الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جـــامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسـم طب الأطفال

تقييم مستوى الحديد المصلي لدى الأطفال المصابين بفرط الحركية ونقص الانتباه ودور مركبات الحديد في المعالجة

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا
شيماء محمد أبو عماش

بإشراف
الدكتور: محمد بشار اسكندر
المدرس الدكتور في قسم طب الأطفال
من كلية الطب البشري – جامعة دمشق

1443 هـ/2022 م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة Apporval

نُوقِشت هذه الرسالة الموسومة بعنوان (تقييم مستوى الحديد المصلي لدى الأطفال المصابين بفرط الحركية ونقص الانتباه ودور مركبات الحديد في المعالجة) في جلسة علنية يوم الإثنين بتاريخ 28/آذار/2022 م، وبعد الاطلاع على النسخة المُعدَّلة المُقدَّمة من قبل طالبة الدراسات العليا: **شيماء محمد أبو عماش** تبين أنه تم التقيد بكافة الملاحظات، وأُجرِيَت كافة التصويبات المطلوبة، **وأُجِيزَت من قبل أعضاء لجنة التحكيم الآتية أسماؤهم:**

الدكتور محمد بشار اسكندر: المدرس الدكتور في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – مشرفاً.

الاسم : م.د. محمد بشار اسكندر

الدكتور سمير بقلة: الأستاذ المساعد الدكتور في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم : أ.م.د. سمير بقلة

الدكتور ماجد خضر: الأستاذ المساعد الدكتور في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم : أ.م.د. ماجد خضر

تصريح خطي

أنا الموقعة أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل علمي آخر أو أُنجِزَ للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الأسم والتوقيع:

شيماء محمد أبو عماش

شهادة المشرف

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطورحة نتيجة عمل قامت به المُرشَّحة **شيماء محمد أبو عماش** تحت إشراف المدرس الدكتور **محمد بشار اسكندر** جامعة دمشق- كلية الطب البشري – قسم طب الأطفال، وأية مراجع أخرى بُحِثَت في هذه الرساتل مُوثّقة في النص.

المشرف

المدرس الدكتور محمد بشار اسكندر

شكر وتقدير Acknowledgment

المدرس الدكتور محمد بشار اسكندر

المشرف على هذا البحث، الأستاذ المتميز و صاحب الفضل الكبير، الذي أعطاني من وقته وعلمه كثيراً، ولم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة، لك مني كل التقدير والحب، والشكر الخالص لإشرافه على هذا البحث، مع تمنياتي له بدوام الصحة والعافية.

الأستاذ المساعد الدكتور سمير بقلة

الذي تفضل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم على هذا البحث، وقدم نصائحه وملاحظاته بكامل المحبة والدعم، ولم يبخل بمساعدة أو معلومة، لك مني كل الشكر والاحترام والتقدير.

الأستاذ المساعد الدكتور ماجد خضر

الذي شرفني بتقييم البحث بإجراء المشاركة في لجنة الحكم، وما قدمه من ملاحظات ونصائح لك مني كل الشكر والاحترام والتقدير.

فهرس المحتويات Table of Contents

القسم	الصفحة
الملخص	13
الجزء التمهيدي:	15
1- المقدمة	15
2- المشكلة البحثية	15
3- تساؤلات البحث	15
4- فرضيات البحث	16
5- مسلمات البحث	16
6- هدف البحث	16
7- أهمية البحث	16
8- حدود البحث	17
9- مناهج البحث وأدواته	17
10- الدراسات المرجعية	19
11- مكونات البحث	19
الجزء الأول: القسم النظري	22
الفصل الأول: اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه عند الأطفال Attention Deficit-Hyperactivity Disorder in Children	23
1-1- تمهيد	23
1-2- الوبائيات Epidemiology	23
1-3- علم أسباب الأمراض وعوامل الخطر Pathology and Risk Factors	24
1-4- المظاهر السريرية (ظهور المرض) Clinical Presentation (Disease Onset)	25
1-4-1- نقص الانتباه Attention Deficit	26
1-4-2- فرط الحركة	26
1-4-3- الاندفاعية Impulsivity	27
1-4-4- الاختلافات في طريقة ظهور المرض وفقاً للسن	27

1-5- الحالات المشاركة Coexisting Conditions	29
1-6- التشخيص Diagnosis	29
1-6-1- حالات مشاركة Coexisting Conditions	35
1-6-2- البيولوجيا العصبية لـ Neurobiology of ADHD Attention Deficit-Hyperactivity Disorder	35
1-6-3- التصوير البنيوي Structural Imaging	36
1-6-4- التصوير الوظيفي Functional Imaging	36
1-6-5- الدراسات الجينية Genetic Studies	37
1-6-6- اضطرابات أخرى مشاركة Other Coexisting Disorders	37
1-6-7- المقاربة التشخيصية لـ Diagnostic Approach ADHD	38
1-6-8- التقييم التشخيصي Diagnostic Evaluation	39
1-6-9- الدراسات المخبرية Laboratory Studies	39
1-6-10- تخطيط الدماغ الكهربائي Electorencephalography	40
1-6-11- دراسات النوم Sleep Studies	40
1-6-12- الدراسات الشعاعية Imaging Studies	40
1-7- العلاج Treatment	41
1-7-1- المعالجة غير الدوائية Nonpharmacologic Therapies	41
1-7-2- النوم Sleep	42
1-7-3- برامج التلقيم الراجع الحيوي Biofeeback Programs	42
1-7-4- العلاج الدوائي Pharmacology Therapy	43
1-7-4-1- الأدوية المُحرِّضة Stimulant Medications	44
1-7-4-2- الأدوية غير المُحرِّضة Nonstimulant Medications	47
1-7-4-3- الآثار الجانبية للأدوية	49
1-7-4-4- موت الفجأة Sudden Death:	50
1-7-4-5- إعاقة النمو Stunted growth:	51
1-8- المحصلة النهائية Outcomes	53
1-9- موجز	53
الفصل الثاني: دور الحديد في اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه عند	55

الأطفال Role of Iron in Attention Deficit-Hyperactivity Disorder in Children	
2-1- تمهيد	55
2-2- توافر الحديد Iron Availability	56
2-3- مستويات الحديد في الشعر و البول Hair and Urine Iron Levels	57
2-4- مستويات الحديد في الدماغ Brain Iron Levels	57
2-5- الوارد اليومي Daily Intake	58
2-6- مركبات الحديد Iron Supplements	58
2-7- موجز	59
الفصل الثالث: الدراسات المرجعية References Studies	60
3-1- موجز	60
3-2- دراسة Sever [Sever et al., 1997]	60
3-3- دراسة Konofal [Konofal et al., 2008]	61
3-4- دراسة Soto-Insuga [Soto-Insuga et al., 2013]	61
3-5- موجز	62
الجزء الثاني: القسم العملي	63
الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق	64
1-1- تمهيد	64
1-2- خلفية البحث	64
1-3- تساؤلات البحث	65
1-3- هدف البحث	65
1-5- عينة الدراسة	65
1-6- مواد وطرائق الدراسة	66
1-7- الاعتبارات الأخلاقية	68
1-8- حجم العينة	68
استمارة البحث	69
الموافقة المستنيرة	71
1-9- طرائق التحليل الإحصائي	73

1-10- موجز	74
الفصل الثاني: النتائج Results	**75**
2-1- تمهيد	75
2-2- دراسة العمر والجنس في عينة البحث	75
2-3- دراسة الفرق بنتائج التحاليل المخبرية والتقييم بين مجموعة الشاهد ومجموعة المرضى	76
2-4- دراسة علاقة ADHD Rating Scale-5 مع التحاليل المخبرية عند التشخيص في مجموعة المرضى	77
2-5- دراسة تأثير العلاج بمركبات الحديد في مجموعة المرضى	78
2-6- موجز	78
الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المُشَابهة	**79**
3-1- تمهيد	79
3-2- لمحة عن دراسات المقارنة	79
3-3- مقارنة العمر والجنس	80
3-4- مقارنة علاقة الخضاب والفيرتين مع ADHA	81
3-5- مقارنة علاقة حديد المصل والترانسفيرين مع ADHA	82
3-6- مقارنة علاقة فريتين المصل مع التقييم	83
3-7- مقارنة مقارنة نتائج العلاج بمركبات الحديد	84
3-8- موجز	85
الفصل الرابع: المناقشة Discussion	**86**
4-1- تمهيد	86
4-2- مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة ومناقشة النتائج	86
4-3- موجز	88
الجزء الثالث: خاتمة Conclusion	**89**
1-1- تمهيد	89
1-2- الاستنتاجات	89
1-3- صعوبات البحث	89
1-4- التوصيات	90

المصادر والمراجع References	91
الملخص باللغة الإنكليزية English Abstract	100

قائمة الجداول List of Tables

اسم الجدول ورقمه	الصفحة
الجدول (1–1): يوضح التغيرات في أعراض اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه من الطفولة للبلوغ	28
الجدول (1–2): يوضح المعايير التشخيصية لاضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه حسب الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية النسخة الخامسة Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)	30
الجدول (1–3): الأدوية المُحرِّضة المتاحة لعلاج اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة	46
الجدول (1–4): الآثار الجانبية للأدوية المُحرِّضة	50
الجدول (1–5): ملخص توصيات علاج فرط الحركية ونقص الانتباه	52
الجدول (2–1): دراسة العمر والجنس في عينة البحث	75
الجدول (2–2): دراسة الفرق بنتائج التحاليل المخبرية والتقييم بين مجموعة الشاهد ومجموعة المرضى	76
الجدول (2–3): دراسة علاقة ADHD Rating Scale-5 مع التحاليل المخبرية عند التشخيص في مجموعة المرضى	77
الجدول (2–4): دراسة تأثير العلاج بمركبات الحديد في مجموعة المرضى	78
الجدول (2–5): لمحة عن دراسات المقارنة	79
الجدول (2–6): مقارنة العمر والجنس	80
الجدول (2–7); مقارنة علاقة الخضاب والفيرتين مع ADHA	81
الجدول (2–8): مقارنة علاقة حديد المصل والترانسفيرين مع ADHA	82
الجدول (2–9): مقارنة علاقة فريتين المصل مع التقييم	83
الجدول (2–10): مقارنة نتائج العلاج بمركبات الحديد	84

قائمة الأشكال List of Figures

اسم الشكل ورقمه	الصفحة
الشكل (1-1): يوضح منحنيات كابلان مييرKaplan_meier estimator	25

جدول المصطلحات والاختصارات الطبية Table of Abbreviations

الاختصار	الشرح
ADHD	Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder اضطراب نقص الانتباه/فرط الحركية
CTRS	Conners' Teachers Rating Scale مقياس تقييم المعلمين لكورنر
CPRS	Conners' Parents Rating Scale مقياس تقييم الأبوين لكورنر
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders الدليل التشخيصي الإحصائي للاضطرابات العقلية
HGB	Hemoglobin الخضاب

الملخص

خلفية البحث:

اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه أحد الاضطرابات النفسية الشائعة عند الأطفال، وبعض الدراسات وجدت أن له علاقة بنقص فريتين المصل.

هدف البحث:

دراسة علاقة اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه بحديد وفيريتين المصل، ودور مركبات الحديد في العلاج.

المواد والطرائق:

دراسة حالة – شاهد مع تجربة علاجية Case control study with Therapeutic Trials، شملت مجموعة من الأطفال المشخص لديهم اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق ما بين 2020/4/1 إلى 2021/4/1، بالإضافة إلى مجموعة شاهد مطابقة بالعمر والجنس لأطفال سليمين، وعُولِجَ المرضى بمكملات الحديد بجرعة 6 ملغ/كغ/اليوم لمدة ثلاثة أشهر، وقُيِّمَتْ شدة الأعراض قبل وبعد العلاج بالاعتماد على ADHD Rating Scale-5 نسخة الأبوين.

النتائج:

ضم البحث مجموعة مرضى من 60 طفلاً، ومجموعة شاهدة مطابقة بالعدد والعمر والجنس.

بلغ متوسط العمر 9.49 عاماً، وكان 66.7% من الذكور.

متوسط كل من الخضاب، وحديد المصل، والفريتين أصغر في مجموعة المرضى، بينما متوسط الترانسفيرين أكبر، كان الفرق مهماً إحصائياً.

ارتبط الفريتين بعلاقة عكسية قوية ومهمة إحصائياً مع مجموع نقاط ADHD Rating Scale-5 (r=-0.887, P<0.001).

بعد العلاج ارتفع متوسط الفريتين (من 25.1±12.3 إلى 51.9±6.2 نانو غرام/مل)، بينما انخفض متوسط ADHD Rating Scale-5 (من 32.9±8.2 إلى 22.5±5.6)، وكان الفرق مهماً إحصائياً.

الاستنتاجات:

اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه يحتاج لتقييم نفسي دقيق عن التشخيص، بالإضافة لاستقصاءات مخبرية للكشف عند وجود اضطرابات (كنقص الفريتين) قد يكون لها دور في الآلية الإمراضية.

استخدام مكملات الحديد أسهم بخفض شدة الأعراض ومن ثم قد يكون لها دور واعد في التدبير.

كلمات رئيسية (مفتاحية): الأطفال، اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه، الفريتين، التدبير.

الجزء التمهيدي:

1- المقدمة:

يُعَدُّ اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) واحداً من أشيع الاضطرابات النفسية عند الأطفال حيث يقدر معدل الإصابة 2-18% بين الأطفال والمراهقين. [Krull et al., 2021, UpToDate: Topic 602 Version 39.0]

الحديد من العناصر النادرة في الجسم والضرورية للتطور السليم للدماغ، كما أنه من المكونات المهمة للنواقل العصبية مثل السيروتونين والنورادرينالين والدوبامين، ويدخل في تركيب أنزيم مونو أمينو أوكسيداز الذي يقوم بالعمل مع هذه النواقل، وعليه فهو له دور مهم في تنظيم فعالية الدوبامين المرتبط مع الآلية الإمراضية لاضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه. [Konofal et al., 2004, 1113-1115]

2- المشكلة البحثية:

الحديد من العناصر المعدنية الشائع نقصها عند الأطفال، وقد يُسهِم نقص الحديد في تطور اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه.

3- تساؤلات البحث:

في هذه الدراسة سنحاول الإجابة عن سؤالين:

1. ما علاقة اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه بمستويات حديد وفيريتين المصل.
2. هل يفيد إعطاء مركبات الحديد في علاج اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه.

4- فرضيات البحث:

إن الحديد من العناصر النادرة في الجسم والضرورية للتطور السليم للدماغ، كما أنه من المكونات المهمة للنواقل العصبية مثل السيروتونين والنورادرينالين والدوبامين، ويدخل في تركيب أنزيم مونو أمينو أوكسيداز الذي يقوم بالعمل مع هذه النواقل، وعليه فهو له دور مهم في تنظيم فعالية الدوبامين المرتبط مع الآلية الإمراضية لاضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه

5- مسلمات البحث:

على الرغم من اختلاف الدراسات حول نتائج العلاج بمركبات الحديد عند الأطفال المصابين باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه، فقد وجد أن هناك تحسن في أعراض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه في مجموعة العلاج بمركبات الحديد بشكلٍ عام.

6- هدف البحث:

يهدف هذا البحث لدراسة علاقة اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه مع قيم حديد المصل، ودور مركبات الحديد في العلاج.

7- أهمية البحث:

نقص الحديد من الحالات الشائعة عند الانسان، وفي حال اثبات علاقته باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه، ودوره في العلاج فإن استخدام مركبات الحديد قد يُسهِم في العلاج وحتى الوقاية من تطوره.

8- حدود البحث:

❖ الدراسة تجريبية لمدة محدودة، لا تمكن من الكشف عن النتائج بعيدة المدى (سنوات) للعلاج.

❖ أُعتُمِدَ جرعة محددة في الدراسة، ومن ثم لا يمكن مقارنة تاثير الجرعات المختلفة في العلاج.

9- مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: دراسة **حالة – شاهد مع تجربة علاجية Case control study with Therapeutic Trials**، أجريت في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ما بين 2020/4/1 إلى 2021/4/1، **وفق المعايير الآتية:**

معايير القبول:

❖ مجموعة المرضى: تضم أطفالاً مُشخَّصاً لديهم حديثاً اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه.

❖ مجموعة الشاهد: وتضم أطفالاً غير مصابين باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه مطابقين لمجموعة المرضى من حيث العمر والجنس.

معايير الإستبعاد:

☒ وجود مرض دموي سابق، أو انتاني أو مرض يؤثر في قيم فيريتين المصل غير اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه.

☒ قصة استخدام أدوية تحوي مركبات الحديد خلال الشهور الستة السابقة.

☒ رفض ذوي الطفل الاشتراك في البحث.

☒ عدم اكتمال البيانات أو فقدان الاتصال في زمن المتابعة.

المواد والطرائق:

بعد تشخيص اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه، وأخذ موافقة ذوي الطفل على الاشتراك في البحث، أُجرِيَت الآتي:

- أخذ قصة سريرية مع ملء استمارة خاصة بالبحث تتضمن استبياناً للتشخيص وتقييم شدة الأعراض.
- إجراء تحاليل مخبرية تتضمن معايرة الخضاب والحديد والترانسفيرين والفيريتين في المصل.
- أُختِيرَ أطفال غير مصابين باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه من الأطفال المراجعين للمشفى لأسباب أخرى وتبين أنهم سليمون على نحوٍ عشوائي ليشكلوا مجموعة الشاهد بعد موافقة ذويهم على الاشتراك في البحث، وأُجرِيَت التحاليل المخبرية لهم أيضاً (الخضاب، والحديد، والفيريتين، والترانسفيرين).
- وُضِعَ الأطفال في مجموعة المرضى على علاج تجريبي بمركبات الحديد بجرعة يومية 6 ملغ/كغ/اليوم مقسمة على ثلاث مرات لمدة ثلاثة أشهر، ثم أُعِيدَتْ التحاليل المخبرية وأُعِيدَ تقييم شدة الأعراض لتحديد مدى الاستجابة للعلاج.
- بعد الانتهاء من جمع البيانات أُدخِلَتْ إلى الحاسوب ودُرِسَتْ إحصائياً باستخدام برنامج Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) الإحصائي واستُخلِصَتْ النتائج.
- قُورِنَتْ النتائج مع دراسات عدة عالمية مشابهة.

10- الدراسات المرجعية:

- أجرى الباحث Sever وزملاؤه [Sever et al., 1997, 178-180] دراسة لتجربة العلاج بمركبات الحديد لمدة 30 يوماً على 14 طفلاً مصاباً بفرط الحركة ونقص الانتباه، وقد وجدوا أن متوسط Conners' Parents Rating Scale المستخدم لتقييم الأعراض قد انخفض بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- أجرى الباحث Konofal وزملاؤه [Konofal et al., 2007, 20-26] دراسة تجريبية معشاة مزدوجة التعمية لمقارنة نتائج العلاج بمركبات الحديد مع الدواء الغفل عند 22 طفلاً مصاباً لمدة 12 أسبوع والأطفال في مجموعة العلاج بمركبات الحديد تناولوا سلفات الحديد بجرعة 80 ملغ يومياً صباحاً، وقد وجدوا أن متوسط مجموع نقاط الاستبيان قد انخفض بفارقٍ مهمٍ إحصائياً في مجموعة العلاج بمركبات الحديد.
- في دراسة Soto-Insuga وزملائه [Soto-Insuga et al., 2013, 230-235] عُولِجَ 17 طفلاً مصاباً باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه بمركبات الحديد وتناولوا سلفات الحديد بجرعة 80 ملغ يومياً صباحاً، وسُجِّلَتْ استجابة لدى 9 مرضى.

