتبطة بالتوحد.
- **سينسودوفيلوس فور تشيلدرن (Lactobacillus for Children)**: يستخدم لإعادة تشكيل التوازن البكتيري في جهاز الهضم للأطفال، مما يؤدي إلى تقليل أعراض التهابات المعدة والإسهال.
- **بروبايوتيكس كامبلكس (Probiotics Complex)**: يحتوى على مجموعة من سلالات مخصصة من البروبايوتكس التى تقلل من نقص الكائنات الدقيقة المفيدة والتي غالبا ما ترافق اضطرابات النظام الهَضْمِيّ للمصابين باضطراب طيف التوحد.

وكل هذه المكملات الغذائية البكتيرية تهدف للتخفيف من الأعراض المعوية، دون أي هدف حيوي يأدي لعلاج أو التخفيف من الاضطرابات الحيوية المرصودة عند المصابين بالتوحد كالاضطرابات العصبية الوظيفية، الاعاقة الحسية الوظيفية، الاضطرابات السلوكية، ضعف الاستقلاب، اضطراب انتاج النواقل العصبية، علاج الاضطرابات المناعية، وتسمم المعادن الثقيلة، وهذا يرجع لعدم فهم سبب الاضطراب ولا آلياته الفزيولوجية المرضية

5- الهدف من الاختراع

هذا الاختراع مكون من مواد فعالة ذات أصل طبيعي بكتيري، وتركيبة غنية بالمواد المعدنية، تهدف الى علاج الأعراض العصبية والسلوكية للمصابين باضطراب طيف التوحد، ويتوقع من هذا العقار أن يؤدي في المدى المتوسط الى استعادة النشاط الجيني الطبيعي للسلالة الاشريكية القولونية B بعد استقرارها في القولون، حيث تشارك السلالة بفاعلية في اتمام اغلب العمليات الحيوية المضطربة لدى المصابين بالتوحد، كما تنشط في انتاج الانزيمات، الفيتامينات والمعادن، وخصوصا انتاج انزيمات الهليكايز التي تعمل على فك سلاسل ارتباط ال DNA.

6- تقديم جوهر الاختراع

في ما يلي شرح للمراحل الأساسية المتبعة للوصول الى النموذج الأولي.

- تم جلب عينات منفصلة من السلالة الاشريكية القولونية B والسلالات الداعمة وعناصر البريبايوتيك المكونة للمكمل الغذائي مجففة بالتبريد.
- تمت معالجة العينة الأولية باستخدام إنزيم AmpliTaq Gold متبوعا بـ DNAse I لضمان إزالة أي DNA بكتيري ملوث، بما في ذلك من E. coli، وذلك وفق معايير التحكم في التلوث الميكروبي.
- تم تطوير التركيبة الدوائية الأولية من خلال توصيف فيزيائي–كيميائي شامل (pH, hygroscopicité, profil de stabilité, essais de compatibilité)، مع تطبيق دراسات Qualité par la Conception (QbD) لتحديد سمات (CQAs) وخصائص العملية (CPPs) قبل الانتقال للتجارب ما قبل السريرية.
- تنفيذ عمليات الضبط الكمي والتحضير الدوائي بتقنيات تغليف بطيئة التحرر

- اخضاع الكبسولات لاختبارات المقاومة المعدية والانتقال المعوي عبر وسائط محاكاة معدية–معوية (fluide gastrique simulé, FGS ; fluide intestinal simulé, FIS) عند 37 °C، مع قياس Uniformité de teneur و Cinétique de libération in vitro وفق معايير عالمية.
- اجراء اختبار الذوبان (profil de dissolution) متعدد المراحل عبر وسط متفاوت الحموضة (pH 1,2 – 6,8 – 7,4) لمتابعة سلوك التحرر خلال فترة زمنية لا تقل عن 12 ساعة، للتاكد من تحقيق المعايير الخاصة بالتحرر المديد والانتقال المستهدف libération prolongée et colono-ciblée.

7- طريقة عمل التركيبة المخترعة

التركيبة هي عبارة عن مكمل غذائي موجه خصيصا للمرضى المصابين باضطراب طيف التوحد، بهدف المساهمة في علاج أو تحسين الأعراض العصبية والسلوكية، والمساعدة في الحد من الاضطرابات الأيضية والمناعية الشائعة المرافقة لاضطراب طيف التوحد، حيث تعمل على:

❖ إعادة توازن الميكروبيوم المعوي

يعاني غالبية المصابين باضطراب طيف التوحد من خلل ميكروبي (Dysbiosis) يتجلى بزيادة البكتيريا المنتجة للسموم مثل Clostridium spp ونقص السلالات المنتجة لـ GABA والسيروتونين والدوبامين مثل (Lactobacillus, Bifidobacterium, E. coli K-12/B)

البروبيوتيك يعيد هذا التوازن، مما يقلل الالتهاب المعوي ونفاذية الأمعاء "Leaky gut" التي تُسهم في اضطرابات عصبية عبر تسرب الجزيئات الالتهابية إلى الدماغ)

❖ تنشيط المسارات العصبية الكيميائية(Neurochemical Pathways)

بعض السلالات مثل *E. coli B* و *Lactobacillus rhamnosus GG*قادرة على تحفيز إنتاج النواقل العصبية مثل:

- السيروتونين (Serotonin) من التريبتوفان؛ وهو ناقل أساسي في تنظيم المزاج والتفاعل الاجتماعي.

- GABAحمض غاما–أمينوبيوتيريك(؛ يثبط فرط النشاط العصبي ويقلل القلق والسلوكيات التكرارية.
- هذه النواقل تنتج في الأمعاء، وتفعل العصب الحائر (Vagus nerve) الذي يرسل إشارات مباشرة إلى الدماغ، مما يخفف اضطرابات المزاج والسلوك .

❖ **تعديل النشاط المناعي والالتهاب العصبي**

يلاحظ فرط تنشيط للجهاز المناعي وارتفاع السيتوكينات الالتهابية (IL-6, TNF-α) لدى المصابين باضطراب طيف التوحد، والسلالات المختارة تعمل على تثبيط هذه السيتوكينات عبر تحفيز مستقبلاتTLR2 و TLR10وتنشيط الخلايا التائية التنظيمية .

مما يقلل من الالتهاب العصبي المركزي، فينعكس على تحسن التواصل والسلوك.

❖ **دور المكونات المضافة**

- **الجلوتامين** :يغذي الخلايا المعوية ويساعد في ترميم الحاجز المعوي.
- **الزنك** :ينظم النقل العصبي والدوبامين، ويعزز فعالية البكتيريا المنتجة للGABA
- **فيتامين** D :يعمل كمعدل مناعي ومشارك في تكوين السيروتونين.

❖ **النتيجة المتوقعة**

بفضل هذا التكامل بين البكتيريا النافعة، والألياف الداعمة، والعناصر المساعدة العصبية، يحقق المكمل السنبيوتيك:

- علاج الاضطرابات العصبية والسلوكات النمطية التكرارية
- خفض الالتهاب المعوي والعصبي.
- زيادة إنتاج السيروتونين وGABA
- تهدئة السلوك وتقليل القلق وتحسين التفاعل الاجتماعي.

المحور الرابع: المطالب

1. يميز الاختراع باستعمال سلالة البروبيوتيك **Escherichia coli B**، منفردة أو ضمن تركيبة سنبيوتيك، في تحضير دواء موجَّه خصيصا لعلاج **اضطراب طيف التوحد (ASD)** أو التخفيف من أعراضه العصبية والسلوكية والمناعية، وهو استعمال علاجي جديد لم يسبق الإبلاغ عنه.

2. وفقا للمطالبة 1، يتميز الاستعمال بقدرته على تعديل محور:

أمعاء/جهاز عصبي قلبي جوهري/مناعة قلبية/دماغ عبر:

- اعادة انتاج أنزيمات الهليكايز بشكل طبيعي في القولون.
- اصلاح اضطراب المناعة القلبية بعد اعادة انزيم فك السلاسل الهيدروجينية الذي تنتجه البكتيرية Escherichia coli B الى العمل، والمساهمة الفعالة في تخفيض السيتوكينات الالتهابية (IL-6، TNF-α)
- تحسين فعال في مسار انتاج الناقلات العصبية (الدوبامين، السيروتونين).
- تحسين وظيفة الحاجز المعوي.

بما يؤدي إلى علاج الاضطرابات العصبية والمناعية والسلوكية التي يعاني منها المصابون بالتوحد أو التخفيف منها بشكل كبير وغير مسبوق.

3. التركيبة حسب أي من المطالب السابقة، مخصصة للاستعمال العلاجي في:

-علاج الاعراض العصبية (الاعاقة الحسية الوظيفية، السلوكات النمطية التكرارية)

-علاج المصادات النمطية الآنية والمتاخرة

-تعديل الاستجابة المناعية العصبية وفق محور جديد: أمعاء-جهاز عصبي قلبي جوهري -مناعة قلبية-دماغ.

- استخدام جديد للسلالة Escherichia coli B حسب أي من المطالب السابقة في تحضير مكمل غذائي/دوائي يهدف الى علاج الأفراد المصابين باضطراب طيف التوحد عبر تعديل ميكروبيوتا الأمعاء والوسطاء المناعيين.

قائمة الملاحق

الملحق (01)

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Culture et des Arts
Office National des Droits d'Auteur et Droits Voisins

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة الثقافة والفنون
الديوان الوطني لحقوق المؤلف والحقوق المجاورة

ONDA

N° d'enregistrement : 74/2025.

ACCUSE DE DEPOT D'ŒUVRE

(Simple protection)

Il a été déposé ce jour : 18/05/2025 Mme : DJEDIDI Wafa
Date de Naissance : 08/05/1985
Candidat Auteur, d'œuvres : Littéraires. **Support : 01œuvre en instance d'édition**

Titre de l'œuvre	Titre de l'œuvre
	1 – نظرية هيمنة القلب 2.

(1)Rayer la mention inutile
Nb : Cet accusé ne justifie que d'une présomption
De paternité de l'œuvre déposée
Sous réserves.

L'agent réceptionnaire du dépôt.

ONDA/DMTR
Dépôt Bureau Accueil
Date
Mme : A.BAZ

Office National des Droits d'Auteur et Droits Voisins
121 Rue Didouche Mourad – Alger Tel : 021 61 02 55 /56 Fax : 021 61 02 57
CC : 390607 CL2 75 – Banque CPA Didouche 'B' 00 400 114.401 787810107
www.onda.dz

الملحق (02)

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Culture et des Arts
Office National des Droits d'Auteur et Droits Voisins

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة الثقافة والفنون
الديوان الوطني لحقوق المؤلف والحقوق المجاورة

ONDA

N° d'enregistrement : 135/2023.

ACCUSE DE DEPOT D'ŒUVRE

(Simple protection)

Il a été déposé ce jour : 22/11/2023. Par Mme :DJEDIDI Wafa.
Date et Lieu de Naissance : 08/05/1985 à El Oued.
Candidat Auteur, d'œuvres : Littéraires. Support : 01œuvre en instance d'édition.

Titre de l'œuvre	Titre de l'œuvre
	1 – نظرية الهيمنة القلبية(الجهاز العصبي القلبي الجوهري المسؤول الاول على تحليل المدخلات الحسية التفكير و اتخاذ القرار).

(1)Rayer la mention inutile :
De paternité de l'œuvre déposée
Sous réserves.

L'agent réceptionnaire du dépôt.

Mme A.BAZ

22 NOV. 2023

Office National des Droits d'Auteur et Droits Voisins
121 Rue Didouche Mourad – Alger Tel : 021 61 02 55 /56 Fax : 021 61 02 57
CC : 390807 Clé 75 – Banque CPA Didouche 'B':00 400 114.401 7878101,07
www.onda.dz

الملحق (03)

inapi	المعهد الوطني الجزائري للملكية الصناعية INSTITUT NATIONAL ALGERIEN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE	VERSION:01
	طلب منح براءة الاختراع REQUETTE EN DELIVRANCE D'UN BREVET D'INVENTION	DATE:27/07/2025

Demande N°: 5179

1 Natrure de la demande de protection — طبيعة الطلب

Brevet d'invention براءة الاختراع	Demande divisionnaire طلب جزئي	Certificat d'addition شهادة الإضافة
x		

Extension de la demande internationale PCT — الإمتداد عبر طلب دولي

2 INFORMATION SUR LE DEPOSANT — معلومات حول مقدم الطلب — 71

Nom et Prénom: الإسم واللقب	wafa djedidi wafa
Genre الجنس	femme
Nationalité: DZ_Algeria	Secteur d'activité: production
Adresse العنوان	quartier la belle vue
Téléphone رقم الهاتف	0799992179
E-mail البريد الإلكتروني	bosfour185@gmail.com
NIN: رقم التعريف الوطني	8716747

3 CODE DU MANDATAIRE — رمز الوكيل — 74

Nom du mandataire: إسم الوكيل ////////

4 INFORMATIONS SUR L'INVENTEUR — معلومات حول المخترع — 72

Nom et Prénom: الإسم واللقب	djedidi wafa
Nationalité: الجنسية	DZ_Algeria
Adresse: العنوان	quartier la belle vue
Fonction المهنة	Chercheur
E-mail: البريد الإلكتروني	bosfour185@gmail.com

5 DONNEES RELATIVES A LA PRIORITE — بيانات الأولوية — 30

Date: تاريخ	////////	Numéro: رقم الأولوية	////////
Pays d'origine: البلد الأصلي	////////		

CADRE RESERVE A L'INAPI — إطار خاص بالمعهد

Service du Dépôt

6 TITRE DE L'INVENTION — عنوان الإختراع — 54

Comprimés de symbiotiques contenant Escherichia coli 8. Une nouvelle application dans le traitement des troubles neurologiques et comportementaux chez les personnes autistes et l'atténuation des dysfonctionnements biologiques et digestifs associés aux troubles du spectre autistique

7 DOMAINE TECHNIQUE DE L'INVENTION — المجال التقني للإختراع — 51

////////////////////////

8 DONNEES RELATIVES AU DEPOT — بيانات الإيداع

Date: تاريخ 01 OCT. 2025	Heure: الوقت
Numéro: رقم الإيداع .251376.	

9 DONNEES RELATIVES A LA DEMANDE INTERNATIONALE — بيانات الطلب الدولي

Date: تاريخ	(22)
Numéro: رقم	(21)

10 DECHEANCE — إبطال

La déchéance d'un brevet d'invention intervient en cas de non-acquittement, à la date anniversaire du dépôt, des taxes de maintien en vigueur,

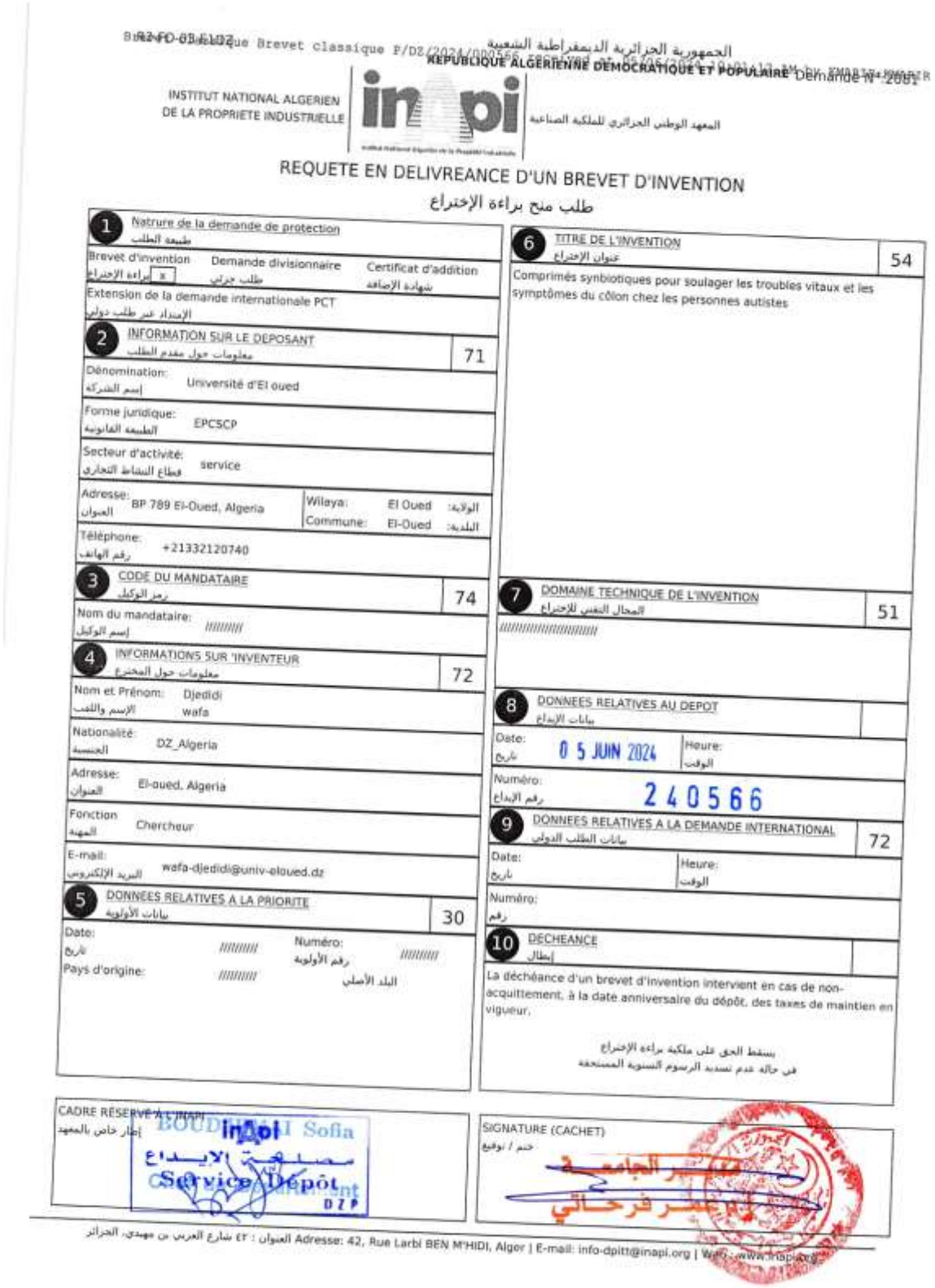
يسقط الحق على ملكية براءة الإختراع
في حالة عدم تسديد الرسوم السنوية المستحقة

SIGNATURE (CACHET) — ختم / توقيع

Adresse : 42, rue Larbi BEN M'HIDI, Alger
Tél : (044) 19 68 66
Fax: (021) 73 96 44 et (021) 73 55 81
E-mail: info@inapi.org Web: www.inapi.org

RC : 11 B 0987968-16/00
ARTICLE D'IMPOSITION : 16014251066
NIF : 001116098796838
NIS: 099816010652625
RIB: 01100103 1000013733 12 CNEP BANQUE

الملحق (04)



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

INSTITUT NATIONAL ALGERIEN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

المعهد الوطني الجزائري للملكية الصناعية

REQUETE EN DELIVREANCE D'UN BREVET D'INVENTION

طلب منح براءة الإختراع

1 Natrure de la demande de protection — طبيعة الطلب

Brevet d'invention براءة الإختراع [x] | Demande divisionnaire طلب جزئي | Certificat d'addition شهادة الإضافة

Extension de la demande internationale PCT — الإمتداد غير طلب دولي

2 INFORMATION SUR LE DEPOSANT — معلومات حول مقدم الطلب — 71

Dénomination: إسم الشركة: Université d'El oued

Forme juridique: الطبيعة القانونية: EPCSCP

Secteur d'activité: قطاع النشاط التجاري: service

Adresse: العنوان: BP 789 El-Oued, Algeria | Wilaya: الولاية: El Oued | Commune: البلدية: El-Oued

Téléphone: رقم الهاتف: +21332120740

3 CODE DU MANDATAIRE — رمز الوكيل — 74

Nom du mandataire: إسم الوكيل: ////////

4 INFORMATIONS SUR 'INVENTEUR — معلومات حول المخترع — 72

Nom et Prénom: الإسم واللقب: Djedidi wafa

Nationalité: الجنسية: DZ_Algeria

Adresse: العنوان: El-oued, Algeria

Fonction المهنة: Chercheur

E-mail: البريد الإلكتروني: wafa-djedidi@univ-eloued.dz

5 DONNEES RELATIVES A LA PRIORITE — بيانات الأولوية — 30

Date: تاريخ: //////// | Numéro: رقم الأولوية: ////////

Pays d'origine: البلد الأصلي: ////////

6 TITRE DE L'INVENTION — عنوان الإختراع — 54

Comprimés synbiotiques pour soulager les troubles vitaux et les symptômes du côlon chez les personnes autistes

7 DOMAINE TECHNIQUE DE L'INVENTION — المجال التقني للإختراع — 51

////////////////////

8 DONNEES RELATIVES AU DEPOT — بيانات الإيداع

Date: تاريخ: 0 5 JUIN 2024 | Heure: الوقت:

Numéro: رقم الإيداع: 240566

9 DONNEES RELATIVES A LA DEMANDE INTERNATIONAL — بيانات الطلب الدولي — 72

Date: تاريخ: | Heure: الوقت:

Numéro: رقم:

10 DECHEANCE — إبطال

La déchéance d'un brevet d'invention intervient en cas de non-acquittement, à la date anniversaire du dépôt, des taxes de maintien en vigueur.

يسقط الحق على ملكية براءة الإختراع
في حالة عدم تسديد الرسوم السنوية المستحقة

CADRE RESERVE A L'INAPI — إطار خاص بالمعهد

INAPI Service Dépôt DZP

SIGNATURE (CACHET) — ختم / توقيع

Adresse: 42, Rue Larbi BEN M'HIDI, Alger | E-mail: info-dpitt@inapi.org | Web : www.inapi.org

العنوان : ٤٢ شارع العربي بن مهيدي، الجزائر

الشكل (01): صورة المنتج الأول

الشكل(02): صورة المنتج الثاني (علاج مكمل للمصابين باضطراب طيف التوحد مع اعاقة ذهنية وظيفية، تسمم معادن، وامساك مزمن)

دراسة الجدوى المالية

1. البيانات الأساسية

- **فكرة واسم المشروع:** BIODIME، مؤسسة متخصصة في صناعة السنبيوتيك والسايكوبيوتيك.
- **اسم مؤسس المشروع:** جديدي وفاء
- **فكرة المشروع وما يميزها**

ينطلق مشروع هذه المؤسسة الناشئة من حاجة ملحة وواقعية في السوق الدوائية والغذائية الجزائرية، والمتمثلة في غياب منتجات السنبيوتيك (synbiotiques) ذات الجودة العالية والوظائف العلاجية الدقيقة، رغم تصاعد الاهتمام العالمي بالمنتجات التي تستهدف محور أمعاء–دماغ وتعزز توازن الميكروبيوم.

تقوم فكرة المشروع على تصميم وتصنيع تركيبات سنبيوتيك متقدمة ومبتكرة تجمع بين سلالات بروبيوتيك بشرية المصدر مدروسة سريريا ومركبات بريبيوتيك ذكية تغذي البكتيريا النافعة بشكل انتقائي، إلى جانب مكونات داعمة (إنزيمات، مضادات أكسدة طبيعية، فيتامينات، والالياف الغذائية الطبيعية).

وتسعى المؤسسة الى جعل منتجاتها أكثر فعالية واستهدافا لأمراض واضطرابات لم يصل العلم لعلاجها بعد مثل: التوحد، الاعاقات الحسية الوظيفية، الفصام، الاكتئاب، الحساسية، اضطرابات المناعة الذاتية، بالإضافة الى التهاب القولون العصبي المزمن، والعلاجات الحيوية لدعم وظائف الكبد ...

وما يميز هذا المشروع ليس فقط توجهه العلمي الجديد المدعوم بأحدث الأدلة البحثية، وانطلاقه من نظرية جديدة ومحور جديد، وإنما أيضا التزامه بمعايير التصنيع الجيد للمكملات الصيدلانية(GMP) ، وتبنيه لتقنيات التعبئة والتغليف المتقدمة التي تضمن بقاء المكونات الحية فعالة حتى لحظة الاستهلاك.

وتمثل الطبيعة البينية للمشروع أحد أبرز عناصر قوته، حيث يدمج بين علوم الميكروبيولوجيا، التكنولوجيا الحيوية، التغذية العلاجية، والبحث التطبيقي، ضمن رؤية علمية واقتصادية متكاملة، كما سيعتمد على شبكة من الشراكات البحثية والتطويرية، ويطمح إلى

العمل مع مخابر مختصة لإجراء التجارب السريرية والاختبارات الميكروبيولوجية اللازمة، للوصول الى مصداقية علمية وامتداد نحو التصدير في المستقبل القريب.

بالإضافة إلى ذلك، يركز المشروع على الابتكار المحلي المحمي قانونيا، من خلال إيداع العلامة التجارية والابتكار التقني لدى الهيئات المختصة، مع توفير آليات لحماية الملكية الفكرية، بما يضمن استدامته وتميزه في السوق.

كما سيستهدف المشروع فئة المستهلكين المهتمين بالصحة الوقائية، والأسر التي تبحث عن حلول طبيعية وآمنة لأمراض الأطفال المزمنة، بالإضافة إلى المهنيين الصحيين الذين يُوصون بمنتجات عالية التخصص والجودة.

بهذه المقومات العلمية، التقنية، والتنظيمية، يقدم المشروع نفسه كواحد من النماذج الواعدة في الاقتصاد الصيدلاني الحيوي بالجزائر والمنطقة المغاربية، من خلال العمل على تعزيز الأمن الصحي والاجتماعية بتقديم منتجات مبتكرة، فعال وآمن.

- **الأساس العلمي المبتكر:**

تأسست فكرة المشروع على دراسة علمية متعددة التخصصات هدفت الى تقديم فهم جديد قابل للتطبيق العملي للآليات الفزيولوجية المرضية لاضطراب طيف التوحد، وذلك بعد ملاحظة علمية للباحثة لحالة رضيعة ظهرت عليها أولى اعراض التوحد وهي فقدان التواصل البصري مع المحيطين، وذلك بعد 3 أيام من بداية تناول الام للمضاد حيوي **ciprofloxal/ 500 mg**الموجه للقضاء على البكتيريا الاشريكية القولونية الممرضة سالبة الغرام المسببة للالتهابات عند الحوامل والمرضعات، مع ملاحظة غياب أي تداخلات علاجية أخرى.

ولعلم الباحثة بالعلاقة المثبتة بين تناول المضادات الحيوية واسعة الطيف والاصابة باضطراب طيف التوحد، تم توصية الام بوقف المضاد الحيوي للإشتباه بتسببه بظهور أولى علامات الاصابة باضطراب طيف التوحد، عادت الرضيعة لحالتها الطبيعة بعد يومين من ايقاف العلاج، ما زاد من قوة فرضية أن يكون لخسارة سلالات معينة من البكتيريا الاشريكية القولونية يد في حدوث الاضطراب.

من خلال هذه الملاحظة العلمية تم اجراء دراسة بينية استقرائية تحليلية،باستخدام النهج المنظوري العلمي والقياس البعدي، والتي تأكد من خلالها من وجود علاقة قوية بين فقدان نشاط سلالتين من البكتيريا الاشريكية القولونية ومجموعة واسعة من الاضطرابات الحيوية والايضية والفزيولوجية وحتى العصبية التي يعاني منها المصابون باضطراب طيف التوحد.

وتم التوصل من خلال الادلة والمسارات الجديدة التي كشفت عنها الدراسة البينية، الى تقديم نظرية ناشئة لتفسير الآليات الفزيولوجية المرضية لحدوث اضطراب طيف التوحد وعلاقته بفقدان النشاط الانزيمي للبكتيريا الاشريكية القولونية، والنظرية مسجلة منذ 2023 في ONDA (انظر الملحق (01))، وتم تطوير النظرية وتجديد التحماية تحت رقم: 74/2025 (أنظر الملحق(02)).

كما تم ابتكار محور جديد، كون محور أمعاء/دماغ اثبت عجزه، ولم يقدم تفسيرات دقيقة تأدي الى حلول مستدامة، والمحور الذي تتبناه الدراسة، والذي توصلت اليه النظرية الناشئة هو محور : **أمعاء/جهاز عصبي قلبي جوهري/مناعة قلبية /دماغ.**

واستنادا لهذه البيانات الاصلية تم اعداد مجموعة من التراكيب المبتكرة التي تهدف لإعادة سلالات نافعة محددة من البكتيرية الاشريكية القولونية، ما يعيد التوازن الأيضي والحيوي ومنه التوازن العصبي والسلوكي لدى المصابين بالتوحد ويمكن أن يعالج الاضطراب، كما تم على ضوء هذه النظرية وما يدعمها من دراسات علمية تجريبية في مختلف التخصصات ذات العلاقة، الى التوصل لابتكار علاجات جديدية لمجموعة من الامراض والاضطرابات النفسية والعصبية والاعاقات الوظيفية، ومن بينها الاعاقة الذهنية الوظيفية، الفصام، الاكتئاب، اضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة، الالزهايمر، القلق العام، اضطرابات المناعة الذاتية...

