

**Research Article**

# The effect of the age of treatment onset and quality of dietary control on language and intelligence functions in patients with Phenylketonuria

Nasrin Keramati<sup>1</sup>, Zarha Soleymani<sup>1</sup>, Farzaneh Rouhani<sup>2</sup>, Shohreh Jalaie<sup>3</sup>, Mohammad Reza Alaei<sup>4</sup>

<sup>1</sup>- Department of Speech therapy, School of Rehabilitation, Tehran University of Medical Sciences, Iran

<sup>2</sup>- Endocrine Research Centre, Institute of Endocrinology and Metabolism, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup>- Department of Biostatistics, School of Rehabilitation, Tehran University of Medical Sciences, Iran

<sup>4</sup>- Infection Research Centre, Mofid Children Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 11 April 2012, accepted: 16 September 2012

## Abstract

**Background and Aim:** Phenylketonuria (PKU) is an inherited metabolic disease. The aim of this study was investigation the intelligence and language function in children with PKU based on the age of treatment onset and quality of dietary control.

**Methods:** In this cross-sectional study, the language and intelligence of 31 children with PKU at the age of 4 to 6.5 years were investigated by test of language development-third edition (TOLD-3) and Wechsler preschool and primary scale of intelligence (WIPPSI), respectively; the data compared with of 42 normal children. Patients were classified into 2 groups with different level of dietary control as good and poor [serum phenylalanine (Phe) level less and more than 6 mg/dl, respectively].

**Results:** There were significantly differences ( $p=0.001$ ) between children with PKU and controls in intelligence and language scores. Early treatment improved significantly the intelligence and language scores in comparison with late treatment ( $p=0.019$ ). Comparing late treatment before and after the age of 1 year showed that late treatment until 1 years of age improved significantly ( $p=0.050$ ) all of functions except performance intelligence quotient (IQ). In early treated PKU, good dietary control improved significantly ( $p=0.021$ ) and also, verbal and total IQ in comparison with poor dietary control.

**Conclusion:** Although, the language development in children with PKU is affected by age of treatment onset, cognitive development features such as verbal and total IQ is affected not only by the time of treatment onset but also by the quality of dietary control.

**Keywords:** Phenylketonuria, language, total intelligence, verbal intelligence, performance intelligence

**Please cite this paper as:** Keramati N, Soleymani Z, Rouhani F, Jalaie Sh, Alaei MR. The effect of the age of treatment onset and quality of dietary control on language and intelligence functions in patients with Phenylketonuria. *Audiol.* 2013;22(3):42-51. Persian.

---

**Corresponding author:** Department of Speech therapy, School of Rehabilitation, Tehran University of Medical Sciences, Nezam Alley, Shahid Shahnazari St., Madar Square, Mirdamad Blvd., Tehran, 15459-13487, Iran. Tel: 009821-22228051-2, E-mail: soleymaniz@tums.ac.ir

## تأثیر سن شروع و میزان رعایت رژیم درمانی بر عملکرد زبانی و هوشی بیماران مبتلا به فنیل‌کتونوری

نسرين كرامتی<sup>۱</sup>، زهرا سلیمانی<sup>۱</sup>، فرزانه روحانی<sup>۲</sup>، شهره جلالی<sup>۳</sup>، محمدرضا علایی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> گروه گفتاردرمانی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات غدد، انسیتو غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

<sup>۳</sup> گروه آمار زیستی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

<sup>۴</sup> مرکز تحقیقات عفونی، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماری فنیل‌کتونوری یکی از بیماری‌های متابولیک ارثی است. هدف از این مطالعه بررسی عملکرد هوشی و زبانی این کودکان با توجه به سن شروع درمان و میزان رعایت رژیم است.

**روش بررسی:** این مطالعه مقطعی به بررسی عملکرد زبانی و هوشی (آزمون‌های رشد زبان-۳ و هوش ویپسی) ۳۱ بیمار مبتلا به فنیل‌کتونوری در سنین ۴ تا ۶/۵ سال و مقایسه آنها با ۴۲ کودک گروه هم‌تا پرداخته است. بیماران براساس سن شروع درمان به سه گروه بیماران فنیل‌کتونوری با درمان زودهنگام (نوزادی)، درمان دیرهنگام قبل از یک‌سالگی و دیرهنگام پس از یک‌سالگی تقسیم شده‌اند. میزان رعایت رژیم به‌صورت مناسب ( $\text{Phe} \leq 6 \text{mg/dl}$ ) و نامناسب ( $\text{Phe} > 6 \text{mg/dl}$ ) طبقه‌بندی شده است.