11- مكونات البحث:

يتكون البحث من ثلاثة أجزاء والمصادر والمراجع:

الجزء الأول:

وهو القسم النظري، ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل, **ويتكون هذا الجزء من ثلاثة فصول:**

- **الفصل الأول: اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه عند الأطفال:** ويتحدث عن وبائيات مرض فرط الحركية ونقص الانتباه عند الأطفال وأعراضها وعوامل خطورتها وتشخيصها ومعالجتها.
- **الفصل الثاني: دور الحديد في اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه عند الأطفال:** ويتحدث عن مركبات الحديد المُستَخدمة في علاج مرض اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه عند الأطفال.
- **الفصل الثالث: دراسات مرجعية:** ويحوي ثلاث دراسات مرجعية تتكلم على نتائج المعالجة بمركبات الحديد لمرض فرط الحركية ونقص الانتباه عند الأطفال.

الجزء الثاني:

ويتضمن القسم العملي، وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج الماثلة أمامكم, **ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:**

- **الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق:** ويحوي خلفية البحث، وتساؤلات البحث، وهدف البحث، مواد البحث وطرائقه (تصميم الدراسة – عينة الدراسة– معايير الإدخال والإستبعاد – المواد والطرائق)، والاعتبارات الأخلاقية، وحجم العينة، والمفاهيم والاعتبارات، واستمارة البحث العلمي المُستَخدمة، والموافقة المستنيرة، وطرق التحليل الإحصائي المُستَخدمة.
- **الفصل الثاني: النتائج:** ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.
- **الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة:** ويحوي مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

- **الفصل الرابع: المناقشة:** ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا إليها في دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المُشَابهة.

الجزء الثالث: خاتمة Conclusion: وتحوي الاستنتاجات والصعوبات والتوصيات: ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرَى لاحقاً حول هذا الموضوع.

المصادر والمراجع.

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول: اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه عند الأطفال

Attention Deficit-Hyperactivity Disorder in Children

1-1- تمهيد:

تم وصف اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه ADHD كأشيع اضطراب سلوكي عصبي عند الأطفال؛ حيث يكون هنالك اضطراب الوظيفة التنفيذية بسبب انتقال الدوبامين غير الطبيعي في الفصوص الجبهية الأمامية؛ لذا يعتمد جزء كبير منها في العلاج في الأدوية التي تؤثر على انتقال الكاتيكول أمينات catecholamine [1].

إن أول إشارة تاريخية لـ ADHD كانت في عام 1902م من قبل جورج ستيل Geroge Still الذي وصفه بأنه نقص في ضبط السلوك moral control، إذ لاحظ وجود اضطراب ضبط السلوك دون وجود اضطراب معمم في الذكاء intellect مع وجود اضطراب غير طبيعي في الحصول على انتباه مستمر[1].

1-2- الوبائيات Epidemiology:

يتفاوت شيوع اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه حسب المعايير المُستَخدمة في التشخيص، إذ بيَّنت مراجعة منهجية حديثة لبيانات 102 دراسة بأن مقدار الشيوع هو 5% عند الأشخاص الأصغر من عمر 18 سنة، و6% في سن المدرسة و3% في عمر المراهقين[2]، وبينت الدراسات انتشار أوسع لهذا الاضطراب بين الذكور عند المقارنة مع الإناث.

1-3- علم أسباب الأمراض وعوامل الخطر Pathology and Risk Factors:

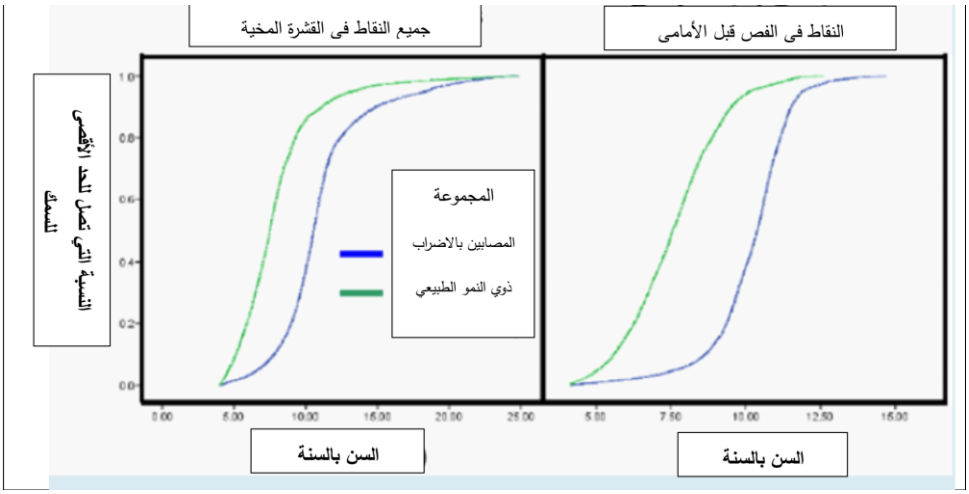
يُمثِّل اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركية اضطراباً أسرياً له مكون وراتي قوي وتُمثِّل قابلية هذا المرض لأن يكون موروثاً (نسبة التباين التي تعود إلى العوامل الجينية الإضافية تبلغ 76%[3]، وتُمثِّل النسبة السابقة واحدة من أعلى النسب في حقل الاضطرابات العقلية)، ورغم ذلك فإن العوامل الوراثية وحددها لا تُفسِّر ظهور الاضطراب، ويُعَدُّ اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة اضطراباً متعدد العوامل في أسبابه؛ أي إن أسبابه تكون بيئية ووراثية وبيولوجية إذ تؤدي هذه العوامل جميعاً دوراً في زيادة خطر ظهور هذا الاضطراب.

رُبِطَتْ مجموعة من الجينات التي هناك شك في ارتباطها باضطزب نقص الانتباه وفرط الحركة، خصوصاً الجينات المربطة بالنظم الكاتيكولامينية gicatecholaminer، مع ملاحظة أن كل جين منهم على حدةٍ لا يبدو مسؤولاً إلا عن نسبة ضئيلة من زيادة خطر الإصابة بالاضطراب[2]، وعلاوةً على هذا فإن الدراسات التي تمسح الجين بأكمله دون الانطلاق من أي فرضية ابتدائية، وهي ما يُطلق عليه دراسات ربط الجين بأكمله لم تُضِف أي أشكال متعددة جديدة للمعرفة الحالية[4]، ويقودنا هذا التناقض الظاهري بين قابلية عالية لوراثة المرض وبين الدراسات التي تمسح الجين بأكمله للبحث عن فرضيات بديلة لسبب انتشار المرض، وتثير إحدى الاحتمالات إلى أن الاضطزب ينبع من التفاعل بين العوامل الوراثية والعوامل البيئية[5]، ونجد في الواقع أنه تم رصد التفاعل بين العوامل الوراثية والبيئية في حالة تعرض الجين لتبغ السجائر أثناء الحمل داخل الرحم والتباين في الجينات DAT1 و DAT4 [5]، وقد تم اختبار عدد من المخاطر البيئية لتحديد مدى ارتباطهم باضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة[7]، ويبدو أن الخداج prematurity هو العامل الأكثر ارتباطاً بثبات مع اضطراب نقص الانتباه وفرط

الحركة[7]، كما توجد أدلة محدودة على ارتباطه بتعرض الجنين للتبغ وقت الحمل[8]، وأدلة محدودة على ارتباطه بانخفاض الوزن عند الولادة[9,10] بالنظر إلى أنها عوامل خطر مُحتَملة، ونحتاج للمزيد من الدراسات لتقييم تأثير تعرض الجنين للكحول والمخدرات والمشكلات النفسية للأم أثناء الحمل والمضاعفات قبل الولادة وأثنائها، والإصابة المخية نتيجة لصدمة والرضاعة الطبيعية ومدتها، والحرمان المبكر، والعوامل الأسرية والنفسية، بالإضافة إلى التعرض للكافيين داخل الرحم[8] وتأثير الولادة أثناء مواسم معينة بالسنة[11]، ومن دواعي الحذر العلمي يجب أن ننكر أنه لا توجد بيانات كافية لربط اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه بالإضافات الغذائية، أو السموم البيئية، أو ألعاب الحاسب الألي.

1-4- المظاهر السريرية (ظهور المرض) Clinical Presentation (Disease Onset):

يتصف اضطراب نقص الإنتباه وفرط الحركة بأعراض ضعف الانتباه و (فرط الحركة أو الاندفاعية أو كلاهما معاً)، وحسب تعريف المرض يجب أن تظهر الأعراض في مرحلة مبكرة من الطفولة بحيث تختلف عما هو متوقع في مراحل النمو الطبيعي. كما هو مُوَّضح في الشكل (1-1).



الشكل (1-1): يوضح منحنيات كابلان مييز Kaplan_meier estimator التي توضح نسبة النقاط في القشرة المخية التي وصلت لأقصى سمك عند كل سن لكل النقاط في القشرة المخية (يسار) وللقشرة في الفص قبل الأمامي (اليمين)

1-4-1- نقص الانتباه Attention Deficit:

يشير ضعف الإنتباه إلى نمط سلوكي يصعب فيه على الفرد أن يبدأ مهمة وأن ينهيها، كما يصعب عليه أن يندمج فيها ويكملها، ونجد أن الأطفال الذين يعانون قصور الانتباه يعانون من صعوبة في تنظيم المهام والأنشطة أيضاً، ويعانون من صعوبة الإنصات حين يُوجَّه إليهم الحديث، ويعانون من صعوبة في التخطيط للمهام وفي اكمالها، ويتضمن نقص الانتباه أيضاً أعراض القابلية للتشتت والنسيان وكثرة فقد الأشياء أو صعوبة تذكر أماكنها. ونجد أنه من الشائع في سن المرهقة والبلوغ ملاحظة عدم الدقة في إدراك الوقت حيث غالباً ما يُقلِّلون من قيمة الوقت المطلوب لأداء المهام كما يميلون للتسويف والمماطلة[1].

1-4-2- فرط الحركة:

يتسم فرط الحركة بالأتي:

- النشاط الجدي المفرط.
- الإحساس الدائم بالقلق وعدم الاستقرار والتململ restlessness مما يجعل المرضى عاجزين عن البقاء ساكنين حتى في الحالات التي يتوقع فيها منهم ذلك.
- الحركة بلا هدف؛ أي حركة لا غرض لها وتؤثر في البيئة المحيطة بصورة سلبية (مثل الوقوف المتكرر والمشي بلا هدف حين يكون مطلوباً منهم الاستمرار في الجلوس، ومثل تحريك اليدين والتلاعب بالأشياء الصغيرة حين يتوقع منهم السكون).
- التململ والتلوي بكثرة في مقاعدهم.
- عدم القدرة على اللعب بهدوء.
- الإفراط في الكلام والجري عبر المكان أو التسلق حين لا يكون ذلك مناسباً[1].

1-4-3- الاندفاعية Impulsivity:

تشير الاندفاعية إلى صعوبة تأخير فعل ما أو استجابة ما حتى لو كان معروفاً أن لهذا الفعل تبعات سلبية، وترتبط الاندفاعية بالحاجة للشعور بالرضا أو الحصول على مكافأة تأخرت أكثر مما يجب حتى لو كانت نتائج التأجيل أفضل بكثير، وتُفصِح سلوكيات الاندفاعية عن نفسها في صورة صعوبة في انتظار الدور المُحدَّد للشخص حتى يتكلم أو يلعب، كما قد تُعبِّر عن نفسها في الميل للفعل دون تفكير؛ مثل إعطاء إجابة فورية بصرف النظر عن مدى دقتها، أو إعطاء إجابات لا علاقة لها بالسؤال، أو الانطلاق في الإجابة قبل انتهاء السؤال[1].

وقد يتردد الآباء في قبول تشخيص حالة أبنائهم بأنهم مصابون باضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه على أساس أن الطفل يمكنه أن يبقى على انتباهه حين يقوم بمهام محددة، مثل ممارسة ألعاب الفيديو، أو مراقبة التلفزيون، أو في مواقف محددة. ومن المهم ملاحظة أن التحفيز ومدى مناسبة المهمة من وجهة نظر الطفل وجاذبيته تؤثر بصورة كبيرة في ظهور الأعرض أو عدم ظهورها[1].

1-4-4- الاختلافات في طريقة ظهور المرض وفقاً للسن:

تختلف طريقة ظهور الأعراض المرضية وفقاً لمرحلة النمو، ويتضمن الجدول (1-1) الأعراض الأكثر شيوعاً وفقاً لسن المريض، ويُعَدُّ تقييم الإصابة بفرط الحركية ونقص الانتباه والاندفاع تقييماً صعباً في سن ما قبل المدرسة بصفةٍ خاصة، حيث تكون هذه السلوكيات طبيعية في هذه الفئة العمرية، ولا يمكن عَدُّها غير طبيعية إلا لو كانت شديدة جداً ومتغلغلة ومنتشرة بحيث تُسبِّب قصور كبير في أداء الوظائف والمهام[13]، ونجد في سنوات المدرسة أن الأطفال الذين يعانون من اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه كثيراً ما يجذبون الانتباه لأنفسهم نتيجة قصور أدائهم الدراسي ونتيجةً لمشكلات الانتباه، ويسهل التعرف عليهم عن مرحلة ما قبل المدرسة.، ويميل فرط الحركية للتقلص في سن المراهقة أو قد

يتغير لشعور داخلي بالتململ restlessness. كما هو مُوضَّح في الجدول (1-1).

الجدول (1-1): يوضح التغيرات في أعراض اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه من الطفولة للبلوغ

	سنوات ما قبل المدرسة	سن المدرسة الأولية	المراهقة	البلوغ
عدم الانتباه	– فترات لعب قصيرة (أقل من 3 دقائق). – ترك الأنشطة دون اكمالها.	– أنشطة مختصرة (أقل من 10 دقائق). – تغييرات سابقة لأوانها في الأنشطة. – كثير النسيان، غير مرتب، مشتتة بيئته غير منظمة	– أقل مثابرة من النظراء (أقل من 30 دقيقة). – عدم الانتباه على تفاصيل المهمة. – ضعف التخطيط للمستقبل.	– لا يكملون التفاصيل. – نسيان المواعيد. – انعدام التبصر (النظر في العواقب).
فرط النشاط	– يلف كالدوامة.	– قلق وعدم استقرار حين يُتوَقع منه الهدوء.	– متململ.	– احساس شخصي (داخلي) بعدم الاستقرار.
الاندفاعية	– لا يستمع. – ليس لديه إحساس (إدراك) بالخطر (يصعب تمييز هذه الصفة من صفة الميل للمعارضة والتحدي).	– يتصرف في غير دوره، ويقاطع الأطفال الآخرين وينطلق مسارعاً في الإجابة. – يكسر القواعد دون تفكير. – يقتحم النظراء، يتسبب في حوادث.	– ضعف السيطرة على النفس. – يخاطر بصورة متهورة.	– حوادث حركة وغيرها. – اتخاذ القرارات قبل أوانها وبصورة تخلو من الحكمة.

1-5- الحالات المشاركة Coexisting Conditions:

إن السؤال عن الحالات المشاركة لـ ADHD هو سؤال مُعقَّد، ويجب الاحتفاظ بإطلاق مُصطَلح ADHD على الأشخاص الذين لديهم اضطراب معزول للانتباه وفرط الحركية أو الاندفاعية مع وجود تصنيف متبدل لتوصيف الأطفال الذين تنطبق عليهم معايير DSM-5 للـ ADHD في إطار الاضطرابات التطورية العصبية[14].

إن مُصطَلح ADHD الكاذب يُطلَق على الأطفال الذين لديهم اضطرابات أو عوامل مربكة مشاركة، وعلى نحوٍ مشابه أُطلِقَ مُصطَلح تناذر فرط الحركية ونقص الانتباه عند أب وابنه يعانون من صرع مع صعوبات الانتباه والتركيز، وذلك للتمييز عن ADHD، تماماً كما هي الحالة في اختلاف التوصيف بين داء باركنسون والباركنسونية؛ لذا يجب تقسيم ADHD إلى نوعين بناءً على الإمراضيات المُشَاركة أو عدم وجودها[14].

إن افتراض الاستجابة الدوائية للأدوية المُحرِّضة نفسياً تشير إلى أن المشكلة الكامنة أن ADHD قد يقود إلى تشخيص خاطىء، لأن الأدوية المُحرِّضة نفسياً تُحسِّن من الاكتئاب وتناذر التعب المزمن chronic fatigue syndrome والنعاس النهاري نتيجة اضطرابات النوم؛ إذ إن هذه الأدوية تُحسِّن الوظيفة الاستعرافية والسلوكية؛ أي إنه يمكن القول إن الاستجابة الجيدة للمُحرِّضات النفسية ليست ذات أهمية تشخيصية[14].

1-6- التشخيص Diagnosis:

يُشخَّصْ ADHD سريرياً بالاعتماد على المعايير الواردة في DSM-5، والتي تُقسَم إلى مجموعتين من الأعراض؛ الأولى تتكلم على نقص الانتبا، والثانية تتكلم على فرط النشاط والسلوك الاندفاعي، **وبالاعتماد على عدد الأعراض والنقاط الإيجابية في هذه فإنه يوجد ثلاثة تصنيفات[1]:**

1- ADHD/I: ويكون هذا النمط أساساً ناقصَ الانتباه.

2- ADHD/HI: ويكون هذا النمط أساساً مفرطَ الحركية.

3- ADHD/C: ويكون هذا النمط أساساً نمطاً مختلطاً.

وقد زادت نسبة التشخيص مع تقدم الزمن بسبب اعتماد هذه المعايير في التشخيص، لأن سبب ذلك هو تقليص عدد الأعراض اللازمة للتشخيص (ستة أعراض فقط في مرحلة البالغين وخمسة أعراض فقط في مرحلة المراهقين)، لكن تم رفع عدد من المخاوف بما يخص التشخيص الزائد عن الحد لـ ADHD ولاسيما تأثير الشركات الدوائية وسوء التشخيص بالنظر إلى أن (التصرفات الطبيعية هي سلوكيات مرضية؛ أي أنه يرون السلوك الطبيعي هو سلوك مرضي، ويُشخَّص على أنه ADHD)، ولذا يجب اتباع خمس خطوات نُوقِشَت في الجدول (1-2) لتجنب فرط التتشخيص[14].

