بررسی اثر فاکتورهای مختلف در سیربالینی وتظاهرات بیماری فنیل کتون‌اوری دربیماران مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی شهیداکبرآبادی

دکتر سیدضیاءالدین مظهری *

چکیده

فنیل کتون اوری (PKU) عارضه‌ای متابولیکی ، ارثی است که به علت فقدان کامل یا کاهش شدید فعالیت آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز یا سایر کوفاکتورهای چرخهٔ متابولیک فنیل‌آلانین ایجاد می‌گردد. دراین مطالعه پس از بررسی ۳۱۲ بیمار مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی شهیداکبرآبادی مشخص شده، که این بیماران مجموعاً حاصل ۲۱۵ ازدواج بوده‌اند که ۱۹۲ مورد از این ازدواج‌ها به صورت فامیلی بوده‌است . همچنین مشخص شده که اغلب این خانواده‌ها، جهت پیگیری و تشخیص نوع بیماری فرزندانشان به چندین متخصص مراجعه نموده و سطح فرهنگ و درآمد آنها دراین راستا نقشی نداشته‌است . برعکس ، موفقیت در اجرای دستور رژیم درمانی، مداومت و پیگیری مرتب در به کنترل درآوردن سیر بیماری و ایجاد امکانات لازم ، در ارتباط تنگاتنگ با سطح فرهنگ و توان مالی خانواده‌ها بوده‌است .

دربررسی‌های انجام شده ، هزینه بالای تأمین مواد جایگزین و انجام آزمایشات مورد نیاز جهت ادامه رژیم درمانی، فشارهای روحی ناشی از داشتن فرزند یا فرزندان مبتلا بخصوص در خانواده‌های شهرستانی، از علل عدم پیگیری اقدامات لازم و کنترل‌های اعمال‌شده در بیماران بوده‌است. از هم جداشدن والدین مبتلایان و یا پناه بردن آنها به دامن اعتیاد، پی‌آمد عدم تحمل فشارهای روحی، جسمی اجتماعی و اقتصادی ناشی از بیماری فرزندانشان بوده و خواهدبود.

برای کاهش شیوع بیماری و جلوگیری از بروز مجدد آن ، توصیه می‌شود که از ازدواج فامیلی خانواده‌های دارای زمینهٔ بیماری ممانعت گردد و همچنین امکاناتی فراهم آید تا علاوه بر تشخیص به موقع بیماری ، کودکان مبتلا هم تحت حمایت و پوشش قرارداده شوند.

کلیدواژه‌ها: ۱) فنیل کتون‌اوری ۲)فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز ۳) ازدواج فامیلی

مقدمه

درسال ۱۹۳۴ یک پزشک متخصص کودکان بنام فولینگ (Folling) برای اولین بار به بیماری برادر و خواهر عقب‌مانده‌ای اشاره نمود که افزودن کلروفریک به پیشاب آنها باعث تغییر رنگ ادرار به سبز زیتونی می‌گردید.[۴] جروی (Jervis) درسال ۱۹۵۳ این ناهنجاری متابولیکی را ناشی از اختلال بوجود آمده در فعالیت آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز کبدی اعلام نمود[۶]و درهمان سال پروفسور بیکل (Bickel)اولین رژیم درمانی را با جیره غذایی فقیر از فنیل آلانین شروع‌نمود[۱] که نیهان و ساکاتی (Nyhan & Sakati) نیز در سال ۱۹۸۷ صحت چنین درمانی را مورد تأکید قرارداده‌اند.[۹]

از رویدادهای مهم در تاریخچه، تشخیص و درمان این

* عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 13:16 IRDT on Tuesday July 3rd 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-29]

اختلال متابولیکی ، روشی بود که درسال ۱۹۶۳ ازطرف سوزی و گوتری (Susi & Guthrie) ارائه گردید که امکان تشخیص سریع بیماری را درنوزادان مبتلا در روزهای اول زندگی ممکن می‌ساخت.[۵] مشخص شدن جایگاه ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز درروی کروموزوم شماره ۱۲ ، درسال ۱۹۸۴ توسط لیدسکی (Lidsky) و تعیین ساختار مولکولی آن درسال ۱۹۸۶ توسط دیله‌لا (Dilella) و همکارانش و کشف پلی‌مورف‌های تجزیه‌کننده محل ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز درروی DNA این امکان را فراهم آورد تا ابتلای جنین به بیماری فنیل کتون اوری قبل از تولد معلوم گردد.[۸ و ۳]

امروزه فرمهای دیگری از بیماری نیز شناخته‌شده‌اند که ممکن است در اثر نقص در کوآنزیم‌های تتراهیدروبیوپترین (Tetrahydrobiopterin) و دی هیدروبیوپترین (Dihydrobiopterin) ودی هیدروپتریدین‌ردوکتاز ایجادشوند.[۷] همچنین درموارد بسیار نادری علت بیماری ، نقص درآنزیم گوانزین‌تری‌فسفات سیکلوهیدرولاز (Guanosin triphosphat cyclohydrolase) می‌باشد.

