

## Comparison of IQ scores between children with phenylketonuria and healthy children referring to Besat Hospital in Sanandaj between 2017 and 2018

Asadollah Fatholahpuor<sup>1</sup>, Sima Alimoradi<sup>2</sup>, Fayegh Yousefi<sup>3,4</sup>, Hajar Kashefi<sup>5</sup>

1. Assistant Professor of Pediatric Endocrinology & Metabolism, Department of Pediatrics, School of Medicine. Cancer and Immunology Research Center Besat Hospital Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

2. GP. Medical Faculty, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0003-4089-7951

3. Associate Professor of Child Psychology, Department of Psychiatry, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

4. Social Determinants of Health Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran (Correspond Author). Email.fykmsu@gmail.com. ORCID ID: 0000-0001-5503-3326

5. Research Center for Environmental Determinants of Health (RCEDH), Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Phenylketonuria is a type of autosomal recessive congenital and genetically induced fungal disease that has not been converted to tyrosine by the lack or lack of the phenylalanine hydroxylase enzyme and has been shown to increase phenylalanine levels in the blood, especially in the brain. The aim of this study was to compare the IQ scores of children with phenylketonuria and healthy children referring to Besat hospital clinic in Sanandaj in 2017-2018.

**Methods:** This historic cohort study was performed on all of the patients at the time of birth, referred to PKU and pediatric clinics, as well as healthy children (for phenylketonuria) referred to other clinics of the children's hospital. The control group was done. Goodinow's intelligence test was used to measure cognitive, mental and children's intelligence. Finally, the results of the two groups were analyzed by the statistical consult.

**Results:** The results showed that 46 (69.7%) were male and 20 (30.3%) were female. The mean age of the subjects was  $6.34 \pm 2.52$  of years. Result from the current study showed that there was not significant differences between IQ mean in two groups of study ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** According to the results of this study, the timely identification and treatment of patients with phenylketonuria has been able to prevent the complications of this disease to a large extent, and keep the children's IQs intact, thereby providing timely and accurate identification and treatment of this disease is necessary among children.

**Key words:** PKU, IQ, Children

**Received:** April 22, 2019

**Accept:** July 6, 2019

**How to cite the article:** Asadollah Fatholahpuor, Sima Alimoradi, Fayegh Yousefi, Hajar Kashefi. Comparison of IQ scores between children with phenylketonuria and healthy children referring to Besat Hospital in Sanandaj between 2017 and 2018. SJKU 2019; 24 (5): 12-21

## مقایسه نمرات بهره هوشی کودکان مبتلابه فنیل کتو نوری با کودکان سالم مراجعه کننده به

### درمانگاه بیمارستان بعثت سنندج در سال ۱۳۹۷

اسدالله فتح الله پور<sup>۱</sup>، سیما علیمرادی<sup>۲</sup>، فایق یوسفی<sup>۳</sup>، هاجر کاشفی<sup>۵</sup>

۱. استادیار، غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سرطان و ایمونولوژی بیمارستان بعثت و دانشگاه علوم پزشکی کردستان،

سنندج، ایران

۲. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. شناسه اراکید: ۷۹۵۱-۴۰۸۹-۰۰۰۳-۰۰۰۰-۰۰۰۰

۳. دانشیار روانشناسی کودک، گروه روان پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۴. مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، تلفن: ۰۸۷۳۳۶۶۴۶۷۳@Fykmsu@gmail.com

ایران (مؤلف مسئول). شناسه اراکید: ۳۳۲۶-۵۵۰۳-۰۰۰۱-۰۰۰۰-۰۰۰۰

۵. مرکز تحقیقات عوامل محیطی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** فنیل کتونوریا نوعی بیماری سوخت و سازی مادرزادی و ژنتیکی از نوع اتوزومال مغلوب است که به علت کمبود یا فقدان آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز، اسید آمینه فنیل آلانین به تیروزین تبدیل نشده و باعث افزایش فنیل آلانین در خون به ویژه در مغز می شود. هدف مطالعه؛ مقایسه نمرات بهره هوشی کودکان مبتلابه فنیل کتو نوری با کودکان سالم مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان بعثت سنندج در سال ۱۳۹۷ بود.

**روش بررسی:** این مطالعه به روش کوهورت-تاریخی بر روی کلیه بیماران تحت معالجه از ابتدای تولد (گروه مورد)، مراجعه کننده به درمانگاه های PKU و غدد اطفال و همچنین از میان کودکان سالم (از نظر ابتلا به فنیل کتونوری) مراجعه کننده به سایر درمانگاه های کودکان بیمارستان بعثت (گروه شاهد) انجام شد. برای سنجش توانایی های شناختی، ذهنی و هوش کودکان از تست هوشی گودیناف استفاده شد. نهایتاً داده های مربوط به نتایج دو گروه، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

**یافته ها:** نتایج نشان داد که در بین نمونه های مورد مطالعه تعداد ۴۶ نفر (۶۹/۷٪) پسر و تعداد ۲۰ نفر (۳۰/۳۹٪) دختر بودند و میانگین سن افراد برابر با  $6/34 \pm 2/52$  سال بود. همچنین نتایج این مطالعه نشان داده است که بین میانگین ضریب هوشی افراد در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنادار آماری وجود ندارد ( $p > 0/05$ ).

