مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/دوره نوزدهم /بهار ۱۳۹۳/۶۶-۵۸

فراوانی شایعترین جهش مدیترانه‌ای در بیماران فنیل‌کتونوری استان کرمانشاه

کیوان مرادی[۱]، رضا علی بخشی[۲]، کامران علی مددی[۳]

۱.کارشناس ارشد ژنتیک، گروه ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

۲. دکترایتخصصی ژنتیک پزشکی(PhD)، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران،تلفن: ۷۲۱۳۳۳۰-۰۸۳۱
ralibakhshi@kums.ac.ir

۳. کارشناس ژنتیک ُمعاونت پیشگیری،سازمان بهزیستی استان کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

چکیده

زمینه:فنیل‌کتونوری (PKU) یکی از علل مهم عقب‌ماندگی ذهنی در نوزادان محسوب می‌شود و تنها در صورت تشخیص و درمان به‌موقع، عواقب آن قابل پیشگیری است. جهش‌هایی که در ژن فنیل‌آلانین‌هیدروکسیلاز (*PAH*) رخ می‌دهند عامل تقریباً تمامی موارد PKU هستند. جهش IVS10-11G>A در ژن *PAH*، شایعترین جهش در ایران و کشورهای حوزه مدیترانه و جنوب اروپاست. هدف از مطالعه حاضر، تعیین فراوانی جهش IVS10-11G>Aدر بیماران PKUاستان کرمانشاه و مقایسه آن با فراوانی‌های مشاهده شده در مطالعات صورت گرفته در سایر بخش های ایران می‌باشد.

روش‌ها: طی یک دوره دو ساله (۱۳۹۰-۱۳۸۹) تعداد ۲۷ بیمار PKU از نواحی مختلف استان کرمانشاه شناسایی شدند. قطعات DNA شامل اگزون ۱۱ ژن *PAH* و نواحی انترونی اطراف آن توسط واکنش زنجیره ای پلیمراز تکثیر یافتند و سپس تعیین توالی شدند.

یافته‌ها:فراوانی جهش IVS10-11G>A در این مطالعه ۷/۴٪ بود. جهش مذکور در ۲ بیمار بصورت هموزیگوت رخ داده بود. این بیماران فنوتیپ فنیل‌کتونوری کلاسیک یا شدید داشته و والدین آنها خویشاوندان درجه چهارم بودند.

نتیجه‌گیری:نتیجه بدست آمده از این مطالعه از نتایج حاصل از مطالعه پیشین ما حمایت می‌کند. با تلفیق نتایج این دو مطالعه، بنظر می‌رسد طیف جهشیژن *PAH* در بیماران PKUاستان کرمانشاه نسبت به طیف جهشیسایر بخش‌هایایران تفاوت چشمگیری داشته باشد. پیشنهاد می شود با انجام مطالعات جامع در تمامی مناطق ایران، جهش‌های خاص هر کدام را شناسایی و از آنها در پیشبرد اهداف آتی، از جمله غربالگری افراد ناقل PKU، استفاده کرد.

کلید واژه‌ها:کرمانشاه، فنیل‌کتونوری، جهش مدیترانه‌ای.

وصول مقاله :۹۲/۴/۱۱ اصلاحیه نهایی:۹۲/۹/۱۶ پذیرش:۹۲/۹/۲۰

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.1.58]

مقدمه

فنیل‌کتونوری (PKU) فراوانترین شکل هایپرفنیل‌آلانینمی (HPA) استو بصورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد (۱). این بیماری در سال ۱۹۳۴ توسط فولینگ کشف وبه عنوان یک اختلال متابولیک ارثی معرفی گردید.فنیل-کتونوری که شایعترین خطای مادرزادی بیماری‌های مرتبط با متابولیسم اسیدآمینه بوده و میانگین شیوع آن ۱ در ۱۰۰۰۰ می‌باشد، در اثر کمبود آنزیم فنیل‌آلانین‌هیدروکسیلاز (PheOH) ایجاد می‌شود و در صورت عدم تشخیص و درمان بموقع، در نتیجه اثرات سمی افزایش فنیل‌آلانین در مغز، عقب‌ماندگی ذهنی و مشکلات روان‌شناختی را در پی دارد. این آنزیم واکنش تبدیل فنیل‌آلانین به تیروزین را در حضور کوفاکتور خود،تتراهیدروبیوپترین (BH_4)، به عهده دارد (۲).