**یافته‌ها:** تمامی گروه‌های فنیل‌کتونوری در بهره‌های هوشی و زبانی در مقایسه با گروه هم‌تا، تفاوت معنی‌داری داشتند ( $p=0/001$ ). درمان زودهنگام باعث ایجاد افزایش معنی‌داری در بهره‌های هوشی و زبانی در مقایسه با درمان دیرهنگام می‌شد ( $p=0/019$ ). درمان دیرهنگام حداکثر تا قبل از یک‌سالگی باعث ایجاد افزایش معنی‌داری در تمامی مهارت‌ها به‌جز هوش‌بهر عملی، در مقایسه با درمان پس از یک‌سالگی می‌شد ( $p=0/050$ ). نتایج میزان رعایت رژیم نشان داد که رعایت رژیم به‌صورت مناسب در بیماران با درمان زودهنگام باعث افزایش معنی‌داری ( $p=0/021$ ) در هوش‌بهر کلامی و کلی در مقایسه با رعایت رژیم به‌صورت نامناسب می‌شود.

**نتیجه‌گیری:** احتمالاً رشد مهارت زبانی در کودکان فنیل‌کتونوری تحت تأثیر زمان شروع درمان است اما مهارت‌های شناختی مثل هوش‌بهر کلی و کلامی در این بیماران علاوه بر زمان شروع درمان، از میزان رعایت رژیم نیز تأثیر می‌پذیرد.

**واژگان کلیدی:** فنیل‌کتونوری، زبان، هوش‌بهر کلی، هوش‌بهر کلامی، هوش‌بهر عملی

(دریافت مقاله: ۹۱/۱/۲۳، پذیرش: ۹۱/۶/۲۶)

### مقدمه

فنیل‌آلانین خون به‌طور مزمن بالا می‌رود و منجر به آسیب مغزی گسترده و غیرقابل بازگشت، کم‌توانی ذهنی شدید ( $\text{IQ} < 30$ )، صرع و مشکلات رفتاری شدید می‌شود. مکانیسم آسیب ذهنی که با بالا رفتن فنیل‌آلانین ایجاد می‌شود هنوز ناشناخته است، اما فنیل‌آلانین عاملی سمی برای سلول‌های مغزی محسوب

بیماری فنیل‌کتونوری (Phenylketonuria: PKU) یکی از بیماری‌های متابولیک ارثی است که در اثر کمبود فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز و تجمع فنیل‌آلانین (Phenylalanin: Phe) اضافی و متابولیت‌های مربوط به آن ایجاد می‌شود. معمولاً این نوزادان هنگام تولد طبیعی هستند. در صورت عدم درمان، سطح

**نویسنده مسئول:** تهران، بلوار میرداماد، میدان مادر، خیابان شهید شاه نظری، کوچه نظام، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه گفتاردرمانی، کد

پستی: ۱۳۴۸۷-۱۵۴۵۹، تلفن: ۰۲۱-۲۲۲۲۸۰۵۱-۲، E-mail: soleymaniz@tums.ac.ir

می‌شود(۱).

به گزارش گیائونند و همکاران (۲۰۰۹) شیوع PKU در تهران ۲/۸۱ درصد و در دیگر شهرها ۱/۶۸ درصد است که در مقایسه با سایر کشورهای جهان شیوع بالایی است. برای مثال، میزان شیوع آن در آمریکا یک در ۱۰۰۰۰ گزارش شده است(۲).

