Wadi AlShatti University Journal of Pure and Applied Science

مجلة جامعة وادي الشاطئ للعلوم البحتة والتطبيقية

Volume 2, No. 2, July-December 2024 Online ISSN: 3006-0877 المجلد 2، الإصدار 2، يوليو- ديسمبر 2024

CLINICAL CHEMISTRY

Study of homocysteine concentration and its relationship with vitamin B12 in children with autism spectrum and attention-deficit hyperactivity disorders in southern Libya.

Zainab Muhammed Eshawi[1], Mabroukah Muhamed Al-Zwayi[1,*], Nasser Muhammad Ibrahim[2]

[1]Department of Medical Laboratory Sciences, Faculty of Medical Technology, Wadi Ashatti University, Brack, Libya

[2]Faculty of Medical Technology, Sebha University, Sebha, Libya

ARTICLE HISTORY

Received 11 August 2024
Revised 24 August 2024
Accepted 16 September 2024
Online 03 October 2024

KEYWORDS

Autism spectrum disorder;
homocysteine;
attention-deficit hyperactivity disorders;
vitamin B12;
folic acid.

A B S T R A C T

Autism Spectrum Disorder (ASD) and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) are both severe neurodevelopmental disorders with a significant degree of heritability. They have a significant impact on children's .The objective of this study was to Determine the levels of homocysteine and find out its association with vitamin B12 and folic acid in children diagnosed with ASD and ADHD. Additionally, the study aimed to compare the homocysteine levels in these children with those of typically developing children in the same age group, who served as the control group (CG).This study was conducted on 47 samples of children and adolescents (33 males and 14 girls), whose ages ranged from 3-15 years. They were sorted into two groups: The first group: the study group, which included children with ASD and ADHD, consisting of 27 children (n = 27) diagnosed by specialist physicians according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Classification of Mental Disorders in its fifth edition (DSM-5TM), and the second group: the control group, they comprised 20 healthy children (n = 20). Fasting blood samples were collected from all of them in the morning, and they were placed in tubes that did not contain an anticoagulant to obtain the serum, that was homocysteine, vitamin B12, and folic acid. Statistical analysis was performed on the data using SPSS version 26. The results of the study showed that there was no significant difference between the two groups in the average age of the children (p-value > 0.05), as the average age of the study group (ASD and ADHD) was 8.81 ± 4.2 years and was 10.10 ± 4.1 years for the control group. In contrast, the data showed that there had been a significant difference in the levels of homocysteine and folic acid between the two groups, p-values were 0.002 and 0.035, respectively. In contrast, there was no significant variations in the concentration of vitamin B12 for the two study groups compared to the control group (P = 0.064). The results additionally showed a negative correlation between homocysteine levels and both vitamin B12 and folic acid in the ASD and ADHD study group .This study concluded that there is an increase in homocysteine levels in children with ASD, ADHD compared to healthy children.

دراسة تركيز الهوموسيستين وعلاقته بفيتامين ب12 في الأطفال المصابين باضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه في جنوب ليبيا

زينب محمد اشعيوي[1]، د. مبروكة محمد الزوي[1,*] و د. ناصر محمد ابراهيم[3]

الملخص

يُعد اضطراب طيف التوحد و اضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه من أهم اضطرابات النمو العصبي شديدة الحدة وتكون عالية التوريث، فهما يتسببان في تغير حياة الأطفال بشكل كبير. هدفت هذه الدراسة إلى قياس تركيز الهوموسيستين ومعرفة علاقته بفيتامين ب12 وحمض الفوليك في الأطفال المصابين باضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه ومقارنة مستوياته بالأطفال الطبيعيين من نفس الفئة العمرية كمجموعة ضابطة. أُجريت هذه الدراسة على عدد 47 عينة من الأطفال والمراهقين (33 فتى و 14فتاة)، تراوحت أعمارهم بين 3- 15 سنة، قُسموا إلى مجموعتين: المجموعة الأولى: مجموعة الدراسة والتي شملت الأطفال ذوي اضطراب طيف التوحد و اضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه وعددهم 27 طفل (ن=27) والذين تم تشخيصهم من قبل أطباء مختصين وذلك بإتباع معايير دليل التصنيف التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية في نسخته الخامسة DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS FIFTH EDITION(DSM-5TM)، والمجموعة الثانية: المجموعة الضابطة وعددهم 20 طفل (ن=20) من الأطفال الأصحاء. جُمعت منهم عينات دم صباحية صيامية، وُضعت في أنابيب لا تحتوي على مانع تجلط للحصول على المصل الذي أُستخدم لقياس المتغيرات قيد الدراسة وشملت: الهوموسيستين وفيتامين ب 12 وحمض الفوليك و أُجري التحليل الإحصائي على البيانات

الكلمات المفتاحية

اضطراب طيف التوحد
هوموسيستين
اضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه
فيتامين ب 12
حمض الفوليك

*Corresponding author: ma.alzwayi@wau.edu.ly

Doi

باستخدام برنامج SPSS الإصدار 26. أظهرت نتائج الدراسة عدم وجود فرق معنوي بين المجموعتين في متوسط أعمار الأطفال، (P-value>0.05)، حيث كان متوسط الأعمار لمجموعة الدراسة (ADHD -ASD) 4.2 ± 8.81 سنة، وللمجموعة الضابطة 10.10 ± 4.1 سنوات، في حين بينت النتائج وجود فرق معنوي في تركيز الهوموسيستين وحمض الفوليك بين المجموعتين حيث كانت قيمة p المعنوية 0.002 و 0.035 على التوالي، بينما لم توجد أي فروق معنوية في تركيز فيتامين ب 12 لمجموعتي الدراسة مقارنة بالمجموعة الضابطة (P=0.064)، كما أظهرت النتائج وجود ارتباط عكسي بين تركيز الهوموسيستين وكلاً من فيتامين ب 12 وحمض الفوليك في مجموعة الدراسة . خلُصت هذه الدراسة إلى وجود إرتفاع في مستويات الهوموسيستين في الأطفال المصابين باضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه مقارنة بالأطفال الأصحاء.

