مجلهٔ دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۱۴ صفحه ،شماره ۲،۱ ،سال شانزدهم

میانگین سن تشخیص نوع بیماری در تعدادی از مبتلایان به فنیل کتون اوری(PKU)در ایران و ضرورت انجام بیماریابی نوزادان

دکتر نور محمد قیاسوند*، فریده سیدین بروجنی**، فیروزه جزایری**

خلاصه

با توجه به اهمیت سن تشخیص و سن شروع درمان در پیشگیری از معلولیت ذهنی مبتلایان به PKU، این بررسی از وضعیت سن تشخیص در ۸۸ نفر از مبتلایان به این بیماری ـ که به دلایل مختلف به مرکز ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه کرده بودند ـ انجام گرفته است. در این بررسی، سن بیماران در سه مرحلهٔ مشکوک شدن والدین به سلامتی کودک؛ مراجعه به پزشک؛ و مرحلهٔ تشخیص قطعی بیماری مورد مطالعه قرار گرفت.

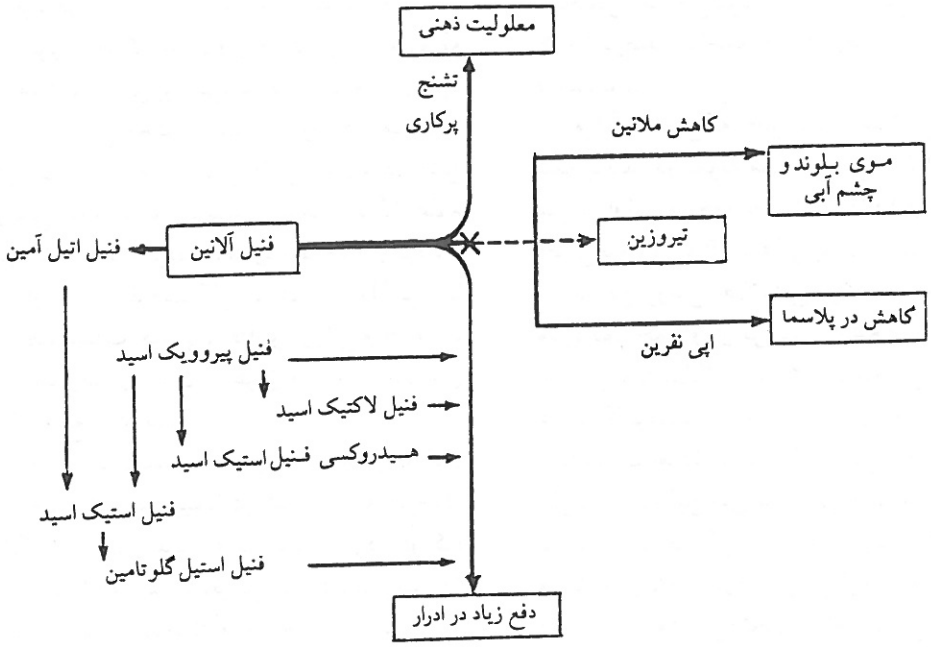
نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که میانگین سن مشکوک شدن والدین به بیماری کودک ۹/۶ ماهگی؛ اولین مراجعه به پزشک ۱۰/۶ ماهگی؛ و تشخیص قطعی بیماری ۲۶/۵ ماهگی می‌باشد. و این سنی است که مبتلایان به طور غیر قابل برگشتی به معلولیت ذهنی دچار می‌شوند و حتی بهترین اقدامات درمانی در پیشگیری از معلولیت ذهنی آنان تاثیر چندانی نخواهد داشت.

مقدمه

بیماری فنیل کتون اوری یکی از اختلالات متابولیکی ارثی بوده که به علت نقص در سیستم آنزیمی هیدروکسیلاسیون فنیل آلانین متابولیسم این اسیدآمینه مختل شده، باعث انباشته شدن فنیل آلانین و مشتقات آن در بدن می‌گردد که این مسئله با اختلالاتی مانند معلولیت ذهنی شدید و دفع مقدار زیادی از متابولیت‌های فنیل آلانین در ادرار و عرق همراه می‌باشد (نمودار ۱).

