



## عنوان سند

# دستورالعمل بالینی کنترل PKU

ویرایش نخست در قالب اسناد اداره ژنتیک

## شماره سند

### HD- IMD-00-MN-WI-008-00

تاریخ	ویرایش	شرح اقدام	تهیه کننده / تهیه کنندگان	تایید کننده	تصویب کننده
۱۳۹۹/۰۲/۰۱	00	تدوین کلی سند در قالب اسناد اداره ژنتیک	نام: اعضاء کمیته کشوری بالینی متابولیک (PKU): دکتر پیمانہ سرخیل دکتر آریا ستوده دکتر مرجان شکیبا دکتر محمدرضا علائی دکتر پرستو رستمی دکتر سعید طالبی اعضاء کمیته کشوری فنی متابولیک (PKU): دکتر فاطمه حاجی ولیزاده (عضو کمیته فنی متابولیک) دکتر صغری روحی (عضو کمیته فنی متابولیک) زهرا کلهر (کارشناس اداره ژنتیک)	نام: دکتر پیمانہ سرخیل دکتر آریا ستوده دکتر مرجان شکیبا دکتر پرستو رستمی سمت: اعضای کمیته کشوری بالینی PKU	نام: دکتر سماء سموات سمت: رئیس اداره ژنتیک
			امضا	امضا	امضا
			نام: سمت:	نام: سمت:	نام: سمت:
			امضا	امضا	امضا

جمهوری اسلامی ایران

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت بهداشت

## دستورالعمل بالینی کنترل PKU

" ویژه متخصصین "

۱۳۹۹

تدوین: اعضاء کمیته کشوری بالینی PKU

معاونت بهداشت

مرکز مدیریت بیماری‌های غیرواگیر

اداره ژنتیک

شماره سند: HD- IMD-00-MN-WI-008	<b>دستورالعمل بالینی کنترل PKU</b>	 معاونت بهداشت
شماره بازنگری: 00		

**(۱) هدف از ایجاد:** هدف از تدوین این سند ایجاد شیوه‌ای یکسان، یکپارچه و استاندارد جهت بهبود روند اجرای برنامه درمان نوزادان غربالگری شده و بیمار از نظر بیماری فنیل کتونوری در دانشگاه های علوم پزشکی همکار با برنامه‌های کشوری اداره ژنتیک وزارت بهداشت با رعایت کلیه موازین و استانداردهای موجود در راستای کاهش عوارض بیماری فنیل کتونوری در نوزادان شناسایی و تشخیص داده شده است.

۱-۱) بازنگری این سند با نظر هریک از کارکنان ذی‌صلاح و با تایید بالاترین مقام ذی‌صلاح امکان‌پذیر است.

**(۲) دامنه کاربرد:** این سند در کلیه دانشگاه‌های علوم پزشکی سراسر کشور، اعضای تیم بالینی بیمارستان‌های منتخب غربالگری نوزادان (روانشناسان، مددکاران، کارشناسان تغذیه، پزشکان منتخب PKU و ...)، مراکز بهداشتی درمانی (نمونه‌گیران، بهورزان، کاردانان، کارشناسان، پزشکان) در چارچوب موازین معاونت بهداشت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی کاربرد داشته لذا کلیه افراد مرتبط ملزم به رعایت مفاد آن هستند.

**(۳) منابع:**

- 3-1) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment.,2017
- 3-2) Hannon H. and Terrel B. "Guidelines on the Prevention and Control of Phenyketonuria", Pub. No. WHO/Hkp/pku/gl/90.4, World Health Organization
- 3-3) Kyriakie Sarafoglo, George F Hoffmann, Karl S Roth. Pediatric Endocrinology and Inborn Error of Metabolism. Second Edition. Mc Graw Hill 2017.
- 3-4) Jean-Marie Saudubray, Matthias R. Baumgartner, John Walter Eds. Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment. Sixth Edition. Springer 2016.
- 3-5) Nenad Blau, Marinus Duran, K. Michael Gibson, Carlo Dionisi-Vici. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases. Springer 2014.
- 3-6) Laurie E. Bernstein, Fran Rohr, Joanna R. Helm. Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases. Springer 2016.
- 3-7) Thomas Opladen, Eduardo López-Laso, Elisenda Cortès-Saladelafont and et.al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4 deficiencies). Orphanet Journal of Rare Diseases (2020) 15:126

۳-۸) نظرات اعضاء کمیته بالینی، فنی، مراقبت بیماری متابولیک ارثی (PKU)

## ۴) تعاریف

۴-۱) فنیل آلانین: یک اسید آمینه ضروری است.

۴-۲) هیپرفنیل آلانینمی (HPA): در ۹۸ درصد حالات در اثر اشکال در هیدروکسیلاسیون فنیل آلانین (Phe) به وجود آمده منجر به ایجاد بیماری فنیل کتونوری (PKU) می شود. اختلال فعالیت آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH)، در کبد است. این اختلال مانع تبدیل فنیل آلانین به تیروزین می شود. این گروه بیماری ها به صورت اتوزومال مغلوب منتقل می شوند. این بیماری ها بدون درمان منجر به عقب ماندگی شدید ذهنی می گردند. در صورت تشخیص زودهنگام با رژیم درمانی مناسب، شخص می تواند از IQ طبیعی بهره مند باشد، بنابراین در این دسته از بیماری ها، غربالگری در دوره نوزادی بسیار ارزشمند است.

۴-۲-۱) انواع PKU در موارد نقص PAH بر اساس میزان سطح فنیل آلانین به انواع زیر تقسیم بندی می شود:

### جدول ۱- دسته بندی PKU بر اساس میزان سطح فنیل آلانین در موارد نقص PAH

سطح Phe	نوع بیماری PKU	اقدامات لازم جهت مراقبت
۴-۶ mg/dl	هایپر فنیل آلانینمی (HPA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ بیمار تا سه سالگی تحت نظر و بعد ترخیص شود.</li> <li>➤ آموزش</li> <li>➤ فراخوان و مراجعه هنگام بلوغ بیماران دختر و بارداری</li> </ul>
۶-۱۰ mg/dl	هایپر فنیل آلانینمی (HPA)	مراقبت بیمارستانی
۱۰-۱۵ mg/dl	Mild PKU	مراقبت بیمارستانی + مراقبت ژنتیک
۱۵-۲۰ mg/dl	Moderate PKU	مراقبت بیمارستانی + مراقبت ژنتیک
بیشتر از ۲۰ mg/dl	کلاسیک	مراقبت بیمارستانی + مراقبت ژنتیک

• خاطر نشان می گردد در موارد فنیل کتونوری غیر کلاسیک هم میزان فنیل آلانین اندکی بالاست و ممکن است در محدوده ۱۰-۲۰ mg/dl باشد، در موارد نادر ممکن است بالای ۱۰ باشد، در تمام این بیماران باید نئوپترین، بیوپترین ادرار و فعالیت DHPR در RBC اندازه گیری شود و در صورت تأیید PKU بدخیم با این آزمایشات مراقبت بیمارستانی و مراقبت ژنتیک انجام شود.

۴-۳) میزان بروز بیماری فنیل کتونوری (PKU): بر اساس مطالعات عقب ماندگی شدید ناشی از این بیماری و نقص کامل آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز، شیوع بیماری ۱ در ۲۵۰۰۰ است. ولی چون از دهه ۱۹۶۰ تاکنون تمام نوزادان از نظر وجود بیماری PKU غربالگری می شوند، از این رو مواجهه با موارد دارای علامت کمتر است. کمترین میزان بروز بیماری در فنلاند و تایلند ۱ در ۲۰۰۰۰ است، در آمریکا ۱ در هر ۱۲۰۰۰، بالاترین میزان بروز این بیماری در ترکیه ۱ به ۲۶۰۰، ایرلند ۱ به ۴۵۰۰ و اسکاتلند ۱ به ۵۳۰۰ گزارش شده است. در ایران، طی اجرای برنامه غربالگری نوزادان در سه استان بزرگ کشور (تهران، مازندران، فارس)، از سال ۱۳۸۶ تاکنون و بر اساس نتایج به دست آمده از این برنامه بروز ۱ در ۷۰۰۰ محاسبه شده است.

## ۵) شرح اصلی سند:

### ۵-۱) انواع هیپرفنیل آلانینی

#### ۵-۱-۱) PKU کلاسیک

کمبود کامل آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز (کمتر از ۱ درصد) منجر به افزایش غلظت فنیل آلانین خون  $\leq$  mg/dl 20 ( $1200 \mu\text{mol/l}$ ) که این اختلال منجر به هیپرفنیل آلانینی، PKU (فنیل کتونوری کلاسیک) نامیده می‌شود. در فنیل کتونوری یا PKU، اولین ماده‌ای که تجمع می‌یابد Phe است. به دنبال افزایش Phe، سطح فنیل پیرووات که یک فنیل کتون است بالا می‌رود. متابولیت‌های این ماده در ادرار دفع شده و باعث مثبت شدن تست فریک کلراید می‌شود. فنیل پیرووات تبدیل به فنیل لاکتیک اسید، فنیل استیک اسید و فنیل استیل گلوتامین می‌شود که اینها همه متابولیت‌های طبیعی هستند ولی در بیمار مبتلا به PKU به مقدار غیرطبیعی و بسیار زیاد افزایش می‌یابند. به دنبال تجمع متابولیت‌های فنیل آلانین، سطح سروتونین، اپی نفرین، نوراپی نفرین، دوپامین و GABA در مغز بیمار کاهش می‌یابد.

#### ۵-۱-۲) هیپرفنیل آلانینی (HPA)

در صورتی که قسمتی از فعالیت فنیل آلانین هیدروکسیلاز (۳-۱ درصد) باقی مانده باشد سطح فنیل آلانین خون بین  $10\text{mg/dl}$  -  $40\text{mg/dl}$  ( $600\text{mol/l}$  -  $240\text{mol/l}$ ) خواهد بود. لذا نوعی از هیپرفنیل آلانینی وجود خواهد داشت که در صورت وجود علائم بالینی نیاز به مداخله درمانی وجود دارد.

#### ۵-۱-۳) فنیل کتونوری ناشی از کمبود BH<sub>4</sub> یا Non Classic PKU

حداقل ۲٪ بیماران مبتلا به هیپرفنیل آلانینی HPA به علت نقص در متابولیسم تتراهیدروبیوپترین باشد. این دسته از بیماری که در آن کمبود BH<sub>4</sub> وجود دارد، فنیل کتونوری ناشی از کمبود BH<sub>4</sub> یا Non Classic PKU نامیده می‌شود. کوفاکتور تتراهیدروبیوپترین (BH<sub>4</sub>) برای عمل هیدروکسیلاسیون PAH ضروری است. احیای دی‌هیدروبیوپترین (BH<sub>2</sub>) برای بازسازی BH<sub>4</sub> لازم است و این عمل توسط آنزیم دی‌هیدروبیوپترین ردوکتاز (DHPR) صورت می‌گیرد. به طور مفصل در بند ۵-۶ این سند به این دسته از بیماران پرداخته شده است.

#### ۵-۱-۴) هیپرفنیل آلانینی گذرا

در بعضی از نوزادان به صورت گذرا سطح فنیل آلانین افزایش می‌یابد (بیشتر از  $6\text{mg/dl}$  یا  $363\text{mg/dl}$  میکرومول در لیتر ولی کمتر از  $10\text{mg/dl}$  یا  $600\text{mg/dl}$  میکرومول در لیتر). فعالیت آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز در این بیماران بیش از ۵٪ است. این روند بدلیل تاخیر ایزوله در تکامل آنزیم‌های مرتبط با متابولیسم فنیل آلانین ایجاد می‌شود. در

صورتی که سطح فنیل آلانین به بیش از 6mg/dl برسد رژیم محدودیت فنیل آلانین و پیگیری مکرر توصیه می شود.

## ۵-۲) علائم کلینیکی بیماری

این نوزادان در زمان تولد طبیعی هستند و تا چند ماه اول ممکن است علائم واضحی نداشته باشند. معمولاً اولین علامت استفراغ است که گاهی پزشک را به فکر استنوز پیلور می اندازد. بی قراری، بثورات اگزما، بوی کپک ادرار در چند ماه اول جلب توجه می کند. بوی غیرطبیعی به علت فنیل استیک اسید است. اکثر مبتلایان به PKU، پوست و چشم روشن دارند، لیکن در ده درصد موارد ممکن است پوست و مو در افراد مبتلا روشن نباشد. مهم ترین و گاهی تنها علامت این بیماری مشکلات عصبی است. در ۱/۳ دیگر موارد ممکن است علائم عصبی خفیف بوده و به صورت افزایش رفلکس و یا وجود رفلکس بابینسکی یک طرفه باشد. در ۱/۳ موارد نیز ممکن است علائم نورولوژیک یافت نشود و فقط عقب افتادگی ذهنی وجود داشته باشد. تشنج در ۱/۴ موارد بیماری دیده می شود، لیکن در ۸۰٪ موارد اختلال در نوار مغزی وجود دارد. ممکن است بیش فعالی، حرکات بدون هدف، حرکات ریتمیک و ترمور نیز وجود داشته باشد.