المقدمة

اضطراب طيف التوحد ASD واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه ADHD هما من اضطرابات النمو العصبي التي تشترك في خصائص عديدة: مثل ظهورها في مراحل مبكرة من العمر، التأخر أو القصور في تطور ونمو وظيفة الدماغ، الاعتلالات المعرفية ضعف الإدراك، وانتشاره في الذكور أكثر من الإناث [1] .يعتبر هذان الاضطرابان من أبرز اضطرابات النمو العصبي مع اضطرابات التواصل، الاضطرابات الحركية، الإعاقة الذهنية واضطراب التعلم المحدود وذلك حسب أحدث المعايير الواردة من دليل التصنيف التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية في نسخته الخامسة (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth TM5 -edition. DSM) الصادرة في عام 2013 [2، 3].

يتسم اضطراب طيف التوحد بضعف مهارات التفاعل والتواصل الاجتماعي بالإضافة إلى السلوكيات المحدودة والمتكررة [4]، في حين ان قلة التركيز، فرط الحركة والاندفاع هي أهم ما يميز اضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه [5].

تعددت الأدلة التي تشير إلى تداخل كبير بين سمات وأعراض اضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه، حيث أشارت العديد من الدراسات التي أُجريت على مجموعة من التوائم إلى أن هذا التداخل الملحوظ ينسب أساسا إلى عوامل الخطر الوراثية المترابطة، سواء في الأطفال والبالغين، فعندما يعاني أحد التوأمين من اضطراب طيف التوحد، فان هناك احتمال كبير جداً أن يعاني التوأم الآخر الغير المصاب من أعراض اضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه [6]، فغالبا ما يحدث هذان الاضطرابان معاً، كما أشارت أغلب تقديرات الاعتلال المشترك المُبلغ عنها حدوث اضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه في اضطراب طيف التوحد بنسبة 30- 80٪، في حين يُقدر وجود اضطراب طيف التوحد في 20 - 50٪ من المرضى الذين يعانون من اضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه [5] .

على الرغم من أن هذان الاضطرابان من الاضطرابات الموروثة بشدة، إلا أنه ما يقارب 70– 80% من تباين النمط الظاهري لكل اضطراب يمكن تفسيره بالعوامل الوراثية، وقد حفزت الزيادة في انتشارهما إلى إجراء العديد من الأبحاث لاكتشاف مسببات هذه الاضطرابات في النمو العصبي، وكان من ضمنها العوامل البيئية والتي تشمل الفيتامينات التي تلعب دور هام في عمل الجهاز العصبي المركزي [7]، حيث تم حديثاً إدراج نقص فيتامين ب 12 ضمن عوامل الخطر المتسببة والموجودة في الاضطرابين [8].

يُعد فيتامين ب12 أحد المغذيات الدقيقة المهمة التي تساهم في نمو الدماغ، ومترافقاً مع حمض الفوليك يعتبر مكونًا أساسيًا لتخليق الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين، الحمض الريبوزي والدهون والبروتين والتي تعتبر ضرورية لعملية التكوين، تطور طبقة المايلين، والوظيفة السليمة للجهاز العصبي المركزي والمحيطي [9]، حيث وجدت علاقة وطيدة بينهما (فيتامين ب12 وحمض الفوليك) فيعتمد كل منهما على الآخر في التنشيط، كما أن نقص كلاهما يقلل من فعالية تفاعلات عملية المثيلة (اضافة مجموعة الميثيل)مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات الهوموسيستين في الجسم والذي بدوره يمكن أن يؤدي إلى العديد من الاضطرابات الصحية [10] . الهوموسيستين هو حمض أميني غير أساسي، سام وغير بروتيني، يحتوي على عنصر الكبريت ويتكون طبيعياً في الجسم نتيجة عملية نزع مجموعة الميثيل من الميثيونين الموجود في أغذية مُعينة [11] [12] . يعتبر الهوموسيستين ناتج سام لعملية أيض الميثونين، لذلك يتم استقلابه وهدمه في الجسم عبر مسارين يعتمدان على فيتامين ب وهما:- مسار نزع الكبريت و تحويله إلى السيستين ،أو إعادة الميثيل ليكون الميثيونين [13] . حيث يشارك فيتامين ب9 (حمض الفوليك) وفيتامين ب6 (البيريدوكسال) وفيتامين ب12(كوبالامين) في هذه المسارات الاستقلابية، لذلك فإن نقص هذه الفيتامينات يُعد من أكثر الأسباب شيوعًا لفرط الهوموسيستين في الدم [14] .

نظراً للسمية المفرطة للهوموسيستين فانه يعتبر مسبب رئيسي لتلف الخلايا العصبية، حيث إنه يؤدي إلى فقدان الخلايا وموتها المبرمج، كما أشارت العديد من الأبحاث إلى أن الهوموسيستين قد يؤدي إلى حدوث اضطراب طيف التوحد، حيث تم أثبات أن الاضطرابات العصبية والنفسية مثل اضطراب طيف التوحد يتم اكتشافها في حالات ارتفاع مستوى الهوموسيستين والإجهاد التأكسدي[8] .

هدفت هذه الدراسة إلى التحقق من مستويات فيتامين ب 12، فيتامين ب 9 (حمض الفوليك) والهوموسيستين في مصل الأطفال الذين تم تشخيصهم باضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه ومقارنة هذه المستويات مع المجموعة الضابطة.

المواد والطرق

شملت هذه الدراسة عدد 47 عينة من أطفال اضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه (33 ذكر و14 أنثى) المترددين على المراكز الصحية المستهدفة وهي مستشفى براك الشاطئ العام والعيادة المجمعة بحي عبد الكافي - سبها، في الفترة الممتدة بين يونيو إلى سبتمبر 2022، تراوحت أعمارهم بين 3- 15 سنة، قُسمت إلى مجموعتين، المجموعة الأولى كانت لأطفال اضطراب طيف التوحد و اضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه وبلغ عددهم 27 عينة، شُخِصوا من قبل أطباء متخصصين باتباع معايير دليل التصنيف التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM) بينما المجموعة الثانية كانت المجموعة الضابطة وعددهم 20 طفل وشملت الأطفال الأصحاء. تم تعبئة الاستبانة لفئتي الدراسة بمساعدة أولياء أمور الأطفال، حيث تضمنت عدة أسئلة منها معرفة البيانات الشخصية من العمر والجنس وكذلك طُرحت العديد من الأسئلة لمعرفة الوضع الصحي وشدة الاضطرابات لهؤلاء الأطفال.