طبق عقیده جروی و نیهان (Nyhan & Jervis) عمده‌ترین آثار بیماری ، عقب‌ماندگی ذهنی و بوی مخصوصی است که دراغلب مبتلایان دیرتشخیص داده شده ، ملاحظه می‌گردد و در اکثریت قریب به اتفاق بیمارانی که رژیم درمانی نشده‌اند،ضریب هوشی (IQ) زیر ۵۰ می‌باشد.[۹ ، ۶]

سایر علائم و یافته‌های بالینی که دربعضی از مبتلایان مشاهده می‌گردد عبارتست از : استفراغ ، ضایعات پوستی ، تحریک پذیری ، تشنج ، فلج مغزی ، اسپاسم ، هیپرتونی ، محدودیت شدیدحرکتی ، ناتوانی در تکلم ، ازدیاد فعالیت ، ناموزونی حرکات دست ، اشکالات تعادلی در راه رفتن ، تکرار طوطی‌وار کلمات بدون فهم و درک آنها، لرزش و ناآرامی ، فاصله زیاد دندانهای جلو، صافی کف پا ، چسبندگی انگشتان ، میکروسفالی، کمبود مینای دندانهاو علائم ناشی از خارج شدن مواد معدنی از استخوان‌ها.[۹ و ۶]

گرچه بااستفاده از روشهای ساده و قابل دسترس از قبیل : تست گاتری ، تستهای فلوریمتری ، تستهای کروماتوگرافی TL، تست کلروفریک ، اندازه‌گیری میزان فعالیتهای آنزیم و انجام تستهای تحمل ، انواع فنوتیپهای شایع فنیل‌کتون اوری (غیرازاختلالات کوآنزیمی) به سهولت قابل تشخیص می‌باشد ولی اکثریت قریب به اتفاق مبتلایان مورد بررسی در مرکز آموزشی و درمانی شهیداکبرآبادی پس از سپری شدن فرصتهای طلائی سنی ، با علائم کلینیکی غیرقابل برگشت و یا با عدم توفیق در ادامه رژیم درمانی به این مرکز مراجعه نموده و می‌نمایند. لذا برای ریشه‌یابی این موضوع و بررسی دلایل عدم تشخیص و تعیین پارامترهای مختلف و مؤثر ،۳۱۲کودک مبتلای مراجعه کننده به این مرکز مورد بررسی قرارگرفته‌اند.

روش بررسی

الف – برای جمع‌آوری اطلاعات علاوه بر مشاهده طولانی مدت و مقطعی مراجعین ،بررسی پرونده و سابقه بیماری آنها و یافته‌های کلینیکی و پاراکلینیکی ، پرسشنامه‌ای نیز تدوین و اطلاعات تکمیلی از طریق مصاحبه حضوری با پدرو مادر مبتلایان حاصل شده و اطلاعات بدست آمده پس از طبقه‌بندی و آنالیز به صورت جداولی جداگانه برای هریافته تنظیم شده‌است.

ب – به علت عدم دسترسی به امکانات پیشرفته ، و صرفاً استفاده از چندروش آزمایشگاهی ساده نظیر تست کلروفریک، تست گاتری ، تست فلورومتری ، کروماتوگرافی کاغذی و کروماتوگرافی TL ، طبعاً دراین مطالعه تفکیک دقیق بیماران مورد بررسی ازنظر نوع دقیق اختلال آنزیمی و کوآنزیمی امکان پذیرنبوده و به همین دلیل برای شروع درمانهای لازم ، به غیراز سطح فنیل‌آلانین سرم خون مبتلایان هیچ عامل دیگری نظیرکاهش یا فقدان کوآنزیم‌های تتراهیدروبیوپترین ، دی هیدروپتریدین ردوکتاز و گوآنزین تری فسفات سیکلوهیدرولاز مورد بررسی قرار نگرفته‌است . البته لازم به تذکراست که متأسفانه امکان تشخیص‌های قبل از تولد و مشخص نمودن افراد هتروزیگوت با بهره‌گیری از آنالیز DNA ، نه تنها دردسترس مرکز آموزشی و درمانی شهید اکبرآبادی قرار نداشته، بلکه وجود چنین امکاناتی در سایر بخش های دولتی و خصوصی نیز بعید به نظر می‌رسد.

