

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکتراى حرفه‌ای رشته پزشکی

عنوان:

بررسی وضعیت دموگرافیک بیماران مبتلا به فنیل کتونوری

کلاسیک و غیر کلاسیک از زمان شروع غربالگری (سال ۱۳۸۵) در

استان اردبیل

نگارش:

نسرین علیزاده

اساتید راهنما:

دکتر سیمین زارع

دکتر نگین نهران مقدم

استاد مشاور:

دکتر حامد زندیان

اسفند ۱۴۰۱

شماره پایان نامه: پ/پ/۰۱۰۴۴

گواهی اصالت پایان نامه

اینجانب دانشجوی مقطع دکتری رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تایید می نمایم که:

- این پایان نامه بر اساس نتایج بررسیها/ تحقیقات انجام یافته توسط اینجانب تحت راهنمای بوده و بوسیله خودم انشا گردیده است و در صورت استفاده از نتایج پژوهش ها و یا آثار دیگران بلافاصله به مرجع مورد استفاده استناد شده است و در قسمت منابع و مأخذ مشخصات مرجع به طور کامل ذکر گردیده است.

- مسئولیت صحت مطالب مندرج در این پایان نامه به طور کامل با اینجانب است.
- این پایان نامه قبلا برای دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح، پایین تر یا بالاتر) در سایر دانشگاه ها و موسسات آموزش عالی ارائه نشده است.

- کلیه حقوق مادی و معنوی این پایان نامه و هر گونه محصول مستخرج از آن اعم از مقالات، چاپ کتاب و ثبت اختراع به دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تعلق دارد و هرگونه استفاده از اطلاعات و یا نتایج، واگذاری اطلاعات به افراد دیگر، چاپ، تکثیر، نسخه برداری، ترجمه و اقتباس از این پایان نامه بدون اخذ اجازه کتبی از دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ممنوع است.

- کلیه مقالات مستخرج از این پایان نامه تحت نام دانشگاه علوم پزشکی اردبیل (Ardabil University of Medical sciences) به عنوان وابستگی نویسنده اول یا مسئول و با اطلاع و اجازه تمامی اساتید راهنما و مشاور به چاپ رسیده یا خواهد رسید.

- چنانچه در هر مقطع زمانی، خلاف موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن را می پذیرم و دانشگاه مجاز است با اینجانب مطابق با ضوابط و مقررات رفتار نموده و در صورت برخورد قانونی، هیچ گونه ادعایی نخواهم داشت.

نام و نام خانوادگی دانشجو

امضا و تاریخ

- بدینوسیله اصال و صحت نتایج این پایان نامه مورد تایید اینجانب، استاد راهنما می باشد.

نام و نام خانوادگی استادراهنما

امضا و تاریخ

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده.....
۳	فصل اول مقدمه.....
۴	۱-۱- اهمیت موضوع و انگیزه تحقیق.....
۵	۱-۲- اهداف پژوهش.....
۵	۱-۲-۱- هدف کلی.....
۶	۱-۲-۲- اهداف اختصاصی.....
۷	۱-۳- سوالات و فرضیات مطالعه.....
۸	۱-۴- تعریف واژه‌ها.....
۱۱	فصل دوم بررسی متون.....
۱۲	۲-۱- خطاهای مادرزادی متابولیسم.....
۱۲	۲-۲- متابولیسم فنیل آلانین.....
۱۲	۲-۲-۱- مشخصه های فنیل آلانین و تیروزین.....
۱۳	۲-۲-۲- فنیل آلانین هیدروکسیلاز.....
۱۴	۲-۲-۳- ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز.....
۱۴	۲-۲-۴- ساختار و عملکرد آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز.....
۱۷	۲-۲-۵- تتراهیدروبیوپترین.....