- **نوع المؤسسة** : شركة ذات مسؤولية محدودة بشخص واحد (EURL – Entreprise Unipersonnelle à Responsabilité Limitée)
- **معلومات أخرى**

✓ **إدماج الصيدلي المطوّر قانونيا:** ستعتمد المؤسسة في مسار تطوير منتجاتها وانتاجها على صيدلي مطوّر معتمد ذو خبرة، مرتبط بها إما من خلال عقد شراكة علمية وتقنية

(contrat de collaboration scientifique)أو بصفته موظفا دائما لضمان تتبع تركيبات السنبيوتيك والسايكوبيوتيك إلى غاية الترخيص النهائي.

- ✓ **فتح المجال لشريك علمي مستقبلي:** مع الاحتفاظ بالشخصية الفردية للمؤسسة، يُترك الباب مفتوحا لتوسيع رأس المال لاحقا أو توقيع اتفاقيات شراكة علمية/صناعية مع فاعلين مختصين في قطاع البيوتكنولوجيا أو الصيدلة، ضمن صيغة تضمن حماية الابتكار واستمرارية الريادة في مجال تصنيع السنبيوتيك.

يمكن تحويل الشركة لاحقا إلى شركة ذات مسؤولية محدودة متعددة الشركاء(SARL) ، إذا اقتضت متطلبات التوسّع السوقي أو الضرورات الاستراتيجية إشراك شركاء متخصصين أو مستثمرين يدعمون مسار النمو والتطوير.

- **التسجيلات والإجراءات الإدارية**

1-التسجيلات: كخطوات اولى في طريق انجاز المشروع تم القيام بالتسجيلات والحصول على ما يلي:

- شهادة التوطين الإداري في حاضنة الأعمال الجامعية (Attestation de domiciliation
- تسجيل العلامة التجارية وحقوق التصميم.
- تسجيل النظرية لدى ONDA (الحقوق الأدبية والفكرية).
- تسجيل برائتي اختراع لمنتجي سنبيوتيك موجهين للمصابين بالتوحد لدىINAPI .
- التسجيل الرسمي في منصة "Startup Algeria" كمؤسسة مبتكرة بهدف الحصول على وسم"Label Startup" ، بما يتيح الاستفادة من التسهيلات القانونية والضريبية والدعم المؤسسي الذي توفره الدولة للمشاريع الابتكارية.

2-الإجراءات الإدارية : لإتمام الاجراءات الادارية والقانونية لإنشاء المؤسسة، يتم العمل على ما يلي:

- ❖ **تسمية المؤسسة:**

الحصول على شهادة من المركز الوطني للسجل التجاري تتعلق بتوفر تسمية المؤسسة، وللقيام بذلك، يجب ملء استمارة تورد 04 احتمالات لتسمية المؤسسة.

يدفع مبلغ قدره 490 دينارا لتغطية مصاريف البحث والطابع الجبائي، وتسلم شهادة في نهاية الإجراء.

❖ **عقد الملكية / عقد إيجار مقر الشركة:**

يجب توقيع عقد الإيجار مرتين، باسم الشركة وليس باسم شخص طبيعي لدى موثق ثم لدى محضر قضائي.

بعد توقيع الأطراف على العقود، يجب تسجيلها لدى الإدارة.

يجب أيضا تقديم الوثائق التالية:

- ✓ شهادة ميلاد الشركاء.
- ✓ نسخ مصادق عليها من وثائق هوية الشركاء.
- ✓ القانون الأساسي للشركة.

❖ **تحرير القانون الأساسي (في نفس وقت تحرير عقد الإيجار):**

والذي يعد لدى موثق، وذلك من خلال تقديم الوثائق التالية:

- ✓ شهادة ميلاد المؤسس أو الشركاء.
- ✓ نسختان مصادق عليهما من بطاقات التعريف الوطنية للمؤسس والشركاء ان وجدوا.
- ✓ عقد الإيجار لمقر المؤسسة.
- ✓ تعهد من محافظ حسابات (التكلفة: 46.800 دينار جزائري للسنة منها 50٪ أي 23.400 دينار عند تأسيس الشركة والباقي في نهاية السنة).
- ✓ إثبات إيداع رأس مال الشركة (إجراء يتكفل به الموثق).

ويجب دفع أتعاب الموثق.

❖ **القيد بالمركز الوطني للسجل التجاري:**

يعتبر التسجيل في المركز الوطني للسجل التجاري إلزاميا، وهو بمثابة قاعدة البيانات التي تجمع كافة المعلومات عن المؤسسات الجزائرية، وللقيام بهذا الإجراء، يجب تقديم الوثائق التالية:

- ✓ طلب موقع، ومحرر على النماذج المقدمة من المركز الوطني للسجل التجاري (لن تسلم هذه الوثيقة إلا بعد إعداد باقي الملف).
- ✓ سند ملكية المحل التجاري أو عقد إيجار موثق (باسم الشركة).
- ✓ نسختان من القانون الأساسي للشركة.
- ✓ نسختان من إعلان نشر القانون الأساسي في النشرة الرسمية للإعلانات القانونية وفي صحيفة يومية وطنية.
- ✓ مستخرج من شهادة الميلاد وصحيفة السوابق العدلية للمسيرين (تسحب من محكمة مكان الميلاد أو من أي محكمة في الجزائر).
- ✓ مخالصة تثبت دفع حقوق الطابع (4000 دينار) للضرائب.
- ✓ وصل دفع رسوم القيد في السجل التجاري، يمكن دفعها في أي وكالة بنكية متعاملة مع المركز الوطني للسجل التجاري، وعادة ما يكون البنك الوطني الجزائري.

❖ **استخراج البطاقة الضريبية:**

بمجرد تقييد الشركة في المركز الوطني للسجل التجاري، يخصص لها رقم تعريفي يستخدم في كافة الإجراءات الإدارية، ولا سيما تلك المتعلقة بمصلحة الضرائب الجزائرية، كما يجب أن تسجل المؤسسة المنشأة حديثا في الضريبة على القيمة المضافة حتى تتمكن من تسوية التزاماتها الضريبية، وللقيام بذلك، يتعين تقديم الوثائق التالية:

- ✓ نسخة مصادق عليها من السجل التجاري.
- ✓ القانون الأساسي للشركة.
- ✓ سند ملكية المحل التجاري أو عقد إيجار موثق (باسم الشركة).

- ✓ استمارة مقدمة من مفتشية الضرائب، تملء وتوقع وتختم باسم الشركة.

❖ **استخراج رقم التعريف الإحصائي**

وهي الخطوة قبل الأخيرة في انشاء المؤسسة، حيث يتم الحصول على رقم التعريف الإحصائي، والذي يستخدم للتعرف على المؤسسة لدى الإدارات الجزائرية على غرار مديرية المصالح الضريبية والصناديق الاجتماعية.

وللقيام بذلك، سيتم تقديم طلب إلى المصالح الإحصائية للفروع الجهوية للديوان الوطني للإحصاء من خلال تقديم ملف، يحتوي على الوثائق التالية:

- ✓ نسخة من البطاقة الضريبية.
- ✓ نسخة من السجل التجاري.
- ✓ صورة من بطاقة الهوية.
- ✓ صورة من القانون الأساسي للشركة.

❖ **فتح حساب بنكي**

يجب أن يكون لكل مؤسسة حساب بنكي، ولفتحه يتم تقديم الوثائق التالية:

- ✓ السجل التجاري.
- ✓ بطاقة التسجيل الضريبي.
- ✓ القانون الأساسي للشركة.
- ✓ إعلان النشرة الرسمية للإعلانات القانونية.

❖ **فتح حساب لدى الضمان الاجتماعي للغير أجراء (CNAS) .**

❖ **فتح حساب لدى الضمان الاجتماعي للأجراء (CASNOS).**

❖ **إعتماد لدى وكالة الاستثمار AAPI.**

❖ **طلب شهادة الوجودC20.**

2. ملخص المشروع

يمثل هذا المشروع مقاربة علمية–ابتكارية تستند إلى تطوير وإنتاج مكملات سنبيوتيك وسايكوبيوتيك موجهة خصيصا لتحسين الأداء المعوي–المناعي–العصبي لدى الأفراد المصابين بالاضطرابات النفسية والعصبية الوظيفية بدايتا باضطراب طيف التوحد والاعاقات الحسية الوظيفية، وصولا للفصام والاكتئاب والالزهايمر، واضطرابات المناعة الذاتية ذات المنشأ النفسي، ومتلازمة القولون العصبي والقلق العام وغيره من الاضطرابات التي ثبتت علاقتها بخلل مايكروبايوم الأمعاء.

وترتكز المنتجات على نظرية علمية ناشئة مسجّلة، تصف العلاقة بين خلل توازن البكتيريا المفيدة، والاستجابة المناعية القلبية، والاضطرابات السلوكية العصبية.

تتضمن دراسة الجدوى تحليلا شاملا لجوانب المشروع، تشمل الجدوى العلمية والتقنية، التحليل السوقي، تقدير التكاليف الأولية، موارد التمويل الممكنة، والجدوى الاقتصادية على المدى القصير والمتوسط.

وقد أظهرت النتائج الأولية أن المنتج يمتلك قيمة مضافة عالية، سواء من حيث الابتكار أو الاستهداف الوظيفي، في ظل ندرة المكملات المحلية المصممة خصيصا لذوي اضطرابات النمو العصبي.

وقد تم فعليا تنفيذ عدد من الإجراءات التأسيسية، منها:

- تسجيل الشركة قانونيا لدىCNRC
- تسجيل النظرية لدىONDA ، وبرائتي اختراع لدىINAPI
- تسجيل العلامة التجارية.
- الالتحاق الرسمي بمنصة المؤسسات الناشئة "Startup Algeria" بغرض الحصول على وسم الابتكار.(Label Startup)

وبناء على معطيات السوق المحلي والطلب المتزايد على المكملات المتخصصة، توصي الدراسة بإطلاق مرحلة اختبار نصف صناعي بالتعاون مع شريك تصنيع ثانوي، يتبعها تسويق

مستهدف على المستوى الوطني عبر قنوات الصيدلة والأطباء المختصيين، مع خطة توسع تدريجية.

يمثل هذا المشروع نموذجا تكامليا بين البحث الأكاديمي والابتكار والجدوى الاقتصادية، ويؤهل المؤسسة للحصول على دعم بحثي من جهات مثل (ANVREDT أو FNRSDT)، ما يعزز مرونة المشروع، ويسرع عملية انجازه.

3. منتجات الشركة

فيما يلي وصف كل منتج من ناحية الاسم والشكل والمميزات، مع إبراز أهميته والقيمة المضافة التي يقدمها في مجال العلاجات التكاملية والسنبيوتيك :

❖ **شرح للمنتجات:**

اسم المنتج	وصفه
Opti-biogein1®	مكمل سنبيوتيك عالي التركيز مصمم للفئة التي تعاني من طيف توحد مصحوب باضطرابات معرفية ومعوية مزمنة (الاعاقة الذهنية الوظيفية، الإمساك المزمن، تسرب الأمعاء، نقص انتاج الغلوتاثيون...)
Sandy-i5®	مكمل سنبيوتيك مخصص لتنظيم التفاعل بين المناعة القلبية والدماغ لدى الأطفال المصابين بالتوحد، مبني على سلالات من البكتيريا الداعمة لإنتاج الناقلات العصبية، والانزيمات المشاركة في نشاط المناعة الطبيعي والضروري للحد من فرط الاستجابة الحسية والسلوكات النمطية التكرارية.
HappiBiome®	مكمل سنبيوتيك غني بسلالات داعمة لإنتاج السيروتونين (هرمون السعادة)، مدعوم بألياف حيوية من نوع GOS وفولات طبيعية ومستخلص الشعير وفيتامينات داعمة لأيض النواقل العصبية ومساعدة في تحويل التريبتوفان، ومعادن مشاركة في ضبط التوازن العصبي.
Defenox®	سنبيوتيك مبتكر يعزز توازن الخلايا المناعية من النوع Th1/Th2، ويقلل من الاستجابات المناعية المبالغ فيها تجاه المحفزات البيئية أو الغذائية.
CalmSibo®	مكمل سنبيوتيك دقيق التركيبة، يهدف إلى موازنة نمو البكتيريا في الأمعاء الدقيقة دون إثارة التخمر، مع دعم الجهاز العصبي السمبتاوي.

❖ **مميزات كل منتج:**

اسم المنتج	خصائصه الفريدة
Opti-biogein1®	– تركيبة متعددة السلالات مع ألياف غذائية ذكية) مثلinulin و.(FOS – يحتوي على السلالتينE .coli K12 ، nesslt 1917 المعروفة بتأثيرها في تقليل نفاذية الأمعاء، وعلاج الامساك المزمن، كما يتوقع منها تحسين الوظائف العقلية والعصبية حسب ما توصلت اليه الدراسة الحالية للباحثة. – يدمج خواصا مضادة للإلتهابات.
Sandy-i5	– يحتوي على سلالات فعالة مدروسة خصيصا لعلاج الاضطرابات العصبية والتقليل من الاضطرابات الحيوية لدى المصابين بالتوحد، – (E coli B اضافة الى 5 سلالات داعمة للتآزر الحيوي، وألياف غذائية وفيتامينات ومعادن ضرورية لعلاج متكامل) – خال تماما من الكازين والغلوتين (GFCF). – مطور وفق النظرية المسجلة حول العلاقة بين الجهاز العصبي القلبي الجوهري والدماغ.
®HappiBiome	– يحفز محور أمعاء/ جهاز عصبي قلبي جوهري/مناعة قلبية/ دماغ – يحتوي على سلالة *Lactobacillus helveticus R0052*المرتبطة سريريا بتحسين المزاج، وسلالات اخرى نشطة في انتاج السيروتونين. – يستخدم ضمن بروتوكولات الدعم النفسي غير الدوائي. – مدعوم بدراسات سريرية حول كل مكون.
®Defenox	– يحتوي على سلالات مضادة للهيستامين(*Bifidobacterium infantis*) – مدعم بـ **بيتاغلوكان** المعروف بدوره في تعديل الاستجابة المناعية – يعمل على تعزيز الحاجز المعوي لمنع تسرب السموم(leaky gut) – خالٍ من الغلوتين، اللاكتوز، المواد المعدلة وراثيا.
®CalmSibo	– حتوي على سلالة *Saccharomyces boulardii*المضادة لـSIBO – لا يحتوي على سكريات تخمرية(sugarfree / low FODMAP) – تركيبة عالية الامتصاص وفعالية مثبتة علميا. – مدمج مع مستخلصات طبيعية مهدئة (نعناع، بابونج)

❖ **القيمة المضافة للمنتج ليختلف عما ينافسه:**

اسم المنتج	القيمة المضافة
Opti-biogein1	إزالة السموم – تنشيط أيض الجلوتاثيون لخفض الإجهاد التأكسدي. ضبط الميكروبيوم – قمع البكتيريا الضارة (C. difficile, Klebsiella) تقوية حاجز الأمعاء – تنظيم المناعة – توازن السيتوكينات المضادة/المحفزة للالتهاب. تحسين الهضم – علاج الإمساك عبر تحفيز حركة الأمعاء وزيادة SCFAs. – تحسين المؤشرات العصبية والسلوكية
Sandy-i5	يساعد على تحسين التفاعل الاجتماعي والانتباه وتقليل السلوكيات التكرارية، دون آثار جانبية دوائية
®HappiBiome	بديل طبيعي، آمن، مستقر، وفعّال لدعم الحالات المزاجية الخفيفة والمتوسطة، ويمكن دمجه مع العلاجات النفسية.
®Defenox	دعم شامل للمصابين بالحساسية الغذائية، الأكزيما، أو أمراض المناعة الذاتية مثل الحساسية الموسمية، الذئبة أو التهاب المفاصل.
®CalmSibo	الحد من التوتر المعوي، والقلق الناتج عن فرط التخمر والانتفاخ، وتحسين جودة النوم والتركيز.

❖ **الفائدة المتوقعة:**

اسم المنتج	فائدته للعميل
Opti-biogein1	التخفيف من التخلف الذهني الوظيفي، دعم المناعة، حل مشكل تسمم المعادن، التخفيف من الاضطرابات القولون المرافقة لاضطراب طيف التوحد، ومن بينها الامساك المزمن و تسرب الامعاء
Sandy-i5	علاج الاضطرابات العصبية والسلوكية، والتخفيف من الاضطرابات الحيوية والأعراض القولونية عند المصابين باضطراب طيف التوحد يدعم عمل الذاكرة ويحسن التركيز والتواصل الاجتماعي للمصاب باضطراب طيف التوحد، مما يقلل الضغط على الأسرة ويسهل عملية التأهيل واعادة التاهيل.
®HappiBiome	يحسن المزاج العام بشكل طبيعي دون أدوية، ويساعد البالغين على تقليل القلق والانفعالات المرتبطة بالاكتئاب الخفيف، ما يزيد الإنتاجية والراحة النفسية.
®Defenox	يقلل من نوبات الحساسية ويُنظم المناعة ذاتيًا، ما يخفف اعتماد المريض على مضادات الهيستامين أو الكورتيزون، ويحمي من المضاعفات.

CalmSibo®	يخفف من الانتفاخ المزمن، وألم القولون المسبب للقلق، ويُعيد الراحة الهضمية والنفسية لمن يعانون من SIBO،والعمل على إصلاح الخلل المايكروبايومي الذي نتج عن اللجوء لمضادات حيوية متكررة.

❖ **خلاصة استراتيجية**

:كل منتج يقدم قيمة وظيفية حقيقية للعميل، فمنتجاتنا ليست مجرد مكملات غذائية، بل تدخل متكامل داعم للصحة المعوية، الذهنية، العصبية ،الأيضية، المناعية، ومنه السلوكية، تم تصميمها بناء على فهم عميق لكل اضطراب– علميا وإنسانيا، على ضوء نظرية جديدة منسجمة مع الحقائق القرآنية التي يأكد فيها الخالق أن القلب هو مركز العقل البشري.

وبالتالي فإن إعادة التوازن للمحور الجديد (أمعاء/جهاز عصبي قلبي جوهري/مناعة قلبية/دماغ) سيكون الهدف الأساسي لمنتجاتنا المبتكرة، والتي نتوقع ان تحقق فاعلية غير مسبوقة في حل المشاكل والاضطرابات الوظيفية والعصبية والمناعية ...

4. الجانب الابتكاري والتكنولوجي

يرتكز مشروع إنتاج مكملات السنبيوتيك الوظيفية الموجهة لحالات خاصة مثل :التوحد، الاكتئاب، القلق العام، اضطرابات المناعة الذاتية، الفصام، تشتت الانتباه وفرط الحركة...) على أساس

علمي–ابتكاري، ويعتمد على سلسلة من التقنيات البيولوجية والتصنيعية الدقيقة، التي تعد جزءا من رأس مال المشروع غير المادي.

4-1- الأساس النظري:

يعتمد المشروع على نظرية جديدة مسجلة لدى المكتب الوطني لحقوق المؤلفONDA ، توضح آلية عمل الجهاز العصبي القلبي الجوهري، وعلاقة المناعة القلبية بحدوث الاضطرابات العصبية والنفسية وآلية وصول المدخلات الحسية بعد معالجتها عقليا من القلب الى الدماغ عبر البروتينات، كما توضح علاقة المناعة القلبية بالأنزيمات البكتيرية...، وهي نظرية تشكل العمود الفقري للتميز العلمي للمنتج، وتعد ملكية فكرية مسجلة ضمن أصول المؤسسة.

المزايا: تمنح تفوقا معرفيا وشرعية علمية؛ فريدة من نوعها وتخلق تمايزا في السوق

العيوب: تحتاج إلى دعم بالأبحاث، وقد يصعب تسويقها دون تبسيط لغوي وشرح.

4-2- دمج الذكاء الاصطناعي (AI Formulation Assistant) :

استخدام نماذج تعلم آلي لتحليل فعالية التراكيب وربطها بنتائج سريرية أو استبيانات العملاء، ما يتيح فرصة تحسين تركيبة المنتج باستمرار وفق معطيات واقعية، وتوقع نتائج أكثر دقة.

❖ **المزايا:**

- ✓ تمكن من اتخاذ قرارات علمية دقيقة في تطوير التركيبة.
- ✓ تسرع تحسين المنتج بناء على تفاعل السوق الحقيقي.
- ✓ تساعد في تخصيص التركيبات حسب احتياجات فئات معينة من المستخدمين.

❖ **العيوب:**

- ✓ تتطلب قاعدة بيانات سريرية كبيرة ومعايير قياس دقيقة لتعمل بكفاءة.
- ✓ تحتاج إلى متخصص في الذكاء الاصطناعي الحيوي وربطه بالتغذية.
- ✓ هناك حاجة إلى حماية صارمة للبيانات الشخصية (قانونيا وأخلاقيا).

4-3- تقنية التغليف النانوي (Nano-encapsulation)

تعتزم المؤسسة استخدام هذه التقنية لحماية المستعمرات البكتيرية داخل كبسولات دقيقة مقاومة للحموضة، ما يعزز فعالية المنتج الحيوية في الجهاز الهضمي.

وهذه تقنية قابلة للتكامل لاحقا مع توسع المشروع.

❖ **المزايا:**

- ✓ تحمي البكتيريا من التدهور أثناء المرور عبر الجهاز الهضمي.
- ✓ تعزز فعالية المنتج عبر تحسين وصول المستعمرات إلى الموقع المستهدف.
- ✓ ترفع مدة صلاحية المنتج وتقلل الحاجة للجرعات العالية.

❖ **العيوب:**

- ✓ تتطلب معدات دقيقة ومواد تغليف مكلفة نسبيا.
- ✓ لا تتوفر بسهولة في جميع المخابر الوطنية.
- ✓ قد ترفع من سعر البيع النهائي إن لم يتم التحكم في التكاليف.

4-4- تقنيات التخمير المعقم(Clean Fermentation)

التي ستستخدم في مرحلة الإنتاج التجريبي لتحضير المستعمرات الجرثومية تحت شروط دقيقة من الحرارة ودرجة الحموضة، وهي متاحة من خلال شراكة مع متعاقدين ثانويين حاصلين على شهادة الايزو وشهادة المطابقة لشروط التصنيع الجيد.

❖ **المزايا:**

- ✓ إنتاج مستعمرات دقيقة وفعالة بيولوجيا بدرجة نقاء عالية.
- ✓ مطابقة للمواصفات الدولية، ما يسهل التوسع لاحقا في التصدير.
- ✓ يمكن الاعتماد على موردين موثوقين دون الحاجة لمعدات داخلية معقدة في البداية.

❖ **العيوب:**

- ✓ تكلفة التخمير المعقم أعلى من الطرق التقليدية.
- ✓ قد تتأثر جودة الإنتاج في حالة ضعف المراقبة البيئية.
- ✓ تستلزم تنسيقا محكما مع المتعاقد الخارجي لتفادي تأخير الإنتاج.

4-5- الموقع والمعدات الفنية

سيتم تنفيذ المشروع مبدئيا بالتعاون مع متعهد ثانوي، بما يتيح استخدام سلسلة انتاج ومعدات موجودة مسبقا ويقلل من التكاليف الثابتة، كما ستحرص المؤسسة على التواجد في نفس المنطقة الصناعية التي يعمل بها المتعهد الثانوي، لتوفير الوقت والجهد والمال.

وتشمل المعدات المخبرية الأساسية المطلوبة:

المورد المقترح	الوظيفة	الأجهزة/الآلات
Thermo Fisher Scientific	قياس تركيز المواد	مطياف الأشعة فوق البنفسجية/المرئية (UV-Vis)
Agilent Technologies	تحليل وفحص تركيبة المنتجات	محلل كروماتوغرافي عالي الأداء (HPLC)
JEOL Ltd	فحص تجانس وتكوين المواد	مجهر إلكتروني ماسح(SEM)
Malvern Panalytical	قياس توزيع حجم الجسيمات في المساحيق	مقياس تشتت الأشعة (Laser Diffraction)

4-6- فرص تطوير التكنولوجيا الحالية

مجال التحسين	الإمكانية	الأثر المتوقع
التغليف الذكي	اعتماد الكبسلة الدقيقة (Microencapsulation)	إطالة عمر المنتج وزيادة ثبات المستعمرات، وتكون الكبسلة الدقيقة مفيدة بشكل خاص عند احتمالية حصول تفاعل بين البروبيوتيك والبريبايوتيك داخل المنتج. أو الحاجة للحفاظ على ثبات عالٍ دون الحاجة إلى تبريد.
الرقمنة	تطوير تطبيق مرافق لتوصيف الاستخدام والمتابعة	تعزيز تجربة المستخدم وإشراك الطبيب المعالج
البحث التطبيقي	اختبار تركيبات موجهة لحالات أخرى (الربو،الزهايمر ، الفصام...)	تنويع المنتجات وتوسيع الحماية القانونية
نظم تتبع ذكية عبر QR code أوNFC	ربط كل منتج بكود رقمي يتيح للمستخدم تحميل النشرة العلمية، بروتوكول الاستعمال، والتوصيات الغذائية.	رفع ثقة المستخدم، تعزيز الجانب التعليمي، وتميّز التسويق الذكي.
التغليف المعوي مزدوج الطبقة (Dual-layer enteric coating)	بعض المنتجات البكتيرية تحتاج الى استخدام كبسولات تحوي طبقتين: الأولى للحماية المعدية والثانية لإطلاق المستعمرات تدريجيا في القولون.	هذه التقنية تحسن التوافر الحيوي للمكونات النشطة بنسبة قد تصل إلى 80.%

المكان: الجزائر العاصمة (القرب من الموانئ، سلاسل التوريد، مؤسسات الدولة وشركات الادوية)

4-7- المعدات اللازمة وكل ما يتعلق بالجانب الفني لمشروع

تحتاج المؤسسة في مرحلة ما قبل اقتناء سلسلة انتاج الى ما يلي :

- إنشاء مختبر مراقبة الجودة (QC Lab) داخلي أو التعاقد مع مختبر خارجي معتمد.
- مستودع بشروط متوافقة مع معايير GMP(ممارسات التصنيع الجيد) ومنظمة الصحة العالمية (WHO) والمواصفات القياسية ISO ذات الصلة: تنوي المؤسسة تصميم مستودع تخزين خاص وفق معايير GMP وISO، في بيئة محكمة العزل، مقاومة للرطوبة، مع درجة حرارة مستقرة بين 15–25 °C ورطوبة نسبية لا تتجاوز 65%، والتي يمكن ضبطه لتصل الى 30% – 50%عند احتواء المنتج على إنزيمات أو ألياف شديدة الامتصاص للرطوبة، وذلك عن طريق استخدام مزيلات رطوبة صناعية (Dehumidifiers)، ووضع مراقب رطوبة إلكتروني (Hygrometer Logger) ،مع توفير نظام تهوية عالي الكفاءة (HEPA)، إضافة إلى مناطق مخصصة للتخزين والعزل والتنظيف الدوري.

كما سيتم إعتماد نظام طوارئ كهربائي، وتوثيق يومي للظروف البيئية لضمان سلامة المنتجات وامتثالها للمعايير الصيدلانية.

- تطوير منتجاتنا بالتعاون مع خبراء في تكنولوجيا البروبيوتيك والبريبيوتيك.
- التعاقد مع مصانع توفر خدمة التغليف حسب الطلب(Private Label Packaging)

4-8- القيمة التكنولوجية المضافة

لا يقتصر هذا المشروع على إنتاج مكملات سنبيوتيك تقليدية، بل يدمج بين التكنولوجيا الحيوية الدقيقة، والمنهجية العلاجية الاستهدافية، ونظرية علمية جديدة تمنحه خصوصية غير متوفرة في المنتجات المنافسة. هذه العناصر مجتمعة تمثل **أصلا تكنولوجيا محميا**، يُدرج ضمن رأس المال غير الملموس للمؤسسة، ويؤهلها للاستفادة من برامج تشجيع الابتكار التي تخصصها الدولة للمشاريع ذات البعد البحثي.

5. الجوانب الاقتصادية

❖ الوضع الاقتصادي العالمي(2021–2024)

شهد الاقتصاد العالمي تباطؤا ملحوظا خلال وبعد جائحة كوفيد−19 واضطرابات سلاسل التوريد والتضخم المرتفع، مع نمو سنوي عالمي استقر بين 2−3 ٪ خلال الفترة المذكورة.