**نتیجه گیری:** مهم ترین نشانه های بالینی این بیماری، کم توانی ذهنی، میکروسفالی، اختلال های رفتاری، تشنج، سفتی اندام ها، بی قراری، نا آرامی، بیش فعالی، آگزما و پوست و موی روشن است. در صورتی که بیماری پیش از سومین هفته زندگی تشخیص داده شده و نوزاد پیش از یک ماهگی مورد تغذیه درمانی و مراقبت های لازم قرار گیرد، نشانه های ناشی از بیماری کاهش می یابد.

**کلمات کلیدی:** فنیل کتونوریا، بهره هوشی، کودکان

وصول مقاله: ۹۸/۲/۲ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۳/۱۸ پذیرش: ۹۸/۴/۱۵

## مقدمه

فینیل کتونوری (PKU: OMIN 261600) (۱)، شایع‌ترین اختلال ژنتیکی موجود در متابولیسم اسید آمینه‌هاست، که توارث اتوزمال مغلوب دارد. در اثر این نقض آنزیمی، فینیل آلانین در مایعات بدن فرد بیمار تجمع پیدا کرده و سبب رسوب آن در مناطق مختلفی همچون بافت مغز می‌شود. کودک مبتلا در ابتدای تولد طبیعی است، عقب‌ماندگی ذهنی به تدریج پیشرفت می‌کند و طی چند ماه آشکار می‌شود (۲). در صورت عدم درمان (محدود نمودن فینیل آلانین رژیم غذایی تحت نظر متخصص تغذیه و حفظ سطح مناسب فینیل آلانین خون با هدف ممانعت یا کاهش صدمه مغزی)، کودک دچار عوارض جبران‌ناپذیری همچون صدمات مغزی می‌شود. به ازای همراه ۴، نمره از بهره هوشی او کاسته شده و تا پایان سال اول، ۵۰، نمره از بهره هوشی را از دست می‌دهد. عقب‌ماندگی ذهنی در این بیماری شدید است و کودک مبتلا، پرفعالیتی همراه با حرکات بی‌هدف پیدا می‌کند (۲). تظاهرات بالینی بیماری، از افزایش خفیف فینیل آلانین خون تا علائم کلاسیک بیماری همراه با افزایش واضح فینیل آلانین خون متفاوت است (۲). در فینیل کتونوری، رعایت رژیم به شدت محدود از نظر پروتئین طبیعی که با ترکیب اسید آمینه فاقد فینیل آلانین تکمیل شود، سبب جلوگیری از عقب‌ماندگی ذهنی می‌شود و نتیجه اغلب مطلوب است: اگرچه بعضی آسیب‌های نوروسایکوژنیک باقی می‌ماند (۳). بیماران متابولیک، بخش وسیعی از دانش پزشکی را در برمی‌گیرند. شناخت بیماری‌های متابولیک درمان‌شونده ارثی، به چند دلیل مهم است. اول اینکه می‌تواند منجر به درمان بیمار شود و از عقب‌افتادگی رشد ذهنی جلوگیری به عمل آورد. دوم اینکه هرچند مقداری از عوارض بیماری قابل برگشت، به‌جا مانده باشد، درمان می‌تواند بعضی از تصاویر و علائم بیماری را بهبود بخشد. فینیل کتونوری کلاسیک، به علت نقض کامل فعالیت آنزیم فینیل آلانین هیدروکسیلاز ایجاد می‌شود

