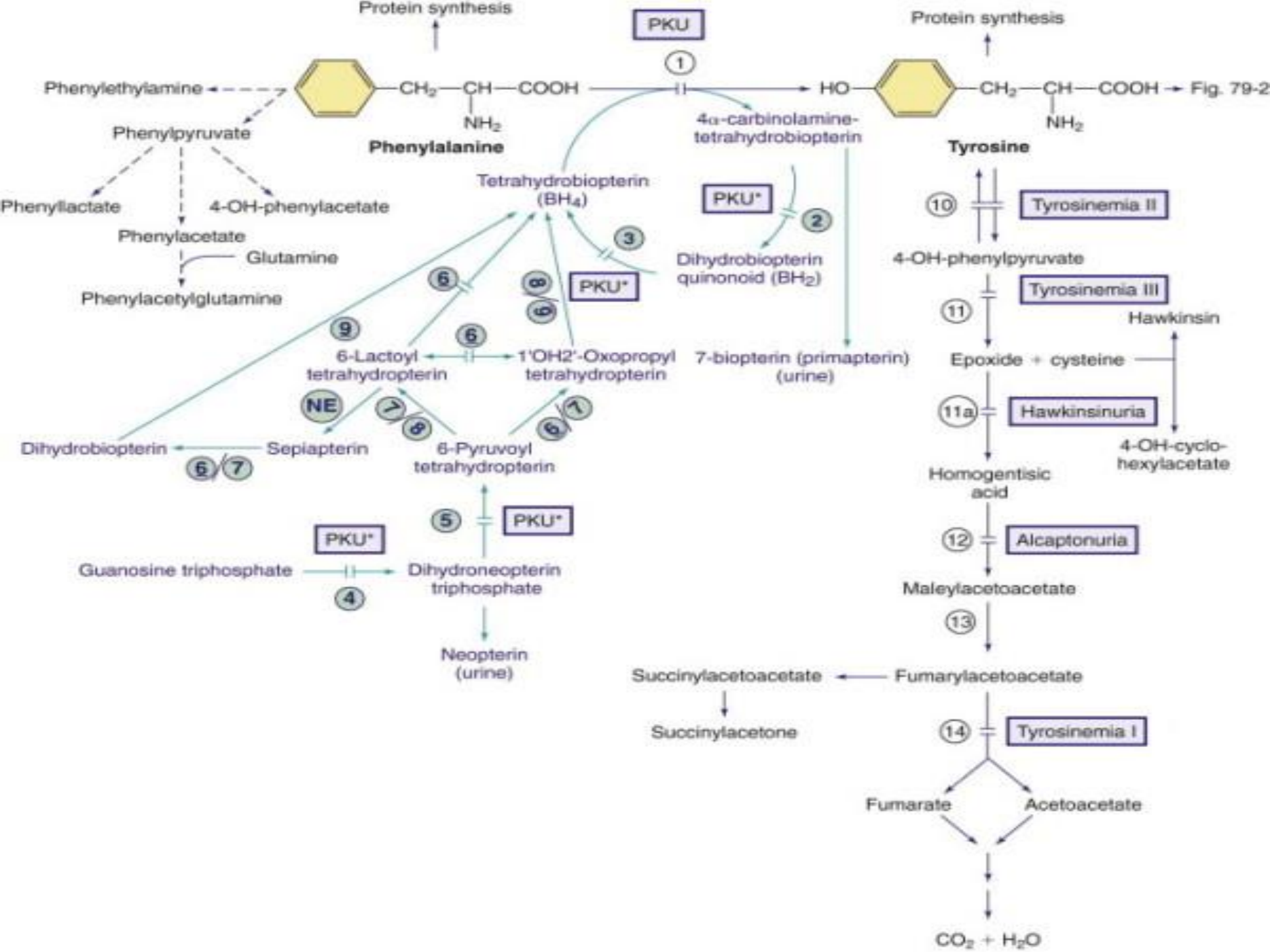


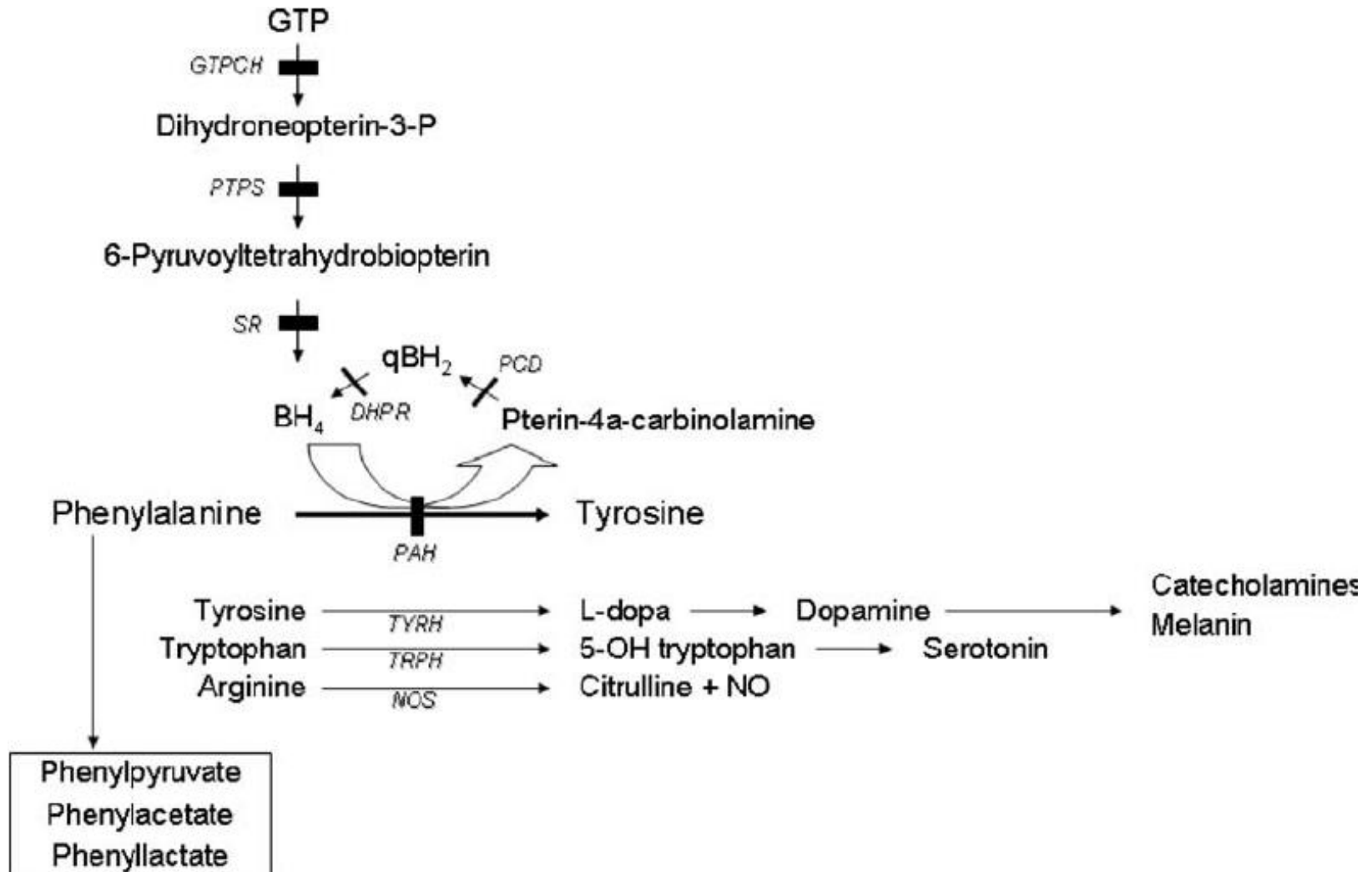
سنة محمد

# تعریف بیماری

- ❖ فنیل کتونوری نوعی اختلال متابولیک ارثی مغلوب (جهش کروموزوم ۱۲) و مادرزادی است.
- ❖ در ایران از هر ۷۰۰۰ تولد یک مورد مبتلا به pku میباشد.
- ❖ هیپرفنیل آلانینمی (HPA) در ۹۸٪ حالات در اثر اشکال در هیدروکسیلاسیون فنیل آلانین بوجود می آید.
- ❖ در نتیجه در ادرار مبتلایان به این بیماری موادی به نام فنیل کتون دفع میشود به همین جهت بیماری را فنیل کتون اوری (phenyl keton uria) نامیده اند.