(IMF, 2025)

❖ الاقتصاد الجزائري

أ. الناتج المحلي الإجمالي

زاد الناتج المحلي الإجمالي الجزائري من 186 مليار $ في 2021 إلى 247.6 مليار $ في 2023، مسجلا نموا سنويا واقعيا بمتوسط 3.8 ٪ .(World Bank, 2024) وفي النصف الأول من 2024 واصل النمو مساره بـ3.9 ٪.(World Bank, 2024)

ب. التضخم:

انخفض معدل التضخم من 9.7 % في 2022 إلىنحو 4.0−4.3 % في بداية 2024.

(IMF & World Bank, 2024)

ج. ميزانية الدولة

شهدت ميزانية الدولة الجزائرية عجزا متزايدا، وصل إلى نحو 5.5 ٪ من الناتج المحلي الإجمالي في 2023، ليستقر عند 9.3 ٪ في2024 .

(IMF & World Bank, 2024; Country Economy, 2024)

د. التصنيف الائتماني

يحمل الاقتصاد الجزائري تصنيفا "مستقرا" من وكالات التصنيف الائتماني مثل Fitch وMoody’s، وإن كان ضمن نطاق متندن.(Trading Economics; Fitch, n.d.)

والجدول التالي يعرض خلاصة تقييم الاستقرار الاقتصادي الكلي من خلال مؤشرات سيادية ومالية تعكس مستوى المخاطر الائتمانية والقدرة على الصمود أمام التقلبات الخارجية:

المؤشر	الوضع الحالي
التصنيف الائتماني	مستقر (متوسط)
الاعتماد على النفط	مرتفع (79% من إيرادات التصدير)
تنوع الاقتصاد	محدود نسبيا
استقرار العملة	مستقرة رسميا، لكنها هشة في السوق السوداء

❖ **تحليل التأثير على المشروع**

- تسلط الأرقام الضوء على نمو حقيقي في الناتج الوطني وتراجع التضخم، مما يعزز القدرة الشرائية ويقلل المخاطر الاقتصادية للمشروع.
- البنية الاقتصادية المرتبطة بالنفط تظهر الحاجة إلى المزيد من السعي لتنويع مصادر الدخل، ما يجعل القطاع الصحي والتكنولوجي فرصة استثمارية جيدة.
- وجود حوافز حكومية للمشروعات المبتكرة(إعفاءات، تمويلات، مرافقة ودعم من Startup Algeria)، ما يبرز عزم الدولة على التخلص من الاقتصاد الريعي والتوجه نحو اقتصاد المعرفة ودعم الابتكار والمؤسسات الناشئة.

❖ **خلاصة استراتيجية:**

حسب المعطيات السابقة يمكن استنتاج ما يلي:

- الانطلاق داخل الجزائر منطقي استراتيجيا، خصوصا أن المؤسسة تنوي تقديم أسعار تناسب القدرة الشرائية للمواطن الجزائري، والاستفادة من بيئة دعم الاستثمارات الابتكارية.
- بعد إثبات المنتج محليا، التوجه نحو السوق المغاربية/الأوروبية يشكل المرحلة التالية المثالية، مع شبكات حماية فكرية مسبقة.

6. دراسة السوق وتحديد حصتك السوقية

6-1.السوق الإقليمي للسنبيوتيك في منطقة الشرق الأوسط وأفريقيا:

يقدر بنحو 60.7 مليون دولار في 2024، وينمو سنويا بمعدل 8.7 ٪حتى عام 2030. (Grand View Research, 2024)

وفي الجزائر، تبلغ قيمة سوق علاجات الجهاز الهضمي والمسالك العصبية المفتوحة في 2025 حوالي 60.45 مليون دولار ،مع نمو سنوي قدره 0.6 ٪.(Statista, 2025)

6-2.تقييم السوق المحلي مقابل المستورد

حجم سوق المنتجات الهضمية المحلية يقدر بحوالي 60 مليون دولار سنويا.

6-2-1 المنتجات المستوردة

(المكملات الغذائية الأجنبية وذات العلامات التجارية المرموقة) كانت تشكل نحو 70-80 ٪من السوق.(Statista, 2025) ، مما أتاح نسبة 20-30 ٪ للمنتجات المحلية حديثة الإطلاق، وذلك قبل تنفيذ الدولة لسياستها الحمائية وغلق الباب أمام الاستيراد، ما أدى الى ندرة في منتجات السنبيوتيك المتخصصة في السوق الوطنية تصل الى 80 %.

6-2-2 السوق المستهدف:

تم تقدير الطلب الأولي لشرائحنا على النحو التالي:

التوحد: 100,000 فرد (تقدير حسب معطيات وزارة الصحة والمؤسسات الدولية).

متلازمة SIBO والاكتئاب والقلق وامراض الحساسية: مجموع شرائح قد يصل إلى 200,000 شخص سنويا في السنتين الأولى والثانية قبل التوسع والانتشار.

6-2-3 تقديرات حجم السوق الجزائري للبروبايوتيك (2025) :

حسب كل من Grand View Research(2024), Statista (2025) و Customs Reports(2025)، فإن معطيات حجم السوق الجزائرية للمكملات الغذائية البروبايوتيك وصل للأرقام التالية:

حجم السوق المحلي	حجم السوق المستورد	حجم السوق الكلي
12–18 مليون دولار	42–48 مليون دولار	**60–66 مليون دولار**

أما مكملات السنبيوتيك (Symbiotic) والسايكوبيوتيك، فرغم أهميتها الصحية المتزايدة في تحسين توازن الميكروبيوم المعوية وتعزيز الصحة العصبية ودعم التآزر الحيوي، إلا أنها لم تحظ بعد بحضور فعلي في السوق الجزائرية، سواء من حيث التصنيع المحلي أو التوزيع التجاري، رغم تزايد الحاجة إلى حلول غذائية تكاملية وفعالة بعيدا عن الادوية الكيميائية، خاصة للفئات الهشة كالأطفال وكبار السن، وذوي الامراض العصبية والمزمنة.

ويعد هذا الغياب فجوة سوقية وفرصة ابتكارية وتسويقية غير مستغلة، لاسيما في ضوء المؤشرات العالمية التي تؤكد النمو المتسارع في سوق السنبيوتيك، إذ قدرت مؤسسة Grand View Research أن حجم السوق العالمية للسنبيوتيك بلغ نحو 817 مليون دولار أمريكي في عام 2022.

اما في عام 2024 ووفقا لتقرير شركة Arizton Advisory & Intelligence، فقد بلغت قيمة السوق العالمي لمكملات السنبيوتيك حوالي 919.41 مليون دولار أمريكي، ويتوقع أن تصل إلى 1.27 مليار دولار بحلول عام 2030، مع توقعات بنمو مركب سنوي (CAGR) قدره 8.3% ليصل إلى أكثر من 1.4 مليار دولار بحلول عام 2030، مدفوعا بتزايد الوعي الصحي وميل المستهلكين نحو المكملات الوظيفية التي تجمع بين البريبيوتيك والبروبيوتيك والفيتامينات الداعمة والالياف الغذائية الضرورية لتحقيق تأثير تكاملي فعال على الصحة المعوية والوظائف العصبية والسلوكية. (Grand View Research, 2023) كما تشير التوصيات الحديثة الصادرة عن هيئة سلامة الغذاء الأوروبية (EFSA) ومنظمة الأغذية والزراعة للأمم المتحدة (FAO) إلى أن استخدام السنبيوتيك يمثل اتجاها واعدا في الوقاية والتكامل العلاجي لعدد من الحالات المزمنة المرتبطة بخلل الميكروبيوتا مثل: التوحد والاكتئاب، الفصام، الاعاقة الذهنية الوظيفية، اضطراب تشتت الانتباه وفرط الحركة،الربو،الحساسية، اضطراب القلق المزمن ومتلازمة SIBO ...، مما يرسخ ضرورة الاستثمار في هذا المجال الحيوي الواعد، وتقديم منتجات مدروسة لعلاج الكثير من

الاضطرابات العصبية والسلوكية والاعاقات الوظيفية والامراض المزمنة التي أكدت الأبحاث العلمية الموثوقة على أنها نتجت عن الاستخدام المفرط وغير المنضبط للمضادات الحيوية.

6-2-4 المنافسة الحالية:

سوق السنبيوتيك العالمي مسيطر عليه من قبل شركات كبرى مثل Danone, Yakult, Sabinsa وغيرها .(MarkWide Research, 2024)، بينما السوق الجزائري لا يزال يعطي زخما للمبتكرين المحليين، حيث الفجوة السوقية في منتجات السنبيوتيك وفجوة التوزيع والموثوقية الدوائية والجودة العالية تعتبر فرص استراتيجية.

6-2-5 دوافع الشراء (Customer Drivers)

يمكن تلخيص أهمها في النقاط التالية:

- التوجه المتزايد لدعم الصحة النفسية والعصبية والمعوية والولاء للحلول الطبيعية.
- الحاجة الملحة لحلول مصممة لحالات عصبية وامراض مزمنة خاصة لم يتم علاجها من قبل.
- تزايد الاعباء المادية والمشاكل الاجتماعية التي يتسبب فيها ظهور الاضطرابات العصبية والنفسية في المجتمع.
- رغبة الأفراد في بدائل صحية تقدم حلولا مستدامة دون أدوية كيميائية.

7. إستراتيجية التسويق

7-1- قنوات وأدوات التسويق

- **الصيدليات والمختبرات الطبية:** التركيز على صيدليات ذات تخصصات عصبية/معوية.
- **الطب النفسي والعصبي:** شراكات مع أطباء ومراكز تشخيص للتوصية بالمنتجات.
- **التسويق الرقمي:** إنشاء موقع إلكتروني، وسائط اجتماعية متخصصة (فيسبوك، إنستغرام) مع محتوى علمي وشهادات للمرضى.
- **المعارض والمؤتمرات:** المشاركة في مؤتمرات علمية وطبية لجذب الباحثين والمستثمرين.
- **العلامة التجارية الوطنية:** شعار صنع في الجزائر، بدعم علمي محلي يدعم الثقة والولاء.

7-2-جدوى الأساليب

- التسويق عبر الأطباء يزيد معدل التحويل بنسبة 30–40٪عند المنتجات الطبية المتخصصة.
- المحتوى التوعوي يعزز الثقة، كما تشير دراسات التسويق الصحي العالمية.
- التواجد الرقمي يتيح وصولا أوسع، خاصة للشريحة الشابة والتعليمية.

7-3-الميزة التنافسية

- التركيبة المحلية مبنية على نظرية علمية جديدة.
- الفجوة السوقية الكبيرة في مجال انتاج مكملات السنبيويتيك والسايكوبيوتيك المتخصصة.
- التكيّف الثقافي واللغوي يقلل النفور من المنتَج
- الأسعار التنافسية مقارنة بالمنتجات المستوردة ذات العلامة التجارية العالمية.

❖ الاستنتاج:

باستخدام خطة تسويقية متوازنة تجمع بين التسويق الطبي، الرقمي، والعروض التوعوية، يمكن الوصول إلى حصة سوقية معتبرة تتراوح بين5– 15٪ خلال عامين، مع الاستفادة من الفرصة المتاحة لمطابقة الطلب المحلي على منتجات صحية موجهة لحالات متخصصة.

8. الهيكل التنظيمي

سنوضح فيما يلي خطة بالمهام الواجب انجازها في المؤسسة وعدد الموظفين المراد تعيينهم والمهارات المطلوبة في كل موظف:

8-1- عدد الموظفين خلال السنة الاولى والثانية:

الرقم	المسمى الوظيفي	السداسي الأول من السنة الأولى	السداسي الثاني من السنة الاولى	السداسي الأول من السنة الثانية	السداسي الثاني من السنة الثانية
1	مدير عام	01	01	01	01
2	عون إداري	01	01	01	01
3	مطور صيدلي	01	01	01	01
4	تقني	01	01	01	01

5	سكرتارية	–	01	01	01
6	مدير الشؤون القانونية	–	01	01	01
7	مدير المحاسبة	–	01	01	01
8	مدير الذكاء الصناعي	–	01	01	01
9	تقني الجودة	–	–	01	01
10	السائق	–	–	–	01
المجموع		04	08	09	10

8-2-المهام الخاصة بكل موظف

فيما يلي توضيح للمهام التنظيمية والإدارية لكل موظف داخل الهيكل الوظيفي:

المسمى الوظيفي	المهام
المدير العام	الإشراف العام، التمويل، العلاقات الاستراتيجية، التراخيص
المطور الصيدلي	تركيب المنتجات، تحسين الصيغ، متابعة ثبات السلالات، متابعة سلامة الصيغ خلال مراحل الانتاج لدى المتعهد الثانوي.
تقني في التحاليل الميكروبيولوجية	تنفيذ اختبارات الميكروبيولوجيا والـpH ، التوثيق
مسؤول الشؤون التنظيمية / الملفات القانونية	حماية الملكية الفكرية:تسجيل الصيغ والعلامات التجارية لدى INAPI و ONDA التنسيق مع الهيئات التنظيمية: متابعة الردود، تصحيح الوثائق، وضمان الالتزام بالتشريعات المحلية والدولية. التدقيق القانوني للمكونات: التأكد من أن المواد المستعملة مصرح بها في البلد .(Codex, EFSA...) الترجمة والتحرير : تحرير الوثائق التقنية باللغتين العربية والفرنسية، وترجمتها للإنجليزية عند الحاجة. متابعة الشهادات: مثل شهادةGMP ، شهادات المطابقة، شهادة التصدير (Certificat de Libre Vente)...

	التنسيق مع مدير الجودة: لربط الجوانب القانونية بالتحقق المخبري وتقارير المطابقة.
مساعد إداري/محاسب	-إدارة الموارد، الرواتب، التوثيق القانوني والجبائي. -تسجيل العمليات المالية -تتبع المستحقات المالية على العملاء والمبالغ المستحقة للموردين. -التسويات البنكية : مطابقة أرصدة البنك مع السجلات المحاسبية للشركة شهريا. تحضير ملفات التسجيل: إعداد ملفاتا المنتجات وفق متطلبات وزارة الصحة (DPM)ومنظمة الغذاء.(ONSA) - إعداد الإقرارات الضريبية -مراجعة العقود المالية -**التدقيق الداخلي:** التأكد من عدم وجود أخطاء أو تلاعب مالي. - التنسيق مع الهيئات التنظيمية ذات العلاقة.
مهندس ذكاء اصطناعي تطبيقي Bio-AI – Engineerأو AI Health Analyst	-تحليل نتائج التحاليل والتفاعلات البكتيرية. -تطوير خوارزميات لاقتراح المنتج المناسب حسب نوع الحالة الصحية أو نتائج تحليل الميكروبيوتا. -التحسين التنبؤ: باستخدام تعلم الآلة (ML) لتعديل التركيبات بناء على تقييمات السوق والنتائج السريرية. -التكامل مع التسويق:بناء نماذج تنبؤية لسلوك المستهلك الصحي، وتحسين الحملات الدعائية
تقني جودة ومراقبة	مراقبة جودة المواد الأولية: التأكد من مطابقتها لمعايير السلامة والنقاءمثل: CFU، غياب الملوثات. -مراقبة عمليات الخلط والتعبئة: التدقيق في كل مرحلة سواء داخل مصنع المتعهد الثانوي، أو بعد اقتناء المؤسسة لسلسلة انتاج على المدى المتوسط، وذلك للتأكد من الالتزام بالمعايير الميكروبيولوجية والحرارية. -إجراء التحاليل الروتينية:حليل العينات من كل دفعة (Batch) واختبار الثبات والاستقرار. -التوثيق والتقارير :إعداد ملفات متابعة الدُفعات، تقارير GMP ، وسجلات ISO

	مراقبة بيئة العمل: فحص نظافة المعدات، ظروف التخزين، ونقاط الخطر الحيوي.
سائق	-نقل الوثائق الرسمية إلى الجهات التنظيمية INAPI، DPM، CNRC –النقل التشغيلي :نقل المواد الأولية الخفيفة (كرتون، تغليف، عبوات) من الموردين المحليين. -توصيل منتجات التجريب إلى شركاء أو موزعين/صيدليات – إيصال بعض الملفات الى الشركاء أو المخابر المتعاقدة الدعم الداخلي:إيصال الموظفين إلى المخابر/الاجتماعات العلمية عند الحاجة. -تسليم الفواتير والوثائق المحاسبية للجهات الجبائية/المصارف. المساهمة في التوثيق :تسجيل حركة التوصيلات في دفتر متابعة (logbook) وتسليم النسخ عند الطلب. -التعاون مع المساعد الإداري في أرشفة فواتير النقل والمشتريات ذات العلاقة.
المجموع	8

8-3-الكفاءات المطلوبة:

المسمى الوظيفي	الكفاءات
المدير العام (مؤسس المشروع)	درجة دكتوراه، قدرة على حل المشكلات، مرونة، خبرة في الادارة والتسويق، اهتمام بالبحث العلمي والتطوير ، لغة انجليزية، مهارات الاتصال الفعال...
مطورصيدلي (Pharmacien Formulateur)	–شهادة صناعات صيدلانية . –خبرة في المكملات الغذائية. – إلمام بالـGMP . –ذكاء، مرونة، ميل للبحث العلمي والابتكار. – القدرة على العمل ضمن فريق.
تقني في التحاليل الميكروبيولوجية	–شهادة تقني سام في أحد التخصصات المحددة. **–الدقة العالية والانتباه للتفاصيل:** لضمان موثوقية نتائج التحاليل، خاصة في غياب مراقبة إنتاجية مباشرة داخل المؤسسة.

	-إجادة تقنيات التحليل الميكروبيولوجي الكلاسيكي والحديث: مثل الزرع، PCR، ELISA، والعد الكمي للكائنات الدقيقة.(CFU) **- القدرة على العمل التعاوني والتواصل الفني الفعال:** خصوصا مع متعهدي التصنيع الخارجي ومسؤول الجودة. **-المرونة والقدرة على التكيف مع بيئة عمل ناشئة:** مع استعداد دائم للتعلم السريع والتعامل مع أنظمة وإجراءات جديدة.
مسؤول الشؤون التنظيمية / الملفات القانونية	-معرفة بإجراءات التسجيل الصحي، INAPI، DPM، تحرير الملفات التنظيمية.
مساعد إداري / محاسب	شهادة محاسبة أو قانون، دقة تنظيمية، إلمام بالقوانين الجبائية. -إتقان برامج المحاسبةمثلSage ، QuickBooks، SAP -معرفة متقدمة بالمعايير الدولية للتقارير المالية(IFRS) -دقة عالية في الحساب والتحليل. -مهارات تواصل وأمانة عالية.
مهندس ذكاء اصطناعي تطبيقي Bio-AI – Engineerأو AI Health Analyst	-ماستر أو دكتوراه في علوم البيانات(Data Science) أو الذكاء الاصطناعي(IA) ، ويفضل مع: -خلفية في البيولوجيا الحاسوبية(Bioinformatics) أو المعلوماتية الصحية(Health Informatics) أو تدريب خاص في AI for Biomedical Applications
تقني جودة ومراقبة	-شهادة تقني سامٍ أو ليسانس في: علوم الحياة، البيولوجيا، الصناعات الصيدلانية أو البيوتكنولوجية. -خبرة (6 أشهر–3 سنوات) في مخابر إنتاج/رقابة الجودة للمكملات أو الأدوية أو الأغذية. -الإلمام بنظام15378 ISOأو 9001 ISOاضافة الى نظامGMP -إتقان أدوات التحليل(pH, spectro, incubateur) -القدرة على التوثيق والمطابقة الصارمة للمعايير التنظيمية، بما يضمن قابلية التتبع والامتثال في حال المراجعة أو التفتيش. -التمتع بمهاراتالدقة العالية، حس الملاحظة، العمل ضمن فريق متعدد التخصصات.

	–امتلاك رخصة سياقة : صنف B على الأقل، سارية المفعول –المعرفة بالمحيط :إلمام جيد بالشبكة الحضرية (الجزائر العاصمة، والمدن المحيطة)، والطرق الرسمية للمؤسسات . –الانضباط الإداري:القدرة على حفظ المواعيد، احترام الخصوصية، الانضباط المهني. – الثقة والامانة ومهارات تواصل جيدة مع المخابر، الصيدليات، والمتعاملين العموميين . –السلامة والصيانة :الالتزام بإجراءات السلامة أثناء النقل، والفحص الدوري للمركبة. – مهارة التوثيق البسيط :القدرة على ملء دفاتر التسجيل اليومية، حفظ الفواتير، تسليم الوثائق . –المظهر العام واللباقة : لكونه ممثل عن المؤسسة عند بعض الجهات الرسمية، وحاضرا في بعض المناسب والاجتماعات اللوجستية.
المجموع	8

9- الخطة الزمنية

فيما يلي تقسيم أهداف المؤسسة الزمني :

المهمة	التاريخ / الموعد المتوقع
وضع الخطط التفصيلية	أسبوع 1 إلى 4 (شهر 1)
تعيين موظفين	شهر 3 – شهر 4
النزول بنسخة تجريبية MVP	نهاية شهر 5 – منتصف شهر 6
الافتتاح	بداية الشهر 7
المجموع	6–7أشهر (مرحلة الانطلاق الكامل)

10- نموذج الأعمال

10-1-دورة العمل وكيفية جني الإيرادات Revenue stream

يعتمد نموذج التشغيل في المؤسسة على دورة عمل دقيقة ومتكاملة تبدأ من انتقاء المواد الخام وتنتهي بتسليم منتج عالي الجودة والفاعلية إلى المستهلك، مرورا بمراحل تحليلية وإنتاجية وتسويقية محكمة.

وتعد بمثابة العمود الفقري لضمان جودة المنتجات واستمرارية العائدات.

تبدأ الدورة التشغيلية بالتعاقد مع موردين محليين أو دوليين موثوقين لتوريد المواد الأولية، بما في ذلك السلالات الحية من البروبيوتيك والمركبات الأوليغوساكاريدية الخاصة بالبريبيوتيك، إضافة إلى مكونات التغليف الأساسية والمتقدمة.

تنقل هذه المواد إلى مخازن المؤسسة، ليبدأ المطور الصيدلي وخبير مباشرة في تنفيذ سلسلة من اختبارات ضبط الجودة الميكروبيولوجية والفيزيائية والكيميائية داخل مخبر المؤسسة، لضمان مطابقة كل دفعة للمواصفات المعتمدة، بعد اجتياز هذه المرحلة، تنقل المنتجات النهائية إلى وحدات التخزين التي تضمن الحفاظ على نشاط الكائنات الحية الدقيقة، تمهيدا لمرحلة نقلها لبدأ عمليات الخلط والتجفيف والتعبئة التي تتم داخل مصنع المتعهد الثانوي المختص ووفقا لمعايير الممارسات التصنيعية الجيدة (GMP) ومعايير ISO ذات الصلة.

ليعود المنتج النهائي بعد إتمام عملية التصنيع الى مخازن المؤسسة المجهزة لإستقباله وفق الشروط القانونية.

يقوم المشروع على مبدأ تنويع الإيرادات، حيث يحرص على تنويع قنوات البيع وتعظيم القيمة المضافة من خلال عدة مداخل رئيسية يمكن تلخيصها فيما يلي:

أولا: يتم بيع المنتجات بشكل مباشر إلى شبكات الصيدليات ومحلات التغذية الصحية عبر مندوبي مبيعات متخصصين، مما يضمن تغطية جغرافية فعالة وتواصلا مباشرا مع نقاط البيع.

ثانيا: ستعتمد المؤسسة منصة رقمية للبيع الإلكتروني داخل وخارج البلاد، مدعومة بنظام دفع آمن وخدمة توصيل فعّالة، ما يعزز الوصول المباشر إلى المستهلك النهائي ويُضاعف من هوامش الربح.

كما سيعتمد المشروع على توقيع اتفاقيات توزيع مع وكلاء وموزعين معتمدين بالجملة على المستوى الوطني، مما يساهم في توسيع الحصة السوقية.

وفي إطار التوسع والابتكار التجاري، ستسعى المؤسسة الى إطلاق نظام الاشتراكات الشهرية، والذي يتيح للمستهلكين اقتناء باقات علاجية أو وقائية تخص الأمراض المزمنة تمتد لفترات زمنية محددة، بما يضمن استمرارية الإيرادات وتوقع الطلب بدقة أكبر، هذه الاستراتيجية تعزز من ولاء الزبائن وتسمح بتخطيط إنتاجي وتسويقي أكثر فعالية.

وباختصار، فإن دورة العمل المحكمة، والمرونة في قنوات التوزيع، وتنوع نماذج البيع، تشكل مجتمعة منظومة متكاملة تحقق تدفقا نقديا مستداما وتضمن قابلية التوسع والنمو المستقبلي للمشروع.

10-2- تقديم المنتجات:

اسم المنتج	طريقة التقديم
Opti-biogein1®	كبسولات فموية تصرف تحت إشراف الطبيب أو الصيدلي.
Sandy-i5®	أقراص محكمة التغليف تُصرف تحت إشراف الطبيب أو الصيدلي مع ملحق توضيحي موجه.
®HappiBiome	أكياس بودرة قابلة للذوبان، تباع في صيدليات مختصة أو منصات صحية إلكترونية.
®Defenox	كبسولات تُباع بالتوصية الطبية أو كمنتج مكمل مناعي موسمي.
CalmSibo®	عبوات مركزة مع إرشادات غذائية مرافقة،

10-3-طريقة التوزيع:

اسم المنتج	طريقة التوزيع
Opti-biogein1®	الصيدليات، الأطباء المختصين– اتفاقيات مباشرة.
Sandy-i5®	عبر الصيدليات وشبكات التوزيع المحلية
®HappiBiome	عبر منصات التجارة الإلكترونية وشبكات الموزعين المحليين
®Defenox	عبر الصيدليات الكبرى وشركات التوزيع الصيدلاني
CalmSibo®	الصيدليات، شبه صيدلي، مراكز العلاج النفسي–الهضمي، التوصيات الطبية الرقمية.

10-4-نظام التسعير:

قمنا باعتماد طريقة تسعير مبدئية – مرنة، قابلة للتعديل حسب التكاليف النهائية

اسم المنتج	طريقة التسعير
Opti-biogein1®	تسعير مدعوم اجتماعيا للفئة الهشة (1800 دج).
Sandy-i5®	تسعير حسب القيمة المضافة العالية والفئة المتخصصة (3000 دج)
®Defenox	تسعير متوسط وفق السوق (2000 دج).
®HappiBiome	تسعير تشويقي يوازن بين القدرة الشرائية والقيمة المضافة (1800–2200 دج).
CalmSibo®	تسعير ديناميكي حسب دورة الاستخدام (2300 دج)

11. تحليل فكرة المشروع

يعد تحليل فكرة المشروع خطوة أساسية قبل الشروع في تنفيذه، إذ يهدف إلى دراسة الفكرة من عدة جوانب وتحديد نقاط القوة ونقاط الضعف

11-1-مصادر الإيرادات(Revenue Streams)

- مبيعات مباشرة عبر الصيدليات والمراكز الصحية.
- عقود توزيع مع هيئات صحية ومؤسسات تعليمية/علاجية.
- شراكات مع أطباء مقابل توصية علمية مؤطرة.
- منصة بيع إلكترونية مباشرة .

11-2-مكاسب غير مباشرة

- تعزيز صورة المؤسسة كباحث محلي مبتكر.
- بيانات سريرية لاستخدامها في تحسين المنتج/براءة اختراع إضافية.
- فرص تمويل لاحقة من هيئات الابتكار والبنوك الإسلامية.
- بناء علاقة ثقة طبية–مجتمعية تؤسس لخط إنتاج مستقبلي جديد.

❖ **نقاط القوة:**

- المنتجات مبنية على نظرية علمية محمية ومثبتة تجريبيا.

- استهداف دقيق لحالات صحية لا يغطيها السوق المحلي، وحتى الدولي.
- قدرة تصنيع محلية بتكلفة أقل من المستورد.

❖ **نقاط الضعف:**

- الاعتماد في البداية على مختبرات شريكة وعدم وجود مصنع وسلسلة انتاج.
- صعوبة بناء ولاء للعلامة التجارية الجديدة دون حملات توعية قوية مبنية على نتائج تجريبية ملموسة.

❖ **المخاطر:**

تواجه المؤسسة خلال مراحلها الأولى عددا من التحديات التي قد تؤثر على مسارها واستقرارها، سواء كانت داخلية أو خارجية، مالية أو تنظيمية. ومن أجل الاستعداد الجيد وتفادي الانعكاسات السلبية المحتملة، يمكن تلخيص أهم المخاطر المتوقعة خلال الخمس سنوات الأولى من نشاط المؤسسة في الجداول التالية:

هذه الدراسة تم انجازها من خلال المزج بين طريقتي بيستل وسووت (PESTEL– SWOT) لأجل تجميع البيانات اللازمة لإنشاء المحاور الأساسية للمؤسسة والتي سنقوم من خلالها بتحديد مجال تطبيق نظام ادارة الجودة وكذلك سياسة الجودة الخاصة بالمؤسسة.