فراوانی PKU در قفقازی‌ها بین ۱ در ۱۰۰۰۰ و ۱ در ۱۵۰۰۰ تخمین زده شده و در میان جمعیت‌ها و نژادهای دیگر متغیر است. بیشترین میزان بروز این بیماری در کشور ترکیه و کمترین میزان آن در فنلاند و تایلند دیده می‌شود (۲). علی‌رغم انجام مطالعاتی که در سال‌های اخیر بر روی خانواده‌های PKU در ایران صورت گرفته است، بدلیل عدم یک سیستم غربالگری گسترده در سطح کشور میزان دقیق بروز این بیماری نامشخص است.بااین حال، نتایج بدست آمده ازمطالعه اخیر حبیب و همکاران این میزان را ۱/۶ در ۱۰۰۰۰برآورد کرده است (۳).براساس میزان فنیل-آلانین خون (phe concentration)، بیماران PKU را در سه گروه طبقه‌بندی می‌کنند: فنیل‌کتونوری کلاسیک یا cPKU (phe con.>۱۲۰۰µmol/l)، فنیل-کتونوریمتوسط یا mPKU (۶۰۰µmol/l< phe con.<۱۲۰۰µmol/l) وهایپرفنیل‌آلانینمی خفیف یا mHPA (phe con.< ۶۰۰µmol/l) (۴و۲).

در سال ۱۹۸۵ لوکوس *PAH* انسانی بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۲ و ناحیه باندی 23.21 تعیین نقشه گردید (12q23.21). این ژن از ۱۳ اگزون و ۱۲ انترون تشکیل شده است. مشاهده گردید که جهش‌های ایجاد شده در ژن *PAH*، در بیش از ۹۸٪ موارد، عامل وقوع PKU هستند. در ۱ تا ۲٪ موارد باقیمانده، جهش در ژن‌های درگیر در متابولیسم تتراهیدروبیوپترین نقش دارند (۴). تاکنون بیش از ۶۰۰ جهش مختلف در ژن *PAH* شناسایی و در پایگاه اطلاعاتی *PAH*db ثبت شده اند (۵). این جهش‌ها، همانند جهش‌های رخداده در بسیاری دیگر از ژن‌های انسانی، دو الگوی زیر را دنبال می‌کنند: ۱- تنها تعداد کمی از آلل‌ها بخش غالب جهش‌های عامل بیماری یافت شده در یک جمعیت خاص را به خود اختصاص می‌دهند (در مورد *PAH*، این تعداد ۵ مورد است) و بقیه موارد نادر هستند. ۲- توزیع آلل‌ها براساس جمعیت یا ناحیه جغرافیایی، معمولاً غیرتصادفی است به گونه‌ای که پیشینه یک آلل خاص اغلب با پیشینه جمعیتی که در آن یافت شده است منطبق است (۶). براساس مطالعات صورت گرفته در ایران و کشورهای حوزه مدیترانه و جنوب اروپا، جهش IVS10-11G>A (c.1066-11G>A) بیشترین فراوانی را در این جمعیت ها داشته است (۷). فراوانی این جهش تا آنجایی است که بعد از جهش R408W شایع ترین جهش گزارش شده در پایگاه اطلاعاتی ژن PAHدر سراسر جهان است (۵).

نشان داده شده است که شناسایی جهش‌های شایع در یک جمعیت خاص، می‌تواند به میزان زیادی به برنامه‌های تشخیص پیش از تولد در خانواده‌های در معرض خطر تولد فرزند مبتلا به PKU در آن جمعیت کمک کننده باشد. همچنین، با شناسایی این جهش‌های شایع می‌توان تا حدودی به قرابت یا عدم قرابت پیشینه‌ای جمعیت‌های مختلف با یکدیگر پی برد (۸). هدف ما از مطالعه حاضر، تعیین فراوانی جهش IVS10-11G>A، بعنوان شایعترین جهش در ایران و حوزه مدیترانه، در بیماران PKUاستان کرمانشاه و مقایسه آن با فراوانی‌های مشاهده شده در مطالعات صورت گرفته در سایر بخش‌هایایران می‌باشد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.1.58]