- ۱۷.....۲-۲-۶- متابولیسم نرمال و غیرنرمال PHE/TYR
- ۱۸.....۲-۳- فنیل کتونوری به عنوان یک اختلال توارثی
- ۱۹.....۲-۳-۱- طبقه بندی
- ۱۹.....۲-۳-۲- میزان بروز
- ۲۰.....۲-۳-۳- تظاهرات بالینی
- ۲۱.....۲-۳-۴- تشخیص ژنتیکی مولکولی و بیوشیمیایی
- ۲۲.....۲-۴- استراتژی های کنونی برای درمان فنیل کتونوری
- ۲۲.....۲-۴-۱- درمان با رژیم غذایی PHE-محدود
- ۲۳.....۲-۴-۲- درمان با شپرون BH₄
- ۲۴.....۲-۴-۳- درمان با آمینو اسیدهای بزرگ خشی
- ۲۵.....۲-۴-۴- آنزیم درمانی
- ۲۵.....۲-۴-۵- ژن درمانی
- ۲۶.....۲-۵- بررسی متون
- ۳۰.....فصل سوم مواد و روش کار
- ۳۱.....۳-۱- نوع پژوهش
- ۳۱.....۳-۲- جامعه آماری، روش نمونه گیری، حجم نمونه
- ۳۱.....۳-۳- روش گرد آوری اطلاعات
- ۳۲.....۳-۴- معیارهای ورود به مطالعه

- ۳-۵- معیار خروج از مطالعه..... ۳۲
- ۳-۶- روش تجزیه و تحلیل داده‌ها و بررسی آماری..... ۳۲
- ۳-۷- ملاحظات اخلاقی..... ۳۲
- ۳-۸- جدول متغیرهای مطالعه..... ۳۳
- فصل چهارم نتایج..... ۳۵
- ۴-۱- یافته های دموگرافیک در کل بیماران..... ۳۶
- ۴-۱-۱- توزیع فراوانی بیماران به تفکیک جنسیت..... ۳۶
- ۴-۱-۲- توزیع فراوانی بیماران به تفکیک نسبت فامیلی والدین..... ۳۷
- ۴-۱-۳- توزیع فراوانی بیماران به تفکیک محل سکونت..... ۳۸
- ۴-۱-۴- توزیع فراوانی بیماران به تفکیک وزن هنگام تولد..... ۳۹
- ۴-۱-۵- توزیع فراوانی بیماران به تفکیک سن هنگام تولد..... ۴۰
- ۴-۱-۶- توزیع فراوانی بیماران به تفکیک ابتلا به عقب ماندگی ذهنی..... ۴۱
- ۴-۱-۷- توزیع فراوانی بیماران به تفکیک فالوآپ منظم..... ۴۲
- ۴-۱-۸- توزیع فراوانی بیماران به تفکیک ابتلا به اختلالات رفتاری..... ۴۳
- ۴-۱-۹- توزیع فراوانی بیماران به تفکیک میزان کنترل بیماری..... ۴۴
- ۴-۱-۱۰- توزیع فراوانی بیماران به تفکیک سابقه تشنج..... ۴۵
- ۴-۱-۱۱- توزیع فراوانی بیماران به تفکیک SIBLING مبتلا..... ۴۶
- ۴-۲- یافته های دموگرافیک به تفکیک PKU کلاسیک و غیر کلاسیک..... ۴۷

۴۸.....	۴-۲-۱- توزیع فراوانی جنسیت بیماران در PKU کلاسیک و غیر کلاسیک
۴۹.....	۴-۲-۲- توزیع فراوانی نسبت فامیلی والدین در PKU کلاسیک و غیر کلاسیک
۵۰.....	۴-۲-۳- توزیع فراوانی محل سکونت بیماران در PKU کلاسیک و غیر کلاسیک
۵۱.....	۴-۲-۴- توزیع فراوانی وزن هنگام تولد بیماران در PKU کلاسیک و غیر کلاسیک
۵۲.....	۴-۲-۵- توزیع فراوانی سن هنگام تولد بیماران در PKU کلاسیک و غیر کلاسیک
۵۳.....	۴-۲-۶- توزیع فراوانی ابتلا به عقب ماندگی ذهنی در PKU کلاسیک و غیر کلاسیک
۵۴.....	۴-۲-۷- توزیع فراوانی فالوآپ منظم بیماران در PKU کلاسیک و غیر کلاسیک
۵۵.....	۴-۲-۸- توزیع فراوانی ابتلا به اختلالات رفتاری در PKU کلاسیک و غیر کلاسیک
۵۶.....	۴-۲-۹- توزیع فراوانی میزان کنترل بیماری در PKU کلاسیک و غیر کلاسیک
۵۷.....	۴-۲-۱۰- توزیع فراوانی سابقه تشنج در PKU کلاسیک و غیر کلاسیک
۵۸.....	۴-۲-۱۱- توزیع فراوانی SIBLING مبتلا در PKU کلاسیک و غیر کلاسیک
۵۹.....	۴-۳- میزان بروز PKU در استان اردبیل
۶۰.....	فصل پنجم بحث
۶۱.....	۵-۱- بحث
۶۸.....	۵-۲- محدودیت‌های مطالعه
۶۹.....	۵-۳- نتیجه‌گیری
۷۰.....	۵-۴- پیشنهادات
۷۲.....	منابع