اعتمدنا في هذه الدراسة على المعطيات الموجودة (الدراسة الأولية للمشروع)، ويمكن تلخيص نتائج هذه الدراسة كالتالي:

التحديات الداخلية			
نقاط القوة	**نقاط الضعف**	**ملاحظات**	**التحركات**
النقاط العامة معرفة وتطبيق فعال لنظام ادارة الجودة ايزو 9001 اصدار 2015 ونظام إيزو 22716اصدار 2007 مع توفرجميع الوثائق التي تلخص العمليات والإجراءات.	النقاط العامة المتطلبات الحساسة التي تخص شروط التعليب الأولي والمتعلقة بنظام إيزو 15378 اصدار 2017	النظام ايزو 15378 اصدار 2017 يشمل متطلبات نظام إدارة الجودة المحددة في ISO 9001 بالإضافة إلى الممارسات الجيدة لتصنيع مواد التعبئة الأولية للأدوية(GMP) بالإضافة الى معايير خاصة لضمان أن مواد التعبئة الأولية لا تؤدي	تكوين فريق العمل في نظام ايزو 15378 اصدار 2017 تحديث الوثائق الحالية بإعتماد المعايير الإضافية التي يحددها هذا

		إلى تلوث المنتجات (الكبسولات).	النظام بالاستعانة بمستشار ذو دراية وخبرة.
نقاط القوة في إدارة الموارد البشرية -ابتكار نظام توظيف يعتمد على اختبارات انتقاء عالية الجودة تحدد مدى كفاءة المترشح لحيازة منصب في الشركة بناءا على معايير دقيقة الى جانب المؤهلات العلمية. مثل : المرونة والاهتمام بالتطور التكنولوجي والذكاء الاصطناعي، القابلية لتعلم مهارات جديدة, ميل للبحث العلمي, العمل ضمن الفريق, مستوى الذكاء الاجتماعي	نقاط الضعف في الموارد البشرية ندرة في الكفاءات المطابقة للمعايير العالية المشترطة قد يشكل تعقيدا.	الاعتماد الكلي على منصة وسيط غير كافي	تحديد خطة استقطاب الكفاءات تتضمن مراكز التوجه محددة بالتواريخ، وتحضير برنامج تدريبي خاص بالموظفين الجدد.
العتاد توفرعتاد المخبر وآلات الانتاج بمعايير تقنية عالية وبمواصفات أوروبية	العتاد لايوجد بدائل ثانوية في بعض المعدات المخبرية	الاعتماد الكلي على العتاد الموجود يتطلب تكثيف عمليات الصيانة الوقائية	تدعيم فريق الصيانة بأفراد متفرغين للصيانة الوقائية وتكثيف عمليات الفحص الدوري للآلات اللجوء لمخابرخارجية في حالة الحاجة الى بدائل.

المواد الأولية المواد الأولية مستوردة من الخارج وذات جودة عالية كذلك غالبية المواد الداخلة في تركيب المكملات الغذائية متواجدة عند الموزعين في الجزائر والمتعاقدين مع الشركات الأجنبية يشترط فيها تقديم المورد لشهادة GMP، HACCP أو ISO لضمان جودة المنتجات.	المواد الأولية يوجد اثنين من المواد الأولية تخص صنفين من المكملات الغذائية والتي غير متوفرة في الجزائر	اثنين من المنتجات بهما تركيبة مبتكرة من طرف الباحثة لم يتم اعتماد المادتين الداخلة في تركيبتيهما من طرف الشركات المصنعة للأدوية والمكملات الغذائية في الجزائر ولذلك الشركات الممونة لاتستوردها	التواصل مع الشركة الممونة في الجزائر لأجل توفير مواد حسب الطلب
محيط العمل توفر المساحة الكافية حول الآلات مما يسمح بالحفاظ على النظام داخل قاعة الإنتاج شساعة المكاتب.	محيط العمل تزايد نسبة الرطوبة ودرجة الحرارة صيفا المكيفات غير كافية لتحسين الجو العام داخل منطقة الانتاج	بعض الآلات حساسة لدرجات الحرارة التي تفوق 40°	تركيب نظام التهوئة والتكييف المركزي لتغطية مساحة الانتاج كاملة
منهجية العمل توفر وثائق العمليات والإجراءات وكذلك استمارات العمل	منهجية العمل تنسيق نظام المناوبة بين فريقي عمل خلال الشطرين الأول والثاني من السنة	يعتمد المخبر على فريقي عمل يعملان بالتناوب كل ستة أشهر للتخفيف من ضغط العمل ولزيادة الانتاجية والفعالية	وضع خطة للإرتكاز على توثيق تفاصيل فيما يخص التحديثات التي يفترض تناقلها بين الفريقين والتي لاتتضمنها وثائق العمليات والإجراءات

التحديات السياسية			
طبيعة التحديات	**تهديدات**	**فرص**	**ملاحظات**
تحسن في مناخ الاستثمار		x	امكانية تجديد المعدات
رغبة المنتجين في مكانة الجزائر في مجال المبادلات التجارية (BRICS)		x	الاتجاه نحو التصدير
اضطراب الوضعية الأمنية في العالم (الحرب بين روسيا وأوكرانيا,العدوان الإسرائيلي على قطاع غزة، وما نجم عنها من اضطرابات في حركة الملاحة الدولية عبر مضيق عدن وعدم الإستقرار السياسي في بعض البلدان)	x		طول مسار نقل السلع أوتأخر التموين بالمواد الأولية
التحديات الاجتماعية			
طبيعة التحديات	**تهديدات**	**فرص**	**ملاحظات**
منحة البطالة	x		نقص في أعداد الخريجين الراغبين في الوظائف البسيطة لتوفر مدخول
جودة التعليم وضعف التكوين الميداني لخريجي الجامعات	x		تدريب الموظفين الذين اجتازو مرحلة اختبارات الانتقاء
الاقتصادية			
طبيعة التحديات	**تهديدات**	**فرص**	**ملاحظات**
السياسات الحمائية للدولة، و التي خفضت استيراد الكثيرمن المنتجات والمكملات الغذائية.		x	فتح المجال أمام الانتاج المحلي
عدد محدود من الشركات التي تصنع منتجات البروبايوتيك، وغياب تام لمنتجات السنبيوتيك		x	التمكن من فرض السيطرة داخل السوق الجزائرية

التكنلوجية			
طبيعة التحديات	تهديدات	فرص	ملاحظات
التطور السريع في أنظمة الرقمنة		x	
ظهور تكنولوجيا الذكاء الإصطناعي		x	تسهيل العمل
التشريعية			
طبيعة التحديات	**تهديدات**	**فرص**	**ملاحظات**
ظهور متطلبات جديدة فيما يخص سلامة المحيط والنفايات الصناعية		x	امكانية التعاقد مع شركات اعادة تدوير المنتجات

❖ **الفرص:**

في المقابل، يتيح سوق العمل ومحيط النشاط مجموعة من الفرص الواعدة التي يمكن استثمارها لتعزيز النمو وتحقيق ميزة تنافسية مستدامة، وفيما يلي جداول توضح أبرز هذه الفرص التي يمكن للمؤسسة استغلالها في تطوير أدائها وتوسيع نطاقها المستقبلي:

المصلحة التجارية				
الفرص				
طبيعة الفرصة	دراسة الامكانية	التحركات	الوسائل	المكلف
المشاركة في المعارض المحلية والدولية المتخصصة في الصناعات الصيدلانية والمكملات الغذائية كزائر	ممكنة	البحث عن المعارض		المدير العام مسؤول المصلحة التجارية والتسويق
الهيمنة على السوق الجزائرية نتيجة ضعف المنافسة في مجال نشاط المؤسسة	ممكنة		عن طريق طرح منتجات مثبتة الفاعلية وعالية الجودة	مسؤول المصلحة التجارية والتسويق

المخاطر				
طبيعة المخاطر	شدة الخطورة	التحركات اللازمة	المهلة	الوسائل
تزوير المنتج	خطورة شديدة	ملصقات تميز المنتج الأصلي حملات التوعية	حالا	مقدم خدمات خارجي

الادارة والجودة				
الفرص				
طبيعة الفرصة	دراسة الامكانية	التحركات	الوسائل	المكلف
حضور المؤتمرات العلمية تبادل الخبرات	ممكنة	البحث عن الفعاليات والمؤتمرات المتخصصة	المواقع الخاصة	المدير العام
المخاطر				
طبيعة المخاطر	شدة الخطورة	التحركات اللازمة	المهلة	الوسائل
فقد الوثائق الخاصة بالعمل	خطر جدا	الاحتفاظ بنسخ من الملفات عبر google drive واعتماد وحدات تخزين احتياطية	في الحين بالتزامن مع انشاءها	وحدات تخزين اضافية

التموين				
الفرص				
طبيعة الفرصة	دراسة الامكانية	التحركات	الوسائل	المكلف
تجمع عدد كبير من الموردين الخارجيين في الجزائر في معارض المعدات الصيدلانية والمواد الأولية. امكانية الحصول على أسعار أقل مع الحفاظ على الجودة المطلوبة	ممكن	متابعة رزنامة المعارض الدولية	التواصل المباشر مع الموردين	مسؤول التموين ورئيس المشروع
المخاطر				
طبيعة المخاطر	شدة الخطورة	التحركات اللازمة	الوسائل	المكلف
الاعتماد على مورد وحيد	خطر جدا	اقامة قائمة بموردين احتياطيين	التواصل عبر الإيميل	مسؤول مصلحة التموين

12. الكفاءة

بالنظر إلى أن فكرة المشروع تستند إلى أساس علمي مبتكر ومسجل قانونيا، فإن المؤسسة تمتلك مقومات قوية تؤهلها للانطلاق بثبات نحو التنفيذ الناجح، شريطة تعبئة الموارد التقنية، البشرية والمالية المناسبة، وفيما يلي استعراض شامل لعوامل الكفاءة الداعمة لهذا التوجه:

المجال	الوضع الحالي	مستوى الجاهزية
الفكرة العلمية	مبنية على نظرية فزيولوجية عصبية–مناعية مسجّلة لدىONDA ، وتدعمها نتائج بحث مبدئي داخلي وعدد كبير من نتائج الدراسات العلمية المخبرية الحديثة.	جاهزة
تراكيب السنبيوتيك	تم تسجيل برائتي اختراع لمنتجين وظيفيين لدىINAPI ، يخصان فئة التوحد مع تحديد سلالات فعالة وبراءات قيد الاعداد لحالات، الربو، الاكتئاب، القلق العام الفصام، ومتلازمة سيبو...	جاهزة

الخبرات البشرية	لأول ستة أشهر (مدير المشروع، مطور صيدلي، تقني، عون اداري)	جاهزة
الموارد التكنولوجية	تم اختيار مختبر سليم مبدئيا كشريك يمتلك تقنيات تخمير نصف صناعي، وتحاليل ميكروبيولوجية دقيقة وشهادات المطابقة للجودة.	الموافقة المبدئية وصيغة العقد جاهزة
التمويل الأولي	متاح بنسبة 50% ذاتي، وينتظر استكماله من شريك استثماري (تحصلت المؤسسة على عرضين للشراكة، ويتم دراستهما على ألا تزيد نسبة الشريك على 30%)	جاهز للإنطلاق
القدرة التنظيمية	تعتمد المؤسسة هيكلا تنظيميا واضحا قائما على الكفاءات، مع توزيع دقيق للمهام والمسؤوليات بين الموظفين، كما تعتمد على نظام تسيير داخلي متكامل يراعي معايير الجودة والسلامة الصحية المعتمدة في صناعة المكملات الغذائية، بما يضمن فعالية الأداء واستمرارية التطوير.	جاهزة
البنية التحتية الثابتة	وجود مقر إداري بالعاصمة لا يتوفر على وحدة إنتاج داخلية بعد، حيث ستعتمد المؤسسة على شريك تصنيع ثانوي.	المقر موجود، ويحتاج الى تهيئة ومعدات خاصة

الخلاصة: المؤسسة في وضع يسمح **بإطلاق النسخة التجريبية خلال 6 أشهر الى سنة كحد أقصى،** على أن تقتني المؤسسة سلسلة انتاج مصغرة في حال الوصول الى تحقيق الأرباح المتوقعة.

كما ان الكفاءة الفكرية والتنظيمية متوفرة بنسبة 70–80%، الإجراءات القانونية والتجارب العلمية التي تثبت فاعلية المنتجات المبتكرة هي المحدد الأساسي للبدء السريع.

13. التوقعات للميزانية المالية

تعد توقعات الميزانية المالية ركنا محوريا في دراسة الجدوى، اذ تمثل الاطار الكمي الذي يترجم الاهداف والخطط التشغيلية الى مؤشرات مالية قابلة للقياس، وتهدف هذه التقديرات الى استشراف حجم الايرادات والتكاليف المحتملة خلال فترة محددة، بما يتيح تقييم كفاءة استخدام الموارد وتقدير العائد المتوقع على الاستثمار، تمهيدا لعرض الميزانيات التقديرية التي تجسد الصورة المالية المستقبلية للمشروع بدقة وموضوعية.

وفيما يلي توقعات الميزانية المالية لاول سنة تشغيلية:

- ✓ توقعات سيرورة الميزانية للثلاثي الأول:
- ✓ توقعات سيرورة الميزانية للثلاثي الثاني:
- ✓ توقعات سيرورة الميزانية للثلاثي الثالث:
- ✓ توقعات سيرورة الميزانية للثلاثي الرابع:

تبرز قراءة التوقعات المالية للمؤسسة في سنواتها التأسيسية نموذجا أوليا يتمتع بمقومات ربحية واستدامة واعدة، ضمن هيكل مالي تم تصميمه بعناية استنادا إلى افتراضات تشغيلية منطقية وتحليل دقيق للسوق والمخاطر.

تشير البيانات إلى أن الإيرادات المتوقعة في السنة الأولى تقدر بـ540 مليون دينار جزائري، مع تكلفة مبيعات تعادل 83.3% من رقم الأعمال، مما يترك هامش ربح إجمالي بنسبة 16.7%. ورغم محدودية هذا الهامش في سنة الانطلاق، إلا أن تسجيل صافي ربح قدره 54 مليون دج بعد خصم التكاليف التشغيلية وحق.

في السنة الثانية، يتوقع تحسن ملحوظ في الربحية، إذ ينتظر ارتفاع الإيرادات إلى 666 مليون دج، بينما ترتفع التكاليف التشغيلية بمعدل أقل نسبيا، مما ينتج عنه صافي ربح قدره 95.4 مليون دج، ما يمثل نموا بنسبة 76.7% مقارنة بالسنة الأولى، هذا التحسن يترجم اقتصاديات الحجم، ويؤشر إلى بداية استقرار منحنى التعلم التنظيمي وتنامي الكفاءة التشغيلية، كما يظهر أن التكاليف الثابتة توزعت على حجم إنتاج أكبر، ما قلل من متوسط التكلفة للوحدة الواحدة.

أما في السنة الثالثة، فترتفع الإيرادات إلى 741 مليون دج، ليصل صافي الربح إلى 122.4 مليون دج، أي بنسبة نمو تقارب 28% عن السنة السابقة، ورغم أن معدل النمو الربحي يتباطأ نسبيا، إلا أن ذلك طبيعي في ظل دخول المؤسسة مرحلة التوسّع، ويُظهر قدرة على الحفاظ على استقرار مالي في ظل زيادة في النشاط.

من الناحية التحليلية، تدل هذه النتائج المتوقعة أن المشروع يتمتع بدرجة عالية من الجدارة الائتمانية والملاءة المستقبلية، ما يجعله مؤهلا لجذب استثمارات وشراكات تمويلية، كما توضح أن نموذج الأعمال القائم على تصنيع وتوزيع المنتجات المدروسة يستجيب لحاجة سوقية فعلية وقادر على التكيّف مع تحولات السوق.

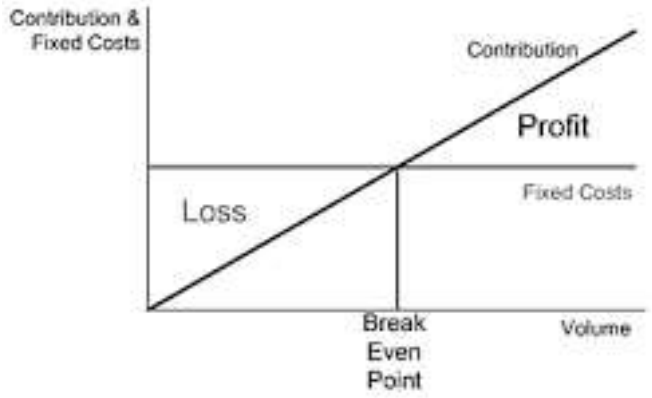
وتوحي الاستدامة الربحية المتوقعة بأن المؤسسة ستتمكن على المدى المتوسط من إعادة استثمار أرباحها لتطوير خطوط إنتاجها وتعزيز قدرتها التنافسية.

وبذلك، فإن هذه التوقعات لا تعبر فقط عن أرقام محاسبية، بل تجسد إستراتيجية مالية استشرافية، تنطلق من تقييم دقيق لمستوى الطلب، وهندسة تكاليف ذكية، وتوظيف تدريجي للموارد المالية والبشرية، بما يضمن تحقيق التوازن بين النمو السريع والانضباط المالي.

❖ **– توقعات التدفقات النقدية – السنة الأولى:**

- **تحليل نقطة التعادل(عتبة المردودية):**

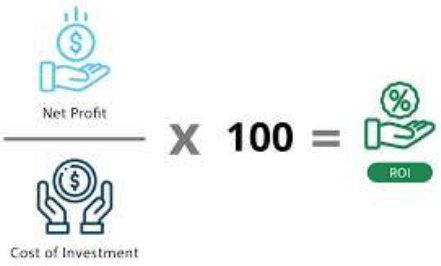
يتوقع أن تصل المؤسسة إلى نقطة التعادل في نهاية **السنة الأولى**، حيث تغطى التكاليف التشغيلية الأساسية من خلال الإيرادات المحققة (بيع حوالي 100,000 وحدة /متوسط سعر الوحدة:1800 دج).



- **تحليل التكلفة/العائد – استمرارية المشروع**

✓ **عائد الاستثمار (ROI) خلال 3 سنوات:**

ويحسب بقسمة صافي الأرباح المحققة خلال السنوات الثلاث، على إجمالي رأس المال المستثمر في بداية المشروع، ضرب 100



ومنه\%ROI=67.95

وهذا يعني أن المشروع خلال 3 سنوات يحقق **عائدا صافيا يعادل 67.95%**من رأس المال المستثمر.

أي أن كل 100 دج مستثمرة تنتج ربحا إضافيا قدره 67.95 دج .

✓ **معدل العائد الداخلي:(IRR)**

$$IRR = \sum_{t-1}^{t} \frac{C_t}{(1+r)^t} - C_o$$

Where:
C_t = *Net Cash Inflow During the Period t*
r = *Discount Rate*
t = *Number of Time Periods*
C_o = *Total Initial Investment Cost*

بناء على التدفقات النقدية المتوقعة، يقدر العائد الداخلي ب20.7%، وهو معدل أعلى من التضخم، مما يعكس ربحية واستدامة المشروع.

14. رأس المال المطلوب وتوزيعه على النفقات

التوقيت	المبلغ
عند التأسيس	40,000,000
السنة الثانية	80,000,000
السنة الثالثة	90,000,000
المجموع	210,000,000

- ✓ الإيرادات أو الأصول المتوقعة للأعمال المقترحة من أجل تأمين التمويل:
- ✓ معدات مخبرية، وحدات تخزين، البرمجيات الخاصة بـAI ، العلامة التجارية المسجلة.
- ✓ عقود توزيع مبدئية مع صيدليات ومراكز مختصة.
- ✓ تدفقات مبيعات مستهدفة سنويا تتجاوز 500 مليون دج.

15. النتائج والتوصيات

المشروع يتمتع ببنية مالية قوية، وديون قليلة، مع عائد جذاب للمستثمرين يتجاوز 22% سنويا، ما يعد مؤشرا ممتازا في سوق ناشئة.

- **قابل للتنفيذ وواعد ماليا** على المدى القصير والمتوسط.
- يملك سوقا مستهدفة ناشئة وواعدة، خاصة لدى الفئات الصحية الخاصة.
- يتمتع بهيكل تمويلي متوازن، وقدرة على التوسع بعد السنة الأولى.

❖ **التوصيات والارشادات:**

- المضي قدما في تنفيذ المشروع مع الاعتماد على مزيج تمويلي مستقر، وتحسين مؤشرات الأداء سنويا، مع مراقبة دقيقة لتكاليف الإنتاج والتحسين المستمر للجودة والابتكار.
- إعداد خطط مالية محكمة ومتعددة السيناريوهات
- اعتماد **بروتوكولات تخطيط مالي واقعية** تشمل توقعات للإيرادات والنفقات والتدفق النقدي، مع مراجعات ربع سنوية(Qubit Capital)

- إعداد نماذج بديلة مالية لتفادي المخاطر (سيناريو متفائل، متحفظ، وأساسي).
- إنشاء ميزانيات تدفق نقدي، مع تخصيص احتياطي يغطي **3–6أشهر** من المصروفات التشغيلية
- استخدام أدوات مراقبة تلقائية وتحديثات دورية للتنبؤ بالنقد المستقبلي(BPlaner)
- تقليل التكاليف عبر إدارة الهدر والتحسين المستمر، وذلك عبر الاستعانة بمصادر خارجية للمهام غير الأساسية، والتفاوض الفعال مع الموردين للحصول على أفضل الأسعار
- استكشاف مصادر تمويل متنوعة: تمويل حكومي، قروض تنموية، تمويل استثماري ضمن بنية رأس المال، والحرص على توظيف رأس المال بطريقة منهجية تغطي مراحل المشروع: من المرحلة التأسيسية إلى التشغيل والتوسع.
- تخصيص 30٪ من الميزانية الأولية للتسويق، لثبوت أن له تأثير عالٍ على اقتحام السوق
- تتبع مؤشرات الأداء المهمة ومراقبتها، مثل تتبع KPI الأساسية CAC – CLTV – MRR – تتبع هامش الربح التشغيلي – نقطة التعادل(FasterCapital) .
- مراقبة قدرة استبقاء العملاء(churn rate) ، لتحسين استراتيجية التسويق وزيادة الأرباح (FasterCapital).
- تنويع الموردين لتفادي المشكلات ,(StartupModelHub) بالإضافة لاستخدام أدوات الذكاء الاصطناعي لرفع دقة التنبؤ بالمخزون
- التزام صارم بمعايير الجودة،(GMP) والعمل على الحصول على شهادات مثل NSF أو USDA Organicعند التوسع، لدعم سمعة المؤسسة أمام الأطباء والصيادلة والمستهلكين.
- استقطاب خبراء ومستشارين اقتصاديين وماليين ثابتين لتعزيز التخطيط والسيطرة المالية (BPlaner)
- استخدام بيانات النشاط اليومي لتحديث التنبؤات وتحسين قرارات التمويل الاستثمارية.

بالأخذ بهذه التوصيات المستندة إلى دراسات علمية موثوقة، يمكن للمشروع تحقيق انطلاقة ناجحة، نمو مستدام، وربحية حقيقية على المدى المتوسط والطويل.

نموذج الأعمال التجاري
BMC

PhD : Wafa djedidi

نموذج الأعمال التجاري (BMC)

مع تزايد الاهتمام العالمي بالصحة والوقاية، أصبحت المكملات الغذائية جزءا لا يتجزأ من أنماط الحياة الصحية الحديثة، اذ يشهد هذا القطاع في العالم، نموا متسارعًا مدفوعا بزيادة الوعي الصحي، والتوجه نحو المنتجات الطبيعية، والحاجة إلى تعزيز الصحة العامة.

ورغم وفرة وتنوع المكملات الغذائية في السوق الجزائرية بقيت الحاجة لمنتجات مخصصة للاضطرابات النفسية والعصبية، وعالية الجودة تنافس المنتجات العالمية حاجة لم تلبى بعد، كما أن الفجوة السوقية في منتجات السنبيوتيك في السوق الجزائرية كبيرة جدا.

وتأتي فكرة انشاء مؤسسة ناشئة متخصصة في إنتاج وتعبئة مكملات السنبيوتيك المبتكرة الموجهة للمصابين باضطراب التوحد، الإعاقة الذهنية الوظيفية، الاكتئاب، متلازمة **SIBO**، الحساسية .... مبادرة ريادية ذات إمكانات نمو عالية، مع التركيز على الجودة والابتكار لتلبية احتياجات السوق المحلي، ومن ثم التوجه نحو التصدير.

ويهدف المخطط إلى تقديم رؤية شاملة ومتكاملة لتأسيس وتشغيل المؤسسة، مع توضيح الخطط المالية، استراتيجيات التسويق، تحليل السوق، وتحديد الفرص والتحديات.

تم إعداد هذا المخطط بناء على دراسات جدوى دقيقة وتحليل عميق لاحتياجات السوق والتوجهات الصحية المعاصرة.

وتسعى المؤسسة من خلال هذا المشروع إلى تحقيق الريادة في قطاع **مكملات السنبيوتيك** في الجزائر، وتوفير منتجات عالية الجودة، دعم البحث والتطوير، وتعزيز الشراكات مع الموردين والعملاء لضمان استدامة النمو والنجاح.

1.الملخص التنفيذي

ويحتوي على ما يلي:

1-1 وصف المؤسسة

- **اسم المؤسسة وشعارها** : Biodime

- **مجال العمل:** المؤسسة متخصصة في إنتاج مكملات السنبيوتيك والسايكوبيوتيك عالية الجودة
- **موقع الشركة** :الجزائر العاصمة.
- **السوق المستهدف:** السوق الجزائرية، ومنها التوسع في الأسواق العربية والدولية .

1-2- رؤية المؤسسة ورسالتها

- **الرؤية** : أن تكون أحد الشركات الرائدة في تقديم مكملات سمبيوتيك مبتكرة لتعزيز صحة الجهاز الهضمي في السوق المحلي، ومنها التوسع في الاسواق الدولية.
- **الرسالة:** تحسين جودة الحياة عبر تقديم منتجات آمنة وفعالة لتحسين صحة الأمعاء ودعم مناعة الجسم، وتوفير حلول مستدامة للتخفيف من الاضطرابات الحيوية والايضية والعصبية من خلال اعادة التوازن لميكروبايوم الامعاء بعد التعرض للمضادات الحيوية وغيرها من الاسباب التي تؤدي الى اضطراب التوازن المعوي، ومنه اضطراب الوظائف العصبية والنفسية.

2.المنتجات أو الخدمات الأساسية

تقدم المؤسسة مجموعة من المنتجات السمبيوتيك، السايكوبيوتيك، والمكملات الغذائية الداعمة للتآزر الحيوي، والتي تتميز بجودة المكونات وفعليتها وتلبيتها للحاجات الصحية الملحة للمواطنين، وتسعى المؤسسة لاستخدام التقنيات الحديثة في التصنيع واستخدام الذكاء الاصطناعي في التطوير.

- **المزايا التنافسية:** الاعتماد على مكونات طبيعية وذات جودة عالية، تراكيب فعالة، وتغطية حاجات السوق.

3.ارتباط المشروع بالبيئة والمجتمع

يعاني نصف مليون طفل جزائري حسب الاحصائيات التي أعلنتها وزارة الصحة في موقعها ATISME ALGERIE من الاصابة باضطراب طيف التوحد، والعدد في تزايد مطرد في جميع انحاء العالم، اذ بلغ قرابة 74 مليون مصاب حول العالم حسب ما أعلنته منظمة الصحة العالمية (2024)، وبسبب استخدام المضادات الحيوية على نطاق واسع في مكافحة العدوى، والتي ثبت أنها تغير الميكروبات المعوية ومخاطرها أكبر على النساء الحوامل وحديثي الولادة، وكذا كبار السن، لتسببها في خسارة سلالات بكتيرية كاملة ذات النشاط الجيني المحوري في الجسم علاوة على مساهمتها في العمليات الايضية.

وهذه الخسارة في تكوين وتنوع النباتات المعوية، تؤثر سلبا على الآداء العقلي والنشاط المعوي والصحة بشكل عام حسب ما اكدته الدراسات العلمية (محور: أمعاء/ دماغ).