در بسیاری از کشورهای پیشرفته برای جلوگیری از کم‌توانی ذهنی، غربالگری این بیماران در بدو تولد انجام می‌گیرد که درمان زودهنگام این بیماری را که بر محدودیت مصرف پروتئین‌ها یا رعایت رژیم استوار است به دنبال دارد. یکی از حوزه‌های مورد بررسی در این بیماری، بررسی نتایج شناختی حاصل از درمان در بیماران PKU برای ارتقای درمان است. این محققان از نمره هوش‌بهر به‌عنوان متغیر مهم و اصلی برای ارزیابی رشد شناختی، ارزیابی پاسخ به درمان و مشخص‌کننده راه-کارهای درمانی برای این افراد استفاده کرده‌اند(۳و۴).

نتایج حاصل از مطالعات Antshel (۲۰۱۰) و Gassió و همکاران (۲۰۰۵) نشان داده است که درمان زودهنگام از آسیب ذهنی جلوگیری می‌کند، اما میانگین IQ بیماران با درمان زودهنگام در مقایسه با همسالان و خواهر یا برادرانشان شش تا نه نمره پایین‌تر است و تفاوت معنی‌داری بین آن‌ها وجود دارد(۵و۶)، هرچند Griffiths و همکاران (۲۰۰۰) این تفاوت معنی‌دار را تنها در هوش‌بهر عملی که مربوط به مهارت‌های فضایی-بینایی است، گزارش کرده‌اند(۷). با گذشت زمان و بررسی‌های گوناگون در زمینه هوش‌بهر و برخی مهارت‌های دیگر در حوزه شناختی، Janzen و Nguyen (۲۰۱۰) با انجام یک مطالعه مروری به مهارت زبانی در این بیماران اشاره کرده و در آن کم بودن بررسی‌های زبانی در مورد کودکان PKU و متناقض بودن نتایج پژوهش‌های موجود را به خوبی نمایان می‌سازند(۸).

علی‌رغم انجام غربالگری نوزادان در کشورهای پیشرفته و سعی بر درمان زودهنگام که به معنی آغاز درمان در بدو تولد است(۱)، ممکن است بیماری برخی کودکان در غربالگری مشخص نشود و بیمارانی با درمان دیرهنگام نیز وجود داشته باشند. نتایج مطالعه Koch و همکاران (۱۹۹۹) و Levy (۲۰۰۰)

در مورد بیماران PKU با درمان دیرهنگام نشان‌دهنده افزایش نمره هوش‌بهر در طول زمان با رعایت رژیم مناسب در بیماران با درمان دیرهنگام است. منظور از بیماران با درمان دیرهنگام کودکانی هستند که در غربالگری بدو تولد، بیماری‌شان تشخیص داده نشده و محدودیت مصرف فنیل‌آلانین یا به عبارتی درمان را پس از دو الی سه ماهگی آغاز کرده‌اند(۹و۱۰).

متأسفانه در ایران با وجود بالا بودن شیوع این بیماری، تنها در چند استان طرح غربالگری تشخیص بیماری در بدو تولد اجرا می‌شود. از این رو، در مورد این بیماری با هر دو دسته بیماران PKU با درمان دیرهنگام و زودهنگام مواجه هستیم. از طرفی، با وجود این مشکلات، اطلاعاتی در مورد نتایج شناختی و رشدی درمان زودهنگام و دیرهنگام و اثرات کیفیت درمان در این بیماران در دسترس نیست. بنابراین، این مطالعه سعی دارد با بررسی هوش‌بهرهای کلی، عملی، کلامی و بهره کلی زبان که نمایانگر توانمندی‌های معنایی و نحوی در این بیماران است، تا حد ممکن، آگاهی در این زمینه را بالا برده و تأثیر زمان شروع درمان رژیمی و کیفیت آن را آشکار سازد.

### روش بررسی

این مطالعه که از نوع مقطعی-مقایسه‌ای است، به بررسی عملکرد بیماران PKU و گروه همتا در سنین ۴ تا ۶/۵ سال پرداخته است. کلیه بیمارانی که تحت معالجه و حمایت در سه بیمارستان مخصوص درمان این بیماری در تهران شامل بیمارستان‌های حضرت علی‌اصغر، مفید، مرکز طبی و انجمن حمایت از خانواده بیماران PKU قرار داشتند و در این محدوده سنی بودند، برای ورود به این مطالعه انتخاب شدند. کودکانی که به دلیل درمان دیرهنگام دچار کم‌توانی ذهنی شدید بودند، هوش‌بهر کمتر از ۵۰- و نیز کودکانی که سابقه ضربه به سر یا مبتلا به افت شنوایی بودند، از مطالعه خارج شدند. در این مطالعه بررسی بیماران در سه گروه جداگانه انجام شد که عبارت بود از بیماران PKU با درمان زودهنگام (افرادی که درمان رژیمی خود را حداکثر تا چهار هفته اول تولد آغاز کرده بودند)، بیماران با