* استادیار و سرپرست مرکز ژنتیک دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

** مربی و مشاور تغذیهٔ مرکز ژنتیک دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



نمودار ۱) عوارض مهم زیست شیمیایی و بالینی ناشی از فقدان فعالیت آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز (X) در بیماران مبتلا به فنیل کتون اوری که درمان نشده‌اند

با توجه به اینکه در دو سال اول زندگی رشد و تکامل مغز بسیار سریع صورت می‌گیرد و وزن مغز کودک تا پایان سال اول و دوم، به ترتیب به $\frac{۲}{۳}$ و $\frac{۴}{۵}$ وزن مغز بالغین می‌رسد (۱و۸)، هر گونه اختلال در رشد مغز در این سنین، بویژه در سال اول، موجب معلولیت ذهنی می‌شود (۳،۴و۸). و بدین جهت، شناسایی و درمان مبتلایان به این بیماری از بدو تولد و قبل از بروز ضایعات جبران ناپذیر مغزی در پیشگیری از معلولیت ذهنی اهمیت زیادی دارد.

مقایسهٔ میزان بهرهٔ هوشی در مبتلایانی که زود تشخیص داده می‌شوند و به سرعت تحت درمان قرار می‌گیرند، با افرادی که با مقداری تاخیر درمان شده باشند، نشان می‌دهد که هر چه سن کودک مبتلا در شروع درمان کمتر باشد، بهرهٔ هوشی او بالاتر خواهد بود؛ و به نسبت تاخیر در درمان، بهرهٔ هوشی کاهش می‌یابد (۲و۸). مثلاً میانگین ضریب هوشی مبتلایانی که قبل از پایان ماه اول زندگی تحت درمان قرار گرفته‌اند، ۹۵ و در کودکانی که درمان آنان در طول ماه دوم زندگی شروع شده باشد، ۸۵ می‌باشد؛ و مبتلایانی که در پایان سال اول تحت درمان قرار گرفته‌اند، حدود نیمی از بهرهٔ هوشی خود را از دست داده‌اند (۲و۷).

مطالعات مختلف نشان می‌دهد که زمان مناسب برای تشخیص بیماری، هفتهٔ اول تا دوم زندگی نوزاد می‌باشد (۴و۵). با توجه به اینکه این بیماری با معاینات معمول، تشخیص داده نمی‌شود و تا قبل از بروز نخستین نشانه‌های رفتاری در کودک، معمولاً عقب ماندگی ذهنی او قابل تشخیص نیست، لذا برای شناسایی به موقع نوزادان مبتلا، می‌بایست در هفته‌های اول زندگی تمام نوزادان بیماریابی صورت گیرد.

در کشورهای پیشرفته، تمام نوزادان پس از تولد به سرعت تحت آزمایشهای لازم قرار می‌گیرند (۵و۶). اما در کشور ما، به علت عدم انجام بیماریابی و نیز چون کادر پزشکی در مورد این بیماری تجربه کافی ندارند، بیماری بیشتر مبتلایان به قدری دیر تشخیص داده می‌شود که اقدامات درمانی جهت پیشگیری از معلولیت ذهنی آنان تاثیر چندانی ندارد. این بررسی به منظور اطلاع از وضعیت سن تشخیص در تعدادی از مبتلایان به فنیل‌کتون‌اوری در ایران انجام گرفته است.

روش بررسی

صرفنظر از تعداد کثیری از مبتلایان به فنیل کتون اوری که تاکنون شانسی برای تشخیص بیماری آنان وجود نداشته و

اطلاعی از این افراد در دست نیست، در حال حاضر چند صد کودک مبتلا، به نحوی با مراکز ژنتیک و یا مراکز درمانی مربوطه کشور در تماس هستند. در این بررسی، به طور نمونه، ۸۸ مورد از مبتلایان را که به دلایل مختلف (مشاورهٔ ژنتیک، مشاورهٔ تغذیه و رژیم درمانی، تعیین میزان فنیل آلانین خون و همچنین دریافت شیر رژیمی) به مرکز تازه تاسیس ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه کرده‌اند، مورد مطالعه قرار گرفتند. اطلاعات مورد نیاز درباره وضعیت کلی کودک از مرحلهٔ تولد تا زمان مصاحبه، خصوصیات جسمی، رفتاری، روانی و اقدامات انجام شده جهت تشخیص و درمان، از طریق مصاحبه حضوری و توسط پرسشگر جمع‌آوری شد.

