

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



برنامه غربالگری نوزادان برای بیماری فنیل کتونوری

تاریخچه برنامه غربالگری نوزادان (متابولیک ارثی و (PKU

- ▶ قبل از سال ۱۳۸۶ برنامه پیشگیری و کنترل در کشور وجود نداشت.
- ▶ از سال ۱۳۸۶ به بعد ثبت بیماران در بیمارستان منتخب و اجرای استراتژی پیشگیری و مراقبت ژنتیک در خانواده بیماران مبتلا به فنیل کتونوری در کل کشور اجرا گردید.
- ▶ پایلوت برنامه غربالگری برنامه پیشگیری و کنترل فنیل کتونوری در ۳ استان بزرگ کشور و ۶ دانشگاه علوم پزشکی کشور
- ▶ از سال ۱۳۹۱ غربالگری در کل کشور به فرایند های پیشگیری و مراقبت ژنتیک و کنترل بیماران در بیمارستان منتخب افزوده شد.
- ▶ برنامه متابولیک ارثی از سال ۱۳۹۶ به صورت پایلوت اجرا شد، هم اکنون در ۱۲ دانشگاه علوم پزشکی (مازندران، بابل، فارس، تهران، شهید بهشتی، ایران، قزوین، اصفهان، همدان، یزد، مشهد، البرز)

گروه های ارائه دهنده خدمت در برنامه غربالگری پی کی یو

گروه های ارائه دهنده خدمت عبارتند از: کارشناس معاونت بهداشتی، کارشناس ستادی

شهرستان، تیم بالینی بیمارستان، پزشک مشاوره‌ی ژنتیک، مسئولین فنی آزمایشگاه غربالگری،

مسئولین فنی آزمایشگاه ژنتیک

تیم سلامت در سطح یک (معاونت بهداشتی) عبارتند از: پزشک، مراقب سلامت، بهورز، نمونه گیر

گروه های گیرنده خدمت عبارتند از: مادران باردار، والدین نوزاد، بیماران، مادران بیماران و

سایر خویشان در معرض خطر

استراتژی

- غربالگری نوزادان
- شناسایی به موقع وارجاع کودکان
- درمان استاندارد
- پیشگیری ژنتیک در خانواده و خویشاوندان

فنیل کتونوریا

▶ فنیل آلانین: یک اسید آمینه ضروری است.

بدن ما برای ساخت پروتئین به فنیل آلانین و سایر اسیدهای آمینه نیاز دارد. پروتئین ها در اندام های مهم بدن از جمله مغز، خون، ماهیچه ها، اندام های داخلی بدن و تقریباً هر نقطه دیگر بدن حضور دارند و این مسئله اهمیت فنیل آلانین را به وضوح نشان می دهد.

علاوه بر این فنیل آلانین برای تولید سایر مولکول های بدن از جمله موارد زیر نیز مهم است:

▶ • تیروزین: این اسید آمینه که به طور مستقیم از فنیل آلانین تولید می شود می تواند برای ساخت پروتئین های جدید یا تبدیل به سایر مولکول های این لیست مورد استفاده قرار گیرد

▶ • اپی نفرین و نوراپی نفرین: هنگامی که بدن دچار استرس می شود این مولکول ها برای قرار گرفتن بدن در حالت مبارزه بسیار مهم هستند.

▶ • دوپامین: این مولکول در ایجاد حس لذت در مغز و همچنین ایجاد خاطرات و مهارت های یادگیری نقش مهمی دارد

▶ اختلال در عملکرد طبیعی مولکول های ذکر شده می تواند اثرات منفی روی سلامتی داشته باشد و از آن جا که بدن از فنیل آلانین برای ساخت این مولکول ها استفاده می کند، این اسید آمینه به عنوان درمان بالقوه برای برخی بیماری های خاص از جمله افسردگی مورد استفاده قرار گرفته است.