## ۵-۳) پاتوژنز بیماری

PKU و HPA به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می رسد. ژن PAH بر روی کروموزوم ۱۲q قرار گرفته است. این ژن دارای ۱۳ اگزون بوده و کدکننده پروتئینی ۴۵۲ آمینواسیدی است جهش در این ژن به گونه ای است که باعث هتروژنیسیته بالینی یا فنوتیپی آن شده است، به این معنا که بیش از یک نوع فنوتیپ در اثر جهش های متنوع در یک جایگاه ژنی به وجود می آید. تاکنون حدود ۸۰۰ نوع موتاسیون مربوط به این بیماری شناخته شده که شایع ترین جهش های شناخته شده در این ژن از نوع بدمعنی (Missense) هستند.

## ۵-۴) درمان بیماری

به ازای هر ماه تاخیر در شروع درمان، ۴ نمره از IQ شیر خواران کاسته می شود؛ در پایان سال اول بدین ترتیب ۵۰ نمره از IQ کاسته می شود. به این دلیل درمان HPA باید هر چه سریع تر با شیرهای مخصوص رژیمی و رژیم غذایی با محدودیت Phe شروع شود و نوزاد حتماً باید تحت نظر متخصص بالینی و تغذیه به طور مشترک قرار گیرد و بر اساس سطح Phe طبق برنامه مشخص از شیر و غذای مخصوص استفاده کند و همچنین به اضافه کردن ویتامین ها و مواد معدنی نیز باید توجه شود. در حین درمان باید توجه داشت که اسید آمینه تیروزین در بیماری PKU تبدیل به یک اسید آمینه ضروری می شود و به این دلیل باید این ماده به مقدار کافی در رژیم بیمار گنجانده شود. در مورد طول مدت درمان، در سال های گذشته پس از ۱۲-۱۰ سالگی از محدودیت رژیم بتدریج کاسته می شد، لیکن اکنون، این باور وجود دارد که باید رژیم در تمام عمر ادامه یابد. این به دلیل آن است که پس از قطع درمان اختلال در

ماده سفید مغز ایجاد می‌شود که در MRI نیز مشخص می‌گردد. برای دستیابی به نتیجه مناسب، باید درمان هر چه سریع‌تر شروع شده، سطح phe هر چه بیشتر به حدود طبیعی نزدیک شود و درمان با کنترل سطح فنیل آلانین خون در تمام عمر ادامه یابد.

### ۵-۵) درمان های تکمیلی در بیماران

#### ۵-۵-۱) کمبود آهن

رژیم مخصوص غذایی این بیماران می‌تواند باعث کمبود آهن شود. کمبود آهن در این بیماران ممکن است نروتوکسیسیتی و شانس عفونت را زیاد کند. بنابراین سطح هموگلوبین و فریتین این بیماران باید تحت نظر باشد و در صورت کمبود آهن باید درمان صورت گیرد. مقدار مورد نیاز آهن در سنین مختلف و شرایط خاص در جدول ۲ آورده شده است.

#### جدول ۲) مقدار مورد نیاز آهن در سنین مختلف و شرایط خاص

AGE	MALE mg /day	FEMALE mg /day	PREGNANCY	LACTATION
Birth-6m	0.027	0.027		
7m-1Y	11	11		
1-3Y	7	7		
4-8Y	10	10		
9-13Y	8	8		
14-18Y	11	15	27	10
19-50Y	8	18	27	9

#### ۵-۵-۲) کمبود کلسیم، ویتامین D

استئوپروز یکی از عوامل مهم مرگ و میر این بیماران در سنین بالا است. تشخیص استئوپروز معمولاً بعد از یک شکستگی داده می‌شود. شکستگی به علت عدم افزایش توده استخوانی در دوران نوجوانی است. کمبودهای مزمن پروتئین، کلسیم، ویتامین D و ریزمغذی‌ها از عوامل مستعدکننده هستند. بنابراین تراکم استخوان باید برای کودکان کمتر از ۵ سال بر اساس شرایط بیمار، بیماران بالای ۱۰ سال یک بار انجام شود در صورت طبیعی بودن ۵ سال بعد و پس از آن در صورت اشکال هر سال و در صورت عدم وجود مشکل هر ۲ سال یکبار انجام شود و در صورت لزوم درمان صورت گیرد. میزان کلسیم مورد نیاز روزانه توصیه شده در سنین مختلف در جدول ۳ و میزان ویتامین D مورد نیاز روزانه توصیه شده در سنین مختلف در جدول ۴ آورده شده است.

#### جدول ۳) میزان کلسیم مورد نیاز روزانه توصیه شده در سنین مختلف:

AGE	MALE mg /day	FEMALE mg /day	PREGNANCY	LACTATION
Birth-6m	200	200		

7m-1Y	260	260		
1-3Y	700	700		
4-8Y	1000	1000		
9-18Y	1300	1300	1300	1300
19-50Y	1000	1000	1000	1000

جدول ۴) میزان ویتامین D مورد نیاز روزانه توصیه شده در سنین مختلف

AGE	MALE (IU)	FEMALE (IU)	PREGNANCY	LACTATION
Birth-1Y	400	400		
1Y -18 Y	600	600	600	600
19-50Y	600	600	600	600

۵-۵-۳) کمبود روی

روی یکی از مینرال‌های لازم در بدن است که در گوشت قرمز، گوشت پرندگان، حبوبات و غذاهای دریایی یافت می‌شود. روی در متابولیسم سلول‌ها و برای فعالیت ۱۰۰ نوع آنزیم در بدن مورد نیاز است. این ماده همچنین در رشد کودکان نیز اهمیت دارد. مقدار مورد نیاز روی در سنین مختلف و شرایط خاص در جدول ۵ آورده شده است.

جدول ۵) مقدار مورد نیاز روی در سنین مختلف و شرایط خاص

AGE	MALE mg	FEMALE mg	PREGNANCY	LACTATION
Birth-6m	2	2		
7m-3Y	3	3		
4-8Y	5	5		
9-13Y	8	8		
14-18Y	11	9	13	14
>19Y	11	8	11	12

۵-۵-۴) کمبود کارنیتین

منبع اصلی کارنیتین غذا و آندروژن است. در غذا، منبع اصلی آن در شیرو گوشت قرمز است. کمبود کارنیتین در فنیل کتونوری به دلیل محدودیت رژیم غذایی گزارش شده است. بنابراین جایگزینی کارنیتین در ۲ سال اول زندگی توصیه شده است.

۵-۵-۵) کمبود ویتامین B<sub>12</sub>



ویتامین B12 در محصولات حیوانی مانند تخم مرغ، گوشت و شیر وجود دارد. هر نوع رژیم با محدودیت این مواد باعث کمبود این ویتامین می‌گردد. کمبود B12 اکثراً بدون علامت است ولی گاهی باعث آنمی مگالو بلاستیک و عوارض شدید و جبران ناپذیر مغزی می‌گردد. به علت مشکلات رژیمی در HPA، نوجوانان و جوانان گاهی به گیاه خواری روی می‌آورند که باعث کمبود این ویتامین می‌گردد. علائم شامل نوروپاتی، گلوستیت، آنمی، دمانس و عوارض روانی مانند افسردگی و سایکوز است. کمبود توام B12 و آهن باعث MCV نرمال در آزمایش خون می‌شود. میزان ویتامین B12 مورد نیاز روزانه در سنین مختلف در جدول ۶ آورده شده است.

جدول ۶) میزان ویتامین B12 مورد نیاز روزانه در سنین مختلف

AGE	MALE µg/day	FEMALE µg/day	PREGNANCY	LACTATION
Birth-6m	0.4	0.4		
7m-1Y	0.5	0.5		
1-3Y	0.9	5		
4-8Y	1.2	1.2		
9-13Y	1.8	1.8		
>14Y	2.4	2.4	2.6	2.8

## ۵-۵-۶) کمبود سلنیوم

سلنیوم ریزمغذی با خواص آنتی‌اکسیدان است که در گوشت و بعضی از دانه‌های روغنی وجود دارد. کمبود آن باعث بیماری قلبی، هیپوتیروئیدی و کاهش ایمنی بدن می‌شود. مقدار مورد نیاز سلنیوم برای کودکان بر حسب سن و شرایط مختلف در جدول ۷ آورده شده است.

جدول ۷) مقدار مورد نیاز سلنیوم بر حسب سن و شرایط مختلف

AGE	MALE/FEMALE µg/day	PREGNANCY	LACTATION
0-6 M	15		
7-12M	20		
1-3Y	20		
4-8Y	30		
9-13Y	40		
14-18Y	55	60	70

### Long chain polyunsaturated fatty Acid (LCPUFA) (۷-۵-۵)

بیشترین مقدار LCPUFA در فرآورده‌های حیوانی وجود دارد. این مواد برای رشد مغز به خصوص در چند ماه اول تولد لازم است. به علت محدودیت این مواد در رژیم بیماران PKU، مصرف این اسیدهای چرب برای این بیماران باید مدنظر باشد. مقادیر خونی n-3 LCPUFA و بخصوص doco sa hexaenoic acid (DHA) در پلاسما و فسفولیپیدهای گلبول‌های قرمز در بیماران PKU در مقایسه با کودکان فاقد محدودیت‌های غذایی، کاهش یافته است. کاهش DHA غذایی اثرات سوئی بر عملکرد سیستم عصبی داشته و دلیل مشکلات یادگیری، اختلالات رفتاری و مشکلات بینایی در بیماران PKU است، بنابراین از آنجائی که چند ماه اول زندگی برای تکامل مغز اهمیت بسیار دارد، باید از دسترسی به این مواد اطمینان حاصل شود. بنابراین در سال اول تولد باید از شیرهای رژیمی و یا شیرهای معمولی حاوی DHA استفاده شود و پس از سال اول باید روغن ماهی به درمان این بیماران افزوده شود. در تجویز روغن ماهی باید به دوز DHA آن توجه شود و مقدار ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز از این ماده (DHA) استفاده شود. تبصره: در مورد خانم‌های باردار مبتلا به PKU نیز باید از دسترسی به این ماده به خصوص در سه ماه آخر حاملگی جهت انتقال به جنین اطمینان حاصل نمود و میزان ۲۰۰ میلی گرم DHA در روز جهت آنان توصیه می‌شود.

### ۶-۵) فنیل کتونوری ناشی از کمبود BH<sub>4</sub> (BH<sub>4</sub> deficiency)

تتراهیدروبیوپترین (BH<sub>4</sub>) در هیدروکسیلاسیون فنیل‌آلانین، تیروزین و تریپتوفان دخالت دارد، بنابراین کمبود آن، سبب کمبود مشتقات نوروترانسمیترهای وابسته به تیروزین (دوپامین، اپی نفرین) و تریپتوفان (سروتونین) می‌شود. بیماران با روش‌های آنالیتیک و بیوشیمیایی مختلفی برحسب نقص آنزیمی و طریقه توارث تشخیص داده می‌شوند. بیمارانی که با فنیل‌آلانین بالا تظاهر می‌کنند معمولاً در دوران نوزادی با برنامه‌های غربالگری PKU نوزادان قابل کشف هستند. گروهی که فنیل‌آلانین در آنها بالا نیست از روی علائم و نشانه‌های بالینی تیپیک یا آنالیز متابولیت-های نوروترانسمیترها در CSF توسط بررسی فیبروبلاست‌های کشت داده شده پوست یا آزمون DNA قابل تشخیص هستند.

➤ اختلالات متابولیسم تتراهیدروبیوپترین شامل دو گروه است:

گروهی که با فنیل‌آلانین بالا همراهند که توارث اتوزوم مغلوب دارند:

Dihydropteridine Reductase Deficiency (DHPR) ✓

Pterin-4a-Carbinolamine Dehydratase (PCD) ✓

6-Pyruvoyl-Tetrahydropterin Synthase Deficiency (PTPS) ✓  
Autosomal Recessive GTP Cyclohydrolase I Deficiency (AR GTPCH) ✓

گروهی که بدون فنیل آلانین بالا تظاهر می‌یابند:

Autosomal Dominant GTP cyclohydrolase I deficiency (AD GTPCH) ✓  
Sepsiapterin Reductase Deficiency (SR) ✓

#### ۵-۶-۱) شیوع هیپرفنیل آلانینمی غیر کلاسیک

این گروه اختلالات، حداقل ۲٪ کل HPA را تشکیل می‌دهند. شایع‌ترین اختلال در سنتز BH<sub>4</sub>، کمبود آنزیم ۶-پیروویل تتراهیدروپترین سنتتاز (6-PTS) است. این اختلال دربرگیرنده ۶۰٪ موارد است. اختلال دیگر، کمبود آنزیم دی‌هیدروبیوپترین ردوکتاز (DHPR)، ۳۰٪ موارد را شامل می‌شود.

#### ۵-۶-۲) تظاهرات بالینی هیپرفنیل آلانینمی غیر کلاسیک

طیف علائم بسیار متغیر است از فرم بی علامت تا فرمهای شدید دیده میشود. در کمبود PCD که نادرترین فرم است ممکن است هیچ علامتی دیده نشود و تنها با اختلالات تون عضلانی و یا ترمور گذرا و تأخیر تکامل بسیار خفیف بروز نماید.