نتایج

ازفاکتورهای بسیارمهم دردرمان مبتلایان ، زمان تشخیص

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 13:16 IRDT on Tuesday July 3rd 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-29]

بیماری و برقراری رژیم درمانی می‌باشد ولی متأسفانه از ۳۱۲ بیمار مورد بررسی فقط بیماری ۲۱ نفر از آنها (۶/۷۳ درصد) درفاصله زمانی چندروز بعد از تولد تا ۳ ماهگی تشخیص داده شده و دربقیهٔ مبتلایان (۹۳/۲۷ درصد) تشخیص بیماری تاسن ۱۳ سالگی به طول انجامیده و درنتیجه سپری شدن فرصتهای مناسب سنی ، دراکثریت بیماران ، انجام اقدامات درمانی مؤثر امکان پذیرنبوده‌است . (جداول ۱ و ۲) واین امر، خصوصاً امروزه که نه تنها در نوزادان تازه متولد شده بلکه با انجام آمنیوسنتز حتی در جنین‌های هتروزیگوت نیز بیماری قابل تشخیص است ،توجه و تعمق بیشتری را می‌طلبد.

جدول (۱)- توزیع و فراوانی بیماران تشخیص داده شده از بدوتولد تا ۲۴ ماهگی

سن بر حسب ماه	۳-۰	۶-۳/۱	۹-۶/۱	۱۲-۹/۱	۱۵-۱۲/۱	۱۸-۱۵/۱	۲۱-۱۸/۱	۲۴-۲۱/۱
تعداد به نفر	۲۱	۱۴	۱۵	۳۲	۲۳	۴۱	۱۵	۲۷
درصد	۶/۷۳	۴/۴۸	۴/۸۰	۱۰/۲۵	۷/۳۷	۱۳/۱۴	۴/۹۰	۸/۶۵

جدول (۲)- توزیع فراوانی بیماران تشخیص داده شده از ۲ الی ۱۳ سالگی

سن‌برحسب‌سال	۳-۲	۴-۳/۱	۵-۴/۱	۶-۵/۱	۷-۶/۱	۸-۷/۱	۹-۸/۱	۱۰-۹/۱	۱۱-۱۰/۱	۱۲-۱۱/۱	۱۳-۱۲/۱
تعدادبه نفر	۵۶	۲۳	۱۴	۱۱	۳	۴	۴	۴	۲	۲	۱
درصد	۱۷/۹۴	۷/۳۷	۴/۴۸	۳/۵۲	۰/۹۶	۱/۲۸	۱/۲۸	۱/۲۸	۰/۶۴	۰/۶۴	۰/۳۲

نکته قابل توجه دیگر دراین بررسی،این بوده که برخلاف آن که انتظارمی‌رفت باافزایش تعداد فرزندان مبتلا در خانواده ، تشخیص ابتلای فرزند بعدی سریع‌تر صورت گرفته‌باشد ولی دیده‌شده که دربعضی از خانواده‌هائی که حتی ۲ یا ۳ فرزند مبتلا هم داشته‌اند تشخیص نوع بیماری فرزند بعدی آنها بعد از مراجعه به ۵-۴ متخصص صورت گرفته واین موضوع بیانگر آن است که تاچه میزان آگاهی عمومی جامعه نسبت به این بیماری ارثی نهفته و معلولیت‌زا باتظاهرات بالینی دیررس درسطح پائینی قراردارد.(جدول ۳)

جدول (۳)- تعداد پزشکان مراجعه شده و چندمین فرزند

تعداد پزشکان مراجعه شده و چندمین فرزند										
	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰
تک فرزندمبتلا	۹	۲۶	۲۵	۲۳	۱۹	۳۴	۲۳	۲۱	۲۴	۲۹
دوفرزندمبتلا	۲۴	۸	۱۰	۸	۶	۸	–	–	–	–
سه فرزندمبتلا	۱۰	۲	۱	۱	–	–	–	–	–	–
چهارفرزندمبتلا	۱	–	–	–	–	–	–	–	–	–
تعداد مراجعه کنندگان ۳۱۲ نفر										

ازطرف دیگر ،همچنین دربررسی‌های بعمل‌آمده مشخص شده بین سن تشخیص بیماری باچند مین کودک مبتلا ارتباط عمیقی وجود دارد ($df=3$ $X\times X=۱۷/۲۹$)و تشخیص سریع‌کودک‌مبتلای بعدی به واسطهٔ سابقهٔ بیماری درخواهر و برادر و شناخته‌بودن نوع بیماری انجام گرفته ودراین رابطه توجه متخصصین مورد مراجعه نیز به سابقهٔ خانوادگی درتشخیص به موقع بیماری بسیارمؤثربوده‌است ، چراکه درخانواده‌هائی که چندین فرزند بیمار وجودداشته که نوع بیماری آنها معلوم نبوده تشخیص ودرمان نیز به سرعت صورت نگرفته‌است .(جدول ۴)

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 13:16 IRDT on Tuesday July 3rd 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-29]

جدول (۴)- ارتباط سن تشخیص بیماری با چندمین کودک مبتلا

تعداد فرزندان		یک	دو	سه	چهار	جمع کل
سن تشخیص	زیر ۳ ماهگی	۳	۱۳	۵	-	۲۱
	بالای ۳ ماهگی	۱۶۶	۱۰۱	۲۱	۳	۲۹۱
جمع		۱۶۹	۱۱۴	۲۶	۳	۳۱۲

ارتباط بین بروز بیماری و خویشاوندی والدین

وجود ۱۹۲ مورد ازدواج فامیلی از مجموع ۲۱۵ ازدواج والدین کودکان مبتلا و همچنین بیماران مشابه دربستگان مبتلایان (جدول ۵) نمایانگر این واقعیت می‌باشد که اغلب خانواده‌های تحت بررسی از وجود ژن معیوب در خانواده‌های خود کاملاً بی‌اطلاع بوده‌اند که درنتیجهٔ آن مجدداً به ازدواج‌های فامیلی ادامه داده و دارای فرزندان مبتلای دیگری نیزشده‌اند.