جُمعت منهم عينات دم بين الساعة 8:00 و 9:00 صباحاً بعد صيام لا يقل عن 8 ساعات بسبب التباين النهاري للمتغيرات، سُحب منهم 5 مل من الدم

الوريدي بواسطة إبر معقمة ذات الاستعمال المفرد مزودة بإبرة حجم G 21 واستخدام رباط ضاغط لإبراز الوريد الكوعي الأوسط (median cubital vein).

وُضعت العينات في أنابيب لا تحتوي على مواد مانعة للتجلط وتُركت لمدة نصف ساعة في درجة حرارة الغرفة (25°م) لاستكمال عملية التجلط، تلتها عملية فصل المصل باستخدام جهاز الطرد المركزي لمدة 5 دقائق عند سرعة 3000 لفة/دقيقة، حيث أُستخدم المصل لقياس المتغيرات قيد الدراسة والتي شملت: مستوى الهوموسيستين (تم قياسهُ باستخدام جهاز AIA- Automated Immunoassay Analyzer) 900 وتركيز فيتامين ب 12 وحمض الفوليك باستخدام جهاز (Cobas Integra- 411).

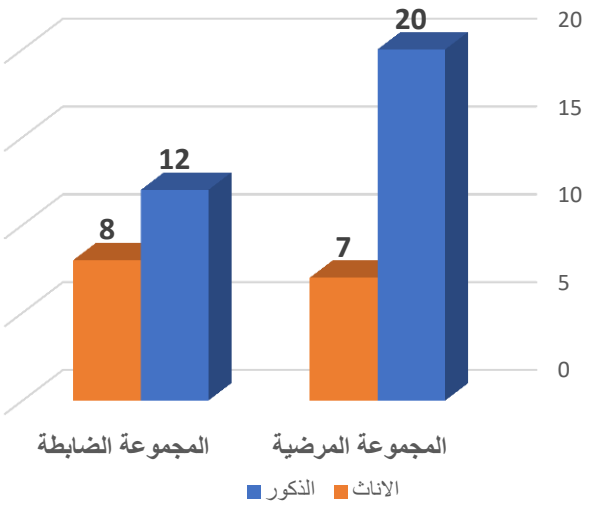
التحليل الإحصائي

تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام برنامج SPSS الإصدار 26، لحساب المتوسط الحسابي والإنحراف المعياري والنسب المئوية، أُستخدم اختبار t لعينتين مستقلتين Independent sample-T-test لمعرفة الفروق بين المجاميع المختلفة واختبار One way ANOVA لمعرفة الفروق بين متوسطات فئات تزيد عن اثنين. أيضا تم قياس الارتباط Person correlation لمعرفة العلاقة بين المتغيرات قيد الدراسة. كما أُستخدم اختبار مربع كاي χ^2 لحساب الفروق بين القيم اللامعلمية، وأُعتبرت قيمة P اقل من 0.05 ذات دلالة إحصائية، مُثلث النتائج بيانياً باستخدام برامج Microsoft Excel 2015.

النتائج

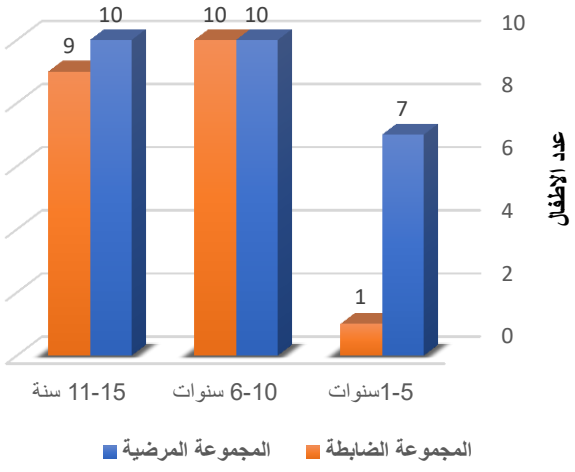
أظهرت نتائج الدراسة التي أُجريت على عدد 27 طفل من الأطفال المصابين باضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه، أن عدد 20 طفل كان مصاب باضطراب طيف التوحد و7 أطفال لديهم اضطراب فرط النشاط وهي تمثل المجموعة المرضية، متوسط أعمارهم 8.81 ± 4.2 سنة و20 طفل آخرين من الأطفال الأصحاء الذين لا يشتكون من أي اضطرابات، متوسط أعمارهم 10.10 ± 4.1 سنة وتمثل المجموعة الضابطة، كما تبين عدم وجود فرق معنوي في العمر بين مجموعتي الأصحاء والمرضى حيث كانت قيمة P المعنوية 0.309.

وزعت المجموعتين حسب الجنس فبلغ عدد الذكور للمجموعة المرضية والمصابين باضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه 20 طفل، بنسبة 74.1%، وكان من ضمنهم 6 ذكور لديهم اضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه فقط وعدد 14 ذكر مصابين باضطراب طيف التوحد، في حين كان عدد الإناث المصابات 7 إناث، بنسبة 25.9% مصابات بالاضطرابين منهن طفلة واحدة مصابة باضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه فقط و 6 إناث مصابات باضطراب طيف التوحد. بينما كان عدد الذكور للمجموعة الضابطة 12 طفل، بنسبة 60%، وعدد الإناث 8، بنسبة 40%. وعند حساب قيمة مربع كاي χ^2 للمقارنة بين أعداد الجنسين في مجموعتي الدراسة تبين عدم وجود فروق معنوية حيث كانت قيمة P اكبر من 0.05، كما هو موضح في الشكل 1.



الشكل 1 : عدد الذكور والإناث في مجموعتي الدراسة.

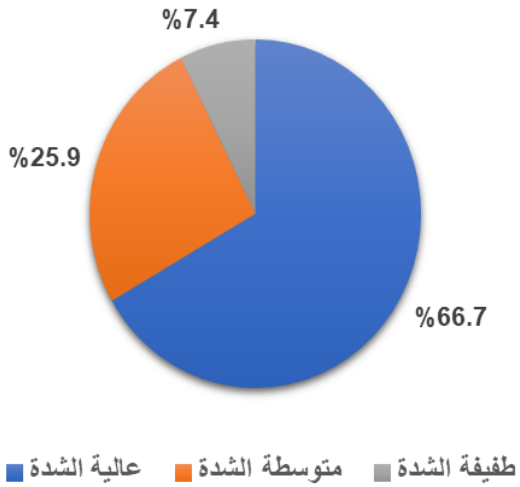
تراوحت أعمار الأطفال في مجموعتي الدراسة بين 3- 15 سنة، وُزعت إلى 3 فئات عمرية وهي 1 -5 سنوات، 6-10 سنوات و 11- 15 سنة، حيث كانت الفئة العمرية الأولى الأقل في العدد لمجموعات الدراسة، فشملت طفل واحد في المجموعة الضابطة و 7 أطفال لمجموعة الأطفال المصابين باضطراب طيف التوحد و اضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه (التي تمثل المجموعة المرضية) من ضمن هذه الفئة العمرية، وبلغ عدد الأطفال للفئة العمرية 6-10 سنوات 10 أطفال لكلا من المجموعة المرضية والمجموعة الضابطة، وكان عدد الأطفال لفئة العمرية 11-15 سنة للمجموعة المرضية 10 أطفال بينما المجموعة الضابطة بلغ 9 أطفال. وعند مقارنة توزيع الأعمار لمجموعة المرضى مع المجموعة الضابطة إحصائيا تبين عدم وجود فروق معنوية قيمة P أكبر من0.05 (P=0.166)، كما هو موضح في الشكل رقم 2.