الجدول (1-2): يوضح المعايير التشخيصية لاضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه حسب الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية النسخة الخامسة Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) [14]

A. وجود نمط مستمر لعدم الانتباه و/أوفرط الحركية على نحوٍ اندفاعي يتداخل مع الوظائف أو التطور، حسب ما تم وصفها في (1) و/أو (2):
1. **عدم الانتباه Inattentino:** وجود ستة (أو أكثر) من الأعراض الآتية لمدة لا تقل عن ستة أشهر إلى حد أنها تكون متداخلة مع المستوى التطوري على نحوٍ سلبي وتؤثر مباشرة في النشاط الاجتماعي والأكاديمي والمهني.
ملاحظة: إن الأعراض ليست مقتصرة على (السلوك المعارض oppositional behaviro أو عدم الاكتراث defiance أو العدوانية hostility أو فشل في فهم المهام أو التعليمات)، **وللمرضى البالغين (الذين أعمارهم 17 سنة وما فوق) فإننا نحتاج إلى خمسة على الأقل مما يأتي:**
a. غالباً ما يوجد صعوبة في تحقيق انتباه مستمر في المهام، أو حتى في اللعب (مثلاً: صعوبة التركيز المستمر خلال المحاضرات أو المحادثات أو القراءة المطوَّلة).
b. غالباً ما يبدو أنه غير مصغٍ عند التحدث إليه مباشرة، وكأنما عقله في مكانٍ آخر حتى عند وجوده في بيئة تخلو من المشتتات.
c. غالباً ما يبدو أنه غير متبع للتعليمات، ويفشل في إنهاء العمل المدرسي أو الواجبات في مكان

العمل (على سبيل المثال: يبدأ بتنفيذ المهام ولكنه بسرعة يفقد تركيزه ويترك عمله جانباً).

d. غالباً ما يكون لديه صعوبة في تنظيم المهام والأنشطة (على سبيل المثال: صعوبة في تنظيم المهام المتتابعة، وصعوبة في الحفاظ على الأشياء والممتلكات مرتبةً، وتكون بيئة العمل فوضوية وغير مُنظَّمة مع تدبير سيء للوقت والفشل في تحقيق الأهداف قبل الموعد المُحدَّد).

e. غالباً ما يتجنب ويكره الانخراط في المهام التي تتطلب جهداً عقلياً مستمراً (على سبيل المثال: العمل المدرسي والواجبات المدرسية، أما بالنسبة للمراهقين والبالغين فإنه يوجد صعوبة في تحضير التقارير واكمال الاستمارات وقراءة الأوراق ذات المحتوى الطويل).

f. غالباً ما يفقد الأشياء التي تُعَدُّ ضرورية لاكمال المهام والأنشطة (على سبيل المثال: أقلام الرصاص والكتب والمحفظة والمفاتيح والأوراق المهمة والنظارات والهاتف المحمول).

g. غالباً ما يُشتّتُ انتباهه بسهولة بوجود مُحرِّض خارجي (أما عند البالغين فوجود تفكير بأفكار غير متعلقة بالسياق).

h. غالباً ما يُشتّتُ انتباهه بمُحرِّض خارجي (وقد تشمل هذه النقطة عند البالغين وجود أفكار غير متعلقة بالسياق).

i. غالباً ما يعاني من النسيان خلال أنشطته اليومية (على سبيل المثال: حضور الدروس، أما للأعمار الأكبر نسيان عودة الاتصال بالشخص المتصل، ونسيان دفع الفواتير، والمحافظة على المواعيد).

2. **فرط الحركية و الاندفاعية Hyperactivity and Impulsivity:** وجود ستة (أو أكثر) من أحد الأعراض الآتية لفترة 6 أشهر على الأقل، التي تؤثر مباشرةً وسلبياً في النشاط المهني والإجتماعي والأكاديمي.

ملاحظة: إن الأعراض ليست مقتصرة على (السلوك المعارض oppositional behaviro أو عدم الاكتراث defiance أو العدوانية hostility أو فشل في فهم المهام أو التعليمات)، **وللمرضى البالغين (الذين أعمارهم 17 سنة وما فوق) فإننا نحتاج إلى خمسة على الأقل مما يأتي:**

a. عادةً يتململ بيديه أو قدميه أو يتلوى في مقعده.

b. غالباً ما يترك مقعده في لحظات من المتوقع أن يكون فيها جالساً بثبات (على سبيل المثال: مثل مغادرة الصف والمكتب في مكان العمل).

c. غالباً ما يقوم بالركض أو التسلق في مواضع غير مناسبة (أما عند البالغ فتتظاهر على شكل شعور الإحساس بعدم الراحة).

d. غالباً ما يكون غير قادر على اللعب أو الانخراط في أنشطة الاستراحات بين الحصص تماماً.

e. غالباً ما يكون في وضعية الاستعداد للانطلاق كما لو أنه يُقَاد بمحرك (على سبيل المثال: حيث

يكون غير قادر أو لا يشعر بالراحة للبقاء جالساً بثبات لفترة طويلة كما في المطاعم والاجتماعات أو على الأقل يشعر بعدم الراحة). f. غالباً ما يثرثر. g. غالباً ما ينطق بإجابات قبل اكمال السؤال، إذ يقاطع الناس في جملهم، ولا ينتظر دوره ليشارك في الحديث. h. غالباً ما يعاني من صعوبة انتظار دوره (على سبيل المثال: الانتظار في الدور). i. غالباً ما يقاطع أو يتدخل في شؤون الآخرين (على سبيل المثال: التدخل في المحادثات والألعاب والأنشطة. وقد يستخدم ممتلكات الآخرين دون استئذانهم، أما بالنسبة للمراهقين والبالغين فتتمثل بالسيطرة على أعمال الآخرين).
B. وجود أعراض اندفاعية وفرط حركية أو قلة انتباه بأعمار أقل من 12 سنة.
C. وجود أعراض عدة من نقص الانتباه أوفرط الحركية في موضعين أو أكثر (على سبيل المثال: المنزل أو المدرسة أو مكان العمل أو مع الأصدقاء والأقارب وغيرهم من الأنشطة).
D. هناك دليل واضح على أن هذه الأعراض تتداخل أو تنقص من جودة الأداء المهني أو الأكاديمي أو الاجتماعي.
E. إن هذه الأعراض لا تحدث خلال سياق انفصامي أو اضطراب نفسي آخر ولا يوجد أي اضطراب عقلي يُفسِّر هذه الأعراض (على سبيل المثال: اضطراب المزاج، اضطراب القلق، اضطراب فصامي dissociative disorder، واضطراب شخصية، وتسمم دوائي، أو انسحاب مادة دوائية.

وجدت بعض الدراسات نسبة وقوع أعلى من ADHD عند الأسر ذات الدخل المرتفع، وقد فُسِّر ذلك بسعي الوالدين إلى رؤية الأبناء يحققون نتائج مدرسية أفضل مما استدعاهم لطلب المشورة الطبية[15]، وقد وجدت دراسات أخرى أن ADHD أكثر انتشاراً عند الطبقات الاجتماعية الفقيرة، لكن دون اللجوء إلى أي معالجة دوائية.

إن كلمة (غالباً أو عادةً) المُدرجَة في قائمة المعايير التشخيصية لـ ADHD في الجدول (1-2) تترك مجالاً واسعاً للآراء الشخصية حين وضع التشخيص[1].

هنالك عدد من المشعرات التي طُوِّرَتْ فَشَمَلَتْ الأبوين أو المعلمين للمساعدة في حسم المعايير التشخيصية، وقد وجدت إحدى المراجعات لعددٍ من الدراسات أن أي اختبار وحده غير قادر على حسم

التشخيص وأن الأمر هنا متروك للفاحص السريري (للطبيب) للاختيار بين هذه المعايير التشخيصية أو مشاركة معايير عدة بالإضافة إلى أهمية القصة السريرية والفحص السريري، أما الأكاديمية الأمريكية لأطباء الأطفال فقد دعمت استخدام مشعر Vanderbilt المُستَخدم للأبوين والمدرسين، وهو متوفر لتطبيقه[16].

هنالك عوامل عدة أخرى تُسهِمُ في زيادة اللبس بما يخص التشخيص منها: الاختلافات التطورية بين الأطفال والاختلافات في التظاهر، وعدم ثباتية سلوك الأطفال بما يخص ADHD في أوضاع مختلفة أو في الأوضاع نفسها، ولكن في أزمنة مختلفة؛ لذا هنالك جهود منصبة لجعل أساسيات التشخيص أكثر موضوعية وذلك بإجراء اختبارات الأداء المستمرة المُحوسبة computerized continuous performance tests، أو الاختبارات التي تستعمل متغيرات الانتباه variables of attention. وعلى أي حال فإن ارتباط مقاييس الانتباه باضطرابات السلوك غير كافية لاستخدامها بديلاً عن المعايير السلوكية الواردة في DSM-5 [1].

إن النص يذكر صراحةً بأنه حتى تُشخَّصْ الأعراض بوضوح بأن يكون هنالك دليل واضح على أن هذه الأعراض تتداخل مع جودة الوظائف الاجتماعية والمدرسية والعمل أو تنقص منها [14]، وإن السلوك الذي قد يكون نموذجياً لكنه لا يؤثر في الوظائلف لا يُعَدُّ مشخصاً لـ ADHD، وعلى نحوٍ مشابه فإن التوقعات غير المنطقية لطفل في سنٍ مبكرة قد ينجم عنها تشخيص خاطىء[1].

إن المعايير التشخيصية تتبع لعددٍ من التعليمات التي تذكر الأعراض ضمن سياقٍ معين، فعلى سبيل المثال (وجود أعراض عدة في حالتين أو أكثر من الحالات، وفي المنزل، وفي المدرسة، وفي العمل، ومع الأصدقاء أو الأقارب، أو غيرها من الأنشطة الأخرى)[14].

إن هذه المؤهلات تسمح بوجود احتمالية أن الطفل في بيئة مدرسية غير مناسبة، وربما مع وجود ضغط مدرسي هائل أو بيئة عدائية أو أساتذة غير كفؤين قد يتظاهر بموجودات فريدة لهذه الحالات،

لكنه لا يمثل اضطراب فرط الانتباه، وبشكلٍ مشابه فإن بيئة المنزل الفوضوية قد تُفسِّر التظاهرات التي يعاني منها الطفل[1].

ربما أهم نقطة وهي النقطة الأخيرة والتي تنص (إن الأعراض لا تحدث فقط في إطار مسار الفصام schizophrenia أو أية اضطراب نفسي آخر، وإن الأعراض لا تُفسَّر باضطراب عصبي آخر مثل اضطرابات المزاج والقلق والاضطرابات التفارقية dissociatgive disorder أو اضطرابات الشخصية[14].

إذا كان لدى الطفل أعراض تتوافق مع المعايير التشخيصة لـ ADHD في إطار هذه الاضطرابات عندئذٍ يجب توجيه العلاج إلى هذه الاضطرابات الأخرى وعدم القول إن الطفل يعاني من نقص الانتباه[1].

لم تُذكَرْ بعض الدراسات في DSM-5 التي تظهر بأن الأطفال الذين يعانون من اضطرابات عصبية لديهم أعراض تتوافق مع المعايير التشخيصية لـ ADHD ولكنها تُفسَّر على أنها المرض العصبي وليس نقص الانتباه[1].

إن اضطراب التنفس أثناء النوم يتظاهر بأعراض تتوافق مع ADHD،إذ تظهر الدراسات بأن الهيوجية أوفرط النشاط تكون أعلى عند الأطفال المصابين بالشخير مقارنةً مع الأطفال الطبيعيين، وكذلك فإن أعراض ADHD تختفي عند معالجة الأطفال المصابين بالاختلاجات البؤرية وتثبيط الموجة الانفراغية spike activity على تخطيط الدماغ الكهربائي[1].

1-6-1- حالات مشاركة Coexisting Conditions:

يجب الاحتفاظ بإطلاق مصطلح ADHD فقط على الأطفال الذين يعانون من فرط الحركية ونقص الانتباه المعزول، وهناك حسب DSM-5 ما يُدعَى بـ ADHD كاذب، وهو يُطلَق على الأطفال المصابين بإمراضيات مشاركة أو عوامل مربكة تماماً، كما هي الحالة بين داء باركنسون والباركنسونية بوضعها مظهراً سريرياً، لذا تُقسَم ADHD إلى تحت مجموعات بالاعتماد على الإمراضيات المشاركة[1].

إن الاستجابة للأدوية المُحرِّضة النفسية تشير غالباً إلى أن الآفة هي ADHD مما يؤدي إلى تشخيص مضخم للحالات، لأن هذه الأدوية تفيد في كلٍ من الاكتئاب وتناذر التعب المزمن والنعاس النهاري بسبب اضطرابات النوم مما يدفعنا للاستنتاج بأن الاستجابة لهذه الأدوية ليست ذات أهمية تشخيصية[1].

1-6-2- البيولوجيا العصبية لـ ADHD Neurobiology of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder:

ربط بعض الباحثين الاضطراب الأساسي في ADHD على أنه اضطراب التثبيط السلوكي behavioral inhibition والذي يؤدي إلى ظهور الأعراض، وينقسم إلى أنواع HI و C، ولا يشمل النمط I، أما غيرهم من الباحثين فقد ربط أنواع ADHD كافة على أنها اضطرابات انتباه أو وظيفة تنفيذية أكثر من كونها استجابة تثبيطية، وعزا بعضهم الآخر ADHD إلى نقص في ضبط التثبيط[1].

1-6-3- التصوير البنيوي Structural Imaging:

في دراسة على التوأم الحقيقي أظهر التصوير الشعاعي نقصاً في حجم الجسم المذنب caudate body وأن نسبة المجيء القاعدي كانت أعلى عند التوأم المُصَاب بالمقارنة مع الطفل الوحيد، وأن البيانات تقترح عدم إصابة التوأم تُمثِّل على أن الإصابة بـ ADHD غير جينية، وقد تكون ناجمة عن أذية بالرحم، وأن اضطرابات الجسم المذنب لا ترتبط باضطراب وراثي معين، وقد وجدت إحدى الدراسات أن الذكور المصابين بـ ADHD لديهم اختلافات شكلية مهمة، ونقص في الحجم الكلي للنوى القاعدية بالمقارنة مع عينة الشاهد، أما الفتيات فلا يبدون أي اختلاف في الحجوم والأشكال[1].

1-6-4- التصوير الوظيفي Functional Imaging:

إن الفائدة السريرية من الأدوية التي تؤثر في مستوى الكاتيكول أمينات قادت إلى دراسة أوسع لمسارات الدوبامين في ADHD، وقد أظهرت الدراسة الوظيفية بالرنين المغناطيسي تفعيلاً غير طبيعياً للمناطق في مقدمة الجبهة عند المصابين بـ ADHD [1].

1-6-5- الدراسات الجينية Genetic Studies:

دلت الأبحاث المُجرَاة على أن ADHD قد يكون موروثاً، وأن العوامل الوراثية تلعب لها دور مهم فيه؛ فمثلاً الجين DAT يتثبط بالأدوية المُحرِّضة النفسية، كما رُبِطَ ADHD بعَدَدٍ من الاضطرابات الجينية الأخرى التي ما تزال قيد البحث[1].

1-6-6- اضطرابات أخرى مشاركة Other Coexisting Disorders:

هناك عدد من الأطفال الذي يعانون من أعراض تتوافق مع ADHD، لكن لديهم حالات أو أمراض عصبية أو نفسية التي قد تكون هي سبب هذه الأعراض؛ مثل: الاكتئاب واضطرابات النوم والصرع، وهذا ما يؤثر في التدبير تأثيراً مهماً، إذ إن علاج اضطراب النوم وحده كفيل بتحسين الأعراض كثيراً، لذا قُسِّمَ ADHD إلى أنماط عدة، أو تحت مجموعات بناءً على الإمراضيات المشاركة الأخرى، وقد بينت الدراسات أن علاج هؤلاء الأطفال بالأدوية المُحرِّضة النفسية تبدي تحسن في أعراض ADHD، وكذلك استخدام الأدوية المُضَادة للاكتئاب تحسناً في أعراض ADHD، وإن علاج الأطفال المصابين بـ ADHD والقلق يبدون تحسناً بسيطاً في أعراض ADHD بالمقارنة مع الأطفال الذين لديهم ADHD وجده عند العلاج بالأدوية المُحرِّضة النفسية[1].

هناك عدد كبير من الأطفال المُصَابين باضطرابات النوم يكون لديهم أعراض ADHD، وعلى النقيض فإن عدداً كبيراً من أطفال ADHD لديهم اضطرابات نوم بسبب الأعراض الجانبية للأدوية، أو بسبب وجود اضطرابات مرافقة، مثل: الاكتئاب والقلق، وهذا ما يؤدي إلى أن الطفل المُصَاب باضطراب النوم يعاني من ازدياد في حدوث اضطرابات ADHD النهارية؛ لذا فهناك توصية مهمة حول أهمية نفي اضطرابات النوم عند الأطفال المشكوك بإصابتهم بـ ADHD [1].

قد تتشارك ADHD باضطرابات القراءة مع وجود دلائل على وجود رابط جيني موجوج على الصبغي 6، وعند مقاربة نتائج اختبار الذكاء بين الأطفال المصابين بـ ADHD والأطفال الطبيعيين كانت اختبارات الذكاء أقل عند مجموعة الأطفال المصابين بـ ADHD من دون وجود فارق مهم بين أنواع ADHD، وهذا ما دعا للاستنتاج بأن هذا الاضطراب يتميز بعدم كفاءة استعرافية أو بوجود اضطرابات متعددة تؤثر في المقدرة المعرفثية[1].

إن المعايير التشخيصية في DSM-5 عند تشخيص ADHD تشمل عدداً من المؤهلات التي غالباً ما يتم تجاهلها، مما يؤدي إلى أخطاء في التشخيص[1].

1-6-7- المقاربة التشخيصية لـ Diagnostic Approach ADHD:

1- **الخطوة الأولى:** جمع البيانات الأساسية من أكثر من مصدر (على سبيل المثال: المدرسة والمنزل)، وإذا كانت هذه المشكلة طارئة أو متكررة أو دائمة أو نوعية يجب الانتقال مباشرة إلى الخطوة السادسة، أما للحالات الأخرى فنكمل من الخطوة الثانية حتى الخامسة.

2- **الخطوة الثانية:** البحث عن تفسيرات للمشكلات السلوكية (على سبيل المثال: إن مشكلات المواجهة والهياج قد تكون ناجمة عن الحرمان من النوم، أو ضغط العمل المدرسي، أو ضغط العمل في بيئة العمل، أو وجود بيئة متوترة في المنزل أو المدرسة).

3- **الخطوة الثالثة:** انتظار وتقييم حالة الطفل بانتباه، مع مراقبة ومتابعة من غير وجود حكم مُسبَق أو تشخيص قاطع أو علاج فعال.

4- **الخطوة الرابعة:** إذا استمرت هذه المشكلات فإنه يجب التدخل بالحد الأدنى، مثل: العلاج بالمنشورات (على سبيل المثال: المنشورات التوعوية)، أو تدريبات المساعدة الشخصية لوالدي الطفل المُصَاب بفرط الحركية، وتجنب استخدام مصطلح ADHD والتحدث بمصطلحات مشكلات التركيز، أو عدم الراحة، أو الصعوبات السلوكية.

5- **الخطوة الخامسة:** إذا لم يكن التدخل بحده الأدنى كافياً فإنه يجب القيام بجلسات مشورة counseling (خمس إلى ست جلسات) باستخدام تقنيات بسيطة لتعليم مواقف جديدة ومهارات مُستَنسخة للتعامل مع مشكلات التركيز وفرط الحركية.

6- **الخطوة السادسة:** إذا كانت اضطرابات السلوك والتركيز مستمرة فإنه عادةً ما نحتاج إلى علاج أكثر تعمقاً (رعاية صحية ثانوية)؛ إذ تتم إحالة الطفل إلى طبيب الأطفال المختص بالتطور والسلوك أو إلى المعالج النفسي من أجل وضع التشخيص القطعي والعلاج[1].

1-6-8- التقييم التشخيصي Diagnostic Evaluation:

يُشخَّصْ ADHD سريرياً لأنه ليس هناك اختبار مخبري مُشخِّص، ولا اختبار استعرافي مُشخِّص؛ إذ يجب أن يخضع الأطفال الذين لديهم أعراض موجهة لـ ADHD لفحص مسحي لتحري السمع واضطرابات البصر وبعض المشكلات القابلة للعلاج التي يُعتَقد أنها ADHD عن طريق الخطأ[1].

إذا كانت الصعوبات التي تواجه الطفل مُسَيطَراً عليها في المدرسة يجب إجراء تقييم صعوبات التعلم للطفل مع إجراء التثقيف العلاجي المناسب في حال معرفة المشكلة.

إن بعض الضغوطات الاجتماعية قد تُشكِّل عاملاً مهماً مما يبرر التدخل عبر وكالات الخدمة الاجتماعية، ويمكن القول بأنه لا حاجة لأي اختبار تشخيصي عند تقييم طفل مشكوك بإصابته بـ ADHD، وتبقى الفحوصات النوعية لبعض الحالات التي قد توحي بمشكلاتٍ أخرى[1].

1-6-9- الدراسات المخبرية Laboratory Studies:

إن بعض الموجودات في سياق الفحص السريري أو تحري السوابق قد تؤدي إلى طلب بعض التحاليل المخبرية لتحري بعض الاضطرابات التي قد تظهر على شكل لـ ADHD أو تكون مشاركة له؛ مثل: قصور الدرق وفرط نشاط الدرق وبيلة الفينيل-كيتون[1]. لم يُربَط بين التسمم بالرصاص و ADHD [1].