با وجود آن که بیماران مورد بررسی از مناطق مختلفی از کشور (استانهای شمالی ،جنوبی ،شرقی ،غربی و مرکزی)به این مرکز مراجعه نموده‌بودند، لیکن نمی‌توان نتایج حاصله را به کل جامعه تعمیم دهیم ولی قدر مسلم آن است که ازدواج‌های فامیلی قادرند تازمینهٔ مناسبتری را جهت بروز این بیماری و سایر بیماری‌های مشابه ارثی فراهم آورند ولزوم آگاه ساختن اجتماع از علل بروز چنین پیش‌آمدهائی کاملاً محرز می‌باشد.

جدول(۵)- بروز بیماری و خویشاوندی والدین

	غیرخویشاوند	خویشاوند	جمع کل
زوجها	۲۳	۱۹۲	۲۱۵
درصد	۱۰/۶۹	۸۹/۳۱	۱۰۰
وجود بیماری مشابه در سایر وابستگان	۵ مورد	۳۳ مورد	۳۸ مورد

رابطهٔ بین تشخیص بیماری با سطح فرهنگ خانواده‌ها

اگرچه مسئله فرهنگ اجتماعی موضوع بسیارپیچیده و چند بعدی است و نمی‌توان تنها با تکیه بر میزان سواد کلاسیک محدودهٔ آن را تعیین کرد ولی چون امکان تفکیک و اندازه‌گیری سایر پارامترهای اجتماعی برای پژوهشگر میسرنبوده ، لذا پس از تقسیم‌بندی میزان تحصیلات خانواده‌های مورد مطالعه در ۳ گروه خوب (تحصیلات بالاتراز دیپلم) ، متوسط (راهنمائی تا دیپلم) و پائین (بی سواد تا سواد ابتدائی) ، سطح فرهنگی آنها مورد بررسی قرار گرفته‌است . (جدول ۶)

که براساس نتایج بدست‌آمده ، خانواده‌های دارای وضعیت تحصیلاتی خوب ، درصد کمتری از مراجعه‌کنندگان را نیز تشکیل داده‌اند.

جدول (۶)- تفکیک برحسب سن تشخیص و سطح‌تحصیلی‌خانواده‌مبتلایان

تعدادبه نفر	تعداد	درصد
پائین	۷۶	۳۵/۳۴
متوسط	۹۶	۴۴/۶۵
خوب	۴۳	۲۰/۰۱

تأثیر رژیم درمانی در جلوگیری از عقب‌ماندگی ذهنی مبتلایان

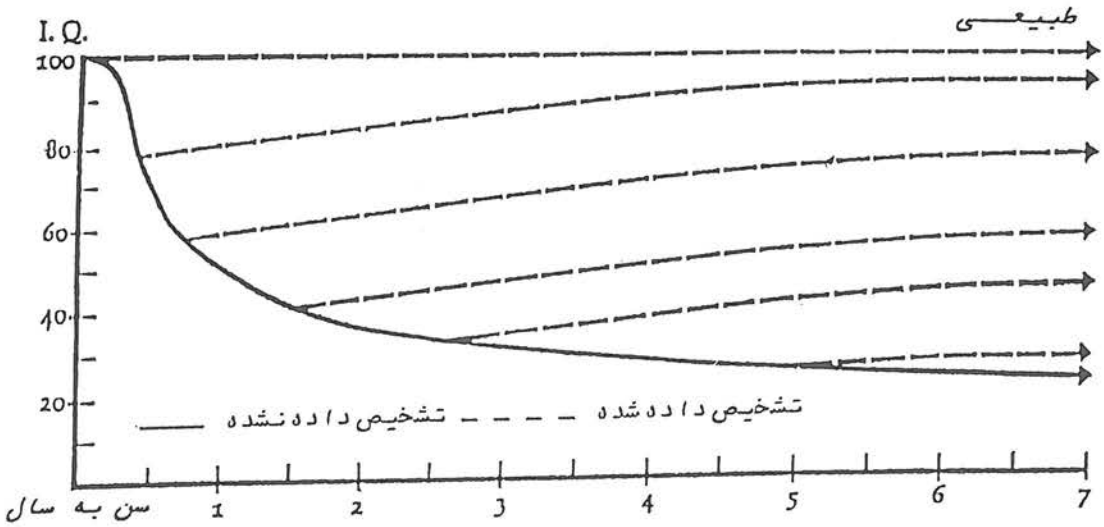
در سال ۱۹۷۱ پروفسور بیکل *(Bickel)* و همکارانش بعد از سالها تجربه و مطالعه اعلام کردند که نسبت مستقیمی بین زمان تشخیص و آغاز رژیم درمانی مناسب و جلوگیری از