الشكل 2 : عدد الأطفال في مجوعتي الدراسة حسب الفئات العمرية.

بينت نتائج شدة الاضطراب السلوكي المشخص مسبقاً لدى الأطفال المصابين بطيف التوحد وفرط النشاط وتشتت الانتباه إن عدد 18 طفل بنسبة 66.7% لديهم اضطرابات عالية الحدة وعدد 7 أطفال بنسبة 25.9 % لديهم اضطرابات متوسطة الحدة، بينما كان اقل عدد لديهم اضطرابات طفيفة والذي كان لطفلين بنسبة 7.4%. وبحساب قيمة مربع كاي χ^2 لمعرفة وجود

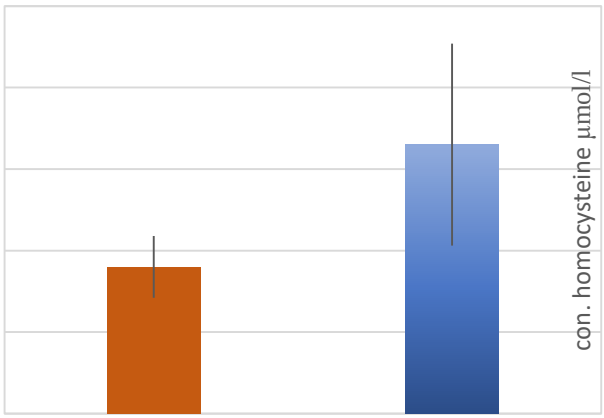
فروق معنوية بين مجموعات شدة الاضطراب السلوكي تبين وجود فروق معنوية بين المجاميع الثلاثة حيث كانت قيمة P اقل من 0.05 (P = 0.001) كما هو موضح في الشكل 3.



الشكل 3 : نسبة توزيع المجموعة المرضية حسب شدة الاضطراب السلوكي.

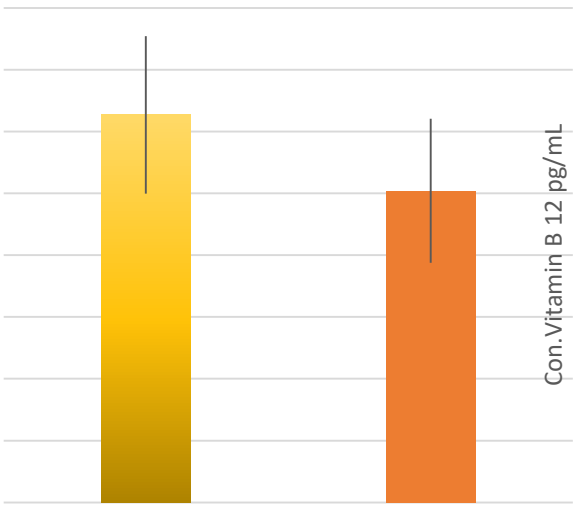
نتائج الاختبارات البيوكيميائية لمجموعتي الدراسة

أوضحت النتائج أن متوسط تركيز الهوموسيستين للمجموعة الضابطة بلغ 9.0 ± 1.9 ميكرو مول/ لتر، في حين بلغ في المجموعة المرضية 16.2 ± 6.2 ميكرو مول/ لتر وهذا التركيز كان في الحد الأعلى من المعدل الطبيعي وبين التحليل الإحصائي بإستخدام اختبار t وجود فروق معنوية بين المجموعتين كانت قيمة P=0.002 كما هو مبين بالشكل 4.



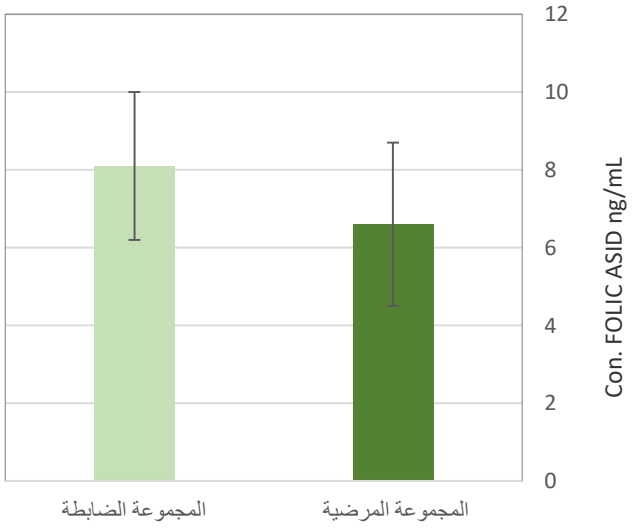
الشكل 4: المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لتركيز الهوموسيستين لمجموعتي الدراسة.

كما تبين من خلال النتائج أن متوسط تركيز فيتامين ب12 للمجموعة الضابطة كان 626.9 ± 127.6 بيكو جرام/مليلتر وفي المجموعة المرضية بلغ المتوسط 504.2 ± 116.7 بيكو جرام/مليلتر، وكلا المتوسطين كانت في المعدل الطبيعي، بين التحليل الإحصائي باستخدام اختبار t عدم وجود فروق معنوية بين المجموعتين حيث كانت قيمة P المعنوية = 0.064 كما هو مبين بالشكل 5.



الشكل 5 : المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لتركيز فيتامين ب12 لمجموعتي الدراسة.