فنیل کتونوریا

- ▶ PKU نوعی اختلال متابولیسمی است که در اثر جهش در ژن کد کننده آنزیم فنیل الانین هیدروکسیلاز (PHA) ایجاد می شود.
- ▶ PHA اساسا در کبد و تا حدودی در کلیه وجود دارد که در هیدروکسیلاسیون فنیل الانین و تبدیل آن به تیروزین موثر است.
- ▶ □ نقص در این آنزیم سبب تجمع فنیل الانین و متابولیت های حاصل از آن در خون و بافت های بدن می شود واز سوی دیگر ممکن است غلظت تیروزین در خون و سایر بافت های بدن کاهش یابد.
- ▶ این بیماری بدون درمان منجر به عقب ماندگی شدید ذهنی می گردد.و در صورت تشخیص زودهنگام با رژیم درمانی مناسب ،شخص می تواند از qطبیعی بهره مند باشد،بنابراین در این دسته از بیماری ها،**غربالگری در دوره نوزادی** بسیار ارزشمند است.
- ▶ □ بیماری PKU شایعترین اختلال در متابولیسم اسید های امینه است که بروز آن تقریبا ۱ در هر ۱۰۰۰۰ تا ۱ در هر ۲۵۰۰۰ تولد زنده است.

PKU

▶ تتراهیدروبیوپترین BH4 نیز یک کو آنزیم ضروری برای PAH محسوب می شود که به جایگاه کاتالیز کننده آن متصل می شود و نقص در سنتز آن نیز سبب ایجاد اختلال در فعالیت آنزیم PHA می شود .

▶ در بیماران مبتلا به PKU، در صورتیکه علت بیماری اختلال در سنتز BH 4 باشد، شکل دارویی تتراهیدروبیوپترین یعنی ساپروپترین دی هیدروکلراید (Sapropterin Dihydrochloride) با نام تجاری کووان (Kuvan) به صورت قرص یا پودر در دوز 5-20 mg/kg در روز تجویز می شود.

انواع PKU

- ▶ **PKU کلاسیک:** کمبود کامل PAH (کمتر از ۰.۱٪) منجر به افزایش غلظت فنیل آلانین خون ≥ 20 ، که این اختلال منجر به PKU کلاسیک می شود.
- ▶ **PKU گذرا:** در بعضی از نوزادان بصورت گذرا سطح فنیل آلانین افزایش می یابد (بیشتر از 6mg/dl ولی کمتر از 10mg/dl) که بدلیل تاخیر در تکامل آنزیمهای مرتبط با متابولیسم فنیل آلانین ایجاد می شود.
- ▶ **PKU بدخیم یا malignant pku:**
- ▶ **هایپر فنیل آلانینمیا:** در صورتی که قسمتی از فعالیت PAH باقی (۱-۳٪) باقی مانده باشد سطح فنیل آلانین خون $4-10\text{mg/dl}$ خواهد بود.

تعریف بیماری

❖ فنیل کتونوری نوعی اختلال متابولیک ارثی مغلوب (جهش کروموزوم ۱۲) و مادرزادی است.

❖ در ایران از هر ۷۰۰۰ تولد یک مورد مبتلا به pku میباشد.

❖ هیپرفنیل آلانینمی (HPA) در ۹۸٪ حالات در اثر اشکال در هیدروکسیلاسیون فنیل آلانین بوجودی آید.

❖ در نتیجه در ادرار مبتلایان به این بیماری موادی به نام فنیل کتون دفع میشود به همین جهت بیماری را فنیل کتون اوری (phenyl keton uria) نامیده اند.