با توجه به اینکه در ایران بیماریابی فنیل کتون اوری نوزادان انجام نمی‌گیرد، روند تشخیص بیماری شامل سه مرحله می‌باشد: ۱) مشکوک شدن والدین به غیر طبیعی بودن کودک؛ ۲) مراجعه به پزشک؛ ۳) مرحلهٔ تشخیص بیماری. سن بیماران در هر سه مرحله، مورد نظر بوده است و با توجه به سن کودک در هر یک از مراحل فوق، مبتلایان تحت بررسی به پنج گروه سنی ۰-۲ ، ۳-۶ ، ۷-۲۴ و بزرگتر از ۲۴ ماهگی تقسیم شدند. این برهه‌های زمانی، با توجه به اهمیت و سرعت رشد مغز در سال اول و بویژه در ماههای اول زندگی برگزیده گردید تا از وضعیت سن تشخیص در این گروه از بیماران تصویر روشنتری به دست آید.

نتیجه

از ۸۸ نفر افراد تحت بررسی، ۵۲ درصد دختر و ۴۸ درصد پسر و در زمان جمع‌آوری اطلاعات، سن آنان در محدوده ۵ ماهگی تا ۲۰ سال بود. میانگین سن بیماران ۷ سال بود که ۵/۷ درصد آنان کمتر از یک سال، ۱۹/۳ درصد بین یک تا دو سال و سن ۷۵ درصد آنان از دو سال بیشتر بود. تعداد مبتلایان در هر خانواده یک تا چهار نفر بودند که ۵۸/۳ درصد از این گروه تنها فرزند مبتلا و ۲۶/۷ درصد، دومین؛ ۱۳/۳ درصد، سومین؛ و ۱/۷ درصد از آنان چهارمین فرزند مبتلا در خانواده بودند. محل سکونت ۶۲ درصد از خانواده‌ها، تهران؛ ۱۱ درصد، حومهٔ تهران؛ و ۲۷ درصد در شهرستانهای دیگر ساکن بودند.

نمودار ۲ وضعیت سنی مبتلایان تحت بررسی را در سه مرحله مورد نظر نشان می‌دهد: در فاصلهٔ ۰-۲ ماهگی میزان مشکوک شدن و مراجعه ۱۸/۲ درصد و موارد تشخیص داده شده ۹ درصد می‌باشد. از ۳-۶ ماهگی، ۲۶/۱ درصد از خانواده‌ها مشکوک شده، به پزشک مراجعه کرده بودند و درصد تشخیص ۱۴/۸ بوده است. درفاصلهٔ ۷-۱۲ ماهگی، ۳۵/۲ درصد مشکوک شده، ۳۴ درصد مراجعه می‌کنند و بیماری ۲۲/۷ درصد آنان تشخیص داده می‌شود. از یک سالگی به بعد، موارد مشکوک ۲۰/۴ درصد، مراجعه ۲۱/۶ درصد و میزان تشخیص ۵۳/۴ درصد بود.

میانگین سنی که خانواده‌ها به سلامتی کودک خود مشکوک شده بودند، در نمونهٔ مورد بررسی، ۹/۶ ماهگی بود؛ میانگین سن در اولین مراجعه به پزشک ۱۰/۶ و میانگین سن تشخیص قطعی بیماری ۲۶/۵ ماهگی بوده است.