روش بررسی

بیماران: این مطالعه، یک مطالعه مقطعی (Cross-Sectional) می‌باشد. طی یک دوره دو ساله (۱۳۹۰-۱۳۸۹) تعداد ۲۷ بیمار PKU از نواحی مختلف استان کرمانشاه شناسایی شدند. شناسایی این بیماران بر اساس پرونده‌های موجود در بیمارستان امام رضا (ع) شهرستان کرمانشاه، کلینیک منتخب شناسایی و حمایت از بیماران PKU در استان کرمانشاه از سوی وزارت بهداشت- درمان و آموزش پزشکی، و با همکاری سازمان بهزیستی این استان صورت گرفت. سپس از بیماران و خانواده‌های آنان جهت حضور در آزمایشگاه تشخیص مولکولی بیماری‌های ژنتیک واقع در محل آزمایشگاه رفرانس کرمانشاه و شرکت در این مطالعه دعوت بعمل آمد. پس از توجیه شرکت کنندگان، فرم‌های رضایت‌نامه و پرسشنامه از سوی بیماران و یا خانواده‌های آنان (در مواردی که بیمار کودک و یا دارای عقب ماندگی ذهنی بود) تکمیل گردید.

حذف موارد دارای نقص در BH_4

در این مرحله، با مشورت با پزشک متخصص بیماران و مسئولین بخش بیوشیمی انستیتو پاستور تهران، از والدین بیماران خواسته شد تا به مدت سه روز رژیم درمانی بیمار را متوقف نموده و در این مدت بیمار تحت رژیم غذایی طبیعی قرار گیرد. در روز سوم، ۲۰ میلی‌لیتر از نمونه ادرار بیماران جهت تعیین میزان پترین‌های ادرار (بیوپترین و نئوپترین) به بخش بیوشیمی انستیتو پاستور تهران انتقال داده شد. مرحله اخیر به‌منظور شناسایی بیماران دارای نقص BH_4 انجام گردید. لازم به ذکر است که تعیین پترین‌های ادرار به روش HPLC انجام گرفت. از ۲۹ بیمار اولیه، در دو مورد از آنها نقص در کوفاکتور BH4 تشخیص داده شد و از این مطالعه کنار گذاشته شدند.

خونگیری

با بررسی میزان پترین‌های ادرار، از بین تمام بیماران داوطلب شرکت در این مطالعه، ۲۷ بیمار بعنوان بیمارفنیل‌کتونوری دارای جهش در ژن *PAH* تشخیص داده شدند. سپس ۵ تا ۱۰ میلی‌لیتر از خون محیطی بیمار گرفته شد. به منظور جلوگیری از انعقاد خون، از فالکون‌های ۱۵ میلی‌لیتری حاوی ۳۰۰ میکرولیتر EDTA ۰/۵ مولار، به عنوان ماده ضد انعقاد، استفاده شد.

استخراج DNA: جهت استخراج **DNA** از کیت **QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, USA)** و براساس دستورالعمل شرکت سازنده استفاده شد. جهت بررسی چگالی نوری (**OD**) نمونه های استخراج شده، از یک دستگاه نانودراپ **nanodrop spectrophotometer (ND)-1000** استفاده شد. این دستگاه نمونه را در طول موج‌های ۲۶۰ و λ ۲۸۰ قرائت نموده و مقدار نمونه را بر حسب **ng/µL** محاسبه می کند. براساس پروتوکل شرکت سازنده، نسبت $\frac{260}{280}$ برای نمونه‌های دارای کیفیت مناسب **DNA** جهت استفاده در واکنش **PCR**، بین ۲/۲ – ۱/۸ می‌باشد. برای نمونه های **DNA** مربوط به بیمارانی که خارج از این محدوده قرار داشتند استخراج مجدد انجام می گرفت و تا زمان رسیدن به نمونه های دارای کیفیت بالا این کار تکرار می شد.