و سوم اینکه میزان شیوع هایپر فینیل آلانینمی در حدود ۱۰۰ مورد در هریک میلیون تولد زنده است. شیوع بیماری فینیل کتونوری در میان نژادها و مناطق مختلف جغرافیایی فرق دارد. بیشترین بیماری در میان ایرلندی‌ها و کمترین میزان در میان ژاپنی‌ها گزارش شده است. این بیماری، در سیاه‌پوستان بسیار نادر است (۲). فراوانی PKU در قفقازی‌ها ۱ مورد در ۱۰۰۰۰ نفر تخمین زده شده و در میان جمعیت‌ها و نژادهای دیگر تغییر است (۴). در مطالعه دیگری در شیراز از تاریخ ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۲، تعداد ۳۹۳۷ نفر نوزاد پسر و تعداد ۳۵۰۵ نفر نوزاد دختر مورد آزمایش قرار گرفتند. در مجموع ۷ نفر مبتلا شناسایی شد (۲). بروز این بیماری در چین، پرتقال، انگلستان و برزیل به ترتیب ۱:۱۱۱۴۴ (۵)، ۱:۱۲۰۳۷ (۶)، ۱:۱۲۰۰۰ (۷) و ۱:۲۰۰۰۰ (۸) بود. مطالعات نشان داده‌اند که به‌طور کلی تعداد ازدواج‌های فامیلی در منطقه مدیترانه و در ایران به‌طور خاص بیشتر از کشورهای اروپایی است. از طرفی الگوی ارثی فینیل کتونوری (اتوزوم مغلوب) در ایران تحت تأثیر ازدواج‌های فامیلی قرار دارد. در ایران ازدواج‌های فامیلی به‌خصوص در بعضی مناطق شایع است، بنابراین، بروز این بیماری در ایران نیز تحت تأثیر این فرآیند قرار دارد (۲). بروز بیماری فینیل کتونوری در مناطق مختلف ایران مورد بررسی قرار گرفته است. به‌عنوان مثال، در مطالعه ای، بروز آن در تهران ۱:۸۶۰۰ گزارش شده است (۹). همچنین، در مطالعه دیگری طی سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۶ در استان فارس، بروز این بیماری ۱:۱۰۰۰۰ برآورد شده است (۱۰). در اصفهان نیز از میان تعداد ۱۶۱۱ بیمار عقب‌مانده ذهنی که در آسایشگاه‌ها نگهداری می‌شدند، ۳۶ نفر (۲ درصد) به PKU مبتلا بودند و بر اساس گزارش مرکز مدیریت بیماری‌های وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی کشور در برخی موارد تا ۳ درصد نیز اعلام شده است (۱۱). با وجود شیوع کم بیماری فینیل کتونوری در ایران، مطالعات صورت گرفته در خصوص هزینه - اثربخشی غربالگری این بیماری، حکایت از این امر دارد که

کشف زود هنگام افراد مبتلا، ضمن ایجاد اثرات مفید برای بیماران و افزایش کیفیت زندگی آن‌ها، سبب کاهش بلندمدت هزینه‌های نظام سلامت می‌گردد (۱۲). علت این بیماری با توارث اتوزوم مغلوب، نقص در آنزیم کبدی فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH:OMIN261600) است که خود ناشی از جهش در ژن PAH است. این آنزیم در حضور کو فاکتور تتراهیدروبیوپترن (BH4) باعث تبدیل -L فنیل آلانین به L- تیروزین می‌شود. فراوانی این بیماری در سفیدپوستان حدود ۱:۱۰۰۰۰ نفر در هر تولد زنده است. ولی این میزان از جمعیتی به جمعیت دیگر متفاوت است. فراوانی بیماری PKU در جمعیت ایرانی، ۱ نفر در هر ۳۶۲۷ تولد زنده برآورد شده است که این فراوانی بالا به دلیل میزان بالای ازدواج‌های فامیلی در این جمعیت است (۱۴ و ۱۳). بارزترین تظاهرات بالینی این بیماری، عقب‌ماندگی شدید ذهنی است. از دیگر علائم این بیماری می‌توان به حرکات غیر هدفمند و غیرارادی و تکان‌های ریتمیک، ناراحتی‌های پوستی، اگزما، تشنج و میکروسفالی اشاره نمود. تشخیص سریع بیماری و شروع رژیم درمانی، به منظور کنترل سطح فنیل آلانین سرم، در پیشگیری از عوارض مغزی و دیگر علائم بیماری اهمیت ویژه‌ای دارد (۱۷-۱۵). برای تشخیص این عارضه متابولیک تست‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند که تست کالریتری از آن جمله است (۲۰ و ۱۸ و ۱۶). در بسیاری از جمعیت‌های مطالعه شده، ۲۰ مواتسیون مرتبط با بیماری PKU و یا گاهی حتی بیشتر شناسایی شده است. فراوانی و پراکنش این جهش‌ها در هر جمعیت متمایز از جمعیت دیگری است. علاوه بر این، در هر جمعیتی چند جهش با فراوانی بسیار بالا دیده می‌شود. اکثر بیماران دارای مواتسیون‌های شایع، بقیه نیز حامل جهش‌های نادر هستند (۲۴-۲۱). علاوه بر جهش‌های ژن PAH تعدادی پلی مورفیسم نیز در این ژن موجود است که در کار شناسایی ناقلین و تشخیص پیش از تولد مورد استفاده قرار می‌گیرند. این پلی مورفیسم به سه گروه: RFLP ها،