كما بينت نتائج حساب تركيز حمض الفوليك للمجموعة الضابطة أن متوسط تركيزه بلغ 8.1 ± 1.9 نانوجرام /مليلتر، وفي المجموعة المرضية بلغ متوسط تركيزه 6.6 ± 2.1 نانوجرام/مليلتر. وبين التحليل الإحصائي وجود فروق معنوية (P=0.035) عند مقارنته بالمجموعة الضابطة كما هو مبين بالشكل 6.



الشكل 6 : المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لتركيز حمض الفوليك لمجموعتي الدراسة.

مقارنة المتغيرات البيوكيميائية حسب الجنس لمجموعتي الدراسة

قُسمت النتائج المتحصل عليها لمجموعة المرضى والتي تشمل أطفال اضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه والمجموعة الضابطة حسب الجنس وتم حساب ومقارنة بين متوسطات كالآتي:

بلغ عدد الذكور لمجموعة المرضى 20 طفل وتم مقارنة متوسطات المتغيرات البيوكيميائية مع متوسطات المجموعة الضابطة والتي بلغ عدد الذكور بها 12 طفل، وبينت النتائج إن جميع المتوسطات كانت في المدى الطبيعي وأظهرت نتائج التحليل الإحصائي لمقارنة المتوسطات بين المجموعتين وجود فروق

معنوية لكلاً من تركيز الهوموسيستين والفولات حيث كانت قيمة P اقل من0.01، وعدم وجود فروق معنوية بين المجموعتين في مستوى تركيز فيتامين ب 12 وكانت قيمة P أكبر من 0.05، كما هو موضح في الجدول 1.

الجدول 1 : مقارنة المتغيرات البيوكيميائية لدى الأطفال الذكور.

المتغيرات	المجموعة المرضية عدد=20	المجموعة الضابطة عدد=12	قيمة P المعنوية
	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري		
Homocysteine µmol/L	10.4±16.7	2.0±9.1	*0.005
Vitamin B12 pg/mL	241.3±507.5	259.6±612.1	0.258
Folic Acid ng/mL	2.1±6.1	2.3 ± 8.3	*0.009

(*= قيمة P < 0.05)

عند مقارنة نتائج المتوسطات للمتغيرات البيوكيميائية التي كانت جميعها ضمن المدى الطبيعي للإناث و بلغ عددهن 7 بنات لمجموعة المرضى و 8 بنات بالنسبة للمجموعة الضابطة انه يوجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية لمستوى تركيز الهوموسيستين بين المجموعتين حيث كان قيمة P تساوي 0.01، وعدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية لكلا من فيتامين ب 12 و وحمض الفوليك فكانت قيمة P اكبر من 0.05كما هو موضح بالجدول 2.

الجدول 2: مقارنة المتغيرات البيوكيميائية لدى الأطفال الإناث.

المتغيرات	المجموعة المرضية عدد=7	المجموعة الضابطة عدد=8	قيمة P المعنوية
	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري		
Homocysteine µmol/L	5.2 ± 16.1	2.0± 9.0	**0.011
Vitamin B12 pg/mL	163.9±94.6	202.9±649.1	0.132
Folic Acid ng/mL	3.5±7.6	1.2±7.7	0.942

(*= قيمة P < 0.05)

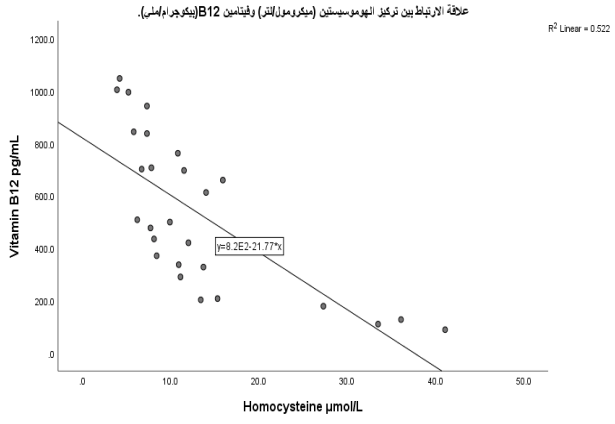
علاقة الارتباط للمتغيرات البيوكيميائية لمجموعة المرضى

أظهرت نتائج حساب الارتباط بين المتغيرات البيو كيميائية باستخدام اختبار سبيرمان (Spearman correlation) لمجموعة أطفال اضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه وجود علاقة ارتباط طردية بين العمر وتركيز الهوموسيستين حيث كانت قيمة P اقل من 0.05، كذلك وجود علاقة ارتباط عكسية بين تركيز الهوموسيستين وكلا من فيتامين ب12 وحمض الفوليك حيث كانت قيمة P اقل من 0.01، كما هو مبين في الجدول 3 والأشكال 7، 8.

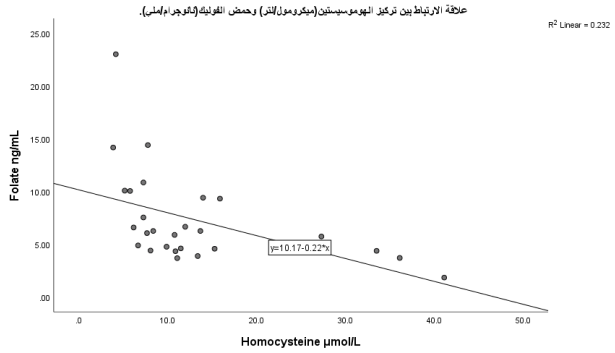
الجدول 3: العلاقة بين تركيز الهوموسيستين بالعمر والمتغيرات البيوكيميائية.

المتغيرات	Homocysteine µmol/L	
	قيمة r	قيمة p المعنوية
العمر(سنوات)	0.424	*0.027
Vitamin B12 pg/mL	0.824-	**0.000
Folic Acid ng/mL	0.630-	**0.000

*= قيمة P< 0.05 / **= قيمة p< 0.01

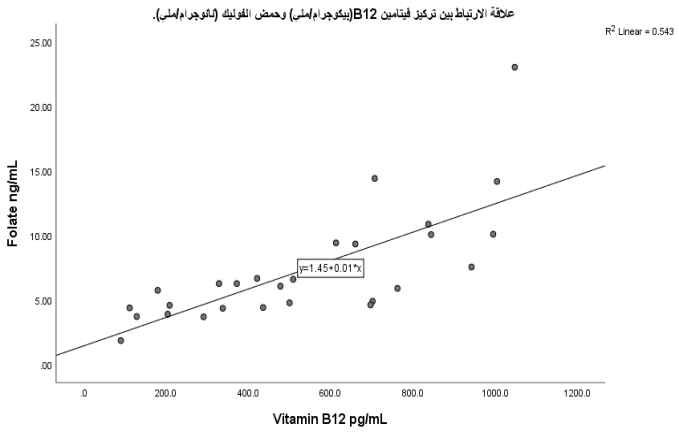


الشكل 7 : علاقة الارتباط بين تركيز هوموسيستين و فيتامين ب 12.