# phenylalanine hydroxylase system



# عوارض عدم تشخیص و درمان به موقع

- این نوزادان در زمان تولد طبیعی هستند و علائم واضحی ندارند
- استفراغ ( اولین علامت ) و شک به استنوز پیلور یا کولیک
- بثورات اگزمایی
- تشنج
- گردن نگرفتن ، راه نیفتادن و عدم تکلم
- عقب ماندگی ذهنی : به ازای هر ماه تاخیر در شروع درمان ۴ نمره از IQ شیرخوار کاسته می شود. ( ۵۰ نمره در پایان سال اول زندگی )

# علائم بارز بیماری

- رنگ روشن موی سر و مژه ها بدون سابقه خانوادگی در 90٪ موارد
- ادرار و عرق بوی موش (فنیل استات)
- مهمترین و گاهی تنها علامت این بیماری مشکلات عصبی است:
- بی قراری ( بیش فعالی) حرکات بدون هدف؛ حرکات ریتمیک و ترمور (حرکات لرزشی)
- در 1/3 موارد علائم عصبی خفیف بوده و بصورت اسپاستیسیته ، هیپررفلکسی ، میکروسفال باشد. تشنج در 25٪ موارد دیده می شود. و در 80٪ موارد EEG مختل وجود دارد.
- ماگزینا برجسته با دندانهای فاصله دار و هیپوپلازی مینا دندان
- عقب ماندگی رشد





Fig. 16.3: The face of this patient with PKU illustrates the rather subtle exorotated rash. The brown eyes remind us that not all patients with this disease have blue eyes. In addition, he had epicanthal folds and a left internal strabismus.



Fig. 16.4: L.S. This patient was diagnosed as having PKU at 10 months of age. The eyes were blue, the skin fair and the hair blond.



# استراتژی

- غربالگری نوزادان
- شناسایی به موقع وارجاع کودکان
- درمان استاندارد
- پیشگیری ژنتیک در خانواده و خویشانان



مراجعه والدین به واحد نمونه گیری

تهیه نمونه از پاشنه پا

ارسال نمونه به آزمایشگاه مرجع

انجام آزمایش در آزمایشگاه مرجع

اندازه گیری مقدار فنیل آلانین

گزارش کتبی به مرکز

<4mg/d

>=4mg/dl

فراخوان والدین

ارجاع نوزاد به آزمایشگاه انجام دهنده آزمایش تایید به روش HPLC در صورتی آزمایشگاه در محل سکونت نوزاد می باشد / تهیه نمونه مجدد از پاشنه پا بر روی کاغذ فیلتر و ارسال نمونه به آزمایشگاه انجام دهنده آزمایش تایید به روش HPLC