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 13:16 IRDT on Tuesday July 3rd 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-29]

عوارض بیماری وجوددارد و بعد از آن تعداد زیادی از پژوهشگران دیگر نیز این نظریهٔ پروفسور بیکل را مورد تأیید قرارداده‌اند. ازجمله روتر و اشمیت (Ruter & Schemit) درسال ۱۹۷۶ پس از بررسی ۱۵۲ بیمار و درسال ۱۹۷۷ پس از بررسی ۸۹ بیمار به نتایج مشابهی دست یافته و اعلام نموده‌اند که عامل عمدهٔ جلوگیری کننده از بروز تظاهرات کلینیکی مختلف این بیماری، تشخیص به موقع و برقراری رژیم مناسب می‌باشد.[۱۰] البته درصورت تشخیص دیرهنگام بیماری، برقراری رژیم غذائی مناسب حتی تا سن ۶ سالگی هم در افزایش ضریب هوشی مبتلایان مؤثر واقع می‌شود و لیکن دراین‌موارد به هیچ وجه ضایعات ایجادشدهٔ قبلی در سلولهای مغز ترمیم نخواهدشد.

درمطالعهٔ مانیز این مسئله در مبتلایانی که پس از تشخیص به موقع، تحت رژیم درمانی مناسبی قرار گرفته‌بودند کاملاً صدق نموده و ضریب هوشی آنها به نحو بارزی متأثر از زمان تشخیص بیماری و نحوهٔ مراعات رژیم غذائی داده‌شده بوده است. (نمودار ۱)

توجه به اجرای صحیح رژیم‌های توصیه شده، مراجعه به موقع جهت کنترل سیربیماری، اندازه‌گیری سطح فنیل آلانین سرم در فاصله زمانی تعیین شده، کنترل دقیق مصرف غذاهای مجاز و غیرمجاز، ارتباط مناسب با فرزندان از نظر توجیه علل عدم استفاده از غذاهایی که سایر بچه‌ها درسن و سال آنها میل می‌نمایند و بخصوص مقاومت در قبال توصیه‌های تجربی بزرگترهای خانواده، کاملاً متأثر از سطح تحصیل خانواده‌های دارای فرزند مبتلا بوده و حتی آگاهی‌های این خانواده‌ها از احتمال بروز مجدد بیماری باعث محدودیت در تعداد فرزندان آنها گردیده‌است.



نمودار ۱- ارتباط زمان تشخیص و برقراری رژیم درمانی با ضریب هوش مبتلایان

روند سیربیماری در مبتلایان زود تشخیص داده‌شده

درگروهی از بیماران که درفاصله زمانی کوتاهی بعد ازتولد، مستقیماً یا به دنبال تشخیص و معرفی سایرمتخصصین به مرکز آموزشی و درمانی شهیداکبرآبادی مراجعه نموده و والدین آنها نیز علاوه بر درک لزوم رعایت رژیم‌های درمانی، همکاری‌های لازم را هم به عمل آورده‌بودند، نتایج بسیارجالب توجهی بدست آمده بطوری که در این گروه از بیماران نه تنها عوارض مختلف و متنوع بیماری بروز نکرده و مانند کودکان سالم به رشد و نمو جسمی و ذهنی خود ادامه دادند بلکه حتی بعد از ورود به مدرسه نیز بدون کوچکترین زحمتی قادر به درک مفاهیم و حل مسائل بوده و با معدل‌های بالائی در پایان سال تحصیلی به کلاس بالاتر ارتقاء پیداکرده‌اند. برعکس درگروه دیگری که مسائل را جدی نگرفته و درنتیجه پیرویک روش منظم و مناسب نیز نبوده‌اند، باوجود تشخیص زود هنگام، بعد از مدت کوتاهی کنترل سیربیماری از دست خارج شده و سعی و تلاش به عمل آمده، بی نتیجه باقی مانده‌است. البته معدود خانواده‌هائی نیز بودند که علیرغم آن که بیماری فرزندشان به موقع تشخیص داده شده‌بود و رژیم

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 13:16 IRDT on Tuesday July 3rd 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-29]

غذائی توصیه شده را هم کاملاً رعایت می نمودند باز توفیقی دردرمان مشاهده نگردید که این مسئله را می‌توان اینگونه توجیه نمود که شاید علت بیماری در این موارد ، اختلالات متابولیکی ، ناشی از کاهش کوآنزیم‌ها بوده که به علت عدم دسترسی به امکانات تشخیص آزمایشگاهی و مواد جایگزین لازم ، در سیر بیماری نیز موفقیتی بدست نیامده‌است . البته لازم به یادآوری است که مشکلات عمدهٔ ادامه رژیم درمانی علاوه بر تأمین مواد جایگزینی و توانائی اقتصادی ارتباط کاملاً چشمگیری نیز با طول مدت بیماری و سن بچه‌های مبتلا داشته‌است.