بالاعتماد على نتائج الدراسات المخبرية فإنه قد يُبدَأ بالمعالجة النوعية لهذه الأمراض المشاركة، وهناك بعض الدراسات التي وجدت تحسناً لدى الأطفال المصابين بـ ADHD من قبل الأبوين وليس من قبل المدرسين عند المعالجة بمعيضات الحديد الفموية على الرغم من أن غالبية الأطفال لم يكونوا يعانون من نقص الحديد، وثمة حاجة إلى دراسات أكثر دقة وموضوعية قبل الاستنتاج بأنه يجب تحري مستويات الحديد المصلي أو المعالجة بمركبات الحديد[1].

1-6-10- تخطيط الدماغ الكهربائي Electorencephalography:

ثمة دراسات تذكر وجود تكرار متزايد لبعض الموجات ذات المظهر الصرعي عند الأطفال المصابين بـ ADHD، وقد تحسنت أعراض ADHD عند كبح هذه الموجات بالأدوية المضادة للصرع، وهذا ما أدى إلى اقتراح بعض الارشادات التوجيهية التي تذكر أهمية إجراء EEG، وكذلك تحري سوابق حالات سريرية مشكوك بأنها حالات اختلاج، حتى لو كانت (ليلية أو حرورية أو شدة ما حول الولادة أو رض الرأس أو تظاهرات السلوك المتقلب أو سوابق صرع عائلية)[1].

1-6-11- دراسات النوم Sleep Studies:

يجب تحري قصة النوم عند الطفل، وإذا كانت النتائج توحي بوجود اضطراب نوم أو قصة عائلية قوية مؤدية لاضطرابات النوم فإنه يجب عندها الأخذ بالحسبان إجراء دراسات للنوم[1].

1-6-12- الدراسات الشعاعية Imaging Studies:

يوجد استطبابات سريرية قليلة لإجراء الاستقصاءات الشعاعية عند الأطفال المُصَابين بـ ADHD، فإذا كان الطفل مستقراً سريرياً فإن الأعراض لا تستوجب إجراء الدراسات الشعاعية ما عدا بعض الحالات التي تتطلب ذلك[1].

1-7- العلاج Treatment:

1-7-1- المعالجة غير الدوائية Nonpharmacologic Therapies:

إن الأطفال الذين يعانون من ADHD يحتاجون إلى بيئة مدرسية ذات مشتتات قليلة، وكذلك مقاعد معزولة نسبياً وقريبة إلى مقدمة الصف بالقرب من المدرس، ويجب أن تكون البيئة ودية نوعاً ما، ومُجهَّزة بتقنيات منظمة، مثل: قوائم التحقق وجدول الوظائف اليومية ومقعد مُخصَّص فقط للعمل المدرسي في المنزل[1].

في دراسة متعددة المراكز لاستراتيجيات متعددة في علاج الأطفال المصابين بـ ADHD استنتجت أن المحرضات كانت أكثر فاعلية من العلاج السلوكي في تدبير الأعراض، أما المزج بين المُحرِّضات والعلاج السلوكي فقد حسَّن من المهارات الاجتماعية لكن لم يتفوق على العلاج الدوائي وحده في تدبير الأعراض، وقد وجدت الدراسات أن حوالي 24% من الأطفال المصابين بـ ADHD يعانون من أمراض عقلية أخرى، وإن أشيع الطرق العلاجية هو العلاج بالمُحرِّضات وحدها بنسبة 42%، أو مشاركة العلاج الدوائي بالمُحرِّضات مع العلاج النفسي بنسبة 32%، أما العلاج النفسي وحده فبلغت نسبته 10.8%[1].

إن حوالي 15% من الأطفال لم يتلقوا أي علاج دوائي ولكن تم الاكتفاء بالزيارات الدورية المتكررة وذلك للمتابعة والمراقبة، كما أن نسبة الأطفال الخاضعين للعلاج النفسي وحده أو بالمشاركة مع العلاج الدوائي بالمُحرِّضات تزداد بازدياد العمر وهي أشيع عند الذكور بالمقارنة مع الإناث[1].

1-7-2- النوم Sleep:

وجدت الدراسات الأخيرة ارتباطاً إيجابياً بين فعالية تخطيط الدماغ الكهربائي مغزلي التردد Spindle-frequency EEG وتحسن مهارات التعليم الحركية motor skill learning improvement عند الأطقال المصابين بـ ADHD [17]، وإن هذه النتائج تُعَدُّ مسؤولة على الأقل في جزءٍ منها عن تراكب أعراض ADHD واضطرابات النوم عند الأطفال مما يقدم فرصة للتداخل غير الدوائي عند الأطفال للمصابين بـ ADHD عن طريق معالجة اضطرابات النوم، إذ إن هنالك فعالية مغزلية غنية أثناء النوم في الجزء الأخير من النوم تحديداً مما يجعل أطفال ADHD ينامون باكراً حتى يستيقظون تلقائياً، وهو مُفضَّل أكثر حتى لا يتم إيقاظ الأطفال في الجزء الأخير من النوم وهذا ما يساعد في علاج هؤلاء الأطفال في مهامهم اليومية[1].

1-7-3- برامج التلقيم الراجع الحيوي Biofeeback Programs:

دُرِسَ عدد من البرامج التدريبية المُحوسَبة في علاج الأطفال المصابين بـ ADHD، لأن تدريب الذاكرة المُحوسَب يُحسِّن قدرة ذاكرة العمل عند الأطفال المصابين بـ ADHD والبالغين غير المصابين به[1].

تم تعميم هذا التحسن إلى المهام غير الممارسة التي تشمل القشر في مقدمة الفص الجبهي، ويرتبط بتحسن ذاكرة العمل ونقص في حركات الرأس عند الأطفال المصابين بـ ADHD، وتم تدريب الأطفال المصابين بـ ADHD لتعديل كمونات القشرة البطيئة؛ إذ أظهرت زيادة في التغاير السلبي الطارىء contingent negative variation (CNV) أثناء أداء المهام المستمر بالمقارنة مع الأطفال الذين لم يتلقوا مثل هذا التدريب، وبالتزامن مع هذه الظاهرة الفيزيولوجية الكهربائية لُوحِظ كميات أقل من

الأخطاء الاندفاعية على مهام الأداء المستمر يشير إلى أن التغاير السلبي الطارىء CNV يزيد مُمثِّلاً للارتباط الفيزيولوجي الكهربائي لـ المقدرات المُحسَّنة المُنظَّمة ذاتياً[1].

إن التلقيم الراجع العصبي حقق نتائج مهمة في تحسن أعراض DSM-5 والسلوك واختبار الأداء، في حين أنه لم يكن هنالك فائدة مهمة في العلاج المعتمد على المدرسة، أو تدريب الأبوين، أو تدريب ذاكرة العمل، أو المراقبة الذاتية، أو العلاج النفسي الاجتماعي متعدد الطرق لقياس النواحي الوظيفية لـ ADHD [1].

إن العلاجات النفسية للـ ADHD أكثر فاعلية بين الفتيات بالمقارنة مع الفتيان، وأقل فاعلية بالنمط المختلط من ADHD [18].

تم مقارنة استخدام برامج التلقيم الراجع الحيوي باستخدام تخطيط الدماغ الكهربائي مع فعالية ميتيل فينيدات methylphenidate، وبعد 3 أشهر من بدء العلاج شهدت تلك المجموعتان تحسناً في المشعرات الأربعة كلها التابعة لاختبار متغيرات الانتباه Test of Variables of Attention (TOVA) وتحسناً في مقياس تقييم السلوك، ولم يُلحَظ تغيرات على تخطيط الدماغ الكهربائي كنتيجة للتلقيم الراجع الحيوي لهذه الدراسة، فيما ذكرت دراسة سابقة تحسناً أكبر في اختبار TOVA عند المشاركين ذوي التغيرات المهمة على EEG بالمقارنة مع ذوي التخطيط الطبيعي (رغم أن كلا المجموعتين شهدتا تحسناً ملحوظاً نتيجةً للعلاج بالتلقيم الراجع الحيوي)، ولم يكن هنالك ارتباط بين التغيرات السلوكية التي تم ملاحظتها من قبل الأبوين مع أي تغيرات على تخطيط الدماغ الكهربائي[1].

1-7-4- العلاج الدوائي Pharmacology Therapy:

أوصت الرابطة الأمريكية لطب القلب AHA أنه على الأطفال كافة الخاضعين للعلاج الدوائي بالأدوية المُحرِّضة لعلاج ADHD فإنه يتوجب عليهم الخضوع لتخطيط القلب الكهربائي المسحي، أما

الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال AAP فقد خلُصَت إلى نتيجة أن هذا المسح غير ضروري ولا يُوصَى به إلا بناءً على القصة العائلية، والقصة الشخصية، والسوابق المرضية، والفحص القلبي الوعائي[1].

1-7-4-1- الأدوية المُحرِّضة Stimulant Medications:

استُخدِمت الأدوية المُحرِّضة لعقود في علاج اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة وصدرت الرخص الرسمية لاستخدامها في هذا المجال في دولٍ كثيرة، كما تمت دراسة الأدوية المُحرِّضة للتأكد من فعاليتها وأمانها بصورة مكثفة في كثير من التجارب العلاجية والمراجعات المنهجية بالإضافة إلى التحليلات العليا (تحليل مجموعة من الدراسات)[19]، وتظهر التجارب بصفة ثابتة أن الأدوية المُحرِّضة أكثر فعالية من الأدوية الوهمية مع أحجام تأثير تتراوح ما بين 0.8-1.1 واستجابة مبكرة للعلاج في حوالي 70% من الحالات، وتشمل الأدوية المُحرِّضة الأكثر استخداماً: الميثيل فنيديت Methylphenidate SODAS، وتتوافر وسائط أخرى مثل الميتامفيتامين في دول معينة، وتتوافر الأدوية في أشكال مختلفة بما يشمل الأدوية ذات المفعول قصير الأجل وذات المفعول طويل الأجل، والأدوية التي يتم إطلاقها في الجسم بصورة مستمرة، وتتمثل الميزة الأساسة للأدوية التي يتم إطلاقها في الجسم بصورة مستمرة أن جرعة واحدة في الصباح يمكن أن يكون لها تأثير مستمر طوال اليوم بما يزيد من الالتزام، ولكن يعيبها أنها أغلى ثمناً، وهذا ما يحد من استخدامها، ولا يوجد دليل قاطع لصالح أي من الأدوية المُحرِّضة على غيرها فيما يتعلق بقوة مفعولها ولا بتشكيلة الآثار الجانبية المرتبطة بها[1].

ولا تعتمد جرعة المنبه على وزن المريض، ويجب على المعالجين البدء بجرعة منخفضة ومعايرتها، حتى يحصلوا على أفضل استجابة كما هو مُوضَّح في الجدول (1-3)، وتُعَدُّ أفضل جرعة هي الجرعة التي تؤدي إلى أقصى فائدة مع آثار جانبية أقل، ورغم غياب البحوث المُرقَّبة (التي تتضمن مجموعة تجريبية ومجموعة ضابطة) التي تقارن جداول جرعات مختلفة؛ فإن بعض المعالجين يعتقدون

أن قطع تناول الدواء أثناء عطلة نهاية الأسبوع والأعياد يمكن أن يَحِد من فعالية هذه الأدوية[1].

يتوافر الـ مثيل فينيديت بأشكال ذات إطلاق فوري، وأخرى ذات إطلاق مستمر، وتصل تركيبات الـ ميثيل فينيديت فورية الإطلاق للمستوى الأقصى في بلازما الدم في مدة ما بين 1–3 ساعات بعد تناولها، ويستمر تأثير العلاج حوالي 4 ساعات، وعليه يتطلب الأمر اتباع خطة علاج لتناول هذا الدواء مرتين أو ثلاث يومياً لتغطية الأعراض، ويتميز دواء ميثيل فينيديت سوداس بتركيبة طويلة المفعول يتم فيها إطلاق نصف الجرعة بصورة فورية، بينما يتم إطلاق النصف الثاني بعد أربع ساعات من تناول الدواء، أما مثيل فينيديت أوروس Methylphenidate OROS فيتم فيه إطلاق حوالي ربع الجرعة بصورة فورية، بينما يتم إطلاق بقية الجرعة على مدى الساعات التسع الآتية، وتتطلب كل من التركيبتين جرعة واحدة في اليوم[1].

هناك تركيبات مختلفة لأدوية فرط الحركية ونقص الانتباه وإن كانت درجة توافرها تختلف من دولة لآخرى، ويمكن الرجوع إلى الجدول (1–3) لمراجعة الأسماء التجارية المشهورة والجرعات والمدى الزمني للتأثير السلوكي لكل من هذه الأدوية، وتمت إجازة ليسديكسامفيتامين Lesdexamphetamine حديثاً لعلاج الأطفال والبالغين المرضى بفرط الحركية ونقص الانتباه في الولايات المتحدة الأمريكية وكندا والبرازيل، ويتميز الـ ليسديكسامفيتامين بأنه مُكوِّن غير فعال (دواء داعم أو مساعد) يتحول تدريجياً إلى شكل فعال من الـ ديكسترو أمفيتامين في الجسم، ونتيجة لتحوله التدريجي فإن مفعول الـ ليسديكسامفيتامين يطول إلى مدة قد تصل إلى 13 ساعة، ومن ثم لا يحتاج الأمر لجرعات متكررة أثناء اليوم، وهناك نوع شائع آخر من الأمفيتامين، وهو تركيبة من أملاح الأمفيتامين المُختَلطة، الذي تجيزه بعض الدول لعلاج فرط الحركية ونقص الانتباه ويتميز هذا النوع بأنه فوري المفعول، ويمكن أن يؤخذ مرة أو مرتين في اليوم. كما هو مُوَضَّح في الجدول (1–3)[1].

الجدول (1-3): الأدوية المُحرِّضة المتاحة لعلاج اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة[1]						
الدواء	نوعية استمرارية المفعول	الاسم التجاري	الجرعات	المفعول التقريبي (بالساعات)	الجرعة الإبتدائية النمطية (ملغ)	الحد الأقصى للجرعة اليومية (ملغ)
ميثيل فينيدات	قصير المفعول	ريتالين ميتاديت ميثلين	مرتين إلى ثلاث مرات يومياً	5-3	5	60
		فوسالين	مرتين إلى ثلاث مرات يومياً		2.5	20
	مفعول متوسط المدى	ريتالين اس ار ميتاديت أي ار ميثيلين أي ار	مرة في اليوم إلى مرتين في اليوم	8-3	10	60
	إطلاق ممتد المفعول	ميتادات سي دي ريتالين ال ايه	مرة في اليوم	10-8	10	60
		كونسرتا	مرة في اليوم	12	18	72
		فوسالين اس ار	مرة في اليوم	12	5	30
		دايترانا	وضع رقعة لمدة تصل إلى 9 ساعات		10	30
أمفيتامين	قصيرة المفعول	ديكسدرين ديكستروستات	مرتين إلى ثلاث مرات يومياً	4	5	30

		أديرال	مرة إلى مرتين يومياً	4	5	30
	مفعول متوسط المدى	دكسدرين سبانسول	مرة إلى مرتين يومياً	10	5	40
	إطلاق ممتد المفعول	أديرال اكس أر	مرة يومياً	10	10	30
		فيفاينس	مرة يومياً	13	30	70

1-7-4-2- الأدوية غير المُحرِّضة Nonstimulant Medications:

تُعَدُّ الأدوية غير المُحرِّضة خط علاج ثانٍ في حالة عدم التحمل، أو وجود تعليمات مانعة أو في حال فشل العلاج، ولا ترقى أدلة فعالية هذه الأدوية إلى قوة أدلة فعالية الأدوية المُحرِّضة، ولكنها رغم ذلك أدلة جيدة وذلك بالترتيب الآتي: الأتوموكسيتين، والجوانفاسين ممتد الإطلاق، والكلونيدين ممتد الإطلاق[1].

1- أتوموكسيتين Atomoxetin: هو مانع لإعادة أخذ النوردرنالين Selective-norepinephrine reuptake inhibitor ويبدو أنه يُسبِّب زيادة ثانوية في مستويات الدوبامين، ويُقدَّر حجم تأثير الأتوموكسيتين في علاج نقص الانتباه وفرط الحركة بحوالي 0.8، وهو أعلى من غيره من الأدوية غير المُحرِّضة[20]، ويمكن أن يُخفِّف الأتوموكسيتين من أعراض القلق عند البالغين والأطفال، ويُعَدُّ خياراً لعلاج فرط الحركية ونقص الانتباه الذي يصاحبه اضطرابات قلق مرضي، ويُعَدُّ الأتوموكسيتين مُفضَّل للمرضى ذوي السوابق في سوء استخدام العقاقير، ويتصف الأتوموكسيتين مقارنةً بالأدوية المُحرِّضة بأنه أبطأً في تأثيره الأولي ولكن يمكن أن يُؤخَذ مرة واحدة في اليوم، وتأتي الجرعة الاستهلالية بمقدار 0.5 ملغ/كغ/يوم ويمكن زيادتها إلى 1.2 ملغ/كغ/يوم، وتُعَدُّ الاعراض السلبية العابرة للقناة الهضمية هي أكثر

الأعراض الجانبية ظهوراً علاوةً على نقص الشهية ومشكلاتات النوم وتسارع معدل ضربات القب وضغط الدم، وتتضمن الأعرض الجانبية الشديدة، وان كانت نادرة جداً، التسمم الكبدي مع زيادة إفراز الأنزيمات الكبدية والبيليروبين واليرقان وظهور السلوكيات الانتحارية (الأفكار الانتحارية والمحاولات الانتحارية)[1].

2- الكلونيدين Clonidine والجوانفاسين Guanfacine: (مناهضات ألفا 2) أظهرتا مفعولهما في علاج اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه، ويتميز الجوانفاسين بأنه أكثر انتقائية من الكلونيدين وينتج عنه آثار جانبية أقل مثل النعاس، ويمكن اللجوء إلى هذه الأدوية أيضاً عند المرضى الذين يعانون اضطرابات مصاحبة مثل اضطراب العرة tic أو متلازمة توريت Tourette syndrome حيث يكون أعلى فعالية، وهناك حالياً تركيبات طويلة المفعول من كل من الكلونيدين والجوانفاسين[1].

3- مودافينيل Modafinil: هو دواء غير مُنشِّط يُستَخدم لعلاج الخدار narcolepsy تم اختباره لاضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه، وظهرت فعاليته في التجارب المنضبطة المُعشَّاة clinical trials randomized [1].

4- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressant: مثل الإميبرامين Imipramine، والتي ثبت قدرتها على تخفيف أعراض اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه، ورغم هذا فإن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ترتبط بأعرض جانبية جسيمة، وتقل فعاليتها عن الأدوية المُحرِّضة، ويجب ألا تُستَخدم إلا إذا تم رصد عدم استجابة لعقارين أو ثلاثة عقارات مُحرِّضة، ويمكن أن تؤثر مضادات الاكتتاب ثلاثية الحلقات في توصيل القلب cardiac conduction، ويمكن أن تُسبِّب الموت المفاجئ ويجب مراقبة حالة المرضى باستخدام تخطيط القلب الكهربائي قبل العلاج بها وفي أثنائه[1].

5- البوبروبيون Bupropion: وهو خط علاج ثالث لفرط الحركية ونقص الانتباه ويمكن تجربته للعلاج في حال فشل الأدوية المُحرِّضة، ويُخَفِّض البوبروبيون عتبة النوبات الصرعية (الحد الذي تحدث عنده النوبة) بصورة تعتمد على الجرعة[1].

