

ارزیابی سطح مهارت‌های تکامل فردی اجتماعی کودکان مبتلا به فنیل کتونوری تحت رژیم درمانی از بدو تولد

زهرا قدبیکی^۱، *فیروزه ساجدی^۲، اکبر بیگلریان^۳، گیتا موللی^۴، سپیده نازی^۵

SID

چکیده

هدف: این مطالعه با هدف تعیین سطح مهارت‌های تکامل فردی اجتماعی کودکان ۴-۱ ساله‌ای طرح‌ریزی شده است که از بدو تولد به فنیل کتونوری تحت رژیم درمانی مبتلا بوده‌اند.

روش بررسی: این مطالعه به روش مقطعی تحلیلی درباره ۴۰ کودک ۱ تا ۴ ساله انجام شد. انتخاب این کودکان، براساس فهرست بیماران کلینیک فنیل کتونوری بود که از بدو تولد، غربالگری شده و تحت درمان قرار گرفته بودند. ابزار گردآوری اطلاعات، پرسش‌نامه دموگرافیک و پرسش‌نامه ASQ و ارزیابی بالینی توسط متخصص کودکان بود. ۴۰ کودک نیز به‌عنوان گروه کنترل، به‌طور تصادفی از مهدکودک‌های تهران انتخاب شده و پرسش‌نامه‌های یادشده برای آن‌ها تکمیل شد. تحلیل داده‌ها نیز با استفاده از نرم‌افزار SPSS، نسخه ۱۹ انجام شد.

یافته‌ها: متوسط سن کودکان ۳۰/۷ (±۱۰/۵) ماه در گروه کنترل و ۲۷/۷ (±۱۱/۰) ماه در گروه مورد بود. بین دو گروه، از نظر نحوه زایمان، دور سر، قد و وزن فعلی و وزن تولد رابطه معناداری وجود نداشت؛ اما از نظر تکامل مهارت‌های فردی اجتماعی، اختلاف معناداری وجود داشت ($P < ۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: براساس نتایج این مطالعه، سطح تکامل فردی اجتماعی در کودکان درمان‌شده با رژیم درمانی از بدو تولد، کمتر از کودکان عادی است؛ لذا تشخیص و مداخله زودرس برای همه کودکان درمان‌شده با رژیم درمانی، از بدو تولد و در سن کم توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: تکامل فردی اجتماعی، رژیم درمانی، فنیل کتونوری، کودکان

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد روانشناسی و آموزش کودکان استثنایی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
 ۲- متخصص کودکان، دانشیار مرکز تحقیقات توانبخشی اعصاب اطفال، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
 ۳- دکترای آمار زیستی، استادیار گروه آمار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
 ۴- دکترای روانشناسی و آموزش کودکان استثنایی، استادیار مرکز تحقیقات توانبخشی اعصاب اطفال، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
 ۵- دانشجوی دکترای کاردرمانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۹۱/۰۶/۰۵
 پذیرش مقاله: ۹۲/۰۳/۲۹

* آدرس نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات توانبخشی اعصاب اطفال، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تهران.

* تلفن: ۲۲۱۸۰۰۹۹ (۲۱) ۹۸+
 * رایانامه:

fisajedi@gmail.com



مقدمه

فنيل کتونوري^۱ از اختلالات متابوليکي شايع است که به صورت اتوزومال مغلوب به ارث مي رسد. شيوع اين اختلال در دنيا، حدود ۱/۱۰۰۰۰ تا ۱/۱۵۰۰۰ تولد زنده است (۱). کشور ايران، به دليل ازدواج هاي فاميلى، يکي از آمارهاي ثبت شده بسيار بالا را در اين زمينه، در جهان دارد. براساس نتيجه آخرين بررسي آماري در سال ۲۰۰۲، شيوع اين اختلال در ايران، حدود ۱/۳۶۲۷ تولد زنده است که حدود ۵۰ درصد آن ها، حاصل ازدواج هاي فاميلى بوده است (۲).

در اين اختلال، آنزيم فنيل آلانين هيدروکسيلاز^۲ که براي تبديل فنيل آلانين^۳ به تيروزين^۴ لازم است، توليد نمي شود؛ در نتيجه، سطح فنيل آلانين در خون بالا رفته و موجب اشکال در متابوليسم طبيعي بدن و آسيب مغزي مي شود (۱).