همچنین در مطالعه اخیر مشخص شده که همه خانواده‌های مورد بررسی ، اعم از فقیر و غنی و تحصیل کرده و کم‌سواد ، به علت مشکلات طاقت‌فرسای ادامه رژیم غذائی خاص تحت فشار شدید روحی و جسمی بوده‌اند، چراکه از یک طرف با بزرگترشدن بچه‌های مبتلا نیاز آنها به موادغذائی از نظر حجم و تنوع افزایش پیداکرده و از طرف دیگر از میزان تمکین و تبعیت قبلی آنها نسبت به پدر و مادر کاسته می‌شود که وجود مشکلات فوق و همچنین تأثیر سایر فاکتورهای عدیدهٔ خارجی از قبیل دخالتهای خارج از کنترل بستگان یادسترسی بچه‌ها به منابع غذائی دیگر موجب عدم امکان ادامهٔ رژیم غذائی دقیق توسط والدین شده و درنتیجه وضعیت بسیار رقت‌باری را درخانواده‌ها به وجود می‌آورد .بطوری که ما بارها و بارها شاهد از هم گسیختن پیوند خانوادگی بعداز سالها زندگی مشترک و یا پناه بردن پدرخانواده به اعتیادات مختلف بوده‌ایم که دراین موارد کودکان مبتلائی که تاآخر عمر محکوم به تحمل وضع ناخواسته و تبعات ناشی از ارثیه شوم خود بوده‌اند دروضعیت بسیار رقت‌باری قرار می‌گرفتند. با وجود تمام این موانع و مشکلات ، ادامه درمان در بیماران مورد بررسی کاملاً متأثر از سطح فرهنگ اجتماعی خانواده‌ها بوده‌است . (جدول ۷)

جدول ۷- تأثیررژیم درمانی درارتباط با سطح فرهنگ خانواده‌ها

سطح فرهنگی خانواده‌ها	پائین	متوسط	خوب
نتایج مثبت رژیم درمانی وکنترل سیربیماری	۳۲	۷۱	۵۲
نتایج منفی و عدم تغییردرسیربیماری	۸۲	۵۸	۱۷
جمع	۱۱۴	۱۲۹	۶۹
جمع کل	۳۱۲		

نتیجه‌گیری و بحث

۱- عدم تشخیص زودهنگام بیماری و ازدست رفتن فرصتهای طلائی در ۹۳/۲۷ درصد بیماران مورد بررسی باعوامل زیر درارتباط بوده‌است :

الف : بروز دیرهنگام علائم کلینیکی ناشی از تأثیر بیماری وتنوع تظاهرات بالینی و اختصاصی نبودن هیچ یک از علائم مشاهده شده با نوع بیماری ، به غیر از بوی مخصوص عرق و ادرار که اغلب مورد توجه قرارداده‌نمی‌شود.

ب : کم بودن اطلاعات عمومی نسبت به این بیماری ارثی در سطح جامعه و کم بها دادن به آن از طرف متخصص محترم و پزشکان معالج

ج: عدم وجود تستهای غربالی برای کلیه متولدین و حتی خانواده‌های درمعرض خطر(خانواده‌های دارای فرزند مبتلا و ازدواج‌های فامیلی) و عدم توجه به ریشه‌یابی بیماری درخانواده‌های دارای فرزند مبتلا.

د: محدود بودن امکانات لازم برای انجام آزمایشهای تکمیلی و مورد نیاز برای بیماران مشکوک و یا تفکیک نوع ابتلاء (آنزیمی و کوآنزیمی) در بیماران تأییدشده .

۲- انجام ۱۹۲ مورد ازدواج فامیلی دربین والدین کودکان مبتلای مورد بررسی (ازمجموع ۲۱۵ مورد ازدواج)و همچنین وجود بیماران دیگری دربین خانواده‌های ۱۹۲ زوج خویشاوند، که آنها نیز خود حاصل ازدواج‌های فامیلی بوده‌اند، بیانگر این واقعیت می‌باشد که :

الف: احتمال به وجود آمدن فرزند مبتلا به بیماری *PKU* در ازدواج‌های فامیلی نسبت به وصلت‌های غیرخویشاوندی بسیار بالاتراست .

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 13:16 IRDT on Tuesday July 3rd 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-29]

ب: بدنیاآمدن فرزند مبتلا درازدواج‌های خویشاوندی دیگری که در خانواده‌های دارای فرزند بیماری صورت گرفته و یا می‌گیرد، ضعف اطلاع رسانی و ناآگاهی از نحوه بروز بیماری رامحرز می‌سازد.