مارکرهای چند آللی و پلی مورفیسم‌های تک نوکلئیدی (SNP ها) تقسیم می‌شدند (۱۶ و ۱۴). غربالگری این بیماری توسط آزمون‌های غربالگری نوزادی یک اقدام سلامت اجتماعی است که در پنجاه سال اخیر انجام می‌شود (۱۶). کسر هزینه -فایده غربالگری فنیل کتونوری در بسیاری از کشورهای تحلیل شده است و نشان‌دهنده فواید این کار است (۲۲ و ۲۱). مهم‌ترین علامت بالینی، بیماری عقب‌ماندگی ذهنی است. افراد مبتلا اساساً در مقایسه با گروه کنترل از نظر نمره ضریب هوشی، کلامی، تمرکز و کنترل موتور حرکتی متفاوت هستند (۲۳). ضریب هوشی بیماران معمولاً زیر ۵۰ است و میکروسفالی، اختلالات شناختی ناهنجاری‌های عصبی روانی و مشکلات روانی اجتماعی در این بیماران به وفور دیده می‌شود. تشخیص بیماری بر اساس یافتن سطوح بالای فنیل آلانین در سرم است (۲۵ و ۲۴). محدودیت مصرف فنیل آلانین به کاهش سطح خونی آن و پیشگیری از اختلالات و آسیب‌های مغزی در این بیماران می‌شود. بهترین پیش‌آگهی در کنترل سطوح فنیل آلانین خون قبل از اولین ماه تولد است (۲۹). با توجه به نکات ذکر شده و اهمیت این بیماری، مطالعه حاضر طراحی گردید و میانگین بهره هوشی دو گروه مورد (PKU) و گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفت.

### روش بررسی

این مطالعه از نوع مطالعه کوهورت-تاریخی است که جامعه مورد مطالعه کلیه بیماران تحت معالجه و بالای ۳ سال مراجعه کننده به درمانگاه‌های PKU و غدد اطفال که تحت نظارت معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی کردستان بوده است، مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین از میان کودکان سالم (از نظر ابتلا به فنیل کتونوری) مراجعه کننده به سایر درمانگاه‌های کودکان بیمارستان بعثت گروه کنترل انتخاب گردید.

معیارهای ورود مطالعه: کلیه کودکان که در سطح استان پس از آزمون غربالگری مثبت، توسط تست کروماتوگرافی

اساس تست‌های فرافکن، تحقیقات نشان داده‌اند که تست آدمک از حساسیت بالایی برخوردار است. ضرایب اعتبار بازآزمایی با استفاده از دستورالعمل هریس (۱۹۶۳) برای (DAP) در حد متوسط (۰/۷۴) بوده است. (میزان اعتبار آن برای اندازگیری هوش ( $F=0/57$ ) و برای مشکلات روان شناختی ( $F=0/53$ ) گزارش شده است (۱۱).

روش اجرای طرح: پس از تهیه فهرست بیماران و اخذ رضایت کتبی آگاهانه از والدین کلیه کودکان شرکت کننده در پژوهش (گروه‌های مواجهه و شاهد) و انجام هماهنگی‌های لازم، ارزیابی‌ها انجام گرفت. در جلسه ارزیابی، آزمون تعیین سطح ضریب هوشی توسط متخصص روان‌شناسی اطفال انجام گرفت و داده‌ها با رعایت امانت و بدون ذکر نام بیماران جهت انجام آنالیز جمع‌آوری گردید. به صورت هم‌زمان گروهی به‌عنوان گروه شاهد نیز تحت آزمون قرار گرفت. گروه شاهد شامل کودکان سالم از نظر ابتلا به فیل کتونوری و به صورت تصادفی و با رعایت همسان‌سازی سنی و جنسی جهت حذف فاکتورهای مخدوش کننده، بود. داده‌های جمع‌آوری شده آنالیز شد. روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: پس از جمع‌آوری و وارد نمودن داده‌ها در نرم افزار SPSS نسخه ۲۱، برای توصیف متغیرهای کیفی از جداول و نمودارها (فراوانی و درصد)، میانگین و انحراف استاندارد، و برای تحلیل متغیرهای کمی از تی تست گروه‌های مستقل و کای اسکوار استفاده شد.

#### یافته‌ها

نتایج مطالعه در جدول ۱ نشان داد؛ ۱۹/۷ درصد افراد مورد مطالعه در گروه PKU و ۸۰/۳ درصد در گروه کنترل بوده‌اند. همچنین ۶۹/۷ درصد پسر و ۳۰/۳ درصد دختر بودند. ۳۸/۴ درصد افراد مورد مطالعه شدت بیماری خفیف، ۴۶/۲ درصد شدت بیماری متوسط و ۱۵/۴ درصد شدت بیماری شدید داشته‌اند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه  $6/35 \pm 2/53$  سال و میانگین ضریب هوشی آن‌ها  $105/9 \pm 20/5$  بوده است. ضمناً جنسیت در گروه‌های مختلف دارای تفاوت

سرم به روش HPLC تشخیص قطعی داده شده و از بدو تولد تحت رژیم درمانی خاص PKU بوده‌اند و اکنون در محدوده سنی ۳ سال به بالا قرار داشتند و معیارهای خروج: کودکانی که به دلیل تشخیص و درمان دیر هنگام دچار کم‌توانی ذهنی شدید بودند، بهره‌های هوشی کمتر از ۵۰ و نیز کودکانی که سابقه ضربه به سر، مبتلا به افت شنوایی، حوادث زایمانی منجر به آسفسکی (آپگار پایین) بودند.