انجام آزمایش اندازه گیری فنیل آلانین به روش HPLC

تصمیم گیری بر اساس میزان فنیل آلانین

<4mg/d

ارجاع به بیمارستان منتخب و اقدام بر اساس سطح فنیل آلانین

در نمونه سرمی

**Phe**>=4

و

**Phe**>=3.4

در نمونه روی کاغذ فیلتر

گزارش کتبی به مرکز بهداشت و سپس به خانواده

پایان اقدامات

# منفی کاذب غربالگری

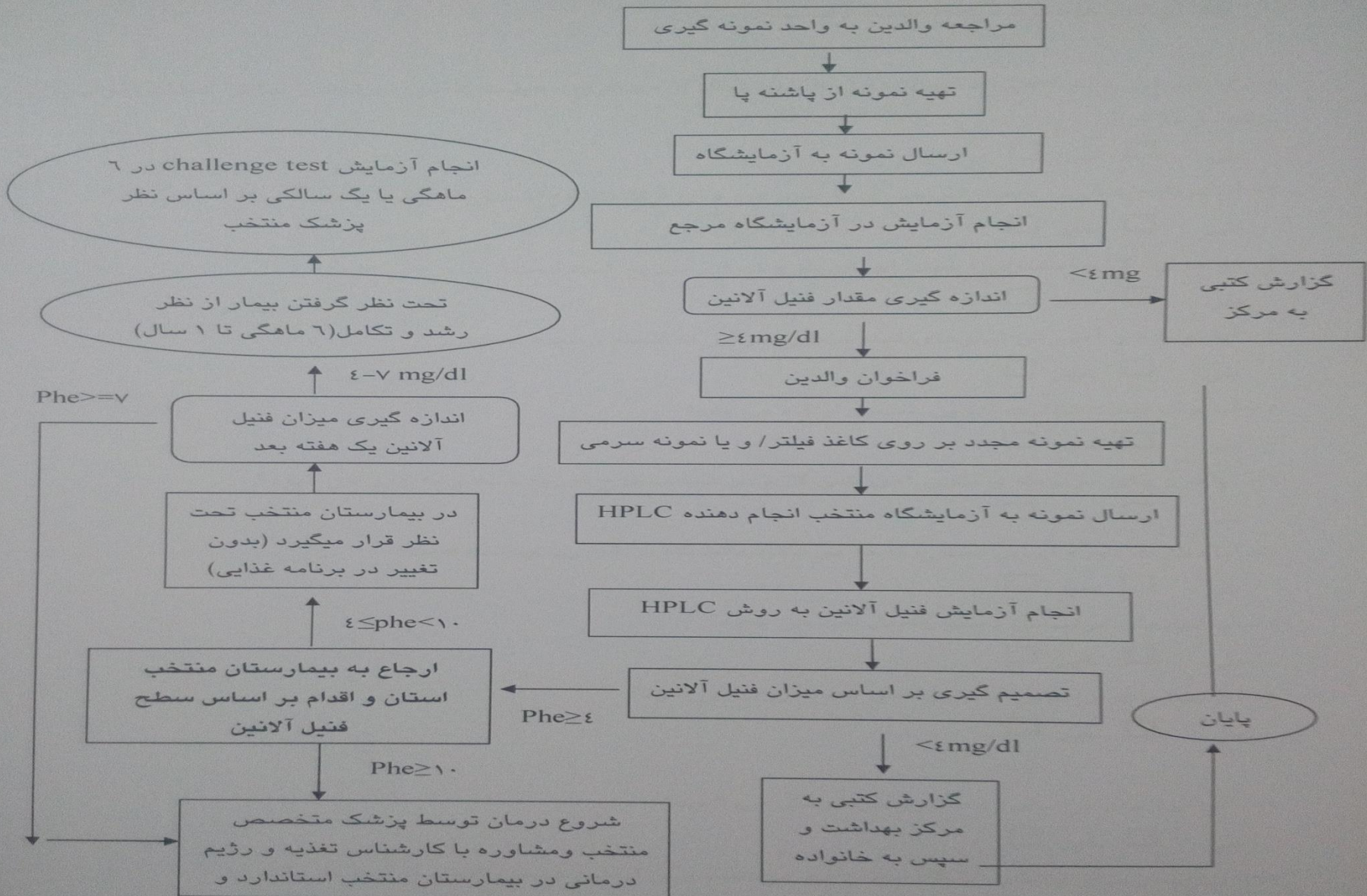
- غربالگری قبل از ۷۲ ساعت و قبل از تغذیه کافی
- دیالیز، تزریق خون
- تغذیه خوراکی یا وریدی با مواد کم پروتئین، NPO بودن

\*\*\*نمونه گیری و آزمایش در ۸-۱۴ روزگی در نوزادان بستری شده به شرط رفع مشکل و تغذیه با شیر به مقدار لازم و کافی

# مثبت کاذب غربالگری

- در حالاتی نظیر بیماریهای کبد، کلیوی، تیروزینمی، نارسایی نوزاد، ابتلای مادر به PKU، هیپرالیمانتاسیون، تری متوپریم آزمایش غربالگری می تواند بصورت کاذب مثبت شود.
- نکته: همچنین اشکالات تکنیکی می تواند بصورت 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.