۴۰٪ موارد در نوزادی بی علامتند و تدریجاً با افزایش سن علائم ظاهر میشود. علائم بالینی در بیماران درمان نشده شامل: علائم اکستراپیرامیدال (هیپوتونی اغزیال و تنه، هیپوکینزی، تشنج، ناتوانی ذهنی، تأخیر تکامل، حرکات کره آتوز و دیستونیک) افزایش ترشح بزاق، اشکالات تغذیه، اختلالات اتونومیک بوده که کمبود نوروترانسمیترهای سروتونین، دوپامین، اپی نفرین، نوراپی نفرین در ایجاد تظاهرات دخیل هستند. علائم بیماران معمولاً پیشرونده است و در طول روز نوسان دارد. این بیماران با اعمال رژیم درمانی و طبیعی شدن سطح phe پلاسما نیز دچار مشکلات مغزی شدید شامل هیپوتونی تنه و هیپرتونی دست‌ها و پاها و علائم پارکینسون می‌شوند. اکثر این بیماران از طریق غربالگری فنیل کتونوری تشخیص داده می‌شوند.

در بیمارانی که در غربالگری نوزادی شناسایی نشده‌اند، در صورتی که تاریخچه دوران نوزادی با دقت بیشتری مورد بررسی قرار گیرد، وجود علائمی نظیر اختلال در مکیدن، کاهش حرکات خودبخودی و شلی اندامها و تنه ممکن است از همان ابتدا جلب نظر کنند. معمولاً این نوزادان در بدو تولد بدون مشکل هستند، به جز در موارد کمبود شدید PTS که می‌تواند با نارسایی یا کم وزنی هنگام تولد همراه باشد.

هیپوتونی (بویژه در اندامها و عدم کنترل سر که در ۵۰-۷۵٪ دیده میشود)، تأخیر تکاملی و عقب ماندگی ذهنی، تشنج (grand mal و حملات myoclonic در کمبود DHPR شایعتر از سایر اختلالات است) یا اختلالات تون و posture، خواب‌آلودگی، تحریک‌پذیری، حرکات غیرطبیعی، هیپرترمی عودکننده بدون وقوع عفونت، افزایش ترشح بزاق و اختلالات بلع (شیوع سیالوره ۱۵-۴۰٪ و اختلالات بلع ۲۰ تا ۳۰٪ گزارش شده است)، حرکات غیر ارادی چشمها یا Occulogyric crisis در ۵-۱۵٪ موارد (در کمبود SR در ۶۰٪ موارد مشاهده می‌شود)، نوسان سطح هوشیاری در شبانه روز و نشانه‌های عصبی نیز گاهی وجود دارند، دیستونی در ۱۰-۳۵٪ موارد دیده میشود (در کمبود SR در ۶۰٪)، پارکینسونیسم در ۱۰-۲۵٪ بیماران (در کمبود SR در ۶۰٪) مشاهده می‌شود. حرکات غیر طبیعی ترمور و دیس‌کینزی چندان شایع نیست.

میکروسفالی در ۲۵٪ موارد کمبود DHPR گزارش شده است و در سایر اختلالات چندان شایع نیست (حدود ۲٪). در بعضی از بیماران مبتلا به کمبود DHPR که دور سرشان به طور سریال مورد اندازه‌گیری قرار گرفته با افزایش سن میکروسفالی پیشرونده می‌باشد.

در کمبود AD GTPCH معمولاً در سن ۱ تا ۹ سالگی posture یا حرکت dystonic ابتدا در یکی از اندامها (معمولاً سمت چپ) به وجود می‌آید و کل اندامها را در ظرف ۵ سال درگیر می‌سازد. فنوتیپ دیستونی پاسخ‌دهنده به دوپامین (Dopa responsive dystonia DRD) می‌تواند شامل برخی تظاهرات غیرمعمول نظیر پارکینسونیسم (rest tremor و bradykinesia, postural instability, cogwheel rigidity, hypomimia)، پاراپلژی اسپاستیک و تابلویی نظیر فلج مغزی athetoid باشند. (action dystonia و oculogyric crisis و نیز عقب‌افتادگی ذهنی رخ نمی‌دهند). نشانه‌ها معمولاً با خواب تخفیف یافته و با نزدیک شدن به عصر تشدید می‌شوند. نوسان شبانه-روزی علائم در ۷۰٪ موارد گزارش شده و با بالا رفتن سن بدتر می‌شود. پاسخ به دوز پایین L-Dopa/Carbidopa قابل توجه، پایا و بدون عارضه است.

تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به SR (Sepiapterin reductase) گاهی با کمبود DHPR اشتباه می‌شود. تأخیر پیشرونده سایکوموتور، اسپاستیسیته و دیستونی وجود دارد که به دوز 1-2 mg/kg/d از L-Dopa/Carbidopa پاسخ می‌دهند. گاهی شروع 5-hydroxytryptophan در آنها موجب استفراغ و لکوپنی همراه می‌شود. تظاهر این اختلال گاهی با دیستونی دوره‌ای و افزایش خواب همراه است و گاهی با فلج مغزی اشتباه می‌شود.

➤ تبصره مهم: با مشاهده هر یک از موارد زیر در شیرخوار یا کودکی که با تشخیص PKU رژیم غذایی دریافت می‌دارد و سطح فنیل‌آلانین پلاسمايي کنترل شده دارد، شیرخوار باید جهت بررسی فنیل‌کتونوری غیرکلاسیک ارجاع شود:

✓ تأخیر تکاملی یا عقب‌ماندگی ذهنی

- ✓ تشنج ( غالباً grand mal و حملات myoclonic )
- ✓ اختلالات تون و posture
- ✓ خواب‌آلودگی
- ✓ تحریک پذیری
- ✓ حرکات غیرطبیعی در تنه یا اندام‌ها
- ✓ هیپرترمی عودکننده بدون وقوع عفونت
- ✓ افزایش ترشح بزاق
- ✓ اختلال بلع
- ✓ میکروسفالی (پیشرونده)
- ✓ نوسان سطح هوشیاری در شبانه‌روز
- ✓ نشانه‌های نورولوژیک
- ✓ دیستونی
- ✓ تظاهراتی شبیه فلج مغزی ( پیدایش اسپاستیسیته، حرکات غیرطبیعی چشم یا Occulogyric crisis )

**نکته مهم:** گاهی اوقات ممکن است کمبود AR GTPCH با افزایش فنیل آلانین در نوزادی همراه نبوده و در غربالگری شناسایی نشود. در کمبود PCD نیز افزایش بسیار خفیف فنیل آلانین دیده میشود ارتباطی میان سطح فنیل آلانین نوزادی با شدت علائم وجود ندارد بطور کلی کمبود SR , AD GTPCH با افزایش فنیل آلانین همراه نبوده و در غربالگری قابل شناسایی نمیباشند.

#### ۵-۶-۳) تشخیص اختلالات تتراهیدروبیوپترین (رجوع به الگوریتم ۱ و الگوریتم ۲ و جدول ۸)

غربالگری کمبود BH<sub>4</sub> (Tetrahydrobiopterin) در هر فرم HPA با تست‌های زیر و با توجه به شرایط بیمار و دسترسی به امکانات استاندارد بررسی در کشور انجام می‌شود:

۵-۶-۳-۱) آنالیزپترین‌ها (Pterine) در ادرار شامل نئوپترین و بیوپترین

۵-۶-۳-۲) اندازه گیری فعالیت آنزیم DHPR در خون خشک شده روی کاغذ فیلتر

۵-۶-۳-۳) تست BH<sub>4</sub> loading برای تشخیص بیماران PKU غیر کلاسیک

در گذشته از تست BH<sub>4</sub> Loading جهت افتراق فرمهای کلاسیک از غیر کلاسیک استفاده میشد ولی امروزه بیشتر در زمینه تعیین پاسخ دهی فرم کلاسیک به BH<sub>4</sub> بیشتر کاربرد دارد. در حال حاضر پروتکل واحدی برای تست

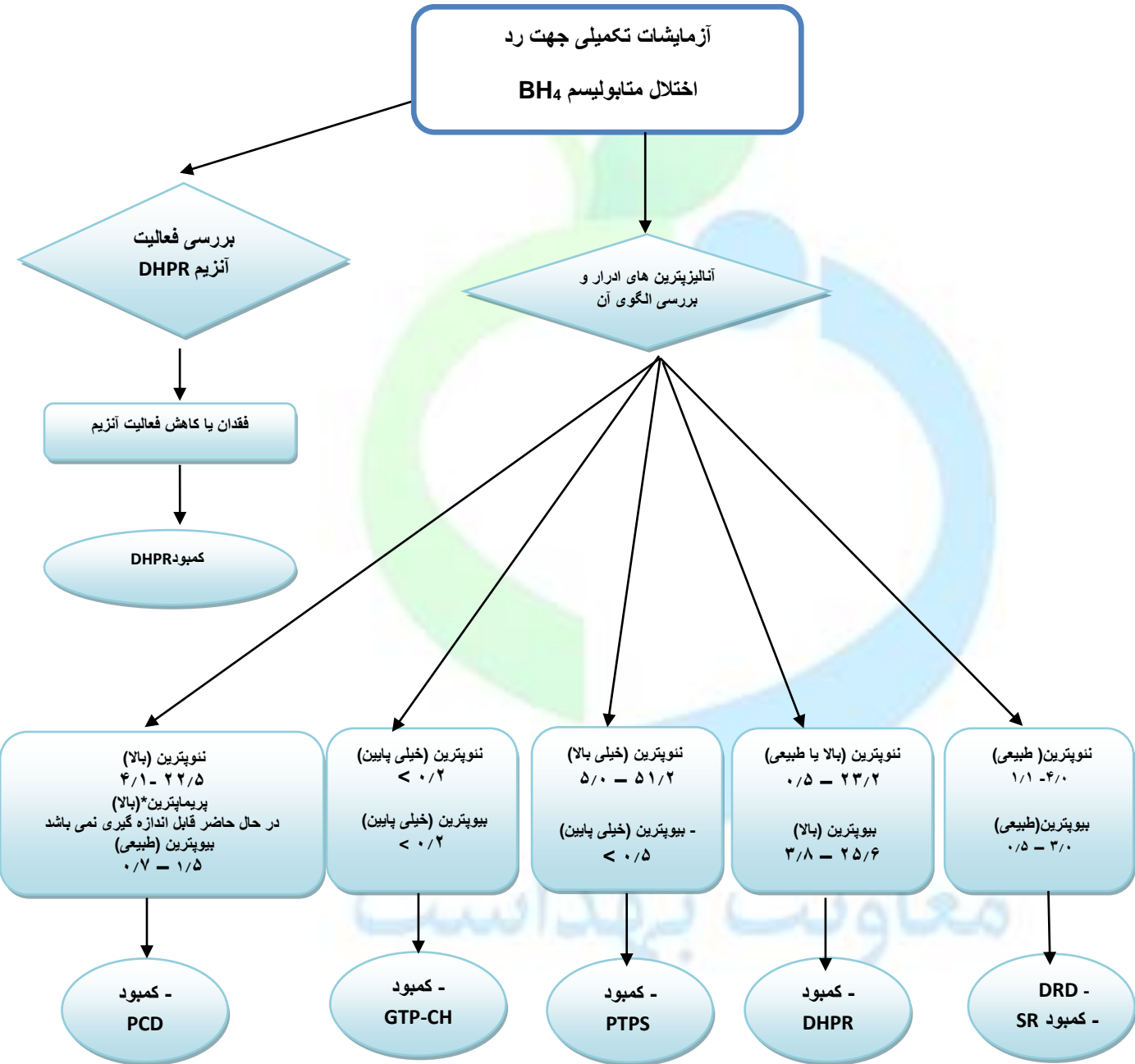
BH4 Loading وجود ندارد . ممکن است تست کوتاه مدت (۸ ساعت) و یا بلند مدت (۴۸-۷۲ ساعت) با دوزهای متفاوتی از BH4 (۲,۵ تا ۲۰ mg/kg) توصیه شود. روش پیشنهادی که اغلب در آن اتفاق نظر دارند شامل تجویز ۲۰ mg/kg قرص کووان یا BH4 یکبار در روز طی دو روز متوالی و جمع آوری نمونه در ساعت صفر و سپس هر ۸ ساعت طی ۷۲ ساعت میباشد. در بیماران مبتلا به کمبود PCD, AR GTPCH, PTSD, طی ۸ تا ۱۲ ساعت افت چشمگیر در میزان فنیل آلانین نسبت به پایه دیده میشود اما در کمبود DHPR میزان افت کمتر و تاخیری میباشد.

۵-۳-۶-۴) آنالیز پترین، فولات و متابولیت‌های نوروترانسمیترها در CSF (در صورت امکان اندازه گیری پترینها و نوروترانسمیترها به همراه متابولیت‌های آنها، ۵ هیدروکس ایندول استیک اسید 5-HIAA و همووالینیک اسید HVA و ۵- متیل تتراهیدروفولات 5-MTHF در CSF)

۵-۳-۶-۵) اندازه‌گیری فعالیت آنزیمی (اندازه گیری پرولاکتین: از انجایی که دوپامین مهار کننده ترشح پرولاکتین است اختلالات بیوسنتز دوپامین در بیماران PKU غیر کلاسیک میتواند با افزایش پرولاکتین همراه باشد و بعنوان یک مارکر ثانویه قابل استفاده است. البته در همه موارد افزایش پرولاکتین دیده نمیشود. بعنوان مثال در کمبود AD GTPCH, SR میزان آن نرمال است و موارد مثبت کاذب آن نیز بالاست به همین جهت حساسیت و اختصاصیت کمی دارد و یک تست کمکی محسوب میشود.)

