

## فنیل کتونوری و رژیم غذایی در کودکان مبتلا

دکتر داریوش فرهود\*<sup>۱</sup>، PhD ژنتیک؛ مریم شلیله\*<sup>۲</sup>، MSc علوم تغذیه

۱. دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. کلینیک ژنتیک دکتر فرهود، تهران

دریافت: ۸۷/۲/۱۸؛ بازنگری: ۸۷/۶/۹؛ پذیرش: ۸۷/۸/۲۳

## خلاصه

**هدف:** فنیل کتونوری شایع‌ترین فرم یک بیماری autosomal recessive بنام هیپر فنیل آلانینمیاست که بعلت کمبود یا عدم فعالیت آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز در کبد، اسید آمینه ضروری فنیل آلانین به تیروزین تبدیل نشده و سبب افزایش مزمن فنیل آلانین خون و پیدایش عوارضی از جمله آسیب مغزی غیر قابل برگشت می‌شود.

از آنجا که نوزادان مبتلاء بلافاصله بعد از تولد هیچگونه علامت بالینی نشان نمی‌دهند، اولین گام در درمان بیماری، غربالگری و تشخیص بموقع می‌باشد. درمان اصلی که تغذیه درمانی است باید زیر تیمی شامل متخصصان اطفال، تغذیه، روانشناسی، پرستار و مددکار اجتماعی انجام شود و در صورتی موثر خواهد بود که تا قبل از سومین هفته زندگی نوزاد آغاز شود. ملاحظات اساسی در تنظیم رژیم غذایی این بیماران تامین مقادیر کافی انرژی، پروتئین و سایر مواد مغذی، محدودیت فنیل آلانین و استفاده از مکمل تیروزین بر اساس سن، ژنوتیپ بیماری، میزان رشد و انرژی مورد نیاز به منظور حفظ غلظت فنیل آلانین خون در محدوده ۲-۶ mg/dl است، که از طریق استفاده از غذاهای فرموله آماده، مصرف مواد غذایی کم پروتئین و کم فنیل آلانین اعمال می‌شود به طوری که امکان دستیابی به اپتیموم رشد و تکامل مغزی برای کودک فراهم شود.

باتوجه به آن که فنیل آلانین یک اسید آمینه ضروری است و تیروزین نیز در در مبتلایان به فنیل کتونوری ضروری می‌باشد، کنترل مکرر غلظت این دو اسید آمینه و مد نظر قرار دادن عوامل غیر تغذیه‌ای موثر در غلظت فنیل آلانین اهمیت ویژه دارد.

همچنین ارزیابی رشد و تکامل و آموزش والدین بیمار نقش بسزایی در موفقیت درمان دارد. ضمن آنکه ضرورت ادامه رژیم محدود از فنیل آلانین تا دوران بزرگسالی در مطالعات متعدد نشان داده شده است.

واژه‌های کلیدی: فنیل کتونوری؛ فنیل آلانین؛ رژیم غذایی؛ هیپرفنیل آلانینمی؛ فنیل آلانین هیدروکسیلاز

## تاریخچه فنیل کتونوری

اولین بار در سال ۱۹۳۴ Asborn Folling، فنیل پیرویک اسید را در ادرار فرزندان دچار عقب ماندگی ذهنی یک خانواده شناسایی<sup>[۱]</sup> و آنرا imbecilitas phenylprouvica نامید. یکسال بعد Lionel Penrose این وضعیت را فنیل کتونوری (PKU) نامگذاری کرد<sup>[۲]</sup>. اوایل ۱۹۶۰ گاتری روش bacterial inhibition assay را به منظور اندازه گیری سطوح خونی فنیل آلانین معرفی کرد<sup>[۱]</sup> که تست گاتری نامیده شد<sup>[۲]</sup>. اواسط ۱۹۶۰ فرمولای کم فنیل آلانین، به صورت تجاری عرضه شد. اواخر ۱۹۸۰ مشخص گردید، ژن مسئول کمبود آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز روی

کروموزوم 12q22-q24.1 قرار دارد و در ۱۹۹۰ میزان فنیل آلانین (۶۰ تا ۳۶۰ میکرومول در لیتر) ۱ تا ۶ میلی‌گرم در دسی-لیتر به عنوان محدوده استاندارد برای مراقبت از مبتلایان فنیل کتونوری در نظر گرفته شد<sup>[۱]</sup>.

## فنیل آلانین (PHE)

ال- فنیل آلانین یکی از هشت اسید آمینه ضروری است، که برای سنتز پروتئین‌ها، کاته کولامین‌ها و ملانین مورد نیاز بوده و پیش

\* مسئول مقاله:

E-mail: mr\_shalileh@yahoo.com

آدرس: کلینیک ژنتیک دکتر فرهود، تهران، میدان ولیعصر، ضلع جنوبی بلوار کشاورز، شماره ۱۶

کتونوری ممکن است به دلیل کمبود سایر آنزیم‌های در گیر در بقیه واکنش‌های متابولیسم فنیل آلانین ایجاد شوند.

## بیماری زائی

اگر چه پاتوژنز آسیب مغزی در فنیل کتونوری کاملا شناخته نشده، اما بدیهی است که این وضعیت با افزایش مزمن فنیل آلانین خون ارتباط دارد.<sup>[۱]</sup> بطوریکه وقتی در طی دوره حیاتی تکامل مغز مقدار فنیل آلانین بالاتر از حد نرمال باشد، تجمع فنیل آلانین یا محصولات کاتابولیک آن، کمبود تیروزین یا محصولات آن و یا هر چهار وضعیت بطور توأم رخ دهد، سبب تولید سلولهای عصبی با دندریتها و آکسون‌های تغییر شکل یافته و نقص در صفحات میلین شده و از بین رفتن میلین باعث کوتاه شدن مسیر ایمپالس‌های عصبی و نقص در ارتباط بین سلولهای عصبی می‌شود. همچنین بعلت مهار رقابتی در اثر غلظت بالای فنیل آلانین روی جذب سایر آمینواسیدهای طبیعی بزرگ به ویژه تیروزین و متیونین از سد بین خون و مغز، تولید نوروترانسمیترها بویژه سروتونین و دوپامین در مغز کاهش یافته و مقدار پائین دوپامین در مغز ارتباط طبیعی بین سلولهای عصبی را مختل می‌کند که سبب نقص در عملکرد شناختی می‌گردد و عدم تعادل در غلظت اسیدهای آمینه در سیستم عصبی سبب ایجاد مشکلات رفتاری و طولانی شدن زمان عملکرد می‌شود.<sup>[۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷]</sup>

## میزان بروز

میزان بروز شکل کلاسیک فنیل کتونوری کمتر از یک در ۱۰۰۰۰ و میزان بروز شکل خفیف فنیل کتونوری کمتر از یک در ۱۳۰۰۰ است.<sup>[۱]</sup> شکل بدخیم این بیماری نادراست.<sup>[۱]</sup> میزان بروز فنیل کتونوری در نژادهای مختلف، متفاوت است.<sup>[۲]</sup> کشور ترکیه بالاترین میزان بروز این بیماری را در دنیا دارد.<sup>[۳، ۴]</sup>

در جریان غربالگری که در سال ۱۹۸۲ در تهران انجام شد، از ۸۸۳۳ نوزاد متولد شده در بیمارستان‌های مختلف تهران ۷ نوزاد مبتلا به هیپر فنیل آلانینمیا مینور شناسایی شد و فقط یک مورد مبتلا به هیپر فنیل آلانینمیا با میزان بیشتر از ۲۰ میلی‌گرم درصد بود.<sup>[۱]</sup> براساس مطالعه انجام شده در فاصله سال‌های ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۱ در شیراز، میزان بروز بیماری ۲۷/۲ در ۱۰۰۰۰۰ تولد بوده<sup>[۱۱]</sup> ضمن آنکه موارد فنیل کتونوری در ایران فقط در کودکانی مشاهده شده که والدین آنها ازدواج خویشاوندی داشته‌اند.<sup>[۱۲]</sup>