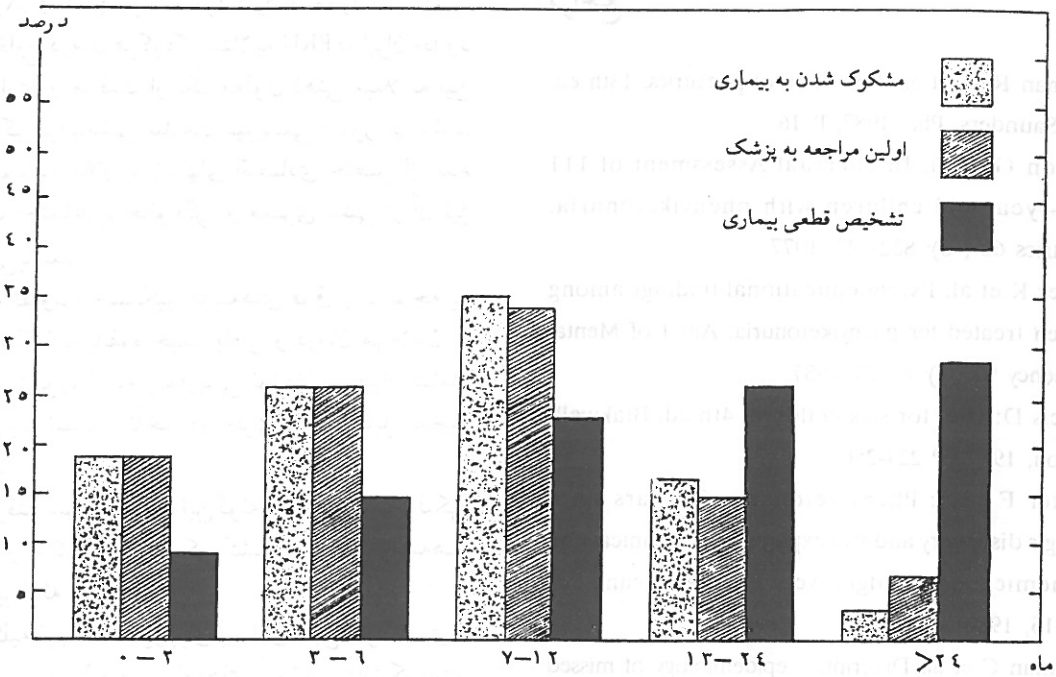
در این بررسی، اطلاعاتی نیز در مورد وضعیت درمان کودکان مورد نظر جمع‌آوری گردیده و مشخص شد که ۲۹/۵ درصد از افراد گروه با میانگین سن ۵۵/۳ ماهگی در زمان تشخیص، به علت بالا بودن سن یا عدم دسترسی به مراکز درمانی و همچنین محدودیت امکانات برنامهٔ درمانی، اصلاً تحت درمان قرار نگرفتند. میانگین سن تشخیص و شروع درمان در کودکانی که تحت درمان قرار گرفتند، به ترتیب ۱۴/۵ و ۱۹/۷ ماهگی می‌باشد. و ۱۲/۸ درصد از این گروه از سن مطلوب برای شروع درمان (۰-۱ ماهگی) تحت برنامه غذایی مناسب قرار گرفتند.

بحث

بررسیهای مختلف نشانداده است که مبتلایان به فنیل کتون اوری چنانچه به موقع تشخیص داده شوند، قابل درمان بوده و می‌توانند مانند سایر افراد جامعه به زندگی طبیعی خود ادامه دهند و به کار و فعالیت بپردازند. ولی، متاسفانه در کشور ما به علت عدم انجام بیماریابی، بیشتر این بیماران زمانی شناسایی می‌شوند که معلولیت ذهنی آنان به مرحله‌ای می‌رسد که غیر قابل جبران است.

اطلاعات گردآوری شده در این بررسی نشان می‌دهد که به رغم سهولت و پایین بودن هزینه لازم برای شناسایی افراد مبتلا، به منظور تشخیص نوع بیماری کودکان تحت بررسی، طی مراجعات مکرر اقدامات زیادی مانند تهیهٔ نوار مغز، پرتونگاری و اسکن مغز و آزمونهای بیوشیمیایی مختلف ــ غیر از تعیین میزان فنیل آلانین و مشتقات آن در خون و ادرار ــ توصیه و انجام شده است. اقدامات غیر ضروری فوق علاوه‌بر تاخیر در تشخیص بیماری، موجب تحمیل هزینه‌های اضافی به خانواده‌ها و نیز سازمان خدمات درمانی می‌گردد.

