

جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت سلامت

استانداردهای بالینی کنترل *PKU*

"ویژه متخصصین"

1389

تدوین: اعضای کمیته کشوری بالینی *PKU*

مرکز مدیریت بیماریهای غیر واگیر

اداره ژنتیک

کلیات:

فنیل آلانین یک اسید آمینه ضروری است. هیپرفنیل آلانینمی (HPA) در 98 % حالات در اثر اشکال در هیدروکسیلاسیون فنیل آلانین (phe) بوجود می آید. اختلال آنزیمی فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH)، در کبد است. این اختلال مانع تبدیل فنیل آلانین به تیروزین می شود. این گروه بیماریها بصورت اتوزومال مغلوب منتقل می شوند. این بیماریها بدون درمان منجر به عقب ماندگی شدید ذهنی می گردند. در صورت تشخیص زود هنگام با رژیم درمانی مناسب، شخص می تواند بهره مند از IQ طبیعی باشد، بنابراین در این دسته از بیماریها، غربالگری در دوره نوزادی بسیار ارزشمند است.

میزان بروز PKU:

بر اساس مطالعات عقب ماندگی شدید ناشی از این بیماری و نقص کامل آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز، شیوع بیماری 1/25000 تخمین زده شده است. امروزه بر اساس مواردی که در طرح غربالگری نوزادان کشف شده، شیوع بیماری در امریکا 1/10000 تا 1/12000 تخمین زده می شود. در ترکیه این میزان 1/2500 و در ایرلند 1/4000 می باشد. در ایران، طی اجرای برنامه غربالگری نوزادان در سه استان بزرگ کشور (تهران، مازندران، فارس)، از سال 1386 تا کنون و بر اساس نتایج بدست آمده از این برنامه بروز 1 در 8000 محاسبه شده است.

هیپرفنیل آلانینمی HPA

سطح طبیعی phe در پلاسما کمتر از 2mg/dl است. کمبود کامل آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز به غلظت بالای فنیل آلانین خون $20 \text{ mg/dl} > (1200 \mu\text{mol/l})$ و سطح بالای فنیل کتون های ادرار منجر می شود. این اختلال pku کلاسیک نامیده می شود

اگر قسمتی از فعالیت آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز باقیمانده باشد، غلظت فنیل آلانین خون بین 20mg/dl - 10 ($600-1200 \mu\text{mol/l}$) خواهد بود. این موارد mild pku خوانده می شوند. به غلظت بالای فنیل آلانین، بین 4-10 mg/dl هیپرفنیل آلانینمی (HPA) اطلاق می شود.

پیش بینی می شود حداقل 2% بیماران مبتلا به هیپرفنیل آلانینمی HPA بعلت نقص در متابولیسم تترا هیدروبیوپترین باشد. این دسته از بیماری ها که کمبود BH4 دارند، کمبود BH4 یا BH4 deficient نامیده می شود.

علائم کلینیکی HPA:

این نوزادان در زمان تولد طبیعی هستند و تا چند ماه اول ممکن است علائم واضحی نداشته باشند. معمولاً اولین علامت استفراغ است که گاهی پزشک را به فکر استنوز پیلور می اندازد. بی قراری، بثورات اگزما، بوی کپک ادرار در چند ماه اول جلب توجه می کند. بوی غیر طبیعی به علت فنیل استیک اسید است. اکثر مبتلایان به PKU، پوست روشن دارند، لیکن در ده درصد موارد ممکن است پوست و مو در افراد مبتلا روشن نباشد. مهمترین و گاهی تنها علامت این بیماری مشکلات عصبی است. در $\frac{1}{3}$ دیگر موارد ممکن است علائم عصبی خفیف بوده و بصورت افزایش رفلکس و یا وجود رفلکس بابینسکی یک طرفه باشد. در $\frac{1}{3}$ موارد نیز ممکن است علائم نورولوژیک یافت نشود و فقط عقب افتادگی ذهنی وجود داشته باشد. تشنج در $\frac{1}{4}$ موارد بیماری دیده می شود، لیکن در 80% موارد اختلال در نوار مغزی وجود دارد. ممکن است بیش فعالی، حرکات بدون هدف، حرکات ریتمیک و ترمور نیز وجود داشته باشد.

پاتوژنز:

PKU و HPA به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می رسد و ژن آن روی کروموزوم 12q است. حدود 400 نوع موتاسیون مربوط به بیماری شناخته شده که چند نوع آن شایعتر می باشند. برای مثال در جمعیت اروپائی 8 موتاسیون در برگیرنده 64% موارد مبتلا به اختلال آنزیم PAH است.

کوفاکتورتتراهیدروبیوپترین (BH₄) برای عمل هیدروکسیلاسیون PAH ضروری است. احیای دی هیدروبیوپترین (BH₂) برای بازسازی BH₄ لازم است و این عمل توسط آنزیم دی هیدروبیوپترین ردوکتاز (DHPR) صورت می گیرد. در اختلال PAH اولین ماده ای که تجمع می یابد phe است. در فرم کلاسیک، phe مساوی یا بیشتر از 20 میلی گرم در دسی لیتر است. بدنبال این سطح افزایش phe، سطح فنیل پیرووات بالا می رود که یک فنیل کتون است. متابولیت های این ماده در ادرار دفع می شود و باعث مثبت شدن تست فریک کلراید می شود. فنیل پیرووات تبدیل به فنیل لاکتیک اسید، فنیل استیک اسید و فنیل استیل گلوتامین می شود که اینها همه متابولیت های طبیعی هستند ولی در بیمار به مقدار غیر طبیعی و بسیار زیاد افزایش می یابند. بدنبال تجمع متابولیت های فنیل آلانین، سطح سروتونین، اپی نفرین، نوراپی نفرین، دوپامین و GABA در مغز بیمار (در موارد بالای 20) کاهش می یابد.

تشخیص:

تشخیص بیماری باید در دوره نوزادی با غربالگری انجام شود. در آمریکا غربالگری با تست گوتری (Guthrie) بر روی کاغذ فیلتر انجام می گیرد و در صورت مثبت بودن با روش کمی مانند فلورومتري، HPLC یا Tandem mass spectrometry (MS/MS) تائید می شود. بر اساس آمار بدست آمده از مطالعات سایر کشورها در 98% موارد HPA، موتاسیون در ژن PAH وجود دارد. در کمتر از 2% موارد HPA به علت اختلال در ساختن و یا باز سازی BH_4 است. این اختلال را کمبود BH_4 یا BH_4 deficient می نامند. در صد دقیق این اختلال در ایران هنوز مشخص نشده است و در دست مطالعه است.

درمان:

به ازای هر ماه تاخیر در شروع درمان، 4 نمره از IQ شیر خواران کاسته می شود؛ در پایان سال اول بدین ترتیب 50 نمره از IQ کاسته می شود. به این دلیل درمان HPA باید هر چه سریعتر با شیرهای مخصوص رژیمی و رژیم غذایی با محدودیت phe شروع شود و نوزاد حتماً باید تحت نظر متخصص بالینی و تغذیه بطور مشترک قرار گیرد و بر اساس سطح phe طبق برنامه مشخص از شیر و غذای مخصوص استفاده کند و همچنین به اضافه کردن ویتامینها و مواد معدنی نیز باید توجه شود. در حین درمان باید توجه داشت که اسید آمینه تیروزین در بیماری PKU تبدیل به یک اسید آمینه ضروری می شود و به این دلیل باید این ماده به مقدار کافی در رژیم بیمار گنجانده شود.

در مورد طول مدت درمان، در سالهای گذشته پس از 10-12 سالگی از محدودیت رژیم بتدریج کاسته می شد، لیکن اکنون، این باور وجود دارد که باید رژیم در تمام عمر ادامه یابد. این بدلیل آنست که پس از قطع درمان اختلال در ماده سفید مغزایجاد می شود که در MRI نیز مشخص می گردد. برای دستیابی به نتیجه مناسب، باید درمان هر چه سریعتر شروع شده، سطح phe هر چه بیشتر به حدود طبیعی نزدیک شود و درمان با کنترل سطح فنیل آلانین خون در تمام عمر ادامه یابد.

درمان های تکمیلی در بیماران

1- کمبود آهن

در یک مطالعه گذشته نگر در 53 بیمار فنیل کتونوری تحت رژیم درمانی، سطح فریتین سرم در 17% از شیرخواران 5-12 ماه کمتر از 10 میکرو گرم در لیتر بود. در مطالعه دیگر 16 مورد از 22 کودک 1-3 سال و 11 مورد از 25 کودک 4-12 سال غلظت فریتین کمتر از 16 میکرو گرم در لیتر داشتند (2).