## طبقه بندی هیپر فنیل آلانینمیا

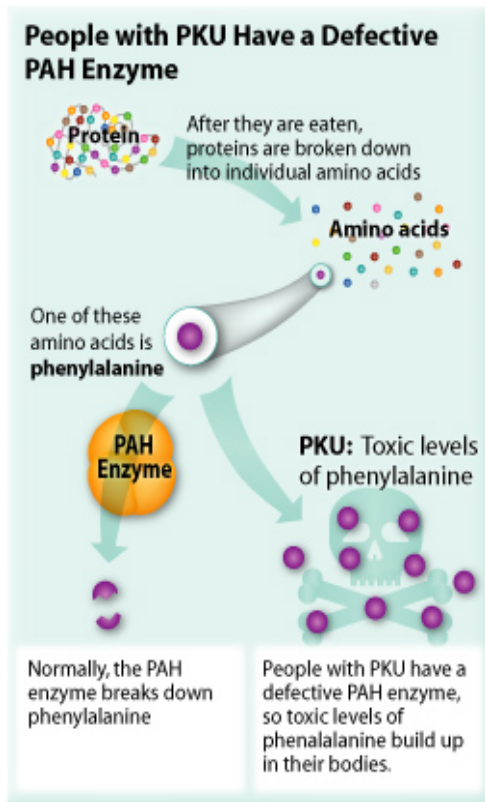
ساز اسید آمینه ال- تیروزین می‌باشد. نیاز روزانه بالغین به مجموع تیروزین و فنیل آلانین ۳۹ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز است که در صورت دریافت کافی پروتئین تامین می‌شود. کمبود طولانی مدت فنیل آلانین سبب نقص رشد، از دست رفتن توده عضلانی و تخریب ارگان‌ها خواهد شد. منابع غذایی فنیل آلانین شامل سویا، تخم مرغ، برنج، شیر گاو، گندم، ذرت، گوشت خوک، گوشت گاو و جوجه است. بطور کلی مقدار پروتئین موجود در هر ماده غذایی تعیین کننده مقدار دریافت فنیل آلانین است. منبع مصنوعی این اسید آمینه شیرین کننده اسپارتام (ان- ال - آلفا - اسپارتیل - ال فنیل آلانین ۱ - متیل استر) می‌باشد.

فنیل آلانین بدنبال هضم پروتئین دریافتی به صورت فنیل آلانین آزاد در آمده و انتقال آن از طریق سیستم کوترانسپورت سدیم و اسید آمینه انجام می‌شود و غلظت پلاسمایی طبیعی آن حدود ۵۰ میکرو مول در لیتر است. ورود این اسید آمینه از خون به داخل سلول از طریق چندین عامل انتقال دهنده انجام می‌شود. انتقال از سد بین خون و مغز از طریق ترانسپورتر غیر وابسته به سدیم بوده و در مسیر انتقال در سلولهای اندوتلیال مویرگ‌های مغزی فنیل آلانین با سایر آمینواسیدهای طبیعی بزرگ (LNAA) شامل والین، تربیتوفان، لوسین، ایزولوسین، متیونین، تیروزین، هیستیدین برای انتقال رقابت می‌کند. اولین مرحله در کاتابولیسم ال- فنیل آلانین، تبدیل آن به ال- تیروزین است که در این واکنش فرو آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز از تتراهیدروبیوپترین (BH4) برای تبدیل فنیل آلانین به تیروزین استفاده می‌کند.

پروتئین عضله اسکلتی و سایر بافتها حاوی ۵/۳٪ فنیل آلانین است. در طی گردش طبیعی پروتئین فنیل آلانین آزاد شده و مجدداً برای سنتز پروتئین یا سایر مسیرهای متابولیکی در دسترس قرار می‌گیرد. میزان آزاد شدن روزانه فنیل آلانین از کاتابولیسم پروتئین در افراد سالم حدود ۱۲ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن است و ترومای شدید، عفونت سیستمیک یا عدم تحرک که سبب افزایش کاتابولیسم پروتئین می‌شوند، آزاد شدن فنیل آلانین را افزایش می‌دهد. در شرایطی که غلظت پلاسمایی فنیل آلانین طبیعی باشد، فقط چند گرم فنیل آلانین در دفع کلیوی ظاهر می‌شود که تقریباً تمام آن به وسیله سلولهای اندوتلیال توبول پروگزیمال باز جذب می‌شود. کاهش دریافت پروتئین به کمتر از مقدار مورد نیاز سبب کند شدن تبدیل فنیل آلانین به تیروزین می‌گردد و فعالیت فنیل آلانین هیدروکسیلاز نیز به صورت آلوستریک توسط فنیل آلانین تنظیم می‌شود.<sup>[۱۳]</sup>

## بیولوژی مولکولی و ژنتیک بیماری

همه انواع این بیماری اتوزومال مغلوب می‌باشند.<sup>[۱]</sup> اساس ژنتیکی اختلالات فنیل آلانین هیدروکسیلاز به علت قرار گرفتن ژن این آنزیم روی کروموزوم 12q22-q24.1 است.<sup>[۴]</sup> سایر فرم‌های فنیل



شکل ۱ - تبدیل فنیل آلانین به تیروزین و نقص فنیل آلانین هیدروکسیلاز<sup>[۲]</sup>

اختلالات متابولیکی ویژگی‌های ژنتیکی هستند که به علت نبود یا کاهش فعالیت یک آنزیم یا کوفاکتور اختصاصی بوجود می‌آیند<sup>[۱۴،۱۳،۱]</sup> که در آنها معمولاً مسیر متابولیسم یک اسید آمینه درگیر می‌باشد که سبب تجمع مقادیر سمی این اسید آمینه در ارگان‌هایی مثل کبد، پوست، چشم و مغز می‌شود. درمان نیز مستقیماً "مسیر خاص متابولیسم اسید آمینه را با استفاده از رژیم غذایی تحت تاثیر قرار می‌دهد"<sup>[۱۵]</sup>. از جمله این بیماری‌ها هیپرفنیل-آلانینمی می‌باشد که در آن متابولیسم اسید آمینه فنیل آلانین مسیر طبیعی خود را طی نمی‌کند. این بیماری چهار نوع مختلف دارد<sup>[۱]</sup>:

### ۱) شکل کلاسیک فنیل کتونوری

شایع‌ترین فرم هیپرفنیل آلانینمی<sup>[۱]</sup> و یکی از شایع‌ترین اختلالات ارثی متابولیک است<sup>[۱۶،۲]</sup> که به علت فقدان یا کاهش فعالیت آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز در کبد رخ می‌دهد که این نقص از تبدیل فنیل آلانین به تیروزین ممانعت می‌کند<sup>[۱۵]</sup> (شکل ۱). علائم بیوشیمیایی به صورت غلظت خونی فنیل آلانین بالاتر از ۲۰ میلی-گرم در دسی‌لیتر و افزایش فنیل کتون‌ها در ادرار<sup>[۱]</sup> و علائم بالینی شامل موی روشن و چشم آبی، اگزما، احساس بوی کپک در ادرار و عرق<sup>[۱۵]</sup>، تاخیر تکامل، میکروسفالی<sup>[۹،۴]</sup>، ناهنجاری‌های الکتروانسفالوگرام، پر فعالیتی<sup>[۴]</sup>، حرکت‌های غیر طبیعی، لرزش، تاخیر در کسب مهارت‌های اجتماعی<sup>[۱۷]</sup> تاخیر در تکلم<sup>[۵]</sup> و صرع<sup>[۱۸]</sup> است. درمان شامل کاهش فنیل آلانین و افزایش تیروزین رژیم غذایی و حفظ فنیل آلانین سرم بین ۲ تا ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است<sup>[۱]</sup>.