1-7-4-3- الآثار الجانبية للأدوية:

يجب دوماً مناقشة الأعراض الجانبية بالتفصيل مع المريض والآباء قبل وصف الدواء، ويأتي الأرق والصداع والتهيج irritability والإثارة agitation والعصبية والارتعاش وفقدان الشهية والغثيان وفقدان الوزن كأكثر الأعراض الجانبية ارتباطاً بالمنشطات النفسية، وتميل هذه الآثار غير المرغوبة للاعتدال (تكون خفيفة) وتعتمد شدتها على الجرعة وتكون عابرة، ويمكن للمنشطات النفسية أن تزيد من العرات tics ومن الأعراض الذُهَانية والاكتئابية في الأطفال المُعرَّضين لمخاطر تلك الحالات، ورغم أن الاضطرابات سابقة الذكر لا تُمثِّل مانع قاطع لوصف المنشطات النفسية، إلا أنه يتعين على المعالجين التفكير في أسالب علاج بديلة مثل العلاج السلوكي أو الأتوموكسيتين (في حالات العرات والأعراض الذهانية والقاق) وألا يلجؤوا للمنبهات إلا إذا كانت الميزات المحتملة أكبر من الضرر المحتمل، وللمزيد من المعلومات عن الآثار الجانبية مُوضَّحة في الجدول (1-4)[1].

الجدول (1-4): الآثار الجانبية للأدوية المُحرِّضة[1]	
الدواء	الآثار الجانبية
– ميتيل فينيديت – أتوموكسيتين – أمفيتامين	فقدان الشهية أو نقص الوزن
– ميتيل فينيديت – أتوموكسيتين – أمفيتامين	تأخير النمو
– ميتيل فينيديت – أمفيتامين	الأرق
– إخبار الآباء عن خطر تضرر الكبد. – مراقبة مستويات أنزيم ناقلة أيمن الألانين قبل وبعد بدء العلاج. – مراقبة مستويات أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات قبل وبعد بدء العلاج.	تسمم الكبد
– ميتيل فينيديت – أتوموكسيتين – أمفيتامين	
– ميتيل فينيديت – أتوموكسيتين	إختلال ضغط الدم أو إختلال أداء القلب
– ميتيل فينيديت – أمفيتامين	النوبات (الأزمات)
– ميتيل فينيديت – أمفيتامين	العرات (التشنجات اللاإرادية)
– ميتيل فينيديت – أمفيتامين	أعراض قلق
– أتوموكسيتين	الأعراض الذهانية

وظهرت خلافات حول أمان الأدوية المُحرِّضة للأطفال المصابين بفرط الحركية ونقص الانتباه،

وتتعلق المخاوف الرئيسية بتأثير هذه الأدوية على النمو وعلى القلب والأوعية الدموية، وعلى خطر سوء الاستخدام أو التحويل diversion (تحويل الدواء لغير المريض)[1].

1-7-4-4- موت الفجأة Sudden Death:

هناك احتمال نظري مع كل الأدوية المُحرِّضة أن تزيد من خطر موت الفجأة بالسكتة القلبية وبالسكتة الدماغية، وليس من الواضح ما إذا كان هذا الخطر راجعاً إلى نوعية المنبه المُستَخدم أو لقيام المشارك بتمارين وجهود مرافقة، أو لوجود خطر كامن في جهاز القلب، وربط الميتيل فينيديت بالموت القلبي المفاجئ في الأفراد الذين يعانون من تشوهات هيكلية في القلب ولكن لا يوجد دليل عنهم في عموم الناس[21,22]، على أن الأزمات القلبية تزيد عند مستخدمي الميتيل فينيدات[22]، وأظهرت دراسات وتحليلات كثيرة أنه ليس هناك دليل على أن الاستخدام الجاري لدواء من أدوية علاج اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه يرتبط بزيادة خطر تعرض جهاز القلب لمشكلات جسيمة، ونظراً لأنه لا يمكن إستبعاد احتمال حدوث الخطر بصورة كلية، فإننا نُذكِّر بأن حجم الاحتمال المُطلَق لحدوث هذا الخطر الكبير منخفض جداً[23].

1-7-4-5- إعاقة النمو Stunted growth:

يمكن للأدوية المُحرِّضة أن تثبط نمو الأطفال وتُنقِص الطول النهائي الذي يصلون إليه في مرحلة البلوغ، ولا يوجد شك في أن الأدوية المُحرِّضة تُقلِّل من النمو بصورة بسيطة ويجب مناقشة آثارها تلك مع الآباء والمرضى، ونتيجةً لهذا فإنه يجب مراقبة نمو الأطفال بصورة منتظمة طالما كانوا تحت العلاج بالمنبهات، ويُستَأنف النمو مساره الطبيعي ما أن يتوقف تناول الأدوية المُحرِّضة، ويمكن لإيقاف الدواء أثناء الإجازة الصيفية أن يُقلِّل من خطر إعاقة النمو في حالة القلق من إعاقة النمو، وتتضمن البدائل الأخرى لمواجهة الخطر تخفيض الجرعة، أو إيقاف تناول الأدوية المُحرِّضة، أو الانتقال إلى العلاج بالأتوموكسيتين[24].

الجدول (1-5): ملخص توصيات علاج فرط الحركية ونقص الانتباه[1]			
الحدة	سن من 4-5	سن من 6-11 سنة	سن من 12-18 سنة

	سنوات		
متوسطة إلى معتدلة		– برامج تدريب الوالدين والعلاج السلوكي الإدراكي. – إن لم يكن العلاج السلوكي المعرفي متاحاً وفي الحالات الحادة باضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة غير المُعقَّد: استخدم المنبهات أو الأوتوميكستين. – إذا لم تحدث استجابة، أضف المنبهات أو الأتوميكستين (أدوية الصف الأول). – إذا لم تحدث استجابة مناسبة أو حدثت أعراض جانبية جسيمة انتقل إلى دواء آخر من أدوية الصف الأول (مثلاً انتقل من الميثيل فنيدات إلى الديكسا أمفيتامين أو الأوموكستين). – إذا لم تحدث استجابة وظهرت أمراض مصاحبة جرب أدوية الصف الثاني.	– منبهات أو الأتوموكستين. – في حالة عدم الاستجابة أضف العلاج السلوكي المعرفي. – إذا لم تحدث استجابة مناسبة أو حدثت آثار جانبية جسيمة انتقل إلى الصف الأول من الأدوية (مثلاً من الميثيل فنيدات إلى الديكسا أمفيتايمن أو الأوتوموكستين). – إذا لم تحدث استجابة وظهرت أمراض مصاحبة جرب أدوية الصف الثاني.
حادة	– التوعية النفسية. – برامج تدريب الوالدين. – علاج سلوكي تحت إشراف المدرسين. – إذا لم يحدث تحسن وكانت	– استخدم المنبهات أو الأتوموكستين مع إضافتها إلى العلاج السلوكي المعرفي. – إذا لم تحدث استجابة مناسبة أو حدثت أعراض جانبية جسيمة انتقل إلى دواء آخر من أدوية الصف الأول (مثلاً من الميثيل فنيدات إلى الديكسا أمفيتامين أو الأوتوموكستين).	– استخدم المنبهات أو الأتوموكستين مع إضافتها إلى العلاج السلوكي المعرفي. – إذا لم تحدث استجابة مناسبة أو حدثت أعراض جانبية جسيمة انتقل إلى دواء آخر من أدوية الصف الأول (مثلاً من الميثيل فنيدات إلى الديكسا أمفيتامين أو الأوتوموكستين).

	الأعراض حادة فكر وفي التحول إلى الميثيل فنيدات.	**– إذا لم تحدث استجابة وظهرت أمراض مصاحبة جرب أدوية الصف الثاني.**	**– إذا لم تحدث استجابة وظهرت أمراض مصاحبة جرب أدوية الصف الثاني.**
– أدوية الصف الأول: الأدوية المُحرِّضة، والأوتوموكستين. – أدوية الصف الثاني: الجوانفاسين ممتد الإطلاق. – أدوية الصف الثالث: الكلونيدين ممتد المفعول، ومضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقات، وبربروبيون bupropion			

1-8- المحصلة النهائية Outcomes:

يستمر ADHD حتى مرحلة البلوغ، وقد تصبح أعراض ADHD أقل وضوحاً عند الشخص بعد أن يصل إلى سن أكبر، وأن حدوث ADHD عند البالغين يعتمد على المعايير التشخيصية المُستَخدمة والمعلومات والسوابق، سواءٌ أُخِذَت من المريض أو من أبويه، وإن المعايير المذكورة في DSM-5 قد قللت من عدد الأعراض اللازمة للتشخيص بأعمار أكبر من 17 سنة من ستة أعراض إلى خمسة أعراض، وهذا ما ينجم عنه زيادة في حدوث ADHD في هذه الفئة العمرية (أعمارهم أكبر من 17 سنة)، وفي مرحلة الكهولة والمراهقة يكون هؤلاء أكثر عرضةً لحوادث السيارات والإصابات الجسدية، وقد وجدت إجدى الدراسات بأن الأشخاص في الفئات العمرية الكبيرة لديهم إمراضيات مشاركة نفسية مشابهة للبالغين في مراحل الشباب درجة الأعراض نفسها لـ ADHD [40-25].

1-9- موجز:

إن المعايير المذكورة في DSM-5 قد قللت من عدد الأعراض اللازمة للتشخيص بأعمار أكبر من 17 سنة من ستة أعراض إلى خمسة أعراض، وهذا ما ينجم عنه زيادة في حدوث ADHD في هذه

الفئة العمرية (أعمارهم أكبر من 17 سنة)، وفي مرحلة الكهولة والمراهقة يكون هؤلاء أكثر عرضةً لحوادث السيارات والإصابات الجسدية.

تشمل الأدوية المُحرِّضة الأكثر استخداماً: الميثيل فنيديت Methylphenidate SODAS، وتتوافر وسائط أخرى مثل الميتامفيتامين في دول معينة، وتتوافر الأدوية في أشكال مختلفة بما يشمل الأدوية ذات المفعول قصير الأجل وذات المفعول طويل الأجل، والأدوية التي يتم إطلاقها في الجسم بصورة مستمرة، وتتمثل الميزة الأساسة للأدوية التي يتم إطلاقها في الجسم بصورة مستمرة أن جرعة واحدة في الصباح يمكن أن يكون لها تأثير مستمر طوال اليوم بما يزيد من الالتزام، ولكن يعيبها أنها أغلى ثمناً.

تُعَدُّ الأدوية غير المُحرِّضة خط علاج ثانٍ في حالة عدم التحمل، أو وجود تعليمات مانعة أو في حال فشل العلاج، ولا ترقى أدلة فعالية هذه الأدوية إلى قوة أدلة فعالية الأدوية المُحرِّضة، ولكنها رغم ذلك أدلة جيدة وذلك بالترتيب الآتي: الأتوموكسيتين، والجوانفاسين ممتد الإطلاق، والكلونيدين ممتد الإطلاق

الفصل الثاني: دور الحديد في اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه عند الأطفال

Role of Iron in Attention Deficit-Hyperactivity Disorder in Children

2-1- تمهيد:

هو أهم العناصر الموصوفة الموجودة في جسم الإنسان وأقدمها، اهتم بدراسته كثيراً المتخصصون بأمراض الدم[41].

- للحديد دور مهم في وظيفة الدماغ[42].

- كما أنه يُعَدُّ عاملاً مساعداً مهماً للتيروزين هيدروكسيلاز، وهو بدوره له أثر مهم في إنتاج الدوبامين[43].

- إن نقص الحديد في الجسم يؤدي إلى نقص إنتاج الدوبامين وزيادة أعراض مرض فرط الحركية ونقص الانتباه[44,45,46].

- من الأسباب المهمة في متلازمة فرط النشاط قلة الانتباه، وكثافة مستقبلات الدوبامين، والنقل إلى الدماغ بالإضافة إلى الخلل الوظيفي في النوى القاعدية الغنية بالدوبامين[47].

- نقص الحديد يؤثر في الوظائف الاستعرافية والنواحي العاطفية والاجتماعية عند الأطفال[47,48,49]، ومنه اقتُرِحَ أن يكون له دور في الفيزيولوجيا المرضية لتلك المتلازمة[50].

- عمدت دراسات كثيرة للبحث في العلاقة بين الحديد ومرض فرط الحركية ونقص الانتباه[50].

– هنالك مشعرات كثير متعلقة بالحديد: كمستوى الحديد المصلي، والمستوى المصلي للترانسفيرين، والمستوى المصلي للفيريتين serum ferritin، والهيماتوكريت hematocrit، والهيموغلوبين hemoglobin، والشبكيات Reticulocytes، وحجم الكرية الوسطي mean corpuscular volume (MCV)، وعدد الكريات الحمراء Red Blood Cells (RBCs)، والسعة الرابطة للحديد Total Iron Binding Capacity [TIBC] [50].

– مؤخراً اتجهت دراسة للبحث بمستوى الهيبسيدين.

– كما أن الحديد في الدماغ و الوارد اليومي يمكن أن يستعملا مقياساً لتقدير توافر الحديد، كما أن مركبات الحديد تؤدي دوراً في إجراء التقييم على دور الحديد في المتلازمة.

2-2- توافر الحديد Iron Availability:

– المشعرات المحيطية: البيانات الموجودة في الأدب الطبي حول المشعرات المحيطية لتوافر الحديد عند مرضى متلازمة فرط الحركية ونقص الانتباه بالمقارنة مع الشاهد من الأصحاء وعلاقتها بالأعراض[51].

– مستويات الفيريتين المصلية: والتي تُعَدُّ مؤشراً موثوقاً لمخزون الحديد في الجسم، وتُستَعمل لتحديد وجود نقص حديد في الجسم من عدمه[52].

– أو يمكن استعمال مستويات الحديد والترانسفيرين المصلية خياراً بديلاً، وإن كان هناك بعض الجدل حول الأمر[53,54].

– معظم الدراسات وجدت مستويات أقل للفيريتين المصلي عند مرضى فرط الحركية ونقص الانتباه في حين أن بعضها لم يجد علاقة مهمة بينهما، ودراسة قديمة واحدة وجدت مستويات مرتفعة عندهم[41].

– عموماً ليس هناك فرق في المشعرات المرتبطة بفقر الدم بين المرضى ومجموعة الشاهد من الأصحاء وذلك لكلٍ من مستوى الحديد المصلي ، والترانسفيرين والحجم الوسطي للكريات أو الدم الكامل[55].

–ولتفسير تلك النتائج المتناقضة إلى حدٍ ما، لا بد من إجراء أبحاث تركز جهدها على الهيبسيدين (بروتين مهم في استقلاب الحديد وتوازن هومستين لحديد الدماغ[55].

– إن ارتفاع مستويات بروتين الهيبسيدين لُوحِظ عند مرضى فرط الحركية ونقص الانتباه، ويمكن أن يؤدي إلى خلل في التوازن ولكن لابد من دراسات مُعمَّقة لتأكيد الأمر[53].

2–3– مستويات الحديد في الشعر و البول Hair and Urine Iron Levels:

إن مستويات الحديد في الشعر وفي البول كانت أخفض عند مرضى فرط الحركية ونقص الانتباه مقارنةً بالأصحاء[41].

2–4– مستويات الحديد في الدماغ Brain Iron Levels:

– إن مستويات الحديد المنخفضة في المهاد يمكن أن يكون لها دور في الآلية الإمراضية للمتلازمة؛ إذ عمدت ثلاثة أبحاث إلى دراسة مستويات الحديد الدماغي عند مرضى فرط الحركية ونقص الانتباه باستخدام تصوير الرنين المغناطيسي[41].

– إن الباحث كورتيز وزملاؤه[56] وجدوا أن مستويات الحديد المصلي في المهاد أخفض على نحوٍ مهم عند المرضى، ولكن لم تكن هناك علاقة بين مستويات الحديد الدماغي ومستويات الفيريتين المصلي.

– هناك دراساتان أخريتان [56,57] قارنتا بين مؤشرات الحديد الدماغي عند مرضى المتلازمة الذين لم يتلقوا علاجاً دوائياً وبين أولئك الذين تلقوا علاجاً بالمنشطات النفسية وبين الأشخاص الأصحاء، فكان

تحليل الحديد في المهاد والجسم المخطط أقل وعلى نحوٍ مهم عند المرضى الذين لم يتلقوا علاجاً مقارنةً بالمجموعتين الأخريين.

– إن الحديد في الدماغ ليس فقط وسيلة تفيد في التشخيص والاستجابة على العلاج، ولكن يبدو أن مستويات الحديد الدماغي عند مرضى المتلازمة تعود لمستوياتها المصلية[41].

2-5- الوارد اليومي Daily Intake:

– معظم المنشورات تذكر وارداً يومياً أقل من الحديد عند الأطفال المصابين بمتلازمة فرط الحركية ونقص الانتباه[58,59].

– إن العلاج بالميتيل فينيدات أدى إلى نقص في الشهية، ومن ثم نقص الوارد من جميع العناصر الغذائية، إلا أنه كان واضحاً أن الوارد كان أقل عند مرضى المتلازمة ممن لديهم وزن زائد مقارنةً بالمرضى ذوي الوزن السوي، ولكن لم يكن هناك تفسيرٌ لذلك[60,61].

2-6- مركبات الحديد Iron Supplements:

– معظم الدراسات وجدت مستويات منخفضة من الحديد عند الأطفال مرضى متلازمة فرط الحركية ونقص الانتباه، إذ أُعطُوا مركبات الحديد وكانت النتائج لهؤلاء المرضى متفاوتة.

– تم ذكر جرعة الحديد 80 ملغ/اليوم [62] أو 5 ملغ/كغ/اليوم[63].

– بعض الدراسات وجدت أن هذه المركبات فعالة لدى المرضى المُعرَّضين لخطر نقص الحديد، وكان تحملهم جيداً[64-66].

– في حين أن بعض الباحثين وجدوا فعالية لمركبات الحديد خاصةً عند المرضى من النمط نقص الانتباه[67]؛ لأنه خَفَّضَ خطر الحوادث القلبية الوعائية أثناء فترة العلاج بأدوية متلازمة فرط النشاط وقلة الانتباه[68].

– كما أنها يمكن أن تعزز من فعالية الأدوية المُحرِّضة النفسية بجرعات منخفضة[69].

– في بعض الأحيان كانت مشاركة الزنك مع الحديد أفضل من الحديد منفرداً في تخفيف أعراض المتلازمة وفي أداء المرضى في اختبارات معدلات الذكاء[70].

– إن تأثير مركبات الحديد على مشعرات الحديد في الدم والأعراض السلوكية والاستعرافية عند مرضى المتلازمة من الأطفال من دون نقص الحديد تحتاج إلى مزيد من الاستقصاء[63].

– بمراجعة جهازية شملت 11 دراسة وُجِدَ أن هناك حاجة لمزيد من الأدلة للتأكد من تأثير الحديد (والمغنيزيوم والزنك) في علاج متلازمة فرط الحركية ونقص الانتباه[71].

– إن ارتفاع فرط حمل الحديد (ارتفاع مستويات فيريتين المصل) يمكن أن يشكل عامل خطر لحدوث أذية بتأثير الأكسدة[67].

2-7- موجز:

تم ذكر جرعة الحديد 80 ملغ/اليوم أو 5 ملغ/كغ/اليوم، وبعض الدراسات وجدت أن هذه المركبات فعالة لدى المرضى المُعرَّضين لخطر نقص الحديد، وكان تحملهم جيداً، في حين أن بعض الباحثين وجدوا فعالية لمركبات الحديد خاصةً عند المرضى من النمط نقص الانتباه؛ لأنه خَفَّضَ خطر الحوادث القلبية الوعائية أثناء فترة العلاج بأدوية متلازمة فرط النشاط وقلة الانتباه، كما أنها يمكن أن تعزز من فعالية الأدوية المُحرِّضة النفسية بجرعات منخفضة.