این آمار نشانگر آن است که رژیم مخصوص غذایی این بیماران می تواند باعث کمبود آهن شود. کمبود آهن در این بیماران ممکن است نروتوکسیسیته و شانس عفونت را زیاد می کند. بنابراین سطح هموگلوبین و فریتین این بیماران باید تحت نظر باشد و در صورت کمبود آهن باید درمان صورت گیرد.

2- کمبود کلسیم و ویتامین D:

استئوپروز یکی از عوامل مهم مرگ و میر این بیماران در سنین بالا است. تشخیص استئوپروز معمولاً بعد از یک شکستگی داده می شود. شکستگی بعلت عدم افزایش توده استخوانی در اوان نوجوانی است. کمبودهای مزمن پروتئین، کلسیم، ویتامین D و ریز مغذی ها از عوامل مستعد کننده هستند. بنابراین تراکم استخوان باید هر 2-5 سال در این بیماران انجام شود و در صورت لزوم درمان صورت گیرد.

3- کمبود روی:

روی یکی از مینرال های لازم در بدن است که در گوشت قرمز، گوشت پرندگان، حبوبات و غذاهای دریایی یافت می شود. روی در متابولیسم سلولها و برای فعالیت 100 نوع آنزیم در بدن مورد نیاز است. این ماده همچنین در رشد کودکان نیز اهمیت دارد.

روی مورد نیاز بدن در سنین مختلف در جدول شماره یک آورده شده است (3).

جدول یک) مقدار مورد نیاز روی در سنین مختلف و شرایط خاص

AGE	MALE mg	FEMALE mg	PREGNANCY	LACTATION
Birth-6m	2	2		
7m-3Y	3	3		
4-8Y	5	5		
9-13Y	8	8		
14-18Y	11	9	13	14
>19Y	11	8	11	12

4- کمبود کارنی تین:

منبع اصلی کارنی تین غذا و آندوژن است. در غذا، منبع اصلی آن در شیرو گوشت قرمز است. کمبود کارنی تین در فنیل کتونوری به دلیل محدودیت رژیم غذایی گزارش شده است (4). بنابراین جایگزینی کارنی تین در 2 سال اول زندگی توصیه شده است.

کمبود ویتامین B12

ویتامین B12 در محصولات حیوانی مانند تخم مرغ، گوشت و شیر وجود دارد. هر نوع رژیمی با محدودیت این مواد باعث کمبود این ویتامین می گردد. کمبود B12 اکثراً بدون علامت است ولی گاهی باعث آنمی مگالو بلاستیک و عوارض شدید و جبران ناپذیر مغزی می گردد.

بعثت مشکلات رژیمی در HPA، نوجوانان و جوانان گاهاً به گیاه خواری روی می آورند که باعث کمبود این ویتامین می گردد. علائم شامل نروپاتی، گلوستیت، آنمی، دمانس و عوارض روانی مانند افسردگی و سایکوز است. کمبود توام B12 و آهن باعث mcv نرمال در آزمایش خون می شود (5).

6- کمبود سلنیوم

سلنیوم ریز مغذی با خواص آنتی اکسیدان است که در گوشت و بعضی از دانه های روغنی وجود دارد. کمبود آن باعث بیماری قلبی، هیپوتیروئیدی و کاهش ایمنی بدن می شود (6 و 7). مقادیر لازم برای کودکان در جدول (2) آورده شده است (8).

جدول 2) مقدار مورد نیاز سلنیوم بر حسب سن و شرایط مختلف

AGE	MALE/FEMALE Micg/day	PREGNANCY	LACTATION
0-6 M	15		
7-12M	20		
1-3Y	20		
4-8Y	30		
9-13Y	40		
14-18Y	55	60	70
>19Y	55	60	70

کمبود BH4 یا BH4 deficient

تتراهیدروبیوپترین (BH₄) در هیدروکسیلاسیون فنیل آلانین، تیروزین و تریپتوفان دخالت دارد، بنابراین کمبود آن، سبب کمبود مشتقات نوروترانسمیترهای وابسته به تیروزین (دوپامین، اپی نفرین) و تریپتوفان (سروتونین) می شود.

اختلالات متابولیسم تتراهیدروبیوپترین شامل دو گروه است: آنهایی که با فنیل آلانین بالا همراهند

6-dihydropteridine reductase deficiency (DHPR), pterin-4a-carbinolamine dehydratase (PCD)

pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency (PTPS) که کلیه موارد اتوزومال مغلوبند. آنهایی که

بدون فنیل آلانین بالا تظاهر می یابند (autosomal dominant GTP cyclohydrolase I deficiency (adGTPCH)

and autosomal recessive sepiapterin reductase deficiency (arGTPCH)). بیماران با روشهای آنالیتیک و

بیوشیمیایی مختلفی برحسب نقص آنزیمی و طریقه توارث تشخیص داده می شوند. بیمارانی که با فنیل آلانین بالا تظاهر

می کنند معمولاً در دوران نوزادی با برنامه های غربالگری PKU نوزادان قابل کشفند. گروهی که فنیل آلانین در آن ها

بالا نیست از روی علایم و نشانه های بالینی تیپیک یا آنالیز متابولیت های نوروترانسمیترها در CSF توسط بررسی

فیبروبلاستهای کشت داده شده پوست یا آزمون DNA قابل تشخیصند.

شیوع هیپرفنیل آلانینمی غیرکلاسیک:

انتظار می رود این گروه اختلالات تشکیل دهنده حداقل 2% کل HPA باشد. این بیماران با اعمال رژیم درمانی و طبیعی

شدن سطح phe پلاسما نیز دچار مشکلات مغزی شدید شامل هیپوتونی تنه و هیپرتونی دستها و پاها و علائم پارکینسون

می شوند. شایع ترین اختلال در سنتز BH₄، کمبود آنزیم 6-پیروویل تتراهیدروپترین سنتتاز (6-PTS) است. این اختلال

دربرگیرنده 60% موارد است. اختلال دیگر، کمبود آنزیم دی هیدروبیوپترین ردوکتاز (DHPR)، 30% موارد را شامل می

شود.

تظاهرات بالینی هیپرفنیل آلانینمی غیر کلاسیک:

در بیمارانی که در غربالگری نوزادی شناسایی نشده اند، در صورتی که تاریخچه دوران نوزادی با دقت بیشتری مورد بررسی قرار گیرد، وجود علایمی نظیر اختلال در مکیدن، کاهش حرکات خودبخودی و شلی اندامها و تنه ممکن است از همان ابتدا جلب نظر کنند. معمولاً این نوزادان در بدو تولد بدون مشکل هستند، بجز در موارد کمبود شدید PTS که می تواند با نارسایی یا کم وزنی هنگام تولد همراه باشد.

سیر بالینی در بیماران درمان نشده که مبتلا به انواع شدید کمبود arGTPCH, PTPS و DHPR هستند، مشابه است.

هرچند با درجاتی مختلف شایعترین علایم شامل موارد زیر است:

تاخیر تکاملی و عقب ماندگی ذهنی، تشنج (grand mal و حملات myoclonic) یا اختلالات تون و posture، خواب آلودگی، تحریک پذیری، حرکات غیر طبیعی، هیپرترمی عود کننده بدون وقوع عفونت، افزایش ترشح بزاق و اختلالات بلع، نوسان سطح هوشیاری در شبانه روز و نشانه های عصبی نیز گاهی وجود دارند. بروز میکروسفالی در کمبود arGTPCH نادر است ولی در بیماران مبتلا به کمبود PTPS (52%) و کمبود DHPR (33%) بصورت شایع دیده می شود. در بعضی از بیماران مبتلا به کمبود DHPR که دور سرشان بطور سریال مورد اندازه گیری قرار گرفته با افزایش سن، میکروسفالی علی رغم درمان، پیشرونده بوده است. عدم وجود علایم بالینی به نفع تشخیص انواع خفیف محیطی است. در کمبود adGTPCH معمولاً در سن 1 تا 9 سالگی posture یا حرکت dystonic ابتدا در یکی از اندامها (معمولاً سمت چپ) بوجود می آید و کل اندامها را در ظرف 5 سال درگیر می سازد. فنوتیپ دیستونی پاسخ دهنده به دوپامین (Dopa responsive dystonia DRD) می تواند شامل تعدادی تظاهر غیر معمول نظیر پارکینسنیسم (postural instability, cogwheel rigidity, hypomimia, bradykinesia و rest tremor)، پاراپلژی اسپاستیک و تابلویی نظیر فلج مغزی athetoid باشند. (action dystonia و oculogyric crises و نیز عقب افتادگی ذهنی رخ نمی دهند). نشانه ها معمولاً با خواب تخفیف یافته و با نزدیک شدن به عصر تشدید می شوند. نوسان شبانه روزی علایم در 70% موارد گزارش شده و با بالا رفتن سن بدتر می شود. پاسخ به دوز پایین L-Dopa/Carbidopa قابل توجه، پایا و بدون عارضه است.

تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به (Sepiapterin reductase)SR گاهی با کمبود DHPR اشتباه می شود. تاخیر پیشرونده سایکوموتور اسپاستی سیته و دیستونی وجود دارد و به دوز 1-2 mg/kg/d از L-Dopa/Carbidopa پاسخ می دهد.

هرچند شروع 5-hydroxytryptophan در آنها گاهی موجب استفراغ و لکوپنی همراه می شود. تظاهر این اختلال گاهی با دیستونی دوره ای و افزایش خواب همراه است و گاهی با فلج مغزی اشتباه می شود.

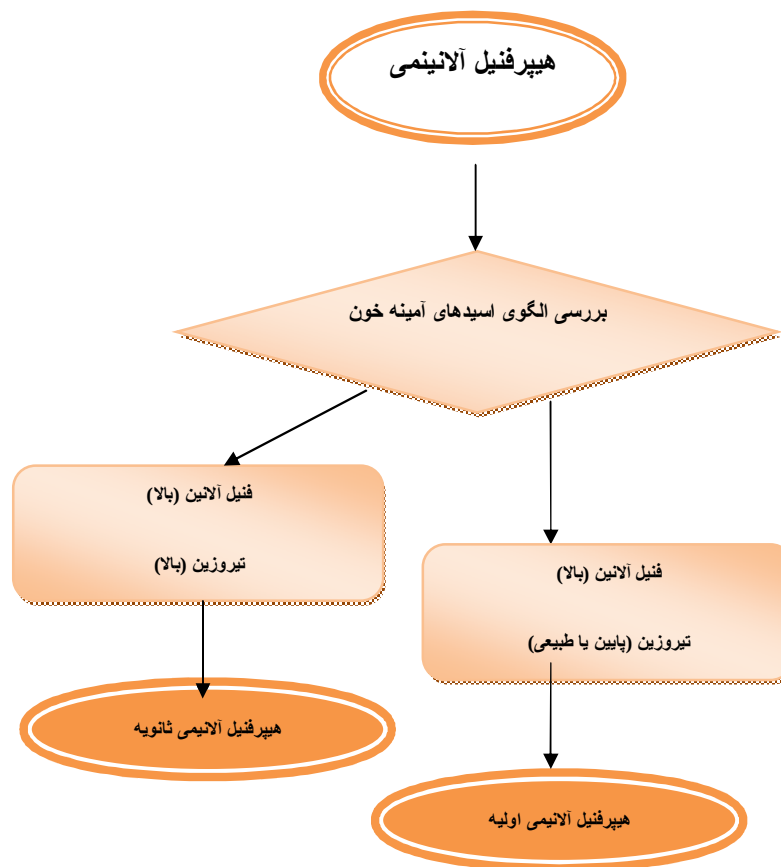
با مشاهده هریک از موارد زیر در شیرخوار یا کودکی که با تشخیص PKU رژیم غذایی دریافت می دارد و سطح فنیل آلانین پلاسمايي کنترل شده دارد، شیرخوار باید جهت بررسی فنیل کتونوری غیر کلاسیک ارجاع شود:

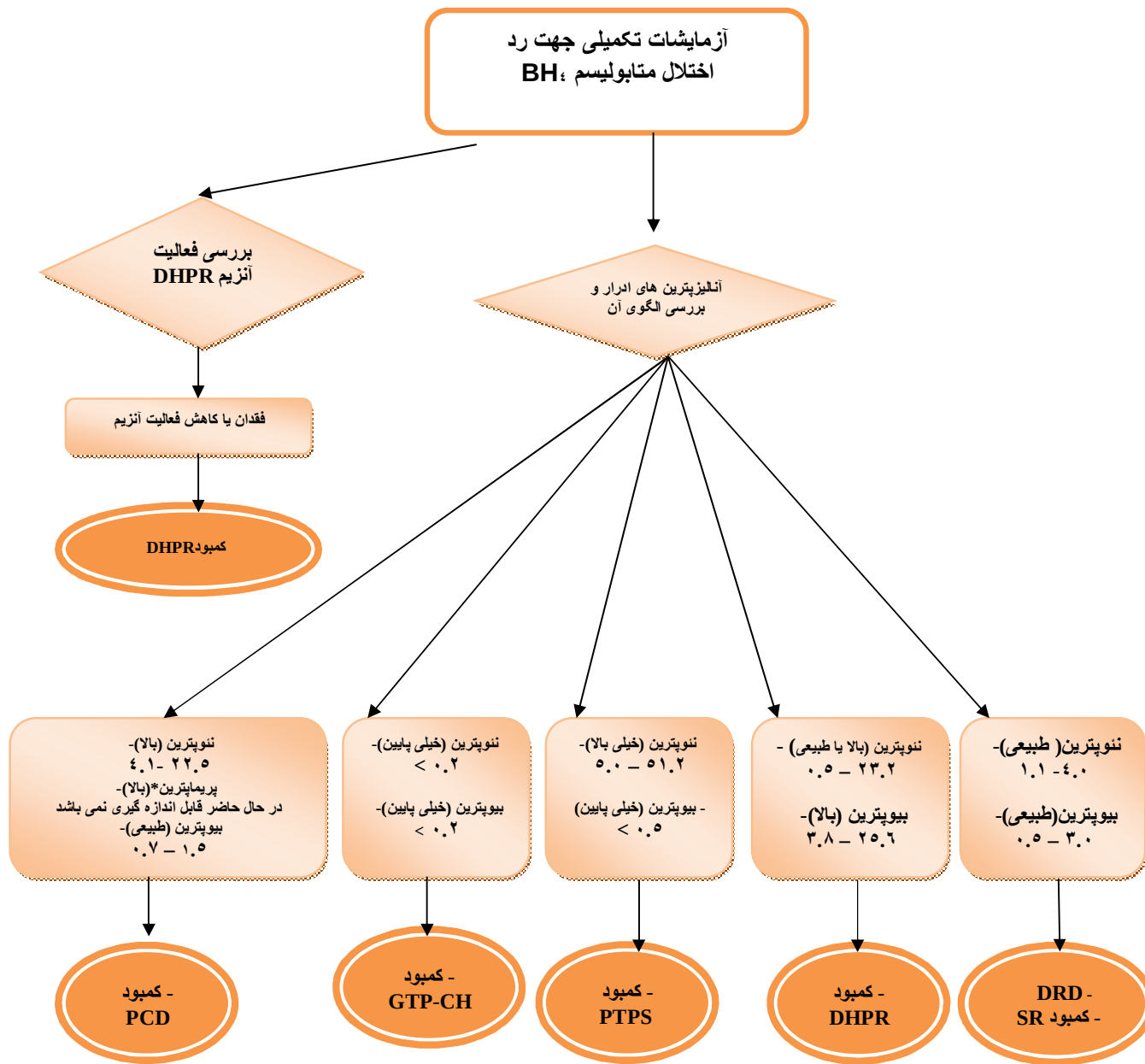
- تاخیر تکاملی یا عقب ماندگی ذهنی
- تشنج (غالباً grand mal و حملات myoclonic)
- اختلالات تون و posture
- خواب آلودگی
- تحریک پذیری
- حرکات غیر طبیعی در تنه یا اندامها
- هیپترمی عود کننده بدون وقوع عفونت
- افزایش ترشح بزاق
- اختلال بلع
- میکروسفالی (پیشرونده)
- نوسان سطح هوشیاری در شبانه روز
- نشانه های نورولوژیک
- دیستونی
- تظاهراتی شبیه فلج مغزی (پیدایش اسپاستی سیته یا حرکات کرمی شکل)

تشخیص اختلالات تتراهیدروبیوپترین :

غربالگری کمبود BH₄(Tetrahydrobiopterin) در هر فرم HPA با تست های زیر و با توجه به شرایط بیمار و دسترسی به امکانات استاندارد بررسی در کشور انجام می شود:

