

## فنیل کتونوریا

صدیقه حسینی\* / کارشناس ارشد روان‌شناسی عمومی / دانشگاه آزاد اسلامی / واحد علوم و تحقیقات

### چکیده

**زمینه:** فنیل کتونوریا نوعی بیماری سوخت‌وسازی 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 به‌ویژه در مغز می‌شود. از آن‌جا که تیروزین پیش‌ساز انتقال‌دهنده‌های عصبی چون سروتونین، دوپامین و نوراپی نفرین است، کمبود آن باعث اختلال‌های عصبی، شناختی و اجرایی در مغز می‌شود.

**نتیجه‌گیری:** مهم‌ترین نشانه‌های بالینی این بیماری، کم‌توانی ذهنی، میکروسفالی، اختلال‌های رفتاری، تشنج، سفتی اندام‌ها، بی‌قراری، ناآرامی، بیش‌فعالی، آگزما و پوست و موی روشن است. در صورتی که بیماری پیش از سومین هفته زندگی تشخیص داده شده و نوزاد پیش از یک‌ماهگی مورد تغذیه درمانی و مراقبت‌های لازم قرار گیرد، نشانه‌های ناشی از بیماری کاهش می‌یابد. از آن‌جا که رژیم درمانی بسیار طاقت‌فرساست و ممکن است به عدم رعایت کامل آن و در نتیجه شدت نشانه‌ها منجر شود، امروزه روش‌های دیگری چون استفاده از دوز دارویی ویژه، آنزیم درمانی، پیوند سلول‌های بنیادی و ژن درمانی به‌عنوان روش‌های جایگزین در دست پژوهش و بررسی است. با توجه به نشانه‌های شدید بیماری به‌ویژه نشانه‌های روان‌شناختی و نیز چون این بیماری بیشتر در ازدواج‌های خویشاوندی دیده می‌شود، آگاه‌سازی جوانان و خانواده‌ها از پیامدهای آسیب‌زای حاصل از ازدواج‌های فامیلی، مشاوره‌های ژنتیکی پیش از ازدواج و نیز غربالگری نوزادی برای تشخیص زودرس بیماری توصیه می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** فنیل کتونوریا، سوخت‌وسازی، فنیل آلانین

### مقدمه

اختلال‌های رفتاری و عصب‌شناختی را به‌دنبال خواهد داشت و ممکن است با اختلال‌هایی چون بیش‌فعالی و اتیسم همراه باشد. شیوع این بیماری در نژادها و جوامع مختلف متفاوت است و حدود ۱ در ۱۰۰۰۰ تا ۱۲۰۰۰ تخمین زده می‌شود (۱). همچنین شیوع این بیماری در ایران براساس غربالگری نوزادان که از سال ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۹ در ۳ دانشگاه علوم پزشکی کشور صورت گرفته ۱ در ۸۰۰۰ برآورد شده که دامنه بروز آن براساس مناطق مختلف از ۱ در ۳۰۰۰ تا ۱ در ۶۰۰۰۰ متغیر بوده است (۳). در سال ۱۳۸۰ میزان شیوع این بیماری در ایران ۱ در ۳۶۷۲ گزارش شده است (۱). در پژوهشی که به‌تازگی روی بیماران فنیل کتونوریا در استان کرمانشاه انجام شده، در یکی از روستاهای این استان فراوانی بیماری ۱ در

فنیل کتونوریا یکی از اختلال‌های سوخت‌وسازی مادرزادی است که در سال ۱۹۳۴ توسط یک بیوشیمیست نروژی به نام فولینگ<sup>۲</sup> کشف شد (۱). فولینگ نخستین بار فنیل پروئیک اسید را در ادرار کود کان کم‌توان ذهنی در یک خانواده شناسایی و آن را فنیل کتونوریا نام نهاد (۲). در این بیماران بر اثر کمبود یا فقدان آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز، در کبد فنیل آلانین به تیروزین تبدیل نشده و باعث افزایش فنیل آلانین و کاهش تیروزین در مغز می‌شود. اگر این بیماری به‌موقع تشخیص داده نشده و درمان نشود، کم‌توانی ذهنی شدید