الفصل الثالث: الدراسات المرجعية

References Studies

3-1- تمهيد:

قمنا بمراجعة ثلاث دراسات تناولت العلاج بمركبات الحديد عند مرضى فرط الحركة ونقص الانتباه، واستخلصنا أهم نتائج هذه الدراسات.

3-2- دراسة Sever [Sever et al., 1997] [73]:

نُشِرَتْ الدراسة عام 1997 في مجلة KARGER، وضمت 14 طفلاً مصاباً بفرط الحركة ونقص النشاط بحسب تقييم Conners' score، وعُولِجَ المرضى بمركبات الحديد بجرعة 5 ملغ/كغ/اليوم لمدة 30 يوماً، **ووصلت للنتائج الآتية:**

- علاقة الفريتين مع نقاط تقييم Conners' score علاقة إيجابية لكنها غير مهمة إحصائياً.
- ارتفعت قيم الفيرتين من 9.3±26 إلى 18.1±45 (ng/mL) وبفارقٍ مهمٍ إحصائياً
- انخفضت نقاط Conners' score من 4.5±17.6 إلى 5.4±12.7 بفارقٍ مهمٍ إحصائياً
- ارتفع متوسط الفيرتين من 9.3±26 إلى 18.1±45 بفارقٍ مهمٍ إحصائياً(P<0.01)
- انخفض متوسط Conners' Parent Rating Scale (CPRS) من 4.5±17.6 إلى 5.4±12.7 بفارقٍ مهمٍ إحصائياً(P<0.01)

- انخفض متوسط Conners' Teacher Rating Scale (CRTS) من 16.8±3.7 إلى 15.6±7.4 لكن من دون أهمية إحصائية للفرق(P>0.05)
- تعداد الكريات البيضاء والحمراء، وكذلك الخضاب، والهيماتوكريت، والحديد، والصوديوم، والبوتاسيوم، والكالسيوم، والفوسفور، والألبومين، والغلوبولين، والغلوكوز، والكرياتينين، والبولة، وحمض البول بقيت ضمن الطبيعي، ولم يكن لتغيرها أهمية إحصائية (P>0.05).

3-3- دراسة Konofal [Konofal et al., 2008] [74]:

نُشِرَت عام 2008 في مجلة Pediatric Neurology، وضمت أطفالاً بعمر 5-8 أعوام مصابين باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه بحسب DSM-4، ولديهم فيريتين المصل <30 نانوغرام/مل، عُولِجَ 17 مريضاً منهم بمكملات الحديد بجرعة 80 ملغ/اليوم لمدة 12 أسبوعاً، وخمسة مرضى عُولِجوا بدواء غفل وكانت نتائج استخدام مكملات الحديد كما يأتي:

- ارتفع متوسط الفيريتين والخضاب وحديد المصل بينما انخفض متوسط الترانسفيرين، لكن فقط كان لارتفاع الفيرتين أهمية إحصائية.
- انخفض متوسط نقاط ADHD Rating Scale بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- بالنتيجة تفيد مركبات الحديد في خطة العلاج وتخفيض شدة الأعراض.

3-4- دراسة Soto-Insuga [Soto-Insuga et al., 2013] [75]:

نُشِرَت عام 2013 في مجلة Anales de Pediatria، وضمت 60 طفلاً بأعمار 6-17 عاماً مصابين باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه بحسب DSM-4، وقد عُولِجَ 17 طفلاً منهم بمكملات الحديد بجرعة 4ملغ/كغ/اليوم لمدة ثلاثة أشهر وكانت الاستجابة كالآتي:

- استجابة كاملة عند 5 مرضى (29.41%) جميعهم لديهم نمط نقص الانتباه.

- استجابة جزئية لدى 4 مرضى (23.53%)، وقد كان 3 مرضى منهم لديهم نمط نقص الانتباه، ومريض واحد لديه نمط فرط الحركة.
- لم تحدث استجابة لدى 8 مرضى (47.06%)، سبعة منهم لديه نمط فرط الحركة.
- وهذا يعني أن العلاج بمكملات الحديد يفيد على نحوٍ أكبر عند مرضى نمط نقص الانتباه في مرض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه.

3-5- موجز:

إن العلاج بمكملات الحديد يفيد على نحوٍ أكبر عند مرضى نمط نقص الانتباه في مرض اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه، وتفيد مركبات الحديد في خطة العلاج وتخفيض شدة الأعراض.

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق

Objective, Design, Materials and Methods of the Research

1-1- تمهيد:

يستعرض هذا الفصل الجانب العملي من الدراسة، من حيث الأهداف وطريقة تصميم الدراسة والطرائق المُستَخدمة والمنهج الإحصائي المُتَّبع.

1-2- خلفية البحث:

يُعَدُّ اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) واحد من أشيع الاضطرابات النفسية عند الأطفال؛ إذ يقدر معدل الإصابة 2-18% بين الأطفال والمراهقين[72].

أظهرت بعض الدراسات (من نمط حالة-شاهد) وجود علاقة غير متسقة بين فيريتين المصل واضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه عند الأطفال؛ لذا فإن هناك حاجة للمزيد من الدراسات لتأكيد أو دحض وجود ارتباط بين نقص الحديد باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه[72].

1-3- تساؤلات البحث:

في هذه الدراسة سنحاول الإجابة عن سؤالين:

1. ما علاقة اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه عند الأطفال بمستويات حديد وفيريتين المصل.
2. ما فائدة مركبات الحديد في علاج اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه عند الأطفال.
3. ما التظاهرات العصبية المشخصة ونسبة شيوع كل منها.

1-4- هدف البحث:

دراسة علاقة اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه بحديد وفيريتين المصل، ودور مركبات الحديد في العلاج.

1-5-عينة الدراسة:

مجموعة من الأطفال المُشخَّص لديهم حديثاً اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق ما بين 2020/4/1 إلى 2021/4/1، **وفق المعايير الآتية:**

معايير القبول:

- ❖ مجموعة المرضى: تضم أطفالاً مُشخَّصاً لهم حديثاً اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه.
- ❖ مجموعة الشاهد: تضم أطفال غير مصابين باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه مطابقين لمجموعة المرضى من حيث العمر والجنس.

معايير الإستبعاد:

☒ وجود مرض دموي سابق، أو انتاني أو مرض يؤثر في قيم فيريتين المصل غير اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه.

☒ قصة استخدام أدوية تحوي مركبات الحديد خلال الشهور الستة السابقة.

☒ رفض ذوي الطفل الاشتراك في البحث.

☒ عدم اكتمال البيانات أو فقدان الاتصال في مدة المتابعة.

1-6- مواد وطرائق الدراسة:

تصميم الدراسة: دراسة حالة – شاهد مع تجربة علاجية Case control study with Therapeutic Trials.

مكان الدراسة: مشفى الأطفال الجامعي بدمشق/سوريا.

زمان الدراسة: الفترة الممتدة من 2020/4/1 إلى 2021/4/1.

متغيرات الدراسة:

1- العمر.

2- الجنس.

3- السوابق المرضية والدوائية:

4- الأعراض والعلامات.

5- حديد المصل، ترانسفرين المصل، خضاب الدم، فريتين المصل.

6- أعراض نقص الانتباه.

7- إلى أي مدى تسبب السلوكيات المرافقة لمرض فرط الحركة ونقصا الانتباه مشكلات للطفل.

طريقة الدراسة ومراحل العمل:

بعد تشخيص اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه، وأخذ موافقة ذوي الطفل على الاشتراك في البحث، أُجرِيَ الآتي:

- أخذ قصة سريرية مع ملء استمارة خاصة بالبحث تتضمن استبياناً للتشخيص وتقييم شدة الأعراض.
- إجراء تحاليل مخبرية تتضمن معايرة الخضاب والحديد والترانسفيرين والفيريتين في المصل.
- أُختِيرَ أطفال غير مصابين باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه من الأطفال المراجعين للمشفى لأسباب أخرى، وتبين أنهم سليمون على نحوٍ ليشكلوا مجموعة الشاهد بعد موافقة ذويهم على الاشتراك في البحث، وأُجرِيَت التحاليل المخبرية لهم أيضاً (الخضاب، الحديد، الفيريتين، الترانسفيرين).
- وُضِعَ الأطفال في مجموعة المرضى على علاج تجريبي بمركبات الحديد بجرعة يومية 6 ملغ/كغ/اليوم مقسمة على ثلاث مرات لمدة ثلاثة أشهر (وهي مدة العلاج في الدراسات العالمية المشابهة)، ثم أُعِيدَتْ التحاليل المخبرية وأُعِيدَ تقييم شدة الأعراض لتحديد مدى الاستجابة للعلاج.
- بعد الانتهاء من جمع البيانات أُدخِلَتْ إلى الحاسوب ودُرِسَتْ إحصائياً باستخدام برنامج Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) الإحصائي واستخلاص النتائج.
- قُورِنَتْ النتائج مع دراسات عدة عالمية مشابهة.

1-7- الاعتبارات الأخلاقية:

أُخِذَت موافقة ذوي الطفل بعد شرح تفاصيل البحث ومخاطر الاشتراك فيه، كما أُخِذَت موافقة إدراة المشفى على البحث، ولن تُذكَرْ أي معلومات شخصية حساسة.

1-8- حجم العينة:

حُسِبَ حجم عينة البحث باستخدام معادلة ريتشارد جيجر على الشكل الآتي:

$$n = \frac{\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2}{1 + \frac{1}{N}\left[\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2 - 1\right]}$$

حيث: N: هو حجم المجتمع ؛ وP: نسبة توفر الخاصية و المحايدة = 0.50؛ وZ: الدرجة المعيارية لمستوى الثقة 0.95 وتساوي 1.96؛ وd: نسبة الخطأ 0.05.

وبتطبيق المعادلة يكون حجم العيّنة المطلوب 60 مريضاً.

وفيما يأتي نموذج عن استمارة البحث والموافقة المستنيرة:

استمارة بحث: تقييم مستوى الحديد المصلي لدى الأطفال المصابين بفرط الحركية ونقص الانتباه ودور مركبات الحديد في المعالجة					
الاسم:		الجنس:	العمر:		
التاريخ:	رقم الاستمارة:	المجموعة: ADHA ☐	شاهد ☐		
السوابق المرضية والدوائية:					
السوابق الدوائية:					

التحاليل المخبرية				
التوقيت	HGB	Serum iron	Transferrin	Serum Ferritin
عند التشخيص				
بعد 3 أشهر من العلاج				

مقياس ADHD Rating Scale-5 التقييم والمتابعة– ولي الأمر					
الرقم	أعراض نقص الانتباه	أبداً	أحياناً	معظم الأحيان	طوال الوقت
1	لا ينتبه لتفاصيل الأمور ويرتكب أخطاء ناتجة عن الإهمال، مثل الواجبات المدرسية في المنزل	0	1	2	3
2	يجد صعوبة في التركيز المستمر على ما يجب عليه إنجازه (خاصة الدراسة)	0	1	2	3
3	يبدو وكأنه لا يصغي حين يوجه له الكلام مباشرة	0	1	2	3
4	لا يتبع التعليمات و يفشل في إتمام الأنشطة (ليس بسبب الرفض أو عدم الفهم)	0	1	2	3
5	يصعب عليه تنظيم المهام والأنشطة (مثل ترتيب غرفته وجدولة الأعمال)	0	1	2	3
6	يتجنب، يكره أو لا يرغب في بدء الأنشطة التي تتطلب منه مجهوداً ذهنيا (مثل حل واجبات المدرسة المنزلية)	0	1	2	3
7	يفقد الأشياء الضرورية لإنجاز المهام أو الأنشطة (مثل الألعاب، الواجبات، الأقلام، أو الكتب)	0	1	2	3
8	يتشتت انتباهه بسهولة بالضجيج أو المؤثرات الخارجية الأخرى.	0	1	2	3
9	ينسى نشاطاته اليومية (مثل تبديل ملابسه قبل النوم، تنظيف الأسنان)	0	1	2	3
الرقم	أعراض فرط الحركة				
10	يُعبِّر عن مللـه بيديه أو قدميه أو يتحرك كثيرا على الكرسي.	0	1	2	3
11	يترك مكانه عندما يتوقع منه البقاء فيه (عند تناول الطعام أو مشاهدة التلفاز مع العائلة ليلاً)	0	1	2	3

12	يركض أو يتسلق كثيراً حين يطلب منه الجلوس في مقعده.	0	1	2	3
13	لديه صعوبة في المشاركة في الألعاب التي تتطلب الهدوء.	0	1	2	3
14	دائم الحركة و كأنه يعمل بمحرك.	0	1	2	3
15	يتكلم بكثرة.	0	1	2	3
16	يتسرع بالإجابة قبل إتمام السؤال.	0	1	2	3
17	يصعب عليه أن ينتظر دوره.	0	1	2	3
18	يقطع محادثات الآخرين أو يتطفل على أنشطتهم.	0	1	2	3
	إلى أي مدى تسبب السلوكيات السابقة مشكلات لطفلك	لا مشكلات	مشكلات صغيرة	مشكلات متوسطة	مشكلات شديدة
19	علاقته مع أفراد الأسرة	0	1	2	3
20	علاقته مع أقرانه	0	1	2	3
21	اكمال أو إرجاع الواجب المنزلي	0	1	2	3
22	الأداء الأكاديمي	0	1	2	3
23	السيطرة على السلوك في المدرسة	0	1	2	3
24	الشعور بالرضى عن نفسه	0	1	2	3
مجموع النقاط عند التشخيص:		مجموع النقاط بعد ثلاثة أشهر:			
ملاحظات					
(قسم الاستبيان فقط لمرضى ADHD) (يجب أن يسجل 2 أو 3 نقاط على ستة أسئلة أو أكثر من الأسئلة 1–9 أواو ستة عناصر من الأسئلة 10–18 لوضع التشخيص)					

منظم الاستمارة

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

تقييم مستوى الحديد المصلي لدى الأطفال المصابين بفرط الحركية ونقص الانتباه ودور مركبات الحديد في المعالجة

أنا الطبيبة شيماء محمد أبو عماش في قسم الأطفال في كلية الطب البشري جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث، وهو يهدف إلى تقييم **علاقة اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه بمستويات الحديد والفيريتين في المصل ودور مركبات الحديد في العلاج**، ويتضمن هذا البحث إجراء الآتي:

1- أخذ قصة مرضية مفصلة وملء استبيان خاص بالبحث.

2- إجراء فحص سريري وفحوص مخبرية تشمل معايرة الخضاب وحديد وفيريتين وترانسفيرين المصل.

3- بالنسبة للمرضى سيُعَالجون باستخدام مركبات الحديد بجرعة يومية 6 ملغ/كغ/اليوم مقسمة على ثلاث مرات لمدة ثلاثة أشهر، ثم أُعِيدَتْ التحاليل المخبرية وأُعِيدَ تقييم شدة الأعراض لتحديد مدى الاستجابة للعلاج.

أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، وأؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بمعلومات مهمة قد تُسهِمْ في فهم أكثر لآليات المرض وطرائق العلاج.

وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء)، كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة الطفل، وعدم إعطاء أي دواء من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشاركين من الأطفال لن يحصلوا على أي تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أي تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.

وعليه المشاركة ليست إلزامية ولكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من عدمها، ويحق لكم الانسحاب متى شئتم ، فمن يرغب في إشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه الاستثمارة مشكوراً.

المخاطر والفوائد:

دراسة **تقييم مستوى الحديد المصلي لدى الأطفال المصابين بفرط الحركية ونقص الانتباه ودور مركبات الحديد في المعالجة.**

المخاطر: قد تحدث ردود فعل أو آثار جانبية للعلاج بمركبات الحديد.

الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن يكون طفلي مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء دون أن يعرض ذلك طفلي لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلسل للطفل المشارك:

توقيع ولي الأمر:

التاريخ : / /

ملاحظة: بالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، شُرِحَ هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلتهم.

1-9- طرق لتحليل الإحصائي:

بعد الانتهاء من جمع البيانات تم دورياً إدخال جميع البيانات إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 23 سنة 2015) الذي أُعتُمِدَ في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية الآتية:

- **المتوسط الحسابي $\overline{X}$ (Mean):**

ويحسب من العلاقة الآتية

$$\overline{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

حيث: $\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

Xi: مفردات العينة.

n : عدد المفردات

- **الانحراف المعياري σ (S.td):** ويحسب بالعلاقة الآتية: حيث σ : الانحراف المعياري.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\overline{X} - X_i)^2}{n-1}}$$

Xi: مفردات العينة.

n :عدد المفردات.

$\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

- حُسِبَتْ التكرارات لمختلف المتغيرات ونسبتها، ومُثِّلَت القيم الإحصائية المستمرة بـ (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري).
- أُعتُمِدَ الاختبار الإحصائي X2 Chi-square test (لدراسة المتغيرات الفئوية) و-Mann Whitney U test ANOVA (لدراسة المتغيرات المستمرة) لدراسة الفروقات بين المجموعات

وإظهار الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات، حيث اعتمدت قيمة $P\leq0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي.

- تمت دراسة العلاقة بين المتغيرات باستخدام **قانون بيرسون Pearson's R** لحساب **معامل الارتباط correlation coefficient (r)** لتحديد نوع العلاقة بينها وقوتها وأهميتها، حيث يأخذ قيمة تقع ما بين 1 إلى −1، وتُحَدَّدُ قوة العلاقة؛ وكلما كانت النتيجة أقرب إلى القيمة صفر تكون العلاقة ضعيفة، وكلما كانت أقرب إلى 1 أو −1 تكون العلاقة أقوى، أما نوع العلاقة فيحدد من إشارة القيمة؛ فعندما تكون قيمة r إيجابية تكون العلاقة طردية؛ أي بزيادة قيمة المتغير الأول تزداد قيمة المتغير الثاني،÷ بينما تكون العلاقة عكسية عندما تأخذ r قيمة أصغر من الصفر؛ أي سلبية.

1-10- موجز:

في نهاية هذا الفصل نكون قد ألقينا الضوء على تفاصيل الجزء العملي من الدراسة مع تعريف مُفصَّل بآلية العمل والطرق الإحصائية المُتَّبعة في البحث للوصول إلى إجابة على السؤال البحثي.

الفصل الثاني: النتائج Results

2-1- تمهيد:

يستعرض هذا الفصل نتائج الدراسة بعد جمع العينات وتطبيق المنهج الإحصائي المناسب، ابتداءً من دراسة السمات العامة للعينة وحتى دراسة مدى استجابة المرضى للعلاج بمركبات الحديد لحالات مرض فرط الحركية ونقص الانتباه.

في نهاية البحث جُمِعَتْ بيانات 60 طفلاً لديهم اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه (مجموعة المرضى) و60 طفلاً سليماً (مجموعة الشاهد)، وقمنا بإدخال هذه البيانات إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS، **ووصلنا إلى النتائج الآتية:**

2-2- دراسة العمر والجنس في عينة البحث:

الجدول (2-1): دراسة العمر والجنس في عينة البحث

	شاهد		ADHD		
	N.	%	N.	%	P
	Mean	S.td	Mean	S.td	P
متوسط العمر	9.49	1.62	9.49	1.62	–
	N.	%	N.	%	P
الإناث	20	%33.3	20	%33.3	–
الذكور	40	%66.7	40	%66.7	

من الجدول (2-1) نلحظ أن نسبة الذكور أكبر من نسبة الإناث، وأن المجموعتين متطابقتان من حيث العمر والجنس (وذلك من شروط البحث).