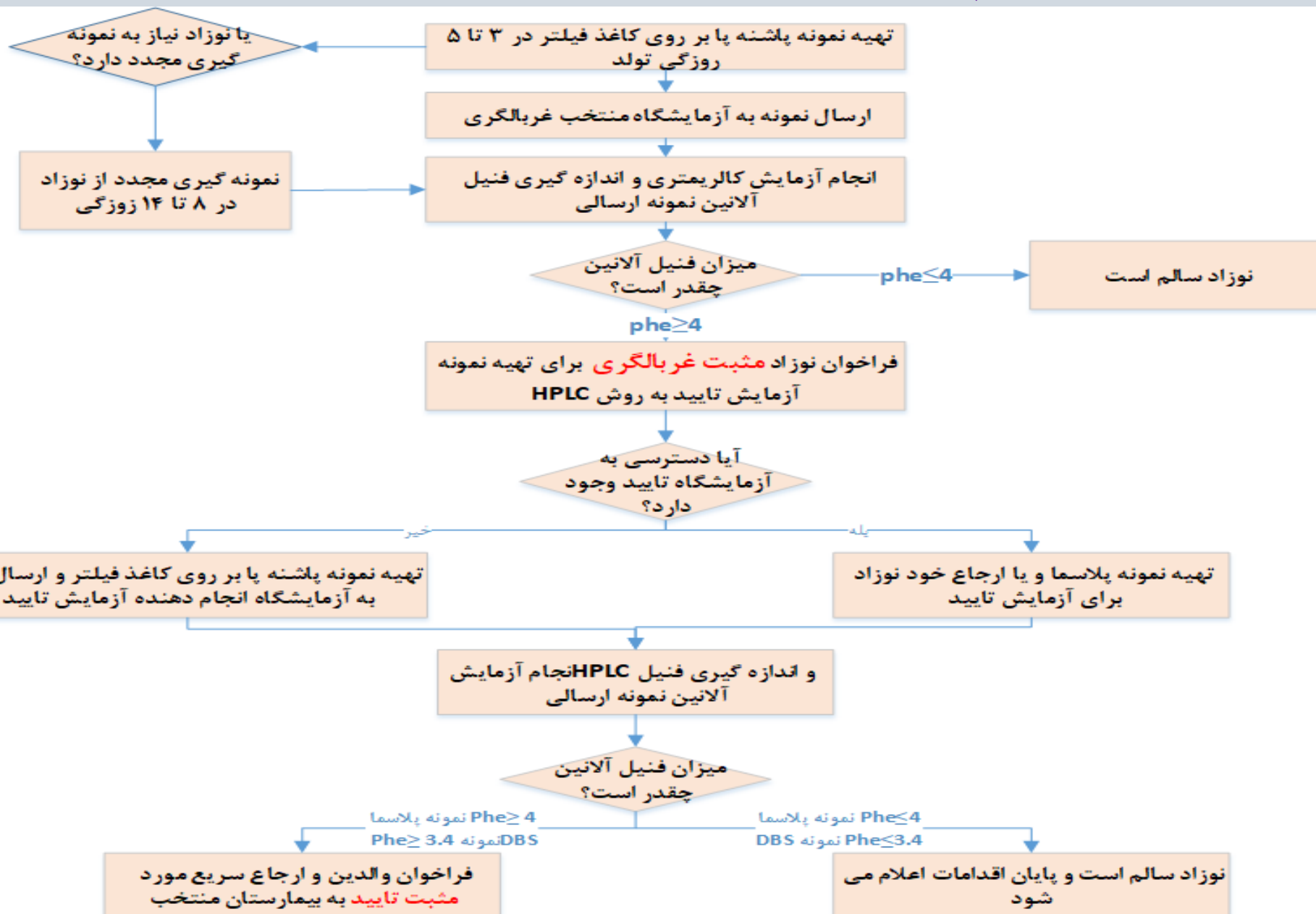
عوارض عدم تشخیص و درمان به موقع

- این نوزادان در زمان تولد طبیعی هستند و علائم واضحی ندارند
- استفراغ (اولین علامت) و شک به استنوز پیلور یا کولیک
- بثورات اگزمایی
- تشنج
- گردن نگرفتن ، راه نیفتادن و عدم تکلم
- عقب ماندگی ذهنی : به ازای هر ماه تاخیر در شروع درمان ۴ نمره از IQ شیرخوار کاسته می شود. (۵۰ نمره در پایان سال اول زندگی)