\* Email: Hoseini.af@gmail.com

1. Phenylketonuria (PKU)

2. Fulling

طبیعی مغز باشد، انباشتگی فنیل آلانین یا محصولات کاتابولیک آن، کمبود تیروزین یا محصولات آن یا هر ۴ حالت که با هم رخ دهد، موجب تولید سلول‌های عصبی با دندریت‌ها و آکسون‌های غیرطبیعی و نقص در صفحات میلین شده و از بین رفتن میلین‌ها سبب کوتاه شدن مسیر ایمپالس‌های عصبی و نقص در ارتباط بین سلول‌های عصبی می‌شود. همچنین در اثر غلظت بالای فنیل آلانین مهار رقابتی رخ می‌دهد که روی جذب سایر اسید آمینه‌های طبیعی بزرگ به ویژه تیروزین و متیونین از سد بین خون و مغز اثر گذاشته و چون تیروزین پیش‌ساز دوپامین، سروتونین و نور اپی نفرین است، تولید این انتقال‌دهنده‌های عصبی در مغز کاهش یافته و کمبود دوپامین در مغز ارتباط طبیعی بین سلول‌های عصبی را مختل می‌کند (۲). از آن‌جا که دوپامین نقش بسیار مهمی در فعالیت‌های قشر پیش‌پیشانی دارد، کمبود آن باعث اختلال‌های شناختی در فعالیت‌های مربوط به این ناحیه مغز یعنی کارکردهای اجرایی مغز می‌شود که شامل توانایی حل مسئله، توجه، حافظه فعال (کاری)، کنترل مهارتی و کنترل تکانه است. مراحل مختلف حل مسئله شامل فرمول‌بندی، برنامه‌ریزی، انعطاف‌پذیری ذهنی و توانایی تغییر راهبرد در پاسخ به اطلاعات جدید است (۱).

### نشانه‌های فنیلکتونوریا

در بیماران درمان‌نشده طیف اختلال‌های عصبی از اختلال‌های بسیار ساده تا کم‌توانی ذهنی شدید و اختلال‌های حرکتی دیده می‌شود. این بیماران دارای نشانه‌های بالینی مانند کم‌توانی ذهنی، میکروسفالی (کوچکی دور سر)، اختلال‌های شناختی و رفتاری، ناهنجاری‌های عصبی-روانی، مشکلات روانی-اجتماعی، تشنج، سفتی اندام‌ها، تشدید رفلکس‌های وتری، بی‌قراری، ناآرامی، بیش‌فعالی، آگزما و پوست و موی روشن هستند (۵). به‌طور معمول بیشتر بیماران در چند ماه نخست تولد عادی هستند و والدین پس از چند ماه متوجه بیماری فرزند خود می‌شوند و بیشتر در سنین

۸۰ و فراوانی ناقلان بیماری ۱ در ۵ برآورد شده که این فراوانی یکی از بالاترین فراوانی‌های گزارش شده در مورد این بیماری است (۴). این بیماری بیشتر در ازدواج‌های خویشاوندی دیده می‌شود. در ایران هم بیشتر در کودکانی مشاهده شده که والدین آن‌ها ازدواج خویشاوندی داشته‌اند (۲). پژوهش‌ها نشان داده است برای جلوگیری از بروز عوارض این بیماری، درمان که شامل تغذیه درمانی است، زمانی بیشترین تاثیر را دارد که بیماری پیش از یک‌ماهگی تشخیص داده شده و اقدامات درمانی آغاز شود (۵).

### سبب‌شناسی فنیلکتونوریا

فنیلکتونوریا رایج‌ترین اختلال سوخت‌وسازی مادرزادی است. یک بیماری ارثی و ژنتیکی است که به‌صورت اتوزوم (کروموزوم غیرجنسی) مغلوب به ارث می‌رسد. این بیماری به‌علت جهش در ژن آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز ایجاد می‌شود (۵). این ژن جهش یافته که مسئول کمبود یا فقدان این آنزیم است روی کروموزوم ۱۲q۲۲-۱۲q۲۴ قرار گرفته است (۲). چنانچه والدین هر ۲ حامل این ژن بوده و خود سالم باشند، ۲۵ درصد احتمال دارد که در هر تولد، فرزندشان مبتلا به فنیلکتونوریا باشد. به‌طور معمول در ازدواج‌های خویشاوندی این احتمال بالاتر است (۵). فنیل آلانین یکی از ۸ اسید آمینه ضروری بدن است که برای سنتز پروتئین‌ها، کاته‌کولامین‌ها (اپی نفرین، نوراپی نفرین، سروتونین و دوپامین) و ملانین مورد نیاز است و پیش‌ساز اسید آمینه تیروزین است. از آن‌جا که آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز باعث تبدیل اسید آمینه فنیل آلانین به اسید آمینه تیروزین می‌شود، نقص در این آنزیم در متابولیسم این اسید آمینه اختلال ایجاد می‌کند (۱). کمبود آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز یا کوفاکتور آن یعنی تترا هیدرو بیوپترین<sup>۱</sup> موجب تجمع فنیل آلانین در مایعات بدن می‌شود (۶). اگر در مراحل تکامل مغز مقدار فنیل آلانین بالاتر از حد