### ۲) شکل خفیف فنیل کتونوری

به علت نقص آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز ایجاد می‌شود و علائم بیوشیمیایی شامل غلظت خونی فنیل آلانین بیشتر از ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (بیش از ۳۶۰ میکرومول در لیتر) و افزایش فنیل کتون‌ها در ادرار است. درمان از طریق کاهش مقدار فنیل آلانین و افزایش مقدار تیروزین در رژیم غذایی و حفظ فنیل آلانین سرم در محدوده ۲ تا ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر انجام می‌شود<sup>[۱]</sup>.

### ۳) فنیل کتونوری جنینی

در این حالت هیچگونه نقص آنزیمی مشاهده نمی‌شود بلکه وقتی رخ می‌دهد که غلظت فنیل آلانین در خون زن باردار بالاتر از حد طبیعی باشد، زیرا فنیل آلانین به طور فعال از جفت به جنین منتقل و غلظت پلاسمایی فنیل آلانین جنین ۱ و ۱/۵ تا ۲ برابر خون مادر شده و این افزایش به وسیله سد بین خون و مغز جنین مجدداً ۲ تا ۴ برابر می‌شود و در صورتی که غلظت فنیل آلانین سیستم عصبی به بالاتر از ۶۰۰ میکرومول در لیتر برسد با تکامل مغز تداخل خواهد داشت. علائم کلینیکی به صورت آسیب مغزی جنین و افزایش میزان وقوع نقائص قلبی، عقب افتادگی رشد جسمی و ذهنی و میکروسفالی است و هیچگونه درمان رژیمی ندارد. تنها راه پیشگیری کنترل جدی میزان فنیل آلانین مادر قبل و در تمام دوره بارداری است<sup>[۱]</sup>.

### ۴) فنیل کتونوری بدخیم<sup>[۲]</sup>

اریتروسیت‌ها و بیوپترین ادراری است<sup>[۴]</sup>. اختلالات بیوپترین باید با اندازه گیری بیوپترین در ادرار یا خون یا بوسیله دی‌هیدروپتیدین ردوکتاز درخون صورت گیرد. آنالیز موتاسیون فنیل آلانین هیدروکسیلاز نیز امکان پذیر است، اما برای تشخیص افتراقی ضروری نیست بلکه در مواقعی که در خانواده قبلا موردی از موتاسیون شناسایی شده باشد، به منظور تشخیص قبل از تولد قابل استفاده است<sup>[۹،۲]</sup>. معیار تشخیص فنیل کتونوری شامل غلظت فنیل آلانین که به طور دائمی بالای ۶ تا ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۳۶۰ تا ۶۰۰ میکرومول در لیتر) و میزان تیروزین کمتر از ۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱۶۵ میکرومول در لیتر) است<sup>[۱]</sup>.

از آنجا که تمام نوزادان مبتلا به فنیل کتونوری بلافاصله بعد از تولد هیچگونه علائم بالینی را نشان نمی‌دهند، سنی که در آن بیماری در نوزاد تشخیص داده می‌شود و شروع درمان تغذیه‌ای به کفایت برنامه‌های غربالگری و پیگیری آن بستگی دارد<sup>[۱]</sup>. آنالیز بررسی‌های انجام شده در خصوص ارزش اقتصادی برنامه‌های غربالگری این بیماری فقط حدود ۱۰ سال است که انجام شده، ولی همه این بررسی‌ها نشان داده‌اند که غربالگری و درمان فنیل کتونوری سبب پیشگیری از اتلاف هزینه‌ها می‌شود<sup>[۵]</sup>.

## درمان

مبتلایان به فنیل کتونوری مانند سایر بیماریهای متابولیک ارثی<sup>[۱۳]</sup> باید در کلینیک ویژه بیماریهای متابولیک و زیر نظر تیمی متشکل از متخصصان تغذیه، اطفال، روانشناسی، مددکار اجتماعی و پرستار<sup>[۱]</sup> کنترل شوند و درمان موفق مستلزم همکاری مستمر کودک و والدین کودک مبتلا با تیم درمان است<sup>[۱۷]</sup>.

درمان این بیماری مانند سایر بیماریهای ناشی از اختلالات متابولیسم اسیدهای آمینه، شامل تحت تاثیر قرار دادن مسیر متابولیکی ناقص از طریق: محدود کردن سوبسترا- تکمیل کردن مقدار محصول با غذاهای فرموله آماده، بطریقی که سایر اسیدهای آمینه و مواد مغذی مورد نیاز را تامین کند- تکمیل کوفاکتور آنزیم و یا تلفیقی از همه این رویکردها است<sup>[۱۵،۱]</sup>. این اقدامات درمانی تقریباً به طور کامل از طریق مداخله در رژیم غذایی صورت می‌گیرد<sup>[۱۲]</sup> هدف از این مداخله حفظ غلظت پلاسمايي فنیل آلانین در محدوده ۱۲۰ تا ۳۶۰ میکرومول در لیتر حداقل برای ۱۰ سال اول زندگی است<sup>[۱۵]</sup>. به طوری که با این متد درمانی امکان دستیابی به اپتیوموم رشد و تکامل مغزی از طریق تامین مقادیر کافی پروتئین، انرژی و سایر مواد مغذی وجود داشته باشد، و رژیم محدود از فنیل آلانین و دارای مکمل تیروزین باشد<sup>[۲]</sup>.

بیمارانی که غلظت فنیل آلانین پلاسمايي بیشتر از ۲۵۰ و تیروزین پلاسمايي کمتر از ۵۰ میکرومول در لیتر دارند و مقادیر تتراهیدروبیوپترین و دی‌هیدروبیوپترین ردوکتاز آنها طبیعی است، نیاز به درمان فوری با رژیم محدود از فنیل آلانین و مکمل تیروزین دارند<sup>[۲]</sup>. درمان کودکان مبتلا به شکل بدخیم فنیل کتونوری شامل تجویز تتراهیدروبیوپترین و استفاده از رژیم محدود از فنیل آلانین و

به دلیل نقص در سنتز یا تشکیل مجدد کوفاکتور آنزیم دی-هیدروبیوپترین ردوکتاز یعنی تتراهیدروبیوپترین ایجاد می‌شود. علامت بیوشیمیایی شامل غلظت خونی فنیل آلانین کمتر از ۲۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و علائم بالینی تحریک پذیری، تاخیر در تکامل و تشنج است<sup>[۱]</sup>.

## غربالگری و تشخیص

برای پیشگیری از بروز عوارض بیماری، درمان که عمدتاً شامل تغذیه درمانی است در صورتی موثر واقع خواهد شد که این اقدام‌ها تا قبل از سومین هفته زندگی نوزاد آغاز شود، به همین دلیل تنظیم یک برنامه چهار قسمتی شامل: غربالگری، تشخیص، درمان و بازتوانی ضروری است<sup>[۴]</sup>. در مرحله غربالگری با گرفتن یک قطره از خون پاشنه پای نوزاد بلافاصله بعد از تولد و انجام آزمایش با یکی از سه روش bacterial inhibition assay که به تست گاتری معروف است<sup>[۴]</sup> و آنالیز فلورومتريک<sup>[۶]</sup> و یا جدیداً (MS/MS) tandem mass spectrometry موارد پنهان در نوزادان قابل شناسایی است<sup>[۴]</sup>.