کودکان مبتلا به فنيل کتونوري در بدو تولد به ظاهر سالم اند؛ اما اگر درمان نشوند، به تدريج دچار تاخيرهاي تکاملي و رشدی مي شوند. آن ها در انتهاي سال اول زندگي، کاهش ۵۰ واحد در ضريب هوشي را دارند که در صورت ادامه، به عقب ماندگي ذهني شديد و اختلال گفتاري منجر مي شود. ۵۰ درصد کودکان درمان نشده، ضريب هوشي کمتر از ۵۰ دارند و تنها ۱ درصد آنان، بدون درمان، هوش طبيعي خواهند داشت. از ديگر مسائل شايع در اين کودکان، بيش فعالی، رفتارهاي اوتيستيک، صرع و نقص در رنگ دانه هاي^۵ مو و پوست است. همچنين، کوچکي دور سر^۶ با برجستگی فک بالا^۷، رفلکس بابينسکي مثبت^۸، افزايش تون عضلاني^۹ به خصوص در اندام هاي تحتانی (۷۵ درصد)، لرزش^{۱۰} (۳۰ درصد)، تشديد رفلکس ها^{۱۱} (۶۶ درصد) و نوار مغزي غير طبيعي^{۱۲} (۵۰ درصد) ديده مي شود. تجمع فنيل آلانين نيز سبب تاخير در تکامل شناختي و فردي اجتماعي و حرکتی مي شود (۱). اخيراً فرائحليلي شامل ۴۳ مطالعه نشان داد با ۱/۸ تا ۳/۸ نمره کاهش در عدد IQ برای هر ۱۰۰ میکرومول در ليتر، افزايش سطح فنيل آلانين خون در طول عمر ايجاد مي شود (۳). در مطالعه اي، اهميت ثبات سطوح فنيل آلانين خون در رابطه با عملکرد شناختي، به خصوص در کسانی که فنيل کتونوري کلاسيک دارند و بيشتر در معرض ابتلا به نوسان براساس مصرف فنيل آلانين در رژيم غذايي هستند، نشان داده شده است. اختلال کارکرد اجرائي^{۱۳} نيز در حافظه کاري^{۱۴}، کنترل مهار^{۱۵}، استدلال مفهومي، انعطاف پذيري ذهني و راهبرد سازماني مطرح شده است (۴، ۵). امروزه در چند روز اول پس از تولد، بيماران مبتلا به فنيل کتونوري

به وسيله تست غربالگري تشخيص داده مي شوند و از طريق رژيم غذايي با فنيل آلانين محدود، تحت درمان قرار مي گيرند. با اين درمان، سطح فنيل آلانين و متابوليت هائيش در مايعات بدن کاهش يافته و بدین ترتيب، از آسيب مغزي پيشگيري مي شود (۱).

براساس تحقيقات اخير که نتايج درمان هاي زودرس را بررسي مي کنند، اين درمان ها، علاوه بر بهبود ضريب هوشي و مهارت هاي شناختي و فردي اجتماعي اين کودکان، در عملکردهاي حرکتی و مهارت هاي ادراکي حرکتی و ادراک بينايي و نيز عملکردهاي اجرائي نظير حافظه، برنامه ريزي، گفتار و زبان موجب بهبودی مي شود (۶، ۷). اما براساس بعضي مطالعات، به رغم درمان زودرس، هنوز اختلالات عصبي و اشکال در عملکردهاي اجرائي و کارکردهاي فردي اجتماعي در بيماران فنيل کتونوري در مقايسه با گروه کنترل ديده مي شود؛ بنابراین در اين باره، تحقيقات بيشتر نياز است (۴).

علاوه بر ضريب هوشي کمتر از حد مطلوب، کودکان و نوجوانان تحت درمان زودرس ممکن است مشکلات خاص عصب روان شناختي و پيشرفت تحصيلي کم تري نشان دهند (۹-۱۱).

بررسي کودکان مبتلا به فنيل کتونوري که مدام تحت درمان رژيم غذايي زودرس بودند، نشان مي دهد به طورکلي، عملکرد فکري آن ها در محدوده طبيعي است؛ اما سطح آن پايين تر از جمعيت کلي و خواهر و برادرانشان است (۵، ۶).

تست غربالگري و درمان زودرس فنيل کتونوري، در ايران نيز آغاز شده است و هم اکنون، حدود چهار سال است که اين روند در کلينیک هاي فنيل کتونوري تهران ادامه دارد. با توجه به مطالب ذکر شده، بر آن شدیم تکامل فردي اجتماعي را در کودکان ۴-۱ ساله اي که به وسيله غربالگري و تحت درمان زودرس بررسي و شناخته شده اند، با کودکان عادي مقايسه کنیم تا مشخص شود آيا شروع زودرس رژيم غذايي، از تاخير تکامل فردي اجتماعي اين کودکان پيشگيري مي کند. بدین ترتيب، در صورتی که درجاتي از تاخير در تکامل فردي اجتماعي مشاهده شود، مداخله زودرس در اين کودکان انجام مي شود.

