

## خطر بالای تولد نوزادان فنیل کتونوریایی در روستای مستعلی، استان کرمانشاه کیوان مرادی<sup>1</sup>؛ رضا علی بخشی<sup>2\*</sup>

### چکیده

براساس مطالعه‌ای که بر روی بیماران فنیل کتونوری (PKU) استان کرمانشاه انجام گرفت، حداقل 10 بیمار در بخش فیروزآباد این استان شناسایی گردیدند. فراوانی بیماری و فراوانی ناقلین بیماری در جمعیت روستای مستعلی، از توابع بخش فیروزآباد، به ترتیب یک در 80 و یک در هر 5 نفر برآورد گردید. این فراوانی یکی از بالاترین فراوانی های گزارش شده در مورد PKU می باشد. یافته‌های این مطالعه، روستای مستعلی را به عنوان یک ناحیه کوچک که در خطر بالای تولد نوزادان دارای PKU است معرفی می کند. به نظر می رسد عامل اصلی تأثیرگذار، ازدواج‌های خویشاوندی بوده باشد.  
کلیدواژه‌ها: فنیل کتونوری، استان کرمانشاه، بخش فیروزآباد

«دریافت: 1392/6/4 پذیرش: 1392/11/8»

1. گروه ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز

2. گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

\*عهده دار مکاتبات: کرمانشاه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی، تلفن: 0831-4274618

E-mail: ralibakhshi@kums.ac.ir

### مقدمه

فنیل کتونوری نوعی بیماری ژنتیکی-متابولیکی اتوزومی مغلوب است (1) که با آزمایشات خونی مناسب طی روزهای اولیه زندگی قابل شناسایی است. بدون شناسایی و درمان بیماری، اغلب کودکان مبتلا به فنیل کتونوری دچار عقب ماندگی ذهنی می شوند و معمولاً رفتارهای کلیشه‌ای، بیش فعالی و مشکلات گفتاری از عوارض آن است. فراوانی PKU (Phenylketonuria) در قفقازی‌ها 1 در 10000 تخمین زده شده و در میان جمعیت‌ها و نژادهای دیگر متغیر است (2). متأسفانه به دلیل عدم یک سیستم غربالگری گسترده در سطح ایران، میزان دقیق بروز این بیماری نامشخص است. با این حال، نتایج به دست آمده از مطالعه اخیر حبیب و همکاران، این میزان را 1/6 در 10000 برآورد کرده است (3).

بخش «فیروزآباد» با 1787 کیلومتر مربع مساحت و جمعیتی بالغ بر 31 هزار و 520 نفر در جنوب شهرستان کرمانشاه واقع شده است. این بخش دارای سه دهستان «سر فیروزآباد» با 121 روستا و 15960 نفر، «جلالوند» با

55 روستا و 8805 نفر و «عثمانوند» با 53 روستا و 6755 نفر است. گویش اکثریت مردم این منطقه لکی است (۴،۵).

مطالعه حاضر به منظور تعیین میزان فراوانی بیماری PKU در بخش فیروزآباد استان کرمانشاه، دهستان‌ها و روستاهای تابعه آن و معرفی این بخش از استان بعنوان یک ناحیه PKU خیز و ضرورت حمایت هر چه بیشتر مسئولین امر در پیشگیری و کنترل این بیماری متابولیک در این منطقه صورت گرفته است.

### مواد و روش‌ها

بیمارستان امام رضا (ع) شهرستان کرمانشاه، کلینیک منتخب شناسایی و حمایت از بیماران PKU در استان کرمانشاه و سازمان بهزیستی این استان، منابع اصلی جمع‌آوری بیماران در این مطالعه بودند. از میان این بیماران، بیماران دارای اصیلت بخش فیروزآباد کرمانشاه شناسایی شدند. جهت شناسایی هرچه بیشتر بیماران این ناحیه، از والدین بیماران فوق الذکر در مورد اطلاع آنان

هایپرفنیل آلانینی خفیف یا mHPA (mild)  $600 \mu\text{mol/l}$  (phe con. < 600) قرار گرفتند (2).

### یافته‌ها

براساس نتایج مطالعه حاضر، شیوع بیماری PKU در بعضی دهستان‌ها و در قالب واحد جمعیتی کوچک‌تر، بعضی روستاها، در مقایسه با سایر مطالعات منتشرشده، بالاترین فراوانی را داشته است. فراوانی بیماری و فراوانی ناقلین در روستای مستعلی، با جمعیتی نزدیک به 400 نفر، به ترتیب 1 در هر 80 نفر و 1 در هر 5 نفر برآورد گردید. این روستا در حوزه دهستان عثمانوند واقع بوده و بنابراین با احتساب بیماران روستاهای دیگر واقع در این حوزه، فراوانی بیماری در این دهستان 1 در هر 875 نفر محاسبه گردید. با تجمیع بیماران دهستان عثمانوند و دهستان جلالوند، فراوانی بیماری در بخش فیروزآباد 1 در هر 3200 نفر برآورد می‌گردد که همچنان بالاتر از فراوانی یادشده در تمامی مطالعات صورت گرفته در ایران است (جدول 1).