ما يجعل من الضروري تعويض هذه الخسارة عن طريق مركبات البروبايوتيك والسنبيوتيك الطبيعية، والتي تكمن أهميتها الاستراتيجية في تقديم حلول طبيعية ومستدامة للاضطرابات التي تنتج عن خسارة سلالات بكتيرية ذات نشاط جيني محوري ومؤثر في الصحة النفسية والعقلية والجسدية للفرد.

اضافة لإمكانية اطلاق حملات توعية ووقاية من التوحد والالزهايمر والفصام والسرطان، تزامنا مع السعي لإيجاد العلاجات المناسبة لكل مرض من خلال ما كشفت عنه الدراسة من تفسيرات جديدة قابلة للتجريب وأدلة قوية تدعمها نتائج دراسات مخبرية عن علاقة الاضطرابات

الحيوية المرصودة في كل مرض من الامراض المذكورة بسلالات محددة من البكتيرية المعوية، ومثل هذه التدخلات العلاجية الطبيعية والآمنة يمكنها أن تدعم الصحة العامة على نطاق واسع اذا ما بنيت على أسس علمية صحيحة.

وبات معروفا في الأوساط العلمية أن الكائنات الحية الدقيقة البشرية "البكتيرية"، تساهم بمعلومات وراثية تزيد بأكثر من 150 ضعف عن تلك الموجودة في الجينوم البشري بأكمله. (Hou at el, 2022)

ما يجعلها ذات اهمية محورية في صحة العقل وعمل الوظائف الحيوية.

4. تقييم السوق وقابلية التوسع

1.4 الفجوة السوقية:

تعاني السوق الجزائرية من نقص كبير في عقاقير البروبايوتيك والسنبيوتيك والسايكوبيوتيك خصوصا بعد منع استيرادها، والموجود في السوق لا يلبي الاحتياجات المتزايدة، تزامنا مع اتشار وزيادة استهلاك المضادات الحيوية وما تشكله من خطر على التوازن الطبيعي للبكتيرية المفيدة في الامعاء والقولون، ولكون الابحاث أكدت ان ما نأخذه من جينات من البكتيرية يفوق 150 ضعف ما نأخذه من حمضنا النووي، ما يعني ان الحفاظ على التوازن البكتيري في الامعاء ودعمه هو السبيل لتحقيق الصحة النفسية والعصبية والجسدية..

وكمثال على ذلك تشير الدراسات بان تناول قرصين من المضاد الحيوي في السنة يرفع من احتمالية الاصابة بالاكتئاب الى 60%. (Lurie et al, 2015) Pouranayatihosseinabad, 2023)

وهذه النتيجة منطقية لكون 10% فقط من السيروتونين ينتج داخل الدماغ، فيما يصنع 90 %منه داخل خلايا الغدد الصماء المعوية (Enteroendocrine cells) واتمام عملية تصنيعه تحتاج الى مجموعة من الأنزيمات البكتيرية، والقضاء على السلالات البكتيرية المساهمة في عملية تصنيع السيروتونين يؤدي الى تعطيل تصنيعه، مما يسبب الاكتئاب.

وما تقوم به مضادات الاكتئاب المنتشرة في الاسواق هو إعادة تدوير ال10 %من السروتونين المنتج في الدماغ، والاكثر جدوى واستدامة هو تطوير منتجات سمبيوتيك تدعم اعادة السلالات المشاركة في عملية صناعة السيروتونين الى الامعاء، ما يحقق للمرضى حلولا علاجية أكثر فاعلية وأمنا واستدامة ودون أي آثار جانبية.

2.4 تحليل السوق

- **السوق المستهدف** : ستستهدف المؤسسة على المدى القريب : المصابون باضطراب طيف التوحد(مع/دون اعاقة ذهنية وظيفية)، المصابون بالاكتئاب، الفصام، متلازمة سيبو، والحساسية الموسمية، اما على المدى المتوسط تنوي المؤسسة استهداف شريحة : كبار السن، المصابون بالربو وضيق التنفس، الاطفال ضحايا الأعراض الجانبية للمضادات الحيوية، المصابون بالألزهايمر، القلق العام، اضطراب وظائف الكبد، والذين يهتمون بتعزيز مناعتهم وصحتهم العامة، سيجدون لدى مؤسستنا علاجات طبيعية للحد من الالتهابات وتقوية جهاز المناعة.
- **المنتجات المتواجدة في السوق الجزائرية** : دراسة وتحليل المنتجات المنافسة في السوق الجزائرية
- **منتجات البروبايوتيك والسنبيوتيك في الجزائر:** تحوي السوق الجزائرية على عدد محدود جدا من المنتجات البروبايوتيك، لا يتناسب والطلب المتزايد عليها، خصوصا مع الانتشار الكبير لاستهلاك المضادات الحيوية وما يترتب عنها من خسارة للتوازن البكتيري الحيوي في الأمعاء، وهي :

❖ **Ultrabiotique Infantile Flore Intestinal**

الشركة المنتجة: Vitavea Santé

سعر البيع: حوالي 1000 دج لـ 30 كبسولة

المكونات: يحتوي على مزيج من بكتيريا Lactobacillus و.Bifidobacterium

الفوائد: يدعم صحة الجهاز الهضمي ويعزز التوازن الطبيعي للميكروبيوم المعويو الصحة المناعية.

طريقة الاستخدام: كبسولة واحدة يومياً، يفضل أثناء الوجبة.

❖ **PROBIOTIC EVEXIA GLES B/10 و B/30 – EVEXIA PHARMA**

- **B/30 – EVEXIA PHARMA**

- **الشركة المنتجة:** Evexia Pharma
- **السعر:** حوالي 2000 دج
- **المكونات:** يحتوي على Lactobacillus و.Bifidobacterium **(**نفس السلالات في المنتج السابق، والتي تباع بنصف السعر/ 30 كبسولة، وبجودة أقل وتغليف غير جذاب، ما يعني عدم قدرة هذا المنتج على المنافسة**)**
- **الفوائد:** يدعم الجهاز الهضمي وصحة المناعة.
- **طريقة الاستخدام:** حسب توصيات الشركة المصنعة كبسولة واحدة يومياً.

تقدم مؤسسة Evexia Pharma منتجين، يحتوي كلاهما على مزيج مشابه من البروبيوتيك الذي يتضمن سلالات مختلفة من البكتيريا النافعة وعلى رأسها Lactobacillus و .Bifidobacterium يمكن أن تكون النسب أو التركيزات مختلفة قليلاً بين المنتجات لتناسب مدة الاستخدام المحددة.

ويكمن الإختلاف بين المنتجين في الاستخدام العملي، اذ ان:

- **PROBIOTIC EVEXIA GLES B/10** مناسب للاستخدام القصير، لتقديم دعم سريع ومؤقت للجهاز الهضمي وهو اقل سعرا لاحتوائه على 10 كبسولات فقط.
- **PROBIOTIC EVEXIA GLES B/30** مناسب للاستخدام الطويل، لضمان استمرارية الفوائد الصحية وتحقيق نتائج ملموسة ومستدامة على المدى البعيد، حيث يوصف للأشخاص الذين يعانون من مشاكل هضمية مزمنة أو يحتاجون إلى دعم مستمر للمناعة والصحة الهضمية.

ملاحظة: حسب شهادة الصيادلة فإن المنتجين السابقين لشركة **EVEXIA PHARMA**

غير مطلوبين، وغير قادر على المنافسة بسبب نقص جودة التعليب مع ارتفاع السعر وعدم فاعلية الخطة التسويقية.

❖ **Vitavea Santé Ultrabiotique Flore Intestinale**

- **الشركة المنتجة** :Vitavea Santé
- **السعر:** حوالي 799 دج لـ 30 كبسولة
- **المكونات:** يحتوي على مزيج من بكتيريا Lactobacillus و.Bifidobacterium
- **الفوائد:** يدعم صحة الجهاز الهضمي ويعزز التوازن الطبيعي للميكروبيوم المعوي.
- **طريقة الاستخدام:** كبسولة واحدة يوميا، يفضل أثناء الوجبة.

❖ **Ultrabiotique Fibres**

- **الشركة المنتجة :** Vitavea Santé
- **السعر:** 1655 دج
- **المكونات:** يحتوي على مزيج من الألياف والبكتيريا المفيدة.
- **الفوائد:** يدعم صحة الجهاز الهضمي ويحسن حركة الأمعاء.

❖ **Ultrabiotique Instant**

- **الشركة المنتجة:** Vitavea Santé
- **السعر:** حوالي1177 دينار جزائري
- **المكونات:** مزيج من خمس سلالات من البروبيوتيك

Lactobacillus paracasei
Bifidobacterium breve
Lactobacillus lactis
Lactobacillus rhamnosus

❖ **Lactobacillus helveticus**

مستخلص التوت البري (234 ملغ)

- **الفوائد:** تعزيز التوازن الطبيعي للميكروبيوم المعوي إبطاء حركة الأمعاء السريعة - دعم صحة الجهاز الهضمي.
- **طريقة الاستخدام:** كبسولتان يوميا، يُفضل أثناء وجبة الطعام، ويمكن خلط محتوى الكبسولة مع الطعام.
- **الهدف العلاجي:** هذا المنتج مصمم لتوفير راحة سريعة للأشخاص الذين يعانون من مشاكل هضمية مثل الإسهال والانتفاخ، ويعزز من التوازن البكتيري الطبيعي في الأمعاء بفضل الجرعة العالية من البروبيوتيك والمستخلص النباتي الداعم.

3.4 دراسة احتياجات السوق الجزائرية

❖ **الحاجة لمكملات السنبيوتيك والسايكوبيوتيك وتنوع اكبر في منتجات البروبايويتيك:**

تشهد سوق السنبيوتيك حالة ندرة كبيرة، وهي المنتجات التي تجمع بين البروبايوتيك والبريبايوتيك لزيادة فعالية المنتجات وتحسين صحة الأمعاء بشكل أكبر، كما تغيب منتجات السايكوبيوتيك التي تدعم الصحة النفسية والعصبية.

وبخصوص البروبايوتيك فالسوق في حاجة للكثير من منتجات البروبايوتيك حسب معياري التنوع والتخصص، حيث تظهر بيانات دراسة السوق عدم اكتفاء ونقص في التنوع، كما تشهد السوق ندرة كبيرة في المنتجات البروبايوتيك والسنبيوتيك التي تستهدف مشاكل صحية محددة.

وعلى المستوى المحلي وحسب موزعي الأدوية بالجملة فإن عقارات السنبيوتيك مفقودة في صيدليات ولاية الوادي، ونادرة جدا في صيدليات ولاية العاصمة وهذه الندرة تمس حسبهم جل ولايات الوطن.

نقص في المنتجات عالية الجودة: هناك طلب متزايد على المكملات الغذائية البروبايوتيك والسنبيوتيك ذات الجودة العالية.

نقص العرض وزيادة في الطلب: تزايد الطلب نتيجة الوعي المتزايد بأهمية منتجات البروبايوتيك لصحة الجهاز الهضمي وجهاز المناعة وصحة القلب والدماغ يقابله سياسة الدولة الموجهة نحو تقييد الاستيراد وتشجيع الاستثمار والانتاج المحلي والابتكار، لإنعاش الاقتصاد الوطني ومواكبة التطور.

❖ **الحاجة إلى منتجات سنبيوتيك متخصصة**

التي تعتبر ضرورية لتعزيز الفعالية العلاجية وثقة العملاء وتحقيق فوائد صحية ملموسة، ما ينعكس ايجابا على الحصة السوقية للمؤسسة .

اذ تختلف متطلبات البروبيوتيك حتى مع نفس الاضطراب، فالتركيبة المثلى لتخفيف أعراض التوحد المصحوب بإمساك مزمن وتخلف ذهني وظيفي، ليست نفسها المقدم لفئة المصابين بالتوحد مع حركة أمعاء طبيعية.

فتقديم منتجات بروبيوتيك مخصصة حسب الاعراض المصاحبة يضمن تلبية الاحتياجات الصحية الدقيقة لكل فئة من المرضى.

كونه يحتوي على سلالات بكتيرية محددة تظهر فعالية مثبتة علمياً في علاج اضطراب معين، ما يعزز من استجابة الجسم للعلاج ويقلل من الأعراض بشكل أكثر فعالية.

كما يؤدي الى تقليل الآثار الجانبية وحدوث تفاعلات غير مرغوب فيها، مما يجعل العلاج أكثر أمانا.

4.4 الأهمية التجارية

تطوير منتجات سنبيوتيك وسايكوبيوتيك تقدم حلولا مبتكرة وفعالة لإضطرابات عصبية مجهدة ومكلفة للأولياء مثل اضطراب طيف التوحد بنوعيه : مع إعاقة ذهنية وظيفية وحركة أمعاء مضطربة أو دون اعاقة.

كما يمكن تقديم منتجات سايكوبيوتيك لدعم عملية انتاج السيروتونين في الغدد الصماء المعوية ما يؤدي الى حل فعال لحالات الاكتئاب، وتخفيف أعراض الفصام، ويمكن للمؤسسة تقديم منتجات طبيعية لدعم صحة الكبد والتخفيف من أعراض الألزهايمر.

مع العلم أن هناك منتجات بروبيوتيك في الأسواق العالمية مصممة خصيصا لدعم الصحة العقلية وتخفيف أعراض الاكتئاب والقلق، وغالبا ما يشار إلى هذه المنتجات باسم "المضادات الحيوية النفسية"، ومن أبرزها : Mood Probiotic by InnovixLabs

المكون من مزيج من بكتيريا Lactobacillus helveticus R0052 و Bifidobacterium longum R0175

والذي تمت دراسته سريريا، والتأكد من فاعليته في تقليل أعراض التوتر والقلق والاكتئاب، اذ تعرف هذه السلالات بقدرتها على خفض مستويات الكورتيزول وتحسين الحالة المزاجية.

ويبلغ سعره حوالي 30 دولارا للعبوة / 30 قرصا

كما تقدم شركة PrecisionBiotics المكمل الغذائي Zenflore

الذي يتكون من سلالة Bifidobacterium longum 1714

التي ثبت انها تدعم الأداء العقلي، وتقلل من التعب، وتساعد في إدارة التوتر، كما أظهرت التجارب السريرية أن هذه السلالة تعدل الاستجابة للضغط وتعزز الوظائف الإدراكية.

السعر: حوالي 50 دولارًا / 30 قرصا.

وتقدم شركة Nutrigenomics منتج ProbioStress

المكون من مزيج من بكتيريا Lactobacillus rhamnosus GG و Bifidobacterium bifidum الذي يعمل على تقليل التوتر وتحسين جودة النوم وتعزيز الصحة العقلية بشكل عام.

سعره حوالي 40 دولارًا لإمدادات شهر.

أما شركة BrainMD فتعرض منتج سمبيوتيك بإسم ProbioBrain

ويتكون اساسا من السلالتين Lactobacillus helveticus و Bifidobacterium longum، بالإضافة الى فيتامينات ومعادن داعمة، ويهدف هذا المنتج إلى تقليل القلق والاكتئاب، ويدعم صحة الدماغ من خلال تعزيز ميكروبيوم الأمعاء المتوازن.

ويبلغ سعره حوالي 45 دولارا /30 قرص

وتغطي هذه المنتجات حاجة السوق العالمية، فيما تبقى السوق الجزائرية تعاني من ندرتها رغم اهمية منتجات السنبيوتيك الصحية البالغة.

ويمكن لمؤسستنا الناشئة زيادة حصتها في السوق بشكل كبير من خلال تلبية الاحتياجات الصحية المتنوعة والاستفادة من المنافسة المنخفضة لاستهداف قطاع واسع من المستهلكين، ومن خلال تطوير المنتجات التي تلبي المتطلبات الصحية الملحة للمواطنين، يمكننا تحسين نوعية الحياة والإنتاجية الفردية، ولا يؤدي هذا النهج الاستراتيجي إلى تعزيز الحصة السوقية والمبيعات فحسب، بل يخلق أيضا المزيد من فرص العمل ويحسن مستويات الدخل ويعزز القدرة الشرائية ويساهم في نمو الاقتصاد الوطني.

كما ان سعي المؤسسة الى تقديم منتجات متخصصة، يعزز ثقة المستهلكين في العلامة التجارية ويبني ولاء طويل الأمد، حيث يشعر العملاء بأن احتياجاتهم الصحية الفردية تحظى باهتمام المطورين ويتم تلبيتها.

وحسب دراسة السوق والبيانات المتاحة، يمكن تلخيص الحاجات الصحية الملحة في الجزائر التي لم تغط بعد بمنتجات البروبيوتيك والسمبيوتيك على النحو التالي:

- **اضطراب طيف التوحد**

خلافا للاسواق العالمية، لم يتم لحد الساعة تقديم منتجات تستهدف هذه الفئة من المجتمع رغم الدراسات البيولوجية التجريبية وبيانات الكيمياء الحيوية التي تثبت علاقة هذا الاضطراب بميكروبايوم الأمعاء.

كما أن المنتجات الموجهة لفئة المصابين بالتوحد في الأسواق العالمية لم تقدم النتائج المرجوة منها، أمام استمرار غموض الاضطراب وعدم فهم آلياته المرضية وأسبابه الحقيقية.

وهذه الفجوة السوقية ستكون الانطلاقة الفعلية لمؤسستنا التي تقدم منتجين موجهين لحل مشاكل الاضطرابات الحيوية والأيضية والعصبية والسلوكية التي تعكس جوهر الاضطراب بتقديم حلول مبتكرة وتستهدف محورا جديدا، وتقدم فهما ثوريا لمسببات الأمراض وآلية حدوثها.

❖ **الاكتئاب واضطراب الفصام:**

تسعى المؤسسة لتغطية حاجة السوق لمنتجات السنبيوتيك الداعمة للصحة العقلية والمخففة لأعراض الاكتئاب المنتشر بشكل واسع بين المواطنين، رغم وجودها في الاسواق العالمية، كما تطور المؤسسة منتجا مبتكرا لعلاج اعراض اضطراب الفصام.

❖ **متلازمة سيبو SIBO :**

طورت المؤسسة مركبا مبتكرا لعلاج النمو غير طبيعي للبكتيريا في الأمعاء الدقيقة، واعادة التوازن الحيوي للأمعاء، ما يعيد للعميل توازنه النفسي والانفعالي ويخلصه من الاعراض المعوية والعصبية المنهكة لمتلازمة سيبو المنتشرة على نطاق واسع.

❖ **أمراض المناعة الذاتية والحساسية :**

لم تغط الحاجة لمنتجات مكافحة الحساسية، والمساعدة في إدارة اضطرابات المناعة الذاتية المنتشرة بشكل جد واسع بين جميع فئات المجتمع.

❖ **دعم الهضم وصحة الجهاز المناعي:**

الحاجة لمكملات بروبيوتيك مخصصة لدعم صحة الجهاز المناعي، وخصوصا عند كبار السن لتحسين صحتهم الهضمية والمناعية، وهذه الحاجة لم تُغطَّ بعد في السوق الوطنية، رغم ثبوت مساهمة العديد من سلالات البكتيريا بروبيوتيك في تعزيز جهاز المناعة البشري، ومن أبرز Lactobacillus rhamnosus GG وBifidobacterium Lactis HN019 وLactobacillus plantarum 299v

توثيق Lactobacillus rhamnosus GG جيدا كسلالة داعمة للصحة لخصائصه المعززة للمناعة، وقد أظهرت الدراسات أن هذه السلالة تعزز نشاط الخلايا القاتلة الطبيعية(NK)، والتي تلعب دورا حاسما في دفاع الجسم ضد الفيروسات والأورام (Gill et al, 2001)، كما تعدل إنتاج السيتوكين، ما يساعد في تنظيم الاستجابات المناعية. (Dong et al, 2010)

كما ثبت أن سلالة Bifidobacteriumlactis HN019 تعزز بشكل كبير المناعة الخلوية لدى كبار السن، وأشارت الدراسات إلى أن استهلاك هذا البروبيوتيك يزيد من نشاط خلايا

البلاعم المناعية والخلايا القاتلة الطبيعية، وترفع من نسبة الخلايا التائية المساعدة، والتي تعتبر حيوية لتنسيق الاستجابة المناعية. (Arunachalam et al, 2000)، أما السلالة البكتيرية Lactobacillus plantarum 299v فتشير الأبحاث إلى أنها تعزز وظيفة حاجز الأمعاء وتزيد من إنتاج الأجسام المضادةIgA ، والتي تعتبر ضرورية لمناعة الغشاء المخاطي. (Adlerberth et al,2009)

وتشير هذه الدراسات إلى أن دمج سلالات البروبيوتيك المحددة في النظام الغذائي يعزز بشكل كبير جهاز المناعة، مما يوفر حماية معززة ضد مسببات الأمراض المختلفة.

5.4 آفاق التوسع في السوق

يبقى السوق الجزائري بحاجة لمزيد من المنتجات الحيوية والمهمة للصحة العامة، ولتخفيف الاعباء المالية على الأسر، وتخفيف الآثار الجانبية للاستخدام المفرط للمضادات الحيوية وما ينجم عنه من اضطرابات وظيفية ومناعية خطيرة، ومنها:

- **الربو والحساسية التنفسية**

يوجد ندرة كبيرة في المنتجات البروبايوتيك وغياب تام لمنتجات السنبيوتيك المتخصصة التي تدعم صحة الجهاز التنفسي وتساعد في التحكم بأعراض الربو والحساسية المنتشرة بشكل كبير في الجزائر وبالأخص في الولايات الجنوبية.

ولا يخفى على الباحثين ما توصلت اليه الدراسات العلمية التي أكدت وجود علاقة قوية بين تناول المضادات الحيوية المخصصة لعلاج النزلات الصدرية وبين الاصابة بضيق التنفس ومرض الربو لدى الاطفال، اذ اسفرت الابحاث العلمية المتقدمة الى إعادة تقييم وإعادة كتابة مبادئ علم الأحياء المجهرية التنفسية، بعد اكتشاف العلماء أن الرئة ليست مكانا معقما من البكتيريا كما كان يعتقد، وأن البكتيرية الرئوية تنشط جينيا لأنتاج الأنزيميات التي تعمل على توسيع القصبات الهوائية ومنع ضيق التنفس.

ووجدت أكثر من 30 دراسة منشورة تستخدم التقنيات الجزيئية الحديثة لتحديد البكتيريا دليلاً على وجود البكتيريا النافعة في الشعب الهوائية السفلية.

وبدأ العلماء منذ سنوات قليلة في فهم مساهمة البكتيرية والفيروسات والعاثيات والفطريات في ميكروبيوم الرئة، ومعه التأكيد على ضرورة اعادة النظر في استعمال بعض المضادات الحيوية التي تصرف للمصابين بالالتهابات الرئوية البكتيرية خصوصا للأطفال، لأنها تتسبب في القضاء على البكتيريا المفيدة المكتشفة مؤخرا، وهي في حالة ضعف وقلة عدد بسبب حداثة السن، ما يترتب عنه خسارة نشاطها الجيني والتسبب في إصابة الطفل بضيق التنفس والربو المزمن.

حيث أشارت دراسة مسحية شملت أكثر من 50 ألف حالة مسجلة بين 1999 الى 2018، الى أن ثلاثة أنواع من المضادات الحيوية كانت مرتبطة بشكل كبير بالربو في مجموعات فرعية مختلفة من السكان، وأكدت الدراسة على ضرورة بدء جهود تنظيم استخدام المضادات الحيوية بشكل أكثر صرامة.

وهذه الانواع الثلاثة هي: مشتقات البنيسيلين، الماكروليدات Les macrolides والكينولون

وتشمل الماكروليدات: الأزيثروميسين (والتي عادتا توصف في حال الحساسية للبنيسلين، مثل: الكلاريثروميسين، ديريثرومايسين، إريثرومايسين، جوساميسين، ميديكاميسين، روكسيثروميسين، سبيراميسين وتيليثروميسين)

(Toivonen et al, 2021) (Dickson & Huffnagle, 2015) (Simioni et al, 2016)

ووجدت دراسة (Li et al, 2023) علاقة بين التعرض للمضادات الحيوية والربو لدى البالغين ايضا في الولايات المتحدة الامريكية.

كما توصلت دراسة حديثة الى وجود علاقة بين استخدام عدة أنواع من المضادات الحيوية في الطفولة وتطور الأمراض التحسسية (Zven et al, 2020).

ما يجعل من المنتجات التي نسعى لابتكارها رفقة المطور الصيدلاني من البروبايوتيك الطبيعي وغير الممرض الذي رصد في الرئة السليمة هو الخيار الامثل لحل مشاكل الربو وضيق التنفس والحساسية المنتشرة على نطاق واسع في البلاد.

❖ **مشاكل الجهاز الهضمي لدى الأطفال**

هناك حاجة لمكملات سنبيوتيك مخصصة للأطفال، لدعم نموهم وصحتهم العقلية والهضمية بفعالية، على سبيل المثال لا الحصل تم تأكيد العلاقة بين اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه وتغيرات ميكروبيوم الأمعاء من خلال العديد من الدراسات التي تشير إلى أن الاضطرابات في تكوين بكتيريا الأمعاء أدى الى ظهور أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه، وتم ربط غياب أو انخفاض مستويات البكتيريا المفيدة مثل: Bifidobacterium و Lactobacillus بالاضطراب.

وتشير نتائج الدراسات إلى أن تعديل ميكروبيوم الأمعاء يجب أن يكون استراتيجية علاجية لإدارة اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه.

(Prehn-Kristensen et al, 2018), (Savignac et al, 2014), (Hsiao et al, 2013) (Kang et al, 2017), (Aarts et al, 2017), (Li et al, 2019)

❖ **داء السكري وأمراض القلب**

الحاجة لمنتجات بروبيوتيك تدعم إدارة الأمراض المزمنة مثل داء السكري وأمراض القلب لا تزال غير متوفرة في السوق.

❖ **منتج لدعم هضم اللاكتوز**

هناك حاجة لمكملات متخصصة للأشخاص الذين يعانون من حساسية اللاكتوز.

ومن أجل النجاح في مشروع تصنيع مكملات السنبيوتيك والسايكوبيوتيك يجب التركيز على تطوير منتجات تغطي هذه الاحتياجات الصحية الملحة، وذلك من خلال:

- ✓ **الاستفادة من الخبرات الأجنبية:** مع العمل على تطويرها وزيادة فاعليتها.
- ✓ **الأبحاث والابتكار:** الاستثمار في الأبحاث وابتكار تركيبات بروبيوتيك جديدة تستهدف الاضطرابات والفئات المختلفة.
- ✓ **التوعية والتسويق:** توعية المستهلكين بفوائد هذه المنتجات من خلال حملات تحسيسية وتسويقية فعالة.

- ✓ **الجودة والفاعلية:** تقديم منتجات ذات جودة عالية وتركيبة مثبتة الفاعلية والتاثير الايجابي الآمن دون أعراض جانبية مما يعزز من فعالية التدخلات الصحية ويحسن من جودة الحياة لجميع المواطنين.
- ✓ **تصميم منتجات للأطفال:**لأهمية البيئة المعوية الصحية على سلامة قدراتهم العقلية وقوة مناعتهم، ما ينعكس ايجابا على صحتهم العامة .
- ✓ **الشراكات:** التعاون مع الجهات الصحية وانشاء مخبر بحث متطور داخل المؤسسة، لإبتكار حلول فعالة ومتكاملة تستجيب لهذه الاحتياجات.

6.4 الفرص الاستثمارية في السوق المحلية والدولية واستراتيجيات المنافسة

تتطلب المنافسة في السوق الجزائرية تغطية الثغرة السوقية بدأ بتطوير المكملات السنبيوتيك المتوفرة في الأسواق العالمية والتي يمنع استيرادها بما يتماشى مع الإكتشافات العلمية الحديثة لسنة 2025، تزامنا مع إبتكار منتجات سنبيوتيك متخصصة تستهدف المشاكل الصحية التي يعاني منها الفرد الجزائري، على ضوء ما اكدته آخر الدراسات العلمية وأوضحت آلياته النظرية الناشئة المقدمة في هذه الدراسة، والتي تعتبر نقطة قوة يمكن استغلالها في تحقيق اختراقات كبيرة في علاج الامراض بعد التوصل لفهم متكامل ومدعوم بأدلة علمية قوية تدعم صحة التفسير الجديد لآلياتها الفزيولوجية المرضية.

كما يمكن من خلالها تحقيق التطور والمنافسة على حصة في الأسواق الاقليمية والدولية من خلال استخدام استراتيجيات مبتكرة قائمة الأبحاث العلمية والدراسات البينية واعادة تفسير وربط نتائج الأبحاث المخبرية من خلال هذه النظرية.