حجم نمونه و روش نمونه‌گیری: ۱۳ بیمار مبتلا به فیل کتونوری تحت درمان از ابتدای تولد در استان کردستان به صورت سرشماری در مطالعه وارد شدند. همچنین جهت گروه کنترل، از میان ۵۳ کودک سالم از نظر ابتلا به فیل کتونوری مراجعه کننده به درمانگاه کودکان بیمارستان بعثت، انتخاب گردید. دو گروه از نظر سنی و جنسی همسان‌سازی گردید.

ابزار گردآوری اطلاعات: تست هوشی گودیناف: در بین آزمون‌های ترسیم، آزمون ترسیم آدمک (DAM) از قدمت و شهرت بیشتری برخوردار است. گودیناف برای سنجش هوشی کودکان ۳ تا ۱۳ استفاده می‌شود. این آزمون در سال ۱۹۲۶ توسط فلورانس گودیناف برای سنجش توانایی‌های شناختی، ذهنی و هوش کودکان به کار رفت (۱۱). پژوهش‌هایی که درباره‌ی پایایی و اعتبار یا تائید نتایج آزمون ترسیم آدمک انجام شده‌اند به یافته‌های بسیار رضایت بخشی دست یافته‌اند تا جایی که مک آور، بر این باور است که ترسیم آدمک می‌تواند به منزله‌ی امضاء شخصی ترسیم کننده تلقی گردد. پایایی نشانه‌های خاص در آزمون ترسیم آدمک بر حسب مطالعات مختلف نسبتاً متغیر گزارش شده است. کاهیل در سال ۱۹۸۴ بیان کرده است که پایایی اکثر نشانه‌های آزمون آدمک بالای ۰/۸۰ بوده است. در مطالعه‌ی توماس و ویلامز ضریب پایایی (همسانی درونی) با استفاده از آلفای کرونباخ ۰/۸۲ و برای اندازگیری هوش ۰/۹۲ گزارش شده است (۱۸). در زمینه‌ی اعتبار تست نیز بر

معنی دار نبود و به عبارتی گروه‌ها از نظر جنس همسان سازی شده اند ( $p > 0.05$ ).

جدول ۱. توزیع فراوانی و میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای مورد مطالعه

متغیر		PKU	کنترل	P
جنسیت	پسر	۷ (۱۵/۲٪)	۳۹ (۸۴/۸٪)	۰/۱۴۷
	دختر	۶ (۳۰٪)	۱۴ (۷۰٪)	
شدت بیماری	خفیف	۷ (۴۶/۷٪)	--	--
	متوسط	۷ (۴۶/۷٪)	--	--
	شدید	۱ (۶/۷٪)	--	--
سن				
	(انحراف معیار) میانگین	(انحراف معیار) میانگین	T	P
	۵/۳۸ (۳/۶۹)	۶/۵۸ (۲/۱۵)	-۱/۵۴۹	۰/۱۲۶

جدول شماره ۲ نشان داد بین میانگین ضریب هوشی افراد در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنادار آماری وجود نداشت، هر چند در گروه کنترل بالاتر بود ( $p = 0.06$ ).

جدول ۲. مقایسه میانگین ضریب هوشی افراد در دو گروه مورد مطالعه

گروه‌ها	تعداد	میانگین و انحراف استاندارد	درجه آزادی	فاصله اطمینان در سطح ۹۵٪	t	p
مورد (PKU)	۱۳	۹۸/۳۸ ± ۱۸/۸۷	۶۴	(-۲۴/۲۸ - ۰/۰/۵۷)	-۱/۱۹۰	۰/۰۶
شاهد	۵۳	۱۰۸/۲۳ ± ۲۰/۳۷				

## بحث

نداشت ( $P=0/061$ )، تفاوت بین میانگین‌ها از نظر آماری معنی دار نبوده است. کرامتی و همکاران، تأثیر سن شروع و میزان رعایت رژیم درمانی بر عملکرد زبانی و هوشی بیماران مبتلابه فنیل کتونوری را بررسی کردند. در این مطالعه ۳۱ بیمار مورد مطالعه قرار گرفت. تمامی گروه‌های فنیل کتونوری در بهره‌های هوشی و زبانی در مقایسه با گروه همتا، تفاوت معنی‌داری داشتند ( $P=0/001$ ) (۳۴).

در یک مطالعه مروری، عملکرد اجرایی در کودکان مبتلابه فنیل کتونوری با درمان زود هنگام را مورد بررسی قرار دادند. این مطالعه بیان می‌کند که با وجود مداخله رژیمی زود هنگام و پیوسته، بازهم بیماران فنیل کتونوری با درمان زود هنگام تجربیاتی از شکل‌های عصب شناختی را دارند (۲۶). ناحیه‌ای از توانایی شناختی که اعتقاد بر این است که درگیر می‌شود، عملکرد اجرایی (executive function) است. بیشترین درگیری عملکرد اجرایی (EF) که طی مطالعه مشخص شد، مربوط به حافظه کاری اجرایی (executive working memory) و نیروی پاسخ بازدارنده (prepotent response inhibition) بود. همچنین مشخص شد که عملکرد اجرایی روز به روز (-Day to-day) نیز درگیر می‌شود اما مکانیسم آن به روشنی مشخص نیست (۲۶).