۳- گرچه سطح فرهنگ و وضعیت اقتصادی خانواده‌ها و محل زندگی آنها جهت مراجعه ، به مراکز درمانی و متخصصین ارتباطی ندارد ولی کنترل سیر بیماری و تحمل هزینه‌های سنگین انجام آزمایشهای گوناگون و تأمین موارد جایگزین کاملاً درارتباط نزدیک با سطح فرهنگ ، وضعیت اقتصادی و محل سکونت خانواده‌ها بوده و می‌باشد، خصوصاً آن که اغلب خانواده‌های مشتاق درمان وساکن در شهرستانهای دور و نزدیک پس از مدتی به علت عدم امکان تأمین هزینه‌های مواد جایگزینی و آزمایشات و شدت مشکلات رفت و آمد و سکون در تهران از شدت ناچاری از ادامهٔ درمان فرزندان خود چشم‌پوشی نمودند.

۴- به موازات فشارهای اقتصادی ، اجتماعی و روانی ناشی از داشتن فرزند یا فرزندان مبتلا و عدم امکان کنترل و مراقبت لازم تعاقب بالارفتن سن و افزایش نیاز آنها به غذاهای جانشینی متنوع‌تر و عدم امکان تهیه آنها درکشور و مشکلات عدیده ناشی از تأثیر فاکتورهای متعدد اجتناب‌ناپذیر دیگر ، فشارهای غیرقابل تحملی را به خانواده‌های دارای فرزند مبتلا وارد می‌سازد که بازتاب آنها به صورت اختلافات شدید خانوادگی تظاهر کرده و نهایتاً به از هم پاشیدگی کانون خانواده‌ها و گاه پناه‌بردن آنها به دامن اعتیادات مختلف منجر می‌گردد.

پیشنهادات

۱- ازدواج‌های فامیلی درکنار محاسن اقتصادی ، اجتماعی و فرهنگی خود به افزایش احتمالات بروز بیماریهای ارثی نهفته نیز منجر می‌گردند که تحمل عوارض ناشی از این بیماریها از توان خانواده‌ها خارج بوده و تمام عشق‌ها و محبتها را مبدل به نفرت و انزجار و دوستی و صمیمیت بین خانواده‌ها را به دشمنی منتهی می‌سازد لذا پیشنهاد می‌گرددکه:

الف : تاآن جائی که امکان دارد از طریق رسانه‌های گروهی آگاهیهای کافی در ارتباط با ازدواج‌های فامیلی به کلیه خانواده‌ها داده شده و دقت و توجه لازم در نحوه همسرگزینی توصیه گردد.

ب: اگر در خانواده‌هائی ازدواج فامیلی اجتناب‌ناپذیر تلقی می‌گردد حداقل قبل از انجام هراقدام جدی ، مشاوره ژنتیکی و بررسی شجره‌نامه خانواده‌ها الزامی شود.

ج: درصورت تولد اولین فرزند مبتلا از بچه‌دار شدن مجدد بدون مشورت پزشک وانجام آزمایشات لازم جداً خودداری شود وحتی درصورت داشتن فرزند و یا فرزندان سالم نیز استفاده از روشهای جلوگیری از بارداری به طور جدی مورد توجه قرارگیرد.

۲- بادرنظر گرفتن اثرات بسیار مخرب تولد فرزند معلول برروند زندگی خانواده‌ها و هزینه بسیار بالای تهیه و تأمین نیازهای داروئی و غذائی کودکان قابل کنترل و درمان و نگهداری عقب‌افتادگان ذهنی درمراکز دولتی یا خصوصی ، پیشنهاد می‌شود:

الف: تستهای غربالی تشخیص بیماری درمورد کلیه نوزادان انجام شود چراکه بدین ترتیب هم بیماران به موقع تحت کنترل قرار می‌گیرند وهم خانواده‌های دارای زمینهٔ ارثی مشخص می‌گردند.

ب: پیام‌های آموزشی ساده و قابل اجرا برای زوجهائی که قصدازدواج دارند تهیه و درسطح کشور توزیع گردد. و همچنین دوره‌های آموزشی کوتاه مدت برای زوج‌های جوانی که هیچ اطلاعی از مسائل مختلف درارتباط با سلامتی خود و نسلی که ازآن‌ها به وجود خواهد آمد ندارد ترتیب داده شود و ارائه گواهی شرکت در این دوره‌ها جهت جاری نمودن عقد ازدواج اجباری گردد.

ج: ازآنجاکه متخصصین درتثبیت و توسعهٔ سلامت جامعه نقش کلیدی و بسیار مهی دارند لازم است جهت جلب توجه بیشتر این همکاران آخرین دستاوردهای علمی در تمام زمینه‌های معلولیت‌زا از طرف متخصصین فن گردآوری شده و چکیده آنها به طور مرتب دراختیار ایشان قرارداده شوند.