1. Tetrahydrobiopterin (BH4)

۱ تا ۲ سالگی مراجعه می کنند (۷). رایج ترین علامت بالینی که به مراجعه به پزشک منجر می شود، تاخیر تحولی (گردن نگرستن، راه نرفتن، عدم نشستن و صحبت نکردن به موقع) است (۳).

### انواع فنیل کتونوریا

انواع مختلف بالینی و بیوشیمیایی افزایش فنیل آلانین در بدن عبارتند از:

**فنیل کتونوریا نوع کلاسیک:** این نوع بیماری به دلیل کمبود یا فقدان آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز ایجاد می شود. فنیل آلانین اضافی به اسید فنیل پیرویک و فنیل اتیلین آمین تبدیل می شود. این کودک ابتدای تولد عادی است و کم توانی ذهنی به تدریج پیشرفت می کند. هر ماه ۴ نمره از نمره هوش بهر او کم می شود و تا پایان سال نخست ۵۰ نمره هوش بهر را از دست خواهد داد. کم توانی ذهنی شدید، بیش فعالی، بوی بد ناشی از تبدیل فنیل آلانین اضافی به اسید فنیل پرویک و اسید فنیل لاکتیک و هایپرتونیک از نشانه های این بیماران است و نیز تشنج در یک چهارم این بیماران دیده می شود (۶).

**فنیل کتونوریا ملایم:** اگر قسمتی از فعالیت آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز باقی مانده باشد، غلظت فنیل آلانین خون بین ۴ تا ۱۰ میلی گرم در دسی لیتر خواهد بود (۶).

**هایپر فنیل آلانینمیا:** به غلظت بالای فنیل آلانین بین ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر گفته می شود (۶).

**فنیل کتونوریا جنینی:** در این حالت هیچ نقص آنزیمی مشاهده نمی شود، بلکه وقتی غلظت فنیل آلانین در خون زن باردار بیش از حد طبیعی باشد، این حالت رخ می دهد، چون فنیل آلانین به طور فعال از جفت به جنین منتقل می شود، در صورت افزایش بیش از حد فنیل آلانین در تکامل مغز اختلال ایجاد کند و نشانه های بالینی به صورت آسیب مغزی جنین، نقایص قلبی، کم توانی ذهنی، اختلال در رشد جسمی و ذهنی و میکروسفالی بروز می کند و هیچ درمان رژیمی ندارد.

تنها راه پیشگیری، کنترل جدی غلظت فنیل آلانین مادر پیش و در تمام دوره بارداری است (۲).

### فنیل کتونوریای بدخیم (کمبود تترا هیدرو

**بیوپترین):** دست کم در ۲ درصد از کودکانی که فنیل آلانین در خون شان افزایش یافته، نقص در آنزیم هایی است که باعث ایجاد یا تجدید تترا هیدرو بیوپترین می شوند. در این کودکان حتی در صورتی که فنیل آلانین خون کنترل شود، پیشرفت آسیب های مغزی ادامه می یابد. تترا هیدرو بیوپترین کوفاکتور آنزیم های فنیل آلانین هیدروکسیلاز، تیروزین هیدروکسیلاز و تریپتوفان هیدروکسیلاز است و هیدروکسیلازهای تیروزین و تریپتوفان برای ساخت انتقال دهنده های عصبی دوپامین و سروتونین ضروری است. از نظر بالینی نشانه هایی شبیه نشانه های نوع کلاسیک دارد، اما با وجود رژیم درمانی مناسب، نشانه ها بعد از ۳ ماهگی نیز ادامه می یابد (۶).