- 1-آنالیز Pterine (پترین) در ادرار شامل نئوپترین و بیوپترین و اندازه گیری فعالیت DHPR درخون روی کاغذ فیلتر
- 2-تست BH₄ (دادن BH₄ خوراکی به میزان 10 mg/kg و اندازه گیری فنیل آلانین و تیروزین خون در ساعات 0-4-8 و 24). این تست در مواردی که سطح فنیل آلانین در بیمار بالای 7 mg/dl یا 400 $\mu\text{mol/l}$ باشد، انجام می شود.
- 3-آنالیز پترین، فولات و متابولیت های نوروترانسمیترها در CSF
- 4-اندازه گیری فعالیت آنزیمی (در صورت تامین امکانات بررسی در کشور)





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

جدول ذیل الگوی میزان متابولیت های نوروترانسمیترها در بیماران مبتلا به فرم های مختلف کمبود کوفاکتور BH4 است



HV	°HIAA	<i>ññ</i>
به همراه هیپرفنیل آلانینیا		
↓	↓	arGTPCH
↓	↓	PTPS
n	n	PCD
↓	↓	DHPR
بدون هیپرفنیل آلانینیا		
↓	↓	adGTPCH
↓	↓	SR

HVA= homovanillic acid; °HIAA=°hydroxyindolacetic acid; n=normal --

- در همه حالات فوق، بررسی الگوی پترین ها و متابولیت های نوروترانسمیترها در مایع مغزی- نخاعی می تواند تائیدی بر تشخیص نوع Mild و یا Severe کمبود آنزیم مذکور باشد.

ادامه الگوریتم

درمان اختلالات تتراهیدروبیوپترین :

هدف درمان، تصحیح هیپرفنیل آلانینمی و جایگزین کردن کمبود نوروترانسسمیترهاست. کنترل HPA در این بیماران مهم است زیرا سطوح بالای فنیل آلانین با انتقال پیش سازهای نوروترانسسمیترها (تیروزین و تریپتوفان) بداخل مغز تداخل می نماید، بنابراین سطح فنیل آلانین باید درطیف نزدیک به نرمال حفظ شود و این سطح با تجویز توام BH4 و رژیم کم فنیل آلانین ممکن می گردد.

بیماران با نقص آنزیمی گوانوزین تری فسفات (GTPcyclohydratase) و کمبود 6 پیروویل تتراهیدروبیوپترین سنتتاز (6-PTS) پاسخ مناسبی به دوز 5-10mg/kg/day از BH4 می دهند.

در نقص آنزیمی DHPR نیازی به تجویز BH4 نیست.

تجویز نوروترانسسمیترها، L-dopa و 5-hydroxy Tryptophan حتی زمانی که سطح فنیل آلانین با تجویز BH4 طبیعی می شود لازم است زیرا BH4 نمی تواند به آسانی وارد مغز شود و موجب تولید کافی نوروترانسسمیترها گردد. کاربی دوپا از دکربوکسیلاسیون محیطی L-dopa جلوگیری کرده و باعث ورود L-dopa به CNS می گردد. لازم به ذکر است، 0.1 قرص های Levo dopa C را کاربی دوپا تشکیل می دهد.

ترکیب قرصها :

تجویز باید از دوز پایین dopa شروع شود و با فاصله چند روز 1 mg/dl اضافه شود تا نهایتاً به دوز 8- 10mg/kg/day بر مبنای دوپا برسد. دوز 5-hydroxy Tryptophan ، 5-9mg/kg روزانه است و از طریق دکربوکسیلاسیون 5-hydroxy Tryptophan به سرتونین و دوپامین به اپی نفرین و نوراپی نفرین تبدیل می شود کاربی دوپا (cor) و (lev) dopa در قرصهایی به نام Levo dopa C وجود دارند.

100 mg lev ، 10mg cor :STab (10-100)

250 mg cor 25mg :STab (25-250)

در کمبود DHPR باید فولینیک اسید 12/5mg روزانه تجویز نمود. جهت مانیتور کردن کفایت درمان نوروترانسسمیترها می توان متابولیت های آنها و پترین ها را در CSF بررسی نمود. همچنین سطح پرولاکتین خون می تواند به عنوان یک متد مناسب جهت ارزیابی کفایت درمان با نوروترانسسمیترها مد نظر باشد.

نکته: بعضی از داروها بدلیل مهار آنزیم دی هیدرو بیوپترین ردوکتاز مانند MTX و Co trimoxazol و داروهای آنتی لوکمیک دیگر، نباید در این بیماران تجویز گردد.

برنامه غربالگری PKU در ایران:

آزمایش غربالگری:

آزمایش غربالگری بین روز سوم (پس از 72 ساعت تغذیه با شیر مادر) تا روز پنجم بعد از تولد (در صورتی که نوزاد به اندازه کافی با شیر تغذیه شده باشد) صورت می گیرد. برای انجام آزمایش، قطره ای ازخون پاشنه پای نوزاد (با شرایطی که در مجموعه استانداردهای آزمایشگاهی برنامه pku در دستورالعمل کشوری برنامه ذکر شده است)، بر روی کاغذ فیلتر گرفته می شود و به روش رنگ سنجی (جزئیات روش در متن استانداردهای تشخیص آزمایشگاهی در برنامه کنترل PKU آمده است)، مقدار phe تعیین می شود.

مواردی که آزمایش غربالگری را به صورت کاذب منفی می نماید:

در صورتی که از نوزاد قبل از گذشت 48 ساعت از عمر خونگیری شود و یا به هر دلیل در زمان خونگیری تغذیه کافی با شیر نشده باشد، آزمایش بصورت کاذب، منفی می شود. در این شرایط باید در زمانی که نوزاد به مدت 72 ساعت از شیر تغذیه شده باشد، خونگیری و آزمایش، مجدداً تکرار شود.

در حالاتی نظیر دیالیز، تزریق خون، تغذیه خوراکی یا وریدی با مواد کم پروتئین، NPO بودن و شرایطی نظیر اینها که مانع افزایش phe خون می شود، آزمایش phe نوزاد می تواند بصورت کاذب منفی شود. در هر یک از این حالات باید بعد از رفع عامل (زمان رفع عامل را پزشک معالج تعیین می کند و باید برای هر نوزاد بستری در بیمارستان توسط پزشک در پرونده ترخیص زمان مناسب آزمایش غربالگری را ثبت و به والدین آموزش) و در شرایطی که تغذیه نوزاد به مدت 72 ساعت با شیر صورت گرفته باشد، نمونه گیری و آزمایش مجدد به روش ذکر شده، صورت گیرد.

مواردی که آزمایش غربالگری را به صورت کاذب مثبت می نماید:

در حالاتی نظیر بیماریهای کبد، نارسای نوزاد، ابتلای مادر به PKU، هیپرالیمانتاسیون، آزمایش غربالگری می تواند بصورت کاذب مثبت شود.

نکته: همچنین اشکالات تکنیکی می تواند بصورت کاذب منجر به مثبت یا منفی شدن آزمایش غربالگری نوزاد شود. در این موارد نیز باید نمونه گیری و آزمایش غربالگری تکرار و نتایج مجدداً ارزیابی شود.

ارزیابی نتایج مثبت:

در صورتی که phe در آزمایش غربالگری، برابر یا بیش از 4 mg/dl باشد، نتیجه غربالگری (موسوم به آزمایش سطح یک) مثبت ارزیابی می شود و باید با روش HPLC (موسوم به آزمایش تایید یا سطح دوم)، بررسی برای تایید انجام شود. در صورتی که phe در این مرحله (سطح یک) برابر یا بیش از 20 mg/dl باشد، انجام کلیه مراحل سطح دو (آزمایش به روش HPLC) باید حداکثر ظرف 72 ساعت به انجام رسد.

ارزیابی نتایج مثبت در سطح دو (آزمایش تایید به روش HPLC):

در کلیه موارد سطح دو (در آزمایش تایید به روش HPLC)، که سطح phe بیشتر یا مساوی 4 mg/dl است، نوزادان باید طبق مراحل تعیین شده در دستورالعمل کشوری برای ارزیابی به بیمارستان منتخب PKU در مرکز استان ارجاع شوند. در این مرحله، پزشک مسئول تیم پزشکی pku بعد از رد تیروزینمی، نتایج را بر اساس سطح فنیل آلانین (phe) مورد بررسی قرار داده و اقدامات لازم را سازماندهی کرده و انجام می دهد. همچنین پزشک در کلیه موارد در این مرحله باید ابتدا ابتلای نوزاد به موارد غیر کلاسیک را نیز با انجام بررسی بالینی دقیق و انجام آزمایشات لازم رد نماید.