روش بررسي

اين مطالعه، به روش مقطعي تحليلي و در چهار ماه اول سال ۱۳۹۱، درباره ۴۰ کودک مبتلا به فنيل کتونوري انجام شد. اين بيماران براساس فهرست بيماران فنيل کتونوري انتخاب شدند که به وسيله غربالگري از بدو تولد شناسايي شده و در کلينیک هاي

- | | | | | |
|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 1- Phenylketonuria (PKU) | 2- Phenylalanine Hydroxylase | 3- Phenylalanine (Phe) | 4- Tyrosine | 5- Pigmentation |
| 6- Microcephaly | 7- Prominent Maxila | 8- Positive Babinski Reflex | 9- Muscle Tonicity | 10- Tremor |
| 11- Hyperactivity of Reflexes | 12- Electro Encephalo Graphy (E.E.G) | | 13- Executive Function (EF) | |
| 14- Working Memory | 15- Control Inhibition | | | |



کودکان است که متشکل از ۱۹ زیرپرسش نامه بوده و برای سنین ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰، ۲۱، ۲۲، ۲۳، ۲۴، ۲۵، ۲۶، ۲۷، ۲۸، ۲۹، ۳۰، ۳۱، ۳۲، ۳۳، ۳۴، ۳۵، ۳۶، ۳۷، ۳۸، ۳۹، ۴۰، ۴۱، ۴۲، ۴۳، ۴۴، ۴۵، ۴۶، ۴۷، ۴۸، ۴۹، ۵۰، ۵۱، ۵۲، ۵۳، ۵۴، ۵۵، ۵۶، ۵۷، ۵۸، ۵۹، ۶۰ ماهگی است. برای هر گروه سنی، ۳۰ سؤال وجود دارد که ۶ سؤال برای هر یک از حیطه‌های پنج‌گانه زیر دارد:

۱. برقراری ارتباط؛^۱ ۲. حرکات درشت؛^۲ ۳. حرکات ظریف؛^۳
۴. حل مسئله؛^۴ ۵. رفتارهای فردی اجتماعی.^۵ این حیطه‌ها از طریق تکمیل پرسش‌نامه‌های مربوط اجرا می‌شود که والدین تکمیل کرده و متخصصان نمره‌دهی می‌کنند. این آزمون، اولین بار روی ۲۰۰۸ کودک در شهر اورگان^۶ آمریکا استاندارد شد.

مشخصات روان‌سنجی این آزمون شامل همسانی درونی؛^۷ آلفای کرونباخ آن در حیطه حرکات درشت، ۰/۵۳ در ۴ ماهگی است و تا ۰/۸۷ در ۱۲ و ۱۶ ماهگی است و در رابطه با هم‌بستگی^۸ بین نمره طیف با نمره کلی، ضریب پیرسون ۰/۵۴ در حرکات درشت در ۱۶ ماهگی، ۰/۸۳ در حیطه فردی اجتماعی در ۱۲ ماهگی و در حیطه حل مسئله در ۳۰ و ۳۶ ماهگی است. در رابطه با پایایی بازآزمایی^۹، درصد توافق در دو هفته ۹۴ درصد (خطای معیار اندازه‌گیری = ۰/۱۰) است. در رابطه با پایایی بین نمره‌دهندگان^{۱۰}، درصد توافق بین والدین و کارکنان حرفه‌ای ۹۴ درصد (خطای معیار اندازه‌گیری = ۰/۱۲) است. روایی هم‌زمان^{۱۱}، در سنین مختلف از ۶۷ درصد (در مقایسه با آزمون استنفورد-بینه در ۲۴ ماهگی) تا ۱۰۰ درصد (در مقایسه با آزمون مک‌کارتی در ۳۰ و ۳۶ ماهگی) بوده و در اکثر موارد، بیش از ۸۰ درصد بوده است. حساسیت^{۱۲} کلی آن ۷۵ درصد (با طیف ۵۱ درصد در ۴ ماهگی تا ۹۰ درصد در ۳۶ ماهگی) است. ویژگی^{۱۳} کلی آن ۸۶ درصد (با طیف ۸۱ درصد در ۱۶ ماهگی تا ۹۲ درصد در ۳۶ ماهگی) است. این آزمون در کشور ایران در سال‌های ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۶ نیز هنجاریابی شده است که ویژگی آن ۰/۷۵ و حساسیت آن ۰/۸۶ و پایایی آن به روش آزمون مجدد، ۰/۹۴ بوده است. همچنین، نقاط برش آن برای کودکان ایرانی تعیین شده است. توانایی تست در تعیین اختلالات تکاملی، بیش از ۹۶ درصد گزارش شده است (۹-۷). داده‌ها بعد از ورود به بسته نرم‌افزاری SPSS با کمک مشخصه‌های توصیفی از قبیل میانگین، انحراف استاندارد، درصدها و فراوانی و آزمون‌های استنباطی، تجزیه و تحلیل آماری شد.

یافته‌ها

در این پژوهش، ۴۰ کودک فنیل‌کتونوری و ۴۰ کودک عادی (به‌عنوان گروه کنترل) شرکت داشتند. متوسط سن کودکان فنیل‌کتونوری و عادی، به ترتیب $(\pm 10/5)$ و $(\pm 11/0)$ و ۳۰/۷ ماه بود. مشخصات دموگرافیک کودکان در جدول ۱ گزارش شده است.