ولش و همکاران، با مقایسه ۱۱ کودک مبتلابه فنیل کتونوری زود درمان شده (در سنین پیش دبستانی) و ۱۱ کودک طبیعی، اختلالانی در کارکردهای اجرایی گروه اول مشاهده کردند. در حالی که بین دو گروه در کارکردهای غیر اجرایی (از جمله کارکردهای وابسته به لوب تمپورال) هیچ تفاوتی مشاهده نشد (۳۲). مزوکو و همکاران نیز در مطالعه‌ای روی کودکان مبتلابه PKU زود و در سنین مدرسه (۶ تا ۱۳ سال) درمان شده بودند، اختلالی در کارکردهای اجرایی مشاهده نکردند و بروز اختلال اجرایی در کودکان سنین پایین‌تر را که در سایر

نتایج مطالعه حاضر نشان داد؛ در بین نمونه‌های مورد مطالعه تعداد ۴۶ نفر (۶۹/۷٪) پسر و تعداد ۲۰ نفر (۳۰/۳٪) دختر بودند، پراکنندگی جنسیت در گروه‌های مختلف دارای تفاوت معنی دار نبود و به عبارتی گروه‌ها از نظر جنس همسان‌سازی شده بودند. میانگین سن افراد برابر با  $6/34 \pm 2/52$  سال در دامنه حداقل دو سال و نه ماه و حداکثر ۱۶ سال بود. شدت بیماری در بین نمونه‌های مربوط به گروه PKU در سه دسته خفیف، متوسط و شدید دسته بندی شد. شدت بیماری تعداد ۵ نفر (۳۸/۴٪) از افراد در سطح خفیف، تعداد ۶ نفر (۴۶/۲٪) در سطح متوسط و تعداد ۲ نفر (۱۵/۴٪) در سطح شدید قرار داشتند. در مطالعه همتی پور و همکاران از ۴۴ بیمار مورد مطالعه ۲۷ نفر (۶۲/۲٪) پسر و ۱۷ نفر دختر (۳۷/۸٪) بودند. میانگین سن بیماران  $7/84 \pm 4/76$  سال بود. ۶۰ درصد بیماران والدینشان ازدواج فامیلی داشته‌اند. از نظر سن در زمان تشخیص بدو تولد، ۳ مورد (۶/۷٪)، کمتر از ۶ ماه ۷ مورد (۱۵/۷٪)، بیشتر از ۶ ماه ۳۵ مورد (۷۷/۸٪) بوده است. در این مطالعه اختلاف آماری بین سن و جنس بیماران مشاهده نشده است (۳۱ و ۱۱) که از نظر عدم تفاوت معنی دار سن و جنس با مطالعه ما هم خوانی داشته است. در مطالعه بدیعی اول و همکاران؛ ۸۱ بیمار مبتلابه فنیل کتونوری در دانشگاه علوم پزشکی مشهد ثبت شده بود که از این تعداد یک نفر فوت کرده و پرونده‌های دو نفر دیگر هم اطلاعات ناقص و بدون دسترسی داشتند. از بین ۷۸ بیمار باقی‌مانده مبتلابه فنیل کتونوری، ۳۸ نفر (۴۸/۷٪) دختر و ۴۰ نفر (۵۱/۳٪) پسر بودند. میانگین سن فعلی بیماران ۸ سال بود (۳۰).

در مطالعه حاضر میانگین بهره هوشی برابر با ۱۰۵/۹ با انحراف معیار ۲۰/۵ بود، کمترین بهره هوشی مشاهده شده برابر با ۶۵ و بیشترین برابر با ۱۵۳ بود. با توجه به نتایج حاصل از آزمون تی مستقل می‌توان استنباط کرد که تفاوت معنی داری بین میانگین بهره هوشی افراد در دو گروه وجود

مطالعات به دست آمده بود، به تأخیر تکاملی این کودکان مربوط دانستند (۳۳).