سطوح cut off در برنامه غربالگری PKU در ایران (چارت شماره ۲)

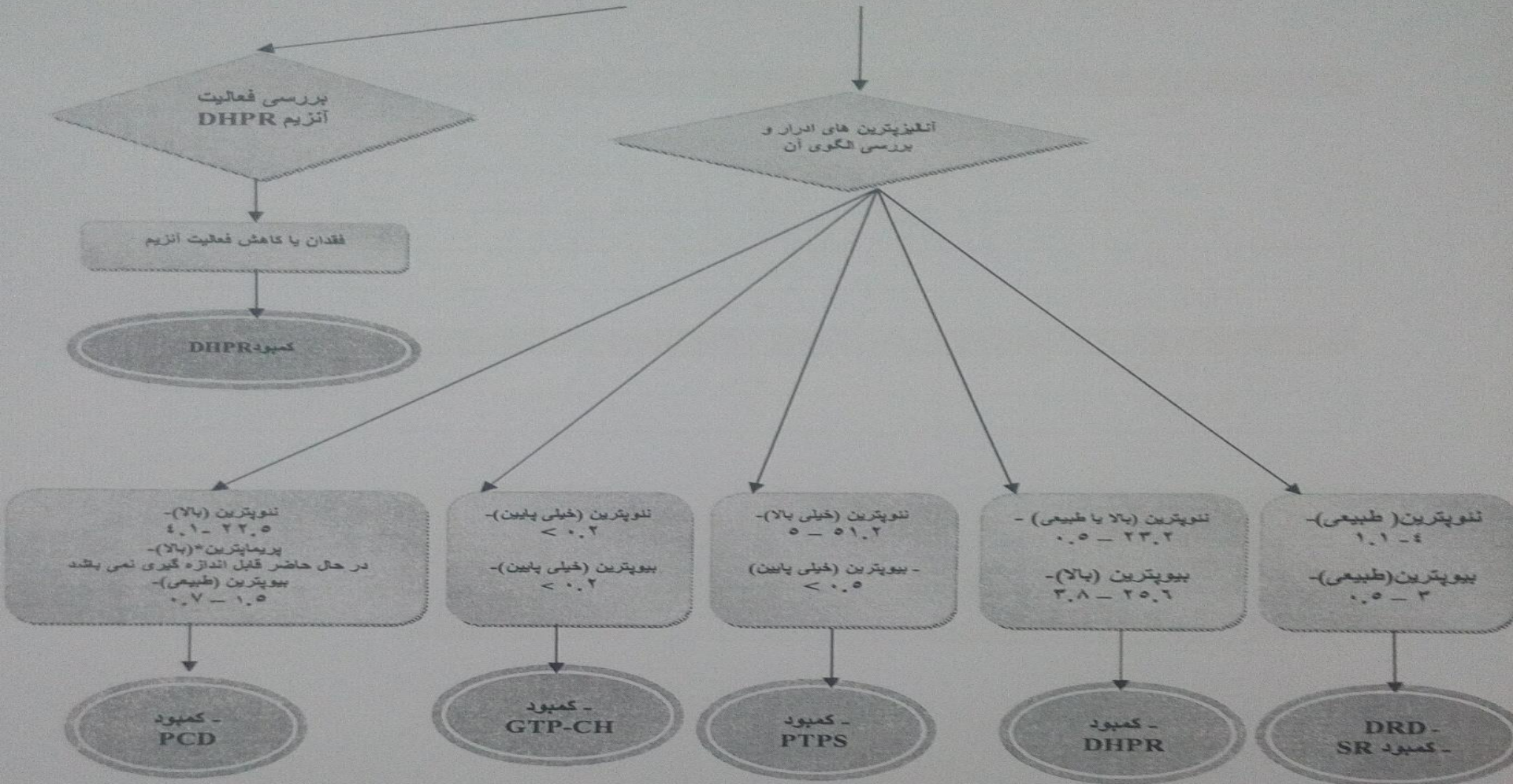


# PKU

- Phe  $\geq$  20 mg/dl classic PKU → Diet therapy
- Phe > 10-20 mg/dl mild PKU → Diet therapy
- Phe : 4 - 10 mg/dl → Hyperphenylalaninemia  
repeat → > 6 mg/dl Diet therapy  
→ 4-6 mg/dl F/U
- ❖ Check urine Neopterin, Biopterin & RBC DHPR activity in all of the above



آزمایشات تکمیلی جهت رد  
اختلال متابولیسم BH:



- مقادیر بالا بر حسب mmol/mol creatinine می باشند.  
\* در تمام موارد فوق بجز کمبود DHPR، میزان فعالیت این آنزیم نرمال می باشد.  
- مقادیر HVA و HIAA در مایع مغزی - نخاعی در موارد بالا پایین تر از حد نرمال می باشند.