**فنیل آلانینمی گذرا:** افزایش فنیل آلانین خون در تیروزینمی موقت نوزادان رخ می دهد. وقتی توانایی نوزادان برای اکسیده کردن تیروزین تکامل پیدا کند، فنیل آلانین خون به سطح طبیعی خواهد رسید (۶).

### تشخیص فنیل کتونوریا

برای پیشگیری از عوارض بیماری، اقدامات تشخیصی باید تا پیش از سومین هفته زندگی انجام شده و درمان پیش از یک ماهگی آغاز شود (۵). غربالگری فنیل کتونوریا در ایران از سال ۱۳۸۶ در ۳ استان و ۶ دانشگاه علوم پزشکی کشور آغاز شده است. غربالگری در ایران در روزهای سوم تا پنجم تولد نوزاد انجام می شود. برای تشخیص بیماری یک قطره خون از پاشنه پای نوزاد گرفته شده و مورد آزمایش قرار می گیرد. با اندازه گیری میزان فنیل آلانین در خون، بیماری تشخیص داده می شود (۲).

### درمان فنیل کتونوریا

در سال ۱۹۹۰ میزان فنیل آلانین ۲ تا ۶ میلی گرم در

سوخت‌وسازی بیماری را بدون توجه به ژنوتیپ<sup>۳</sup> آن تغییر می‌دهد (۸).

**پیوند سلول‌های بنیادی:** یک روش درمانی دیگر که هنوز در مرحله پژوهش است، عوض کردن سلول‌های کبدی با سلول‌های بیان‌کننده فنیل‌آلانیل هیدروکسیلاز است که با پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز قابل انجام است (۸).

**ژن درمانی:** روش دیگر درمانی که پژوهشگران در سال‌های اخیر مورد توجه قرار داده‌اند، ژن درمانی است. در مدل‌های حیوانی (مدل موش با فنیل‌کتونوریا) یک ژن وابسته به آدنوویروس<sup>۴</sup> را به‌طور مستقیم وارد کبد می‌کنند (۸).

### نتایج درمان

تشخیص و درمان اولیه (پیش از سن ۲ هفتگی) از راه تغذیه صحیح، محدودیت فنیل‌آلانیل و مکمل رژیم تیروزین، سبب رشد طبیعی و پیشگیری از کم‌توانی ذهنی و برخورداری از هوش‌بهر عادی می‌شود. اثر درمان روی هوش‌بهر با افزایش سن کمتر می‌شود، به‌طوری که شروع درمان بعد از ۱۲ تا ۱۴ سالگی اثر چندانی روی هوش‌بهر نخواهد داشت (۲). رژیم‌های غذایی هنوز هم برای این کودکان ناقص است. تاخیر در رشد و کمبود کلسیم، روی، سلنیوم، آهن، ویتامین ب ۱۲ در فرمول غذایی گزارش شده است. این رژیم غذایی نیز برای بیمار و خانواده او طاقت‌فرساست، به‌همین علت رژیم غذایی در کودکی دیر شروع می‌شود. تبعیت از این رژیم به تدریج بعد از کودکی نیز کاهش می‌یابد، به‌همین دلیل هم‌اکنون فرمول پزشکی جدید با کیفیت غذایی بالا و کم‌حجم‌تر و دلپذیرتر شدن آن تهیه شده و نیز راه‌های جدید دیگری پیشنهاد شده یا در دست پژوهش است که در بالا به آن اشاره شد (۸). باید بین کادر درمانی و خانواده کودک مبتلا ارتباط درستی برقرار شود. در این صورت خانواده قادر خواهد بود

دسی‌لیتر به‌عنوان محدوده استاندارد مراقبت از این بیماران در نظر گرفته شده است (۲).