از دیگر بیماران PKU در بخش فیروزآباد (تأیید شده و تأییدنشده) پرسش به عمل آمد. همچنین، خویشاوندی والدین بیماران مورد بررسی قرار گرفت.

این مطالعه یک مطالعه توصیفی-تحلیلی است. در این مطالعه، حداقل 10 بیمار فنیل کتونوری در بخش فیروزآباد شناسایی شدند. از این 10 بیمار، 8 بیمار اصالت دهستان عثمانوند و دو بیمار اصالت دهستان جلالوند داشتند (جدول 1). به منظور تأیید یا رد بیماری PKU در این افراد و حذف خطاهای احتمالی در شناسایی بیماران واقعی PKU، پس از مشورت با پزشک متخصص این بیماران، از والدین بیماران خواسته شد تا به مدت سه روز برنامه رژیم درمانی بیمار را متوقف نموده و در این مدت بیمار تحت رژیم غذایی طبیعی قرار گیرد. در روز سوم، میزان فنیل آلانین خون بیماران با روش HPLC انجام گرفت و براساس نتایج به دست آمده بیماران در گروه‌های فنیل کتونوری کلاسیک یا cPKU ( $1200 \mu\text{mol/l}$  phe con. > 1200) فنیل کتونوری متوسط یا mPKU و ( $1200 \mu\text{mol/l}$  phe con. > 600) (moderate) و

جدول 1- مشخصات بیماران مطالعه شده در این تحقیق

کد بیمار	اصالت		جنسیت	خویشاوندی والدین	میزان Hghkdk okdg قبل از درمان ( $\mu\text{mol/l}$ )	فنوتیپ
	دهستان	روستا				
1	عثمانوند	مستعلی	مذکر	درجه سوم	1446	cPKU
2	عثمانوند	مستعلی	مؤنث	درجه سوم	1806	cPKU
3	عثمانوند	مستعلی	مذکر	درجه سوم	2400	cPKU
4	عثمانوند	مستعلی	مؤنث	درجه سوم	1400	cPKU
5	عثمانوند	مستعلی	مذکر	درجه پنجم	1576	cPKU
6	عثمانوند	شینه	مؤنث	درجه سوم	2112	cPKU
7	عثمانوند	شینه	مؤنث	درجه سوم	1927	cPKU
8	عثمانوند	پشت تنگ شاه میرزا	مذکر	درجه سوم	1032	mPKU
9	جلالوند	قلعه سرخ	مؤنث	درجه چهارم	2579	cPKU
10	جلالوند	گلیانه علی باقر	مذکر	درجه سوم	1450	cPKU

## بحث

محاسبه و ارایه فراوانی بیماری در سطوح مجزای بخش، دهستان و روستا در این مطالعه، جهت تأکید بر شناسایی گروه‌های پرخطر و بنابراین اجرای برنامه‌های حمایتی در کاهش میزان رخداد مجدد بیماری و همچنین کاهش هزینه‌ها در یک زمان نسبتاً کوتاه صورت گرفته است. چه بسا در نگاه اول و تنها با ارایه آمار فراوانی PKU در بخش فیروزآباد و عدم توجه به نقاط PKU خیز این بخش، اجرای برنامه‌های پیشگیرانه و حمایتی در بیش از 200 روستای واقع در این بخش، کاری بسیار سخت به نظر برسد. بنابراین، به‌کارگیری استراتژی‌هایی مانند استراتژی کشوری پیشگیری از بروز موارد جدید تالاسمی در رابطه با بیماری PKU، در روستایی مانند روستای مستعلی می‌تواند نتایج فوق‌العاده چشمگیری در کاهش بروز این بیماری در استان داشته باشد. چنین رویکردی نه تنها جهت اجرا در استان کرمانشاه بلکه در سایر استان‌های کشور نیز پیشنهاد می‌شود. این رویکرد مادامی که هنوز برنامه غربالگری گسترده نوزادی برای PKU به صورت امری سراسری در کشور تبدیل نشده است می‌تواند بسیار مثر و ثمر واقع شود.