# نوع و مدت درمان

- رعایت رژیم محدودیت فنیل الانین در تمام طول عمر (محدودیت شدیدتر در کودکان زیر ۱۲ سال و زنان باردار) جهت جلوگیری از اختلال در ماده سفید مغز باید ادامه یابد.
- در بیماران با نقایص متابولیسم بیوپترین استفاده از داروهای تتراهیدرو بیوپترین (BH4)، فولینیک اسید، ۵ هیدروکسی تریپتوفان، ال دوپا/کربی دوپا، سلژیلین، انتاکاپن، پرامی پیکسول
- در PKU کلاسیک از کووان و اسیدهای آمینه نوترال بزرگ (LNAAAs) میتوان در بیماران سخت کنترل و علایم پیشرونده مغزی و حتی کمی آزادتر کردن محدودیت رژیم غذایی سود برد

# نحوه پایش بیماران

■ **Table 17.2.** Recommendations for monitoring treatment and outcome of PKU

Patient age	Monitoring	
	Blood PHE levels	Clinical monitoring <sup>1</sup>
0–3 years	Weekly	Every 3 months
4–6 years	Fortnightly	Every 3–6 months
7–9 years	Fortnightly	Every 6 months
10–15 years	Monthly	Every 6 months
Adolescent/ adult	Every 2–3 months	Yearly

# عوارض کمبود فنیل آلانین حین درمان

آنورکسیا

اختلال رشد

آنمی

راش

اسهال

لتارژی

# پیشگیری

## ۱- والدین بیماران

- ارجاع والدین توسط چه کسانی باید صورت گیرد؟
- والدین بیماران باید به کجا ارجاع داده شوند؟
- در واحد مشاوره ویژه ژنتیک شهرستان چه اقداماتی برای والدین بیماران انجام می شود؟
- مشاوره ژنتیک
- تشکیل پرونده ژنتیک و رسم شجره نامه
- ارجاع بیمار و والدین بیمار به آزمایشات PND1 به منظور تعیین موتاسیون
- ارجاع به آزمایش PND2 در صورت وقوع بارداری در مادر بیمار در هفته ۱۰ بارداری به منظور بررسی موتاسیون در جنین
- پیگیری سقط جنین مبتلا تا ۱۶ هفته در صورت تمایل والدین !

## ۲- خویشاوندان در معرض خطر بیمار

- خویشانی که ازدواج فامیلی نزدیک نموده یا قصد این نوع ازدواج را دارند
- \*\*\*چه کسانی در معرض خطر تولد نوزاد مبتلا به بیماری PKU هستند؟ والدین بیماران و خویشانی که ازدواج فامیلی نزدیک نموده یا قصد این نوع ازدواج را دارند

# داروهای حاوی فنیل آلانین

- استامینوفن Acetaminophin
- آموکسی سیلین Amoxicillin
- کلستیرامین Cholestyramine
- پنی سیلین وی Penicillin v
- پسدوافدرین Pseudoephedrine
- تری متوپریم سولفا متوکسازول Trimethoprim sulfamethoxazol
- متوتروکسات Methotrexate
- گایافینزین Gayafenazin
- ایبوپروفن Ibuprofen
- Ranitidin , Famotidin
- دیمن هیدرینات Dimenhydrinate
- Anti acid ( Al mg)
- Lactolose

## B. هدف از رژیم درمانی در فنیل کتونوری:

(1) مهمترین هدف رژیم درمانی در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری، کاهش میزان فنیل آلانین دریافتی از رژیم غذایی به منظور حفظ سطح فنیل آلانین خون در محدوده ۲-۶ میلی گرم در دسی لیتر است.

(2) تأمین انرژی مورد نیاز فرد، به گونه ای که بافتهای پروتئینی بدن به منظور تأمین انرژی مورد استفاده قرار نگیرند؛



# D. نحوه محاسبه رژیم غذایی در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری :

- ۱- محاسبه میزان فنیل آلانین، پروتئین و انرژی مورد نیاز با توجه به وزن و سن کودک.
- ۲- تعیین مقدار شیر خشک بدون فنیل آلانین مورد مصرف در روز (به طور معمول **۶۹۰ درصد پروتئین** و **۶۸۰ درصد انرژی** مورد نیاز روزانه باید از فرمولا مخصوص تأمین شود)؛
- ۳- تعیین آب موردنیاز برای تهیه مخلوط فرمولا مخصوص