**تغذیه درمانی:** برای درمان، پیروی از رژیم کم فنیل‌آلانیل تا پایان عمر به‌ویژه در زنان و نه با محدودیت شدید دوران کودکی توصیه می‌شود. این بیماران باید در کلینیک ویژه بیماری‌های سوخت‌وسازی و زیر نظر تیمی شامل متخصص کودکان، متخصص تغذیه، روان‌شناس و مددکار اجتماعی کنترل شوند و درمان موفق مستلزم همکاری مستمر والدین کودک با تیم درمان است. شیرهای خشک و غذاهای کمکی باید عاری از فنیل‌آلانیل باشد. مواد غذایی غنی از پروتئین و فنیل‌آلانیل که مصرف آن ممنوع است عبارتند از: گوشت، ماهی، انواع تخم‌پرندگان، پنیر، نان، سویا و دانه‌ها (۲). مکمل‌های غذایی با فرمول ویژه که دارای مواد معدنی، ویتامین و اسیدآمین‌های ضروری به جز فنیل‌آلانیل است، یک‌درمان رژیمی موثر در جلوگیری از این نقص مادرزادی است (۸).

**استفاده از دوز دارویی تتراییدروبیوپترین:** نخستین بار این دوز دارویی در سال ۱۹۹۰ مورد استفاده قرار گرفت. برخی از بیماران به این دوز دارویی که سطح فنیل‌آلانیل خون را کاهش می‌دهد، به‌خوبی پاسخ داده‌اند. این روش نیاز به رژیم غذایی کم فنیل‌آلانیل را کاهش می‌دهد. در ایران این روش روی ۵۳ مورد بیمارانی که دارای هایپر فنیل‌آلانیسمیای ملایم و فنیل‌کتونوریا ملایم، متوسط و کلاسیک بوده‌اند، مورد آزمایش قرار گرفته که پاسخ به این روش به ترتیب ۹۰ درصد، ۳۵/۷ درصد، ۵/۶ درصد و صفر درصد بوده است (۹).

**آنزیم درمانی:** یک انتخاب دیگر برای درمان این بیماری آنزیم درمانی است. آنزیم‌هایی وجود دارند که سطح بالا و خطرناک فنیل‌آلانیل را می‌توانند کاهش دهند، مهم‌ترین آن‌ها فنیل‌آلانیل آمونیا لیاز<sup>۱</sup> است که فنیل‌آلانیل را متابولیزه کرده و فنوتیپ<sup>۲</sup>

3. genotype  
4. Adenovirus

1. Phenilalanin ammonia-lyase  
2. phenotype

و مداوم کودکان و بزرگسالان مبتلا، نشانه‌های اختلال شناختی و اختلال در عملکرد هیجانی، عاطفی و رفتاری در آنها وجود دارد. شروع زودرس درمان توانسته به طرز کلی عملکرد عقلانی و توانایی عصب روان‌شناختی ویژه ممکن است کمتر از حد طبیعی باشد. کودکان و نوجوانان حتی با درمان زودرس، پیشرفت تحصیلی کمتری دارند و عملکرد شناختی آنها در محدوده طبیعی است، اما سطح آن پایین‌تر از جمعیت کلی و خواهر و برادران‌شان است. احتمال مشکلات و اختلال‌های اجتماعی و عاطفی باز هم بیشتر از افراد معمولی است و ممکن است به کاهش شایستگی‌های اجتماعی، کاهش استقلال و اعتماد به نفس دچار شوند (۱۰). بدترین پیامد از دست رفتن کیفیت زندگی است (۲). در پژوهش دیگر نشان داده شده با درمان حتی به صورت دیر هنگام (بعد از یک سالگی) تغییری در هوش بهر کلی و کلامی حاصل می‌شود، ولی در هوش بهر عملی این گونه نیست. رشد مهارت‌های زبانی تحت تاثیر زمان شروع درمان است، اما مهارت‌های شناختی مثل هوش بهر کلامی افزون‌بر شروع درمان از میزان رعایت رژیم غذایی نیز تاثیر می‌پذیرد (۱۱). در پژوهشی دیگر بیماران زود درمان‌شده از نظر ذهنی به حالت طبیعی برگشته بودند، ولی تفاوت‌هایی بین هوش بهر آنها و همسالان سالم‌شان مشاهده شده بود. افزون‌بر این، این بیماران به‌طور مکرر نمره پایین‌تری در عملکردهای عصب روان‌شناختی معین داشتند (۸).