تقریباً همه نوزادان مبتلا که موتاسیون شکل کلاسیک فنیل کتونوری را دارند در روز اول زندگی حتی قبل از اولین تغذیه، غلظت فنیل آلانین بالاتر از میزان طبیعی دارند. در نوزادانی که نقص کمتری در موتاسیون فنیل آلانین دارند ممکن است افزایش غلظت فنیل آلانین خون در زمان طولانی‌تری رخ دهد. در نوزادانی که بعثت نقص در سنتز تتراهیدروبیوپترین دچار نوروپاتی پیشرونده هستند افزایش نسبتاً خفیف در غلظت فنیل آلانین خون مشاهده می‌شود<sup>[۴]</sup>. درصد قابل توجهی از نوزادان نارس و تعداد کمی از نوزادان ترم افزایش گذرا در فنیل آلانین خون نشان می‌دهند که با پیگیری کوتاه مدت شناسایی می‌شوند<sup>[۱۵]</sup>. اگر تست غربالگری میزان بالای ۲۴۲ میکرومول در لیتر فنیل آلانین را درخون نشان دهد ضروری است که مقادیر اسیدهای آمینه پلاسما با روش کروماتوگرافی تعویض یونی ضمن مشخص کردن دریافت فنیل آلانین نوزاد از منابع پروتئینی دست نخورده اندازه گیری شود. بدیهی است که تشخیص دقیق برای تعیین پروتوکل درمانی بسیار مهم است. آکادمی طب اطفال آمریکا نیز توصیه می‌کند، نوزادانی که نتیجه غربالگری برای آنها مثبت بوده، لازم است با متدهای کمی و کیفی مورد آزمایش مجدد قرار گیرند<sup>[۱]</sup>. از آنجا که فنیل آلانین ابتدا در بافت‌های کبد توزیع می‌شود، بیماریهای کبد ممکن است سبب افزایش متوسط غلظت فنیل آلانین در خون شوند، این وضعیت با افزایش تیروزین و سایر مارکرهای نقص کبد همراه است و در نتیجه بندرت باعث اشتباه در تشخیص می‌شود<sup>[۲]</sup>.

تشخیص افتراقی به چندین روش آزمایشگاهی نیاز دارد که شامل کروماتوگرافی تعویض یونی (MS/MS) برای تعیین غلظت تیروزین و فنیل آلانین و سایر اسیدهای آمینه و آنالیز اسیدهای آلی ادرار بوسیله کروماتوگرافی گازی (GM/MS) تعیین ژنوتیپ والدین و proband و ارزیابی دی‌هیدروبیوپترین ردوکتاز

به منظور تامین پروتئین با ارزش بیولوژیکی بالا و اسیدهای آمینه غیر ضروری و فنیل آلانین کافی برای تامین نیازهای فردی رشد کودک توصیه می‌شود فرمولای بدون فنیل آلانین در طی دوره نوزادی با فرمولای معمول مورد استفاده نوزاد یا شیر مادر و در اوایل کودکی با شیر گاو مخلوط شود، به طوری که مخلوط شیر و فرمولای فاقد فنیل آلانین حدود ۹۰٪ پروتئین و ۸۰٪ انرژی مورد نیاز نوزاد و کودک را تامین کند<sup>[۱]</sup>. در این کودکان از شیر گرفتن باید مانند سایر کودکان انجام شود<sup>[۲]</sup>.

برای محاسبه مقادیر مناسب فرمولای فاقد فنیل آلانین باید از روش جدول ۱ استفاده نمود، باید توجه داشت که این کودکان نباید بیشتر از نیاز، انرژی دریافت کنند و دریافت مقادیر کافی مایعات به

منظور حفظ آب بدن بسیار مهم است. توصیه می‌شود که شیر خشک در ۳ تا ۴ وعده تقریباً مساوی در طی روز مصرف شود<sup>[۱]</sup>.

## آموزش

کادر درمان و والدین لازم است آگاه شوند که کودکان مبتلا به این بیماری بخوبی می‌توانند در مورد نحوه انتخاب‌های غذایی خود تصمیم درست اتخاذ کنند.

در صورتی که بین کادر درمانی و خانواده کودک مبتلا ارتباط درستی برقرار شود، خانواده بخوبی قادر به تشخیص تفاوت بین رفتارهای مرتبط با سن و مرحله تکامل کودک و رفتارهای مرتبط با بیماری کودک خواهند بود.

بهترین راه برای کنترل غذای کودک و عدم اجبار در خصوص غذا خوردن کودک، مشارکت وی در انتخاب، آماده سازی و بسته بندی غذا با توجه به شرایط سنی و توانایی‌های کودک است<sup>[۱]</sup>. جدول ۲ توانایی‌های کودک را در سنین مختلف در این خصوص نشان می‌دهد.

## نیازهای تغذیه ای

جدول ۳ مقادیر کلی مورد نیاز فنیل آلانین، تیروزین، پروتئین، انرژی و مایعات را نشان داده، ولی مقادیر دقیق باید بطور فردی بر اساس سن، ژنوتیپ، میزان رشد و نیازهای انرژی هر بیمار تجویز شود. تنظیم هفتگی رژیم طی ۶ ماهه اول زندگی بر اساس گرسنگی و اشتها، رشد و تکامل و آنالیز آزمایشگاهی غلظت فنیل آلانین و تیروزین پلاسما ضروری است. فنیل آلانین تجویز شده باید ۳ تا ۴ ساعت بعد از غذا غلظت فنیل آلانین پلاسما را بین ۶۰ تا ۳۰۰

مکمل تیروزین همراه با ال-دوپا و کاربی دوپا است. در این بیماران سروتونین که از تریپتوفان مشتق می‌شود ممکن است سبب بهبود رفتار شود زیرا در این بیماران بعثت کاهش تتراهیدروبیوپترین، آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز نیز نقص دارد<sup>[۳]</sup>. در این بیماران اگر درمان بعد از ۳ سالگی شروع شود یا هیچ گونه درمانی صورت نگیرد آسیب مغزی قطعی و غیر قابل درمان است<sup>[۱۷]</sup>.

## چگونگی درمان تغذیه‌ای در شکل کلاسیک فنیل کتونوری

در این بیماران کاهش غلظت فنیل آلانین خون از طریق تغذیه نوزاد با ۲۰ کیلو کالری در اونس (۷۶ کیلو کالری در دسی لیتر) از فرمولای فاقد فنیل آلانین امکان پذیر است که برای رسیدن به این هدف حداقل دریافت ۱۲۰ کیلو کالری به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن در روز ضروری است و بطور متوسط طی ۴ (۳±) روز با مصرف فرمولای بدون فنیل آلانین غلظت فنیل آلانین خون باید به محدوده درمانی برسد. بمنظور آموزش والدین و کنترل روزانه غلظت اسیدهای آمینه درمان باید زمانی که نوزاد هنوز در بیمارستان است شروع شود. جهت پیشگیری از کمبود سریع فنیل آلانین و جایگزینی فوری مقادیر اپتیموم فنیل آلانین و تیروزین خون، نتایج آزمایشگاهی باید سریعاً در دسترس قرار گیرد و اگر نوزاد در بیمارستان بستری نیست و یا دسترسی به غلظت فنیل آلانین خون بطور هفتگی امکان پذیر است، ۴۸ ساعت تغذیه با فرمولای بدون فنیل آلانین برای حفظ غلظت مناسب فنیل آلانین تجویز می‌شود که با این رویکرد غلظت فنیل آلانین خون بطور متوسط طی ۱۰ (۵±) روز در محدوده درمانی قرار خواهد گرفت و در نهایت غلظت فنیل آلانین خون باید تا قبل از سومین هفته زندگی بین ۶۰ تا ۳۰۰ میکرومول در لیتر قرار گیرد<sup>[۴]</sup>.

## شیر عاری از فنیل آلانین

در شیرهای خشک و غذاهای کمکی ( medical food/ formula) منبع پروتئین ال- آمینو اسیدها و منبع کربوهیدرات شربت ذرت، نشاسته اصلاح شده تاپوکا، سوکروروز و نشاسته هیدرولیز شده ذرت بوده و چربی نیز بوسیله انواع روغن‌ها تامین می‌شود. از آنجا که برخی از شیرهای خشک فاقد چربی یا کربوهیدرات هستند باید این ترکیبات از سایر منابع تامین شود. این غذاها معمولاً حاوی کلسیم، آهن و سایر ویتامین‌ها و مواد معدنی ضروری هستند و در صورتی که برخی انواع فاقد این مواد مغذی باشند، تجویز مکمل ضروری است<sup>[۱]</sup>.