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR): واکنش PCR در دستگاه ترموسایکلر (Applied Biosystems USA) GeneAmp PCR System 9700 انجام گرفت. پرایمراهای رفت و برگشت مورد استفاده در این واکنش به صورت زیر بودند (۹):

پرایمر رفت:-5'TGAGAGAAGGGCACAAATG-3' و پرایمر برگشت:-5'GCCAACCACCCACAGATGAG-3'.

محصول نهایی بدست آمده، ۳۰۱bp بود. به منظور تنظیم شرایط این واکنش جهت تکثیر اگزون ۱۱ و نواحی انترونی اطراف آن، PCRهای اولیه در تعداد سیکل‌های مختلف(۲۹، ۳۰، ۳۱ و ۳۲ سیکل) و محدوده دمایی ۵۳ تا ۵۹ درجه سانتیگرادجهت اتصال پرایمرها و مدت زمان لازم

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.1.58]

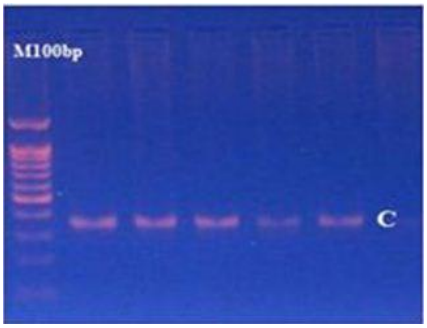
برای هر کدام از مراحل واسرشتگی، چسبیدن پرایمرها و طویل شدن قطعه مورد نظر بررسی شد. حجم نهایی مخلوط واکنش PCR، 60 µl بود. همچنین به‌منظور اطمینان از عدم حضور آلودگی در مواد مورد استفاده در واکنش فوق، به‌همراه تکثیر نمونه‌های بیماران یک نمونه کنترل منفی نیز در دستگاه ترموسایکلر قرار داده شد.نتایج حاصل از تنظیم شرایط واکنش زنجیره‌ای پلیمراز جهت تکثیر اگزون ۱۱ و نواحی انترونی اطراف آن، بصورت زیر می‌باشند: دمای واسرشتگی اولیه ۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۵ دقیقه – تعداد سیکل‌های واکنش، ۳۰ سیکل که هر سیکل شامل: دمای واسرشتگی ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه، دمای چسبیدن پرایمرها ۵۸ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه و دمای طویل‌سازی ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۴۵ ثانیه – دمای طویل‌سازی نهایی ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۷ دقیقه.

الکتروفورز محصولات PCR: جهت اطمینان از تکثیر قطعه مورد نظر و کیفیت آن و عدم تکثیر محصولات غیراختصاصی، ۷µL از محصولات واکنش PCR-I (نمونه‌های بیماران و نمونه کنترل منفی) و مارکر 100bp بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ run گردید. تصویر نمونه‌ای از الکتروفورز ژل آگارز در تعدادی از بیماران در شکل ۱ ارائه شده است.

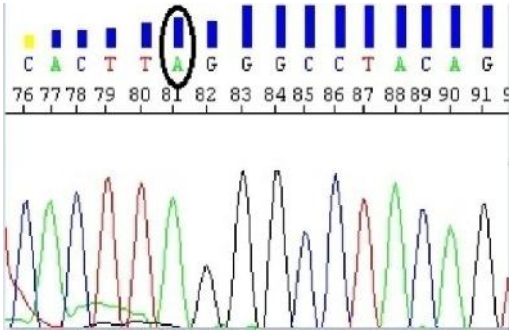
تعیین توالی اتومات: به منظور تعیین توالی نمونه‌های DNA، از دستگاه سکونسر مدل ABI 3130 ساخت شرکت Applied Biosystems استفاده شد. همچنین از نرم‌افزارهای Sequencing Analysis v:5.2 و Gene Runner جهت خوانش توالی‌ها و مقایسه نتایج دستگاه سکونسر با پلات اصلی اگزون ۱۱ ژن *PAH* و نواحی انترونی آن استفاده شد.