در پژوهشی که روی بیماران مبتلا به فنیل کتونوریا بالای ۱۵ سال در استان تهران انجام شده، نتایج نشان داده که از میان ویژگی‌های شخصیتی، تنها برون‌گرایی و سازگاری با هوش هیجانی و سلامت روان‌شناختی ارتباط قوی‌تری داشته و آزرده‌گرایی ارتباط منفی بسیار زیادی با سلامت روانی در افراد مبتلا به این بیماری داشته است (۱۲).

در پژوهشی نشان داده شده بیشتر والدین این بیماران معتقدند کودکان‌شان به علت ابتلا به فنیل کتونوریا و

به‌خوبی تفاوت بین رفتارهای مرتبط با سن و مرحله تکامل کودک و رفتارهای مرتبط با بیماری کودک خود را تشخیص دهد (۲).

## بحث و نتیجه‌گیری

در مورد نشانه‌های بیماری از جمله تشنج در این بیماران با وجود این که میزان بروز تشنج در کودکان مبتلا به فنیل کتونوریا ۲۵ درصد بیان شده، اما برخی پژوهش‌ها میزان شیوع آن را ۵۰ درصد و حتی بالاتر گزارش کرده‌اند که علت آن انباشتگی فنیل آلانین در برخی از بافت‌های بدن به‌ویژه در مغز است که باعث تشنج می‌شود و برخی پژوهش‌ها بالابودن سطح فنیل آلانین سرم را علت اصلی تشنج می‌دانند (۵). تجمع فنیل آلانین در مغز باعث کاهش سروتونین شده و کمبود سروتونین باعث تشنج می‌شود. سن بیماران هم در بروز تشنج در آنها موثر است، چون هاپیر فنیل آلانینمی برای ایجاد آسیب مغزی و بروز تشنج نیاز به زمان دارد که با افزایش سن این اتفاق خواهد افتاد. پژوهش‌ها نشان داده اگرچه رژیم غذایی محدود شده از نظر فنیل آلانین در بهبود سایر نشانه‌های بیماری موثر است، اما در کنترل نشانه‌های عصبی مانند تشنج چندان موثر نیست. هرچه رژیم غذایی ویژه در مبتلایان دیرتر شروع شود، احتمال بروز تشنج بیشتر است. در یک پژوهش روی کودکان مبتلا، یک سوم آنها دچار تشنج شده بودند. شروع تشنج در بیمارانی که درمان نشده‌اند می‌تواند در یک ماهگی رخ دهد که گاهی مقاوم است و با درمان بهبود نمی‌یابد و حدود ۴۳ درصد الکتروانسفالوگرام غیرطبیعی داشتند و فراوانی آن در میان کودکانی که دچار تشنج می‌شوند، بالاتر بوده است (۵).

در پژوهشی که روی این بیماران انجام شده کارکرد اجرایی در بیماران زود درمان‌شده با وجود هوش بهر عادی در مقایسه با کودکان عادی دارای درجاتی از اختلال به‌ویژه در برنامه‌ریزی و توجه است (۱).

پژوهش‌ها نشان داده که با وجود درمان زود هنگام

کنترل سوخت و سازی بیماری و شدت نشانه‌ها، اساس زیست‌شناختی عوارض روان‌پزشکی بیماری را نشان می‌دهد. پیگیری نشانه‌های روانی، رفتاری و هیجانی بیماران دارای اختلال سوخت و سازی بسیار مهم است. به هر حال این نشانه‌ها اگر درمان نشوند می‌توانند کیفیت زندگی و شرایط اجتماعی بیمار را تحت تاثیر قرار دهند (۱۴).

با توجه به آن چه گفته شد، به نظر می‌رسد بهترین راه، پیشگیری از تولد چنین نوزادانی است. نظر به بافت سنتی، شرایط فرهنگی و اجتماعی برخی از مناطق کشور باید به امر آگاه‌سازی جوانان و خانواده‌ها از پیامدهای آسیب‌زای حاصل از ازدواج‌های فامیلی توجه شود و در صورت ازدواج خویشاوندی، مشاوره‌های ژنتیکی انجام شود (۴) و سرانجام غربالگری در دوره نوزادی و در صورت تایید بیماری تشکیل تیم‌هایی برای ارائه خدمات، پیگیری درمان این بیماران تا حد زیادی می‌تواند آسیب‌های ذهنی و حرکتی ناشی از بیماری را کاهش دهد (۵).