# D. نحوه محاسبه رژیم غذایی در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری :

۴- فراهم ساختن باقیمانده فنیل آلانین، پروتئین و انرژی مورد نیاز از سایر مواد غذایی با استفاده از فهرست جانشینی مواد غذایی (برای کودکان بالای شش ماه، با شروع تغذیه تکمیلی)؛

## لیست جانشینی خوراکیها برای مبتلایان به PKU

انرژی (کیلوکالری)	چربی (گرم)	پروتئین (گرم)	فنیل آلانین (میلی گرم)	هر ex از خوراکی
30	0	0.5	30	نان و غلات
10	0	0.5	15	سبزی
60	0	0.5	15	میوه
35	5	0.1	5	چربی (کره)

# D. نحوه محاسبه رژیم غذایی در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری:

۵- شروع تغذیه تکمیلی در شیرخواران مبتلا، مانند سایر شیرخواران در محدوده شش ماهگی است.

۶- برای افزایش انرژی دریافتی می توان از مریا، شکر، عسل، روغنها و نشاسته ذرت که فاقد فنیل آلانین هستند استفاده نمود.

۷- استفاده از آمینوات هایی که در ترکیب آنها از کاتو استفاده نشده و نیز بستنی یخی در این افراد آزاد است.

# D. نحوه محاسبه رژیم غذایی در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری :

۸- شیر مخصوص فنیل کتونوزی باید در **وعده های متعدد** (حداقل ۴ وعده) و به میزان مساوی در هر وعده مصرف شود.

۹- باید توجه داشت که عدم مصرف مقادیر کافی شیر مخصوص نیز سبب بالا رفتن مقدار فنیل آلانین در خون این بیماران می شود. این امر بدان سبب است که مصرف ناکافی این نوع شیر (به عنوان تنها منبع غنی از انواع اسید آمینه در این بیماران)، مانع از ساخته شدن پروتئین و در نتیجه باقی ماندن اسید آمینه فنیل آلانین در خون می گردد.

## مواد غذایی با فنیل آلانین بالا (غیر مجاز)

ردیف	عنوان	مقدار (گرم)	فنیل
۱	ویشر رنگارنگ مینو	۱۰۰	۲۰۰
۲	تک تک مینو	۱۰۰	۲۲۰
۳	پتی بور مینو	۱۰۰	۲۵۰
۴	نخود پخته	۱۰۰	۲۷۳
۵	اسمارتیز مینو	۱۰۰	۴۰۰
۶	نان بربری	۱۰۰	۴۰۰
۷	نان سنگک	۱۰۰	۴۳۰
۸	خمیر قرش	۱۰۰	۴۳۶
۹	عدس	۱۰۰	۴۴۴
۱۰	نان نافتون	۱۰۰	۴۶۰
۱۱	قندق	۱۰۰	۵۲۷
۱۲	آرد گندم	۱۰۰	۵۵۰
۱۳	بلغور	۱۰۰	۵۸۰
۱۴	سویا	۱۰۰	۵۸۶
۱۵	گردو	۱۰۰	۶۶۰
۱۶	تخم مرغ کامل	۱۰۰	۶۸۱
۱۷	پودر کاکائو	۱۰۰	۷۸۰
۱۸	زیره	۱۰۰	۸۵۷
۱۹	پسته	۱۰۰	۹۰۰
۲۰	پنیر کم چرب	۱۰۰	۱۰۰۰
۲۱	ماهی	۱۰۰	۱۰۴۰
۲۲	تخمه کدو	۱۰۰	۱۱۰۰
۲۳	بادام	۱۰۰	۱۲۰۰
۲۴	کنجد	۱۰۰	۱۳۰۰
۲۵	یفک مینو	۱۰۰	۱۴۰۰
۲۶	پنیر پیتزا	۱۰۰	۱۵۰۰
۲۷	چوب شور ساده مینو	۱۰۰	۱۷۰۰
۲۸	ژلاتین	۱۰۰	۱۹۸۱



A low-angle photograph looking up at several trees whose branches are completely covered in a thick layer of white snow. The background is a clear, vibrant blue sky. The perspective makes the trees appear to converge towards the top of the frame, creating a sense of height and grandeur.

THANK  
YOU