معاونت بهداشت

الگوریتم (۱) الگوریتم نحوه رد اختلال متابولیسم BH<sub>4</sub>



- مقادیر بالا بر حسب creatinine mmol/mol می باشند.

- در تمام موارد فوق بجز کمبود DHPR، میزان فعالیت این آنزیم نرمال است.

- مقادیر HVA و 5HIAA در مایع مغزی - نخاعی در موارد فوق الذکر، پائین تر از حد نرمال است.

جدول ۸) الگوی میزان متابولیت‌های نوروترانسمیترها  
در مایع مغزی-نخاعی بیماران مبتلا به فرم‌های مختلف کمبود کوفاکتور BH<sub>4</sub>

HVA	5HIAA	نقص آنزیم
به همراه هیپرفنیل آلانینی		
↓	↓	AR GTPCH
↓	↓	PTPS
n	n	PCD
↓	↓	DHPR
بدون هیپرفنیل آلانینی		
↓	↓	AD GTPCH
↓	↓	SR

HVA= homovanillic acid; 5HIAA=5hydroxyindolacetic acid; n=normal -  
در همه حالات فوق، بررسی الگوی پترین‌ها و متابولیت‌های نوروترانسمیترها در مایع مغزی-نخاعی می‌تواند  
تأییدی بر تشخیص نوع Mild و یا Severe کمبود آنزیم مذکور باشد.

## نکته مهم:

- ✓ بجز در بیماران کمبود DHPR و AD GTPCH در سایر موارد الگوی پترین‌های ادرار برای هر بیماری اختصاصی است.
- ✓ در کمبود AR GTPCH میزان نئوپترین و بیوپترین هر دو کاهش می‌یابد.
- ✓ در کمبود PTSD نئوپترین بالا و بیوپترین کاهش یافته است.
- ✓ در کمبود PCD نئوپترین نرمال یا بالا - بیوپترین نرمال یا پایین و پریمپترین (که اختصاصی برای این بیماریست) افزایش یافته است.



- ✓ در کمبود SR تنها میزان سپیپترین ادرار افزایش می یابد و نئوپترین و بیوپترین نرمال هستند. اما اندازه گیری آن سخت و نیاز به روش اختصاصی دارد.
- ✓ در کمبود DHPR الگوی مشخصی برای پترینها وجود ندارد. ممکن است نئوپترین نرمال یا بالا به همراه بیوپترین افزایش یافته دیده شود ولی در اغلب موارد نئوپترین نرمال و بیوپترین نرمال یا حتی اندکی کاهش یافته دیده میشود به همین جهت برای تشخیص این فرم حتما بایستی تست آنزیمی بر روی DBS انجام شود. سنجش این آنزیم تکنیک ویژه ایی دارد و به نور و حرارت بسیار حساس است و تنها در آزمایشگاه تخصصی معتبر بایستی انجام شود.
- ✓ در فرم AD GTPCH میزان نئوپترین و بیوپترین نرمال تا کاهش یافته گزارش شده است.
- ✓ پترینها هم در ادرار هم در DBS قابل اندازه گیری هستند (و در CSF). اما سنجش آنها در ادرار از حساسیت و اختصاصیت بیشتر برخوردار است زیرا مقدار بیشتری در ادرار دفع میشود و پریماپترین و سپیپترین تنها در ادرار قابل شناسایی هستند (در خون قابل شناسایی نمی باشند). به همین جهت تست استاندارد آنالیز نمونه ادرار میباشد.
- ✓ در هر هیپرفنیل آلانینمی بایستی پترینهای ادرار اندازه گیری شود. پترینهای ادرار نیز به نور و حرارت حساس بوده و سریع تجزیه میشوند به همین جهت روش جمع آوری نمونه، ارسال و آنالیز آن بایستی تحت پروتکل استاندارد و در یک آزمایشگاه معتبر انجام گیرد

## ۷-۵) تست BH4 loading برای تشخیص بیماران PKU کلاسیک پاسخ دهنده به BH4

در صورت امکان در همه نوزادان در ابتدای تشخیص و قبل از شروع درمان، می توان تست BH4 loading را با دوز 20 mg/kg انجام و در ساعت های صفر (قبل از مصرف قرص)، هشت، بیست و چهار، و چهل و هشت ساعت پس از مصرف دارو سطح فنیل آلانین سرم را چک کرد. کاهش بیش از ۳۰٪ میزان فنیل آلانین نسبت به میزان پایه به منزله پاسخ درمانی در نظر گرفته شده و درمان با قرص کووان (BH4) همزمان با رعایت ملاحظات تغذیه ای در کنار شیر فاقد فنیل آلانین ادامه می یابد.

دو روز متوالی به میزان 20 mg/kg قرص BH4 مصرف می شود چنانچه به میزان ۱۰۰٪ یا بیشتر به مقدار پروتئین مصرفی بتوان اضافه نمود (رژیم آزاد) در حالی که فنیل آلانین در بیش از ۷۵٪ نمونه ها در محدوده قابل قبول باقی بماند تست مثبت محسوب می شود، لیکن برای سنجش دقیق پاسخ دهی به درمان بایستی در یک دوره ۶ ماهه دارو مصرف گردد تا پاسخ دهی ارزیابی شود.

- ✓ دوز درمانی با BH4، ۲۰-۱۰ mg/kg است.
- ✓ چنانچه میزان فنیل آلانین بالاتر از محدوده قابل قبول بماند می توان درمان را قطع نمود.
- ✓ در نوزادان به دلیل اجتناب از تأخیر در درمان می توان تست 24 ساعته انجام داد.

### ۵-۷-۱) روش درمان با قرص BH<sub>4</sub> برای بیماران PKU کلاسیک پاسخ‌دهنده به BH<sub>4</sub>

- ✓ این دارو برای موارد PKU غیرکلاسیک از همان سن نوزادی بایستی شروع شود اما در موارد PKU کلاسیک BH<sub>4</sub> responder از سن ۴ سالگی به بعد تأییدیه مصرف دارد.
- ✓ در بیماران بالای ۴ سال که پاسخ به تست بارگذاری BH<sub>4</sub> در آنها مثبت بوده (کاهش بیش از ۳۰٪ در ساعت ۲۴ نسبت به ساعت صفر) تجویز قرص BH<sub>4</sub> جهت کاهش میزان محدودیت مصرف پروتئین و کمک به بهبود کیفیت زندگی می‌تواند کمک‌کننده باشد.
- ✓ بایستی توجه داشت که مثبت بودن تست ۲۴ ساعته لزوماً به معنای پاسخ‌دهی مثبت در آینده نخواهد بود و در طول زمان بایستی در مورد پاسخ‌دهی به BH<sub>4</sub> قضاوت نمود. (حدود ۶ ماه الی یک سال)
- ✓ قرص BH<sub>4</sub> با دوز ۵ mg/kg/d شروع شده و تحت نظارت کارشناس تغذیه به مقدار فنیل‌آلانین رژیم غذایی هفتگی ۱۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم در روز اضافه گردد.
- ✓ پس از یک هفته مقدار Phe سرم بایستی سنجیده شود. چنانچه میزان فنیل‌آلانین در حد قابل قبول بود (۱۲۰-۳۶۰ μmol/L یا ۲-۶ mg/dl برای سن کمتر از ۱۲ سال و ۱۲۰-۶۰۰ μmol/L یا ۲-۱۰ mg/dl برای سن بالاتر از ۱۲ سال) می‌توان هر هفته ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم به رژیم غذایی روزانه بیمار افزود.
- ✓ در طول این مدت بایستی میزان Phe هر هفته چک شود.
- ✓ در صورتی که میزان Phe از حد قابل قبول بیشتر شود می‌توان هر هفته ۵ mg/kg/d به دوز قرص BH<sub>4</sub> اضافه نمود.
- ✓ حداکثر دوز قابل قبول برای تجویز BH<sub>4</sub> ۲۰ mg/kg/d است. تجویز دوزهای بیشتر از این مقدار کمک‌کننده نیست.
- ✓ چنانچه با تجویز حداکثر دوز BH<sub>4</sub> (۲۰ mg/kg/d) نتوان بیشتر از ۵۰٪ به میزان Phe رژیم غذایی قبلی اضافه نمود (معادل ۲۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم Phe در روز یا ۸-۴ گرم پروتئین در روز)، درمان قطع شده و بیمار علی‌رغم پاسخ مثبت به تست اولیه، BH<sub>4</sub> Non-responder محسوب می‌گردد.
- ✓ در بیمارانی که تolerانس Phe در رژیم غذایی تا ۵۰٪ افزایش یافته باشد، بدین معنی که با افزودن ۲۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم Phe به رژیم اولیه میزان Phe در محدوده قابل قبول باشد، فرد BH<sub>4</sub> responder تلقی شده و ادامه درمان با دارو توصیه می‌شود.
- ✓ پس از مشخص شدن دوز مناسب درمانی و میزان مجاز مصرف Phe روزانه در افراد BH<sub>4</sub> responder ضروری است در ۳ ماه اول، ابتدا هر ماه یک‌بار و در طی ۹ ماه بعدی، هر سه ماه یک‌بار میزان Phe چک شود.

✓ در کل ۲۰ تا ۵۵ درصد موارد PKU کلاسیک ممکن است BH<sub>4</sub> responder باشند که بیش از ۸۰ درصد ایشان در گروه PKU خفیف یا هیپرفنیل آلانینی قرار دارند و فرم‌های شدید PKU در کمتر از ۱۰٪ موارد ممکن است به BH<sub>4</sub> پاسخ دهد.

#### ۵-۸) درمان اختلالات تتراهیدروبیوپترین در بیماران با PKU غیرکلاسیک

هدف درمان، تصحیح هیپرفنیل آلانینی و جایگزین کردن کمبود نوروترانسmitterهاست. کنترل HPA در این بیماران مهم است زیرا سطوح بالای فنیل آلانین با انتقال پیش‌سازهای نوروترانسmitterها (تیروزین و تریپتوفان) به داخل مغز تداخل می‌نماید، بنابراین سطح فنیل آلانین باید در طیف نزدیک به نرمال حفظ شود و این سطح با تجویز توام BH<sub>4</sub> و یا رژیم کم فنیل آلانین در مواردی که کووان در دسترس نمیباشد ممکن میگردد.

✓ بیماران با نقص آنزیمی گوانوزین تری فسفات (GTPcyclohydratase) و کمبود ۶-پیروویل تتراهیدروبیوپترین سنتتاز (6-PTS) پاسخ مناسبی به دوز ۱۰-۵ mg/kg/day از BH<sub>4</sub> می‌دهند.

✓ حداکثر دوز BH<sub>4</sub> 20 mg/kg/day میباشد و در ۱-۳ دوز منقسم میتوان تجویز نمود.

✓ عوارض BH<sub>4</sub>: سردرد- رینوره- گلودرد- احتقان بینی- درد شکم - دیاره - دیس پپسی - تهوع

✓ در مورد تجویز BH<sub>4</sub> در کمبود DHPR نظرات مختلف است. در گذشته توصیه به عدم تجویز آن میشد لیکن مطالعات اخیر نشان داده تجویز آن نه تنها ضرری نداشته بلکه در افزایش ذخیره BH<sub>4</sub> میتواند کمک کننده باشد. لیکن هنوز مطالعات در این خصوص کافی نبوده و نیاز به مستندات و شواهد بیشتری میباشد، در این فرم حتما باید رژیم با محدودیت فنیل آلانین تجویز گردد.

✓ تجویز نوروترانسmitterها، L-dopa و 5-hydroxy Tryptophan حتی زمانی که سطح فنیل آلانین با تجویز BH<sub>4</sub> طبیعی می‌شود ضروری است، زیرا BH<sub>4</sub> نمی‌تواند به آسانی وارد مغز شود و موجب تولید کافی نوروترانسmitterها گردد. کاربی دوپا از دکربوکسیلاسیون محیطی L-dopa جلوگیری کرده و باعث ورود L-dopa به CNS می‌گردد. لازم به ذکر است، ۰/۱ قرص‌های Levo dopa C را کاربی دوپا تشکیل می‌دهد.

#### ۵-۸-۱) ترکیب قرص‌ها

دوز شروع ال دوپا ۰.۵-۱ mg/kg/d میباشد و میتوان هر هفته ۰.۵-۱ mg/kg/d به آن اضافه نمود تا نهایتاً به دوز ۱۰ mg/kg/d رسید. برخی بیماران ممکن است به دوزهای بالاتر نیاز داشته باشند. حتما باید همراه با کاربی دوپا باشد (در دوزهای منقسم از ۲ تا ۶ دوز در روز تجویز گردد، در شیرخواران توصیه میشود در ۵-۶ دوز منقسم تجویز شود).