۳- آزمایشگاههای تشخیص طبی دولتی و خصوصی در شناخت به موقع اغلب بیماری‌های متابولیکی ، ازجمله *PKU* قبل از فوت وقت و بروز علائم کلینیکی ، نقش بسیار ارزنده‌ای

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 13:16 IRDT on Tuesday July 3rd 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-29]

دارند ولی متأسفانه این آزمایشگاهها دراغلب موارد فاقد امکانات لازم برای مشخص‌نمودن دقیق نوع اختلال آنزیمی و کوآنزیمی مسئول بیماری می‌باشند و حتی بیشتر آنها از ساده‌ترین امکانات نیز برای انجام تست گاتری و اندازه‌گیری سطح فنیل آلانین به روش فلورومتری یا سایر روش‌های روتین دیگر برخوردار نیستند و همچنین دراغلب مراکز استانها و شهرستانها عملاً هیچ اقدامی میسرنبوده و بیماران رهسپار تهران می‌گردند. لذا پیشنهاد می‌شودکه :

الف: تمهیداتی اندیشیده می‌شود که امکانات لازم و مواد مورد مصرف آزمایشگاهها با تسهیلات دولتی تهیه و توزیع گردد.

ب:امکانات مورد نیاز برای تشخیص به موقع و پیگیری‌های لازم بیماران‌درتمام مراکز آموزشی درمانی فراهم گردد.

ج: به منظور حمایت و مساعدت خانواده‌های نیازمند ، تأسیس انجمن حمایت از بیماریهای ارثی می‌تواند بسیار کمک‌کننده باشد .

د: بذل توجه و عنایت مسئولین بهداشتی به این مسائل باعث خواهد شد که در دراز مدت از تعداد معلولیتها کاسته شده و نهایتاً علاوه بر صرفه‌جوئی قابل توجه در هزینه‌های درمان و نگهداری این معلولین ، از رنج و گرفتاریهای زیاد تعداد زیادی از خانواده‌ها نیز جلوگیری به عمل آید.

References

1) Bickel,H,Und mitarb; The influence of phenylalanin intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuric child; Acta. Paediat,. Scand;43(64);1954

2) Bickel H, Kaiser Grubels; Uber die phenylketonurie; Dtsch,Med, Wschr; 96; 1971; PP: 1415-1423

3) Dilella Ag,Kwok SCM,Ledley, FD, Marvit, Woo; Molecular structure and polymorphic map of the human phenylalanine hydroxylase gene; Biochemistry; 25, 1986; PP: 743-749

4) Folling; Uber Ausscheidung von phennyl brennztrubensaure in den harn als stoffwechsel annomalie in verbindugn mit imbezillitat; Z.Physiol.Chem; 227; 1934; P: 169

5) Guthrie.R,Susi A.; A simple phenylalanine metod for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants; pediatrics; 12; 1963; PP:338-343

6) Jervis G.A; Phenylketonuria; Ass Res Nerv Dis Proc; 33; 1954 P:259

7) Kaufman S.; Enzymology of the phenylalanine-hydroxylating system; Enzyme, 38, 1987; PP:286-295

8) Lidsky AS, Guttler F,Woo; Prenatal diagnosis of classic PKU by DNA analysis; Lancet 1985;(1) PP: 549-551

9) Nyhan Wl, Sakati NA.; Diagnostic Recognition of Genetiic Disease; Lea, Febiger, Philadelphia S; 1987; PP: 100-112

10) Schmidt, Ruter E., Grubel, Kalsers; Phenylketonurie fruherfassung und geistige entwiicklung; Mscr, Kindderheilk (125) 1977; PP:479-481

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 13:16 IRDT on Tuesday July 3rd 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-29]

THE EFFECT OF VARIOUS FACTORS ON CLINICAL COURSE AND PRESENTATION OF PHENYLKETONURIA IN PATIENTS ADMITTED TO SHAHID AKBARABADI HOSPITAL

S.Z. Mazhari, Ph.D.*

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is a hereditary metabolic disorder which is caused by complete or near complete deficiency of phenylalanin hydroxylase or other cofactors of the phenylalanin metabolic cycle.

In this paper the data are collected from 312 patients who were referred to Shahid Akbarabadi Hospital .

These patients were the result of 215 marriages which were familial in 192 instances.

Most of these families referred to several specialists for diagnosis of the disease and from this point of view their socio-economic status had no effect.

On the contrary, successful diet therapy and follow up had close relation with socio-economic conditions.

The high cost of special diet and medical care and emotional tension secondary to this disease in these children and their families are the major causes of the failure to control the disease.

Divorce and addiction are the result of emotional tension in such families. Prohibiting familial marriage in those families with positive history is necessary for control and prevention of the disease.

Key words: **1) Phenyl ketonuria**
2) Phenylalanin hydroxylase
3) Matrimony of Relatives

* *Faculty Member of Iran University of Medical Sciences and Health Services*

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 13:16 IRDT on Tuesday July 3rd 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-29]