انطباق و هنجاریابی شده، شامل دو بخش کلامی و عملی است و در هر بخش این آزمون پنج خرده‌آزمون وجود دارد و برای اجرای آن حداقل ۴۵ دقیقه زمان لازم است. با استفاده از این آزمون می‌توان هوش‌بهر کلامی، کلی و عملی کودکان را محاسبه کرد، که در آن ضرایب پایایی هوش‌بهرهای کلامی، عملی و کلی به ترتیب ۰/۸۳، ۰/۹۰ و ۰/۸۸ است (۱۲).

با توجه به طولانی بودن زمان ارزیابی‌ها، اجرای آن‌ها در جلسات جداگانه انجام گرفت. در هر جلسه ارزیابی نیز زمانی به استراحت کودک اختصاص داده می‌شد. لازم به ذکر است که در این پژوهش ارزیابی‌ها توسط یک شنوایی‌شناس، روان‌شناس و گفتاردرمان صورت گرفته است و از تعدد آزمون‌گران پرهیز شده تا نتایج دقیق‌تری به دست آید.

میزان رعایت رژیم بیماران در شش ماه قبل از آزمون به دو صورت مناسب و نامناسب طبقه‌بندی شده است. گفتنی است توصیه درمانی برای جلوگیری از تمامی اثرات منفی Phe، نگهداری میزان آن در پایین‌تر از مقادیر 6mg/dl است (۹). بنابراین، در صورتی که میانگین فنیل‌آلانین خون بیمار در طی شش ماه قبل از آزمون کمتر و یا مساوی 6 (Phe ≤ 6mg/dl) بود، نشان‌دهنده میزان مناسب رعایت رژیم و در صورتی که عدد حاصل از میانگین برای هر فرد بالاتر از 6 (Phe > 6mg/dl) به دست می‌آمد، نشان‌دهنده رعایت نامناسب رژیم بود. این اعداد با استفاده از پرونده بیماران در طی شش ماه قبل از آزمون به دست آمد. در این بیماری تعداد تکرار آزمایش‌ها در طول درمان برای هر بیمار طبق دستور پزشک معالج تعیین می‌شود. در گروه همتا کودکان از لحاظ سن، جنس و منطقه زندگی با گروه بیمار یکسان شده‌اند. گروه کودکان همتا از مهدکودک‌های مناطق زندگی بیماران انتخاب شده‌اند تا حداکثر هم‌تاسازی از لحاظ سطح فرهنگی، اجتماعی و اقتصادی بین گروه کودکان بیمار و همتا وجود داشته باشد. قبل از انجام ارزیابی‌ها در گروه همتا پرونده سلامت آن‌ها مورد بررسی قرار می‌گرفت که شامل تاریخچه رشدی و سلامت کودکان بود و برای اطمینان بیشتر از سلامت و عملکرد طبیعی کودک با مربیان نیز مصاحبه به عمل می‌آمد. در

درمان دیر هنگام قبل از یک‌سالگی (زمان شروع درمان یک تا ۱۲ ماهگی) و بیماران با درمان دیر هنگام بعد از یک‌سالگی (زمان شروع درمان بعد از ۱۲ ماهگی). دلیل تقسیم‌بندی بیماران با درمان دیر هنگام به دو گروه، پراکندگی بالا در زمان شروع درمان آن‌ها بوده است.