در مواردی که PKU بدخیم با انجام آزمایشات و بررسی کلینیکی کامل رد شده است، ارزیابی افزایش phe به شکل ذیل صورت می گیرد:

در صورتی که میزان phe، 4 mg/dl تا 7 (6/99) باشد، هفته بعد آزمایش مجدد انجام می شود و اگر همچنان میزان phe، 4mg/dl تا 7 (6/99) باشد، نیازی به رژیم درمانی نیست، لیکن نوزاد باید توسط متخصص کودکان در بیمارستان منتخب به مدت 6 ماه تا یکسال تحت نظر بوده و بصورت دوره ای سطح phe به روش HPLC کنترل و وضعیت بالینی وی ارزیابی شود.

در صورتی که سطح Phe، 7mg/dl تا 10 باشد، هفته بعد آزمایش مجدد Phe بروش HPLC صورت می گیرد و اگر میزان phe بیشتر و یا مساوی 7 باشد رژیم درمانی بر اساس مشاوره کارشناس تغذیه (بر طبق استانداردهای بالینی تغذیه در برنامه کنترل PKU) انجام می شود.

در صورتی که میزان Phe، 10 mg/dl و یا بیشتر باشد، بررسی بالینی و رژیم درمانی باید طبق دستورالعمل کشوری و استانداردهای تعیین شده در کلیه بخش های مربوطه، بلافاصله انجام شود و Phe بعد از یک هفته بروش HPLC تکرار شود.

جدول یک کلیه مراحل ارزیابی و اقدام بر اساس نتیجه ارزیابی را با جزئیات مشخص نموده است.

جدول یک، ارزیابی موارد مثبت هیپرفنیل آلانینی در سطح دو، در بیمارستان منتخب pku (بعد از رد تیروزینی و هیپرفنیل آلانینی غیرکلاسیک یا بدخیم):

سطح phe	اقدام
4- 6/ 99mg/dl	تکرار آزمایش phe به روش HPLC بعد از یک هفته بدون محدودیت رژیم غذایی و مانیتورینگ دوره ای آزمایشگاهی بیمار بروش HPLC. در صورت مثبت شدن مجدد آزمایش در همین سطح، تحت نظر گرفته شدن توسط پزشک منتخب بمدت 6 ماه تا یکسال
7-9/99 mg/dl	تکرار آزمایش phe به روش HPLC بعد از یک هفته بدون رژیم درمانی و در صورت مثبت شدن مجدد آزمایش (در همین سطح) محدودیت در رژیم غذایی با مشاوره کارشناس تغذیه
10-19/99 mg/dl	شروع رژیم درمانی (با مشاوره کارشناس تغذیه)، قطع شیرمادر به مدت 48 ساعت و انجام آزمایش phe به روش HPLC بعد از یک هفته از قطع شیر
20-39/99 mg/dl	شروع رژیم درمانی (با مشاوره کارشناس تغذیه) و قطع شیر مادر به مدت 72 ساعت و انجام آزمایش phe بعد از یک هفته از قطع شیر
بیشتر از 40 mg/dl	شروع رژیم درمانی (با مشاوره کارشناس تغذیه و قطع شیر مادر به مدت 96 ساعت و انجام آزمایش به روش HPLC بعد از یک هفته از قطع شیر

در تمام موارد عنوان شده فوق (هیپرفنیل آلانینی بیشتر از 4 mg/dl)، بررسی بالینی دقیق و تکرار آزمایشات بصورت هفتگی بروش HPLC تا تثبیت کامل وضعیت و سپس ارزیابی دوره ای طبق استانداردهای ذکر شده در این دستورالعمل و بر اساس نتیجه تثبیت شده phe، باید صورت گیرد.

نکته: کلیه نمونه گیری ها از بیمار برای انجام آزمایش باید در بیمارستان منتخب Pku مرکز استان صورت گیرد و این بیمارستان در صورتی که خود فن آوری HPLC را ندارند باید با عقد قرارداد با آزمایشگاه تایید شده اداره امور آزمایشگاههای استان، ارسال نمونه بروش استاندارد و اخذ نتیجه و اعلام آن به بیمار را عهده دار گردد.

کنترل بیمار در طول درمان:

مدیریت بالینی بیمار با مراجعات دوره ای به بیمارستان منتخب pku مرکز استان، توسط تیم بالینی و با رهبری پزشک تیم و با مشارکت تمام اعضای تیم پزشکی صورت می گیرد. سطح سرمی قابل قبول phe برای بیماران pku در حین درمان 2-6 mg/dl تا سن 12 سال در نظر گرفته می شود. از 12 سالگی به بعد سطح سرمی قابل قبول phe 2-10mg/dl است. نکته: برای کسانی که تصمیم به بارداری دارند، از سه ماه قبل از بارداری تا پایان بارداری باید سطح فنیل آلانین بین 2-6 mg/dl تحت نظر متخصص زنان و زایمان، حفظ شود.

آزمایشات دوره ای کنترل درمان:

در شروع درمان باید آزمایش phe هر هفته بروش HPLC تا رسیدن به سطح قابل قبول در بیمارستان منتخب pku مرکز استان انجام شود. هنگامی که سطح phe به حد طبیعی رسید و تثبیت شد، هر ماه تا پایان سه سالگی باید آزمایشات کنترل سطح phe و بررسی بالینی و تنظیم رژیم غذایی بیمار با مشاوره کارشناس تغذیه صورت گیرد. از سه سالگی تا 18 سالگی آزمایشات کنترل درمان هر سه ماه صورت می گیرد.

نکات:

- 1- هر زمان در طول درمان در صورت ایجاد اختلال در سطح phe باید آزمایشات هفتگی بروش HPLC صورت گیرد تا سطح phe تثبیت شود.
- 2- سطح phe کمتر از 2mg/dl در صورتی که مستمر باشد منجر به عوارض پوستی، گوارشی و مغزی خواهد شد. در شرایطی که سطح phe از 2 کمتر باشد، باید با مشورت با کارشناس تغذیه از محدودیت رژیم کاسته شود و هر هفته تا

زمانیکه سطح phe به حد طبیعی برسد و تثبیت شود آزمایش phe انجام شود. بعد از تثبیت، سطح phe بر اساس سن، بطور دوره ای باید کنترل شود.

هیپرفنیل آلانینمی گذرا:

در بعضی از نوزادان بصورت گذرا سطح فنیل آلانین افزایش می یابد (بیشتر از 6mg/dl یا 363 میکرومول در لیتر). این روند بدلیل تاخیرایزوله در تکامل آنزیم های مرتبط با متابولیسم فنیل آلانین ایجاد می شود. بر این اساس بیماران مبتلا به هیپرفنیل آلانینمی، اگر در آزمایشات بعدی سطح phe پایین داشته باشند، باید مطابق دستورالعمل challenge test شوند. لذا بیماران مبتلا به هیپرفنیل آلانینمی و mild PKU، اگر در آزمایشات بعدی سطح phe پایین دارند، باید بطور روتین جهت رد کردن هیپرفنیل آلانینمی گذرا challenge test شوند.

این تست در 5 ماهگی و یا یکسالگی انجام می شود. تست با تجویز 180mg-100 فنیل آلانین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت 3 روز متوالی صورت می گیرد. فنیل آلانین خون 72 ساعت بعد از شروع رژیم فوق اندازه گیری می شود و بر اساس تقسیم بندی انواع هیپرفنیل آلانینمی و pku که قبلاً در این مجموعه گفته شده است، بیمار در یکی از سه گروه pku کلاسیک، mild pku، هیپرفنیل آلانینمی گذرا، قرار می گیرد و در صورتی که سطح phe از 7mg/dl کمتر باشد، رژیم درمانی قطع می شود. در بیشتر موارد pku، افزایش سریع در غلظت فنیل آلانین به میزان 1800 تا 2400 میکرو مول در لیتر (mg/kg20) در 48 ساعت اول دیده می شود. در شیرخوارانی که افزایش فنیل آلانین کمتر از 1200 میکرو مول در لیتر باشد به عنوان واریانت pku تقسیم بندی می شوند.