علائم بارز بیماری

- رنگ روشن موی سر و مژه ها بدون سابقه خانوادگی در ۹۰٪ موارد
- ادرار و عرق بوی موش (فنیل استات)
- مهمترین و گاهی تنها علامت این بیماری مشکلات عصبی است:
- بی قراری (بیش فعالی) حرکات بدون هدف؛ حرکات ریتمیک و ترمور (حرکات لرزشی)
- در ۱/۳ موارد علائم عصبی خفیف بوده وبصورت اسپاستیسیته ،هیپرفلکسی ، میکروسفال باشد.
- تشنج در ۲۵٪ موارد دیده می شود. و در ۸۰٪ موارد EEG مختل وجود دارد.
- ماگزیلا برجسته با دندانهای فاصله دار و هیپوپلازی مینا دندان
- عقب ماندگی رشد

فلوچارت برنامه غربالگری نوزادان PKU



دسته بندی PKU (در موارد نقص PAH) بر اساس بررسی میزان سطح فنیل آلانین به روش HPLC

اقدامات لازم جهت مراقبت	نوع بیماری PKU	سطح Phe
ارجاع به بیمارستان منتخب جهت انجام آزمایش پاستور و رد یا تأیید بدخیمی	مشکوک غیر کلاسیک (بدخیم)	۲-۳,۹۹ mg/dl
بیمار تا سه سالگی تحت نظر و بعد ترخیص شود. آموزش فراخوان و مراجعه هنگام بلوغ بیماران دختر و هنگام بارداری	هایپر فنیل آلانیمیا (HPA)	۴-۵,۹۹mg/dl
مراقبت بیمارستانی	هایپر فنیل آلانیمیا (HPA)	۶-۹,۹۹mg/dl
مراقبت بیمارستانی + مراقبت ژنتیک پیشگیری از بارداری بدون برنامه ریزی و پیشگیری از بروز	Mild PKU	۱۰-۱۴,۹۹ mg/dl
مراقبت بیمارستانی + مراقبت ژنتیک	Moderate PKU	۱۵-۱۹,۹mg/dl
مراقبت بیمارستانی + مراقبت ژنتیک	کلاسیک	بیشتر از ۲۰ mg/dl

برنامه غربالگری PKU در ایران

▶ قطره‌های از خون پاشنه پای نوزاد

▶ نوزاد ترم: بعد از ۷۲ ساعت از تغذیه کافی نوزاد با شیر مادر (۳ تا ۵ روزه گی نوزاد) می باشد.

▶ نوزاد پره ترم (کمتر از ۱۵۰۰ گرم) یک نمونه در روزهای سوم تا پنجم و یک نمونه در یک ماهگی (گرم >۲۵۰۰)

▶ نوزاد بستری: یک نمونه هم در زمان ترخیص از بیمارستان در شرایط بهبودی تکرار میشود

غربالگری

غربالگری نوزاد طبیعی

- ❖ در صورتی که نتیجه غربالگری در مورد بیماری فنیل کتونوری منفی است اما نوزاد تاخیر در تکامل دارد؛ نمونه ی مجدد از کودک گرفته شده و آزمایش تعیین سطح فنیل آلانین خون باید با روش HPLC انجام گیرد.
- ❖ ثبت هر مورد غربالگری به عهده دانشگاه انجام دهنده غربالگری می باشد (حتی اگر نوزاد ساکن منطقه تحت پوشش آن دانشگاه نباشد)