✓ درمان با ال دوپا حتما باید با 5-HTP شروع شود. بجز در مورد کمبود AD GTPCH , PCD که نیاز به تریپتوفان ندارند.

✓ عوارض ال دوپا شامل: دیس کینزی، نوسانات حرکتی، ترمور، پرشهای میوکلونیک، کره، اختلالات رفتاری مانند اضطراب، توهم، بیقراری، پرخاشگری، بیش فعالی، نوسان خلقی، اختلال خواب، مشکلات گوارشی (تهوع، استفراغ، دیاره) و سردرد میباشد.

دوز شروع تریپتوفان یا 5-HTP 1-2 mg/kg/day میباشد و هر هفته میتوان 1-2 mg/kg/day اضافه نمود. دوز حداکثر برای آن ذکر نشده اما کمتر از ال دوپا میباشد. بهتر است در 3-6 دوز منقسم مصرف شود. 5-hydroxy Tryptophan به سروتونین و دوپامین به اپی نفرین و نوراپی نفرین تبدیل می شود. کاربی دوپا (cor) و (lev) dopa در قرص هایی به نام Levo dopa C وجود دارند.

Tab (10-100): 10mg cor + 100 mg lev

Tab (25-250): 25mg cor + 250 mg lev

در کمبود DHPR باید فولینیک اسید 15-20 mg روزانه تجویز نمود. در تمام فرمهای غیر کلاسیک PKU کمبود فولات مغزی وجود دارد اما بطور اختصاصی در کمبود DHPR بیشتر مشاهده میشود. در سایر فرمها نیز بدلیل مصرف طولانی ال دوپا ممکن است ایجاد شود. تجویز اسید فولیک موجب تشدید کمبود فولات مغز خواهد شد و تنها تجویز اسید فولینیک مجاز است که با دوز 10-20 میلیگرم در روز در یک تا دو دوز منقسم توصیه میشود. جهت مانیتور کفایت درمان نوروترانسمیترها می توان متابولیت های آنها و پترین ها را در CSF بررسی نمود. همچنین سطح پرولاکتین خون می تواند به عنوان یک متد مناسب جهت ارزیابی کفایت درمان با نوروترانسمیترها مد نظر باشد.

نکته: بعضی از داروها به دلیل مهار آنزیم دی هیدرو بیوپترین ردوکتاز مانند MTX و Co-Trimoxazol، متوکلوپرامید و داروهای آنتی لوکمیک دیگر، نباید در این بیماران تجویز گردد.

## ۵-۹) برنامه غربالگری PKU در ایران

### ۵-۹-۱) آزمایش غربالگری

آزمایش غربالگری بین روز سوم (پس از ۷۲ ساعت تغذیه با شیر مادر) تا روز پنجم بعد از تولد (در صورتی که نوزاد به اندازه کافی با شیر تغذیه شده باشد) صورت می گیرد. برای انجام آزمایش، قطره ای از خون پاشنه پای نوزاد (با شرایطی که در مجموعه استانداردهای آزمایشگاهی برنامه PKU در دستورالعمل کشوری برنامه ذکر شده است)، بر روی کاغذ فیلتر گرفته می شود و به روش رنگ سنجی (جزئیات روش در متن استانداردهای تشخیصی آزمایشگاهی در برنامه کنترل PKU آمده است)، مقدار Phe تعیین می شود.

## ۵-۹-۲) زمان مناسب جهت نمونه‌گیری در غربالگری:

۱. بهترین زمان جهت نمونه‌گیری در غربالگری خصوصاً غربالگری نوزادان برای بیماری فنیل کتونوری بعد از ۷۲ ساعت از تغذیه کافی نوزاد با شیر مادر (۳ تا ۵ روزه گی نوزاد) می باشد.
۲. از نوزادان نارس ( با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم ) باید یک نمونه در روزهای سوم تا پنجم و یک نمونه در یک ماهگی ( با وزن بیشتر از ۲۵۰۰ گرم ) گرفته شود.
۳. از نوزادان بیمار(بستری در بیمارستان به هر علتی) باید یک نمونه در روزهای سوم تا پنجم و یک نمونه در زمان ترخیص از بیمارستان (در شرایط بهبود ) گرفته شود. (الزامات بند ۲ هم مد نظر باشد)
۴. در مورد کودکانی که غربالگری در مورد آنان از ۳ ماهگی تا یک‌سالگی انجام نشده است نمونه خون برای غربالگری بیماری فنیل کتونوری گرفته می‌شود تا با روش HPLC آزمایش شود. توجه شود از انجام غربالگری با روش اسپکتروفتومتری برای این گروه اکیدا خودداری شود.
۵. در مواردی که نتیجه غربالگری در مورد بیماری فنیل کتونوری منفی است اما نوزاد تاخیر در تکامل دارد نمونه مجدد از کودک گرفته شده و آزمایش تعیین سطح فنیل‌آلانین خون باید با روش HPLC انجام گیرد.
۶. نمونه‌گیری مجدد از نوزادانی که تعویض یا تزریق خون داشته‌اند به فاصله ۴۸ تا ۷۲ ساعت از زمان تعویض خون توصیه می‌گردد.
۷. نمونه‌گیری خون برای آزمایش DHPR (Dihydropteridine Reductase) جهت رد یکی از انواع فنیل کتونوری غیرکلاسیک، در مورد نوزادانی که تعویض یا تزریق خون داشته‌اند ۳ ماه بعد از تعویض یا تزریق خون توصیه می‌گردد.
۸. مواردی که آزمایش غربالگری را به صورت کاذب منفی می‌نماید:
  - در صورتی که از نوزاد قبل از گذشت ۴۸ ساعت از عمر، خون‌گیری شود و یا به هر دلیل در زمان خون‌گیری تغذیه کافی با شیر نشده باشد(مصرف شیر مادر به مدت ۳ روز و هر روز ۵۰ سی سی به ازای کیلوگرم وزن نوزاد یا روزانه ۳۰ سی سی شیرخشک به ازای کیلوگرم وزن نوزاد)، آزمایش به صورت کاذب منفی می‌شود. در این شرایط باید در زمانی که نوزاد به مدت ۷۲ ساعت از شیر تغذیه شده باشد، خون‌گیری و آزمایش، مجدداً تکرار شود.
  - در حالات زیر نیز نتیجه آزمایش Phe نوزاد می‌تواند به صورت کاذب منفی شود:
    - ✓ اشکالات تکنیکی
    - ✓ دیالیز
    - ✓ تزریق یا تعویض خون
    - ✓ تغذیه خوراکی یا وریدی با مواد کم پروتئین
    - ✓ NPO بودن و شرایطی نظیر این موارد که مانع افزایش Phe خون می‌شود.

در هر یک از این حالات فوق باید بعد از رفع عامل (زمان رفع عامل را پزشک معالج تعیین می کند و باید برای هر نوزاد بستری در بیمارستان توسط پزشک در پرونده ترخیص زمان مناسب آزمایش غربالگری را ثبت و به والدین آموزش) و در شرایطی که تغذیه نوزاد به مدت ۷۲ ساعت با شیر صورت گرفته باشد، نمونه گیری و آزمایش مجدد به روش ذکر شده، صورت گیرد.

**تبصره:** ضروری است نمونه غربالگری قبل از ترخیص بیمار از بیمارستان تهیه گردد، مگر این که نوزاد قبل از روز سوم از بیمارستان ترخیص شود؛ در آن صورت لازم است عدم غربالگری نوزاد در برگه خلاصه پرونده با خودکار قرمز ثبت شود. همچنین والدین به طور کامل نسبت به مراجعه به موقع برای غربالگری و پیگیری نتیجه، آموزش داده شوند.

#### ۹. مواردی که آزمایش غربالگری را به صورت کاذب مثبت می نماید:

در حالاتی نظیر اشکالات تکنیکی، بیماری های کبد، نارسی نوزاد، ابتلای مادر به PKU، هیپیرالیمانتاسیون، تیروزینمی، بیماری های کلیوی و مصرف داروهای چون تری متوپریم آزمایش غربالگری می تواند به صورت کاذب مثبت شود.

**نکته:** اشکالات تکنیکی می تواند به صورت کاذب منجر به مثبت یا منفی شدن آزمایش غربالگری نوزاد شود. در این موارد نیز باید نمونه گیری و آزمایش غربالگری تکرار و نتایج مجدداً ارزیابی شود.

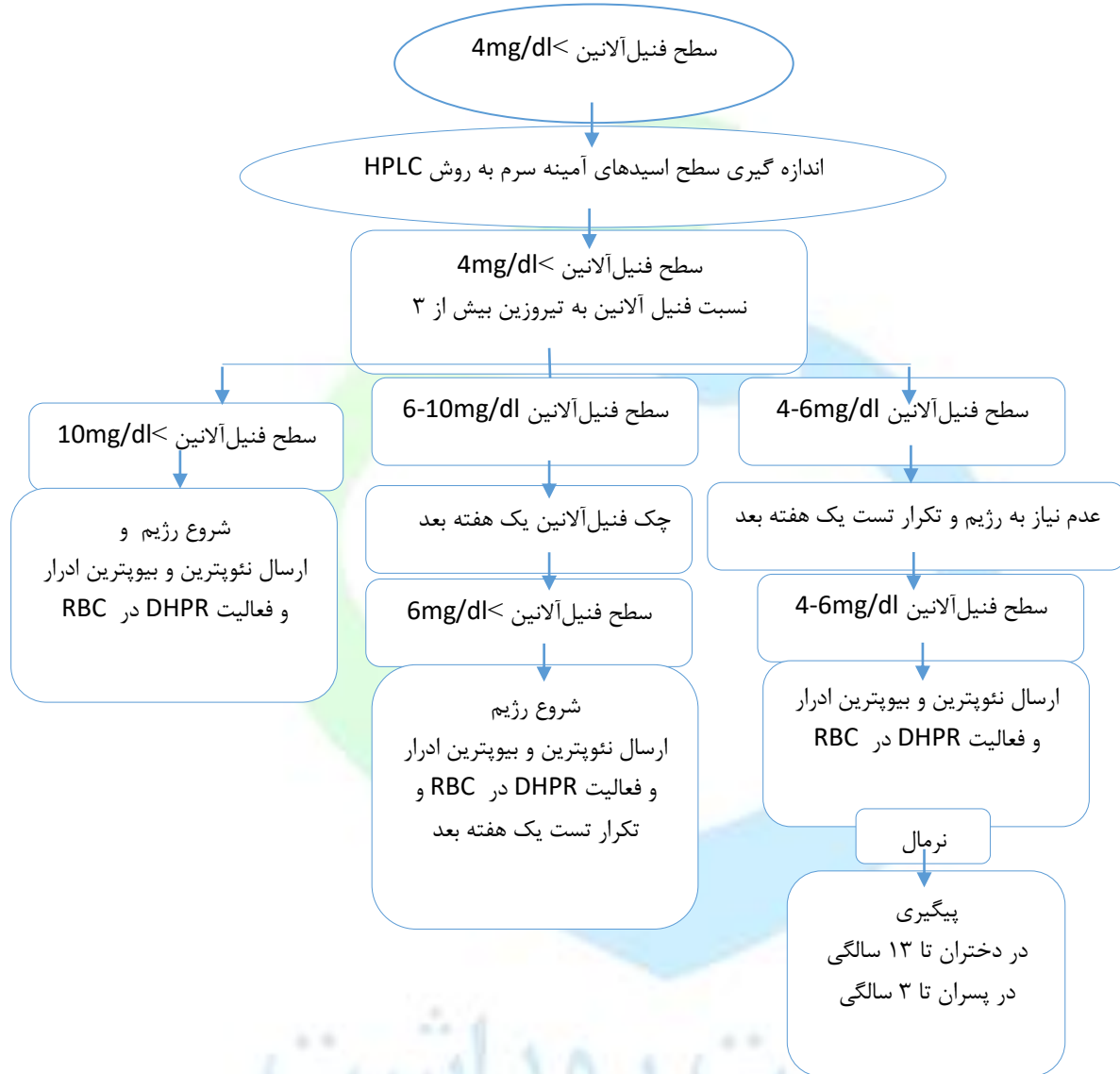
#### ۵-۹-۴) ارزیابی نتایج

##### ۵-۹-۴-۱) ارزیابی نتایج مثبت

در صورتی که Phe در آزمایش غربالگری، برابر یا بیش از  $4 \text{ mg/dl}$  باشد، نتیجه غربالگری (موسوم به آزمایش سطح یک) مثبت ارزیابی می شود و باید با روش HPLC (موسوم به آزمایش تایید یا سطح دوم)، بررسی برای تایید انجام شود.

**نکته مهم:** خاطر نشان می گردد در موارد PKU غیر کلاسیک ممکن است سطح فنیل آلانین بین  $10-2 \text{ mg/dl}$  و یا حتی در برخی موارد بیشتر از  $10 \text{ mg/dl}$  باشد، در نتیجه در موارد سطح فنیل آلانین  $4-2 \text{ mg/dl}$  نیز ضروری است آزمایش رد موارد بدخیم در پاستور انجام شود و در صورت تأیید بدخیم بودن در فرد بیمار، سایر اقدامات درمانی مطابق نظر فوق تخصص منتخب انجام گردد.