الشكل 8 : علاقة الارتباط بين تركيز هوموسيستين وحمض الفوليك.

كما أظهرت نتائج علاقة الارتباط بين تركيز فيتامين ب 12 وحمض الفوليك علاقة ارتباط طردية بينهما حيث كانت قيمة r (= 0.810) وقيمة P اقل من 0.01 كما هو مبين في الشكل 9.



الشكل 9 : علاقة الارتباط بين تركيز هوموسيستين وحمض الفوليك.

المناقشة

بينت هذه الدراسة التي أُجريت على مجموعة من الأطفال المصابين باضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه ومقارنته مع المجموعة الضابطة، عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط العمر ومقارنة الجنس لمجموعتي الدراسة وكان فذلك متوافقاً مع دراسة أجريت عام 2016 في مستشفى فان للتدريب والأبحاث- تركيا على عدد 77 طفلاً ومراهقاً يعانوا من اضطراب طيف التوحد اضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه، أشارت لعدم وجود فرق معنوي في العمر والجنس بين

المجموعتين [8].

كما لوحظ عند إجراء هذه الدراسة إن عدد الذكور المشخصين باضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه كانت أعلى من الإناث ، وهذا توافق مع ما أشارت إليه العديد من الدراسات إن معدل انتشار كلا الاضطرابين يكون أعلى لدى الذكور مقارنة بالإناث، وقد أشارت دراسة أُجريت في إسبانيا إلى أن معدل انتشار اضطراب طيف التوحد بين الأطفال أكثر في الذكور بنحو 4.3 مرات من معدل انتشاره بين الإناث وذلك وفقًا لآخر تحديث لمركز السيطرة على الأمراض والوقاية منها وانتشارها في الولايات المتحدة [15] ،يُعزى ذلك إما إلى أسباب وراثية أو مسببات مرتبطة بالهرمونات الجنسية، كما يمكن أن تلعب العوامل النفسية أو التشريحية العصبية دورًا في ذلك ،علاوة على ذلك، فإن صعوبة تقييم أعراض التوحد لدى الإناث قد تساهم في تشخيص خاطئ أو ناقص لاضطراب طيف التوحد لدى هؤلاء المرضى [16] ، كما بينت دراسة أخرى أن اضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه أكثر شيوعاً عند الذكور ثلاث مرات منه عند الإناث وذلك وفق معايير تشخيص عديدة منها التصنيف الدولي للأمراض، منظمة الصحة العالمية (1993) والدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية للجمعية الأمريكية للطب النفسي[17].

يختلف تكرار التشخيص بين الأطفال الذكور (10%) والأطفال الإناث (4%) في الولايات المتحدة قد يعكس هذا الاختلاف بين الجنسين إما اختلافًا في القابلية للإصابة أو أن الإناث المصابات باضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه أقل عرضة للتشخيص من الذكور، وقد فسرت دراسة مسحية سبب ارتفاع معدل انتشار هذا الاضطراب لدى الذكور مقارنةً بالإناث إلى وضوح اندفاعهم وفرط نشاطهم، وإن عدم الانتباه هو السمة المميزة لهذا الاضطراب لدى الفتيات، ولكن نظرًا لعدم وجود إزعاج في كثير من الأحيان في الفصل الدراسي، فقد لا يتم تشخيصهن [18].

كذلك أظهرت نتائج الدراسة لقياس مستوى فيتامين ب12 لدى مجموعة المرضى المصابين باضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه إن متوسط تركيزه كان في المعدل الطبيعي و اقل مقارنة بالمجموعة الضابطة وهذا توافق مع دراسة أجريت في تركيا أظهرتنتائجها أدنى مستويات فيتامين ب12 لمجموعة التوحد، في حين كانت مستويات فيتامين ب 12 في مجموعة اضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه أقل بكثير مقارنة بالمجموعة الضابطة [8]. كما بينت دراسة سابقة أُجريت في بنجلادش أن مستويات فيتامين ب 12 تكون أقل لدى الأطفال والمراهقين المصابين بالوسواس القهريمقارنة بالأطفال الأصحاء،بينما مستويات حمض الفوليك لم تختلف بشكل كبير، فقد وجد أنها منخفضة في مجموعة المرضى المصابين بالوسواس القهري [19] .

أيضا من الملاحظ في هذه الدراسة أن متوسط تركيز كلا من فيتامين ب12 و حمض الفوليك كان أقل لدى مجموعة المرضى مقارنة بالمجموعة الضابطة، وكان متوسط تركيز الهوموسيستين لدى مجموعة المرضى أعلى من المجموعة الضابطة ووجدت فروق ذات دلالة إحصائية لتركيز الهوموسيستين و حمض الفوليك بين مجموعتي الدراسة، وتشابهت هذه النتائج مع نتائج دراسة بينت أن المرضى الذين يعانون من تلك الاضطرابات و الأطفال في المجموعة الضابطة يختلفون بشكل كبير فيما يتعلق بفيتامين ب 12 والهوموسيستين، حيث كان لدى المرضى الذين يعانون من اضطراب طيف التوحد أدنى مستويات فيتامين ب 12 وأعلى مستويات الهوموسيستين .كما لم يتم إيجاد فرقا كبيرا في مستويات تركيز حمض الفوليك سواء في مجموعة اضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه ومقارنة بالمجموعة الضابطة [7].

فيتامين ب 12هو عنصر غذائي حيوي يحتاجه الجسم للعديد من العمليات المهمة فهو يساعد في وظيفة الجهاز العصبي من خلال توفير صيانة الخلايا العصبية والتعاون مع تخليق الخلايا وأيض الأحماض الدهنية والبروتينات [10] ، كما يلعب فيتامين ب 12 دورًا مهمًا في العمليات المعتمدة على المثيلة في الدماغ، وقد تم تفسير انخفاض مستويات فيتامين ب 12 في مصل الدم لدى مرضى اضطراب طيف التوحد على أنه يعكس زيادة مستويات الإجهاد التأكسدي وضعف مثيلة الحمض النووي الذي يمكن أن يكون عاملاً مهمًا في الفيزيولوجيا المرضية لاضطراب طيف التوحد [7] . بالإضافة إلى أن نقص فيتامين ب12 يؤدي إلى خلل في تصنيع طبقة المايلين، مما يؤدي إلى خلل في العديد من وظائف الجهاز العصبي المركزي والمحيطي [20] .