در مطالعه ما کمترین میانگین بهره هوشی در گروه PKU مربوط به کودکانی است که بیماری آن در وضعیت متوسط بود و بیشترین بهره هوشی در این گروه مربوط به افرادی است که بیماری آنان به صورت خفیف بوده است و تفاوت معنی داری بین میانگین بهره هوشی افراد در گروه PKU وجود نداشته است ( $P=0/69$ ). میانگین بهره هوشی در مطالعه همتی پور و همکاران کمترین بهره هوشی در گروه PKU مربوط به فردی است که بیماری آن در وضعیت شدید بود و بیشترین بهره هوشی در این گروه مربوط به افرادی است که بیماری آنان به صورت خفیف بوده است (۲۹). در مطالعه ما کودکان مورد مطالعه در بدو تولد توسط تست کالریمتری غربالگری شده و تحت درمان قرار گرفته اند ولی در مطالعه همتی پور ۷۷/۸٪ کودکان مورد مطالعه بعد از شش ماه بیماری آن‌ها تشخیص داده شده است و تفاوت در نتایج ضریب هوشی برحسب شدت بیماری ممکن است به زمان تشخیص بیماری مربوط بوده باشد.

میانگین بهره هوشی در پسران برابر با ۱۰۱/۸۸ و در دختران برابر با ۱۱۵/۱۵ بود و تفاوت بین آنها معنی داری بود ( $P=0/015$ )، تفاوت بین میانگین‌ها نشان داد که میانگین بهره هوشی در دختران بالاتر از پسران بوده است. نتایج حاصل از آزمون ضریب همبستگی پیرسون نشان داد که ارتباط معنی داری بین میانگین بهره هوشی افراد با سن آنان وجود نداشته است ( $P=0/295$ ).

در مطالعه تهرانی دوست و همکاران گروه مورد، شامل ۱۰ فرد (۸ دختر و ۲ پسر) مبتلا به PKU (تحت درمان) و گروه کنترل ۱۵ نفر (۱۲ دختر و ۳ پسر) بود. از نظر سن و جنس و بهره هوشی بین دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد (۳۵). نتایج مطالعه حاضر با مطالعه تهرانی دوست از نظر

مقایسه بهره هوشی برحسب جنسیت با هم همخوانی ندارد اما برحسب سن هم سو با هم بوده است.

در مطالعه کرامتی و همکاران، تأثیر سن شروع و میزان رعایت رژیم درمانی بر عملکرد زبانی و هوشی بیماران مبتلا به فنیل کتونوری را بررسی کردند. تمامی گروه‌های فنیل کتونوری در بهره‌های هوشی و زبانی در مقایسه با گروه همتا، تفاوت معنی داری داشتند. درمان زود هنگام باعث ایجاد افزایش معنی داری در بهره‌های هوشی و زبانی در مقایسه با درمان دیر هنگام می‌شد. درمان دیر هنگام حداکثر تا قبل از یک سالگی باعث ایجاد افزایش معنی داری در تمامی مهارت‌ها به جز هوش عملی، در مقایسه با درمان پس از یک سالگی می‌شد (۳۴ و ۳۶).

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه مشاهده شد که بهره هوشی کودکان مبتلا به فنیل کتونوری از نظر آماری اختلاف معنی داری با کودکان سالم ندارد و این موضوع اهمیت غربالگری و تشخیص و درمان متمرکز را نشان می‌دهد.

### تشکر و قدردانی

از شورای پژوهشی دانشکده پزشکی به خاطر تصویب این طرح تشکر و قدردانی می‌شود و همچنین، از خانواده محترم نمونه‌های مورد مطالعه به خاطر همکاری در اجرای طرح نیز تشکر و قدردانی می‌گردد. در ضمن، این مقاله از پایان‌نامه دوره پزشکی سرکار خانم دکتر سیما علیمزادی با عنوان: «بررسی مقایسه نمرات بهره هوشی کودکان مبتلا به فنیل کتونوری با کودکان سالم مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان بعثت سنندج در سال ۱۳۹۷» استخراج شده است.