ارجاع فنیل‌کتونوری در بیمارستان‌های حضرت علی اصغر (ع) و مرکز طبی کودکان و بیمارستان مفید، تحت درمان قرار گرفتند. برای ورود به این پژوهش معیارهایی وجود داشت: ۱. کودکان مبتلا به فنیل‌کتونوری که بیماری آن‌ها از نوزادی، با غربالگری تشخیص داده شده و از بدو تولد رژیم‌درمانی دریافت کرده‌اند؛ ۲. بیماران در زمان مطالعه تحت کنترل بودند (دارای میانگین سطح فنیل‌آلانین خون در شش ماه اخیر بین ۲-۶ mg/dL)؛ ۳. سن بیماران، ۴-۱ سال بود. معیارهای خروج نیز عبارت بود از: ۱. وجود سایر عوامل مؤثر در ایجاد تأخیر تکامل در سابقه کودک و تشخیص بعد از نوزادی و در دوران شیرخوارگی؛ ۲. نداشتن رژیم غذایی مناسب از دوره نوزادی؛ ۳. سایر بیماری‌های متابولیک یا دژنراتیو طبق پرونده پزشکی بیمار. همه کودکان با آگاهی کامل والدین از شرایط و نحوه برگزاری آزمون و با امضای فرم رضایت‌نامه وارد این مطالعه شدند. گردآوری اطلاعات از طریق پرسش‌نامه دموگرافیک و پرسش‌نامه سنین و مراحل (ASQ)^۱ و ارزیابی بالینی تخصصی تکامل انجام شد. ابزار اصلی جمع‌آوری اطلاعات در این پژوهش، پرسش‌نامه دموگرافیک بود که حاوی تاریخچه و سوابق پزشکی خانوادگی از جمله سن، جنس، قد و وزن هنگام تولد و قد و وزن فعلی و سؤالاتی درباره سایر بیماری‌ها و اختلالات همراه بود. این پرسش‌نامه را محقق با سؤال از والدین و رجوع به پرونده بیماران در کلینیک تکمیل کرد و پس از آن متخصص کودکان، کودک را معاینه عمومی کرده، قد و وزن و سطح فنیل‌آلانین او را اندازه‌گیری و ثبت کرد. در مرحله بعد، تکامل کودک در حیطه فردی اجتماعی با استفاده از پرسش‌نامه ASQ که والدین تکمیل کردند، ارزیابی شد و نمرات حاصل در فرم مربوط ثبت گردید و در نهایت، نتایج با نقاط برش به دست آمده از هنجاریابی در کودکان طبیعی در ایران مقایسه شد. سپس کودکان دارای نمرات منطبق یا کمتر از نقاط برش در حیطه یادشده، برای ارزیابی تخصصی و مداخله زودرس، به مرکز توان‌بخشی اختلالات تکاملی تحت پوشش دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی ارجاع داده شدند. مواردی نیز که براساس ارزیابی تخصصی، در تکامل تأخیر داشتند، به مراکز مداخله زودرس ارجاع داده شدند. آزمون ASQ نیز در ۴۰ کودک طبیعی و سالم که به‌طور تصادفی از مهدکودک‌های تهران انتخاب شدند (گروه کنترل)، پس از هم‌سازی از نظر سن و جنس انجام شد. در پایان، نتایج به دست آمده در دو گروه با هم مقایسه شد. پرسش‌نامه ASQ نوعی سیستم غربالگری اختلالات تکاملی



جدول ۱. مشخصات دموگرافیک کودکان در دو گروه فنیل کتونوری و کودکان عادی

| متغیر | کنترل | | مورد | |
|------------------------|----------------------------|------|-------|------|
| | تعداد | درصد | تعداد | درصد |
| جنس | دختر | ۱۶ | ۱۴ | ۳۵ |
| | پسر | ۲۴ | ۲۶ | ۶۵ |
| | یک | ۳۲ | ۲۰ | ۵۰ |
| تعداد فرزندان | دو | ۷ | ۱۸ | ۴۵ |
| | سه | ۱ | ۲ | ۵ |
| | طبیعی | ۱۸ | ۱۶ | ۴۰ |
| نوع زایمان | سزارین | ۲۲ | ۲۴ | ۶۰ |
| | یک | ۳۷ | ۲۲ | ۵۵ |
| | دو | ۳ | ۱۵ | ۳۷/۵ |
| رتبه کودک | سه | ۰ | ۳ | ۷/۵ |
| | بله | ۲ | ۱۸ | ۴۵ |
| | خیر | ۳۸ | ۲۲ | ۵۵ |
| نسبت فامیلی بین والدین | بله | ۲ | ۹ | ۲۲/۵ |
| | خیر | ۳۸ | ۳۱ | ۷۷/۵ |
| | بله | ۲ | ۷ | ۱۷/۵ |
| سابقه بیماری در اقوام | بله | ۳ | ۳۳ | ۸۲/۵ |
| | خیر | ۳۷ | ۲۲ | ۵۵ |
| | وجود مشکل در دوران بارداری | ۳ | ۷ | ۱۷/۵ |

در جدول ۲، متغیرهای رشدی کودکان مبتلا به فنیل کتونوری و شاخص‌های رشد (قد و وزن و دور سر) کودکان دو گروه در کودکان عادی نشان داده شده است. براساس این جدول، بین بدو تولد و درحال حاضر، تفاوت معنی داری وجود ندارد.