یافته ها

نتایج تعیین توالی: با بررسی توالی نوکلئوتیدی اگزون ۱۱ ژن *PAH* و نواحی انترونی اطراف آن در ۲۷ بیمار PKU، جهش IVS10-11G>A درمجموع در ۴ آلل (در دو بیمار هوموزیگوت) از ۵۴ آلل مورد بررسی شناسایی شد.مشخصات بیماران واجد این جهش و کروماتوگرام جهش IVS10-11G>A، توالی رفت، بترتیب در جدول ۱ و شکل ۲نشان داده شده‌اند. همچنین، علی‌رغم اینکه در پایگاه اطلاعاتی PAHdb بیش از ۶۰ جهش مختلف در اگزون ۱۱ و نواحی انترونی اطراف آن ثبت شده‌اند، به استثنای جهش فوق، جهش دیگری در این نواحی در مطالعه حاضر یافت نشد.



شکل ۱: الکتروفورز ژل آگارز تعدادی از بیماران.



شکل ۲: کروماتوگرام توالی رفت جهش IVS10-11G>A

M: مارکر ۱۰۰bp، C: نمونه کنترل منفی.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.1.58]

جدول ۱: مشخصات بیماران واجد جهش IVS10-11G>A در این مطالعه

بیمار	جنس	محل تولد	خویشاوندی والدین	سن فعلی (سال)	سن شروع رژیم درمانی	میزان phe قبل از درمان (µm/l)	فنوتیپ	جهش شناسایی شده	
								آلل پدری	آلل مادری
۱	مؤنث	استان کرمانشاه	درجه چهارم	۱۱	ا سالگی	۱۵۴۸	cPKU	IVS10-11G>A	IVS10-11G>A
۲	مذکر	استان کرمانشاه	درجه چهارم	۱۱	۱۳ ماهگی	۲۲۴۶	cPKU	IVS10-11G>A	IVS10-11G>A

بحث

PKU یک بیماری بسیار هتروژن است. در بسیاری از جمعیت‌های مطالعه شده بیش از ۲۰ جهش مرتبط با این بیماری شناسایی شده است که فراوانی و پراکنش این جهش‌هادر هر جمعیتی مشخص و متمایز از جمعیت دیگر است. در جمعیت‌هایی که تاکنون مطالعه شده‌اند (در ایران و سایر نقاط جهان)، تنها تعداد کمی از جهش‌ها بخش غالب جهش‌های عامل بیماری را در جمعیت به خود اختصاص داده‌اندو بقیه جهش‌ها، فراوانی پایینی داشته‌اند. از میان این جهش‌های غالب نیز معمولاً یک جهش خاص بالاترین شیوع را داشته است. جهش IVS10-11G>A (c.1066-11G>A) که جهشی اسپلایسی در انتهای انترون ۱۰ ژن *PAH* است، یکی از این جهش‌های شایع است که در جمعیت‌های خاصی با فراوانی بالا مشاهده شده است. مثال‌های دیگر در مورد اینگونه جهش‌ها شامل:جهش R408W در جمعیت‌های ایرلند، آلمان، هلند، روسیه و استونی،جهش G272X در جمعیت نروژ، جهش IVS12+1 در جمعیت دانمارک و فرانسه، جهش R261Q در جمعیت سوئیس، R243Q در جمعیت چین، Y204C در جمعیت کره و R413P در جمعیت ژاپن می‌باشند (۵). در ادامه در مورد جهش IVS10-11G>A بیشتر بحث می‌شود.

علی‌رغم مطالعاتی که در برخی بخش هایخاص ایران صورت گرفته است، مطالعه زارع کاریزی و همکاران در سال ۲۰۱۱ (۷) جامع‌ترین مطالعه‌ای است که تاکنون به بررسی جهش‌های ژن *PAH* در نواحی مختلف ایران پرداخته است. براساس این مطالعه، جهش IVS10-11G>A (c.1066-11G>A) در ایران بالاترین فراوانی را داشته است. این جهش، شایعترین جهش عامل PKU در کشورهای حوزه مدیترانه است و با فراوانی‌های نسبتاً بالایی در جمعیت‌هایی مانند ایران، ترکیه (۱۰)، یونان، سیسیل و جنوب ایتالیا، اسپانیا، پرتغال (۱۱)، مصر (۱۲) و عربستان سعودی (۹) گزارش شده است (جدول ۲). به همین دلیل از این جهش با عنوان "جهش مدیترانه‌ای" نیز یاد می شود. با توجه به فراوانی بسیار بالای جهش IVS10-11G>A در جمعیت‌های نامبرده، این فرضیه مطرح می‌شود که منشأ این جهش از شرق حوزه مدیترانه بوده و از طریق مهاجرت‌های جمعیتی و رانش ژنتیکی به دیگر نقاط گسترش یافته است (۱۳).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.1.58]