**References:**

1. Williams, R.A., C.D. Mamotte, and J.R. Burnett, Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *The Clinical Biochemist Reviews*, 2008. 29(1): p. 31.
2. Moradi, K. and R. Alibakhshi, High risk of birth defects with PKU in Mast-e Ali village, Kermanshah province. *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences (J Kermanshah Univ Med Sci)*, 2014. 18(1): p. 62-65.
3. Van Spronsen, F., M. Hoeksma, and D.-J. Reijngoud, Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine toxicity the only possible cause? *Journal of inherited metabolic disease*, 2009. 32(1): p. 46.
4. Moradi, P., et al., Distribution Occurrence of Phenylketonuria in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Depiction Health*, 2016. 6(4): p. 1-12.
5. Gu, X. and Z.G. Wang, Screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism in 5.8 million neonates in China. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*, 2004. 38(2): p. 99-102.
6. Rivera, I., et al., Population genetics of hyperphenylalaninaemia resulting from phenylalanine hydroxylase deficiency in Portugal. *Journal of medical genetics*, 1998. 35(4): p. 301-304.
7. Seymour, C., et al., Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review, in *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. 1997, Centre for Reviews and Dissemination (UK).
8. Dos Santos, L.L., AS Bases Moleculares DA Fenilcetonúria No Estado De Minas Gerais. 2007, Universidade Federal De Minas Gerais.
9. Ordooei, M., et al., Anemia in Patients with Phenylketonuria in Yazd. *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 2012. 2(2): p. 27-77.
10. Habib, A., et al., Incidence of phenylketonuria in Southern Iran. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 2015. 35(2): p. 137-139.
11. Farhadi Ali., Pouraatmad Aggression Symptoms in Dodgers Painting Test in 9 Year Old Boys. *Principles of Mental Health*. 2008, 3(10): 199-207
12. Hatam, N., et al., Cost Utility of Neonatal Screening Program for Phenylketonuria in Shiraz University of Medical Sciences. 2014.
13. da Silva, L.C.S., et al., Molecular characterization of phenylketonuria in South Brazil. *Molecular genetics and metabolism*, 2003. 79(1): p. 17-24.
14. Kim, S.-W., et al., Structural and functional analyses of mutations of the human phenylalanine hydroxylase gene. *Clinica chimica acta*, 2006. 365(1-2): p. 279-287.
15. Erlandsen, H., et al., Structural studies on phenylalanine hydroxylase and implications toward understanding and treating phenylketonuria. *Pediatrics*, 2003. 112(Supplement 4): p. 1557-1565.
16. Koochmeshgi, J., A. Bagheri, and S. Hosseini-Mazinani, Incidence of phenylketonuria in Iran estimated from consanguineous marriages. *Journal of inherited metabolic disease*, 2002. 25(1): p. 80-81.
17. Kozák, L., et al., Phenylketonuria mutations and their relation to RFLP haplotypes at the PAH locus in Czech PKU families. *Human genetics*, 1995. 96(4): p. 472-476.
18. Lee, D.H., et al., The molecular basis of phenylketonuria in Koreans. *Journal of human genetics*, 2004. 49(11): p. 617.
19. Aulehla-Scholz, C. and H. Heilbronner, Mutational spectrum in German patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. *Human mutation*, 2003. 21(4): p. 399-400.
20. Mallolas, J., et al., Mutational spectrum of phenylalanine hydroxylase deficiency in the population resident in Catalonia: genotype-phenotype correlation. *Human genetics*, 1999. 105(5): p. 468-473.

21. Lee, Y.-W., et al., Mutation analysis of PAH gene and characterization of a recurrent deletion mutation in Korean patients with phenylketonuria. *Experimental & molecular medicine*, 2008. 40(5): p. 533.
22. Bercovich, D., et al., A mutation analysis of the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene in the Israeli population. *Annals of human genetics*, 2008. 72(3): p. 305-309.
23. Miller, S., D. Dykes, and H. Polesky, A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research*, 1988. 16(3): p. 1215.
24. Madden, M., Phenylketonuria: Defects in amino acid metabolism. *Mol Med (SCJMM)*, 2004. 5: p. 57-61.
25. Kim, W., et al., Trends in enzyme therapy for phenylketonuria. *Molecular Therapy*, 2004. 10(2): p. 220-224.
26. Christ, S.E., et al., Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2010. 99: p. S22-S32.
27. Setoodeh, A., et al., Tetrahydrobiopterin responsiveness in a series of 53 cases of reports, 2015. 2: p. 77-79.
28. Ghadbeigi Z, Sajedi F, Biglariyan A, Movallali G, Nazi S. Evaluation of Personal-Social Developmental Skills Levels in Children with Early Treated Phenylketonuria. *jrehab*. 2013; 14 (2) :46-53
29. Scriver, C.R., The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Human mutation*, 2007. 28(9): p. 831-845.
30. Badiie, S. Morovatdar, N. Hossini; S.M.R. Norouzi, F. Mina, T. Epidemiological and clinical study of phenylketonuria (PKU) disease in Khorasan Province; Northeast Iran. 2014, 57(3): 571-578
31. Hemmatipour, A., Alijan, H. Aminzadeh, M., Hakim, A. The study of parental knowledge of children with phenylketonuria. *Nursing Journal of the Vulnerable*. 2017; 4(11): 1-12.
32. Welsh, M.C., et al., Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: Specific executive function deficits. *Child development*, 1990. 61(6): p. 1697-1713.
33. Mazzocco, M.M., et al., Cognitive development among children with early-treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 1994. 10(2): p. 133-151.
34. Karamati, N., Soleimani, Z., Alaei, M.R., Rouhani, R. The effect of age and the degree of observance of the regimen on linguistic and intelligence performance of patients With phenylketonuria. *Audiology*, 2014. 22(3).
35. Tehrani Dost, M., Azadi, B.M., Sedigh, A., Ashrafi, M.R., Abubindarad, J., Disorders of executive function in patients with phenylketonuria treated. *New Cognitive Science*, 2007, 7(1).
36. Rahmani K, Yarahmadi S, Etemad K, Mehrabi Y, Aghang N, Koosha A, Soori H. Intelligence Quotient at the Age of Six years of Iranian Children with Congenital Hypothyroidism. *Indian pediatrics*. 2018 Feb 1; 55(2): 121-4.