إضافة إلى أن الخلل في عمليات المثيلة نتيجة نقص فيتامين ب12 و حمض الفوليك تؤدي إلى ارتفاع مستويات الهوموسيستين في الجسم والتي بدورها يمكن أن تسبب في العديد من الاضطرابات الصحية، وذلك لأن كلاهما يعملان أثناء تفاعلات المثيلة على إعادة تدوير الحمض الاميني الهوموسيستين إلىميثيونين [10]. فالهوموسيستين حمض أميني مهم يحتوي على الكبريت مرتبط مع الهيدروجين برابطة بسيطة، يتكون نتيجة إزالة مجموعة الميثيل من الميثيونين داخل الخلايا، وهو جزء من دورة الميثيونين، التي ترتبط ارتباطًا وثيقًا بأدينوسيل ميثيونين وفيتامين ب 12 وحمض الفوليك [21] . ومن المعروف أيضًا أن الهوموسيستين هو أحد السموم القوية، كما أن منتجاته الأيضية قد تتسبب في تلف الخلايا العصبية وتعطيل تخليق البروتينات والناقلات العصبية التي تعتبر مهمة لسلامة الدماغ [22] .

أكدت العديد من البحوث واسعة النطاق على الارتباط بين مستويات الهوموسيستين المرتفعة في الدم ومجموعة من الأمراض التنكسية العصبية، ضعف الإدراك، والحالات النفسية [21]،و بزيادة تركيزه في الدم يمكنه من عبور الحاجز الدموي الدماغي فيرتفع تركيزه في الدماغ والسائل النخاعي، كما يحدث في الكثير من الأمراض العصبية [23] ، بالتالي فان الفرضية المعقولة لهذه الارتباطات تدل أن ارتفاع مستويات الحمض الاميني الهوموسيستين يسبب نقص النواقل العصبية، والذي يمكن أن يكون أساس للاضطرابات العصبية والنفسية كالمزاج المكتئب [24].

كما أشارت دراسة أخرى إلى ارتباط هذه المستويات المرتفعة و غير الطبيعية من الهوموسيستين بشكل إيجابي مع شدة اضطراب طيف التوحد وخاصة في مجال ضعف الاتصال، و اعتبرت أن المستويات العالية منه يمكن أن تساهم في ظهور أعراض اضطراب طيف التوحد، على العكس من ذلك، انخفضت مستويات السيستين لدى الأفراد المصابين باضطراب طيف التوحد وخاصة في المرضى الذين يعانون من مظاهر التوحد الشديدة [25] .

كذلك أظهرت نتائج هذه الدراسة وجود علاقة ارتباط عكسية بين مستوى الهوموسيستين وكلا من فيتامينب12 و حمض الفوليك لدى مجموعة المرضى، وكان ذلك متوافق مع دراسة أشارت إلى إرتباط تركيزالهوموسيستينفي الدم ارتباطًا وثيقًا بمستويات فيتامينات ب المختلفة،

على وجه الخصوص، كوبالامين ب12، وب9 حمض الفوليك، والبير دوكسين ب6 حيث بينت أن هناك علاقة قوية بين ارتفاع مستوياتالهوموسيستين وفيتامين ب 12 و حمض الفوليك ، والذي يشير عادة إلى نقص فيتامين ب 12 أو حمض الفوليك والتي ترتبط بمسببات اضطرابات النمو العصبي مثل اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه والتوحد، وأن الأدلة الجينية والسريرية تشير إلى أن حمض الفوليك والهوموسيستين يعتبران من العوامل المسببة في تطور الاضطرابات النفسية [21] ، كما أشارت دراسة أخرى أن هناك ارتباط سلبي ذو دلالة إحصائية بين شدة اضطراب طيف التوحد وفيتامين ب12وحمض والفوليك ،بالإضافة إلى ذلك، تم إظهار وجود علاقة طردية مع الهوموسيستين حيث يرتبط ارتفاع الهوموسيستين في الدم مع مستويات منخفضة من فيتامينب12 وحمض والفوليك بالنتائج السريرية الأكثر حدة لاضطراب طيف التوحد [26].

الخلاصة

خُلصت هذه الدراسة إلى وجود إرتفاع في تركيز الحمض الاميني هوموسيستين وانخفاض كلا من فيتامين ب12 وحمض الفوليك عند الأطفال المصابين باضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه مقارنة بالمجموعة الضابطة، كما تبين وجود علاقة ارتباط عكسية بين الهوموسيستين وفيتامين ب 12 وحمض الفوليك في المرضى المشخصين بكلا الاضطرابين.

التوصيات

نوصي بإجراء المزيد من الدراسات لتحديد دور هذه المقاييس وتأثيراتها على المسببات والمظاهر السريرية لاضطراب طيف التوحد واضطراب فرط النشاط وتشتت الانتباه.

شكروتقدير

يسرنا التقدم بأسمى عبارات الشكر والتقدير والعرفان والامتنان لأولياء أمور الأطفال المشاركين في هذه الدراسة على موافقتهم وتعاونهم ،والشكر موصول لكافة المراكز والمرافق الصحية على الدعم ،كما نطمح في التعاون المستمر لإجراء مثل هذه الدراسات التي تخدم وتفيد المجتمع .

Author Contributions: "All authors have made a substantial, direct, and intellectual contribution to the work and approved it for publication."

Funding: "This research received no external funding."

Data Availability Statement: "No data were used to support this study."

Conflicts of Interest: "The authors declare that they have no conflict of interest."

References

[1] J. C. Visser, N. N. Rommelse, C. U. Greven, and J. K. Buitelaar, "Autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in early childhood: A review of unique and shared characteristics and developmental antecedents," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 65, pp. 229-263, 2016. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.019.