پس از تهیه فهرست بیماران و برقراری تماس با خانواده‌ها برای کسب رضایت از انجام مطالعه و انجام هماهنگی‌های لازم، ارزیابی‌ها در بخش توانبخشی بیمارستان حضرت علی‌اصغر، مرکز توانبخشی اسما و کلینیک گفتاردرمانی دانشکده توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت. در آغاز ارزیابی‌ها، برای اطمینان از شنوایی هنجار بیماران، آزمون غربالگری شنوایی توسط شنوایی‌شناس انجام می‌گرفت. در جلسه ارزیابی بعدی، گفتاردرمانگر برای ارزیابی رشد زبان، از آزمون رشد زبانی-۳ که توسط حسن‌زاده در سال ۱۳۸۱ انطباق و هنجاریابی شده است، استفاده می‌کرد. این آزمون دارای شش خرده‌آزمون اصلی شامل واژگان تصویری، واژگان ربطی، واژگان شفاهی، درک دستوری، تقلید جمله و تکمیل دستوری است. این خرده‌آزمون‌ها براساس مختصات زبانشناختی واج‌شناسی، نحو و معنی‌شناسی طراحی شده‌اند. بهره کلی زبان که در این پژوهش مورد استفاده قرار گرفته است حاصل این شش خرده‌آزمون است که جنبه‌های معنایی و نحوی را اندازه‌گیری می‌کند و جامع‌ترین برآورد از توانایی کلی زبانی فرد را ارائه می‌دهد. در این آزمون میزان بهره‌ها از اعتبار بالاتری از خرده‌آزمون‌ها قرار دارند، چراکه به جای یک خرده‌آزمون، چندین خرده‌آزمون را در بر می‌گیرند. همچنین بهره کلی زبان در این آزمون با پایایی ۰/۹۲ نسبت به سایر بهره‌ها، از پایایی بالاتری برخوردار است. حداکثر زمان لازم برای اجرای این آزمون ۳۰ دقیقه بود. برای آشنایی بیشتر با این آزمون می‌توان به مقاله مالکی شاه محمود و همکاران (۲۰۱۱) مراجعه کرد (۱۱). در سومین جلسه ارزیابی، روانشناس با استفاده از آزمون مقیاس هوشی وکسلر برای دوره پیش‌دبستانی (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence: WPPSI) و نمره هوشی را بررسی می‌کرد. آزمون WPPSI که توسط شهیم در سال ۱۹۹۲

جدول ۱- میانگین نمرات هوش بهر و بهره کلی زبان در گروه‌های مورد بررسی

میانگین(انحراف معیار)					
گروه‌ها	تعداد	بهره کلی زبان	هوش بهر کلامی	هوش بهر عملی	هوش بهر کلی
همتا	۴۲	۹۹/۵۵ (۶/۳۵)	۱۰۸/۶۷ (۹/۱)	۱۰۶/۶۲ (۱۰/۰۵)	۱۰۸/۲۴ (۹/۴۵)
درمان زود هنگام (۰ تا ۱ ماهگی)	۹	۸۳/۳۷ (۸/۵۳)	۹۲/۱۲ (۱۳/۷۹)	۸۷ (۱۰/۰۹)	۸۸/۸۷ (۱۲/۳۴)
درمان دیر هنگام قبل از یکسال (۱۲ تا ۲۲ ماهگی)	۱۳	۷۰/۴۴ (۱۴/۱۳)	۷۷/۲۲ (۱۳/۲۹)	۷۱/۷۸ (۱۲/۵۷)	۷۲/۳۳ (۱۴/۴۱)
درمان دیر هنگام بعد از یکسال (۱۳ تا ۲۶ ماهگی)	۹	۵۶ (۸/۶۵)	۶۴/۹۲ (۸/۹۴)	۶۳/۴۶ (۷/۹۸)	۶۰/۶۹ (۷/۸۵)

۵۹/۵۷ با انحراف معیار ۱۰/۸۱ بوده است. حداقل سن در کودکان چهار سال و حداکثر شش سال و پنج ماه بوده است. در گروه بیماران، درمان زود هنگام ۴۴/۴ درصد، درمان دیر هنگام قبل از یک سالگی ۵۲/۹ درصد، بعد از یک سال ۵۶/۳ درصد و در گروه همتا ۵۲/۴ درصد را دختران تشکیل می‌دادند. در طی شش ماه قبل از آزمون، از گروه کودکان PKU با درمان دیر هنگام ۳۳/۳ درصد و از گروه کودکان PKU با درمان زود هنگام ۴۴/۴ درصد رژیم را به‌طور مناسب ( $Phe \leq 6mg/dl$ ) رعایت کرده بودند. میانگین بهره‌های هوشی و بهره کلی زبان در نمونه‌های مورد بررسی در گروه‌ها در جدول ۱ ارائه شده است که نشان‌دهنده افزایش میانگین تمامی متغیرها براساس درمان در سنین پایین‌تر در نمونه حاضر بود.