باستخدام هذه الاستراتيجيات المتكاملة، يمكن لمؤسستنا دخول السوق المحلية للسنبيوتيك والمكملات الغذائية التكاملية بقوة وتحقيق نجاح مستدام على المدى الطويل، من خلال الالتزام بأعلى معايير الجودة وتقديم منتجات سنبيوتيك متميزة بسعر مناسب للسوق المحلية، والذي حددنا حده الأدنى بحوالي 1800 دينار جزائري بناء على نتائج دراسة السوق، وهذا الحد مرن وقابل للتغيير، بما يمكننا من تحقيق ميزة تنافسية في التكلفة مع ضمان جودة فائقة تتفوق على المنافسين.

كما أن سعي المؤسسة لتبني أحدث التقنيات من أدوات الذكاء الاصطناعي يحقق لها أفضلية تنافسية لفاعليتها المثبتة في تحسين العمليات الإنتاجية، وتعزيز كفاءة التشغيل، وتطوير منتجات مبتكرة، والرفع من مستوى الجودة، ومن هذه التقنيات التي تسعى المؤسسة لإستغلالها :

- **Sight Machine** وهي منصة لتحليل البيانات الصناعية تساعد في تحسين الجودة والكفاءة من خلال مراقبة البيانات في الوقت الحقيقي.

كما سنستخدم بإذن الله التطبيقات المتخصصة في اكتشاف وتطوير التراكيب العلاجية وأهمها:

- **Watson for Drug Discovery** منصة تساعد في اكتشاف العقاقير الجديدة وتحليل البيانات البيولوجية والكيميائية.
- **Aptuit** توفر حلول الذكاء الاصطناعي لتحليل البيانات وتحسين عمليات البحث والتطوير في مجال الصناعات الصيدلانية وخصوصا المكملات الغذائية.

وباستخدام هذه الأدوات والبرامج، يمكن للمؤسسة ضمان الكفاءة الإنتاجية وجودة المنتجات، واكتساب رؤى قيمة من البيانات تدعم اتخاذ القرار الصحيح.

كما أن هذه المبادرات التقنية لن تعزز فقط من جودة المنتجات وفرص الاستحواذ على نسبة معتبرة من سوق المكملات الغذائية، بل ستساهم أيضا في تحسين الصحة العامة بشكل فعال وتقليل العبء المرضي في الجزائر، وفتح أفاق جديدة للنمو والابتكار في قطاع المكملات الغذائية، مما يعزز مكانتنا كمؤسسة مؤثرة في هذا المجال.

❖ **ولتحقيق النمو المطلوب سترتكز المؤسسة على:**

- **البحث والتطوير** :الاستثمار في الأبحاث العلمية لتطوير تركيبات جديدة والتحسين الدوري للمنتجات المقدمة بما يلبي الاحتياجات الصحية الملحة للسوق.
- **الابتكار التكنولوجي** :استخدام التقنيات الحديثة مثل الذكاء الاصطناعي لتحليل البيانات وتحسين العمليات الإنتاجية، مما يسهم في تقديم منتجات أكثر فعالية وجودة.

- **الجودة والالتزام** :الالتزام بأعلى معايير الجودة في جميع مراحل الإنتاج، من المواد الخام إلى المنتج النهائي، لضمان تلبية توقعات المستهلكين وتحقيق رضاهم الكامل.

7.4 الأهداف الاستراتيجية

- **تحسين الصحة العامة** :المساهمة في تحسين الصحة العامة في الجزائر من خلال توفير مكملات غذائية عالية الجودة وفعالة.
- **تقليل التكاليف** :تبني استراتيجيات فعالة لتقليل التكاليف التشغيلية والإنتاجية، ومنع الهدر مما يتيح تقديم منتجات بأسعار تنافسية.
- **الابتكار المستدام** :التركيز على الابتكار المستدام لتقديم منتجات جديدة تلبي احتياجات السوق المتغيرة باستمرار وذلك بتخصيص 30% من رقم الاعمال كنفقات على البحث والتطوير.
- تشكيل فريق متعدد التخصصات ذو كفائة وتدريب عالي المستوى.

وهذه الخطة بإذن الله ستمكن مؤسستنا من تحقيق التميز والاستدامة في سوق المكملات الغذائية، مما يعزز من قدرتها على المنافسة والنمو في هذا القطاع الواعد.

8.4 الاستراتيجيات التسوسقية

حددت الاستراتيجيات التسويقية المناسبة لمنتجات السنبيوتيك والمكملات الغذائية التكاملية عموما فيما يلي :

- **التسويق المباشر للأطباء أو ما يعرف بالتسويق الطبي (Direct-to-Physician Marketing)**

يهدف إلى تعريف الأطباء بمنتجاتنا الجديدة وفوائدها واستخداماتها، مما يشجعهم على وصف هذه المنتجات لمرضاهم، وتشمل هذه الاستراتيجية تقديم معلومات علمية وبيانات داعمة حول فعالية وسلامة المنتجات، وتتضمن تنظيم أحداث جانبية كعشاء وهدايا للضيوف.

❖ **التسويق الرقمي**

- **وسائل التواصل الاجتماعي :**

وتعتبر من بين اكثر الوسائل انتشارا وتاثيرا، ومن اهم الوسائل المتاحة للتسويق عبر مواقع التواصل الاجتماعي نذكر:

- **الاعلانات المدفوعة** : يمكن استخدام فيسبوك والإنستغرام لإطلاق حملات إعلانية مدفوعة تستهدف الفئات المختلفة.
- **المحتوى التعليمي** :نشر مقالات وفيديوهات توعوية حول فوائد السنبيوتيك على الصحة العامة وتقديم منتجات المؤسسة وبيان فاعليتها من خلال الشهادات الحية للمتطوعين.

- **تحسين محركات البحث (SEO)**

- وهي استراتيجية تسويقية فعالة وقليلة التكلفة تهدف إلى زيادة ظهور الموقع الالكتروني والصفحات الرسمية في نتائج محركات البحث مثل جوجل، بينج، وسفاري.
- ويعد تحسين محركات البحث أحد أهم العناصر في التسويق الرقمي لأنه يساعد على زيادة حركة المرور العضوية (غير المدفوعة) إلى الموقع الإلكتروني من خلال تحسين ترتيب الموقع في النتائج ويتم ذلك عن طريق اتباع الخطة التالية:

✓ **تحليل الكلمات الرئيسية** :دراسة وتحديد الكلمات والعبارات التي يبحث عنها المستخدمون والتي تتعلق بنشاط المؤسسة التجاري(يمكن استخدام أدوات مثل Keyword Planner Google لتحديد الكلمات الرئيسية الأكثر فعالية).

✓ **تحسين المحتوى :**إنشاء محتوى عالي الجودة وملائم للمستخدمين مع دمج الكلمات الرئيسية بشكل طبيعي، يشمل ذلك تحسين المقالات، المدونات، الصفحات، وأوصاف الميتا لتكون متوافقة مع محركات البحث.

✓ **البنية الفنية للموقع** :التأكد من أن الموقع يحتوي على بنية تقنية جيدة وسهلة القراءة لمحركات البحث، ويشمل ذلك تحسين سرعة تحميل الصفحات، تحسين تصميم الموقع ليكون متوافقا مع الهواتف المحمولة، وضمان وجود خريطة موقعXML .

✓ **الروابط الداخلية والخارجية** :بناء روابط داخلية بين صفحات الموقع لتعزيز التنقل وسهولة الوصول إلى المحتوى اضافة الى الحصول على روابط خارجية (Backlink)

من مواقع موثوقة يزيد من مصداقية الموقع لدى محركات البحث، وتعد الروابط الخلفية جزءًا مهمًا من استراتيجيات تحسين محركات البحث.

- ✓ **تجربة المستخدم :**تحسين تجربة المستخدم من خلال واجهة سهلة الاستخدام، محتوى جذاب، وتفاعل سلس، مما يقلل من معدل الارتداد ويزيد من وقت بقاء الزائرين على الموقع.
- ✓ **التحليل والقياس** :استخدام أدوات تحليل مثل Google Analytics لتتبع أداء الموقع وتحليل بيانات الزوار، مما يساعد على تحديد نقاط القوة والضعف وتطوير الاستراتيجيات التسويقية بناءً على البيانات المتحصل عليها.

والفائدة من استخدام SEO كاستراتيجية تسويقية يمكن تلخيصها في النقاط التالية:

- يمكن للعلامة التجارية الوصول إلى جمهور أوسع، بفضل تحسين ترتيب موقع المؤسسة في نتائج البحث.
- تحسين معدل تحويل الزوار الذين يصلون إلى الموقع من خلال البحث العضوي الذين يبحثون بالفعل عن المعلومات أو المنتجات ذات الصلة.
- تكلفة محدودة مقارنة بالإعلانات المدفوعة، وهي استراتيجية تسويقية طويلة الامد يمكن أن تستمر في جلب حركة مرور عالية الجودة دون تكاليف مستمرة.
- تعزيز القدرة على المنافسة :يمكن للمؤسسات الناشئة المنافسة مع الشركات الكبيرة من خلال تحسين محركات البحث وزيادة ظهورها في نتائج البحث علاوة على الابتكار وتقديم منتجات ذات فاعلية مثبتة..

❖ **التعاون مع الصيدليات والمستشفيات والعيادات**

نذكر منها:

- **العروض الترويجية** : تقديم عينات مجانية، وخصومات وهداية للصيدليات الأكثر بيعا لمنتجاتنا.
- **التدريب التسويقي** : تعريف الصيادلة على فوائد المنتجات المقدمة وكيفية تقديم النصائح للعملاء.
- **التوزيع** : توزيع المنتجات في مستشفيات وعيادات الصحة العامة والخاصة.

- **ورش العمل** :تنظيم ورش عمل توعوية للموظفين الطبيين حول أهمية منتجات السنبيوتيك والمكملات الغذائية التي تقدم حلولا تكاملية.

❖ **التوعية الصحية والمجتمعية**

- **الحملات التوعوية: منها**

- **الأحداث المجتمعية** :المشاركة في الفعاليات والمعارض الصحية لزيادة الوعي بالمنتجات.
- **البرامج التلفزيونية والإذاعية** :التعاون مع القنوات التلفزيونية والإذاعية لإجراء مقابلات وبرامج توعوية.
- **حملات التحسيس:** الموجهة للمواطنين للتوعية حول اهمية تناول منتجات السنبيوتيك من أجل الصحة العامة النفسية والعقلية والجسدية .
- **النشرات الإخبارية:** إرسال نشرات إخبارية دورية تحتوي على معلومات عن المنتجات، والعروض الخاصة، والنصائح الصحية.
- **برامج الولاء :** تقديم خصومات وعروض خاصة للعملاء المسجلين في قائمة الأوفياء.

- **الشراكات مع المنظمات الصحية**

- **المؤسسات الصحية** :الشراكة مع جمعيات رعاية المصابين باضطراب طيف التوحد للترويج للمنتج والتوعية بفوائده، كما يمكن ابرام شراكة مع عدة مؤسسات صحية متخصصة، والمعنية بجميع الفئات المستهدفة.

- **العروض الخاصة**

- **الحملات الترويجية** :تقديم خصومات وعروض خاصة خلال فترات محددة
- **البرامج التحفيزية** :تقديم حوافز للعملاء المتكررين مثل بطاقات الولاء والخصومات على الشراء المستقبلي.

- **الشهادات والتوصيات**

✓ **التوصيات الطبية:**

- **الأطباء** :الحصول على توصيات من الأطباء والخبراء في مجال الصحة.
- **الدراسات العلمية** :نشر نتائج الدراسات العلمية التي تؤكد فعالية المنتجات، ما يؤدي الى توسيع السوق.

- **شهادات العملاء:**

- **تجارب العملاء** :نشر تجارب العملاء الإيجابية وشهاداتهم حول استخدام المنتجات.
- **المراجعات الإلكترونية** :تشجيع العملاء على ترك مراجعات على الموقع الإلكتروني وصفحات التواصل الاجتماعي.

يمكن لفريق العمل تحديد الاستراتيجية التسويقية الأنسب لكل منتج من خلال مواءمة ميزانية التسويق مع احتياجات السوق المستهدفة، مما يضمن تحقيق أقصى استفادة من الموارد المتاحة وتلبية تطلعات العملاء بكفاءة وفعالية.

- **استخدام الانظمة الذكية لتحسين الانتاجية والجودة وتقليل الهدر:**

تسعى المؤسسة الى الريادة والسيطرة على نسبة كبيرة من السوق المحلية، ولتحقيق ذلك تم التخطيط لاستخدام التقنيات الحديثة ومن أبرزها:

- **استخدام ال Automation** لتحسين الكفاءة وتقليل الأخطاء البشرية، وخفض التكاليف
- **Blockchain** وهو تقنية رقمية واسعة الانتشار في الدول المتطورة، وبعض المؤسسات الوطنية الرائدة، تُستخدم لتسجيل المعاملات بشكل آمن وشفاف، وتخزين البيانات في "كتل" مرتبطة ببعضها البعض باستخدام التشفير، ويعتبر آداة فعالة في ابرام العقود الذكية، وإدارة سلسلة التوريد والتمويل وضمان الشفافية.

- **ضمان الجودة**

لضمان جودة الخدمات الادارية والمنتجات المقدمة ستسعى المؤسسة الى اعتماد نظام **iso 9001**، لكون الباحثة مدربة عليه بحكم عملها السابق كمديرة للتسويق وتطوير المنتجات في مؤسسة حاصلة على شهادة الايزو.

ولتحقيق الجودة المطلوبة نسعى للاستغلال أنظمة الذكاء الاصطناعي المساعدة، منها:

- **SAP Quality Management** نظام لإدارة الجودة يساعد في رصد وتحسين جودة المنتجات والعمليات.
- **IntraStage** توفر حلولاً لتحليل البيانات الإنتاجية وضمان الجودة من خلال مراقبة وتحليل البيانات في الوقت الحقيقي.

5- وسائل الحماية اللازمة عند التعامل مع البكتيريا

- **إجراءات التعقيم** :استخدام تقنيات التعقيم للتعامل مع المواد الأولية.
- **معدات الحماية الشخصية** :**(PPE)** مثل القفازات، الأقنعة، والملابس الواقية.
- **التدريب** :تدريب الموظفين على إجراءات السلامة والتعامل الصحيح مع البكتيريا.

6- التوقعات والتحديات التي تؤثر على المشروع وتطبيقاته (انظر الملحق رقم : 00)

7-التسهيلات والخدمات الإضافية التي يمكن للمؤسسة تقديمها

- **برامج توعية** :تنظيم ورش عمل ومحاضرات للتوعية بأهمية منتجات السنبيوتيك والمكملات الغذائية المتكاملة.
- **البيع عبر الإنترنت** :توفير منصة إلكترونية لبيع المنتجات.

8- استخدام الذكاء الاصطناعي في تسهيل عملية الإنجاز والإنتاج

- **التنبؤ بالطلب** :استخدام الذكاء الاصطناعي لتحليل البيانات وتوقع الطلب.
- **إدارة المخزون** :استخدام AI لتحسين إدارة المخزون وتقليل الهدر.

9-مواقع ذكاء اصطناعي يمكنها المساهمة في تسهيل عمل المخبر

- **تحليل تجانس المواد** :استخدام تقنيات الذكاء الاصطناعي لتحليل تجانس المواد الأولية.
- **مراقبة العمليات** :تطبيق أنظمة ذكاء اصطناعي لمراقبة عمليات الإنتاج في الوقت الحقيقي وضمان الكفاءة.

10- توفير الموارد اللازمة للإنطلاق في المشروع:

10-1- فريق العمل وتخصصاتهم

لضمان نجاح المشروع، ستعتمد المؤسسة في الأشهر الاولى لإنطلاقها على فريق عمل متخصص يشمل:

10-1-1 مديرة المشروع: وفاء جديدي

المهام: الإشراف العام على المشروع، التنسيق بين فريق العمل، متابعة وضمان الالتزام بالجداول الزمنية والميزانية، ومتابعة تطبيق الخطة التسويقية.

المؤهلات: جامعية دراسات عليا، خبرة 12 سنة في الإدارة (عملت كرئيسة لمصلحة التسويق وتطوير المنتجات بمجموعة ورود)، مدربة على استخدام نظام الإيزو 9001، خبرة في تطبيق الاختبارات النفسية الخاصة لإختيار أفضل المتقدمين للتوظيف، كأختبار MMPI لتقييم هيكل الشخصية وما اذا كان المترشح يعاني من اي اضطرابات عقلية، واختبار EQ-i لقياس مدى كفائة الذكاء العاطفي للمترشح وقدرته على فهم وإدارة العواطف، ومهارات التعامل مع الآخرين، وذلك لاختيار فريق عمل متزن ومتماسك، كما أن مديرة المشروع على اطلاع واسع باختبارات الحكم الظرفي (SJTs) التي يمكن من خلالها تقييم قدرة المترشح على اتخاذ القرارات وحل المشكلات في سيناريوهات متعلقة بالعمل.

واخيرا الاشراف على تقييم المهارات التقنية واختبار المعرفة الوظيفية الخاصة بطبيعة التخصص الذي تتطلبه الوظيفة الذي سيوكل به كوادر المؤسسة المختصين في الصناعات الصيدلانية.

كما تمتلك صاحبة المشروع اطلاع واسع حول مركبات البروبايوتيك والسمبيوتيك وتأثيراتها، ومهتمة بمتابعة تطورات البحوث العلمية والمكملات الغذائية وقوانينها المنظمة، اضافة الى مهارات في اللغة الانجليزية ومدربة في مجال هندسة الاوامر ما ياهلها لاستخدام ادوات الذكاء الاصطناعي بفاعلية.

10-1-2- المطور الصيدلي:

المهام: تطوير صيغ المنتجات، تحسين العمليات، متابعة سلامة الصيغ في المنتجات الجديدة.

المؤهلات: دكتوراه في الصناعة الصيدلانية.

10-1-3- تقني في التحاليل الميكروبيولوجية

المهام: تنفيذ الاختبارات المايكروبيولوجية وال PH، التوثيق

المؤهلات: اجادة تقنيات التحليل الميكروبايومي الكلاسيكي والحديث، معرفة بمعايير ISOوGMP، مرونة وقدرة على التكيف مع بيئة العمل، الدقة العالية والانتباه للتفاصيل...

ملاحظة: المؤسسة طيلة الثلاث أشهر الاولى تكون في مرحلة تطوير وتجريب المنتجات، وبعد التأكد من فعاليتها وجدواها المالية سيتم الى غاية الشهر السابع من الانطلاق توظيف مسؤول للشؤون التنظيمية/الملفات القانونية ومهندس ذكاء اصطناعي تطبيقي.

كما تخطط المؤسسة خلال السنة الاولى الى توظيف مساعد اداري/محاسب، وتقني جودة وسائق (مهام كل موظف ومؤهلاته تم التفصيل فيها في دراسة الجدوى المالية)

❖ **تقييم التمويل وتحديد مصادره:**

يتطلب انجاز هذا المشروع رأس مال قدره: 40000000 دج

التمويل الذاتي: يمكن للباحثة توفير تمويل لمشروعها يغطي نصف تكلفة إنجاز المشروع

الشراكة الاقتصادية: تلقت المؤسسة عرضي شراكة يتم دراستهما للبت فيهمنا، كما يمكن للمؤسسة جذب شركاء استراتيجيين من ذوي الخبرة، وذلك لزيادة رأس المال وتعزيز السيولة النقدية، مما يتيح توسيع قاعدة الأصول، وتحقيق نمو مستدام، واقتناء سلسلة انتاج، وزيادة القدرة التنافسية في السوق.

❖ **الدعم والتسهيلات الحكومية**

الشراكة مع بنك البركة الاسلامي: وهي صيغة تعتمد على المشاركة في رأس المال بين البنك والمستثمر، يساهم كل من البنك والمستثمر برأس مال في المشروع ويتشاركان في الأرباح والخسائر بنسب تتناسب مع مساهماتهم في رأس المال(نظام المرابحة).

❖ **التسهيلات الحكومية**

الجدول 1: التكاليف الأساسية للمشروع

البند	التكاليف (د.ج)	الملاحظات
المواد الأولية	1كلغ/450 دولار (أعلى سعر للبكتيريا النافعة)	تشمل E. Coli K12 ، E. coli Nissle 1917، FOS، إلخ.
العمالة	2,000,000.00	رواتب الموظفين
البنية التحتية	2,00,00,000.00	تكاليف المعدات، الصيانة، والطاقة
البحث والتطوير	1 200,00,00.00	تطوير المنتجات وتحسين العمليات
تكاليف إضافية	100,000,00	الشحن، التأمين، التدريب، والصيانة التشغيلية

الجدول 2: توقعات الإيرادات

السنة	عدد المنتجات المباعة	متوسط سعر الوحدة (د.ج)	الإيرادات الإجمالية (د.ج)	ملاحظات
الأولى	100,000	500	54,000.000	-
الثانية	زيادة بنسبة 20%	/	/	تعتمد على التسويق وتحليل السوق
الثالثة	زيادة بنسبة 30%	/	/	تعتمد على استراتيجيات توسع السوق

الجدول 3: تحليل التكلفة والتسعير

البند	القيمة (د.ج للوحدة)	ملاحظات
تكلفة الإنتاج	15.000,000	تكلفة المواد الأولية والمعدات
التكاليف التشغيلية	600,000,00	الكهرباء، المياه، الصيانة
سعر البيع المقترح	1800-2000	السعر الموجه للمستهلك
هامش الربح	500	الفارق بين التكلفة وسعر البيع

الجدول 4: الجدول الزمني للبيع

السنة	النشاط	الربع
الأولى	إطلاق المنتج الأول	الأول
الأولى	توسيع التوزيع	الثاني
الأولى	الترويج والتوعية	الثالث
الأولى	مراجعة الأداء	الرابع
الثانية	تحسين المنتج وإطلاق منتجات جديدة	الأول
الثانية	توسيع السوق	الثاني
الثانية	الترويج المستمر	الثالث
الثانية	مراجعة الأداء	الرابع

الجدول 5: تكلفة المشروع الإجمالية وتحليل الربحية

البند	القيمة (د.ج)	الملاحظات
التجهيزات المخبرية والمعدات	8.000.000	تكاليف ثابتة
البنية التحتية	40,000,000	تكلفة تأسيس
تكاليف التشغيل السنوية	6.000,000	المواد الأولية والتسويق
إجمالي تكاليف السنة الأولى	40,000.000	-
إيرادات السنة الأولى	45,000,000	100,000 وحدة مباعة
الربح الصافي	54.000.000	الوصول الى عتبة المردودية من العام الاول رغم التكاليف الثابتة العالية

الجدول 6: تحسين الربحية واستراتيجيات التطوير

الاستراتيجية	التفاصيل
زيادة الكفاءة الإنتاجية	تقليل الهدر وتحسين العمليات
توسيع السوق	اصدار منتجات جديدة متخصصة، رفع ميزانية التسويق وتبني استراتيجيات تسويقية فعالة
زيارة المعارض والتفاوض مع الموردين	للحصول على أفضل الأسعار للمواد الأولية

❖ **الأجهزة والآلات اللازمة لمشروع خلط وتعبئة مكملات السنبيوتيك**

الأجهزة المخبرية والآلات الأساسية

الجدول 1: يوضح الأجهزة والآلات اللازمة لمشروع خلط وتعبئة مكملات السنبيوتيك:

يقدم هذا الجدول قائمة بالأجهزة المخبرية والآلات الأساسية المطلوبة لتنفيذ المشروع، بما في ذلك وظائفها والموردين المقترحين.

الأجهزة/الآلات	الوظيفة	المورد المقترح
مطياف الأشعة فوق البنفسجية/المرئية (UV-Vis)	قياس تركيز المواد	Thermo Fisher Scientific
محلل كروماتوغرافي عالي الأداء (HPLC)	تحليل وفحص تركيبة المنتجات	Agilent Technologies
مجهر إلكتروني ماسح(SEM)	فحص تجانس وتكوين المواد	JEOL Ltd
مقياس تشتت الأشعة (Laser Diffraction)	قياس توزيع حجم الجسيمات في المساحيق	Malvern Panalytical

الجدول 2: الموردين المقترحين لتجهيزات المخبر والإنتاج

يتضمن الجدول قائمة بالموردين المقترحين للأجهزة والمعدات اللازمة، مع تفاصيل الاتصال والعناوين.

الموقع الإلكتروني	العنوان	المورد
www.thermofisher.com	168 Third Avenue, Waltham, MA 02451, USA	Thermo Fisher Scientific
www.jeol.com	3-1-2 Musashino, Akishima, Tokyo 196-8558, Japan	JEOL Ltd
www.memmert.com	Aeussere Rittersbacher Strasse 38, 91126 Schwabach, Germany	Memmert GmbH
www.vmimixing.com	ZI Nord - BP 49, 85600 Montaigu, France	VMI (Vente Mécanique Industrielle)
www.boschpackaging.com	Stuttgarter Straße 130, 71332 Waiblingen, Germany	Bosch Packaging Technology
-	-	Multivac
www.malvernpanalytical.com	Grovewood Road, Malvern, Worcestershire, WR14 1XZ, UK	Malvern Panalytical

الجدول 3: مصنعي المواد الأولية

يضم الجدول أبرز الموردين المقترحين للمواد الأولية المستخدمة في المشروع، مع العناوين والمواقع الإلكترونية.

المورد	العنوان	الموقع الإلكتروني
Danisco (Dupont Nutrition & Biosciences)	Langebrogade 1, 1411 Copenhagen, Denmark	**www.danisco.com**
Qingdao Vland Biotech Group Co., Ltd.	No. 79, Songling Road, Laoshan District, Qingdao, Shandong, China	**www.vlandgroup.com**
Jiangsu Wecare Biotechnology Co., Ltd.	- No. 18, Jingwu Road, Changzhou, Jiangsu, China	-www.wecare-bio.com

وهذه الأخيرة هي شركة رائدة في مجال البروبايوتيك، علاوة على معايير الجودة العالية، فالشركة مهتمة بالابحاث العلمية، وتقدم معلومات دقيقة حول السلالات البكتيرية بما فيها خضوع السلالة للدراسة الاكلينيكية واثبات فاعليتها العلاجية.(أنظر الصورة أسفله)

WECARE-PROBIOTICS

Quality Probiotics
Quality Life

Probiotic Powder

	Strain		Potency	Clinical Study
	Lactobacillaceae			
WecLac®	*Lacticaseibacillus rhamnosus*	LRa05	600B CFU/g	✓
	Lacticaseibacillus rhamnosus	LRa66	600B CFU/g	
	Lactiplantibacillus plantarum	Lp90	600B CFU/g	
	Lactiplantibacillus plantarum	Lp05	600B CFU/g	
	Lactiplantibacillus plantarum	CW006	600B CFU/g	
	Lactiplantibacillus plantarum	N13	600B CFU/g	
WecLac®	*Lactobacillus acidophilus*	LA85	200B CFU/g	✓
	Lactobacillus acidophilus	LA05	200B CFU/g	
	Limosilactobacillus reuteri	LR08	200B CFU/g	
	Limosilactobacillus fermentum	LF61	200B CFU/g	
	Ligilactobacillus salivarius	LS97	300B CFU/g	
	Lactobacillus helveticus	LH76	100B CFU/g	
WecLac®	*Lacticaseibacillus casei*	LC89	400B CFU/g	✓
	Lacticaseibacillus paracasei	LC86	300B CFU/g	
	Lacticaseibacillus paracasei	LC37	300B CFU/g	
	Lactobacillus brevis	LB01	300B CFU/g	
	Lactobacillus lactis	LLa22	200B CFU/g	
	Lactobacillus gasseri	LG08	100B CFU/g	
	Lactobacillus crispatus	LCr86	200B CFU/g	
	Lactobacillus johnsonii	LJ09	100B CFU/g	
	Lactobacillus jensenii	LJe52	50B CFU/g	
	Latilactobacillus sakei	LSa79	100B CFU/g	
	Pediococcus acidilactici	PA53	600B CFU/g	
	Pediococcus acidilactici	CCFM7902	500B CFU/g	
	Pediococcus pentosaceus	PP06	300B CFU/g	
	Lactobacillus delbrueckii subsp. *bulgaricus*	LB02	100B CFU/g	
	Bifidobacteriaceae			
WecLac®	*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*	BLa80	600B CFU/g	✓
	Bifidobacterium animalis subsp. *lactis*	BLa36	600B CFU/g	
WecLac®	*Bifidobacterium longum* subsp. *longum*	BL21	300B CFU/g	✓
	Bifidobacterium longum subsp. *longum*	BL11	300B CFU/g	
	Bifidobacterium longum subsp. *infantis*	BI45	100B CFU/g	
	Bifidobacterium animalis subsp. *animalis*	BA12	600B CFU/g	
WecLac®	*Bifidobacterium breve*	BBr60	500B CFU/g	✓
	Bifidobacterium adolescentis	BAC30	100B CFU/g	
	Bifidobacterium bifidum	BBi32	300B CFU/g	
	Streptococcaceae			
	Streptococcus salivarius subsp. *thermophilus*	ST36	300B CFU/g	
	Lactococcus lactis subsp. *lactis*	LLa61	300B CFU/g	
	Lactococcus cremoris	LLc46	50B CFU/g	
	Bacillaceae			
WecLac®	*Weizmannia coagulans*	BC99	200B CFU/g	✓
	Weizmannia coagulans	BC07	200B CFU/g	
	Bacillus subtilis	BS31	500B CFU/g	
	Bacillus licheniformis	BL56	500B CFU/g	
	Enterococcaceae			
	Enterococcus faecalis	EF134	300B CFU/g	
	Enterococcus faecium	EF133	500B CFU/g	
	Saccharomycetaceae			
	Saccharomyces boulardii	SB01	20B CFU/g	
	Akkermansiaceae			
WecLac®	*Akkermansia muciniphila*	Akk11	100B AFU/g	

Lead Time: 3-8 days Regular Pack: 1 kg & 5 kg MOQ: 1 kg

Available in ✓ Single strain ✓ Premix powder ✓ Postbiotics

https://www.wecare-life.com sales@wecare-life.com 999 Guangming Rd., Wujiang, Suzhou, Jiangsu, China

أما بخصوص شركات الطباعة والتعليب وصناعة العلب البلاستيكية لمنتجاتنا فتنوي مؤسستنا الاستفادة من خدمات **مطبعة الوليد بالمنطقة الصناعية كوينين**، لتقديمها خدمات ذات جودة عالية من حيث الطباعة وخصائص الورق (السمك:600 مكرو، **الوزن**:BBTD :350 غ/م2)

❖ **موردي المواد الاولية في الجزائر:**

- **جدول الشركات المزودة للمواد الأولية ومعلومات الاتصال**

يضم هذا الجدول قائمة بشركات تعمل في الجزائر كوكلاء لشركات أجنبية متخصصة، وتوفر مواد مثل الفيتامينات، المعادن، والبروبيوتيك اللازمة لتصنيع المنتجات الصيدلانية.