[2] B. S. Stetka and C. U. Correll, "A guide to DSM-5," *Med scape*, vol. 21, 2013. https://vpsrgv.com/wp-content/uploads/2015/01/a-guide-to-dsm5.pdf

[3] K. M. Antshel, Y. Zhang-James, K. E. Wagner, A. Ledesma, and S. V. Faraone, "An update on the comorbidity of ADHD and ASD: A focus on clinical management," *Expert review of neurotherapeutics*, vol. 16, no. 3, pp. 279-293, 2016. doi: 10.1586/14737175.2016.1146591.

[4] S. Risi *et al.*, "Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders," *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, vol. 45, no. 9, pp. 1094-1103, 2006. doi: 10.1097/01.chi.0000227880.42780.0e.

[5] J. M. Van Der Meer *et al.*, "Are autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder different manifestations of one overarching disorder? Cognitive and symptom evidence from a clinical and population-based sample," *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, vol. 51, no. 11, pp. 1160-1172. e3, 2012. doi: 10.1016/j.jaac.2012.08.024.

[6] K. M. Antshel and N. Russo, "Autism spectrum disorders and ADHD: Overlapping phenomenology, diagnostic issues, and treatment considerations," *Current psychiatry reports*, vol. 21, pp. 1-11, 2019. doi.org/10.1007/s11920-019-1020-5.

[7] Ç. Yektaş, M. Alpay, and A. E. Tufan, "Comparison of serum B12, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls," *Neuropsychiatric disease and treatment*, pp. 2213-2219, 2019. doi: 10.2147/NDT.S212361.

[8] K. A. Bala, M. Doğan, S. Kaba, T. Mutluer, O. Aslan, and S. Z. Doğan, "Hormone disorder and vitamin deficiency in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorders (ASDs)," *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 29, no. 9, pp. 1077-1082, 2016. doi: 10.1515/jpem.

[9] A. T. Reischl-Hajiabadi *et al.*, "Maternal vitamin B12 deficiency detected by newborn screening—Evaluation of causes and characteristics," *Nutrients*, vol. 14, no. 18, p. 3767, 2022. doi: 10.3390/nu14183767.

[10] A. Saghazadeh *et al.*, "Trace elements in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of 39 studies (N= 5151 participants)," *Nutrition reviews*, vol. 78, no. 4, pp. 278-303, 2020. doi: 10.1093/nutrit/nuz059.

[11] P. Bhatia and N. Singh, "Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression," *Fundamental & clinical pharmacology*, vol. 29, no. 6, pp. 522-528, 2015. doi: 10.1111/fcp.12145.

[12] B.-Q. Guo, H.-B. Li, and S.-B. Ding, "Blood homocysteine levels in children with autism spectrum disorder: An updated systematic review and meta-analysis," *Psychiatry Research*, vol. 291, p. 113283, 2020. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113283.

[13] J. Kałużna-Czaplińska, E. Żurawicz, M. Michalska, and J. Rynkowski, "A focus on homocysteine in autism," *Acta Biochimica Polonica*, vol. 60, no. 2, pp. 137-142, 2013. on-line at: www.actabp.pl

[14] S. C. Kaur, *Biochemistry of Atherosclerosis*. Springer Science & Business Media, 2006. https://doi.org/10.1007/0-387-36279-3.

[15] M. C. Gallardo-Carrasco, J. A. Jiménez-Barbero, M. d. M. Bravo-Pastor, D. Martin-Castillo, and M. Sanchez-Munoz, "Serum vitamin D, folate and fatty acid levels in children with autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis," *Journal of Autism and Developmental Disorders*, pp. 1-14, 2022. doi: 10.1007/s10803-021-05335-8.

[16] A. Beggiato *et al.*, "Gender differences in autism spectrum disorders: Divergence among specific core symptoms," *Autism Research*, vol. 10, no. 4, pp. 680-689, 2017. doi: 10.1002/aur.1715.

disorder," *Bangladesh Medical Res Counc Bull*, vol. 48, pp. 127-132, 2023. DOI: 10.3329/bmrcb.v48i2.62297

[23] R. Obeid and W. Herrmann, "Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia," *FEBS letters*, vol. 580, no. 13, pp. 2994-3005, 2006. doi: 10.1016/j.febslet.2006.04.088.

[24] M. Ebesunun, H. Eruvulobi, T. Olagunju, and O. Owoeye, "Elevated plasma homocysteine in association with decreased vitamin B12, folate, serotonin, lipids and lipoproteins in depressed patients," *African journal of psychiatry*, vol. 15, no. 1, pp. 25-29, 2012. doi: 10.4314/ajpsy.v15i1.3.

[25] G. Bjørklund *et al.*, "Diagnostic and severity-tracking biomarkers for autism spectrum disorder," *Journal of Molecular Neuroscience*, vol. 66, pp. 492-511, 2018. doi: 10.1007/s12031-018-1192-1.

[26] H. Altun, E. B. Kurutaş, N. Şahin, O. Güngör, and E. Fındıklı, "The levels of vitamin D, vitamin D receptor, homocysteine and complex B vitamin in children with autism spectrum disorders," *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, vol. 16, no. 4, p. 383, 2018. doi: 10.9758/cpn.2018.16.4.383.

[17] S. Cortese, "Pharmacologic treatment of attention deficit–hyperactivity disorder," *New England Journal of Medicine*, vol. 383, no. 11, pp. 1050-1056, 2020. doi: 10.1056/NEJMra1917069.

[18] B. L. Hoseini, M. Ajilian, M. H. TAGHIZADE, G. Khademi, and M. Saeidi, "Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children: A short review and literature," J*ournal of Pediatric Perspectives*, vol. 2, no. 4.3, PP. 445-452.2014. doi: 10.22038/ijp.2014.3749.

[19] E. Esnafoglu, "Vitamin B12 and folate deficiencies, elevated homocysteine and their roles in the biochemical basis of neuropsychiatric diseases in children and adolescents: Case series, review and recommendations," *Middle Black Sea Journal of Health Science*, vol. 10, no. 2, pp. 206-228, 2023. doi:10.21203/rs.3.rs-3100671/v1

[20] C. Briani *et al.*, "Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings," *Nutrients*, vol. 5, no. 11, pp. 4521-4539, 2013. doi: 10.3390/nu5114521.

[21] T. Lukovac *et al.*, "Serum Biomarker Analysis in Pediatric ADHD: Implications of Homocysteine, Vitamin B12, Vitamin D, Ferritin, and Iron Levels," *Children*, vol. 11, no. 4, p. 497, 2024. doi: 10.3390/children11040497.

[22] A. Nesa and G. S. Sultana, "Study of homocysteine, vitamin B12 and folate in children with autism spectrum