برای بررسی مهارت‌های هوشی و زبانی بیماران براساس زمان شروع درمان، گروه کودکان PKU با درمان دیر هنگام قبل از یک سالگی، بعد از یک سالگی، کودکان PKU با درمان زود هنگام و گروه همتا در این مهارت‌ها با یکدیگر مقایسه شدند. نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که حداقل بین یکی از گروه‌ها تفاوت معنی‌داری ( $p=0/001$ ) وجود دارد. با استفاده از آزمون تکمیلی توکی به بررسی این که تفاوت ایجاد شده ناشی از کدام یک از گروه‌هاست پرداخته شد، که نتایج آن در جدول ۲ به نمایش در آمده است. با توجه به نتایج جدول ۲ مشخص شد تمامی بیماران PKU، در مقایسه با گروه همتا، در بهره کلی زبان، هوش بهر کلامی، عملی و کلی تفاوت معنی‌داری ( $p=0/000$ )

صورت محرز شدن سلامت کودک، ارزیابی‌های زبانی و هوشی از کودکان انجام می‌شد.

برای تحلیل داده‌ها با توجه به پیش‌فرض‌های آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه، هنجار بودن داده‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی شد. برای مقایسه عملکردهای زبانی و هوشی در چهار گروه کودکان PKU و همتا، براساس سن شروع درمان از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تکمیلی توکی استفاده شد. برای بررسی نقش میزان رعایت رژیم، به‌دلیل کم بودن حجم هر یک از زیرگروه‌های مورد بررسی، از آزمون ناپارامتری من‌ویتنی استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه براساس معیارهای تعیین شده از بین بیماران سه بیمارستان، ۳۱ بیمار PKU شامل نه بیمار با درمان زود هنگام، ۱۳ بیمار با درمان دیر هنگام قبل از یک سالگی و نه بیمار با درمان دیر هنگام بعد از یک سالگی مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه همتا نیز ۴۲ بیمار بررسی شده‌اند. در گروه بیماران حداقل زمان تشخیص و شروع درمان رژیمی بدو تولد و حداکثر ۲۶ ماهگی بوده است. میانگین سن در بیماران با درمان زود هنگام ۵۲/۷۸ ماه با انحراف معیار ۹/۰۱، بیماران با درمان قبل از یک سالگی ۵۷/۵۳ ماه با انحراف معیار ۸/۹۸، بیماران با درمان بعد از یک سالگی ۶۵/۵۶ ماه با انحراف معیار ۱۰/۹۲ و در گروه همتا

جدول ۲- مقایسه مهارت‌های زبانی و هوشی بین گروه‌های مورد بررسی براساس زمان شروع درمان