- اطلاعات اولیه مورد نیاز: جنس، سن، وزن، صدک وزنی، قد، صدک قدی، دور سر، سلامت عمومی و میزان فعالیت
- ۱- محاسبه نیاز کودک به فنیل آلانین\*، پروتئین و انرژی\* با استفاده از جدول ۳
  - ۲- تعیین مقدار phenylalanine free formula مورد نیاز در روز که بر اساس نیاز به پروتئین
  - ۳- تعیین مقدار فنیل آلانین، پروتئین، انرژی در phenylalanine free formula
  - ۴- تعیین مقدار آب مورد نیاز جهت مخلوط کردن با phenylalanine free formula با در نظر گرفتن قوام فرمولا بر اساس سن و نیاز کودک به مایعات
  - ۵- تعیین مقدار فنیل آلانین، پروتئین، انرژی که از سایر غذاها تامین می‌شود.
  - ۶- تعیین مقادیر واقعی فنیل آلانین، پروتئین، انرژی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (بر اساس تقسیم کل ماده مغذی قابل دسترسی به وزن بر حسب کیلوگرم)

\* دریافت فنیل آلانین ۶۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز در نظر گرفته می‌شود و توصیه مقدار دقیق آن بر اساس نیاز فرد مشخص می‌شود که نیاز فردی نیز متناسب با الگوی رشد و سطح فنیل آلانین خون تعیین می‌شود.  
‡ کل دریافت انرژی باید بر اساس نیاز فردی تعیین شود و از افزایش دریافت انرژی اجتناب شود.

جدول ۲- وظایف مورد انتظار متناسب با سن کودک مبتلا به فنیل کتونوری<sup>[۱]</sup>

مسئولیت	مقطع تحصیلی	سن (سال)
اعلام قبول یا رد غذا	قبل از مدرسه	۲ تا ۳ سال
شمارش مواد غذایی (چه تعداد)	قبل از مدرسه	۳ تا ۴ سال
اندازه گیری مواد غذایی (چه مقدار)	قبل از مدرسه	۴ تا ۵ سال
آماده کردن فرمولا - استفاده از پیمانه	مهد کودک - کودکانستان	۵ تا ۶ سال
نوشتن نکات اساسی در فرم ثبت غذایی	کلاس اول و دوم	۶ تا ۷ سال
تصمیم گیری در مورد میان وعده بعد از تعطیلی مدرسه	کلاس دوم	۷ تا ۸ سال
آماده کردن صبحانه	کلاس سوم	۸ تا ۹ سال
بسته بندی ناهار	کلاس چهارم	۹ تا ۱۰ سال
افزایش استقلال در انتخاب غذا	مدرسه راهنمایی	۱۰ تا ۱۴ سال
کنترل مستقل بیماری	دبیرستان	۱۴ تا ۱۸ سال

حدود ۱۰٪ پروتئین تجویزی به صورت تیروزین باشد اما مکمل تیروزین به تنهایی از عقب افتادگی ذهنی در مبتلایان به فنیل کتونوری کلاسیک جلوگیری نمی‌کند<sup>[۴]</sup>. زمانی که مخلوطی از اسیدهای آمینه آزاد به عنوان اولین منبع پروتئینی نسبت به پروتئین کامل استفاده می‌شود نیازهای پروتئینی بیشتر از میزان مجاز توصیه شده غذائی (Recommended Dietary Allowance) است<sup>[۴]</sup>.

توصیه دریافت انرژی و مایعات (جدول ۳) مشابه افراد طبیعی است و مواد معدنی و برخی ویتامین‌ها معمولاً باید بیشتر از میزان مجاز توصیه شده برای سن در نظر گرفته شود تا بتوان از بروز برخی کمبودها در بیمارانی که روی رژیم غذایی هستند پیشگیری نمود. جهت راهنمایی و استفاده خانواده‌ها و پرسنل درمانی برای رژیم‌های محدود از فنیل آلانین لیست جانشینی (جدول ۴) مشابه لیست‌های جانشینی مورد استفاده بیماران دیابتی<sup>[۴]</sup> و مبتلایان به بیماری شربت افرا<sup>[۱۳]</sup> در دسترس است به طوری که غذاهای دارای مقادیر مشابه فنیل آلانین با هم در یک گروه قرار دارند تا بیمار

میکرومول در لیتر نکه دارد، زیرا فنیل آلانین یک اسید آمینه ضروری است و در صورت حذف کامل از رژیم غذایی سبب مرگ می‌شود و از سویی محدودیت شدید آن سبب نقص رشد، بشورات پوستی، تغییرات استخوانی و عقب ماندگی ذهنی می‌گردد<sup>[۴]</sup>.

نوزادان مبتلا به شکل کلاسیک بیماری به ۲۰ تا ۵۰ میلی‌گرم فنیل آلانین به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز برای رشد نیاز دارند و نیاز به فنیل آلانین بین ۳ تا ۶ ماهگی به موازات کاهش نرخ رشد به سرعت کاهش می‌یابد، به طوری که در فاصله ۶ تا ۱۲ ماهگی ممکن است به ۱۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز نیز برسد. به همین جهت کنترل مکرر غلظت فنیل آلانین و تیروزین خون برای پیشگیری از افزایش دریافت به ویژه وقتی میزان رشد کند می‌شود و همچنین به منظور ممانعت از دریافت ناکافی وقتی میزان رشد به اوج خود می‌رسد، مانند اوتل نوزادی و طی جهش رشد دوران بلوغ و قبل از آن الزامی است<sup>[۱]</sup>. تیروزین اسید آمینه ضروری برای مبتلایان به فنیل کتونوری است و کنترل غلظت پلاسمایی آن الزامی است و اگر غلظت پلاسمایی آن پائین باشد باید مکمل ال- تیروزین تجویز شود. به منظور تامین تیروزین کافی باید

انرژی دریافتی ممکن است سبب چاقی شود که برطرف کردن آن مشکل است، به طوری که کاهش وزن سبب افزایش غلظت فنیل آلانین پلاسما می‌گردد. اگر دریافت کافی غذا از طریق دهان امکان پذیر نباشد استفاده از گاستروستومی یا لوله بینی معدی ضروری است. چون اسیدهای آمینه و نیتروژن از تغذیه رژیمی تامین می‌شود بنابراین مقدار تغذیه رژیمی پیشنهاد شده باید برای تامین نیازها تغییر داده شود. منابع غیر پروتئینی انرژی مثل شربت ذرت را می‌توان برای تامین انرژی و برطرف کردن گرسنگی کودک اضافه کرد، بدون آنکه روی غلظت فنیل آلانین خون اثر بگذارد. عوامل موثر در افزایش غلظت فنیل آلانین خون شامل عفونت- های حاد، تروما و کاتابولیسم بافتی همراه آن، دریافت بیشتر یا ناکافی فنیل آلانین و دریافت ناکافی پروتئین و انرژی است. هر گونه

بتواند از رژیمی متنوع که در آن قدرت انتخاب دارد، استفاده نماید.<sup>[۴]</sup>

مواد غذایی غنی از پروتئین و فنیل آلانین که مصرف آنها در مبتلایان به فنیل کتونوری ممنوع است شامل: انواع گوشت، ماهی، شیر، انواع تخم پرندگان، پنیر، نان، سویا و دانه‌ها و آسپاراتام می‌باشد.<sup>[۹،۱۹]</sup> آسپاراتام به ال- فنیل آلانین آزاد، ال- آسپاراتیک اسید و متانول هیدرولیز می‌شود.<sup>[۲،۱۷]</sup>

### مشکلات درمان کودکان مبتلا به فنیل کتونوری

مشکلات درمان این کودکان مشابه مبتلایان به بقیه اختلالات ارثی متابولیسم است.<sup>[۴]</sup> اگر چه فنیل آلانین باید محدود شود اما دریافت کافی پروتئین و انرژی برای این کودکان بسیار مهم است. افزایش

جدول ۳- نیاز تقریبی روزانه به برخی مواد مغذی در مبتلایان به فنیل کتونوریا<sup>[۴]</sup>