جدول ۲. آماره‌های توصیفی متغیرهای رشدی در کودکان دو گروه فنیل کتونوری و عادی

| متغیرهای رشدی | کنترل | | مورد | |
|------------------|---------|--------------|---------|--------------|
| | میانگین | انحراف معیار | میانگین | انحراف معیار |
| دور سر فعلی (cm) | ۴۹ | ۱۰/۰۰ | ۴۶/۱۴ | ۲/۴۷ |
| قد فعلی (cm) | ۸۴/۳۶ | ۲۰/۵۵ | ۹۰/۰۸ | ۹/۸۴ |
| وزن (kg) | ۱۹/۳۸ | ۱۸/۶۶ | ۱۴/۶۸ | ۳/۶۲ |
| دور سر تولد (cm) | ۳۶/۱۸ | ۰/۹۸ | ۳۵/۶۵ | ۱/۳۹ |
| قد تولد (cm) | ۵۰/۷۹ | ۲/۶۴ | ۵۱/۶۵ | ۴/۳۷ |
| وزن تولد (gr) | ۳۲۳۵/۹۰ | ۴۰۰/۶۴ | ۳۱۲۳ | ۵۴۷/۹۱ |

در جدول ۳، میانگین نمرات تکامل مهارت‌های فردی اجتماعی مقایسه شده است. متوسط سطح تکامل مهارت‌های فردی اجتماعی در کودکان عادی و فنیل کتونوری، به ترتیب ۵۰/۲۰ و ۱۴/۱۳ فردی اجتماعی تفاوت معناداری وجود دارد ($P < ۰/۰۰۱$).

جدول ۳. مقایسه میانگین نمرات تکامل مهارت‌های فردی اجتماعی در کودکان فنیل کتونوری و عادی

| گروه | انحراف معیار | میانگین | درجه آزادی | مقدار آزمون | مقدار احتمال |
|-------|--------------|---------|------------|-------------|--------------|
| کنترل | ۵/۶۳ | ۵۰/۲۰ | ۱۶۸ | ۳/۹۱ | ۰/۰۰۱ |
| مورد | ۱۱/۰۹ | ۴۵/۱۳ | | | |

مداوم، ممکن است کودکان و بزرگسالان مبتلا به فنیل کتونوری نشانه‌های شناختی و اختلال در عملکرد عاطفی و رفتاری را تجربه کنند. شروع زودرس رژیم غذایی فنیل کتونوری اختلال شدید شناختی را از بین برده است؛ اما شواهد نشان می‌دهد به‌طور کلی، عملکرد عقلانی و توانایی عصب روان‌شناختی خاص ممکن است کمتر از حد مطلوب باشد (۱۱، ۱۰).

بحث

براساس نتایج این پژوهش، سطح تکامل فردی اجتماعی در کودکان درمان‌شده با رژیم درمانی از بدو تولد، کمتر از کودکان عادی است. این یافته‌ها با نتایج مطالعات Agostoni (۲۰۰۳) و Wersema (۲۰۰۵) همخوان است که نشان دادند با وجود درمان زودرس و



همچنین، براساس شواهد به دست آمده از برخی مطالعات طولی، میانگین سطح فنیل‌آلانین خون با نتایج آزمون‌های عصب‌شناختی در ۱۲ سالگی هم‌بستگی معکوس داشت. هم‌بستگی IQ با سن، در ابتدای رژیم منفی بود و سطح فنیل‌آلانین خون از ۴ تا ۱۰ سالگی، با سن ترک رژیم هم‌بستگی مثبت داشت (۲۰، ۱۹). براساس مطالعات Jusiene (۲۰۰۴) و Stemerink (۲۰۰۰)، در افراد مبتلا به فنیل‌کتونوری که تحت درمان زودرس قرار می‌گیرند، ریسک مشکلات و اختلالات اجتماعی و عاطفی همچنان به‌رغم درمان زودرس، بیشتر از افراد عادی است. این کودکان و نوجوانان ممکن است به کاهش شایستگی اجتماعی و استقلال و اعتماد به نفس دچار شوند (۱۳، ۱۲).