معمولاً قبل از سن دو ماهگی عقب ماندگی ذهنی نوزادان مبتلا هنوز برای والدین محسوس نیست و تعداد مواردی که والدین در فاصلهٔ ۰-۲ ماهگی به سلامتی کودک خود مشکوک شده‌اند (نمودار۲) مربوط به خانواده‌هایی می‌شود که یک یا چند فرزند قبلی آنان به این بیماری مبتلا شده بوده است.



نمودار۲) توزیع فراوانی سنی افراد تحت بررسی در سه مرحلهٔ موردنظر

بیشترین درصد مشکوک شدن و مراجعه به پزشک در فاصلهٔ ۷-۱۲ ماهگی است و علت آن تاخیر محسوس و قابل مشاهده در رشد و تکامل کودک و رفتار مورد انتظار والدین می‌باشد. بیماران در این سن به درجه‌ای از معلولیت ذهنی دچار می‌شوند که برگشت‌پذیر نبوده، حتی اگر پس از مراجعه فوراً تشخیص داده شوند و تحت درمان مناسب قرار گیرند، باز هم ضریب هوشی به حد طبیعی نخواهد رسید.

در نمونهٔ مورد بررسی، به طور متوسط، زمان نخستین مراجعه به پزشک اندکی پس از مشکوک شدن والدین به سلامتی کودک می‌باشد، ولی تشخیص بیماری با فاصلهٔ زیادی از زمان مراجعه صورت می‌گیرد. تعداد موارد تشخیص بیماری با بالا رفتن سن افزایش یافته، بیشترین درصد شناسایی پس از دو سالگی بوده است.

مقایسهٔ میانگین سن مبتلایان در زمان مراجعه به پزشک و تشخیص بیماری نشان می‌دهد که مدت تاخیر در تشخیص از زمان مراجعه به پزشک، حدود ۱۶ ماه و در مقایسهٔ با زمان مناسب (۰-۲ ماهگی) بیش از دو سال است.

همان طور که در مقدمه اشاره شد رشد دو سوم مغز تا پایان سال اول و $\frac{4}{5}$ آن تا آخر سال دوم زندگی انجام می‌گیرد، لذا با توجه به میانگین سن تشخیص جامعهٔ مورد بررسی (۲۶/۵)، متاسفانه در انجام اقدامات درمانی جهت پیشگیری از معلولیت ذهنی اکثر مبتلایان موفقیت چشمگیری به دست نمی‌آید و تنها ۹ درصد نمونه که به موقع تشخیص داده می‌شوند، در صورت رعایت برنامهٔ درمانی مناسب می‌توانند از ضریب هوشی طبیعی برخوردار گردند.

طبق این بررسی و با توجه به طبیعت بیماری فنیل کتون اوری و عدم انجام بیماریابی در ایران، مهمترین عامل تشخیص به موقع مبتلایان، آگاهی والدین از روند تکامل طبیعی کودک است که متناسب با آموزش پزشکی عمومی در کشور رشد می‌کند. و چون در شرایط موجود، والدین با این بیماری آشنایی ندارند، تنها در صورتی نگران ابتلای فرزند خود می‌شوند که یک یا تعدادی از فرزندان آنان قبلاً به این بیماری مبتلا شده بوده باشند. عامل دیگر، درجهٔ آشنایی پزشک معالج با این بیماری است که معمولاً در ماههای اول حیات، به علت فقدان علائم بارز معلولیت در نوزاد مبتلا، کمتر به این بیماری مشکوک می‌شوند و زمانی اقدام به بررسی علت معلولیت می‌کنند که کودک به درجاتی از معلولیت ذهنی دچار شده است. لذا تنها راه تشخیص به موقع مبتلایان به این عارضهٔ، بیماریابی نوزادان است و هر چه در انجام این اقدام بهداشتی بیشتر تاخیر شود، زیانهای جانی، اجتماعی و مالی بیشتری متوجهٔ مملکت و افراد خواهد شد.