ماده مغذی	۶-۱۲ ماه	۱-۴ سال	۴-۷ سال	۷-۱۱ سال	۱۱-۱۵ سال	۱۵-۱۹ سال
انرژی (Kcal/kg*)	۱۴۰-۸۵	-	-	-	-	-
انرژی (Kcal/d)	-	۱۳۰۰	۱۷۰۰	۲۴۰۰	۲۷۰۰-۲۲۰۰	۲۱۰۰-۱۸۰۰
محدوده	-	(۹۰۰-۸۰۰)	(۱۳۰۰-۲۳۰۰)	(۲۳۰۰-۱۶۵۰)	(۳۷۰۰-۱۵۰۰)	(۳۹۰۰-۱۲۰۰)
مایعات (ml/kg*)	۱۴۵-۱۲۰	۹۵	۹۰	۷۵	۵۵-۵۰	۶۵-۵۰
پروتئین (g/kg)	۳-۲/۵	-	-	-	-	-
پروتئین (g/d)	-	۳۰	۳۵	۴۰	۵۵-۵۰	۶۵-۵۰
کربوهیدرات (g/d)	$\frac{\text{Kcal} \times 0.13}{4}$	$\frac{\text{Kcal} \times 0.15}{4}$	-	-	-	-
چربی (g/d)	$\frac{\text{Kcal} \times 0.25}{9}$	$\frac{\text{Kcal} \times 0.50}{9}$	-	-	-	-
فنیل آلانین (mg/kg)	۷۰-۲۰	۴۰-۱۵	۳۵-۱۵	۳۰-۱۵	۳۰-۱۵	۳۰-۱۰
تیروزین <sup>A</sup> (mg/kg)	۳۵۰-۳۰۰	۲۳۰	۱۷۵	۱۴۰	۱۱۰-۱۲۰	۱۱۰-۱۲۰

‡ همه اسیدهای آمینه ضروری، اسیدهای چرب ضروری، مواد معدنی و ویتامینها باید در مقادیر کافی دریافت شوند.  
 \* لازم است در نوزادان حداقل ۱/۵ سی‌سی به ازاء هر کیلوکالری و در کودکان و بزرگسالان ۱ سی‌سی به ازاء هر کیلوکالری مایع دریافت شود.  
 Δ ۱ تا ۳ روز بعد از حذف این اسید آمینه، باید در مقادیر ماکزیمم برای سن اضافه شود و کنترل مکرر غلظت اسید آمینه‌های پلاسما ضروری است.  
 Kcal: کیلوکالری؛ d: روز؛ g: گرم؛ mg: میلی‌گرم؛ kg: کیلوگرم

غلظت فنیل آلانین خون در این بیماران است، که ممکن است به علت تجویز بیش از حد، اشتباه در رژیم بوسیله فرد مراقب یا عدم پیروی از رژیم رخ دهد. برای تعیین مقدار تجویز فنیل آلانین، ارزیابی مکرر غلظت فنیل آلانین خون همراه با ثبت غذایی دقیق ضروری است. برای تشخیص افتراقی بین دریافت ناکافی کالری یا افزایش دریافت فنیل آلانین از کنترل دفع ادراری اسیدهای آلی، افزایش یا کاهش در ترشح کتونها می‌توان استفاده کرد.

عفونتی باید سریع تشخیص داده شده و درمان مناسب برای آن انجام شود.

بهترین روش حمایت تغذیه ای در طی عفونت کوتاه مدت، کاهش دریافت فنیل آلانین و افزایش دریافت مایعات و کربوهیدرات از طریق استفاده از pedalyte با اضافه کردن پودرپولیکوز، آب میوه، سبزیجات پر کربوهیدرات و بدون پروتئین، نوشیدنی بدون کافئین است. افزایش دریافت فنیل آلانین شایع‌ترین علت افزایش

دول ۴- مقادیر متوسط مواد مغذی موجود در لیست جانمایی و رژیم های غذایی مبتلایان به فنیل کتونوریا<sup>[۴]</sup>

مواد غذایی	فنیل آلانین (mg)	تیروزین (mg)	پروتئین (g)	کربوهیدرات (g)	چربی (g)	انرژی (kcal)
------------	------------------	--------------	-------------	----------------	----------	--------------



نان و غلات	۳۰	۲۰	۰/۶	۷	۰	۳۰
چربیها	۵	۴	۰/۱	۰	۵	۶۰
میوه ها	۱۵	۱۰	۰/۵	۱۵	۰	۶۰
سبزیجات	۱۵	۱۰	۰/۵	۲	۰	۱۰
غذاهای آزاد گروه A *	۵	۴	۰/۱	۱۸	۰	۶۵
غذاهای آزاد گروه B *	۰	۰	۰	۱۴	متغیر	۵۵
فرمولای تغلیظ شده ویژه نوزادان (۱۰۰ میلی لیتر):						
Enfamil with iron	۱۱۶	۱۳۴	۳	۱۳/۹	۷/۶	۱۳۵
isomil advance	۱۷۶	۱۲۰	۳/۳	۱۳/۹	۷/۴	۱۳۶
prosobee	۱۹۸	۱۳۸	۴	۱۳/۵	۷/۲	۱۳۵
similac advance with iron	۱۱۸	۱۱۶	۲/۸	۱۴/۶	۷/۳	۱۳۶

\* به غیر از پاستا و نانهای بسیار کم فنیل

کمبود فنیل آلانین به علت دریافت ناکافی آن سه مرحله دارد:

**مرحله اول:** با اندازه گیری فنیل آلانین خون و ادرار مشخص می‌شود، کودک به لحاظ کلینیکی طبیعی، افسرده و کسل یا بی-اشتها است و ممکن است در افزایش قد یا وزن اختلال داشته باشد. در کودکان بزرگتر به دلیل تولید آلانین عضله و بتا لیپولیز، افزایش در آلانین، بتا هیدروکسی بوتیریک و استواستیک اسیدی دیده می‌شود.

**مرحله دوم:** غلظت فنیل آلانین خون در نتیجه تخریب پروتئین عضله افزایش می‌یابد، اگر چه تیروزین خون ممکن است پائین باشد. ضمن آن که غلظت سایر اسیدهای آمینه پلاسما کاهش می‌یابد ممکن است غلظت اسیدهای آمینه شاخه دار افزایش یابد و به دلیل سوء جذب در توپول‌های کلیوی آمینواسیدوری ظاهر شود. در این مرحله ذخایر پروتئین بدن کاتابولیزه، منابع انرژی تخلیه و عملکرد انتقال فعال غشاء ناقص شده و آگرمای نیز شایع است.

**مرحله سوم:** غلظت فنیل آلانین و سایر اسیدهای آمینه خون به زیر حد طبیعی می‌رسد. تظاهرات کلینیکی شامل نقص رشد، استئوپنی، آنمی، موی کم پشت است. اگر این وضعیت به وسیله مکمل غذایی فنیل آلانین و تیروزین تصحیح نشود سبب مرگ می‌شود. دریافت ناکافی پروتئین سبب عدم تامین اسیدهای آمینه ضروری یا نیتروژن برای رشد می‌شود. وقتی سنتز پروتئین کاهش می‌یابد فنیل آلانین برای رشد استفاده نشده و در خون تجمع می‌یابد. اگر کاتابولیزم اتفاق افتد به دلیل کمبود طولانی مدت نیتروژن و یا دریافت اسیدهای آمینه غلظت فنیل آلانین خون افزایش می‌یابد. در صورت کمبود پروتئین باید دریافت رژیم غذایی ویژه برای تامین نیتروژن و یا اسیدهای آمینه ضروری مورد نیاز افزایش یابد.