دقت در بررسی بالینی و ارزیابی نتایج آزمایشگاهی در مدیریت بالینی هیپرفنیل آلانینمی:

چنانچه یک مورد صدمه بالینی بدلیل غفلت در تفسیر و تشخیص یا بررسی بالینی و آزمایشگاهی رخ دهد خطای پزشکی رخ داده است.

برای پیشگیری از خطای بالینی ضمن اعمال کنترل های لازم در کلیه مراحل بررسی بالینی و ثبت صحیح، دقیق و بهنگام وقایع، باید در بررسی و تفسیر بالینی و آزمایشگاهی دقت لازم صورت گیرد:

برای شناسایی نوزادانی که در منزل به دنیا می آیند یا شیرخوارانی که در کشورهای دیگری متولد شده اند و یا به هر دلیل دیگری دسترسی به غربالگری PKU نداشته اند باید در اولین برخورد بیمارستانی با شیرخواران، والدینشان در مورد انجام آزمایش غربالگری مورد سوال قرار گیرند و در صورت شناسایی، برای موارد غربالگری نشده، تست غربالگری در مراکز تعیین شده کشوری درخواست شود.

در بررسی روتین شیر خواران و کودکان ضمن پرسش انجام غربالگری از والدین، در صورتی که تاخیر در تکامل دارند، (حتی اگر غربالگری برای ایشان انجام شده و آزمایش غربالگری منفی بوده است)، باید آزمایش بررسی phe به روش استاندارد صورت گیرد تا در صورتی که غربالگری اولیه بصورت کاذب منفی شده، بیمار شناسایی شود.

در بررسی طفل بیمار توسط هر یک از پزشکان در هر شرایط (در صورتی که اختلال بالینی مورد بررسی در تشخیص افتراقی pku قرار می گیرد)، باید این بیماری بر اساس اولویت در تشخیص های افتراقی مطرح شده و مورد بررسی قرار گیرد.

در تفسیر آزمایشات غربالگری سطح یک و دو باید به موارد (پزشکی و تکنیکی) که منجر به منفی شدن کاذب تست ها می شود، دقت شود (در این تفسیرها باید همچنین به مواردی که منجر به مثبت شدن کاذب یا گذرا تست ها شده است توجه شود).

روند بالینی باید توسط پزشک در فرم های مربوطه در دستورالعمل کشوری ثبت شود، به نحوی که سیر بالینی بیمار قابل پیشگیری و رصد باشد. بررسی بالینی و آزمایشگاهی دوره ای بیمار مطابق دستورالعمل، متضمن حفظ سلامت موارد مبتلاست و هر گونه اختلال در مدیریت مستمر و صحیح بالینی بیماران منجر به صدمه به ایشان می گردد و خطای پزشکی تلقی می شود.

بیماران باید بر اساس مبانی قید شده در دستورالعمل کشوری و بر اساس استاندارد های بالینی تعیین شده کشوری مدیریت بالینی شوند. در هر یک از شرایط مدیریت بالینی پزشک و سایر عوامل تیم بالینی می توانند با عضو بیمارستان مرجع (هم سمت) خود مشاوره نمایند. مسئول تیم بالینی، پزشک است و ایشان باید تیم بالینی را برای کنترل بیماری رهبری نماید و در جلسات ماهیانه تیم پزشکی، هماهنگی لازم را بین اعضا تیم برای ارائه بهترین خدمات به بیمار ایجاد کند. (بدیهی است روند بررسی های تغذیه، روانشناسی بالینی و روند آزمایشگاهی نیز باید مطابق استانداردهای مربوطه در دستورالعمل کشوری به انجام رسد و توسط عوامل مرتبط مسئول ثبت گردد، به نحوی که قابل رصد باشد).

درمان تغذیه ای شیرخواران:

باید مادر شیرخوار مبتلا به PKU را به دادن شیر مادر به میزانی که توسط کارشناس تغذیه تعیین می شود، تشویق کرد. بدیهی است همراه آن باید شیرخشک فاقد فنیل آلانین نیز داده شود. درمان پیشگیری کننده از عقب افتادگی ذهنی و سایر حالات نورولوژیک ناشی از PKU با محدودیت دریافت فنیل آلانین همراه با دریافت کالری و پروتئین کافی پیگیری می شود. باید در رژیم غذایی، مقادیر کافی فنیل آلانین و سایر اسیدهای آمینه به منظور تامین رشد و تکامل طبیعی وجود داشته باشد و رژیم غذایی از نظر دریافت عناصر اصلی با توجه به فراهمی زیستی آنها مورد محاسبه قرار گیرد و بیمار از این جهات تامین شود. به علاوه باید توجه خاصی به میزان کلی دریافت چربی و منابع تامین اسیدهای چرب ضروری مبذول شود، زیرا در بعضی فرآورده ها (شیرخشک ها) چربی وجود ندارد و در بعضی دیگر اسیدهای چرب اختصاصی وجود دارد. در هر شرایط، مدیریت تغذیه بیمار با مشورت و همکاری مستمر پزشک و کارشناس تغذیه ممکن می شود.

رژیم اصلی غذایی با محدودیت فنیل آلانین شامل یک فرآورده صنعتی غذائی کم فنیل آلانین به علاوه شیر مادر یا شیرخشک معمولی است. سطح قابل قبول فنیل آلانین پلاسما در کودکان زیر 12 سال 6-2 میلی گرم در دسی لیتر (121 تا 605 میکرومول در لیتر) و در کودکان بالای 12 سال 10-2 میلی گرم در دسی لیتر میباشد. پاسخ هر بیمار به رژیم غذایی تعیین شده نسبت به بیمار دیگری تواند متفاوت باشد، لذا محتوای غذا باید بر اساس پیگیری دوره ای سطح فنیل آلانین خون به دنبال دریافت ترکیبات غذایی (برای هر شیرخوار)، جداگانه و توسط کارشناس تغذیه با مشارکت و همراهی پزشک تیم تعیین شود. تاکید می شود که محدودیت غذایی برای هر بیمار تا پایان عمر ضروری است.

نکته:

بعضی از فرآورده های غذایی محدود از نظر فنیل آلانین، از نظر ویتامین ها و املاح به میزان کافی غنی نمیشوند. در صورت استفاده از این فرآورده ها، سطح سلنیوم و ویتامین B₁₂ خون باید سالانه اندازه گیری شود. اغلب برای بیماران مبتلا به PKU، ویتامین ها و مکمل های معدنی باید تجویز شود.

نیاز به پروتئین معمول جهت شیرخواران حدود 2 تا 3 گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز است. پس از توقف رشد انسان این نیاز تدریجاً به یک گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز تقلیل می یابد. کفایت غذایی به خصوص با توجه به سطح فنیل آلانین و تیروزین خون و ارزیابی رشد و تکامل شیرخوار تعیین میگردد.

قطع رژیم درمانی:

نتایج رژیم درمانی در کودکان مبتلا به PKU موفقیت آمیز بوده است. رژیم محدود از نظر فنیل آلانین میتواند از عقب افتادگی ذهنی و سایر آثار نورودژنراتیو PKU درمان نشده جلوگیری کند. در گذشته تصور می شد قطع رژیم غذایی در سن 6 تا 10 سالگی بی خطر است. اما دیگر این نظریه پذیرفته نیست. رعایت رژیم غذایی با محدودیت فنیل آلانین دشوار است و نوجوانان گاهاً در مقابل آن مقاومت می کنند. به همین دلیل گاهی پزشکانی که اطلاعات قدیمی دارند رژیم غذایی را زود هنگام متوقف می کنند. با ایجاد تنوع غذایی، تحت نظر کارشناس تغذیه، باید پذیرش بیماران را افزایش داد و رژیم را برای تمام عمر با توجه به بررسی دوره ای phe خون هر بیمار، حفظ کرد.

برنامه جامع کنترل بیماریهای ژنتیک اجتماعی فرم بررسی بالینی اولیه در بیمارستان منتخب مرکز استان (صفحه اول، شرح حال و سوابق)

دانشگاه علوم پزشکی: بیمارستان:
 نام و نام خانوادگی متخصص تکمیل کننده: شماره تلفن متخصص:
 تاریخ فراخوان: / / تاریخ مراجعه: / / کد/شماره پرونده:

مشخصات بیمار و والدین :

نام: نام و نام خانوادگی: تاریخ تولد:
 شماره شناسنامه (یا کد ملی) : قومیت: ملیت:
 زایمان طبیعی/سزارین: وزن تولد: قد تولد: دور سر تولد: ترم/پره مچور:
 سن فعلی: وزن فعلی: قد فعلی: دور سر فعلی: قد پدر: قد مادر:
 فرزندان چندم است: خویشاوندی والدین * شغل پدر:
 تعداد فرزندان مبتلا: تلفن تماس ثابت: تلفن تماس همراه:
 آدرس: استان: شهر: خیابان: کوچه: پلاک:
 ارجاع شده از سوی: علت ارجاع:

مشخصات بیماری

شکایت اصلی:

سابقه غربالگری :

- 1- غربالگری: نتیجه: تاریخ:/...../.....
- 2- غربالگری (آزمایش مجدد) **: نتیجه: تاریخ:/...../.....
- 3- جواب بررسی آزمایش تایید: نتیجه: تاریخ:/...../.....