غربالگری نوزاد بستری در بیمارستان

- ❖ غربالگری نوزاد بستری در بیمارستان در ۳ تا ۵ روزگی حتی در صورت NPO بودن نوزاد انجام شود
- ❖ در صورت نیاز به نمونه گیری مجدد، با خودکار قرمز در پرونده بیمار مشخص شود
- ❖ زمان مناسب برای نمونه گیری مجدد ۱۴-۸ روزگی مشروط به اینکه نوزاد بستری بهبود یافته باشد (در صورتی که در آن زمان نوزاد همچنان بستری باشد نمونه مجدد در زمان ترخیص و قطع دارو انجام می شود)
- ❖ در صورتی که نوزاد قبل از زمان تعیین شده ترخیص شود (یا به بیمارستان دیگری اعزام گردد) باید توصیه به والدین توسط پزشک و یا پرستار مسئول بخش به نحوی صورت گیرد که آزمایش غربالگری مورد غفلت قرار نگیرد

➤ نمونه گیری مجدد

□ زمان مناسب برای نمونه گیری مجدد در ۱۴-۸ روزگی است (به شرطی که نوزاد ۷۲ ساعت از شیر خوردن (مصرف شیر مادر به مدت ۳ روز و هر روز ۵۰ سی سی به ازای هر کیلوگرم وزن نوزاد یا روزانه ۳۰ سی سی شیرخشک به ازای کیلوگرم وزن نوزاد)

□ نمونه گیری مجدد از نوزادانی که دیالیز / تعویض یا تزریق خون داشته اند به فاصله ۴۸ تا ۷۲ ساعت قابل انجام است (به جز گالاکتوزومی)

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

▪ در صورتی که از نوزاد قبل از گذشت ۷۲ ساعت از تولد، خون گیری شود و یا به هر دلیل در زمان خون گیری تغذیه کافی با شیر نشده باشد (مصرف شیر مادر به مدت ۳ روز و هر روز ۵۰ سی سی به ازای هر کیلوگرم وزن نوزاد یا روزانه ۳۰ سی سی شیرخشک به ازای کیلوگرم وزن نوزاد)

▪ نارس بودن نوزاد (زیر ۳۳ هفته) (نمونه گیری در ۲۸ روزگی نوزاد)

▪ اشکالات تکنیکی / نمونه نامناسب

▪ دیالیز

▪ تزریق یا تعویض خون

▪ تغذیه خوراکی یا وریدی با مواد کم پروتئین

▪ NPO بودن و شرایطی نظیر این موارد که مانع افزایش Phe / سایر متابولیت های خون می شود.

استثنائات نمونه گیری مجدد

وزن زیر ۲۵۰۰ گرم

وزن بالای ۴۰۰۰ گرم

غربالگری نوزاد بستری در بیمارستان

سابقه دیالیز: نمونه گیری مجدد در ۸-۴ روزگی انجام شود، به شرطی که ۴۸ تا ۷۲ ساعت از زمان تعویض یا تزریق خون گذشته باشد.

سابقه تعویض یا تزریق خون: نمونه گیری مجدد در ۸-۴ روزگی انجام شود، به شرطی که ۴۸ تا ۷۲ ساعت از زمان تعویض یا تزریق خون گذشته باشد.

تغذیه خوراکی یا وریدی با مواد کم پروتئین: در مواردی که نتیجه غربالگری در مورد بیماری گرفته شده و فنیل کتونوری منفی است اما نوزاد تاخیر در تکامل دارد؛ نمونه مجدد از کودک آزمایش تعیین سطح فنیل آلانین خون باید به روش HPLC انجام گیرد.

– در صورت مراجعه کودک بعد از ۵ روزگی نمونه گیری اول غربالگری تا ۸ روزگی مطابق با

استانداردهای آزمایشگاهی غربالگری نوزادان ۳-۵ روزه انجام گردد.

– در صورت مراجعه کودک بعد از ۸ روزگی نمونه اول غربالگری به شرطی قابل انجام است که نوزاد تغذیه کافی داشته و کلیه اندیکاسیون های اخذ نمونه گیری را داشته باشد.

– چنانچه این کودکان دیالیز و تعویض و تزریق خون داشته باشند، نمونه گیری جهت انجام غربالگری به مدت ۴۸-۷۲ ساعت بعد از زمان دیالیز، تعویض و تزریق خون صورت گیرد.