به نظر می‌رسد که دلیل اصلی شیوع بالای بیماری PKU در بخش فیروزآباد ازدواج‌های فامیلی باشد. میزان بالای ازدواج‌های فامیلی در والدین بیماران PKU و بیماران نابینا و ناشنوا و دارای معلولیت جسمی-حرکتی در سایر مطالعات صورت گرفته در ایران گزارش شده است (6). در مطالعه حاضر اکثر موارد PKU (80%) حاصل ازدواج فامیلی درجه 3 (عموزاده‌های درجه اول) بود که این مسأله را می‌توان ناشی از افزایش اشتراک ژنی در ازدواج درجه 3 نسبت به ازدواج‌های فامیلی با نسبت دورتر دانست (جدول 1).

از آنجایی که تشخیص بیماری PKU در تمامی بیماران این مطالعه یا با تأخیر صورت گرفته و یا هرگز صورت نگرفته است و علاوه بر آن، نحوه کنترل رژیم درمانی به صورت نامنظم انجام شده است، عقب‌ماندگی

ذهنی شدید در تقریباً تمامی بیماران مشهود بود. از عوامل دخیل در این امر می‌توان به نبود سیستم غربالگری گسترده نوزادی در استان کرمانشاه، عدم دریافت به موقع شیر مخصوص از بیمارستان امام رضا (ع) به دلیل مشکل تردد و رفت و آمد به شهر کرمانشاه، کمبود و هزینه‌های گزاف تهیه غذاهای سنتتیک مخصوص این بیماران در سطح استان و عدم آگاهی والدین به نتایج مثبت کنترل دقیق رژیم درمانی، اشاره کرد.

با توجه به این که جهش‌های ایجاد شده در ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH) در بیش از 98 درصد موارد عامل وقوع PKU هستند (7) و نیز یکی از دغدغه‌های اصلی خانواده‌های بیماران این مطالعه، داشتن فرزند یا فرزندان سالم می‌باشد، مطالعات مولکولی و شناسایی جهش‌های عامل بیماری در این لوکوس امکان تشخیص پیش از تولد برای فرزندان بعدی خانواده را فراهم می‌کند و از این طریق می‌توان به این خانواده‌ها کمک شایانی نمود.

## نتیجه‌گیری

توجه هرچه بیشتر و سریع‌تر به برنامه‌های پیشگیرانه و مشاوره‌های ژنتیک امری لازم و ضروری است. نظر به بافت سنتی، وضعیت فرهنگی و اجتماعی استان‌هایی همچون استان کرمانشاه، لازم است توجه بیشتری به امر آگاه‌سازی جوانان و خانواده‌ها از پیامدهای آسیب‌زای ناشی از ازدواج‌های فامیلی معطوف گردد. همچنین شناسایی مناطق پرخطر در تمامی استان‌های کشور، نه تنها برای PKU بلکه برای دیگر اختلالات متابولیکی و ژنتیکی می‌تواند در کوتاه‌مدت تأثیر به‌سزایی در کاهش بروز این اختلالات داشته باشد.

## تشکر و قدردانی

نگارندگان بر خود واجب می‌دانند تا از تمامی بیماران و والدین آنان و پرسنل محترم آزمایشگاه رفرانس شهرستان کرمانشاه که دست‌اندرکاران این پژوهش را

یاری نموده‌اند، کمال تشکر و قدردانی را داشته باشند. این  
پژوهش از سوی معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی  
کرمانشاه مورد حمایت مالی قرار گرفت.

## References

1. Mallolas J, Vilaseca MA, Campistol J, Lambruschini N, Cambra FJ, Estivill X, et al. Mutational spectrum of phenylalanine hydroxylase deficiency in the population resident in Catalonia: genotype-phenotype correlation. *Hum Genet.* 1999;105(5):468-73.
2. Williams RA, Mamotte CDS, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev.* 2008;29(1):31-41.
3. Habib A, Fallahzadeh MH, Kazeroni HR, Ganjkarimi AH. Incidence of phenylketonuria in Southern Iran. *Iran J Med Sci.* 2010(2);35:137-9.
4. Fars News Agency. Fars reports about privation of Firuzabad district in Kermanshah [in Persian], [cited June 23 2010]. Available at: URL: <http://www.farsnews.com/newstext.php?nn=8904010921>.
5. Statistical Center of Iran. Implementation of the 2011 Iranian Population and Housing Census In Autumn (24 October – 13 November 2011). Available at URL: <http://www.amar.org.ir/Default.aspx?tabid=765>.
6. Kakabaraee K, Seidy M. Comparison of frequency of cousin and non-cousin marriage among parents of disabled and normal children. *J Research & Health.* 2012;2:162-7.
7. de Baulny HO, Abadie V, Feillet F, de Parscau L. Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. *J Nutr.* 2007;137(6 Suppl 1):1561S-1563S; discussion 1573S-1575S.