سابقه اقدامات پاراکلینیک (اولین ویزیت) :

- 1- فنیل آلانین، تیروزین (بار اول به روش HPLC)، نتیجه: تاریخ:/...../.....
- 2- نوپترین، بیوپترین، نتیجه: تاریخ:/...../.....
- 3- پرولاکتین (در صورت عدم انجام اقدامات بند 2، نتیجه: تاریخ:/...../.....)
- 4- DHPR، نتیجه: تاریخ:/...../.....

سابقه درمانی :

.....

داروهای مصرفی بیمار تاکنون :

.....

تشخیص مطرح برای بیمار :

وضعیت اجتماعی خانواده : حمایت مناسب از بیمار وجود ☐ دارد ☐ ندارد

وضعیت نگهداری : در آسایشگاه بطور مستمر ☐ در آسایشگاه بطور موقت ☐ در منزل بطور مستمر ☐

این مراجعه بهنگام ☐ نابهنگام ☐ است (علت:)

نام و نام خانوادگی پزشک تکمیل کننده فرم: تاریخ: / / مهر:

برنامه جامع کنترل بیماریهای ژنتیک اجتماعی فرم بررسی بالینی اولیه در بیمارستان منتخب مرکز استان (صفحه اول، شرح حال و سوابق)

دانشگاه علوم پزشکی: بیمارستان:
 نام و نام خانوادگی متخصص تکمیل کننده: شماره تلفن متخصص:
 تاریخ فراخوان: / / تاریخ مراجعه: / / کد/شماره پرونده:

مشخصات بیمار و والدین:

نام: نام و نام خانوادگی: تاریخ تولد:
 شماره شناسنامه (یا کد ملی): قومیت: ملیت:
 زایمان طبیعی/سزارین: وزن تولد: قد تولد: دور سر تولد: ترم/پره مچور:
 سن فعلی: وزن فعلی: قد فعلی: دور سر فعلی: قد پدر: قد مادر:
 فرزندان چندم است: خویشاوندی والدین: * شغل پدر:
 تعداد فرزندان مبتلا: تلفن تماس ثابت: تلفن تماس همراه:
 آدرس: استان: شهر: خیابان: کوچه: پلاک:
 ارجاع شده از سوی: علت ارجاع:

مشخصات بیماری

شکایت اصلی:

سابقه غربالگری:

- 1- غربالگری: نتیجه: تاریخ:/...../.....
- 2- غربالگری (آزمایش مجدد): ** : نتیجه: تاریخ:/...../.....
- 3- جواب بررسی آزمایش تایید: نتیجه: تاریخ:/...../.....

سابقه اقدامات پاراکلینیک (اولین ویزیت):

- 1- فنیل آلانین، تیروزین (بار اول به روش HPLC)، نتیجه: تاریخ:/...../.....
- 2- نوپترین، بیوپترین، نتیجه: تاریخ:/...../.....
- 3- پرولاکتین (در صورت عدم انجام اقدامات بند 2، نتیجه: تاریخ:/...../.....)
- 4- DHPR، نتیجه: تاریخ:/...../.....

سابقه درمانی:

.....

داروهای مصرفی بیمار تاکنون:

.....

تشخیص مطرح برای بیمار:

وضعیت اجتماعی خانواده: حمایت مناسب از بیمار وجود دارد ☐ ندارد ☐

وضعیت نگهداری: در آسایشگاه بطور مستمر ☐ در آسایشگاه بطور موقت ☐ در منزل بطور مستمر ☐

این مراجعه بهنگام ☐ نابهنگام ☐ است (علت:)

نام و نام خانوادگی پزشک تکمیل کننده فرم: تاریخ: / / مهر:

برنامه جامع ژنتیک اجتماعی، فرم بررسی اولیه بالینی در بیمارستان منتخب مرکز استان، (صفحه دوم، معاینه)

نام و نام خانوادگی بیمار: کد یا شماره پرونده بیمار: تاریخ این مراجعه: / /

بررسی عمومی

وزن: قد: دور سر: دمای بدن پایدار است ☐ دمای بدن ناپایدار است ☐

بررسی دهان، دندان و حلق

معاینه پوسیدگی دندانها پوسیدگی دندان ندارد ☐ پوسیدگی دندان دارد ☐

بررسی قلب و سیستم قلبی عروقی

صدای اضافی یا آریتمی ندارد ☐ دارد ☐

بررسی سیستم تنفسی

رال و تاکی پنه ندارد ☐ دارد ☐

ویز یا خس خس سینه ندارد ☐ دارد ☐

بررسی سیستم گوارش

ارگانومگالی ندارد ☐ دارد ☐

استفراغ مکرر ندارد ☐ کنترل شده است ☐ کنترل نشده است ☐

دیسفاژی ندارد ☐ کنترل شده است ☐ کنترل نشده است ☐

هیپرسالیواسیون ندارد ☐ کنترل شده است ☐ کنترل نشده است ☐

بررسی سیستم ادراری

بوی ادرار طبیعی است ☐ غیرطبیعی است ☐

بررسی پوست

پیگمانتاسیون مو و پوست طبیعی است ☐ کمتر از افراد خانواده می باشد ☐

اگزمای پوستی ندارد ☐ دارد ☐

بررسی سیستم عصبی

وضعیت تکاملی با توجه به سن و جدول راهنما : طبیعی است ☐ پیش رفت نشان نداده است ☐ پس رفت داشته است ☐

تونیسیته طبیعی است ☐ هیپرتون است ☐ هیپوتون است ☐

علائم پارکینسونیسم (رژیدیتی، ترموریابردی کینزی) علائم ندارد ☐ علائم دارد ☐

علائم اوتیسم علائم ندارد ☐ علائم دارد ☐

رفلکس ها طبیعی است ☐ هیپرفلکس است ☐ هیپورفلکس است ☐

کره آتنوز ندارد ☐ کنترل شده است ☐ کنترل نشده است ☐

تشنج ندارد ☐ کنترل شده است ☐ کنترل نشده است ☐

بیش فعالی ندارد ☐ کنترل شده است ☐ کنترل نشده است ☐

لتارژی ندارد ☐ کنترل شده است ☐ کنترل نشده است ☐

بی قراری ندارد ☐ کنترل شده است ☐ کنترل نشده است ☐

تغییرات علائم عصبی در طی روز ثابت است ☐ متغییر است ☐

سابقه تکاملی بر اساس جدول پیوست (Developmental history) طبیعی است ☐ غیرطبیعی است ☐

نمره IQ طبیعی است ☐ غیرطبیعی است ☐

بررسی اندوکراین

بلوغ طبیعی می باشد ☐ بلوغ زودرس دارد ☐ بلوغ دیررس دارد ☐

مرحله تانر (Tanner stage) 1 □ 2 □ 3 □ 4 □ 5 □

بررسی هماتولوژی

آئمی در معاینه: ندارد ☐ آنمیک به نظر میرسد ☐

برنامه جامع ژنتیک اجتماعی، فرم بررسی دوره‌های آزمایشات و تجویز داروها در بیمارستان منتخب PKU مرکز استان (صفحه دوم)

نام و نام خانوادگی بیمار:

تاریخ آزمایش	میزان کلسیم پلاسما *	میزان فسفر پلاسما *	میزان فریتین پلاسما *	میزان آلبومین پلاسما *	*CBC	*ALP	*FBS	کروماتوگرافی کلیه اسیدهای آمینة بروش HPLC	تراکم استخوان سالیانه **

* این آزمایشات برای کودکان کوچکتر از 5 سال 3 بار در سال و بیماران بزرگتر 2 بار در سال انجام می شود

** برای بیماران بالاتر از 5 سال و بروش DEXA انجام می شود.

تاریخ آزمایش	کارنیتین	دارو های ضد تشنج	فولینیک اسید	5 هیدروکسی تریپتوفان	آهن	کلسیم	BH4	نو دپا سی	ویتامینها	سایر داروها

توضیحات:

نوع مشاوره	محل و نام خانوادگی مشاور:.....	تاریخ مشاوره:.....
نتیجه:.....		
.....		
نوع مشاوره	محل و نام خانوادگی مشاور:.....	تاریخ مشاوره:.....
نتیجه:.....		
.....		
نوع مشاوره	محل و نام خانوادگی مشاور:.....	تاریخ مشاوره:.....
نتیجه:.....		
.....		
نوع مشاوره	محل و نام خانوادگی مشاور:.....	تاریخ مشاوره:.....
نتیجه:.....		
.....		
نوع مشاوره	محل و نام خانوادگی مشاور:.....	تاریخ مشاوره:.....
نتیجه:.....		
.....		
نوع مشاوره	محل و نام خانوادگی مشاور:.....	تاریخ مشاوره:.....
نتیجه:.....		
.....		