جدول ۲: مقایسه فراوانی جهش IVS10-11G>A در کرمانشاه و نقاط مختلف جهان

جمعیت مطالعه شده	تعداد کل آلل های مورد بررسی	فراوانی IVS10-11 (٪)	IVS10-11 بعنوان شایعترین جهش در این جمعیت؟
مطالعه حاضر	٥٤	٧/٤	نامشخص
ترکیه	٧٥	٢٥/٣	بله
ایتالیا (سیسیل)	١٠٢	١٦/٦٧	بله
شمال غرب اسپانیا	٧٨	١١/٥	بله
پرتغال	٢٢٢	١٠/٨	بله
آلمان	٤٣٨	٦	خیر
مراکش	٥٠	٨/٣	خیر
مصر	٢٦	٣٠/٨	بله
عربستان	٤٠	١٧/٥	بله
شمال چین	٣٧٠	<١	خیر
کره جنوبی	١٥٨	٠	خیر
ژاپن	-	٠	خیر

سایر مطالعاتی کهتاکنون بر روی جهش‌های ژن *PAH*در ایران صورت گرفته‌اند (جدول ۳) عبارتند از: مطالعه حسینی مزینانی در تهران (۸)، مطالعه بنیادی و همکاران در آذربایجان شرقی (۲۰۱۰) (۱۳)، مطالعه حمزه لوئی و همکاران در خراسان رضوی (۲۰۱۲) (۱۴)، مطالعه عجمی در خوزستان (۲۰۱۰) (۱۵) و مطالعه ولیان و همکاران در اصفهان (۲۰۰۳) (۱۶). همچنان که در جدول ۳ مشاهده می‌شود جهش IVS10-11G>A بالاترین فراوانی را در مطالعات صورت گرفته در بخش های مختلف ایران، به استثنای اصفهان و کرمانشاه، داشته است. علاوه بر نتایج ارائه شده در این جدول،در مطالعه پیشین کاریزی و همکاران (۷) به شیوع بالای این جهش در بخش‌های شمالی ایران (شامل استان‌های خراسان، سمنان، تهران، مرکزی، همدان و آذربایجان) اشاره شده است. علی رغم اینکه فراوانی‌های بالای بدست آمده در بیماران PKUآذربایجان، خراسان رضوی و تهران (بخش‌های شمالی ایران) از فرضیه منشأ این جهش از شرق حوزه مدیترانه حمایت می‌کنند به نظر می‌رسد که فراوانی بالای جهش نامبرده در استان خوزستان (واقع در حوزه جنوبی کشور) در راستای این فرضیه نمی‌باشد.همچنین نتیجه‌گیری در مورد دلیل یا دلایل فراوانی پایین جهش IVS10-11G>A در استان‌های کرمانشاه (بخش غربی ایران) و اصفهان (بخش مرکزی ایران) مشکل است. در مطالعه پیشین ما که بر روی بررسی جهش‌های اگزون‌های ۶ و ۷ ژن *PAH* در بیماران فنیل‌کتونوری استان کرمانشاه انجام گرفت (۱۷)، تفاوت معنی‌داری در نوع و فراوانی جهش‌های یافت شده در این بیماران در مقایسه با سایر مطالعات صورت گرفته در ایران مشاهده گردید. فراوانی پایین جهش IVS10-11G>A در این مطالعه نیز از نتایج مطالعه پیشین ما حمایت می‌کند.با توجه به نتایج بدست آمده از این دو مطالعه، بنظر می‌رسد که طیف جهش‌های عامل PKU در بیماران فنیل-کتونوری استان کرمانشاه نسبت به سایر ایران تفاوت زیادی داشته باشد. مطالعات آینده بر روی سایر اگزون‌های ژن *PAH*می‌توانند در تأیید یا رد این فرضیه به ما کمک کند. همچنین با توجه به فراوانی پایین جهش فوق در این مطالعه، امکان استفاده از

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.1.58]

آن جهت غربالگری افرادناقل PKU منوط به نتایج حاصل از مطالعات آتی است.