فهرست جدول‌ها

جدول ۲-۱: طبقه بندی فنیل ۱۷
کتونوری.....

جدول ۳-۱: متغیرهای ۳۱
مطالعه.....

فهرست شکل‌ها و نمودارها

شکل ۲-۱: فنیل آلانین (چپ) و تیروزین ۱۱
.....(راست)

شکل ۲-۲: دیاگرام ساختار پایه ژن PAH انسانی (hPAH) و پروتئین کدشده ۱۴
آن.....

شکل ۲-۳: مسیرهای متابولیک فنیل ۱۶
آلانین.....

نمودار ۴-۱: فراوانی کلی بیماران فنیل کتونوری به تفکیک جنسیت..... ۳۴

نمودار ۴-۲: فراوانی کلی بیماران فنیل کتونوری به تفکیک نسبت فامیلی ۳۵
والدین.....

نمودار ۴-۳: فراوانی کلی مبتلایان به فنیل کتونوری به تفکیک محل ۳۶
سکونت.....

نمودار ۴-۴: فراوانی کلی بیماران فنیل کتونوری به تفکیک وزن هنگام ۳۷
تولد.....

نمودار ۴-۵: فراوانی کلی بیماران فنیل کتونوری به تفکیک سن هنگام ۳۸
تولد.....

نمودار ۴-۶: فراوانی کلی بیماران فنیل کتونوری به تفکیک عقب ماندگی ۳۹
ذهنی.....

- نمودار ۷-۴: فراوانی کلی بیماران فنیل کتونوری به تفکیک فالوآپ ۴۰
منظم.....
- نمودار ۸-۴: فراوانی کلی بیماران فنیل کتونوری به تفکیک اختلال کم‌توجهی ۴۱
بیش‌فعالی....
- نمودار ۹-۴: فراوانی کلی بیماران فنیل کتونوری به تفکیک میزان کنترل ۴۲
بیماری.....
- نمودار ۱۰-۴: فراوانی کلی بیماران فنیل کتونوری به تفکیک سابقه ۴۳
تشنج.....
- نمودار ۱۱-۴: فراوانی کلی بیماران فنیل کتونوری به تفکیک sibling ۴۴
مبتلا.....
- نمودار ۱۲-۴: فراوانی بیماران PKU به تفکیک نوع ۴۵
بیماری.....
- نمودار ۱۳-۴: فراوانی جنسیت بیماران در pku کلاسیک و ۴۶
غیرکلاسیک.....
- نمودار ۱۴-۴: فراوانی نسبت فامیلی والدین در pku کلاسیک و ۴۷
غیرکلاسیک.....
- نمودار ۱۵-۴: فراوانی محل سکونت بیماران در pku ۴۸
کلاسیک.....

نمودار ۴-۱۶: فراوانی محل سکونت بیماران در pku ۴۸

غیرکلاسیک.....

نمودار ۴-۱۷: فراوانی وزن هنگام تولد بیماران در pku کلاسیک و ۴۹

غیرکلاسیک.....

نمودار ۴-۱۸: فراوانی سن هنگام تولد بیماران در pku کلاسیک و ۵۰

غیرکلاسیک.....

نمودار ۴-۱۹: فراوانی ابتلا به عقب ماندگی ذهنی در pku کلاسیک و ۵۱

غیرکلاسیک.....

نمودار ۴-۲۰: فراوانی فالوآپ منظم بیماران در pku کلاسیک و ۵۲

غیرکلاسیک.....