در پژوهشی فراتحلیلی در سال ۲۰۰۸، سطح خون در کودکان فنیل‌کتونوری در ۴۰ مطالعه بررسی شد. نتایج نشان داد متوسط سطح فنیل‌آلانین خون در کودکان فنیل‌کتونوری، با نمره کامل ضریب هوشی^۱ آن‌ها ارتباط معنی‌داری دارد. همچنین، در این پژوهش مشخص شد که وجود ثبات در سطح فنیل‌آلانین خون در عملکردهای شناختی، مهم‌تر از بالابودن سطح فنیل‌آلانین در کودکان فنیل‌کتونوری تحت درمان زودرس و مداوم است. این پژوهش نتیجه گرفت در درمان فنیل‌کتونوری، باید به تغییر در سطح فنیل‌آلانین خون و حفظ این سطح در دامنه توصیه شده توجه شود (۱۴). در مطالعه ما نیز، به نظر می‌رسد با وجود میانگین قابل قبول در سطح فنیل‌آلانین خون، وجود نوسانات در سطح فنیل‌آلانین خون ممکن است سبب کاهش سطح تکامل اجتماعی فردی کودک نسبت به جمعیت کودکان عادی شده باشد. برای تشخیص دقیق این مطلب، باید اندازه‌گیری‌های ماهیانه سطح فنیل‌آلانین خون به‌جای میانگین ۶ ماهه آن بررسی شود و ملاک قرار گیرد.

در پژوهش دیگری در سال ۲۰۰۲، وضعیت عصب‌روان‌شناختی کودکان فنیل‌کتونوری که از درمان زودرس استفاده کرده‌اند و این درمان در آن‌ها ادامه داشته است، بررسی شد. در این بررسی، ۶۷ فرد مبتلا و ۷۳ نفر به‌عنوان گروه کنترل در سنین ۱۴-۷ شرکت کرده بودند. در این تحقیق، ۴ تکلیف عصب‌روان‌شناختی از جمله توجه پایدار^۲ و حافظه کارکردی ارزیابی شد. نتایج نشان داد نقایص عصب‌روان‌شناختی مشخصی که در این افراد دیده می‌شود، ممکن است در نتیجه نقص عملکرد قشر پروفرونال میانی خلفی طرفی^۳ باشد (۱۵).

در سال ۱۹۸۳، ۲۷ کودک که از دوران نوزادی تحت رژیم درمانی بوده‌اند، در دوره کودکی از طریق آزمون‌های عصب‌روان‌شناختی

بررسی شدند. این آزمون‌ها برای کودکان عادی نیز انجام شد. براساس نتایج، به‌طور کلی سرعت حرکتی و هماهنگی در ۲ گروه تفاوت معنی‌داری نداشته است؛ اما آنالیز مقیاس‌های نوروسایکولوژیک، طبقه مشخصی در ۹۴ درصد از کل نمونه نشان داد. از جمله بخش‌های متمایزکننده ۲ گروه، هوش، عملکردهای متابولیک، شکل‌گیری مفاهیم و حل مسئله بود. همچنین، غلظت فنیل‌آلانین در روز گرفتن تست، ارتباطی منفی با سطح عملکرد نشان داد؛ ولی ضریب هم‌بستگی بین غلظت فنیل‌آلانین و عملکردهای عصب‌روان‌شناختی بعدی، اختلاف آماری معنی‌داری نشان نداد. به‌طور کلی، نتایج این پژوهش نشان می‌دهد سطح فنیل‌آلانین، عملکردهای عصب‌روان‌شناختی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۶).

برخی مطالعات نیز درباره رابطه بین متغیرهای درمان فنیل‌کتونوری و پیامد شناختی در بزرگسالی شواهدی را ارائه می‌کنند که نقص‌های شناختی با درمان به‌موقع و ضریب هوشی متوسط ارتباط دارد. بزرگسالان مبتلا به فنیل‌کتونوری ممکن است اختلال در کارکرد اجرایی و مشکلات توجه و کاهش حافظه کلامی را نشان دهند (۱۸، ۱۷).

براساس مطالعه Mayle (۲۰۰۷) به‌صورت فراتحلیل نیز علائم عصب‌روان‌شناختی در بزرگسالان فنیل‌کتونوری که تحت درمان مداوم و زودرس بودند، بیماران مبتلا به فنیل‌کتونوری، در عملکرد عقلانی و سرعت پردازش و مهار حرکتی، به‌میزان گسترده‌ای با گروه کنترل متفاوت‌اند (۶).

همچنین، Anastasoia در سال ۲۰۰۸، در مطالعه‌ای نتیجه گرفت براساس اختلال شناختی در بزرگسالان مبتلا به فنیل‌کتونوری، اختلال عملکرد ممکن است ناشی از رشد اولیه مغز در حضور سطوح فنیل‌آلانین بالا در خون باشد. همچنین، حیطه‌های خاصی از عملکرد شناختی، مستعد صدمه بر اثر افزایش خفیف یا تغییرات در سطوح فنیل‌آلانین در خون است (۱۴).

در مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۲، سازگاری روانی کودکان فنیل‌کتونوری لیتوانیایی و دلایل احتمالی ایجاد مشکلات روانی کودکان فنیل‌کتونوری بررسی شد. از والدین ۴۵ کودک مبتلا به فنیل‌کتونوری و ۴۵ کودک سالم (گروه کنترل) با سن ۱۴-۲ خواسته شد در نسخه لیتوانی، چک‌لیست رفتاری کودکان و پرسش‌نامه واکنش به بیماری کودک را تکمیل کنند. متوسط سطح فنیل‌آلانین و IQ نیز در نظر گرفته شد. آنان به این نتیجه رسیدند که در کودکان بزرگ‌تر مبتلا به فنیل‌کتونوری، مشکلات روانی به‌طور معناداری بیشتر از همسالان سالم است. در گروهی که سن آن‌ها



کم تر بود، تفاوت چشمگیری وجود نداشت (۱۹).
در یکی از مطالعات، ۱۱ گزارش براساس ۴ مطالعه انجام شده در بیش از ۲۰ بیمار، مفیدترین اطلاعات را در پی داشت. شواهد معتبری از تفاوت‌های بین بیماران فنیل کتونوری درمان شده و همسالان سالم آن‌ها در رفتار و ادراک از خود وجود داشت. الگوی نتایج در سراسر کشورها و گروه‌های سنی افراد مبتلا به فنیل کتونوری (نمره بالاتر از نظر عاطفی/عصبی و نمرات پایین تر درباره رفتارهای پرخاشگری و ضداجتماعی) مطابقت داشت و نشان می داد که افراد مبتلا به این بیماری، مستعد ابتلا به افسردگی، اضطراب، هراس، انزوا و تصویر منفی از خود هستند. رابطه بین اختلال کمبود توجه-بیش‌فعالی و مشکلات رفتاری و ضریب هوشی کم با کنترل بد سطح فنیل آلانین خون در افراد مبتلا به فنیل کتونوری، در مطالعات متعددی نشان داده شده است. این مطالعه نتیجه گرفته است مداخله مؤکد در رژیم غذایی بیماران فنیل کتونوری، به احتمال زیاد، موجب شدت اختلال‌های نورویبولوژیک کمتر می شود (۲۰).
محدودیت‌ها
مشکلات و محدودیت‌هایی که در این پژوهش وجود داشت، عبارت است از: ۱. همکاری نکردن والدین که سعی شد با توجه

نتیجه گیری

دقیق اجرای طرح و فواید آن، همکاری والدین جلب شود؛ ۲. همکاری نکردن مهدکودک‌ها که با توجه و آگاه‌سازی مربیان مهد و والدین کودکان طبیعی برطرف شد؛ ۳. همکاری نکردن کودکان هنگام اجرای تست و مراجعه نکردن کودکان برای کنترل ماهیانه فنیل آلانین خون.
براساس نتایج این پژوهش، سطح تکامل فردی اجتماعی در کودکان درمان شده با رژیم درمانی از بدو تولد، کمتر از کودکان عادی است؛ لذا تشخیص و مداخله زودرس برای همه کودکان درمان شده با رژیم درمانی از بدو تولد و در سنین کم، توصیه می شود. همچنین، می توان نتایج این پژوهش را به افراد صاحب نظر ارائه کرد تا در این خصوص، تغییرات لازم برای مداخلات دارویی یا رژیم درمانی اعمال شود. در رابطه با پیشگیری از بروز عوارض بیماری، درمان که عمدتاً شامل تغذیه درمانی است، در صورتی مؤثر خواهد بود که قبل از سومین هفته زندگی نوزاد آغاز شود؛ بنابراین، تنظیم برنامه چهارقسمتی شامل غربالگری، تشخیص، درمان و بازتوانی ضروری است.

منابع

- 1-Umphred DA. Neurological rehabilitation. 5th ed. Mosby; 2007. pp:1257- 1268.
- 2- Koochmeshgi J, Bagheri A, Hosseini-Mazinani SM. Incidence of phenylketonuria in Iran estimated from consanguineous marriages. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2002; 25(1):80-1.
- 3-Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2007; 92(1):63-70.
- 4-Anderson PJ, Wood SJ, Francis DE, Coleman L, Anderson V, Boneh A. Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Developmental Neuropsychology*. 2007; 32(2):645-68.
- 5-Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarotti F, Carducci CL, Levi G, et al. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2004; 27(2):115-25.
- 6-Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevill LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010; 99:22-32.
- 7-Janzen D, Nguyen M. Beyond executive function: non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010;99: 47-51.
- 8-Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: < i> Revisiting the evidence</i>. *Molecular genetics and metabolism*. 2010;101(2):99-109.
- 9- Araujo GC, Christ SE, Steiner RD, Grange DK, Nardos B, McKinstry RC, et al. Response monitoring in children with phenylketonuria. *Neuropsychology*. 2009;23(1):130.
- 10-Christ SE, Steiner RD, Grange DK, Abrams RA, White DA. Inhibitory control in children with phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*. 2006; 30(3):845-64.
- 11-Stemerink BA, Kalverboer AF, Van der Meere JJ, Van der Molen MW, Huisman J, de Jong LWA, et al. Behaviour and school achievement in patients with early and continuously treated phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2000; 23(6):548-62.
- 12-Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Boix C, Sans A, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2005; 47(7):443-8.
- 13-Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychology Review*. 2007; 17(2):91-101.
- 14-Vameghi R, Sajedi F, Habibolahi A, Lornezhad H, Kraskian A, Delavar B. [The Standardization of Ages and Stages Questionnaires (ASQ) in Iranian children (Persian)], Final Report of Research. The university Of social Welfare & Rehabilitation Sciences, Jun 2009.
- 15-Vameghi R, Sajedi F, Shahshahani S, Hatamizadeh N. [Early detection and intervention in children with developmental disorders (Persian)] . UNICEF; 2005.
- 16-Vameghi R, Sajedi F, Kraskian A, Habibolahi A, Lornezhad H, Delavar B. Cross-cultural Adaptation and Standardization of Ages and Stages Questionnaire (ASQ) In Iranian Children. *Iranian Journal of Public Health*. 2013; 42 (5): 522-528.
- 17- Agostoni C, Verduci E, Massetto N, Radaelli G, Riva E, Giovannini M. Plasma long-chain polyunsaturated fatty acids and neurodevelopment through the first 12 months of life in phenylketonuria. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2003;45(4):257-61.
- 18- Wiersema JR, Van Der Meere JJ, Roeyers H. State regulation and response inhibition in children with ADHD and children with early-and continuously treated phenylketonuria: an event-related potential comparison. *Journal Of Inherited Metabolic Disease*. 2005; 28(6):831-43.