– در کودکان بالای ۸ روز تنها به علت اشکالات تکنیکی و یا نمونه نامناسب ممکن است نیاز به نمونه گیری مجدد جود داشته باشد

اشکالات تکنیکی نمونه گیری و بعضا مسایل مرتبط با نوزاد می تواند باعث منفی کاذب یا مثبت کاذب شود

در این موارد نیز باید نمونه گیری و آزمایش غربالگری تکرار و نتایج مجدداً ارزیابی شود.

منفی کاذب غربالگری

غربالگری قبل از ۷۲ ساعت و قبل از تغذیه کافی

دیالیز، تزریق خون

تغذیه خوراکی یا وریدی با مواد کم پروتئین، NPO بودن

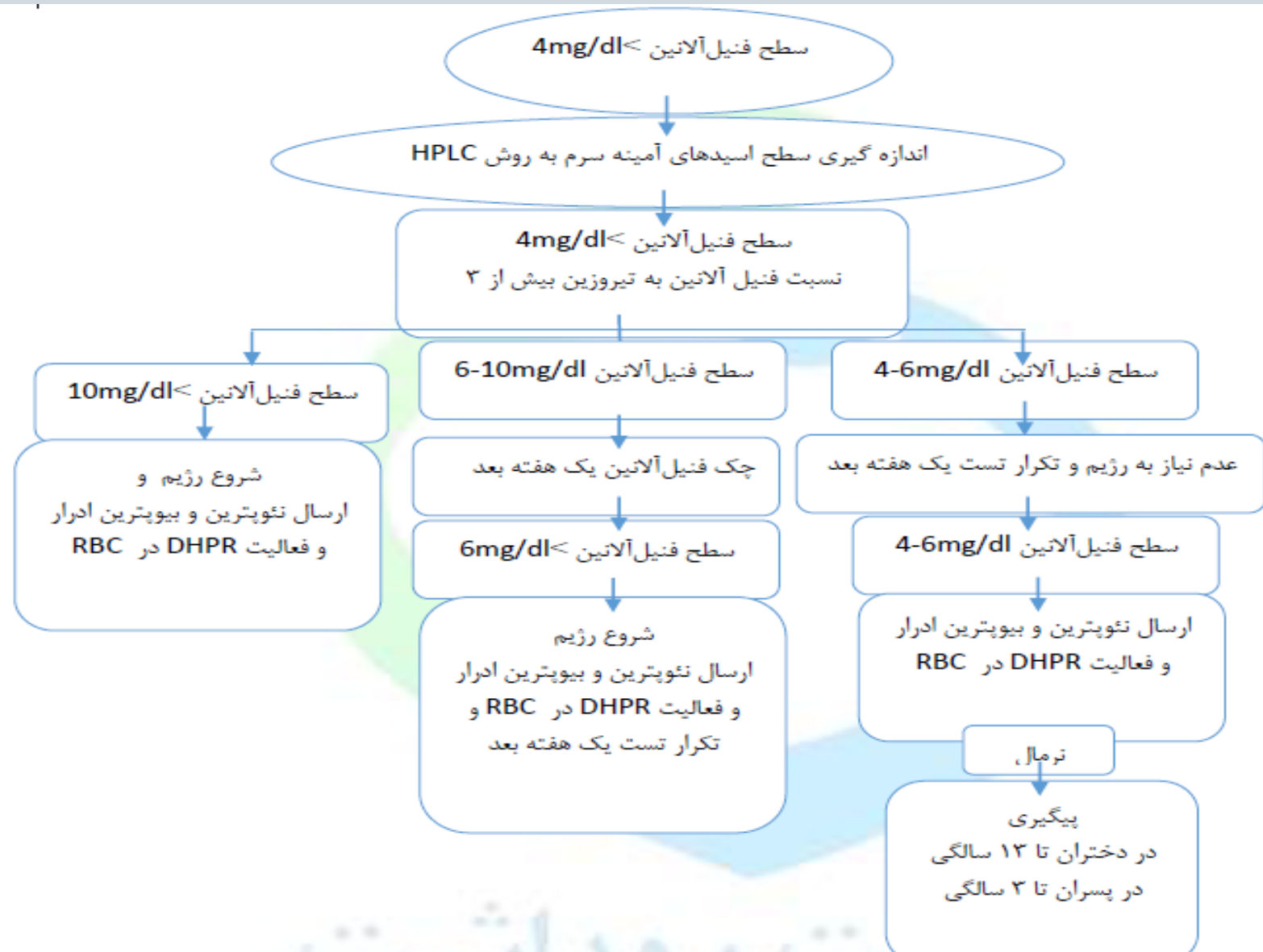
***نمونه گیری و آزمایش در ۸-۱۴ روزگی در نوزادان بستری شده به شرط رفع مشکل و تغذیه با شیر به مقدار لازم و کافی