2-3- دراسة الفرق بنتائج التحاليل المخبرية والتقييم بين مجموعة الشاهد ومجموعة المرضى:

الجدول (2-2): دراسة الفرق بنتائج التحاليل المخبرية والتقييم بين مجموعة الشاهد ومجموعة المرضى					
	ADHD		شاهد		
P	S.td	Mean	S.td	Mean	
0.001	1.46	11.38	1.3	12.23	HGB g/dl
0.050	22.61	67.3	20.84	75.1	Serum iron µg/dL
0.045	44.67	358.23	45.57	341.57	Transferrin µg/dL
0.001>	12.3	25.09	23.99	46.69	Serum Ferritin ng/mL
–	8.23	32.9	–	–	ADHD Rating Scale-5
P	%	N.	%	N.	
0.025	%36.7	22	%18.3	11	Serum iron<50 µg/dL

من الجدول (2-2) نلحظ الآتي:

- متوسط الخضاب وحديد وفيريتين المصل أكبر في مجموعة الشاهد، وبفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- متوسط الترانسفيرين أكبر في مجموعة المرضى وبفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- نسبة المرضى الذين لديهم حديد المصل < 50 ميكر/دل أكبر في مجموعة المرضى وبفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- متوسط مجموع نقاط ADHD Rating Scale-5 في مجموعة المرضى عند التشخيص بلغ 32.9.

2-4- دراسة علاقة ADHD Rating Scale-5 مع التحاليل المخبرية عند التشخيص في مجموعة المرضى:

الجدول (2-3): دراسة علاقة ADHD Rating Scale-5 مع التحاليل المخبرية عند التشخيص في مجموعة المرضى		
	r	P
HGB g/dl	0.192-	0.143
Serum iron µg/dL	0.637-	0.001>
Transferrin µg/dL	0.300	0.020
Serum Ferritin ng/mL	0.887-	0.001>

من الجدول (2-3) نلحظ الآتي:

- علاقة ADHD RS-5 عند التشخيص مع كل من الخضاب وحديد وفيريتين المصل علاقة عكسية (سلبية)، وكانت مهمة إحصائياً مع كل من حديد وفيريتين.
- علاقة ADHD RS-5 مع الترانسفيرين علاقة طردية ومهمة إحصائياً.

2-5- دراسة تأثير العلاج بمركبات الحديد في مجموعة المرضى:

الجدول (2-4): دراسة تأثير العلاج بمركبات الحديد في مجموعة المرضى							
الفرق		P	بعد العلاج		قبل العلاج		
S.td	Mean		S.td	Mean	S.td	Mean	
0.8	0.69	0.003	1.03	12.1	1.5	11.4	HGB g/dl
7.32	5.67	0.134	18.3	72.9	22.6	67.3	Serum iron µg/dL
10.32	4.8-	0.540	40.9	353.4	44.7	358.2	Transferrin µg/dL
11.72	26.85	0.001>	6.2	51.9	12.3	25.1	Serum Ferritin ng/mL
7.37	10.47-	0.001>	5.6	22.5	8.2	32.9	ADHD Rating Scale-5

من الجدول (2-4) نلحظ الآتي:

- ارتفع متوسط الخضاب وفيريتين المصل بعد العلاج بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- ارتفع متوسط تركيز حديد المصل بعد العلاج بينما انخفض مستوى الترانسفيرين، لكن من دون أهمية إحصائية للفرق.
- انخفض متوسط مجموع نقاط ADHD Rating scale-5 بعد العلاج بمقدار 10.47، وكان الفرق مهم إحصائياً، ونذكر أن أربعة لم تنخفض لديهم قيم ADHD Rating Scale-5 أما الباقي فقد كان لديهم انخفاض، ولم تكن هناك استجابة تامة لدى أي طفل.

2-6- موجز:

كانت أن نسبة الذكور أكبر من نسبة الإناث، وارتفع متوسط الخضاب وفيريتين المصل بعد العلاج بمركبات الحديد، و ارتفع متوسط تركيز حديد المصل بعد العلاج بينما انخفض مستوى الترانسفيرين، وانخفض متوسط مجموع نقاط ADHD Rating scale-5 بعد العلاج.

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة

3-1- تمهيد:

تمت بمراجعة عشر دراسات تطرقت لعلاقة اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه بحديد وفيريتين المصل، واستخلاص أهم نتائجها ومقارنتها مع نتائج الدراسة الحالية، وفيما يأتي نتائج هذه المقارنة:

3-2- لمحة عن دراسات المقارنة:

الجدول (2-5): لمحة عن دراسات المقارنة					
	الدولة	السنة	ADHD	Control	معايير التشخيص
الدراسة الحالية	سورية	2021	60	60	DSM-5
Sever[73]	-	1997	14	-	DSM-3
Konofal[74]	فرنسا	2008	23	-	DSM-4
Soto-Insuga[75]	اسبانيا	2013	60	-	DSM-4
Percinel[76]	تركيا	2016	200	100	DSM-4
Bener[77]	قطر	2014	630	630	CTRS
Konofal[78]	فرنسا	2004	53	27	CPRS
Juneja[79]	الهند	2010	25	25	CTRS+CPRS
Magula[80]	جنوب افريقيا	2019	156	89	DSM-5
Cortese[81]	فرنسا	2011	18	9	DSM-IV-TR
Lahat[82]	-	2011	113	-	CTRS+CPRS

من الجدول (2-5) نلحظ الآتي:

- تراوحت سنوات نشر دراسات المقارنة ما بين 1997 إلى 2019 ، وهي من دول عدة بعضها من الدول المتقدمة وبعضها الآخر من الدول النامية.

❖ تراوح حجم عينة الدراسات ما بين 14–1260 طفلاً.

❖ هناك اختلاف بين الدراسة من حيث معايير التشخيص، وذلك مرتبط بزمن إجراء هذه الدراسات والمعايير المُعتَمدة في كل دولة.

3-3- مقارنة العمر والجنس:

الجدول (2-6): مقارنة العمر والجنس										
	العمر				الذكور					
	شاهد		ADHD			شاهد		ADHD		
	Mean	Sd	Mean	Sd	P	N.	%	N.	%	P
الدراسة الحالية	9.49	1.62	9.49	1.62	–	40	%66.7	40	%66.7	–
Percinel[76]	11	2.99	10.95	2.36	0.873	60	%60	125	%62.5	0.555
Bener[77]	–	–	–	–	–	317	%50.3	315	%50	0.47
Konofal[78]	9.5	2.8	9.2	2.2	–	–	–	–	–	–
Juneja[79]	7.96	1.46	8.44	1.68	0.286	21	%84	21	%84	–
Magula[80]	–	–	–	–	–	60	%24.5	136	%55.5	0.01>
Cortese[81]	10.1	2.2	9.9	1.5	–	5	%55.6	16	%88.9	–
Lahat[82]	–	–	8.8	2.7	–	–	–	87	%75.6	–
Soto-Insuga[75]	–	–	9.02	14–6	–	–	–	48	%80	–
Konofal[74]	–	–	6.4–5.7		–	–	–	18	%78.3	
Sever[73]	–	–	8.9	1.4	–	–	–	14	%100	–

من الجدول (2-6) نلحظ الآتي:

❖ تراوح متوسط أعمار الأطفال في مجموعة الشاهد ما بين 7.96–11 عاماً، بينما متوسط أعمار الأطفال في مجموعة المرضى كان ما بين 5.7–10.95 عاماً، هذا الاختلاف يرجع لاختلاف تصميم كل دراسة وأهدافها وطريقة اختيار العينة.

❖ في جميع الدراسات نسبة الذكور أكبر من نسبة الإناث، باستثناء دراسة واحدة كانت النسبة متساوية بين الذكور والإناث[77].

3-4- مقارنة علاقة الخضاب والفيرتين مع ADHA:

الجدول (2-7); مقارنة علاقة الخضاب والفيرتين مع ADHA										
	HGB					Serum Ferritin ng/mL				
	شاهد		ADHD			شاهد		ADHD		
	Mean	Sd	Mean	Sd	P	Mean	Sd	Mean	Sd	P
الدراسة الحالية	12.23	1.3	11.38	1.46	0.001	46.69	23.99	25.09	12.3	0.001>
Percinel[76]	13.7	0.81	13.56	0.84	0.164	30.75	17.51	27.85	15.25	0.141
Bener[77]	12.89	2.02	12.06	2.13	0.01>	38.19	5.61	36.26	5.93	0.01>
Konofal[78]	ضمن الطبيعي				0.05<	44	22	23	13	0.01>
Juneja[79]	11.93	0.7	11.97	0.62	0.849	48.96	41.64	6.04	3.85	0.01>
Magula[80]	–	–	–	–	–	49.28	40.56	42.96	25.28	0.21
Cortese[81]	12.9	1.6	12.7	1.1	–	51.6	16.4	32.4	13.4	0.01>
Lahat[82]	–	–	12.9	0.84	–	–	–	–	12.3	–
Konofal[74]	–	–	12.6-12.8		–	–	–	29.1-26.2		–
Sever[73]	–	–	–	–	–	–	–	26	9.3	–

من الجدول (2-7) نلحظ الآتي:

❖ في الدراسة الحالية، وفي أغلب دراسات المقارنة متوسط الخضاب أصغر لدى مرضى ADHD لكن كان الفرق مهم إحصائياً في دراسة واحدة [77] بالإضافة للدراسة الحالية.

❖ فقط في دراسة كان متوسط الخضاب أكبر في مجموعة مرضى ADHD لكن من دون أهمية إحصائية للفرق بين المجموعتين.

❖ في جميع الدراسات متوسط تركيز الفيرتين أصغر لدى مرضى ADHD وبفارقٍ مهمٍ إحصائياً، باستثناء دراستين [76, 80] لم يكن الفرق فيهما مهماً إحصائياً.

3-5- مقارنة علاقة حديد المصل والترانسفيرين مع ADHA:

الجدول (2-8): مقارنة علاقة حديد المصل والترانسفيرين مع ADHA										
Transferrin µg/dL					Serum iron µg/dL					
	ADHD		شاهد			ADHD		شاهد		
P	Sd	Mean	Sd	Mean	P	Sd	Mean	Sd	Mean	
0.045	44.67	358.23	45.57	341.57	0.050	22.61	67.3	20.84	75.1	الدراسة الحالية
0.062	37.6	370.9	38.02	362.2	0.112	31	71.89	30.62	77.92	Percinel[76]
–	–	–	–	–	0.01>	13.61	82.11	12.47	85.6	Bener[77]
					0.77	6.22	15.2	6.58	14.89	Magula[80]
						31	70.5			Lahat[82]
	270-280					14.8-11.9				Konofal[74]

من الجدول (2-8) نلحظ الآتي:

- متوسط حديد المصل في ثلاث دراسات كان أصغر في مجموعة مرضى ADHD، وكان الفرق مهم إحصائياً في الدراسة الحالية وفي دراسة Bener [Bener et al., 2014].
- في دراسة Magula [Magula et al. 2019] متوسط حديد المصل أكبر في مجموعة مرضى ADHD لكن من دون أهمية إحصائية للفرق.
- في الدراسة الحالية وفي دراسة Bener [Bener et al., 2014] كان متوسط الترانسفيرين أكبر في مجموعة مرضى ADHD لكن فقط في الدراسة الحالية كان الفرق مهماً إحصائياً.

3-6- مقارنة علاقة فريتين المصل مع التقييم:

الجدول (2-9): مقارنة علاقة فريتين المصل مع التقييم			
	علاقة Serum Ferritin مع	r	P
الدراسة الحالية	ADHD Rating Scale-5	0.887-	0.001>
Percinel[76]	CPRS-Hyperactivity	0.352-	0.001>
	CTRS-Hyperactivity	0.374-	0.001>
Konofal[78]	CPRS	0.34-	0.02>
Juneja[79]	CPRS	0.484-	0.014
Sever[73]	Conners' score	0.174	0.55

من الجدول (2-15) نلحظ أنه في جميع الدراسات كانت العلاقة بين فيرتين المصل ومقياس التقييم المستخدم في كل دراسة علاقة عكسية ومهمة إحصائياً، باستثناء في دراسة Sever [Sever et al., 1997]، كانت العلاقة طردية لكنها غير مهمة إحصائياً.

3-7- مقارنة مقارنة نتائج العلاج بمركبات الحديد:

الجدول (2-10): مقارنة نتائج العلاج بمركبات الحديد			
	الجرعة	مدة العلاج	أهم النتائج
الدراسة الحالية 60 مريضاً	6ملغ/كغ/اليوم	3 أشهر	• ارتفع متوسط الخضاب والفيرتين (P<0.01). • ارتفع متوسط حديد المصل وانخفض متوسط الترانسفيرين (P>0.05). • انخفض متوسط ADHD Rating Scale-5 بمقدار 10.47 (P<0.01)
Sever[73] 14 مريضاً	5 ملغ/كغ/اليوم	30 يوماً	• ارتفع الفيرتين من 26±9.3 إلى 45±18.1 نانوغرام/مل (P<0.01) • انخفض متوسط CPRS من 17.6±4.5 إلى 12.7±5.4(P<0.01) • انخفض متوسط CRTS من 16.8±3.7 إلى 15.6±7.4 (P>0.05)
Konofal[74] 17 مريضاً	80ملغ/اليوم	3 أشهر	• ارتفع متوسط قيم الفريتين بمقدار 30.53 نانوغرام/مل (P<0.01) • ارتفع متوسط الخضاب وحديد المصل وانخفض متوسط الترانسفيرين (P>0.05) • انخفض متوسط ADHD RS بمقدار 10.2 (P<0.01)
Soto-Insuga[75] 17 مريضاً	4ملغ/كغ/اليوم	3 أشهر	• خمسة مرضى استجابة كاملة (29.41%) • 4 مرضى استجابة جزئية (23.53%) • لم تحدث استجابة عند 8 مرضى (47.06%).

من الجدول (2-10) نلحظ الآتي:

- في الدراسة الحالية ارتفع متوسط الخضاب والفريتين، بينما انخض متوسط نقاط ADHD Rating Scale-5، وكان الفرق مهماً إحصائياً، بينما ارتفع متوسط حديد المصل وانخفض متوسط الترانسفيرين لكن من دون أهمية إحصائية للفرق.
- في دراسة Sever [Sever et al., 1997] ارتفع متوسط فريتين المصل وانخفض متوسط نقاط CPRS بفارقٍ مهمٍ إحصائياً، بينما لم يكن لانخفاض متوسط نقاط CRTS أهمية إحصائية، وعليه فإن اختلاف طريقة التقييم أدت لاختلاف النتائج.
- في دراسة Konofal [Konofal et al., 2008] ارتفع متوسط الفيريتين والخضاب وحديد المصل، بينما انخفض متوسط الترانسفيرين، لكن فقط كان لارتفاع الفيرتين أهمية إحصائية، وقد انخفض متوسط ADHD Rating Scale بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- في دراسة Soto-Insuga [Soto-Insuga et al., 2013] كانت الاستجابة تامة لدى 29.41% من المرضى وجزئية لدى 23.53% من المرضى، بينما 47.06% من المرضى لم تحدث لديهم استجابة.
- ومن ثم فإن الدراسات الأربع وجدت أن لاستخدام مركبات الحديد دوراً في العلاج أو تخفيف شدة الأعراض.

3-8- موجز:

هناك اختلاف بين الدراسات من حيث معايير التشخيص، وذلك مرتبط بزمن إجراء هذه الدراسات والمعايير المُعتَمدة في كل دولة، وفي جميع الدراسات نسبة الذكور أكبر من نسبة الإناث، ووجدت أن لاستخدام مركبات الحديد دوراً في العلاج أو تخفيف شدة الأعراض.

الفصل الرابع: المناقشة Discussion

4-1- تمهيد:

اضطراب فرط الحركية ونقص الانتباه Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) من الاضطرابات النفسية الشائعة عند الأطفال، وفي هذه الدراسة سُلِّطَ الضوء على هذا الاضطراب وطرائق التشخيص وعلاقته مع بعض المعلومات الدموية وطرائقق التدبير المقترحة بمكملات الحديد.

4-2- مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة ومناقشة النتائج:

ضم البحث 60 طفلاً مصاباً باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه بوضعهم مجموعة مرضى، بالإضافة إلى مجموعة مطابقة بالعمر والجنس من أطفال سليمين كمجموعة شاهد.

بلغ متوسط عمر المرضى 9.49 عاماً، وقد كان مقارباً لأعمار المرضى في دراسات المقارنة، وكان غالبية المرضى من الذكور (66.7%) على غرار معظم الدراسات.

كان متوسط كل من الخضاب وحديد المصل والفيريتين أصغر لدى مرضى ADHD ، بينما كان متوسط الترانسفيرين أكبر لدى مرضى ADHD، وهذا ما كان مشابهاً لنتائج معظ دراسات المقارنة.

استُخدِمَ تقييم ADHD Rating Scale-5 في تقييم شدة الأعراض، وبدراسة علاقته مع التحاليل المخبرية كانت علاقته عكسية ومهمة إحصائياً بحديد المصل والفيريتين، بينما كانت طردية مع الترانسفيرين، وهذا كان مشابهاً لنتائج أغلب دراسات المقارنة.

في الدراسة الحالية تم تحييد تأثير العوامل المربكة (كالعمر والجنس والعلاج السابق بمركبات الحديد، أو وجود حالة التهابية تؤثر في مستويات فريتين المصل بالنظر إلى أنه من بروتينات الطور الحاد في العملية الاتهابية) على علاقة فيرتين المصل باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه، ومن ثم فقد أكدت نتائج دراسات سابقة [77,78,79] وأزالت الشك حول تأثير هذه العوامل في علاقة الفيرتين بالنظر إلى أنه مشعر على كمية الحديد في الجسم باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه.

بعض الدراسات السابقة اقترحت استخدام مكملات الحديد في علاج اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه [73,74,75] بجرعات مختلفة (4–5 ملغ /كغ/اليوم أو 80 ملغ/اليوم) وجميعها وجد أن استخدام مكملات الحديد أدى إلى خفض شدة الأعراض، لكن كان عدد المرضى المعالجين صغيراً نسبياً (14–17 مريضاً) وتراوحت مدة العلاج فيها ما بين 30–120 يوماً، بينما في الدراسة الحالية استُخدِمَت جرعة 6 ملغ/كغ/اليوم، وقد عُولِجَ 60 مريضاً لمدة ثلاثة أشهر ومن ثم فإن حجم العينة في الدراسة الحالية كبير بالمقارنة مع الدراسات السابقة، ويعطي دقة أكبر للنتائج خاصة انه تم اعتماد مدة العلاج الاطول.

بعد مدة العلاج بمكملات الحديد ارتفع متوسط تركيز حديد المصل من دون أهمية إحصائية للفرق، بينما ارتفع محتوى الجسم من الحديد متمثلاً بارتفاع الفريتين، الذي ترافق مع انخفاض متوسط نقاط ADHD Rating Scale-5 المستخدم لتقييم شدة الأعراض، وعليه فإن هذه الدراسة أكدت علاقة فيرتين المصل مع شدة الأعراض عند مرضى فرط الحركة ونقص الانتباه، وأن العلاج بمكملات الحديد قد أَسهَمَ في خفض شدة الأعراض، ومن ثم فإن استخدام مكملات الحديد قد يكون له دور مهم في التدبير، لكون الحديد يدخل في تركيب أنزيم مونو أمينو أوكسيداز المسؤول عن فعالية كثير من النواقل العصبية (مثل السيروتونين والنورادرينالين والدوبامين)؛ ولذلك فإن نقصه يؤثر في استقلاب هذه النواقل،

وبالتالي التأثير في فيزيولوجية الدماغ على نحوٍ رئيسي عبر تأثيره على فعالية الدوبامين، الذي له دور في الآلية الإمراضية لاضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه.

4-3- موجز:

إن استخدام مكملات الحديد قد يكون له دور مهم في التدبير، لكون الحديد يدخل في تركيب أنزيم مونو أمينو أوكسيداز المسؤول عن فعالية كثير من النواقل العصبية (مثل السيروتونين والنورادرينالين والدوبامين)؛ ولذلك فإن نقص الحديد يؤثر في استقلاب هذه النواقل، وبالتالي التأثير في فيزيولوجية الدماغ على نحوٍ رئيسي عبر تأثيره على فعالية الدوبامين، الذي له دور في الآلية الإمراضية لاضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه.