برنامه جامع ژنتیک اجتماعی، فرم بررسی بالینی اولیه در بیمارستان منتخب:

کاربرد فرم:

1- ثبت شرح حال و معاینه فیزیکی بیمار در اولین مراجعه به بیمارستان منتخب

شرح فرم:

این فرم برای هر بیمار PKU، در اولین ویزیت توسط متخصص بالینی تکمیل می شود و در پرونده وی در بیمارستان می ماند. بعد از پر کردن نام دانشگاه و بیمارستان منتخب پوشش دهنده محل سکونت وی، تاریخ فراخوان که تاریخی است که بیمار به مرکز بهداشتی درمانی پوشش دهنده محل سکونت فراخوان شده و با برگه ارجاع به بیمارستان منتخب pku ارجاع شده است، یادداشت می گردد. تاریخ مراجعه، اولین مراجعه وی به بیمارستان نزد متخصص می باشد. کد و شماره پرونده اولین شماره ای است که توسط مددکار به بیمار تعلق می گیرد.

قسمت دوم اطلاعات مربوط به بیمار است که بطور کامل پر می شود. تاریخ تولد به روز، ماه و سال ذکر شود. در مورد خویشاوندی والدین نسبت فامیلی دقیق ذکر شود. مثلاً نوه عمه، نوه دایی و ... آیتم ارجاع شده از سوی مربوط به ذکر ارجاع از مراکز بهداشتی به دنبال تشخیص غربالگری، و یا از انجمن های حمایتی و یا مراکز نگهداری بهزیستی و می باشد که کامل با علت ارجاع باید تکمیل گردد.

در قسمت مشخصات بیماری که بطور کامل باید تکمیل شود باید شکایت بیمار نظیر تشنج و یا بررسی بیماری PKU و یا تاخیر تکامل و ذکر گردد.

سابقه غربالگری مربوط به انجام آزمایشات غربالگری است که با نتیجه و تاریخ انجام آزمایش ذکر گردد ضروری است تاریخ دقیق یادداشت گردد تا بر اساس آن سن بیمار هنگام تشخیص بیماری مشخص گردد. آزمایش مجدد در غربالگری مربوط به مواردی است که نمونه غربالگری (کاغذ فیلتر) دوباره گرفته شده که می تواند به علت موارد اشکال در نمونه گیری و یا اختلال در نمونه باشد و یا این که به دلیل موارد پزشکی نظیر تعویض خون، نارسایی کودک، بستری در بیمارستان و ... (شرایط بطور کامل در استانداردهای بالینی ویژه متخصصان ذکر شده است) مجدداً غربالگری انجام شده است که تاریخ و نتیجه آن ثبت گردد.

جواب بررسی آزمایش تایید مربوط به جواب آزمایش HPCC می باشد، که ذکر می شود.

سابقه درمانی و داروهای مصرفی نیز تکمیل شده و تشخیص های مطرح برای بیمار در نظر شخص باید دقیق ذکر شود.

اقدامات پاراکلینیک که در اولین ویزیت انجام می شود شامل آزمایشات رد PKU بدخیم می باشد که بر اساس موارد ذکر شده در استانداردهای بالینی ویژه متخصصان انجام شده و نتایج تکمیل می گردد. مثلاً PKU کلاسیک، HPA گذرا، PKU بدخیم سایر بیماری های متابولیک و

در مورد وضعیت اجتماعی بیمار بر اساس بیمه بودن یا نبودن بیمار و حمایت خانواده بیمار جهت مدیریت بیماری علامت گذاری شود.

مراجعه بهنگام منظور مراجعه بلافاصله پس از غربالگری به موقع تا یک ماهگی است.

در ادامه صفحه (پشت صفحه) بررسی عمومی در اولین ویزیت ثبت می شود

دمای بدن پایدار و ناپایدار علامت زده شود. ممکن است والدین بیمار ذکر کنند که بیمار دائم تب گذرا (در موارد PKU بدخیم نیز دیده می شود) لذا این قسمت علامت گذاری شود.

در قسمت بررسی سیستم عصبی وضعیت تکاملی با توجه به سن و جدول راهنمای ضمیمه در دستورالعمل بالینی ویژه متخصصین تکمیل گردد.

مرحله تائر بر اساس (.....).

**برنامه جامع ژنتیک اجتماعی، فرم بررسی دوره ای در بیمارستان PKU و فرم بررسی دوره ای
آزمایشات و تجویز داروها در بیمارستان منتخب PKU.**

کاربرد:

1- ثبت معاینات دوره ای بیماران مراجعه کننده بیمارستان و ثبت نام شده در درمانگاه منتخب PKU.

شرح فرم:

این فرم توسط متخصصین بیمارستان منتخب در هر ویزیت تکمیل و در پرونده بیمارستانی باقی می ماند در هر مراجعه بیمار تاریخ مراجعه ذکر می گردد و موارد ذکر شده نظیر سن بیمار در زمان مراجعه، وزن، و..... ذکر می گردد. سابقه تشنج مربوط به رخداد تشنج ما بین این دو ویزیت و ویزیت قبلی است و در قسمت علایم بلوغ، علایمی از بلوغ که در حال حاضر مشاهده می شود ذکر می گردد. غده تیروئید معاینه شده و با مشاهده علائمی نظیر گواتر، ندول و ... ذکر گردد. در صورت وجود اکزما در قسمت مربوطه علامت زده می شود. نوع شیر مصرفی گردد نظیر کومیدا آ - ب یا ث و یا ماکزیم - ماکزیماید تکمیل شده و و نتیجه آزمایش سطح فنیل آلانین در این تاریخ ذکر گردد. در پشت صفحه در قسمت تاریخ، زمان درخواست آزمایش ذکر می گردد. نتیجه آزمایش در جلوی تاریخ درخواست شده آزمایش مربوطه در قسمت مربوط به همان آزمایش ثبت می گردد.

لازم به ذکر است که در هر ویزیت، لزومی به انجام کلیه آزمایشات نمی باشد و زمان درخواست آزمایشات طبق موارد ذکر شده در دستورالعمل بالینی می باشند مگر این که بر حسب شرایط بیمار پزشک منتخب بر حسب ضرورت در دوره های کوتاهتری مبادرت به درخواست آزمایش نماید.

در جدول دوم در قسمت تاریخ، تاریخ ویزیت ذکر گردد و در قسمت داروها هر دارو که در این تاریخ ویزیت برای بیمار تجویز شده است با قید دز تجویز شده ذکر می گردد. این جدول نیز توسط پزشک متخصص تکمیل شده و در پرونده بیمارستان وی باقی می ماند.

برنامه جامع ژنتیک اجتماعی، فرم ثبت نتیجه مشاوره های فوق تخصصی بیمار در بیمارستان منتخب

شرح فرم:

این فرم به درخواست پزشک متخصص به مشاوره های تخصصی و کاربرد تجارب و نتیجه مشاوره جهت کنترل بیماری و یا عوارض حاصل از بیماری تکمیل می گردد که نوع مشاوره درخواستی مثلاً مشاوره دندانپزشکی، متخصص اعصاب، روانپزشک و... تکمیل گردیده و علت درخواست مشاوره نیز توسط پزشک بیمارستان منتخب پر می شود. فرم توسط والدین به پزشک مشاوره گیرنده تحویل داده شده و وی نتیجه مشاوره را تکمیل نموده و مجدداً به پزشک مشاوره دهنده عودت و در پرونده بیمار بایگانی می گردد.