زمانی که انرژی به صورت کربوهیدرات و چربی تامین شود، در صورت دسترسی بدن به مقادیر کافی نیتروژن، اسیدهای آمینه غیر ضروری از کتواسیدها سنتز می‌شود. علاوه بر این خوردن

کربوهیدرات سبب ترشح انسولین شده و انسولین سبب پیشبرد انتقال اسیدهای آمینه به داخل سلول و به دنبال آن سنتز پروتئین می‌شود. در صورت دریافت ناکافی انرژی، به منظور تامین انرژی، کاتابولیزم بافتی رخ می‌دهد، کاتابولیزم سبب آزاد شدن فنیل آلانین شده که غلظت فنیل آلانین خون را افزایش می‌دهد. در نتیجه در این بیماران انرژی کافی باید با استفاده بیشتر از غذاهای غیر پروتئینی و کم پروتئین برای اطمینان از میزان رشد طبیعی تامین شود. از سویی غلظت پائین فنیل آلانین خون (کمتر از ۲۵ میکرومول در لیتر) ممکن است سبب کاهش اشتها و کاهش رشد شده و در صورت ادامه طولانی مدت این وضعیت منجر به عقب ماندگی ذهنی می‌گردد.

غلظت پائین فنیل آلانین خون اغلب در اثر تجویز ناکافی فنیل آلانین رخ می‌دهد. در چنین مواردی تجویز فنیل آلانین از طریق اضافه کردن مقادیر کنترل شده منابع پروتئینی دست نخورده (intact protein) انجام می‌شود که شامل فنیل آلانین با وزن ۲ تا ۹ درصد می‌باشد.<sup>[۴]</sup>

## ارزیابی حمایت تغذیه ای

علاوه بر ارزیابی دو هفته یکبار رشد از طریق اندازه گیری قد، وزن، دور سر و ارزیابی تکامل، کفایت دریافت فنیل آلانین و تیروزین به وسیله اندازه گیری کمی غلظت فنیل آلانین و تیروزین پلاسما در طی ۶ ماه اول زندگی هفته‌ای دو بار و بعد از آن تا سن یک سالگی به طور هفتگی ضروری است.<sup>[۴]</sup> زیرا سال اول زندگی سریع‌ترین دوره رشد بوده و بیشترین آسیب پذیری نسبت به مشکلات تغذیه-ای در این سن وجود دارد، اما بعد از یکسالگی تست هفتگی خون برای کنترل رژیم کافی است. اگر غلظت فنیل آلانین پلاسما بیشتر از ۳۰۰ میکرومول در لیتر (۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) باشد باید تا زمانی که غلظت فنیل آلانین پلاسما بین ۶۰ تا ۳۰۰ میکرومول در لیتر قرار گیرد، مقدار فنیل آلانین تجویزی کاهش و تست خون تکرار شود.



بررسی‌ها نشان داده که تداوم درمان در بزرگسالان وقتی غلظت فنیل آلانین خون پائین نگه داشته شود سبب بهبود عملکرد هوشی می‌شود.<sup>[۴]</sup>

## پیشرفت‌های اخیر در درمان فنیل کتونوری

علیرغم اینکه به نظر می‌رسد درمان فنیل کتونوری درمان موفق‌تری است، اما حتی در بیمارانی که با رژیم کم فنیل آلانین درمان شده‌اند و به خوبی رژیم را رعایت کرده‌اند، وضعیت‌های غیر طبیعی در عملکرد شناختی و هیجانی و مشکلات رفتاری دیده شده، با این حال بدترین پیامد رژیم کم فنیل آلانین از دست رفتن کیفیت زندگی است و تبعیت از این رژیم بتدریج بعد از کودکی کاهش می‌یابد و باید به دنبال راه‌های جدیدی بود.<sup>[۱۸]</sup> برخی راه‌های جدید شامل موارد زیر است:

(۱) محصولات رژیمی جدید که پروتئین آنها با طعم مطلوب‌تری جایگزین شده است زیرا یکی از مشکلات این بیماران طعم و بوی نامطلوب غذاهای ویژه بدون فنیل آلانین است.<sup>[۲۰،۱۸]</sup>

(۲) آتزیم فنیل آلانین آمونیاک‌باز که در لومن روده سبب تبدیل فنیل آلانین به ترکیب بی‌ضرری به نام اسید ترانسینامیک می‌شود و در نتیجه فنیل آلانین جذب نخواهد شد.

(۳) مکمل آمینواسیدهای طبیعی بزرگ: این ماده شامل اسیدهای آمینه والین، تریپتوفان، تیروزین، ترئونین، سرین، متیونین، ایزولوسین، هیستیدین، گلوتامین، فنیل آلانین، سیستئین، آسپارژین و لوسین است، این اسیدهای آمینه برای عبور از سد بین خون و مغز یا یکدیگر رقابت می‌کنند و میزان بالای فنیل آلانین در مبتلایان به فنیل کتونوری دریافت مغزی سایر آمینواسیدهای طبیعی بزرگ را کاهش می‌دهد. برخی از این آمینواسیدها مانند تیروزین و تریپتوفان پیش‌ساز واسطه‌های عصبی (نوروترانسمیتر) هستند و پیشنهاد شده که نقص در سنتز واسطه‌های عصبی عامل مشارکت کننده در نقص عملکرد شناختی است که در مبتلایان به فنیل کتونوری مشاهده می‌شود. به همین دلیل استراتژی درمانی جدید براساس محدودیت متوسط پروتئین همراه با استفاده از مکمل واسطه‌های عصبی به جز فنیل آلانین است که بالا رفتن غلظت سایر آمینواسیدها در مغز سبب کاهش غلظت فنیل آلانین می‌شود.<sup>[۲۱،۹،۴،۲]</sup>

(۴) مکمل تتراهیدروبیوپترین: نشان داده شده که گروه زیادی از بیماران مبتلا به موتاسیون فنیل آلانین هیدروکسیلاز به درمان با تتراهیدروبیوپترین پاسخ دادند. مکانیسم کلی اثر تتراهیدروبیوپترین از طریق اثر روی ثبات ساختاری فنیل آلانین هیدروکسیلاز و در نتیجه ثبات فعالیت آن باشد. مهم‌ترین مشکل در استفاده از تتراهیدروبیوپترین، بالا بودن هزینه آن است.<sup>[۲۱، ۱۸، ۲]</sup>

(۵) ژن درمانی: درمان ایده‌آل بیماری‌های ژنتیکی به صورت تهیه کپی از ژن ناقص و انتقال آن به داخل سلول بیمار است. ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز عمدتاً در کبد بیان می‌شود. این کار به صورت

از آنجا که سرعت تنظیم رژیم فاکتور مهمی در کنترل بیماری است لازم است که در این موارد از روش‌های آنالیز آزمایشگاهی دقیق و سریع استفاده شود. اگر والدین به درستی تحت آموزش قرار گیرند، می‌توان مسئولیت گرفتن نمونه و ارسال آن به آزمایشگاه را به عهده آنها گذاشت. قبل از نمونه‌گیری برای اندازه‌گیری تیروزین و فنیل آلانین باید ثبت غذای حداقل ۳ روزه خورده شده کودک به وسیله مراقب کودک انجام شود و زمانی که رژیم کودک تغییر می‌کند باید ارتباط بین دریافت فنیل آلانین و تیروزین، پروتئین و انرژی کودک و وضعیت کلینیکی، غلظت پلاسمایی فنیل آلانین و تیروزین او مد نظر قرار گیرد.<sup>[۴]</sup>

## نتایج درمان

تشخیص و درمان اولیه (قبل از سن ۲ هفتگی) نوزادان مبتلا به فنیل کتونوری از طریق تغذیه کافی، محدودیت فنیل آلانین، مکمل رژیمی تیروزین سبب رشد طبیعی و پیشگیری از عقب افتادگی ذهنی و برخورداری از بهره هوشی (IQ) در حد طبیعی می‌شود.<sup>[۲۰]</sup> اثر درمان روی بهره هوشی با افزایش سن کمتر می‌شود به طوری که شروع درمان بعد از ۱۲ تا ۱۴ سالگی حداقل اثر را روی بهره هوشی خواهد داشت.<sup>[۲]</sup>

## توقف رژیم غذایی

در گذشته پیشنهاد می‌شد که می‌توان رژیم محدود از فنیل آلانین را در سن ۴ و ۶ یا ۱۲ سالگی بدون عوارض جانبی قطع کرد.<sup>[۴]</sup> از سوی دیگر کنترل رژیم بعد از ۱۰ سالگی مشکل است و غلظت بی‌خطر فنیل آلانین در کودکان بالای ۱۰ سال و بالغین مبتلا به فنیل کتونوری دقیقاً مشخص نیست.<sup>[۱۵]</sup>