الشركة	العنوان	الهاتف	الموقع الإلكتروني والبريد
Unipex Compagnie	-	+213 671 351 513	www.unipex.com naima.sahli@unipex.com
IMCD Compagnie	105 lot C, 2ème étage, El-Djamila Ain Benian, 16018 Algiers/ Algeria	0561632008	www.imcdgroup.com Chouhaib.boufenara@imcd.es
JAB COMPANY Siege social & Direction Régionale Alger	Zone Industrielle Ain Benian, Lot N°27 ، N11, Ain Benian, 16000 Alger, Algérie	+213 23 11 01 20	-
OCTAL Industries Sarl	Cité Ranssi n°20, rue Lakehal Aissa Division n°2, Groupe Propriétaire n°219, 16017 Rouiba/ Algérie	0555359448	Mr. Youcef Sahraoui
JAB Company	Zone Industrielle Ain Benian, Lot N°27 ، N11, Ain Benian, 16000 Alger, Algérie	+213 23 11 01 20	-

تمتلك هذه الشركات المتواجدة في الجزائر وتعمل بالوكالة لشركات أجنبية رائدة مجموعة متنوعة من المنتجات بما في ذلك الفيتامينات والمعادن والبروبيوتيك وبعض الالياف الغذائية الضرورية لتصنيع مكملات السنبيوتيك.

عقد رقم : •••••••••• **بتاريخ. ••••••**

* تأسيس مؤسسة الشخص الوحيد و ذات المسؤولية المحدودة المسماة. •••••••

•••••••••••••••••••••••••••••••

أمام الأستاذة شريرات يمينة الموثقه الموقعة أدناه وبمكتبها الكائن بحي بومادة عبد المجيد بني ثور ورقلة

حـضـــر

السيد: المولـود فـ •

• • • • • بالوادي، والساكن بحي الشيخ بوعمامة حاسي مسعود ورقلة شهادة ميلاده الأصليه رقم

) الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رق •••••• 2 رقم التعريف الوطني • • • • • • • • • 1

الصادرة عـن بلدية الوادي بتاريـ • • • • • 2 تاريخ الان • • • • هو من جنسية جزائرية ——

والذي طلب من الموثقة الموقعة أسفله أن تحرر له في الشكل الرسمي القانون الأساسي بموجب محضر الجمعية العامة المنعقدة بتاريـ 2 تأسيس مؤسسة ذات الشخص الوحيد وذات المسؤولية المحدودة المسماة

2 و النقل

الذي قرر إنشاءها واستجابة لطلبه هذا تم إعداد هذا القانون الاساسي للمؤسسة المذكورة كما يلي: ————

البــــاب الأول

الشكل - الموضوع - التسمية - المقر - المدة.

المادة الأولى:الشكـل

تم بهذا العقد تأسيس مؤسسة ذات الشخص الوحيد وذات المسؤولية المحدودة تخضع للقانون التجاري المعدل و المتمم وكل القوانين والتنظيمات السارية المفعول ولهذا القانون الأساسي وكل العقود المعدلة له التي ستحرر لاحقا عند الاقتضاء ————————

المادة الثانية: المــوضـوع.

يتمثل موضوع المؤسسة في النشاطات التالية: ————————

101103:مؤسسة الاشغال الغابية واستغلال الغابات،101105: مؤسسة توضيب المنتوجات الفلاحية، 101114:صناعة و تحويل المنتجات النباتية الصحية للإستعمال الفلاحي و المنزلي،،102101:حفر الآبار

البترولية،102103:تحاليل مرتبطة بالمحروقات .102104:دراسات وهندسة مرتبطة بالمحروقات
102201:بناء المنشآت لتركيبات، إنتاج ، تحو يل ، نقل وتوزيع المحروقات102203:إنتاج الكهرباء (نشاط منظم)102204:نقل الغاز الطبيعي (خاص بشركة سونلغاز)102206 :توزيع عمومي للغاز102207:مؤسسة صيانة قنوات المحروقات102301::تكرير البترول102302:تمييع الغاز الطبيعي102305 :صناعة المزلقات (نشاط منظم)102306:تجديد الزيوت المستعملة 103109 إستخراج و تحضير المنتجات المعدنية المختلفة 103111:أشغال مرتبطة باستغلال المناجم103202:إستغلال مقالع حجر البناء ، للبناء والصناعة 103203:إستخراج وتحضير الرمل ، إستخراج المعادن الغرينية103204:إستخراج وتحضير الجبس103205:إستخراج وتحضير حجر الجير103206:إستخراج وتحضير الصلصال103207:إستخراج وتحضير منتجات المقلع المختلفة غير موجهة لمواد البناء103211::تحويل و توزيع الزفت (نشاط منظم) : 104104صناعة المكفئات المعدنية والتركيبات والألوان الخاصة بالطلاء104110::صناعة المنتجات الكيميائية للإستعمال الميكانيكي ، للعدانة وللصناعة104111:التحو يل الأولي لمادة البلاستيك الأساسية104210:صناعة الدهون ، البرنيق، مواد الصباغة وحبر المطبعة104211:صناعة مبيدات الحشرات والمنتجات المضادة للأمراض الفطرية والمعقمة104214:صناعة سماد المطاط والمطاط المتجدد104220:صناعة عجينة الورق وصناعة الورق المقوى104221:صناعة منتجات التبييض ومواد الصيانة المماثلة104222:صناعة المواد الكيميائية لمعالجة المياه، الجلود و الأنسجة و كل المواد الأخرى104224:صناعة المكملات الغذائية105105:صنع المضخات وعتاد الري105107:صنع معدات الرفع والحمل، معدات للصناعات الثقيلة والسكك الحديدية105109:صناعة تجهيزات تصفية المياه105201:صناعة الماكينات الفلاحية105202:صنع أدوات آلية ، آليات ميكانيكية ، الأعضاء الميكانيكية (بما في ذلك عتاد التلحيم)105203:صناعة العتاد المستعمل في الصناعات الغذائية ، التبغ وأعواد الثقاب (الكبريت ، صناعات الجلواد ، المطاط والمواد البلاستيكية ، صناعة ماكنات التوضيب والتعليب ، معدات لمعالجة المجمدات105208:التشكيل الميكانيكي105210:صناعة النوابض105211:صنع السلاسل والسليسلات105212:صناعة الآليات اليدوية المعدنية105401:تصنيع المركبات (نشاط منظم)105402:صناعة هياكل السيارات، مقطورات و الصناديق القلابة للشاحنات (نشاط منظم)105403:صناعة و تركيب مركبات تجهيزات ، لواحق و قطع الغيار السيارات105404:تلبيس غير الصناعي للإطارات105405:صناعة الدراجات105406:صناعة قطع الغيار ولواحق الدراجات والدراجات النارية105413 :بناء الآليات الخاصة105416:مؤسسة صناعية لتلبيس الإطارات المطاطية105417:صنع لوحات ترقيم المركبات (نشاط منظم)105420 :صناعة صناديق القلابة الضاغطة للشاحنات105501 :صناعة الأسلاك الكهربائية والهاتفية105502:صناعة الماكينات والمعدات الكهربائية و أجهزة التوزيع105504:صناعة الآلات الصغيرة للتركيب والإنارة الكهربائية105507 :صناعة المصابيح الكهربائية105509:صناعة المعدات ،التجهيزات المرتبطة بميدان الطاقة الشمسية ، الكهربائية و الطاقة بمختلف مصادرها 106206:البناء المعدني (صنع العناصر والتركيب معا أو الصنع فقط) : 106210التقوير ، الخراطة ، صنع اللوالب والبراغي106212:الحدادة والنجارة المعدنية106214 :صناعة الأنابيب المعدنية المرنة106215:صناعة الأدوات المعدنية الصغيرة106220 :مؤسسة نجارة الخشب، الألمنيوم و كل المواد الأخرى107103:تقشير الحبوب و فرزها107109 :صناعة المواد الحمية، الغذائية و مواد الحمية الغذائية.107201:إنتاج الحليب و مشتقاته (ملبنة)107301 :عصر و تصفية الزيوت النباتية107402:إعداد القهوة و الشاي، الهندباء (تخميص البن)107404:معالجة و تحويل التمر107505:إنتاج

المياه المعدنية ومياه الينابيع107508:تقطير الشمندر، القلقاس الرومي، الحبوب، البطاطس ، إلخ : 107601صنع معلبات الفواكه و الخضر 107605:صناعة البهارات المختلفة107609 :تحويل و تصبير الخضر و الفواكه107611 :تحميص الفواكه الجافة و تجفيف البقول107612:تحويل المنتوجات الغذائية109113:الإنتاج الصناعي ، التشكيل و تحويل الزجاج المسطح و المرايا109114:الإنتاج الصناعي ، التشكيل وتحويل الزجاج الأجوف الميكانيكي والزجاج التقني109115:صنع الغرف الصحراوية و البنايات المعدنية الجاهزة الأخرى109116:بناء المباني والشاليات الجاهزة الصنع109201 :مؤسسة أشغال البناء في مختلف مراحله 109202:مؤسسة صناعية للنجارة المتعلقة بالبناء109203:مؤسسة أشغال مساكة البناء والترصيص109204:مؤسسة الدهن الصناعي و دهن المباني109205:مؤسسة صناعية لإنتاج مجموعات المباني المعدنية 109206:مؤسسة أشغال الكهرباء109208 مؤسسة الحماية ضد السرقة (نشاط منظم)109209:مؤسسة الأشغال العمومية الكبرى و الري 109210:مؤسسة الحفر والأشغال الريفية109211:مؤسسة أشغال الطرقات و المطارات109212:مؤسسة أشغال السكك الحديدية109213:مؤسسة الأشغال الحضرية والنظافة العمومية 109215:مؤسسة وضع القنوات طويلة المسافة109217:مؤسسة أعمال الصيانة و الخبرة الخاصة بالمشآت109218:مؤسسة الترقية العقارية (نشاط منظم)109219:مؤسسة الدراسات و الإنجازات في الهندسة المدنية 109222 :مؤسسة الدراسات و إنجاز كل فروع نشاطات البناء، الري و الأشغال العمومية 109223:مؤسسة بناء و تهيئة المنشآت المختلفة110101:الإنتاج الصناعي للقفالة و الخردوات110102:الإنتاج الصناعي لأدوات السمكرة و المطالة110105:صنع الأثاث المعدني110109:تحويل صناعي لكل المواد الموجهة للتنظيف و الصيانة110202:مؤسسة صناعية لتحويل الخشب110207:مؤسسة صناعية لتحويل الفلين و منتجات من الفلين110208:صناعة أجهزة الإنارة110210:الإنتاج الصناعي لأدوات المطبخ من المعدن110301:صناعة الأثاث من كل المواد111302:التحويل الصناعي للورق و صناعة أدوات مختلفة من الورق 111304 :إنتاج صناعي للأدوات واللوازم المدرسية و المكتبية111310:صناعة مواد التعبئة البلاستيكية112001:إسترجاع المواد المعدنية القابلة لإعادة التصنيع112002:إسترجاع المواد غير المعدنية للرسكلة: 109106إنتاج أجزاء البناء الجاهز من الخرسانة و تحضير الخرسانة الجاهزة للإستعمال 109206مؤسسة أشغال الكهرباء 109216مؤسسة تركيب التجهيزات الحرارية الصناعية 109221مؤسسة الدراسات و إنجاز المنشآت الكهربائية و الغازية 109224مؤسسة تسيير شبكات الري ،301106:تجارة بالجملة للتمور و الفواكه المثخنة ،301108:تجارة بالجملة للخضر الجافة و منتجات المطحنة 303106تجارة بالجملة للأثاث و أدوات التأثيث للإستعمال المنزلي و المكتبي 304101تجارة بالجملة لمواد البناء ، الخزف الصحي و الزجاج المسطح 305005تجارة بالجملة لتجهيزات النقل ، الرفع ، و ماكنات مستعملة في الصناعة 305010تجارة بالجملة لكل المعدات و المواد المرتبطة بميدان الإتصالات، راديو إتصالات، لواحقها و قطع غيارها 305011 تجارة بالجملة للماكنات و المعدات الموجهة للبناء و الأشغال العمومية 305016تجارة بالجملة لأجهزة، أدوات و مواد ترشيح أو تصفية السوائل و الغازات 305017تجارة بالجملة للأجهزة،التجهيزات الموجهة لكل الأشغال المخبرية 305025تجارة بالجملة لمعدات المكافحة ضد الحريق 305036 التجارة بالجملة لتجهيزات الأمن المخصصة للمراقبة التقنية 305041 تجارة بالجملة للمعدات ، التجهيزات المرتبطة بميدان الطاقة الشمسية، الكهربائية و الطاقة بمختلف مصادرها 306005تجارة بالجملة للأدوات و مجموعة الأدوات 309009تجارة بالجملة لمعدات الري الخاصة بالفلاحة 310007تجارة بالجملة للتجهيزات ، المعدات و المواد المرتبطة بميدان

المحروقات,310101 تجارة بالجملة لمنتجات الإعلام الألي و المكتبي القديم 503203تجارة بالتجزئة للعقاقير ، الدهن ، الخردوات و الأدوات المنزلية ، الممارسة على العرض 503306تجارة بالتجزئة للأجهزة الكهرومنزلية و أجهزة إعادة الصوت و الصورةGPL) 504101 تجارة بالتجزئة لمواد البناء 504201 تجارة بالتجزئة للوازم الكهرباء 505001تجارة بالتجزئة للتجهيزات و اللوازم الحرارية و التبريد 505008 تجارة بالتجزئة للأجهزة ، الأدوات و معدات الوزن ، القياس بما فيها لواحقها، قطع غيارها و مستهلكاتها 505010تجارة بالتجزئة للأجهزة و التوريدات الصناعية 505022 .التجارة بالتجزئة للمضخات الموجهة لكل الإستعملات 506005تجارة بالتجزئة لقطع الغيار و لواحق الدرجات و الدرجات النارية 506009تجارة بالتجزئة لقطع الغيار ,الأجزاء و لواحق عتاد النقل البري و الملاحة الجوية و البحرية 511218ميكانيكي متنقل للسيارات 511219كهربائي متنقل للسيارات 511229مصلح متنقل لمعدات و أدوات البناء و الأشغال العمومية و الصيانة 513201تجارة بالتجزئة للمنتجات الكهرومنزلية، الكهربائية و الإلكترونية القديمة 601401 تموين قواعد الحياة 603004 كراء السيارات مع أو بدون سائق 603006 كراء معدات ، ماكنات و تجهيزات فلاحية 603007 كراء معدات و أدوات للبناء و الأشغال العمومية 603009 كراء الماكنات ، الألات و التجهيزات المختلفة 603010 كراء عتاد الوزن 603012 كراء عتاد و تجهيز التخييم 603013 كراء عتاد خاص بالحفالات و الإ ستعراضات 604102 نقل الأشخاص 604105 نقل البضائع 604117 موزع الحليب و منتجات الحليب 604118موزع المنتجات الغذائية 604119موزع المنتجات الغير الغذائية 604405نشاط التنزه في البحر 604406 النقل البحري الحضري 604407سفينة مطعم 604622 محطة غسيل السيارات (مغسلة السيارات) 604603 إستيداع التبريد 605030 دليل في السياحة 605037 مؤسسة "متعددة الإستقبال"606102 605038 مؤسسة المراقبة التقنية 606103مخبر تجارب و تحليل الجودة 606104مؤسسة معايرة و فحص الماكنات و أجهزة التجارب الميكانيكية وأجهزة القياس 606201مؤسسة التنظيف ، الصيانة و التطهير 606202 إزالة ومعالجة النفايات 606210 جمع و رسكلة نفايات الإعلام الألي و الإلكتروني 607001 مكتب الدراسات والإستشارة في الإعلام الألي (كونسولتينج) 607004مكتب الإستشارة القانونية 607011هيئة خاصة لتنصيب العمال 607012 مؤسسة الحراسة والأمن 607014 مؤسسة تعليم اللغات 607017 مكتب، إستشارة، دراسات و مساعدة في مجال الإستثمار 607021 مؤسسة الخدمات البترولية 607023 مؤسسة الخدمات الفندقية و الإطعام (كاترينغ 607025إنشاء و استغلال خدمات توفير النفاذ إلى الأنترنت 607026 إستغلال سيبر مقهى (المقهى الإلكتروني) 607027 مؤسسة خاصة في التكوين شبه الطبي 607029 دراسات ، إستشارة و مساعدة في الميدان الفلاحي 607030إستشارة ، مساعدة ، تقييم و إعداد برامج التكوين 607031مكتب الدراسات في الأرشيف، الوثائقية و المعلومات 607032استشارة ، تقديم خدمات ذات طابع فني 607033المؤسسة الخاصة للتكوين أو التعليم المهني 607034 مؤسسة إنجاز كل أنواع التصاميم 607035مؤسسة التصميم و التشكيل - ديزاين 607040مؤسسة خاصة التعليم و التربية 607045 استغلال المكتبة الإعلامية (الميدياتيك) 607049 مؤسسة التعليم الفني 608001 توضيب وتغليف المنتجات والمواد الغذائية 608002توضيب وتغليف المواد الأولية للأنسجة 608003توضيب وتغليف المنتجات الكيميائية والأسمدة 608004توضيب المنتجات المختلفة (غ م ف م آ) (باستثناء المنتجات المقننة) 608005 تعبئة المواد الصيدلانية 608006توضيب مواد التجميل و التنظيف البدني 611003 مركز تجاري 613113 تصليح ميكانيكي لعتاد النقل البري 613131مؤسسة المراقبة و التلحيم 613206 تصليح ،تركيب و صيانة البطاريات 613216 تركيب، تصليح و صيانة كل التجهيزات و المنشآت

التي تشتغل بالغاز 613219 ضبط ، خراطة ، تفريز 613221 تركيب و صيانة محطات الخدمات و تجهيزاتها613133 تركيب ، تصليح و صيانة المعدات ،التجهيزات المرتبطة بميدان الطاقة الشمسية ، الكهربائية و الطاقة بمختلف مصادرها 614001 الحلاقة والعلاج الجمالي 614005 معهد العناية الجسدية 615027 تمويل المؤسسات الصغيرة و المتوسطة 616001 مؤسسة صب الخرسانة 616002 تهيئة المساحات الخضراء 616003 الخدمات المتعلقة بإستعمال الكهرباء و الغاز ــــــــــــــــــــ

المادة الثالثة: التسميــــة.

تسمى هذه مؤسسة ذات الشخص الوحيد وذات المسؤولية المحدودة المسم .... لابد أن يسبق أو يتبع اسم .... المؤسسة بعبارة مؤسسة ذات الشخص الوحيد وذات المسؤولية المحدودة مكتوبة بوضوح و بأحرف كاملة مع بيان رأسمالها في جميع العقود والسفاتج والمذكرات وبصفة عامة كل الوثائق الصادرة عن المؤسسة ــــــــ

المادة الرابعة: المقــــر.

حدد المقر الاجتماعي الرئيسي للمؤسسة بحي الشيخ بوعمامة بلدية حاسي مسعود ولاية ورقلة ،ويمكن نقله إلى أي مكان آخر عند الاقتضاء بموجب مقرر بالطرق المعمول بها قانونا ، كما يمكنها فتح فروع على مستوى القطر الوطني في حدود ما يسمح القانون.ــــــــــــــــــــ

المادة الخامسة: المــــدة.

حددت مدة المؤسسة بتسعة وتسعون (99) سنة ابتداءً من تاريخ قيدها بالسجل التجاري ما عدا في حالتي الحل المسبق أو التمديد المنصوص عليهما في القانون الأساسي.ــــــــــــــــــــ

البـــــاب الثـــاني

الحصص ، رأس المال ، رفع وخفض رأس المال

المـــادة السادسة: التقديمـــات

الملحق (03)

التقديمات المحققة للمؤسسة مطابقة للمبلغ الحقيقي للحصص المكونة للرأسمال الاجتماعي المذكور أدناه , حيث قدم الشريك الوحيد مبلغا قدره .... دج محررة بنسبة الخمس أي 20% وعملا بأحكام المادة 567 من القانون التجاري المعدل والمتممة بالقانون رقم 15-20 المؤرخ في 2015/12/30 تم دفع مبلغ الخمس(5/1) من الرأسمال ما قدره ع .... دج بحساب الموثقة الموقعة أدناه المفتوح لدى الخزينة العمومية كما هو ثابت من سجلات محاسبة المكتب ولا يمكن سحب المبلغ المودع من رأسمال إلا بعد قيد المؤسسة بالسجل التجاري.ــــــــــــــــــــ

المادة السابعة: رأس المال والحصص

حدد رأسمال المؤسسة بمبلغ قدره مائة ألف دينار جزائري أي ر .... دج مقسم إلى مائة حصة اجتماعية أي رقما 100ح. بقيمة اسمية ألف دينار جزائري ي.......... دج. ــــــــــــ

المادة الثامنة: زيادة رأس المال

يمكن زيادة رأس المال الخاص بالمؤسسة مرة واحدة أو عدة مرات وتتم هذه الزيادة بكل الوسائل والأساليب القانونية وخاصة انشاء حصص جديدة سواء كانت في شكل أسهم عادية أو ممتازة تتمثل في حصص نقدية أو بإضافة بعض أو كل الفوائد اليه أو بواسطة أية ابرادات أخرى من أي نوع كانت أو برفع القيم الاسمية للحصص الموجودة وقت إنشاء المؤسسة.ــــــــــــــــــــ

المادة التاسعة :خفض رأس المال .

كما يمكن أيضا خفض رأسمال المؤسسة بمقرر وذلك بخفض القيم الاسمية للحصص المكونة لرأس المال ـــــ

البـــــاب الثـــالث

الادارة - التسبيقات والاقتطاع

المـادة العاشرة : الادارة و تسمية المسير

يتولى إدارة المؤسسة مسير أو مسيرون سواء الشريك الوحيد أو غير شريك يعينون بمقرر من الشريك الوحيد المسير أو المسيرين أن تعددوا التوقيع باسم المؤسسة بالعبارة التالية:ويليها إمضاء المسير أو المسيرين.

***- سلطات المسيرين :** للمسير أو المسيرين إن تعددوا التوقيع باسم ولحساب المؤسسة ولا يسوغ للمسير الواحد ولا لأحد المسيرين أن تعددوا أن يستغلوا إمضاءاتهم لغير مسائل المؤسسة وإذا فعلوا فإن هذه الأعمال وجميع الالتزامات تكون باطلة, وعليه فلهم السلطة المطلقة للتصرف باسم ولحساب المؤسسة للقيام بجميع الأعمال المتعلقة بالموضوع الاجتماعي المؤسسة بسائر الوسائل والطرق الشرعية دون افتقار على تفويض خاص من الشركاء , **ولهم بالأخص قائمين معا أو منفصلين إن تعددوا** القيام بالأعمال الآتية:

- تسمية عمال المؤسسة وتوقفهم عن العمل وعزلهم وتقدير مكافأتهم.- فتح الحسابات البنكية والمصرفية باسم المؤسسة لدى المؤسسات المالية والبنوك المؤهلة قانونا لذلك وتسيير هذه الحسابات وسحب كل الوثائق البنكية والمصرفية إيداع وسحب كل المبالغ مالية ودفع واكتتاب كل ورقة تجارية أو شيك أو كمبيالة أو سند مهما كان نوعها وتحويلها والتعامل بها وتسديدها .- شراء البضائع وبيعها وإبرام سائر العقود والمعاهدات والصفقات نقدا أو مؤجلا فيما يرجع إلى شؤون المؤسسة .- تقرير أي تحويل دين وتحقيقه و التنازل في حق الشركة عن كافة حقوق الامتيازات والرهون الحيازية ودعاوى الفسخ وغيرها من الحقوق العينية على اختلاف أنواعها والرضا برفع كل قيد حجز وتعرض وغير ذلك من الموانع العامة .- تسليم الرسائل و الطرد الواردة باسم الشركة من كل مكتب بريدي أو وكالة سفر و شركة نقل و مصلحة السكك الحديدية وقبض كل حوالة بريدية أو تلغرافية .- القيام بجميع العمليات الجمركية و النيابة عن الشركاء في كافة عمليات التفليسة و التسوية القضائية و التوقيع على كل صلح أو عقد اتحاد و القيام عن المؤسسة في كل نظام توزيع أو تسوية و الرضا بكل تسوية وقبض مبلغ كل ربح أو مستحق في توزيع دين وتتبع سائر الدعاوى القضائية .عقد كل تأمين من سائر الأخطار و تسوية الخسائر و الأضرار.- لهم بالأخص أن يختاروا مديرا أو أكثر ويحددون اختصاصاتهم ومرتباتهم الثابتة النسبية وشروط تسميتهم وعزلهم.- عليهم أن يولوا عنايتهم لشؤون المؤسسة و ليس القيام لصالحهم الخاص بأية عملية داخلة في موضوع المؤسسة ولا يعقدون بسبب وظيفتهم أي التزام عيني أو تضامني فيما يتعلق بالتزامات المؤسسة **وهم مسئولون حسب قواعد النظام العام عن المخالفات للنصوص الشرعية أو خرق القانون الأساسي الحالي أو الأخطاء التي يرتكبونها أثناء إدارتهم سواء نحو المؤسسة أو نحو الغير.*- الحالات التي يتطلب فيها تفويض من الشريك:** غير أنه في حالة الاقتراض (ماعدا القرض المصرفي) والشراء وبيع المحلات التجارية أو الصناعية والعقار و المقايضة فيها و إنشاء الرهن الرسمي ورهن الحيازة و إنشاء الشركات و تقديم الحصص إلى الشركات المشتراة أو ستنشئ وكذا المساهمة في شركات لها نفس موضوع المؤسسة الحالية أو غيرها لا سبيل إليه إلا برضا الشريك الوحيد

***- تفويض الغير :** يسوغ للمسير أو المسيرين أن ينيبوا عنهم من شاءوا وذلك تحت مسؤوليتهم وبشرط أن تكون

الإنابة مقيدة ومؤقتة.

*- **العزل والاستقالة المسير :** يمكن عزل المسير أو المسيرين بقرار من الشريك طبقا لأحكام المادة 579 من القانون التجاري وإذا كان العزل بدون مبرر و سبب شرعي جاز للمسير المعزل طلب التعويض. كما يمكن للمسير أو المسيرين أن يستقيلوا من وظيفتهم في كل وقت بشرط إخبار الشريك بنيتهم عن ذلك قبل ثلاث أشهر (03) على الأقل.