الگوریتم ۲) الگوریتم برخورد با سطح فنیل آلانین بالا در موارد در موارد نقص PAH در غربالگری نوزادی



۵-۹-۴-۲) ارزیابی نتایج مثبت در سطح دو (آزمایش تایید به روش HPLC)

در کلیه موارد سطح دو (در آزمایش تایید به روش HPLC)، که سطح Phe در پلاسما هپارینه بیشتر یا مساوی  $4\text{ mg/dl}$  و یا سطح Phe در DBS بیشتر یا مساوی  $3/4\text{ mg/dl}$  است، نوزادان باید طبق مراحل تعیین شده در

دستورالعمل کشوری برای ارزیابی به بیمارستان منتخب PKU در مرکز استان ارجاع شوند. در این مرحله، پزشک مسئول تیم پزشکی PKU بعد از رد تیروزینمی، نتایج را بر اساس سطح فنیل آلانین (Phe) مورد بررسی قرار داده و اقدامات لازم را سازماندهی کرده و انجام می‌دهد. همچنین پزشک در کلیه موارد در این مرحله باید ابتدا ابتلای نوزاد به موارد غیر کلاسیک را نیز با انجام بررسی بالینی دقیق و انجام آزمایشات لازم رد نماید. جدول ۹ ارزیابی موارد مثبت هیپرفنیل آلانینمی در سطح دو، در بیمارستان منتخب PKU (بعد از رد تیروزینمی و هیپرفنیل آلانینمی غیر کلاسیک یا بدخیم) را به طور خلاصه نشان می‌دهد.

### جدول ۹) ارزیابی موارد مثبت هیپرفنیل آلانینمی در سطح دو،

در بیمارستان منتخب PKU (بعد از رد تیروزینمی و هیپرفنیل آلانینمی غیر کلاسیک یا بدخیم)

اقدام	سطح Phe
هر هفته تا یک ماه سطح فنیل آلانین چک شود. سپس هر دو هفته تا سه ماه و سپس هر ماه یکبار (بهبتر است یکبار در زمان تب چک شود). در سن یک سالگی با مشاوره تغذیه باید $180\text{mg/kg}$ فنیل آلانین به صورت مواد غذایی استفاده شود و سطح آن مکرراً $4-6\text{mg/dl}$ باشد. در پسرها تا پنج سال و در دخترها تا سن بلوغ (بخصوص در زمان تب) هر سال چک شود. لازم به ذکر است که در خانم‌های جوان در صورت ازدواج و زمان حاملگی، دقت خاص به سطح فنیل آلانین معطوف گردد و مرتباً در حین بارداری چک شود و سطح فنیل آلانین از سه ماه قبل از بارداری و در حین بارداری $2-6\text{mg/dl}$ نگهداری شود.	$4-6\text{ mg/dl}$
تکرار آزمایش Phe به روش HPLC بعد از یک هفته بدون رژیم درمانی و در صورت مثبت شدن مجدد آزمایش (در همین سطح) محدودیت در رژیم غذایی با مشاوره کارشناس تغذیه	$6-9/99\text{mg/dl}$
شروع رژیم درمانی (با مشاوره کارشناس تغذیه)، قطع شیر مادر به مدت ۴۸ ساعت و تغذیه با شیرهای مخصوص رژیمی و انجام آزمایش Phe به روش HPLC بعد از یک هفته از قطع شیر	$10-19/99\text{ mg/dl}$
شروع رژیم درمانی (با مشاوره کارشناس تغذیه) و قطع شیر مادر به مدت ۷۲ ساعت و انجام آزمایش Phe بعد از یک هفته از قطع شیر	$20-39/99\text{ mg/dl}$
شروع رژیم درمانی (با مشاوره کارشناس تغذیه) و قطع شیر مادر به مدت ۹۶ ساعت و انجام آزمایش به روش HPLC بعد از یک هفته از قطع شیر	بیشتر از $40\text{ mg/dl}$



در تمام موارد عنوان شده فوق (هیپرفنیل آلانینمی بیشتر از 4 mg/dl)، بررسی بالینی دقیق و تکرار آزمایشات به صورت هفتگی بروش HPLC، تا تثبیت کامل وضعیت و سپس ارزیابی دوره‌ای طبق استانداردهای ذکر شده در این دستورالعمل و بر اساس نتیجه تثبیت شده Phe، باید صورت گیرد.

⚠️ خاطر نشان می‌گردد در موارد فنیل کتونوری غیرکلاسیک هم میزان فنیل آلانین اندکی بالاست و ممکن است در محدوده 2-10 mg/dl باشد، در موارد نادر ممکن است بالای 10 باشد، در تمام این بیماران باید نئوپترین، بیوپترین ادرار و فعالیت DHPR در RBC اندازه گیری شود و در صورت تأیید PKU بدخیم با این آزمایشات مراقبت بیمارستانی و مراقبت ژنتیک انجام شود.

**نکته:** کلیه نمونه‌گیری‌ها از بیمار برای انجام آزمایش باید در بیمارستان منتخب PKU مرکز استان صورت گیرد و این بیمارستان در صورتی که خود فناوری HPLC را ندارند باید با عقد قرارداد با آزمایشگاه تأیید شده اداره امور آزمایشگاه‌های استان، ارسال نمونه به روش استاندارد و اخذ نتیجه و اعلام آن به بیمار را عهده‌دار گردد.

#### ۵-۱۰) کنترل بیمار در طول درمان

مدیریت بالینی بیمار با مراجعات دوره‌ای به بیمارستان منتخب PKU مرکز استان، توسط تیم بالینی و با رهبری پزشک تیم و با مشارکت تمام اعضای تیم پزشکی صورت می‌گیرد. سطح سرمی قابل قبول Phe برای بیماران PKU در حین درمان 2-6 mg/dl تا سن ۱۲ سال در نظر گرفته می‌شود. از ۱۲ سالگی به بعد سطح سرمی قابل قبول Phe 2-10mg/dl است.

**نکته:** برای کسانی که تصمیم به بارداری دارند، از سه ماه قبل از بارداری تا پایان بارداری باید سطح فنیل آلانین بین 2-6 mg/dl تحت نظر متخصص زنان و زایمان، حفظ شود.

#### ۵-۱۰-۱) آزمایشات دوره ای کنترل درمان

در شروع درمان باید آزمایش Phe هر هفته بروش HPLC تا رسیدن به سطح قابل قبول در بیمارستان منتخب PKU مرکز استان انجام شود. هنگامی که سطح Phe به حد طبیعی رسید و تثبیت شد، پس از رسیدن سطح فنیل آلانین به مقدار هدف آزمایشات کنترل سطح Phe و بررسی بالینی و تنظیم رژیم غذایی بیمار با مشاوره کارشناس تغذیه هر ماه تا پایان سه سالگی، از سه سالگی تا شش سالگی باید هر سه ماه یک بار، از شش تا دوازده سالگی هر شش ماه یک بار، از ۱۲ سالگی به بالا آزمایشات کنترل درمان هر سال باید آزمایشات کنترل سطح Phe و بررسی بالینی و تنظیم رژیم غذایی بیمار با مشاوره کارشناس تغذیه صورت می‌گیرد.

### ۵-۱۱) نکات قابل توجه در طول درمان

۱. در طول درمان بیماران در صورت ایجاد اختلال در سطح Phe باید آزمایشات هفتگی بروش HPLC صورت گیرد تا سطح Phe تثبیت شود.
۲. سطح Phe کمتر از ۲mg/dl در صورتی که مستمر باشد منجر به عوارض پوستی، گوارشی و مغزی خواهد شد. در شرایطی که سطح Phe از ۲ کمتر باشد، باید با مشورت با کارشناس تغذیه از محدودیت رژیم کاسته شود و هر هفته تا زمانیکه سطح Phe به حد طبیعی برسد و تثبیت شود آزمایش Phe انجام شود. بعد از تثبیت، سطح Phe بر اساس سن، به طور دوره‌ای باید کنترل شود.

### ۵-۱۲) دقت در بررسی بالینی و ارزیابی نتایج آزمایشگاهی در مدیریت بالینی هیپرفنیل آلانینی

چنانچه یک مورد صدمه بالینی به دلیل غفلت در تفسیر و تشخیص یا بررسی بالینی و آزمایشگاهی رخ دهد خطای پزشکی رخ داده است.

### ۵-۱۲-۱) برای پیشگیری از خطای بالینی ضمن اعمال کنترل‌های لازم در کلیه مراحل بررسی بالینی و ثبت صحیح، دقیق و بهنگام وقایع، باید در بررسی و تفسیر بالینی و آزمایشگاهی دقت لازم صورت گیرد:

برای شناسایی نوزادانی که در منزل به دنیا می‌آیند یا شیرخوارانی که در کشورهای دیگری متولد شده‌اند و یا به هر دلیل دیگری دسترسی به غربالگری PKU نداشته‌اند باید در اولین برخورد بیمارستانی با شیرخواران، والدینشان در مورد انجام آزمایش غربالگری مورد سوال قرار گیرند و در صورت شناسایی، برای موارد غربالگری نشده، تست غربالگری در مراکز تعیین شده کشوری درخواست شود.

در بررسی روتین شیرخواران و کودکان ضمن پرسش انجام غربالگری از والدین، در صورتی که تاخیر در تکامل دارند، (حتی اگر غربالگری برای ایشان انجام شده و آزمایش غربالگری منفی بوده است)، باید آزمایش بررسی Phe به روش استاندارد صورت گیرد تا در صورتی که غربالگری اولیه بصورت کاذب منفی شده، بیمار شناسایی شود. در بررسی طفل بیمار توسط هر یک از پزشکان در هر شرایط (در صورتی که اختلال بالینی مورد بررسی در تشخیص افتراقی PKU قرار می‌گیرد)، باید این بیماری بر اساس اولویت در تشخیص‌های افتراقی مطرح شده و مورد بررسی قرار گیرد.

در تفسیر آزمایشات غربالگری سطح یک و دو باید به موارد (پزشکی و تکنیکی) که منجر به منفی شدن کاذب تست‌ها می‌شود، دقت شود (در این تفسیرها باید همچنین به مواردی که منجر به مثبت شدن کاذب یا گذرا تست‌ها شده است، توجه شود).

روند بالینی باید توسط پزشک در فرم‌های مربوطه در دستورالعمل کشوری ثبت شود، به نحوی که سیر بالینی بیمار قابل پیشگیری و رصد باشد. بررسی بالینی و آزمایشگاهی دوره‌ای بیمار مطابق دستورالعمل، متضمن حفظ

سلامت موارد مبتلاست و هر گونه اختلال در مدیریت مستمر و صحیح بالینی بیماران منجر به صدمه به ایشان می‌گردد و خطای پزشکی تلقی می‌شود.

بیماران باید بر اساس مبانی قید شده در دستورالعمل کشوری و بر اساس استاندارد های بالینی تعیین شده کشوری مدیریت بالینی شوند. در هر یک از شرایط مدیریت بالینی پزشک و سایر عوامل تیم بالینی می‌توانند با عضو بیمارستان مرجع (هم سمت) خود مشاوره نمایند. مسئول تیم بالینی، پزشک است و ایشان باید تیم بالینی را برای کنترل بیماری رهبری نماید و در جلسات ماهیانه تیم پزشکی، هماهنگی لازم را بین اعضا تیم برای ارائه بهترین خدمات به بیمار ایجاد کند.

(بدیهی است روند بررسی‌های تغذیه، روانشناسی بالینی و روند آزمایشگاهی نیز باید مطابق استانداردهای مربوطه در دستورالعمل کشوری به انجام رسد و توسط عوامل مرتبط مسئول ثبت گردد، به نحوی که قابل رصد باشد).

### ۵-۱۳) درمان تغذیه‌ای شیرخواران

باید مادر شیرخوار مبتلا به PKU را به دادن شیر مادر به میزانی که توسط کارشناس تغذیه تعیین می‌شود، تشویق کرد. بدیهی است همراه آن باید شیرخشک فاقد فنیل‌آلانین نیز داده شود. درمان پیشگیری‌کننده از عقب‌افتادگی ذهنی و سایر حالات نورولوژیک ناشی از PKU با محدودیت دریافت فنیل‌آلانین همراه با دریافت کالری و پروتئین کافی پیگیری می‌شود. باید در رژیم غذایی، مقادیر کافی فنیل‌آلانین و سایر اسیدهای آمینه به منظور تأمین رشد و تکامل طبیعی وجود داشته باشد و رژیم غذایی از نظر دریافت عناصر اصلی با توجه به فراهمی زیستی آن‌ها مورد محاسبه قرار گیرد و بیمار از این جهات تأمین شود. به علاوه باید توجه خاصی به میزان کلی دریافت چربی و منابع تأمین اسیدهای چرب ضروری مبذول شود، زیرا در بعضی فرآورده‌ها (شیرخشک‌ها) چربی وجود ندارد و در بعضی دیگر اسیدهای چرب اختصاصی وجود دارد. در هر شرایط، مدیریت تغذیه بیمار با مشورت و همکاری مستمر پزشک و کارشناس تغذیه ممکن می‌شود.