بسیاری از بزرگسالان مبتلا به فنیل کتونوری که بیماری در آنها به موقع تشخیص داده شده و درمان شده‌اند، کمتر تحت تاثیر آسیب عصبی قرار گرفته‌اند، اما برخی از آنها درجاتی از عقب افتادگی ذهنی، پر فعالیتی و با خود ور رفتن (self abuse) را دارند.<sup>[۱]</sup> ضمن آن که اختلال در عملکرد شناختی قابل برگشت به دنبال افزایش حاد غلظت پلاسمایی فنیل آلانین در کودکان درمان شده، مشاهده گردیده و نشان داده شده اگر میزان فنیل آلانین به طور ثابت بالا بماند، نقص ایجاد شده در عملکرد برگشت ناپذیر خواهد بود.<sup>[۱۵]</sup> مطالعات تفاوت قابل توجه در عملکرد و هوش کودکان و عملکرد عصبی بین دو گروه از بزرگسالانی که رژیم را ادامه داده، یا قطع کرده‌اند، گزارش نموده‌اند.<sup>[۴]</sup> به همین دلایل برای درمان مبتلایان به فنیل کتونوری پیروی از رژیم کم فنیل آلانین تا پایان عمر به ویژه در زنان، البته نه با محدودیت شدید دوران کودکی توصیه می‌شود.<sup>[۱]</sup> اگر چه پیروی از رژیم با محدودیت فنیل آلانین بعد از این که مدتی بیمار از رژیم آزاد پیروی کرد، مشکل است اما

برخی موارد تتراهیدروبیوپترین تحت درمان قرار گیرند. علاوه بر این تغییر در شیوه درمان بیمارانی که سن بالاتری دارند جذاب‌تر است، زیرا هنوز هم در اولین سال زندگی رژیم کم فنیل آلانین بهترین جایگزین است، اما در بیمارانی که در تبعیت از رژیم با مشکلات جدی مواجه هستند، بهتر است از درمان جایگزین استفاده شود<sup>[۱۸]</sup>.

آزمایشگاهی با کفایت انجام می‌شود ولی در شرایط طبیعی داخل بدن چنین نیست.

همه شیوه‌های جدید مزایا و معایبی دارند، اما در حال حاضر فقط استفاده از مکمل تتراهیدروبیوپترین به بیمار اجازه قطع رژیم را می‌دهد. این امکان وجود دارد که در آینده این بیماران بتوانند با تلفیقی از رژیم با محدودیت کمتر مکمل اسیدهای آمینه بدون فنیل آلانین دارای طعم مطلوب آمینواسیدهای طبیعی بزرگ و در

## Phenylketonuria and its Dietary Therapy in Children

Daryosh Farhud<sup>1,2</sup>, MG, PhD in Medical Genetics; Maryam Shalileh<sup>\*2</sup>, MSc in Nutrition Science

1. Faculty of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, IR Iran
2. Dr Farhud Gentis Clinic, Tehran, IR Iran

Received: 07/05/08; Revised: 29/08/08; Accepted: 12/11/08

### Abstract

Phenylketonuria (PKU) is the most common autosomal recessive disease. Hyperphenylalaninemia is caused by deficiency or inactivity of the phenylalanine hydroxylase in liver. In this disorder phenylalanine is not metabolized to tyrosine. Increased levels of blood phenylalanine causes irreversible brain damage. As infants with PKU do not show any clinical signs in the postnatal period, first stage in treatment is an effective screening and diagnosis. Main treatment of PKU is diet therapy, which should be initiated before the third week of life and monitored by a team formed of a pediatrician, an experienced dietitian, a psychologist, a social worker and a nurse. Phenylalanine-restricted diet should provide enough protein-energy and other nutrients for an optimal growth and brain development and include tyrosine supplement to preserve the phenylalanine plasma concentration in a range of 2 to 6 mg/dl. The exact amount should be prescribed based on age, specific genotype, growth rate and individual need for energy. Successful management of PKU patients should be monitored by growth rate. Duration of diet therapy is controversial; continuing phenylalanine-restricted diet beyond adolescence is recommended.

**Key Words:** Phenylketonuria; Phenylalanine; Diet; Hyperphenylalaninemia; Phenylalanine hydroxylase

### REFERENCES

1. Cristine M, Trahms. Medical nutrition therapy for metabolic Disorders. In: Mahan KL, Escott-Stump S (eds). Krause's Food Nutrition and Diet Therapy. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia; Saunders. 2008; Pp: 1141-69.
2. Hendricksz CJ, Walter JH. Update on phenylketonuria. *Current Pediatr.* 2004;14(5):400-6.
3. Kohlmeier M. Nutrient metabolism. London; Academic Press. 2003; Pp:314-21.
4. Elsas LJ, Acosta PhB. Inherited metabolic disease; Amino Acids, Organic Acids, and Galactose. In: Shils M, Shike M, Ross A, et al (eds). *Modern Nutrition In Health and Disease.* 10<sup>th</sup> ed. Baltimore; Lippincott Williams & Wilkins. 2006; Pp:909-45.
5. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000. *Pediatrics.* 2001;108(4):972-82.
6. Surtees R, Blau N. The Neurochemistry of Phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;159(Suppl 2): 109-13.
7. Ormazabal A, Artuch R, Vilaseca M. A, et al. Pathogenetic mechanisms in Phenylketonuria: disorders affecting the metabolism of neurotransmitters and the antioxidant system. *Revista de Neurologia.* 2004;39(10):956-61.
8. Tuncbilek E, Ozguc M. Application of medical genetics in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2007;49(4): 353-9.

\* Correspondence Author;

Address: Dr Farhud Gentis Clinic, Keshavarz Blvd, No 16; Tehran, IR Iran

E-mail: mr\_shalileh@yahoo.com

9. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: An inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev.* 2008;29(1):31-41.
10. Farhud D, Kbir M. Incidence of Phenylketonuria in Iran. *Indian J Pediatr.* 1982;49(400):685-8
11. Golbahar Y, Honardar Z. Selective screening of Phenylketonuria, Tyrosinemia and Maple Syrup Urine Disease in southern Iran. *Iran J Med Sci.* 2002;27(3);134-5.
12. Muktari R, Bagga A. Consanguinity, genetic disorders and malformation in the Iranian population. *Acta Biolog Szeged.* 2003;47(1);47-50.
13. Farhud D, Shalileh M. Diet therapy in Maple Syrup Urine Disease. Tehran; Special Education Organization. In press. (Persian)
14. Farhud D, Shalileh M. Diet therapy in Galactosemia. Tehran; Special Education Organization. In press. (Persian)
15. Seashore M. Amino acid disorders, Metabolic disorders. In: Kligman RM, Marcante KJ, Jenson HB, Behrman RE (eds). *Nelson Essential of Pediatrics.* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia; Elsevier Saunders. 2006; Pp:243-69.
16. Farhud D, Shalileh M. Diet therapy in Phenylketonuria. Tehran; Special Education Organization. In press. (Persian)
17. Phenylketonuria. US National Library of Medicine. Available at: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001166.htm>. Access date: Aug 18, 2008.
18. Santos LL, Magalhaes Mde C, Januario JN, et al. The time has come: A new for PKU treatment. *Genet Mol Res.* 2006;5(1):33-44.
19. Dietary information for the treatment of Phenylketonuria. The National Society for Phenylketonuria (United Kingdom) limited (NSPKU). Available at: <http://www.nspku.org>. Access date: Aug 18, 2008.
20. Blau N, Scriver CR. New approaches to treat PKU: how far are we? *Mol Genet Metabol.* 2004;81(1):1-2.
21. Acosta PB, Matalon K, Castiglioni L, et al. Intake of major nutrients by women in the maternal Phenylketonuria (MPKU) study and effects on plasma Phenylalanine concentration. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(4):792-6.