مثبت کاذب غربالگری

در حالاتی نظیر بیماریهای کبد، کلیوی، تیروزینمی، نارسای نوزاد، ابتلای مادر به PKU، هیپرایمانتاسیون، تری متوپریم 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.

الگوریتم برخورد با سطح فنیلآلانین بالا در موارد نقص PAH در غربالگری نوزادی



ارزیابی در بیمارستان منتخب PKU (بعد از رد تیروزینمی و هیپرفنیل آلانینی غیرکلاسیک یا بد خیم)

سطح Phe	اقدام
۴-۶ mg/dl	هر هفته تا یک ماه سطح فنیل آلانین چک شود. سپس هر دو هفته تا سه ماه و سپس هر ماه یک بار (بهرتر است یک بار در زمان تب چک شود). در سن یک سالگی با مشاوره تغذیه باید 180mg/kg فنیل آلانین به صورت مواد غذایی استفاده شود و سطح آن مکرراً 4-6mg/dl باشد. در پسرها تا پنج سال و در دخترها تا سن بلوغ (بخصوص در زمان تب) هر سال چک شود. لازم به ذکر است که در خانم‌های جوان در صورت ازدواج و زمان حاملگی. دقت خاص به سطح فنیل آلانین معطوف گردد و مرتباً در حین بارداری چک شود و سطح فنیل آلانین از سه ماه قبل از بارداری و در حین بارداری 2-6mg/dl نگهداری شود.
۶-۹/۹۹mg/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
۱۰-۱۹/۹۹ mg/dl	شروع رژیم درمانی (با مشاوره کارشناس تغذیه). قطع شیر مادر به مدت ۴۸ ساعت و تغذیه با شیرهای مخصوص رژیمی و انجام آزمایش Phe به روش HPLC بعد از یک هفته از قطع شیر
۲۰-۳۹/۹۹ mg/dl	شروع رژیم درمانی (با مشاوره کارشناس تغذیه) و قطع شیر مادر به مدت ۷۲ ساعت و انجام آزمایش Phe بعد از یک هفته از قطع شیر
بیشتر از ۴۰ mg/dl	شروع رژیم درمانی (با مشاوره کارشناس تغذیه) و قطع شیر مادر به مدت ۹۶ ساعت و انجام آزمایش به روش HPLC بعد از یک هفته از قطع شیر

پیشگیری

۱- والدین بیماران

ارجاع والدین توسط چه کسانی باید صورت گیرد؟

والدین بیماران باید به کجا ارجاع داده شوند؟

درواحد مشاوره ویژه ژنتیک شهرستان چه اقداماتی برای والدین بیماران انجام می شود؟

مشاوره ژنتیک

تشکیل پرونده ژنتیک و رسم شجره نامه

ارجاع بیمار و والدین بیمار به آزمایشات PND1 به منظور تعیین موتاسیون

ارجاع به آزمایشگاه جهت انجام PND2 در صورت وقوع بارداری در مادر بیمار در هفته ۱۰ بارداری به منظور بررسی موتاسیون در جنین

پیگیری سقط جنین مبتلا تا ۱۶ هفتگی در صورت تمایل والدین !