رژیم اصلی غذایی با محدودیت فنیل‌آلانین شامل یک فرآورده صنعتی غذائی کم فنیل‌آلانین به علاوه شیر مادر یا شیرخشک معمولی است. سطح قابل قبول فنیل‌آلانین پلاسما در کودکان زیر ۱۲ سال ۶-۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱۲۰ تا ۳۶۰ میکرومول در لیتر) و در کودکان بالای ۱۲ سال ۱۰-۲ (۱۲۰ تا ۶۰۰ میکرومول در لیتر) میلی‌گرم در دسی‌لیتر است. پاسخ هر بیمار به رژیم غذایی تعیین شده نسبت به بیمار دیگر می‌تواند متفاوت باشد، لذا محتوای غذا باید بر اساس پیگیری دوره‌ای سطح فنیل‌آلانین خون به دنبال دریافت ترکیبات غذایی (برای هر شیرخوار)، جداگانه و توسط کارشناس تغذیه با مشارکت و همراهی پزشک تیم تعیین شود. تأکید می‌شود که محدودیت غذایی برای هر بیمار تا پایان عمر ضروری است.

### ۵-۱۴) مانیتورینگ بیماران به صورت زیر توصیه می شود

- ✓ در موارد کنترل نشده فراخوان و مراقبت‌ها به صورت مکرر (هفته‌ای یک بار) انجام شود، در صورتی که پزشک تعیین کند فراخوان با فواصل نزدیک‌تر انجام شود.
- ✓ در موارد کنترل شده فراخوان و مراقبت‌ها تا سن ۳ سالگی حداقل ماهی یک بار، ۳ تا ۶ سالگی هر سه ماه یک بار، ۶ تا ۱۲ سالگی هر شش ماه یک بار و بزرگتر از ۱۲ سال، سالی یک بار انجام گردد، در صورتی که پزشک تعیین کند، فراخوان با فواصل نزدیک‌تر انجام شود.
- ✓ ارزیابی شناختی-عصبی در سن ۱۲ و ۱۸ سالگی انجام گردد.
- ✓ در بیمارانی که در بیش از ۵۰٪ موارد سطح فنیل‌آلانین در یک دوره ۶ ماهه در محدوده خارج از نرمال باشد بایستی ارزیابی و آموزش‌های مجدد صورت گیرد و در صورت نیاز مشاوره‌های روانشناسی انجام شود. حتی ممکن است نیاز به بستری بیمار باشد.
- ✓ بعضی از فرآورده‌های غذایی محدود از نظر فنیل‌آلانین، از نظر ویتامین‌ها و املاح به میزان کافی غنی نمی‌شوند. در صورت استفاده از این فرآورده‌ها، سطح سالانه آمینو اسیدهای پلاسما، هموسیستئین، متیل‌مالونیک، هموگلوبین، فریتین، MCV، ویتامین‌ها، مواد معدنی مانند کلسیم، روی، سلنیوم و هورمون پاراتیروئید برای تمام رده‌های سنی باید سالانه اندازه‌گیری شود. اغلب برای بیماران مبتلا به PKU، ویتامین‌ها و مکمل‌های معدنی باید تجویز شود.
- ✓ نیاز به پروتئین جهت شیرخواران حدود ۲ تا ۳ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز است. پس از توقف رشد انسان این نیاز تدریجاً به یک گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز تقلیل می‌یابد. کفایت غذایی به خصوص با توجه به سطح فنیل‌آلانین و تیروزین خون و ارزیابی رشد و تکامل شیرخوار تعیین می‌گردد.
- ✓ تمام بیماران PKU اعم از کلاسیک و غیر کلاسیک نیاز به فالوآپ تا پایان عمر دارند بجز کمبود PCD که معمولاً پس از یکسالگی بهبود می‌یابد

### ۵-۱۵) قطع رژیم درمانی

نتایج رژیم درمانی در کودکان مبتلا به PKU موفقیت آمیز بوده است. رژیم محدود از نظر فنیل‌آلانین می‌تواند از عقب‌افتادگی ذهنی و سایر آثار نوروژنراتیو PKU درمان نشده جلوگیری کند. در گذشته تصور می‌شد قطع رژیم غذایی در سن ۶ تا ۱۰ سالگی بی‌خطر است. اما دیگر این نظریه پذیرفته نیست. رعایت رژیم غذایی با محدودیت فنیل‌آلانین دشوار است و نوجوانان گاهاً در مقابل آن مقاومت می‌کنند. به همین دلیل گاهی پزشکانی که اطلاعات قدیمی دارند، رژیم غذایی را زود هنگام متوقف می‌کنند. با ایجاد تنوع غذایی، تحت نظر کارشناس تغذیه، باید پذیرش بیماران را افزایش داد و رژیم را برای تمام عمر با توجه به بررسی دوره‌ای Phe خون هر بیمار، حفظ کرد.

## ۶) مستندات:

طبق عناوین ذکر شده در زیر با الگو و شرح داده شده در صفحات ۲۶ تا ۳۴

۱-۶) فرم بررسی بالینی اولیه در بیمارستان منتخب

۲-۶) فرم بررسی دوره ای در بیمارستان PKU و فرم بررسی دوره‌ای آزمایشات و تجویز داروها در بیمارستان منتخب  
PKU

۳-۶) فرم ثبت نتیجه مشاوره‌های فوق تخصصی بیمار در بیمارستان منتخب


 معاونت بهداشت

**برنامه جامع کنترل بیماری های ژنتیک اجتماعی فرم بررسی بالینی اولیه در بیمارستان منتخب مرکز استان (صفحه اول، شرح حال و سوابق)**

دانشگاه علوم پزشکی: \_\_\_\_\_ بیمارستان: \_\_\_\_\_  
 نام و نام خانوادگی متخصص تکمیل کننده: \_\_\_\_\_ شماره تلفن متخصص: \_\_\_\_\_  
 تاریخ فراخوان: --/--/\_\_\_\_ تاریخ مراجعه: --/--/\_\_\_\_ کد/شماره پرونده: \_\_\_\_\_  
 مشخصات بیمار و والدین:  
 نام: \_\_\_\_\_ نام خانوادگی: \_\_\_\_\_ تاریخ مراجعه: --/--/\_\_\_\_  
 شماره شناسنامه یا کد ملی: \_\_\_\_\_ قومیت: \_\_\_\_\_ ملیت: \_\_\_\_\_  
 زایمان طبیعی/سزارین: \_\_\_\_\_ وزن تولد: \_\_\_\_\_ قد تولد: \_\_\_\_\_ دور سر تولد: \_\_\_\_\_ ترم/پره مچور: \_\_\_\_\_  
 سن فعلی: \_\_\_\_\_ وزن فعلی: \_\_\_\_\_ قد فعلی: \_\_\_\_\_ دور سر فعلی: \_\_\_\_\_ قد پدر: \_\_\_\_\_ قد مادر: \_\_\_\_\_  
 فرزند چندم است؟: \_\_\_\_\_ خویشاوندی والدین\*: \_\_\_\_\_ شغل پدر: \_\_\_\_\_  
 تعداد فرزندان مبتلا: \_\_\_\_\_ تلفن ثابت: \_\_\_\_\_ تلفن همراه: \_\_\_\_\_  
 آدرس: استان \_\_\_\_\_ شهر \_\_\_\_\_ خیابان \_\_\_\_\_ کوچه \_\_\_\_\_ پلاک \_\_\_\_\_  
 ارجاع شده از سوی: \_\_\_\_\_ علت ارجاع: \_\_\_\_\_  
 مشخصات بیماری: \_\_\_\_\_  
 شکایت اصلی: \_\_\_\_\_

**سابقه غربالگری:**

۱- غربالگری: \_\_\_\_\_ نتیجه: \_\_\_\_\_ تاریخ: --/--/\_\_\_\_  
 ۲- غربالگری (آزمایش تائید\*\*): \_\_\_\_\_ نتیجه: \_\_\_\_\_ تاریخ: --/--/\_\_\_\_  
 ۳- جواب بررسی آزمایش آزمایش تائید: \_\_\_\_\_ نتیجه: \_\_\_\_\_ تاریخ: --/--/\_\_\_\_  
**سابقه اقدامات پاراکلینیک (اولین ویزیت):**  
 ۱- فنیل آلانین/تیروزین(بار اول به روش HPLC) نتیجه: \_\_\_\_\_ تاریخ: --/--/\_\_\_\_  
 ۲- بیوپترین، نئوپترین نتیجه: \_\_\_\_\_ تاریخ: --/--/\_\_\_\_  
 ۳- DHPR نتیجه: \_\_\_\_\_ تاریخ: --/--/\_\_\_\_

**سایر اقدامات پاراکلینیک (Follow Up)**

پرولاکتین: نتیجه: \_\_\_\_\_ تاریخ: --/--/\_\_\_\_  
 سابقه درمانی: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 داروهای مصرفی بیمار تاکنون: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 تشخیص قطعی برای بیمار: \_\_\_\_\_

وضعیت اجتماعی خانواده: \_\_\_\_\_ حمایت مناسب از بیمار:  وجود دارد  وجود ندارد   
 وضعیت نگهداری بیمار: در آسایشگاه به صورت مستمر  در آسایشگاه به صورت موقت  در منزل به صورت مستمر   
 این مراجعه بهنگام  نابهنگام  است (علت: \_\_\_\_\_)  
 نام و نام خانوادگی پزشک تکمیل کننده فرم: \_\_\_\_\_ تاریخ: \_\_\_\_\_ مهر \_\_\_\_\_

\*نسبت فامیلی والدین ذکر شود

\*\* در صورت انجام نوشته شود



# دستورالعمل بالینی کنترل PKU

شماره سند: HD- IMD-00-MN-WI-008

شماره بازنگری: 00

برنامه جامع ژنتیک اجتماعی، فرم بررسی اولیه بالینی در بیمارستان منتخب مرکز استان، (صفحه دوم، معاینه)

نام و نام خانوادگی بیمار: ..... کد یا شماره پرونده بیمار: ..... تاریخ این مراجعه: / /		
<b>بررسی عمومی</b>		
وزن:.....	قد:.....	دور سر:.....
<input type="checkbox"/> دمای بدن پایدار است	<input type="checkbox"/> دمای بدن ناپایدار است	
<b>بررسی دهان، دندان و حلق</b>		
معاینه پوسیدگی دندانها		
<input type="checkbox"/> پوسیدگی دندان ندارد	<input type="checkbox"/> پوسیدگی دندان دارد	
<b>بررسی قلب و سیستم قلبی عروقی</b>		
صدای اضافی یا آریتمی		
<input type="checkbox"/> ندارد	<input type="checkbox"/> دارد	
<b>بررسی سیستم تنفسی</b>		
رال و تاکی پنه		
<input type="checkbox"/> ندارد	<input type="checkbox"/> دارد	
ویز یا خس خس سینه		
<input type="checkbox"/> ندارد	<input type="checkbox"/> دارد	
<b>بررسی سیستم گوارش</b>		
ارگانومگالی		
<input type="checkbox"/> ندارد	<input type="checkbox"/> کنترل شده است	<input type="checkbox"/> کنترل نشده است
استفراغ مکرر		
<input type="checkbox"/> ندارد	<input type="checkbox"/> کنترل شده است	<input type="checkbox"/> کنترل نشده است
دیسفاژی		
<input type="checkbox"/> ندارد	<input type="checkbox"/> کنترل شده است	<input type="checkbox"/> کنترل نشده است
هیپرسالیواسیون		
<b>بررسی سیستم ادراری</b>		
بوی ادرار		
<input type="checkbox"/> طبیعی است	<input type="checkbox"/> غیرطبیعی است	
<b>بررسی پوست</b>		
پیگمانتاسیون مو و پوست		
<input type="checkbox"/> طبیعی است	<input type="checkbox"/> کمتر از افراد خانواده می باشد	<input type="checkbox"/> دارد
اگزما/ پوستی		
<input type="checkbox"/> ندارد	<input type="checkbox"/> طبیعی است	
<b>بررسی سیستم عصبی</b>		
وضعیت تکاملی با توجه به سن و جدول راهنما:		
تونیسیته		
<input type="checkbox"/> طبیعی است	<input type="checkbox"/> هیپرتون است	<input type="checkbox"/> هیپوتون است
علائم پارکینسونیسم (رژیدیتی، ترموریابردی کینزی)		
<input type="checkbox"/> ندارد	<input type="checkbox"/> علائم دارد	
علائم اوتیسم		
<input type="checkbox"/> ندارد	<input type="checkbox"/> علائم دارد	
رفلکس ها		
<input type="checkbox"/> طبیعی است	<input type="checkbox"/> هیپرفلکس است	<input type="checkbox"/> هیپورفلکس است
کره آنتوز		
<input type="checkbox"/> ندارد	<input type="checkbox"/> کنترل شده است	<input type="checkbox"/> کنترل نشده است
تشنج		
<input type="checkbox"/> ندارد	<input type="checkbox"/> کنترل شده است	<input type="checkbox"/> کنترل نشده است
بیش فعالی		
<input type="checkbox"/> ندارد	<input type="checkbox"/> کنترل شده است	<input type="checkbox"/> کنترل نشده است
لتارژی		
<input type="checkbox"/> ندارد	<input type="checkbox"/> کنترل شده است	<input type="checkbox"/> کنترل نشده است
بی قراری		
<input type="checkbox"/> ثابت است	<input type="checkbox"/> متغییر است	
تغییرات علائم عصبی در طی روز		
سابقه تکاملی بر اساس جدول پیوست (Developmental history)		
نمره IQ		
<input type="checkbox"/> طبیعی می باشد	<input type="checkbox"/> بلوغ زودرس دارد	<input type="checkbox"/> بلوغ دیررس دارد
<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳
<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	
<b>بررسی اندوکراین</b>		
بلوغ		
مرحله تانر (Tanner stage)		
<b>بررسی هماتولوژی</b>		
آنمی در معاینه:		
<input type="checkbox"/> ندارد	<input type="checkbox"/> آنمیک به نظر میرسد	

برنامه جامع ژنتیک اجتماعی ، فرم بررسی دوره ای بالینی PKU کلاسیک در بیمارستان منتخب PKU، صفحه اول  
 نام و نام خانوادگی بیمار.....