جدول ۳: مقایسه فراوانی جهش IVS10-11G>A در استان کرمانشاه و سایر جمعیت های ایرانی

جمعیت مطالعه شده	محققان	تعداد کل آلل های مورد بررسی	تعداد آلل های IVS10-11G>A	فراوانی IVS10-11G>A (٪)	IVS10-11G>A بعنوان شایعترین جهش در این جمعیت؟
مطالعه حاضر (کرمانشاه)	مرادی و همکاران	۵۴	۴	۷/۴	نامشخص
مناطق مختلف ایران	کاریزی و همکاران (۲۰۱۱)	۲۴۸	۶۱	۲۴/۶	بله
تهران	سید مهدی حسینی مزینانی	–	–	٪۳۲	بله
آذربایجان شرقی	بنیادی و همکاران (۲۰۱۰)	۸۸	۱۷	۱۹/۳	بله
خراسان رضوی	حمزه لوئی و همکاران (۲۰۱۲)	۶۲	۱۲	٪۱۹	بله
خوزستان	عجمی و همکاران (۲۰۱۰)	۸۰	۸	۱۰	بله
اصفهان	ولیان و همکاران (۲۰۰۳)	۵۲	۳	۵/۷۷	خیر
جمعیت مطالعه شده	محققان	تعداد کل آلل های مورد بررسی	تعداد آلل های IVS10-11G>A	فراوانی IVS10-11G>A (٪)	IVS10-11G>A بعنوان شایعترین جهش در این جمعیت؟
مطالعه حاضر (کرمانشاه)	مرادی و همکاران	۵۴	۴	۷/۴	نامشخص
مناطق مختلف ایران	کاریزی و همکاران (۲۰۱۱)	۲۴۸	۶۱	۲۴/۶	بله
تهران	سید مهدی حسینی مزینانی	–	–	٪۳۲	بله
آذربایجان شرقی	بنیادی و همکاران (۲۰۱۰)	۸۸	۱۷	۱۹/۳	بله
خراسان رضوی	حمزه لوئی و همکاران (۲۰۱۲)	۶۲	۱۲	٪۱۹	بله
خوزستان	عجمی و همکاران (۲۰۱۰)	۸۰	۸	۱۰	بله
اصفهان	ولیان و همکاران (۲۰۰۳)	۵۲	۳	۵/۷۷	خیر

یکی از مباحث اصلی در مورد PKU بررسی ارتباط بین ژنوتیپ بیماران با فنوتیپ آنهاست. براساس نوع جهش‌های ژن *PAH* ونقص آنزیمی حاصل از آن جهش‌ها، فنوتیپ بیماران PKU را در سه گروه طبقه‌بندی می‌کنند: PKU شدید، PKU متوسط و HPA خفیف. بررسی ارتباط ژنوتیپ - فنوتیپ می‌تواند در ارائه مشاوره ژنتیکی به خانواده‌های بیماران و مدیریت درمانی بیماران کمک کننده باشد. جهش IVS10-11G>A جهشی است که در صورت هوموزیگوت بودن عامل ایجاد فنوتیپ فنیل-کتونوری کلاسیک می‌باشد (۱۸). بنابراین، فنوتیپ cPKU در بیماران دارای این جهش در این مطالعه از نتایج مطالعات پیشین حمایت می‌کند.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج این مطالعه و مطالعه پیشین ما، بنظر می‌رسد طیف جهشیژن *PAH* در بخش های مختلف ایران تفاوت-های چشمگیری نسبت به هم داشته باشند. بر این اساس، احتمال اینکه بتوان تعدادی جهش خاص را بعنوان جهش-های مرجع در بررسی افراد ناقل PKU در سراسر کشور معرفی کرد بسیار پایین است. پیشنهاد می‌شود که با انجام مطالعات جامع در مناطق مختلف ایران، جهش‌های خاص هر منطقه را شناسایی و از آنها در پیشبرد اهداف آتی استفاده کرد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.1.58]

تشکر و قدردانی

نگارندگان از تمامی بیماران و والدین آنان و پرسنل محترم آزمایشگاه رفرانس شهرستان کرمانشاه که دست اندرکاران این پژوهش را یاری نموده اند،کمال تشکر وقدردانی را دارند. این پژوهش از سوی معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه موردحمایت مالی قرار گرفت.