- 19- Brumm VL, Azen C, Moats RA, Stern AM, Broomand C, Nelson MD, et al. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: a preliminary review. *Journal Of Inherited Metabolic Disease*. 2004;27(5):549-66.
- 20-Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *Journal Of Inherited Metabolic Disease*. 2002; 25(5):333-46.
- 21-Jusiene R, Kucinskas V. Psychological adjustment of children with congenital hypothyroidism and phenylketonuria as related to parental psychological adjustment. *Medicina (Kaunas)*. 2004; 40(7):663-70.
- 22-Anastasoae V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Molecular Genetics And Metabolism*. 2008; 95(1):17-20.
- 23-Huijbregts SCJ, de Sonnevill LMJ, van Spronsen FJ, Licht R, Sergeant JA. The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002; 26(6):697-712.
- 24-Brunner RL, Jordan MK, Berry HK. Early-treated phenylketonuria: neuropsychologic consequences. *J. Pediatr*. 1983;102(6):831-5.
- 25-Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2009; 33(3):414-21.
- 26-Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Archives of Disease in Childhood*. 2007; 92(3):213-8.
- 27-Jusiene R, Cimbalistiene L, Bieliauskaite R. Psychological adjustment of children with phenylketonuria. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2002; 38(4):424.
- 28-Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *European Journal of Pediatrics*. 2000; 159(2): 89-93.

Archive of SID

Evaluation of Personal-Social Developmental Skills Levels in Children with Early Treated Phenylketonuria

Ghadbeigi Z. (M.Sc.)¹, *Sajedi F. (M.D.)², Biglariyan A. (Ph.D.)³, Movallali G. (Ph.D.)⁴, Nazi S. (Ph.D.)⁵

Receive date: 26/08/2012

Accept date: 19/06/2013

1-M.Sc. of Psychology and Education of Exceptional Children. University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

2-Pediatrician, Associate Professor of Pediatric Neuro rehabilitation Research Center (PNRC), University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

3-Ph.D. of Biostatistics, Assistant Professor of Biostatistics department, University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

4-Ph.D. of Psychology and Education of Exceptional Children, Assistant Professor of Pediatric Neuro rehabilitation Research Center (PNRC), University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

5-Ph.D. student of occupational therapy, Tehran University of medical Science, Tehran Iran

***Correspondent Author Address:**

Research Center (PNRC) University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.

*Tel: +98 (21) 22180099

*E-mail: fisajedi@gmail.com

Abstract

Objectives: This Study aimed to investigate the level of personal-social developmental skills in 1-4 years old children with early treated phenylketonuria.

Materials & Methods: This analytic, cross-sectional study has been done on 40 children 1-4 years old referred to clinics of phenylketonuria (PKU) who were diagnosed through screening at birth and were treated. The measurements were a demographic questionnaire, ASQ (Ages & Stages Questionnaire) and clinical assessment by pediatrician. Forty children were also selected randomly as control group from kindergartens of Tehran and completed the questionnaires. Data were analyzed by SPSS 19.0 software.

Results: The mean age of Children was 30.7 (± 10.5) months in the control group and 27.7 (± 11.0) months in the case groups. There was no significant differences between two groups in terms of delivery type and the current and birth height, weight and head circumference. There was a significant difference between two groups regarding personal-social developmental skills ($P < 0.001$).

Conclusion: The level of personal-social developmental skills in the children with early treated Phenylketonuria is lower than normal children. Early diagnosis and intervention for all children with early treated Phenylketonuria is recommended.

Keywords: Phenylketonuria, Treatment regimen, Personal-social development, Children