گفتنی است که با توجه به هزینه‌های لازم برای آزمایش گاتری، یافتن نوزادان مبتلا به PKU طی بیماریابی کلیهٔ نوزادان، خرید شیر مخصوص برای تغذیهٔ مبتلایان در طی ۸ سال رژیم

درمانی (۴،۷و۸) و همچنین دستمزد کارکنان مورد نیاز جهت درمان، کلیهٔ مخارج درمان هر کودک مبتلا به PKU در ایران حدود $\frac{1}{9}$ هزینهٔ نگهداری و مراقبت از یک معلول ذهنی مبتلا به این بیماری در مراکز توانبخشی سازمان بهزیستی کشور می‌باشد. یادآوری می‌شود که علاوه‌بر زیانهای اقتصادی حاصل از عدم درمان، عواقب اجتماعی، خانوادگی و معنوی ناشی از آن نیز بسیار ناگوار می‌باشد.

با توجه به تفاوت چشمگیر هزینه‌های فوق و با توجه به موجود بودن امکانات بالقوه جهت یافتن و درمان مبتلایان به این بیماری در کشور، انجام بیماریابی نوزادان در ایران کاملاً منطقی و ضروری است و تأخیر در اجرای آن غیر قابل توجیه به‌نظر می‌رسد.

با در نظر گرفتن شرایط خاص این گونه اختلالهای متابولیکی قابل درمان و امکانهای پزشکی کشور در این زمینه‌ها، پیشنهادهای زیر ارائه می‌شود:

۱) بیماریابی کلیهٔ نوزادان کشور برای بیماری فنیل کتون اوری؛
۲) گنجانیدن مباحث لازم در برنامه‌های آموزشی دانشکده‌های پزشکی و بازآموزی پزشکان جهت برخورداری پویاتر با این گونه بیماریها؛
۳) تقویت مراکز ژنتیک و رژیم درمانی موجود و ایجاد نمونه‌های مشابه در مراکز استانها و شهرهای بزرگ؛
۴) آشنا نمودن جامعه و خانواده‌ها با بیماریهای قابل پیشگیری و درمان.

مراجع

1) Behrman R E, et al: Text book of pediatrics. 13th ed. W B Saunders, Phil, 1987, P 16
2) Dobson G et al: Intellectual Assessment of 111 Four--year old children with phenylketonuria. Pediatrics 60 (6): 822-827, 1977
3) Fishler K et al: Psychoeducational findings among children treated for phenylketonuria. Am J of Mental Deficiency 92 (1): 65-73, 1987
4) Francis D: Diet for sick childern. 4th ed. Blakwell, London, 1987,PP 224-250
5) Guttler F et al: Phenylketonuria: 50 years since folling's discovery and still expanding our clinical and biochemical knowledge. Acta Paediatr Scand 73: 705-716, 1984
6) Holtzman C et al: Descriptive epidemiology of missed cases of Phenylketonuria and congenital hypothyroidism. Pediatrics 78 (4): 553-558, 1986
7) Holtzman N et al: Effect of age loss or dietary control on intellectual performance and behavior of children with phenylketonuria. The New England J of Med 314 (10): 593-598, 1986
8) Smith I et al: Effect of stopping low phenyiaiainediet on intellectual progress of children with phenylketonuria. Brit Med J 2: 723-726, 1978

Average Age of the Classic PKU Detection in Iran

Qhiasvand NM, Siedeen Brojani F, Jazayeri F

Shahdeed Beheshti University of Medical Sciences

SUMMARY

Early detection and prompt diet therapy is essential for normal mental development of the phenylketonurics. In spite of the congenital metabolic defect, patients affected with classic PKU appear normal at birth and will develop serious mental retardation if untreated and cause much emotional, social and financial burdens on their families and the society. For these reasons, in developed countries all the newborns are screened for PKU and the affected infants are detected and treated immediatly.

To find out the time and the method of PKU detection in Iran, which lacks a national screening program, 88 affected patients were considered for this study. The majority of these patients were brought to the attention of physicians at about 10 mounth of a[illegible] at this time the patients show clear signs of the PKU phenotype and have already manifested some degree of mental handicap, on the average it have taken the physicians 16 more months to detect the disease. This means that the average age of PKU detection in Iran is about 26 months, an age in which the patients have developed a serious and irreversible mental handicap.

Early detection and treatment of the PKU patients can eleminate most of the emotional, social and financial burdens caused on their families and our society. Therefore we strongly suggest that after appropriate research, a suitable national screening program for PKU to be designed and put into practice as soon as possible.