References

1.Mallolas J, Vilaseca MA, Campistol J, Lambruschini N, Cambra FJ, Estivill X, et al. Mutational spectrum of phenylalanine hydroxylase deficiency in the population resident in Catalonia: genotype-phenotype correlation. Hum Genet 1999;105:468-73.

2.Williams RA, Mamotte CDS, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. ClinBiochem Rev 2008;29:31-41.

3.Habib A, Fallahzadeh MH, Kazeroni HR, Ganjkarimi AH. Incidence of Phenylketonuria in Southern Iran. Iran J MedSci 2010;35:137-9.

4.Ogier BH, Abadie V, Feillet F, Parscau L. Management of Phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. J Nutr 2007;1:561-3.

5. Scriver CR, Prevost L, Hurtubise M, Konecki D, Dobrowolski SF(curators). PAHdb Phenylalanine Hydroxylase Locus Knowledgebase, URL:http://www.pahdb.mcgill.ca, update, 2009.08.31

6.Kozak L, Hrabincova E, Kintr J, Horky O, Zapletalova P, Blahakova I, et al. Identification and characterization of large deletions in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene by MLPA: Evidence for both homologous and non-homologous mechanisms of rearrangement. MolGenetMetab 2006;89:300-9.

7.Zare-Karizi S, Hosseini-Mazinani SM, Khazaei-Koohpar Z, Seifati SM, Shahsavan-Behboodi B, Akbari MT, et al. Mutation spectrum of phenylketonuria in Iranian population. MolGenetMetab. 2011;102:29-32.

8.Zare-Karizi S, Hosseini-Mazinani SM, Koochmeshgi J, Seifati SM, Zeinali S, Javadi G, et al. The molecular analysis of common mutations of PAHgene in Iranian population (Persian). Genet Novin 2011;4:54-57.

9.Tayeb MT. A preliminary study of phenylketonuria disease in Saudi patients. UQU Med J 2010;1:1-11.

10.Ozguc M, Ozalp I, Coskun T, Yilmaz E, Erdem H, Ayter S. Mutation analysis in Turkish phenylketonuria patients. J Med Genet 1993;30:129–130.

11.Zschocke J. Phenylketonuria mutations in Europe. Hum Mutat 2003;21:345–56.

12.Effat L, Kuzmin A, Kasem N, Meguid NA, Kotb S, Eisensmith RC. Haplotypes and mutations of the PAHlocus in Egyptian families with PKU.EurJHumGenet 1999;7:259-62.

13.BonyadiM, OmraniO, MoghanjoghiSM, Shiva S.Mutations of the phenylalanine hydroxylase gene in Iranian Azeri Turkish patients with phenylketonuria. Genet Test Mol Biomarkers 2010;14:233-5.

14.HamzehloeiT, Hosseini SA, Vakili R, Mojarad M. Mutation spectrum of the PAH gene in the PKU patients from KhorasanRazavi province of Iran. Gene 2012;506:230-2.

15.Agami N, KazeminezhadSR, Foroughmand AM, HasanpourM, Aminzadeh M. A preliminary mutation analysis of phenylketonuria in southwest Iran. GMR J 2013;12:4958-4966.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.1.58]

16.Vallian S, Barahimi E, Moeini H. Phenylketonuria in Iranian population: a study in institutions for mentally retarded in Isfahan. Mutat Res 2003;526:45–52.
17.Moradi K, Alibakhshi R, Ghadiri K, Khatami SR, Galehdari H. Molecular analysis of exons 6 and 7 of phenylalanine hydroxylase gene mutations in Phenylketonuria patients in Western Iran. Indian J Hum Genet 2012;18:284-287.
18. Daniele A, Scala I, Cardillo G, Pennino C, Ungaro C, Sibilio M, et al. Functional and structural characterization of novel mutations and genotype–phenotype correlation in 51 phenylalanine hydroxylase deficient families from Southern Italy. FEBS J 2009;276:2048–59.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.1.58]