*- **شغور منصب المسير:** في حالة شغور منصب المسير سواء بسبب وفاة أحد المسيرين أو عزله أو تسليمه طوعا وكذا في حال ما إذا صار القيام بوظيفته مستحيلا بسبب عاهة أو مرض ثابتين لمدة تزيد عن ستة أشهر يواصل المسير الباقي تسيير الشركة وحده.وإذا توفي هذا الأخير أو عزل أو تنازل طوعا عن وظيفته أو أصيب بعاهة أو مرض ثابتين لمدة تزيد على ثلاثة (03) أشهر ويستحيل بذلك على المسير المذكور الاستمرار في القيام بمهامه يعين مسير واحد أو أكثر حسبما يظهر للشريك بقرار استثنائي ولا ينجز عن انتهاء مهام المسيرين لأي سبب من الأسباب انحلال المؤسسة.

*- **الأجرة والمكافئات:** يكون للمسيرين أجرة ومكافأة على وظيفتهم وتعويضا للمسؤولية التابعة للتسيير ويتمثل ذلك في مرتب ثابت أو نسبي - أو ثابت و نسبي معا - يبين مبلغه وطرق دفعه بقرار الشريك و لهم علاوة على ذلك الحق في سداد مصروفات الإنابة والانتقال.

تدار المؤسسة وتسير طوال حياتها من طرف المسير الشريك الوحيد **السيد: فوحمه فارس بن محمد** لمدة غير محدودة الذي صرح أنه قبل بالمهمة المسندة إليه بموجب هذا العقد

المادة الحادي عشر :التسبيقات والاقتطاع

إن الحقوق والإلتزامات المتعلقة بكل سهم تضل تابعة له بأي يد كانت وتضل أموال المؤسسة وقيمتها ملكا للشخص المعنوي طوال مدة دوامها أو بعد حلها وحتى يعين أجل التصفية العامة ولايمكن إعتبارها ملكا خاصا.

الباب الرابـــــــــع

سدرن عن الحصص ، ملكية أموال المؤسسة ، الوفاة ، الحل المسبق

المادة الثانية عشر: التنازل عن الحصص.

يتم التنازل عن الحصص في إطار أحكام المادة 561 من القانون التجاري المعدل و المتمم.

المادة الثالثة عشر: ملكية أموال المؤسسة.

المؤسسة هي وحدها المالكة لمجموع الرصيد المكون لأموالها وبالتالي فإنه ليس للدائنين الشخصيين للشريك أن يحجزوا على أموال المؤسسة أو توقيفها عن العمل أو إجراء جرد قضائي لأموالها أو أي عمل من شأنه أن يعيق سيرها وكل ما يمكنهم هو أن يقدموا تحفظاتهم للشخص المدين.

المادة الرابعة عشر : الوفاة.

تحل المؤسسة بوفاة الشخص الوحيد المؤسس إلا إذا ترك وارثا وحيدا و قرر إستمرار المؤسسة في حدود ماتسمح به القوانين و التنظيمات المعمول بها.

المادة الخامسة عشر: الحل المسبق . -

في جميع الحالات وطبقا لما هو مشار إليه في المادة الخامسة من هذا القانون الأساسي يمكن حل المؤسسة قبل أجلها المحدد .

الباب الخامـــــــــس
الدفاتر الحسابية ، السنة المالية ، محافظ الحسابات، الجرد ، حساب النتائج والأرباح.

المادة السادسة عشر: الدفاتر الحسابية .
تسجل جميع عمليات المؤسسة في دفاتر وسجلات خاصة تمسك ضمن الشروط المحددة قانونا وفقا للنصوص والأعراف التجارية.

المـادة السابعة عشر: السنة المالية.
تبدأ السنة المالية للمؤسسة من فاتح جانفي وتنتهي في الواحد والثلاثين من ديسمبر من كل سنة وإستثناء من القاعدة فإن السنة المالية الحالية تبدأ من تاريخ قيدها في السجل التجاري وتنتهي في 31 ديسمبر .

المـادة الثامنة عشر:الجرد.
يتولى المدير الرقابة العامة على حسابات المؤسسة لتسير بصورة عادية ومنتظمة ويقوم بالجرد القانوني حسب التشريع الجاري به العمل

المـادة التاسعة عشر: حساب النتائج و الأرباح
ان النتائج السنوي الصافي بعد خصم النفقات العامة وجميع أعباء المؤسسة يمثل الأرباح السنوية .

الباب الســـــــادس

تغيير الشكل ، التمديد ، التصفية ، المنازعات

المـادة العشرون: تغيير الشكل .
يمكن تغيير شكل المؤسسة إلى شركة أخرى في أي وقت مع إحترام الشروط الأساسية للشكل القانوني الجديد من الشركات دون اللجوء إلى إنشاء شخص معنوي جديد .

المـادة الواحد و العشرون: التمديد.
قبل سنة من الإنتهاء القانوني للمؤسسة يقرر الشخص المؤسس فيما اذا كان يجب تمديد اجل المؤسسة ام لا.

المادة الثاني والعشرون : التصفية . -
إذا قرر الشخص المؤسس حل المؤسسة المسبق تبدأ إجراءات الحل من اليوم الذي تنتهي فيه حياة المؤسسة القانونية ويتولى هو تصفية المؤسسة .

المادة الثالث والعشرون : المنازعات .
كل المنازعات التي تتعلق بالمؤسسة سواءا كانت أثناء حياة المؤسسة مع الغير أو خلال فترة التصفية تكون خاضعة للإختصاص الإقليمي للمحكمة الكائن بدائرة إختصاصها مقر المؤسسة.

أحكام ختاميـــــــة

الموطن، النشر ، النفقات.

المـادة الرابع والعشرون : الموطن.
من أجل تنفيذ هذا العقد وجميع توابعه القانونية اختار المؤسسون السكنى المذكور أعلاه موطنا قانونيا له .

المـادة الخامس والعشرون : النشـــر .

يخول لحامل نسخة من هذا العقد جميع الصلاحيات للقيام بإجراءات الإيداع و النشر التي يتطلبها القانون .

المـادة السادس والعشرون : النفقات .

تتحمل المؤسسة جميع المصاريف اللازمة لهذا العقد وتوابعه القانونية طبقا لما هو جاري به العمل وتدرج في المصاريف العامة .

الحـــالـــة الـــمدنيـــة

صرح الأطراف أنهم كاملي الأهلية وسليمي الإرادة كما هو ظاهر عليهم وأنهم ليسوا تحت طائلة الإكراه أو التوقف عن الأداء أو الإفلاس.

الإجراءات القانونيـــة الـــخاصة بالعقـد

التسجيل: ستسجل نسخة من هذا العقد بمفتشية التسجيل والطابع بورقلة في أوانه القانوني بسعي من الموثقة الموقعـــة أدنـــاه لتحصـــيل حقـــوق التســـجيل لفائـــدة الخزينـــة طبقـــا لقـــانون التســـجيل المعـــدل والمـــتمم.

النشر والإشهار: يخضع هذا العقد لإجراءات النشر والإشهار القانونيين في الجريدة اليومية والنشرة الرسمية للإعلانات القانونية .

طلب الاعتماد أو الترخيص المسبق: يخضع هذا العقد لإجراء طلب الإعتماد أو الترخيص المسبق فيما يخص جميع النشاط المقننة وتطلب من المصالح المختصة قانونا.

القيد بالسجل التجاري: يخضع هذا العقد لإجراء القيد بالمركز الوطني للسجل التجاري المختص إقليما وذلك بإيداع نسختين من هذا العقد بسعي من الممثل القانوني للشركة المذكورة أعلاه.

إثبـــاتا لمـا ذكـر

حرر هذا العقد وانعقدت جلسته بالمكتب العمومي للأستاذة الموقعة أدناه.سنـــــة: ألفيـــن وأربعـــة وعشرون يـــــــوم: الفـــــــاتح مـــــــن شهـــــــر أوت

وبعد التلاوة والشرح والتوضيح صرح الشركاء أنهم فهموا فهما تاما مضمون هذا العقد وأثاره القانونية وتم التوقيع عليه مع الموثقة

عدد الصفحات : (09)
عدد التشطيبات : (00)
عدد التخريجات : (00)

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة العـــــــــــدل
المكـــتـــب العـمومي للتـوثـيـق
للأستـــــاذة

فهرس رقم: **بتاريخ:**

* عقـــد إيجـــــار تجاري *

أمام الأستاذة **الموثقة الموقعة أدناه وبمكتبها الكائن بحي**

حـضـــــر

المؤجر/ السيد: **محمد** المولود في و
، عامل (حسب تصريحه) والساكن بحي
شهادة ميلاده الاصليه رقم الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم رقم
التعريف الوطني الصادرة عن بتاريخ
تاريخ الانتهاء وهو من جنسية جزائرية ـــــــــــــــ.من جهة أولى

المستأجر/ مؤسسة الشخص الوحيد و ذات المسؤولية المحدودة المسماة
مؤسسة قيد الانشاء **الممثله**
بمسيرها الشريك الوحيد السيد: المولود في سنة
بدون مهنة (حسب تصريحه) والساكن بحي الشيخ
شهادة ميلاده الاصليه رقم الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم
رقم التعريف الوطني الصادرة عن بلدية تاريخ
تاريخ الانتهاء وهو من جنسية جزائرية ـــــــــــــــ من جهة ثانية

* وفي حضورهما صرحا بإرادتهما للموثقة وهما يتمتعان بكامل قواهما العقلية والبدنية بأن الطرف الأول أجر للطرف الثاني العقار المبين كمايلي:ـــ_____

التـــــعـيـيـــــــــن

محل مخصص للاستعمال التجاري المسموح به قانونا، عبارة عن المحل رقم :01 مساحته ثمانية وعشرون متر مربع(28 م^2) حسب تصريح المؤجر يقع بحي الشيخ بوعمامة بلدية حاسي مسعود ولاية ورقلة كما هو ثابت بموجب محضر اثبات حالة صادر عن الأستاذ دريسي سمير المحضر القضائي لدى مجلس قضاء ورقلة بتاريخ: 2019/10/19 وقد صرح الطرف المستأجر أنه قبل استئجار هذا العقار ملتزما بكافة الضمانات القانونية والشروط المذكورة في هذا العقد , وأنه على علم ومعرفة تامة بما يشمل عليه هذا العقار من المنافع والمرافق وأنه قد زاره وعاينه لغرض هذا العقد.ـــ_____

اصـــــــل الملكيـــــــــــة

صرح المؤجر المذكور أعلاه أنه يمتلك العقار المعين أعلاه بموجب عقد بيع رقم 2004/1592 محرر بمكتب

التوثيق ..... بتاريخ ..... سجل بمفتشية التسجيل و الطابع في .....
مشهر في ..... حجم 4 رقم 7 ايداع .....

تخصيص العقار

صرح الطرفان أنه تم الاتفاق بينهما على تخصيص العقار كمقر رئيسي للمؤسسة

مدة ومقابل الإيجار

صرح الطرفان أن هذا الإيجار تم بينهما بعد الإيجاب والقبول على مدة قدرها ..... ابتداءً من تاريخ ..... على مقابل أجرة شهرية قدرها خمسة آلاف دينار جزائري ,رقما ..... ج.شهريا،يسددها المستأجر في بداية كل شهر بيد المؤجر القابل بذلك.

التأمين

إن العقار المعين أعلاه مؤمن ضد الكوارث الطبيعية كما هو ثابت من الشهادة الصادرة عن (AGENT GENFRAL DASSURANCE) بتاريخ ..... تحت رقم .....

حالة العقار

صرح المؤجر أن العقار المعين أعلاه خالي من أي احتلال أو نزاع مهما كان وأنه لم يتصرف فيه إلى اليوم بأي عقد ناقل للملكية بصفة كلية أو جزئية. وغير مؤجر في الوقت الحالي .

الشروط و التكاليف

صرح الطرفان أن هذا الإيجار تم بينهما بعد الإيجاب والقبول بالشروط والتكاليف العادية والقانونية في مثل هذا الشأن وخاصة الآتية:

- **التزامات الطرف المؤجر :** صرح الطرف المؤجر أنه يلتزم بما يلي:

1) أن يسلم المحل المعين أعلاه للمستأجر بجميع مرافقه وتوابعه طبقا للاتفاق الحاصل بينهماو يضمن حق الاستغلال للمستأجر خلال كل مدة الإيجاروكذا عدم وجود أي عيب خفي ممكن أن يؤثر على هذا الحق.
2) يتحمل أشغال الصيانة الكبرى للعقار والأشغال ذات الطابع المستعجل دون المساس بحق الاستغلال للمستأجر
3) لا يمكنه طلب إنهاء هذا الإيجار قبل أوانه إلا لسبب شروع وبعد اعذار المستأجر قانونا , كما لا يمكنه مراجعة مقابل الإيجار خلال مدة الإيجار.

- **التزامات الطرف المستأجر:** صرح الطرف المستأجر أنه يلتزم بما يلي:

1)- يأخذ العقار في الحالة المتفق عليها دون أن يكون له الحق في الرجوع على المؤجر في أي تعويض أو تصليح كيفما كان نوعه وأن يرجع العقار للمؤجر على نفس الحالة عند إخلاءه في نهاية مدة الإيجار.
2)- عدم المساس بشكل وهيكل العقار على أن يحق له أن يجري ما يبدوا له صالحا من التحسينات على نفقته الخاصة دون طلب التعويض أو نقص في الإيجار.
3)- يدفع جميع تكاليف الاستغلال والاستعمال للعقار من غاز و كهرباء وماء ويلتزم بجميع اللوائح والتعليمات الإدارية وغيرها ويبرر ذلك للمؤجر عند الطلب أو عند انتهاء مدة الإيجار وأن يقوم أيضا بواجب الحفاظ على العقار وهدوئه وعلى نظافته ونظافة المحيط وتجنب كل فعل يؤدي إلى إزعاج الجوار والمحيط أو الإخلال بالنظام العام.
4)- تأمين العقار ضد أخطار الحريق.
5)- لا يمكنه الرجوع ضد المؤجر في حالة ~~ع حوادث في~~ العقار المؤجر سواء له أو للأشخاص الآخرين لأي

سبب كان.

6)- لا يمكنه التنازل عن حقه في الإيجار أو التأجير من الباطن للعقار أو تغيير الاستعمال التجاري دون الحصول على الموافقة الكتابية المسبقة من المؤجر.

7)- يلتزم بمغادرة المحل والخروج منه وكل شاغل بإذنه عند انتهاء مدة الإيجار دون حاجة إلى توجيه تنبيه بالإخلاء ودون الحق في الحصول على أي تعويض مهما كان و في حالة امتناعه فإنه يتحمل كل مصاريف التبليغ والتنفيذ للمحضر القضائي دون الإخلال بالتعويضات الأخرى غير أنه يجوز للمستأجر إنهاء قد الإيجار قبل ذلك لسبب عائلي أو مهني.

8)- أن يؤدي جميع المصاريف الواجبة لهذا العقد وتوابعه القانونية.

9)- يفسخ هذا العقد بطلب من الطرفين معا بالتراضي بينهما في أي وقت شاءا.

و بحكم القانون طبقا لأحكام المادة 120من القانون المدني دون حاجة إلى حكم قضائي عند عدم تسديد مقابل الإيجار المذكور أعلاه في أوانه المحدد و في حالة الهلاك الكلي للعقار المؤجر وعند نهاية مدة هذا الإيجار مباشرة ,باستثناء حالات تمديد مدة هذا الإيجار.

التصريحات القانونية

صرح الطرفان أنهما كاملي الأهلية وسليمي الإرادة كما هو ظاهر عليهما وأنهما ليسا تحت طائلة الإكراه أو التوقف عن الأداء أو الإفلاس و قد اختاروا محل سكناهم المذكور أعلاه موطنا لهم لتنفيذ هذا العقد و توابعه

تلاوة القوانين والنصوص الجبائية

قبل توقيع العقد , شرحت الموثقة الموقعة أدناه على مسامع الطرفين أحكام القانون المدني فيما يخص الإيجار التجاري وكذا النصوص الجبائية السارية المفعول كما نبهت الموثقة الطرف المؤجر بإلزامية التصريح بمداخيل هذا الإيجار لدى المصالح الجبائية المختصة في الآجال القانونية لتحصيل ضريبة الدخل لفائدة الخزينة العمومية. كما نبهت الموثقة الموقعة أدناه الأطراف الى أحكام القانون 08-15 المؤرخ في 20 جويلية 2008 المحدد لقواعد مطابقة البنايات وإتمام انجازها والى العقوبات المدنية والجزائية المترتبة عن مخالفة أحكامه وآثارها على هذا الإيجار خاصة في حالات الإخلاء والهدم المنصوص عليها في المواد 82 و 83 من نفس القانون.

الإجراءات القانونية الخاصة بالعقد

التسجيل: تسجل نسخة من هذا العقد بمفتشية التسجيل والطابع بورقلة لتحصيل حقوق التسجيل لفائدة الخزينة طبقا لقانون التسجيل المعدل والمتمم

إثبـــاتا لمـــا ذكـــر

حرر هذا العقد و انعقد جلسته بمكتب الأستاذة الموقعة أدناه سنة .....

يـــــوم: .....

وبعد التلاوة والتوضيح والتفهيم لمضمون العقد واثاره القانونية وقع و ابصم الطرفان ووقعت الموثقة.

الموثـــقة

عدد الصفحات : (03)
عدد التشطيبات : (00)
عدد التخريجات : (00)

فهرس رقم .....

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التجارة و ترقية الصادرات

المركز الوطني للسجل التجاري

الفرع المحلي لولاية : .....

شهادة تسجيل الإسم التجاري أو العنوان الإجتماعي

رقم الشهادة : .....

إن المركز الوطني للسجل التجاري و تبعا للطلب المقدم من طرف ،

صاحب(ة) التسمية : **جديدي وفاء**

الممثل (ة) القانوني : **بهدف إنجاز مؤسسة متخصصة في صناعة**

العنوان الشخصي : الوادي **السيروتيك**

يشهد أن تسمية الشركة او الإسم التجاري التالي :

قد تم تسجيله (ها) بالبطاقية الوطنية لتسميات الشركات والأسماء التجارية التي يسيرها المركز الوطني للسجل التجاري .

تعد هذه الشهادة بمثابة حجز لهذه التسمية أو الإسم التجاري ، و ذلك لمدة ستة (06) أشهر إبتداءا من تاريخ تسجيلها .

هذه الشهادة صالحة للتسجيل في السجل التجاري على مستوى التراب الوطني , و في حالة عدم استعمالها في الأجال الممنوحة ستة (06) اشهر تلغى تلقائيا.

الإسم التجاري أو العنوان الإجتماعي بالحروف الاتينية :

حررت من طرف : .....

حررت بتاريخ 99999999

الختم و الامضاء

Banque Extérieure d'Algérie

بنك الجزائر الخارجي

RELEVE D'IDENTITE BANCAIRE

Raison Sociale : EURL BIODIME

Adresse: EL-Oued

N° Compte : ... .

Ce relevé est destiné à être remis, sur leur demande, à vos créanciers ou débiteurs appelés à faire inscrire Des opérations à votre compte (virements, prélèvement, etc.).
Son utilisation vous garantit le bon enregistrement des opérations en cause et vous évite des réclamations Pour erreurs ou retards d'imputation.

CODE SWIFT: .....

BEA Agence .....

Adresse : .....

Téléphone N°((.....

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التجارة

المركز الوطني للسجل التجاري

C.N.R.C

CNRC

مستخرج السجل التجاري

قيد

شخص معنوي

رقم التسجيل : .....

تاريخ التسجيل في السجل التجاري : .....

العقوبات التي يتعرض لها الخاضع للقيد في حالة مخالفة أحكام القانون رقم 04-08 المؤرخ في 14 غشت سنة 2004 والمتعلق بشروط ممارسة الأنشطة التجارية، المعدل والمتمم.

طبقا لأحكام المواد 31، 31 مكرر، 32، 33، 34، 35، 35 مكرر، 36، 37، 38، 39، 40، 41 و 41 مكرر من القانون المذكور أعلاه، يعاقب بغرامة من 5.000 إلى 5.000.000 دج و / أو الحبس من ستة (6) أشهر إلى سنة (1) كل من :

- ـ يمارس نشاطا تجاريا قارا أو غير قار دون التسجيل في السجل التجاري ؛
- ـ يمارس نشاط تجاري بمستخرج سجل تجاري منتهي الصلاحية ؛
- ـ يدلي بتصريحات غير صحيحة أو يدلي بمعلومات غير كاملة بهدف التسجيل في السجل التجاري ؛
- ـ يمارس نشاطا تجاريا قارا دون حيازة محل تجاري ؛
- ـ يمارس نشاطا أو مهنة مقننة خاضعة للتسجيل في السجل التجاري دون الرخصة أو الإعتماد المطلوبين ؛
- ـ يمارس تجارة خارجة عن موضوع السجل التجاري ؛
- ـ لم يشهر البيانات القانونية المنصوص عليها في المواد 11، 12 و15 من القانون المذكور أعلاه ؛
- ـ يقلد أو يزور مستخرج السجل التجاري أو الوثائق المرتبطة به ؛
- ـ لم يعدل بيانات مستخرج السجل التجاري ؛
- ـ يمنح وكالة لممارسة نشاط تجاري باسم صاحب السجل التجاري باستثناء الزوج، الأصول والفروع من الدرجة الأولى ؛
- ـ لم يحترم الإلتزام بالمداومة المنصوص عليها في الفقرة 2 من المادة 22 من القانون المذكور أعلاه.

ملاحظة :

"لا يعفي التسجيل في السجل التجاري التاجر من الإلتزامات التي تقع على عاتقه خلال ممارسة أنشطته، لا سيما عندما تكون هذه النشاطات موضوع تنظيم خاص".

إمضاء الخاضع للقيد
أو ممثله الشرعي

إمضاء المأمور المحلي للمركز الوطني للسجل التجاري لولاية ورقلة

التاريخ : 14 أوت 2024

الرقم التسلسلي : 900126678

الملحق (3)

Caisse Nationale des Assurances Sociales
des travailleurs salariés

الصندوق الوطني للتأمينات الاجتماعية
للعمال الأجراء

Mot de passe du portail Télé-Déclaration

Agence : • • • • • • • • •

N°Employeur : • • • • • • • • •

Nom/Prénom ou Raison sociale

EURL BIODIME

Adresse

EL-Ouad

Ce document a été délivré à M.(Mme) **DJADIDI WEFAA**

Pour accèder à votre espace employeur

Lien

Nom d'utilisateur

Mot de Passe

Numéro de téléphone

Note

Ce mot de passe est indispensable pour accéder à votre compte télédéclaration sur www.cnas.dz

Renseignez le nom d'utilisateur de votre espace privé par le numéro employeur de sécurité sociale

Vous pouvez personnaliser votre nom d'utilisateur et votre mot de passe à partir de la rubrique « paramètres » dans le menu

Le mot de passe est confidentiel, il ne peut être confié qu'aux personnes autorisées à accéder à votre compte cotisant

Contactez votre agence CNAS pour signaler la perte du mot de passe

Sans vous déplacer, vous pouvez effectuer vos règlements de cotisations par virement sur l'un des comptes de votre agence

** Ce document est confidentiel.*

Délivrer par • • • • • • • • • • •

Edité le : • • • • • • • • • • •

Caisse Nationale de Sécurité Sociale des Non Salariés

ETAT DE DECOMPTE N°

Matricule: •••••••• **Classe :** ••••••••

Nom: Djedidi **Date :** ••••••••

Prénom: wafa

Adresse : El-Oued W EL OUED

Période	Nature	Assiette	Montant facturé	Montant encaissé
••••••••	•••	••••••••	••••••••	••••••••
		TOTAL:	••••••••	••••••••

La somme a payer est: trente-deux mille quatre cents Dinars Algeriens zéro centimes

LE LIQUIDATEUR LE VERIFICATEUR LE CAISSIER

هام: يمكنكم الاعتراض على هذا القرار أمام اللجنة المحلية المؤهلة للطعن المسبق في **أجل خمسة عشر (15) يوما** ابتداء من تاريخ استلامكم لهذا القرار طبقا لأحكام نص المادة 8 من القانون رقم 08-08 المؤرخ في 23 فبراير 2008 المتعلق المنازعات في مجال الضمان الاجتماعي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

SERVICES DU PREMIER MINISTRE

AGENCE ALGERIENNE DE PROMOTION DE L'INVESTISSEMENT

الوكالة الجزائرية لترقية الاستثمار
AGENCE ALGERIENNE DE PROMOTION DE L'INVESTISSEMENT

Accusé de réception

Madame, Monsieur

Nous vous informons que votre demande d'enregistrement de l'investissement qui porte le numéro ••••••••• a bien été reçue au niveau de **Guichet Unique Décentralisé de** ••••••

Nous vous remercions d'avoir utilisé cette plateforme. Aussi nous vous invitons à consulter votre compte afin de suivre le traitement de votre demande.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

SERVICES DU PREMIER MINISTRE

AGENCE ALGERIENNE DE PROMOTION DE L'INVESTISSEMENT

GUICHET UNIQUE DÉCENTRALISÉ DE OUARGLA

DEMANDE D'ENREGISTREMENT DE L'INVESTISSEMENT

Date : .....

Je soussigné(e, Djedidi wafa né(e) le [illegible] à [illegible], [illegible] demeurant [illegible] titulaire de la/le CNI n° [illegible] délivré le [illegible] par [illegible] agissant en qualité de **Propriétaire** pour le compte de EURL BIDOIME immatriculée au registre du commerce sous le n° [illegible] en date [illegible] et titulaire d'un numéro d'identification fiscale (N.I.F) n° [illegible] demande l'enregistrement d'un investissement dans l'activité(s) [illegible], objet des codes : 1[illegible] entre les principaux actionnaires/associés suivants : [illegible]

* Nom et prénom : /
  - Nationalité : /
  - Adresse : /

1. Type d'investissement:

- ☐ CREATION
- ☑ EXTENSION
- ☐ REHABILITATION

2. Description du projet :

[illegible]

3. Lieux d'implantation :

[illegible]

•Sites d'activités :

[illegible]

4. Produits et/ ou services envisagés :

[illegible]

5. Capacités nominales de production et/ou de prestation :

[illegible]

6. Durée de réalisation (mois): 60

7. Emplois directs prévus(en sus de ceux existant éventuellement) : 1

[illegible]

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة المالية

المديرية العامة للضرائب

DIRECTION GENERALE DES IMPOTS

ATTESTATION D'IMMATRICULATION FISCALE

NUMERO D'IDENTIFICATION FISCALE
(NIF)
(Disposition des articles 41 et 42
de la loi de finances 2006)

NIF : ••••••••••••••

Raison Sociale : EURL BIODIME

Sigle : ••••••••

Emargement du Service Fiscal Gestionnaire

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
الديوان الوطني للإحصائيات

الفهرس الوطني للأعوان الاقتصاديين والاجتماعيين

مرسوم تنفيذي رقم 97-396 مؤرخ في 26 جمادى الثانية عام 1418 الموافق لـ 28 أكتوبر 1997 ، يتعلق برقم التعريف الإحصائي (ر ت إ) ويتضمن إنشاء الفهرس الوطني للأعوان الاقتصاديين و الاجتماعيين.

إن المعلومات المتضمنة في هذا الملف محفوظة بالسر الإحصائي (مرسوم تشريعي رقم 01-94 مؤرخ في 15 جانفي 1994 المتعلق بالمنظومة الإحصائية).

إشعار بالتعريف

تعرف مؤسستكم برقم التعريف الإحصائي (ر ت إ) ⇐ ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●

هذا الرقم يستعمل في كل المراسلات مع الأجهزة الإدارية

الإسم أو العنوان التجاري EURL BIODIME

الشعار التجاري .....

عنوان المقر الاجتماعي EL-Oued

بلدية ..... الرمز .....

ولاية ..... الرمز .....

رقم السجل التجاري

رمز النشاط الرئيسي

في حالة عدم الموافقة مع إحدى خانات هذا الإشعار، يرجى إعادة إرساله مع التصحيحات إلى العنوان التالي:
الديوان الوطني للإحصائيات ، 8 و 10 شارع المسيلين الجزائر ص.ب 202 فرجات بوسعد الجزائر
الهاتف : 74-99-63/75-99-63/76-99-63 (021) الفاكس : 55-79-63 (021) التلكس : 190-55
SITE WEB: WWW.ONS.DZ E-MAIL: ONS@ONSSIEGE.ONS.DZ

REPUBLIQUE ALGERIENNE
DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE

MINISTERE DES FINANCES

DIRECTION GENERALE
DES IMPOTS

direction des impôts de wilaya

Inspection de

Série C n° 20

CERTIFICAT

L'Inspecteur des impôts. soussigné
Certifie que M. EURL BIODIME

N. I. F ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●