نمودار ۴-۲۱: فراوانی ابتلا به اختلالات رفتاری در pku کلاسیک و ۵۳

غیرکلاسیک.....

نمودار ۴-۲۲: فراوانی میزان کنترل بیماری در pku کلاسیک و ۵۴

غیرکلاسیک.....

فهرست علائم اختصاری

BH4: Tetrahydrobiopterin

DNA: Deoxyribonucleic acid

Glu: Glutamic acid

hPAH: human phenylalanine hydroxylase

IEM: Inborn error of metabolism

Kg: Kilogram

LNAA: Large Neutral Amino Acid

mg: miligram

NGS: Next generation

PAH: Phenylalanine hydroxylase

Pal: Phenylalanine ammonia lyase

Phe: Phenylalanine

PKU: Phenylketonuria

Ser: Serine

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

Trp: Tryptophan

Tyr: Tyrosine

UTR: Untranslated region

بررسی وضعیت دموگرافیک بیماران مبتلا به فنیل کتونوری کلاسیک و غیر

کلاسیک از زمان شروع غربالگری (سال ۱۳۸۵) در استان اردبیل

چکیده

زمینه: مطالعاتی برای تعیین مشخصات مبتلایان به فنیل کتونوری در کشور انجام پذیرفته اما چنین مطالعه ای در منطقه ما انجام نشده و اطلاعات مدونی در خصوص مشخصات مبتلایان به فنیل کتونوری در دسترس نیست.

هدف: تعیین وضعیت دموگرافیک بیماران مبتلا به فنیل کتونوری کلاسیک و غیر کلاسیک از زمان شروع غربالگری در استان اردبیل

مواد و روش کار: کلیه بیماران فنیل کتونوری شناسایی از سال ۱۳۸۵ در استان اردبیل که به تعداد ۷۰ نفر بودند، وارد این مطالعه شدند. اطلاعات مربوط به جنس، سن، محل سکونت بیمار، نوع بیماری فنیل کتونوری، نسبت فامیلی والدین، سن و وزن هنگام تولد، فالوآپ منظم بیمار، میزان کنترل بیماری، سابقه تشنج، وجود اختلال رفتاری، وجود عقب ماندگی ذهنی، و وجود sibling مبتلا برای همه بیماران تعیین و در چک لیست ثبت شد.

یافته‌ها: از ۷۰ بیمار مورد بررسی ۴۱ نفر (۵۸/۶٪) پسر و ۲۹ نفر (۴۱/۴٪) دختر بودند. اکثر بیماران ساکن شهرستان‌های اردبیل (۵۱/۴ درصد)، پارس آباد (۱۸/۶٪)، و مشکین شهر (۱۰٪) بودند. عقب ماندگی ذهنی در ۸ بیمار (۱۱/۴٪)، اختلال کم‌توجهی بیش‌فعالی در ۱۳ بیمار (۱۸/۶٪)، و سابقه تشنج در ۵ بیمار (۷/۱٪) وجود داشت. بیماری در ۶۲ نفر (۸۸/۶٪) از نوع کلاسیک و در ۸ نفر (۱۱/۴٪) از نوع غیر کلاسیک بود. بیماران مبتلا به فنیل کتونوری کلاسیک و غیر کلاسیک اختلاف معناداری از لحاظ متغیرهای دموگرافیک مورد بررسی نداشتند ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: میزان بروز بیماری فنیل کتونوری از سال ۱۳۸۵ تا کنون در استان اردبیل بیشتر از متوسط کشوری بوده است (۲۱/۸ در مقابل ۱۶/۵ به ازای ۱۰۰ هزار تولد). ازدواج فامیلی والدین در ۶۰ درصد بیماران وجود داشت. اختلال کم‌توجهی بیش‌فعالی تقریباً در یک پنجم و عقب ماندگی ذهنی در یک دهم بیماران وجود داشت. اغلب بیماران (۸۸/۶ درصد) مبتلا به فنیل کتونوری کلاسیک بودند و بیماران مبتلا به انواع کلاسیک و غیرکلاسیک تفاوت معناداری از لحاظ متغیرهای دموگرافیک نداشتند.

کلمات کلیدی: فنیل کتونوری، ویژگی‌های دموگرافیک، اردبیل.