الجزء الثالث: خاتمة Conclusion

1-1- تمهيد:

اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه أحد الاضطرابات النفسية الشائعة عند الأطفال، وبعض الدراسات وجدت أن له علاقة بنقص فريتين المصل.

1-2- الاستنتاجات:

اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه يحتاج لتقييم نفسي دقيق عن التشخيص، بالإضافة لاستقصاءات مخبرية للكشف عند وجود اضطرابات (كنقص الفريتين) قد يكون لها دور في الآلية الإمراضية.

استخدام مكملات الحديد أسهم بخفض شدة الأعراض ومن ثم قد يكون لها دور واعد في التدبير.

1-3- صعوبات البحث:

- ❖ الدراسة تجريبية لمدة محدودة، لا تمكن من الكشف عن النتائج بعيدة المدى (سنوات) للعلاج.
- ❖ أُعتُمِدَت جرعة محددة ولمدة محددة للعلاج في الدراسة، ومن ثم لا يمكن مقارنة تاثير الجرعات المختلفة في العلاج وكذلك مدة العلاج.
- ❖ على الرغم من أن حجم عينة المرضى المعالجين بمكملات الحديد أكبر من حجم العينة في الدراسات السابقة، لكن لم تُقَارنْ النتائج مع دواء غفل، ولذلك هناك حاجة لدراسات إضافية يُقَارنْ فيها تأثير العلاج بمكملات الحديد مع دواء غفل، بالإضافة لدراسة جرعات مختلفة لمكملات الحديد، وتحديد الجرعة المفيدة أكثر ومدة العلاج الأمثل.

1-4- التوصيات:

نوصي بإجراء دراسات يُقَارنْ فيها العلاج بمكملات الحديد بجرعات مختلفة مع العلاج بدواء غفل، للتأكد من نتائج الدراسة الحالية وتحديد الجرعات المثلى لمكملات الحديد للوصول إلى أفضل استجابة.

References المصادر والمراجع

1. Mandelbaum, D.A. (2018). **Attention Deficit–Hyperactivity Disorder.** || Chapter 56 in **Swaiman's Pediatric Neurology**, 6th Edition, 2018. Elsevier. DOI:10.1016/B978-0-323-37101-8.00056-4.

2. Polanczyk, G., De Lima, M.S., Horta, B.L. et al. (2007). **The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis.** American Journal of Psychiatry, 164:942-948.

3. Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E. et al. (2005). **Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder.** Biological Psychiatry, 57:1313-1323.

4. Neale, B.M., Medland, S.E., Ripke, S. et al. (2010). **Meta-analysis of genomewide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder.** Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 49:884-897.

5. Nigg, J., Nikolas, M., Burt, S.A. (2010). **Measured gene-by environment interaction in relation to attention deficit/hyperactivity disorder.** Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 49:863-873.

6. Banerjee, T.D., Middleton, F., Faraone, S.V. (2007). **Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder.** Acta Paediatrica, 96:1269-1274.\

7. Bhutta, A.T., Cleves, M.A., Casey, P.H. et al. (2002). **Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis.** Journal of the American Medical Association, 288:728-737.

8. Linnet, K.M., Dalsgaard, S., Obel, C. et al. (2003). **Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence.** American Journal of Psychiatry,160:1028-1040.

9. Hack, M., Youngstrom, E.A., Cartar, L. et al. (2004). **Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years.** Pediatrics,114:932-940.

10. Mick, E., Biederman, J., Prince, J. et al. (2002). **Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder.** Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 23:16-22.

11. Atladottir, H.O., Parner, E.T., Schendel, D. et al. (2007). **Variation in incidence of neurodevelopmental disorders with season of birth.** Epidemiology, 18:240-245.

12. Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W. et al. (2007). **Attention-deficit/ hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation.** Proceedings of the National Academy of Sciences U S A, 104:19649-54.

13. Byrne, J.M., Bawden, H.N., Beattie, T.L. et al. (2000). **Preschoolers classified as having attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): SM-IV symptom endorsement pattern.** Journal of Child Neurology, 15:533-538.

14. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition.** (2013). American Psychiatric Association.

15. Getahun, D., Jacobsen, S.J., Fassett, M.J. et al. (2013). **Recent Trends in Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.** JAMA Pediatr. 167 (3), 282–288. doi:10.1001/2013.jamapediatrics.401.

16. Visser, S.N., Danielson, M.L., Bitsko, R.H. et al. (2013). **Trends in the Parent-Report of Health Care Provider-Diagnosed and Medicated Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: United States, 2003–2011.** J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.

17. Saletin, J.M., Coon, W.C., Carskadon, M.A. (2015). **Sleep SpindleFrequency EEG Activity Is Associated With Overnight Motor Skill Improvement In Children With Attention-Deficit HyperactivityDisorder.** Sleep 38 (Suppl. A15).

18. Martijn, A.M., de Ridder, S., Ute Strehl, U. et al. (2009). **Efficacy of Neurofeedback Treatment in ADHD: The Effects on Inattention,**

Impulsivity and Hyperactivity: A Meta-Analysis. Clin. EEG Neurosci. 40 (3), 180–189. doi:10.1177/155005940904000311.

19. haFaraone, S.V., Buitelaar, J. (2010). **Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta analysis.** European Child & Adolescent Psychiatry, 19:353-364.

20. Hazell, P.L., Kohn, M.R., Dickson, R. et al. (2011). **Core ADHD Symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis.** Journal of Attention Disorders, 15:1557-1246.\

21. Elia, J., Vetter, V.L. (2010). **Cardiovascular effects of medications for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: what is known and how should it influence prescribing in children?** Paediatric Drugs, 12:165-175.

22. Stiefel, G., Besag, F.M. (2010). **Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder.** Drug Safety, 33:821 842.

23. Cooper, W.O., Habel, L.A., Sox, C.M. et al. (2011). **ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults.** New England Journal of Medicine, 365:1896-1904.

24. Pliszka, S. (2007). **Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder.** Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 46:894-921.

25. Clavenna, A., Bonati, M. (2014). **Safety of medicines used for ADHD in children: a review of published prospective clinical trials.** Arch. Dis. Child. 99, 866–872. doi:10.1136/archdischild-2013-3 04170.

26. Coon, E.R., Quinonez, R.A., Moyer, V.A. et al. (2014). **Overdiagnosis: How Our Compulsion for Diagnosis May Be Harming Children.** Pediatrics 134 (5), 1013–1023. doi:10.1542/peds.2014-1778.

27. Harstad, E., Levy, S. (2014). **Committee on Substance Abuse. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Abuse.** Pediatrics 134 (1), e293–e301. doi:10.1542/peds.2014-0992.

28. Hodgson, K., Hutchinson, A.D., Denson, L. (2014). **Nonpharmacological Treatments for ADHD: A Meta-Analytic Review.** J. Atten. Disord. 18 (4), 275–282. doi:10.1177/1087054712444732.

29. Santos, K., Palmini, A., Radziuk, A.L. et al. (2013). **The impact of methylphenidate on seizure frequency and severity in children with attention-deficit-hyperactivity disorder and difficult-to-treat epilepsies.** Dev. Med. Child Neurol. 55, 654–660.

30. **Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee On Quality Improvement and Management ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents.** (2011). Pediatrics doi:10.1542/peds.2011-2654.

31. Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O. et al. (2013). **Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD?** J. Child Psychol. Psychiatry 54 (1), 3–16.

32. Thomas, R., Geoffrey, K., Mitchell, G.K. et al. (2013). **Attention deficit/ hyperactivity disorder: are we helping or harming?** BMJ 347, f6172. doi:10.1136/bmj.f6172.

33. Abikoff, H., Hechtman, L., Klein, R.G. et al. (2004). **Symptomaticimprovement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment.** Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 43;802-811.

34. Adler, L.A. (2007). **Non-stimulant trials of adult ADHD.** CNS Spectrums, 12:11-3.

35. Adler, L.A. (2008). **Diagnosing and treating adult ADHD and comorbid conditions.** Journal of Clinical Psychiatry, 69:e31.

36. American Academy of Pediatrics. (2008). **American Academy of Pediatrics/American Heart Association clarification of statement on cardiovascular evaluation and monitoring of children and adolescents with heart disease receiving medications for ADHD.** Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 29:335.

37. American Academy of Pediatrics. (2011). **ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attentiondeficit/hyperactivity disorder in children and adolescents.** Pediatrics, 128:1007-1022.

38. American Psychiatric Association. (1994). **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,** 4th Edition, Washington, DC: American Psychiatric Press.

39. Antshel, K.M., Barkley, R. (2008). **Psychosocial interventions in attention deficit hyperactivity disorder.** Child and Adolescent Psychiatry Clinics of North America, 17:421-437, x.

40. Arns, M., De Ridder, S., Strehl, U. et al. (2009). **Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis.** Clinical EEG and Neuroscience, 40:180-189.

41. Robberecht, H., Verlaet, A.A.J., Breynaert, A., De Bruyne, T., Hermans, N. (2020). **Magnesium, Iron, Zinc, Copper and Selenium Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD).** Molecules; 2020; 25, 4440. DOI: 10.3390/molecules25194440.

42. Andrews, N.C. (1999). **Disorders of Iron Metabolism.** N. Engl. J. Med. 1999, 341, 1986–1995.

43. Wigglesworth, J., Baum, H. (1988). **Iron dependent enzymes in the brain. In Brain Iron: Neurochemical and Behavioral Aspects;** New York, NY, USA, 1988; pp. 25–66.

44. Erikson, K.M., Jones, B.C., Hess, E.J., Zhang, Q., Beard, J.L. (2001). **Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain.** Pharmacol. Biochem. Behav. 2001, 69, 409–418.

45. Youdim, M.B., Ben-Shachar, D., Yehuda, S. (1989). **Putative biological mechanisms of the effect of iron deficiency on brain biochemistry and behavior.** Am. J. Clin. Nutr. 1989, 50, 607–617.

46. Erikson, K.M., Jones, B.C., Hess, E.J., Zhang, Q., Beard, J.L. (2001). **Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain.** Pharmacol. Biochem. Behav. 2001, 69, 409–418.

47. Youdim, M.B., Ben-Shachar, D., Yehuda, S. (1989). **Putative biological mechanisms of the effect of iron deficiency on brain biochemistry and behavior.** Am. J. Clin. Nutr. 1989, 50, 607–617.

48. Castellanos, F.X. (1997). **Toward a Pathophysiology of Attention Deficit/Hyperactivint Disorder.** Clin. Pediatrics 1997, 36, 381–393.

49. Lozoff, B., Beard, J., Connor, J., Felt, B., Georgieff, M., Schallert, T. (2006). **Long-Lasting Neural and Behavioral Effects of Iron Deficiency in Infancy.** Nutr. Rev. 2006, 64, S34–S91.

50. Cortese, S., Angriman, M., Lecendreux, M., Konofal, E. (2012). **Iron and attention deficit/hyperactivity disorder: What is the empirical evidence so far? A systematic review of the literature.** Expert Rev. Neurother. 2012, 12, 1227–1240.

51. Cortese, S., Angriman, M. (2014). **Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Iron Deficiency, and Obesity: Is There a Link?** Postgrad. Med. 2014, 126, 155–170. [CrossRef]

52. Wang, Y., Huang, L., Zhang, L., Qu, Y., Mu, D. (2017). **Iron Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis.** PLoS ONE 2017, 12, e0169145.

53. Yazici, K.U., Yazici, I.P., Ustundag, B. (2019). **Increased Serum Hepcidin Levels in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder.** Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2019, 17, 105–112.

54. Kwon, H.J., Lim, M.H., Ha, M., Kim, E.J., Yoo, S.J., Kim, J.W. et al. (2011). **Transferrin In Korean Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder.** Psychiatry Investig. 2011, 8, 366–371.

55. Fleming, R.E., Bacon, B.R. (2005). **Orchestration of iron homeostasis.** N. Engl. J. Med. 2005, 352, 1741–1744.

56. Cortese, S., Azoulay, R., Castellanos, F.X., Chalard, F., Lecendreux, M., Chechin, D. et al. (2011). **Brain iron levels in attention deficit/hyperactivity disorder: A pilot MRI study.** World J. Biol. Psychiatry 2011, 13, 223–231.

57. Adisetiyo, V., Jensen, J.H., Tabesh, A., Deardorff, R.L., Fieremans, E., Di Martino, A. et al. (2014). **Multimodal MR imaging of brain iron in attention deficit hyperactivity disorder: A noninvasive biomarker that responds to psychostimulant treatment?** Radiology 2014, 272, 524–532.

58. Adisetiyo, V., Gray, K.M., Jensen, J.H.; Helpern, J.A. (2019). **Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder normalize as a function of psychostimulant treatment duration.** NeuroImage Clin. 2019, 24, 101993.

59. Konikowska, K., Regulska-Ilow, B., Róza´nska, D. (2012). **The influence of components of diet on the symptoms of ADHD in children.** Rocz. Pa´nstwowego Zakładu Hig. 2012, 63, 127–134.

60. Jang, B.Y., Bu, S.Y. (2017). **Nutritional Status of Korean Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).** Clin. Nutr. Res. 2017, 6, 112–121.

61. Chen, J.R., Hsu, S.F., Hsu, C.D., Hwang, L.H. Yang, S.C. (2004). **Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan.** J. Nutr. Biochem. 2004, 15, 467–472.

62. Konofal, E., Lecendreux, M., Deron, J., Marchand, M., Cortese, S., Zaïm, M. et al. (2008). **Effect of Iron Supplementation on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children.** Pediatr. Neurol. 2008, 38, 20–26.

63. Sever, Y., Ashkenazi, A., Tyano, S., Weizman, A. (1997). **Iron Treatment in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder.** Neuropsychobiology 1997, 35, 178–180.

64. Konofal, E., Lecendreux, M., Deron, J., Marchand, M., Cortese, S., Zaïm, M. et al. (2008). **Effects of Iron Supplementation on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children.** Pediatr. Neurol. 2008, 38, 20–26.

65. Konofal, E. (2005). **Effectiveness of Iron Supplementation in a Young Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.** Pediatrics 2005, 116, e732–e734.

66. Cortese, S., Lecendreux, M., Bernardina, B.D., Mouren, M.C., Sbarbati, A., Konofal, E. (2008). **Attention-deficit/hyperactivity disorder, Tourette's**

syndrome, and restless legs syndrome: The iron hypothesis. Med. Hypotheses 2008, 70, 1128–1132.

67. Soto-Insuga, V., Calleja, M., Prados, M., Castano, C., Losada, R., Ruiz-Falco, M. (2013). **Role of iron in the treatment of attention deficit-hyperactivity disorder.** An. Pediatr. 2013, 79, 230–235.

68. Parisi, P., Villa, M.P., Donfrancesco, R., Miano, S., Paolino, M.C., Cortese, S. (2012). **Could treatment of iron deficiency both improve ADHD and reduce cardiovascular risk during treatment with ADHD drugs?** Med. Hypotheses 2012, 79, 246–249.

69. Calarge, C.A., Farmer, C.A., DiSilvestro, R., Arnold, L.E. (2010). **Serum Ferritin and Amphetamine Response in Youth with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.** J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2010, 20, 495–502.

70. El-Baz, F.M., Youssef, A.M., Khairy, E., Ramadan, D., Youssef, W.Y. (2019). **Association between circulating zinc/ferritin levels and parent Conner's scores in children with attention deficit hyperactivity disorder.** Eur. Psychiatry 2019, 62, 68–73.

71. Azadbakht, L., Hariri, M. (2015). **Magnesium, iron, and zinc supplementation for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review on the recent literature.** Int. J. Prev. Med. 2015, 6, 83.

72. Krull, R.K., Augustyn, M., Torchia, M.M. (2021). **Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Epidemiology and pathogenesis.** UpToDate: Topic 602 Version 39.0: review: Aug 2021. Last updated: Nov 18, 2019.

73. Sever, Y., Ashkenazi, A., Tyano, S., & Weizman, A. (1997). **Iron treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder.** A preliminary report. Neuropsychobiology, 35(4), 178–180.

74. Konofal, E., Lecendreux, M., Deron, J., Marchand, M., Cortese, S., Zaïm, M. et al. (2008). **Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children.** Pediatric neurology, 38(1), 20–26.

75. Soto-Insuga, V., Calleja, M. L., Prados, M., Castaño, C., Losada, R., Ruiz-Falcó, M. L. (2013). **Utilidad del hierro en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad [Role of iron in the treatment of attention deficit-hyperactivity disorder].** Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003), 79(4), 230–235.

76. Percinel, I., Yazici, K.U., Ustundag, B. (2016). **Iron Deficiency Parameters in Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder.** Child psychiatry and human development, 47(2), 259–269.

77. Bener, A., Kamal, M., Bener, H., Bhugra, D. (2014). **Higher prevalence of iron deficiency as strong predictor of attention deficit hyperactivity disorder in children.** Annals of medical and health sciences research, 4(Suppl 3), S291–S297.

78. Konofal, E., Lecendreux, M., Arnulf, I., Mouren, M.C. (2004). **Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder.** Archives of pediatrics & adolescent medicine, 158(12), 1113–1115.

79. Juneja, M., Jain, R., Singh, V., & Mallika, V. (2010). **Iron deficiency in Indian children with attention deficit hyperactivity disorder.** Indian pediatrics, 47(11), 955–958.

80. Magula, L., Moxley, K., Lachman, A. (2019). **Iron deficiency in South African children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder.** Journal of child and adolescent mental health, 31(2), 85–92.

81. Cortese, S., Konofal, E., Lecendreux, M., Arnulf, I., Mouren, M. C., Darra, F. et al. (2005). **Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature.** Sleep, 28(8), 1007–1013.

82. Lahat, E., Heyman, E., Livne, A., Goldman, M., Berkovitch, M., Zachor, D. et al. (2011). **Iron deficiency in children with attention deficit hyperactivity disorder.** The Medical Association journal : IMAJ, 13(9), 530–533.

English Abstract الملخص باللغة الإنكليزية

Background:

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a common psychological disorder in children, and some studies have found that it is associated with a deficiency of serum ferritin.

Objective:

The research aims to study the relationship between ADHD with iron and ferritin serum, and the role of iron supplementation in treatment..

Materials and Methods:

A Case control study with Therapeutic Trials, included a group of children newly diagnosed with ADHD who attended the University Children's Hospital in Damascus between 1/4/2020 to 1/4/2021, in addition to an age-gender matched control group of healthy children. Patients were treated with iron supplementation (dose of 6 mg/kg/day) for three months, and symptom severity was assessed before and after treatment based on the ADHD Rating Scale-5 parental version.

Results:

The research included a patient group of 60 children, and a control group that matched in number, age and gender. The mean age was 9.49 years, and 66.7% of them were males.

The mean of hemoglobin, serum iron and ferritin was smaller in the group of patients, while the mean of transferrin was greater, the difference was statistically significant.

Ferritin was associated with a strong and statistically significant inverse relationship with ADHD Rating Scale-5 ($r=-0.887$, $P<0.001$).

After treatment, the mean ferritin increased (from 25.1 ± 12.3 to 51.9 ± 6.2 ng/ml), while the mean ADHD Rating Scale-5 decreased (from 32.9 ± 8.2 to 22.5 ± 5.6), and the difference was statistically significant.

Conclusions:

ADHD requires careful psychological evaluation for the diagnosis, in addition to laboratory investigations to detect the disorders (such as ferritin deficiency) that may have a role in the pathogenesis.

Iron supplementation has reduced the severity of symptoms and may therefore have a promising role in management.

Key words: Children, ADHD,ferritin, management.

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

The Evaluation of Serum Iron Levels in Children with Attention-Deficit/Hperactivity Disorder (ADHD) and the Role of Iron Supplements in the Treatment

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

by

Dr. Shaimaa Mohamed Abo Ammash

Supervisor

Prof. Dr. Mohammad Bashar Iskandar

2022