تاریخ مراجعه	سن	وزن	قد	دوره سر	تشخیص سابقه	قراری بی	بلوغ علیم	تیروئید	اکزما	شیر نوع	آلاتین قابل سطح



**برنامه جامع ژنتیک اجتماعی ، فرم بررسی دوره ای بالینی PKU غیر کلاسیک در بیمارستان منتخب PKU، صفحه اول**

نام و نام خانوادگی بیمار.....

تاریخ مراجعه	سن	وزن	قد	دور سر	سابقه تشنج	بی قراری	علایم بلوغ	تیره نید	اگزما	نوع شیر	سطح فنیل آلانین	سطح پرولاکتین

\* برای موارد PKU غیر کلاسیک که DHPR نیستند سطح پرولاکتین هر سه ماه یک بار و سطح فنیل هر ماه تا ۳ نوبت اندازه گیری شود و چنانچه سطح فنیل پایین بود از آن پس نیاز به اندازه گیری سطح فنیل آلانین نمی باشد و فقط سطح پرولاکتین هر سه ماه یک بار اندازه گیری شود.  
 \* برای موارد DHPR سطح پرولاکتین و فنیل هر ماه اندازه گیری شود.



# دستورالعمل بالینی کنترل PKU

شماره سند: HD- IMD-00-MN-WI-008

شماره بازنگری: 00

برنامه ژنتیک اجتماعی، فرم بررسی دوره های آزمایشات و تجویز داروها در بیمارستان منتخب PKU مرکز استان (صفحه دوم)

نام و نام خانوادگی بیمار:

تاریخ آزمایش	میزان کلسیم پلاسما*	میزان فسفر پلاسما*	میزان فریتین پلاسما*	میزان آلومینیم پلاسما*	CBC*	ALP*	FBS*	HPLC روش کلیه اسیدهای آمینه به	کروماتوگرافی	تراکم استخوان***

\*\*\* آزمایشات تراکم استخوان (DEXA) برای کودکان کمتر از ۵ سال با نظر پزشک منتخب انجام شود.

\*\*\* تراکم استخوان برای بیماران بالای ۱۲ سال یک بار انجام شود در صورت طبیعی بودن ۵ سال بعد و پس از آن در صورت اشکال هر سال و در صورت عدم وجود مشکل هر ۲ سال یکبار انجام شود.

تاریخ آزمایش	کارنتین	داروهای ضد تشنج	فولیک اسید	۵ هیدروکسی تربیتوفان	آهن	کلسیم	BH4	لورودوپامی	ویتامین ها	ماهی (DHA روغن)	سلنیوم*	کارنتین*	کوکوتن*	سایر ویتامین ها

\* زیر ۲۰ سال براساس Z-Score

\*\*\* در سال اول تولد باید از شیرهای رژیمی و یا شیرهای معمولی حاوی DHA استفاده شود. پس از سال اول باید روغن ماهی به درمان این بیماران افزوده شود. در تجویز روغن ماهی باید به میزان DHA آن توجه شود و مقدار ۱۰ میلی گرم / کیلو گرم / روز از این ماده (DHA) استفاده شود. در مورد خانم های حامله مبتلا به PKU نیز باید از دسترسی به این ماده بخصوص در سه ماه آخر حاملگی جهت انتقال به جنین اطمینان حاصل نمود و میزان ۲۰۰ میلی گرم DHA در روز جهت آنان توصیه می شود.

توضیحات:

<p>نوع مشاوره .....</p> <p>محل و نام خانوادگی مشاور: مشاوره: تاریخ مشاوره:.....</p> <p>نتیجه:.....</p>
<p>نوع مشاوره .....</p> <p>محل و نام خانوادگی مشاور: مشاوره: تاریخ مشاوره:.....</p> <p>نتیجه:.....</p>
<p>نوع مشاوره .....</p> <p>محل و نام خانوادگی مشاور: مشاوره: تاریخ مشاوره:.....</p> <p>نتیجه:.....</p>
<p>نوع مشاوره .....</p> <p>محل و نام خانوادگی مشاور: مشاوره: تاریخ مشاوره:.....</p> <p>نتیجه:.....</p>
<p>نوع مشاوره .....</p> <p>محل و نام خانوادگی مشاور: مشاوره: تاریخ مشاوره:.....</p> <p>نتیجه:.....</p>
<p>نوع مشاوره .....</p> <p>محل و نام خانوادگی مشاور: مشاوره: تاریخ مشاوره:.....</p> <p>نتیجه:.....</p>

برنامه جامع ژنتیک اجتماعی ، فرم بررسی بالینی اولیه در بیمارستان منتخب:

کاربرد فرم: ثبت شرح حال و معاینه فیزیکی بیمار در اولین مراجعه به بیمارستان منتخب

✓ شرح فرم: این فرم برای هر بیمار PKU، در اولین ویزیت توسط متخصص بالینی تکمیل می شود که در پرونده وی در بیمارستان باقی می ماند. بعد از پر کردن نام دانشگاه و بیمارستان منتخب پوشش دهنده محل سکونت وی، تاریخ فراخوان که تاریخی است که بیمار به مرکز بهداشتی درمانی پوشش دهنده محل سکونت فراخوان شده و با برگه ارجاع به بیمارستان منتخب PKU ارجاع شده است، یادداشت می گردد. تاریخ مراجعه، اولین مراجعه وی به بیمارستان نزد متخصص است. کد و شماره پرونده اولین شماره ای است که توسط مددکار به بیمار تعلق می گیرد.

✓ قسمت دوم اطلاعات مربوط به بیمار است که به طور کامل پر می شود. تاریخ تولد به روز، ماه و سال ذکر شود.

✓ در مورد خویشاوندی والدین نسبت فامیلی دقیق ذکر شود. مثلاً نوه عمه، نوه دایی و ... آیتم ارجاع شده مربوط به ذکر ارجاع از مراکز بهداشتی به دنبال تشخیص غربالگری، و یا از انجمن های حمایتی و یا مراکز نگهداری بهزیستی و ... است که کامل با علت ارجاع باید تکمیل گردد.

✓ در قسمت مشخصات بیماری که بطور کامل باید تکمیل شود باید شکایت بیمار نظیر تشنج و یا بررسی بیماری PKU و یا تاخیر تکامل و ... ذکر گردد.

✓ سابقه غربالگری مربوط به انجام آزمایشات غربالگری است که با نتیجه و تاریخ انجام آزمایش ذکر گردد. ضروری است تاریخ دقیق یادداشت گردد تا بر اساس آن سن بیمار هنگام تشخیص بیماری مشخص گردد. آزمایش مجدد در غربالگری مربوط به مواردی است که نمونه غربالگری (کاغذ فیلتر) دوباره گرفته شده که می تواند به علت موارد اشکال در نمونه گیری و یا اختلال در نمونه باشد و یا این که به دلیل موارد پزشکی نظیر تعویض خون، نارسی کودک، بستری در بیمارستان و ... (شرایط به طور کامل در استانداردهای بالینی ویژه متخصصان ذکر شده است) مجدداً غربالگری انجام شده است که تاریخ و نتیجه آن ثبت گردد.

✓ جواب بررسی آزمایش تایید مربوط به جواب آزمایش HPLC است، که ذکر می شود.

✓ سابقه درمانی و داروهای مصرفی نیز تکمیل شده و تشخیص های مطرح برای بیمار در نظر شخص باید دقیق ذکر شود.

✓ اقدامات پاراکلینیک که در اولین ویزیت انجام می شود شامل آزمایشات رد PKU بدخیم است که بر اساس موارد ذکر شده در استانداردهای بالینی ویژه متخصصان انجام شده و نتایج تکمیل می گردد. مثلاً PKU کلاسیک، HPA گذرا، PKU غیر کلاسیک یا بدخیم، سایر بیماری های متابولیک و ...

✓ اقدامات پاراکلینیک که در ویزیت های بعدی برای موارد PKU غیر کلاسیک که DHPR نیستند سطح پرولاکتین هر سه ماه یک بار و سطح فنیل آلانین هر ماه اندازه گیری شود و برای موارد DHPR سطح پرولاکتین هر سه ماه یک بار و سطح فنیل آلانین هر ماه اندازه گیری شود.

- ✓ در مورد وضعیت اجتماعی بیمار بر اساس بیمه بودن یا نبودن بیمار و حمایت خانواده بیمار جهت مدیریت بیماری علامت گذاری شود.
- ✓ مراجعه بهنگام: منظور مراجعه بلافاصله پس از غربالگری به موقع تا یک ماهگی است. در ادامه صفحه (پشت صفحه) بررسی عمومی در اولین ویزیت ثبت می شود.
- ✓ دمای بدن پایدار و ناپایدار علامت زده شود. ممکن است والدین بیمار ذکر کنند که بیمار دائم تب گذرا (در موارد PKU بدخیم نیز دیده می شود) لذا این قسمت علامت گذاری شود.
- ✓ در قسمت بررسی سیستم عصبی وضعیت تکاملی با توجه به سن و جدول راهنمای ضمیمه در دستورالعمل بالینی ویژه متخصصین تکمیل گردد.

### برنامه جامع ژنتیک اجتماعی، فرم بررسی دوره‌ای در بیمارستان PKU و فرم بررسی دوره‌ای آزمایشات

#### و تجویز داروها در بیمارستان منتخب PKU

کاربرد فرم: ثبت معاینات دوره‌ای بیماران مراجعه کننده بیمارستان و ثبت نام شده در درمانگاه منتخب PKU

- ✓ شرح فرم: این فرم توسط متخصصین بیمارستان منتخب در هر ویزیت تکمیل و در پرونده بیمارستانی باقی می ماند در هر مراجعه بیمار تاریخ مراجعه ذکر می گردد و موارد ذکر شده نظیر سن بیمار در زمان مراجعه، وزن، و ... ذکر می گردد. سابقه تشنج مربوط به رخداد تشنج ما بین این دو ویزیت و ویزیت قبلی است و در قسمت علایم بلوغ، علایمی از بلوغ که در حال حاضر مشاهده می شود ذکر می گردد. غده تیروئید معاینه شده و با مشاهده علائمی نظیر گواتر، ندول و ... ذکر گردد. در صورت وجود آگزاما در قسمت مربوطه علامت زده می شود. نوع شیر مصرفی ذکر گردد نظیر کومیدا آ - ب یا ث و یا ماکزیمم - ماکزیماید و ... تکمیل شده و نتیجه آزمایش سطح فنیل آلانین در این تاریخ ذکر گردد. در پشت صفحه در قسمت تاریخ، زمان درخواست آزمایش ذکر می گردد. نتیجه آزمایش در جلوی تاریخ درخواست شده آزمایش مربوطه در قسمت مربوطه به همان آزمایش ثبت می گردد.
- ✓ لازم به ذکر است که در هر ویزیت، لزومی به انجام کلیه آزمایشات نیست و زمان درخواست آزمایشات طبق موارد ذکر شده در دستورالعمل بالینی است مگر این که بر حسب شرایط بیمار پزشک منتخب بر حسب ضرورت در دوره های کوتاه تری مبادرت به درخواست آزمایش نماید.
- ✓ در جدول دوم در قسمت تاریخ، تاریخ ویزیت ذکر گردد و در قسمت داروها هر دارو که در این تاریخ ویزیت برای بیمار تجویز شده است با قید دز تجویز شده ذکر می گردد. این جدول نیز توسط پزشک متخصص تکمیل شده و در پرونده بیمارستان وی باقی می ماند.

برنامه جامع ژنتیک اجتماعی، فرم ثبت نتیجه مشاوره‌های فوق تخصصی بیمار در بیمارستان منتخب

✓ شرح فرم: این فرم به درخواست پزشک متخصص به مشاوره‌های تخصصی و کاربرد تجارب و نتیجه مشاوره جهت کنترل بیماری و یا عوارض حاصل از بیماری تکمیل می‌گردد که نوع مشاوره درخواستی مثلاً مشاوره دندانپزشکی، متخصص اعصاب، روانپزشک و... تکمیل گردیده و علت درخواست مشاوره نیز توسط پزشک بیمارستان منتخب پر می‌شود. فرم توسط والدین به پزشک مشاوره گیرنده تحویل داده شده و وی نتیجه مشاوره را تکمیل نموده و مجدداً به پزشک مشاوره دهنده عودت و در پرونده بیمار بایگانی می‌گردد.