در نتیجه رژیم غذایی ویژه احساس می‌کنند در مقایسه با همسالان خود متفاوت هستند. خانواده، پزشکان و معلمان تلاش کردند به کودکان کمک کنند تا با احساس متفاوت بودن‌شان مقابله کنند که کم‌وبیش با موفقیت همراه بوده است. به هر حال ارایه‌دهندگان خدمات بهداشتی می‌توانند به کودکان مبتلا در این زمینه کمک کنند (۱۳).

در پژوهش دیگری یافته‌ها حاکی از آن است که بیماران مبتلا به فنیلکتونوریا زود درمان‌شده نیز مشکلات روان‌شناسی و روان‌پزشکی از خود نشان می‌دهند، آن‌ها مشکلاتی چون کاهش توجه، انگیزه، رقابت اجتماعی، استقلال و اعتماد به نفس نیز دارند. همان‌طور که از کودکی به طرف بزرگسالی پیش می‌روند، نه تنها ممکن است دچار اعتماد به نفس پایین و کمبود استقلال شوند، بلکه ممکن است دچار افسردگی، بی‌حوصلگی، اضطراب عمومی، ترس، کاهش انگیزه‌های مثبت، کاهش بلوغ اجتماعی و نیز دچار انزوای اجتماعی شوند. ارتباط بین سطح

## Reference

1. Tehranidoost M, Azadi B, Sedigh A, Ashrafi M, Alaghbandrad J. Impaired executive function in patients with treated phenylketonuria. *Cognitive Science News*, 2005; 7(1):1-9. [persian]
2. Farhoud D, Shalileh M. phenylketonuria and diet in children with phenylketonuria. *Children's diseases of Iran*, 2008; 18, 88-98. [persian]
3. Badiei Sh, Morovatdar N, Hoseiniyazdi S, Norouzi F, Mina T. Evaluation of clinical and epidemiological characteristics of phenylketonuria patients in Khorasan. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 2004; 57(3):573-578. [persian]
4. Moradi K, Alibakhshi R. Phenylketonuria is a high risk of birth in Musta'lian Village of Kermanshah province. *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences*. 2014; 18(1):62-65. [persian]
5. Shiva S, Barzegar M, Seragiyan E, SeyedGhiasi G. The frequency of seizures and EEG findings in children with phenylketonuria. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 2011; 33(4):37-43. [persian]
6. Instructions national prevention and control. Ministry of Health and Medical Education. Deputy health. 2010; 1-46. [Persian]
7. Mirblouk A. Reported 21 cases of patients suffering from phenylketonuria. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2002; 11(44):70-73. [Persian]
8. Strisciuglio P, Concolino D. New strategies for the treatment of Phenylketonuria (PKU). *Motabolita*. 2014; 4,1007-17.
9. Setoodeh A, Yarali B, Rabbani A, Khatami S, Shams S. Tetrahydrobioptin responsiveness in a series of 53 cases of Phenylketonuria and Hyperphenylalaninemia in Iran. *Molecular Genetics and Metabolism Report*. 2015; 2, 77-79
10. Ghadbaigi Z, Sajedi F, Biglerian A, Mollali G, Nazi S. Assess the level of development of individual and social skills of children with phenylketonuria under the regimen of birth. *Rehabilitation*. 2013; 14(2):46-53. [persian]
11. Keramati N, Soleimani Z, Rohani F, Jalaei Sh, Alaei M. The effect of age of onset and the extent of compliance with regimen therapy on linguistic and cognitive function in patients suffering from phenylketonuria. *Audiology*. 2013; 22(3):43-51. [persian]
12. Aghayosefi A, Behrouzyan S, Sadipour E. Relationship between personality traits and emotional intelligence and mental health people with phenylketonuria.under treatment. *Research on Exceptional Children*. 2009; 8(4):370-381. Persian
13. Zwiesiee S, Bannick A, Trepanier B. parental strategies to help children with Phenylketonuria (PKU) Cope with Feeling Different. *Medical Genetics*. 2015; 167( 8): 1787-95.
14. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in Phenylketonuria. *Mol Gen Metab*. 2010; 99(1): 59-63.
15. Shiva S, Mahdavi M. Laboratory and clinical status of children with phenylketonuria in East Azerbaijan province. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 31(2):51-55. [persian]