۲- خویشاوندان در معرض خطر بیمار

خویشانی که ازدواج فامیلی نزدیک نموده یا قصد این نوع ازدواج را دارند

***چه کسانی در معرض خطر تولد نوزاد مبتلا به بیماری PKU هستند؟ والدین بیماران و خویشانی که ازدواج فامیلی نزدیک نموده یا قصد این نوع ازدواج را دارند

گام های اجرای برنامه های پیشگیری و کنترل PKU و سایر بیماری های متابولیک ارثی:

- آموزش به والدین جهت مراجعه بهنگام برای غربالگری
- آموزش مستمر گروه های هدف برنامه و عوامل اجرایی مرتبط برنامه (نمونه گیران و آزمایشگاه های غربالگری و تأیید، اعضای تیم بالینی، مشاوران ژنتیک دوره دیده و ...)

آموزش

- تکمیل فرم نمونه گیری (شماره ۱) (مشخصات کامل سرپرست نوزاد و شماره تماس و آدرس ایشان و سایر اطلاعات دقیق ثبت شود)
- نمونه گیری بر اساس استاندارد های ابلاغی در دستورالعمل نمونه گیری و آزمایشگاهی برنامه

نمونه گیری

- کاغذ گاتری ها بر روی راک مخصوص به دور از نور و رطوبت خشک شود.
- کاغذ های گاتری به همراه فرم شماره ۱ به آزمایشگاه غربالگری ارسال شود.

پس از نمونه گیری

گام های اجرای برنامه های پیشگیری و کنترل PKU و سایر بیماری های متابولیک ارثی:

- نمونه ها با حفظ شرایط استاندارد تا قبل ۳ ساعت تحویل آزمایشگاه شود.

- در صورتی که نمونه ها بعد از سه ساعت همچنان به آزمایشگاه ارسال نشده بود در دمای مناسب مطابق استاندارد آزمایشگاهی نگهداری شود.

- نمونه ها در آزمایشگاه بررسی می شود و نتایج آن مشخص می گردد.

- ارسال جواب آزمایش های غربالگری (ارسال شده از سوی آزمایشگاه منتخب استان و آزمایش تایید) به منظور ارجاع فوری به بیمارستان منتخب استان جهت تنظیم و شروع برنامه درمانی بر اساس دستورالعمل و یا شروع مراقبت ژنتیک

تحویل نمونه به آزمایشگاه

انجام آزمایش

اعلام نوزاد نیازمند فراخوان پاشنه پا به صورت تلفنی و فکس از آزمایشگاه

غربالگری به واحد غربالگری و مرکز بهداشت شهرستان اخذ نمونه مجدد و ارسال آن به آزمایشگاه کمتر از ۲۴ ساعت

نمونه گیری مجدد

گام های اجرای برنامه های پیشگیری و کنترل PKU و سایر بیماری های متابولیک ارثی:

- فراخوان نوزادان با نتایج مثبت غربالگری به مراکز نمونه گیری
- انجام آزمایش به روش HPLC / MSMS / GCMS / LC بر روی DBS / ادرار / پلازما هپارینه در آزمایشگاه منتخب

آزمایش تأیید برای
موارد مثبت غربالگری

- ارجاع به بیمارستان منتخب جهت انجام آزمایش رد موارد بدخیم
- ارجاع به بیمارستان منتخب جهت کنترل و درمان استاندارد بیماری

ارجاع به بیمارستان منتخب

- ارجاع موارد مثبت تأیید به مراکز خدمات جامع سلامت مشاوره ژنتیک
- مشاوره با خویشان در معرض خطر بیمار که ازدواج فامیلی نموده یا قصد این نوع ازدواج را دارند

ارجاع جهت مراقبت
ژنتیک