هوش‌بهر کلی		هوش‌بهر عملی		هوش‌بهر کلامی		بهره کلی زبان		مقایسه گروه‌ها
اختلاف میانگین (انحراف معیار)	p	اختلاف میانگین (انحراف معیار)	p	اختلاف میانگین (انحراف معیار)	p	اختلاف میانگین (انحراف معیار)	p	
۱۹/۳۶ (۳/۹۵)	۰/۰۰۰	۱۹/۶۲ (۳/۶۹)	۰/۰۰۰	۱۶/۵۴ (۳/۹۴)	۰/۰۰۰	۱۶/۱۷ (۳/۱۹)	۰/۰۰۰	همتا- درمان زودهنگام
۳/۷۶ (۳۵/۹)	۰/۰۰۰	۴۳/۸۴ (۳/۶۹)	۰/۰۰۰	۳۱/۴۴ (۳/۷۵)	۰/۰۰۰	۲۹/۱ (۳/۰۴)	۰/۰۰۰	همتا- درمان دیرهنگام قبل از یک سالگی
۴۷/۵۴ (۳/۲۵)	۰/۰۰۰	۴۳/۱۶ (۳/۱۹)	۰/۰۰۰	۴۳/۷۴ (۳/۲۴)	۰/۰۰۰	۱۶/۱۷ (۲/۶۳)	۰/۰۰۰	همتا- درمان دیرهنگام بعد از یک سالگی
۱۶/۵۴ (۵/۱)	۰/۰۰۸	۱۵/۲۲ (۴/۷۴)	۰/۰۱۱	۱۴/۹ (۴/۹۶)	۰/۰۱۹	۱۲/۹۳ (۴/۰۲)	۰/۰۱۱	درمان زودهنگام - درمان دیرهنگام قبل از یک سالگی
۲۸/۱۸ (۴/۶)	۰/۰۰۰	۲۳/۵۳ (۴/۳۶)	۰/۰۰۰	۲۷/۲ (۴/۶)	۰/۰۰۲	۲۷/۳۷ (۳/۷۲)	۰/۰۰۰	درمان زودهنگام - درمان دیرهنگام بعد از یک سالگی
۱۱/۶۴ (۴/۴۴)	۰/۰۵۱	۸/۳۲ (۴/۳۶)	۰/۲۳۵	۱۲/۳ (۴/۴۳)	۰/۰۳۵	۱۴/۴۴ (۳/۵۹)	۰/۰۰۱	درمان دیرهنگام قبل از یک سالگی - درمان دیرهنگام بعد از یک سالگی

### بحث

از آنجا که یکی از اهداف مطالعه حاضر نشان دادن تفاوت‌های موجود در هوش‌بهر بین بیماران براساس زمان شروع درمان بود، ابتدا به بررسی این مسئله پرداخته شد. در این مطالعه نتایج حاصل نشان داد که تفاوت معنی‌داری در هوش‌بهر کلی بین بیماران با درمان زودهنگام در مقایسه با بیماران با درمان دیرهنگام وجود دارد. این یافته در واقع نشان‌دهنده تأثیر مثبت زمان شروع درمان در سنین پایین‌تر و زودهنگام است که از نقایص ذهنی کلی در این بیماران می‌کاهد و به عبارتی از کم‌توانی ذهنی در آنان جلوگیری می‌کند. میانگین نمره هوش‌بهر کلی در گروه بیماران با درمان زودهنگام (۸۸/۸۷) نیز نشان می‌دهد که نمره هوش‌بهر آنان نزدیک به محدوده طبیعی است. این یافته منطبق با هدف اصلی درمان زودهنگام در بیماران PKU است که به موجب آن چندین دهه است که در کشورهای پیشرفته طرح غربالگری نوزادان در بدو تولد برای جلوگیری از آسیب ذهنی در کودکان انجام می‌گیرد (۴). تفاوت معنی‌دار در هوش‌بهر کلی در بین گروه کودکانی که تا قبل از یک‌سالگی درمان شده‌اند، در مقایسه با بیمارانی که پس از یک‌سالگی و حداکثر تا ۲۶ ماهگی درمان

دارند. درمان زودهنگام باعث ایجاد تفاوت معنی‌داری ( $p < 0.02$ ) در مقایسه با درمان دیرهنگام در تمامی مهارت‌های هوشی و زبانی شده است. همچنین شروع درمان تا قبل از یک‌سالگی (درمان دیرهنگام) باعث ایجاد تفاوت معنی‌دار ( $p \leq 0.05$ ) در هوش‌بهرهای کلامی و کلی و بهره کلی زبان، در مقایسه با بیماران با درمان پس از یک‌سالگی شد. این تفاوت معنی‌دار در هوش‌بهر عملی مشاهده نشد.

برای بررسی تأثیر میزان رعایت رژیم بر عملکرد هوشی و زبانی، بیماران براساس میزان مناسب و نامناسب رعایت رژیم، با استفاده از آزمون من‌ویتنی، با یکدیگر مقایسه شدند که نتایج آن در جدول ۳ ارائه شده است. همان‌گونه که در جدول ۳ دیده می‌شود نتایج نشان داد که در بیماران PKU با درمان زودهنگام، بین افرادی که رژیم را به‌طور مناسب و نامناسب رعایت می‌کنند، تفاوت معنی‌دار ( $p < 0.05$ ) در هوش‌بهر کلامی و کلی وجود داشت. در گروه بیماران PKU با درمان دیرهنگام تفاوت معنی‌داری در عملکردها با رعایت مناسب رژیم حاصل نمی‌شود. هرچند در گروه بیماران با درمان دیرهنگام رعایت مناسب رژیم باعث افزایش میانگین‌ها شده است.

جدول ۳- مقایسه عملکردهای هوشی و زبانی در بیماران PKU براساس میزان رعایت رژیم

میانگین (انحراف معیار) بیماران PKU با درمان دیر هنگام (تعداد=۲۲)			میانگین (انحراف معیار) بیماران PKU با درمان زودهنگام (تعداد=۹)			مهارت‌ها
p	رژیم مناسب (تعداد=۱۲)	رژیم نامناسب (تعداد=۱۰)	p	رژیم مناسب (تعداد=۵)	رژیم نامناسب (تعداد=۴)	
۰/۵۶۱	۵۹/۹۲ (۱۰/۶۹)	۶۴/۳ (۱۵/۸)	۰/۵۶۴	۸۲/۵ (۱۱/۸۱)	۸۴/۲۵ (۵/۳۱)	نمره کلی زبان
۰/۳۲۲	۶۷/۴۲ (۱۰/۲۱)	۷۳ (۱۴/۳۷)	۰/۰۲۱	۸۱/۲۵ (۸/۸)	۱۰۳ (۷/۱۲)	هوش بهر کلامی
۰/۴۸۸	۶۴/۲۵ (۵/۵۶)	۷۰ (۱۴/۴۴)	۰/۲۱۹	۸۳ (۵/۷۴)	۹۲ (۱۲/۹۳)	هوش بهر عملی
۰/۲۸۸	۶۲/۰۸ (۸/۹۴)	۶۹/۵ (۱۴/۶۹)	۰/۰۲۱	۸۰ (۶/۶۸)	۹۷/۷۵ (۱۰/۰۴)	هوش بهر کلی

هوش بهر عملی در این بیماران به دست نمی‌آید. بنابراین با درمان حتی به صورت دیر هنگام تغییری در نمره هوش بهر کلی و کلامی حاصل می‌شود، اما در هوش بهر عملی این گونه نیست. Griffiths و همکاران (۲۰۰۰) نقص در هوش بهر عملی را مربوط به آسیب در مهارت‌های فضایی-بینایی در این بیماران می‌دانند (۷).

در مطالعه حاضر هم‌چنین برای بررسی تفاوت بین کودکان PKU و کودکان سالم، نتایج در بین این دو گروه نیز مقایسه شده است. این نتایج نشان داد که کلیه بیماران PKU در نمرات هوشی و زبانی تفاوت معنی‌داری با گروه هم‌تا دارند. تفاوت معنی‌دار موجود بین بیماران با درمان دیر هنگام در مقایسه با گروه هم‌تا، نتایج به دور از انتظاری نیست. اما همان‌طور که در جدول ۲ دیده می‌شود در هوش بهر کلی، کلامی و عملی گروه بیماران PKU با درمان زودهنگام نیز تفاوت معنی‌داری با گروه هم‌تا دارند. این در حالی است که با نگاه به جدول ۱ ملاحظه می‌شود که میانگین‌ها در محدوده طبیعی قرار دارند. در حقیقت این یافته در مرور سیستماتیک Welsh و همکاران (۲۰۰۸) نیز اثبات شده است که نشان می‌دهد تفاوت معنی‌داری در هوش بهرهای بیماران PKU در مقایسه با کودکان سالم وجود دارد (۱۳). در سایر مطالعات نیز به این موضوع اشاره شده است که اگرچه نمرات این گروه به‌طور معنی‌داری از گروه هم‌تا پایین‌تر است، اما نمرات هوش بهر در این کودکان در حد طبیعی است (۵، ۱۴).

هدف دیگر این مطالعه علاوه بر بررسی هوش بهر در

شده‌اند، نیز دیده شد. این نتیجه ضرورت کاهش سن تشخیص بیماری و شروع درمان را نشان می‌دهد. در هوش بهر کلامی و عملی نیز مانند هوش بهر کلی افزایش معنی‌داری در گروه کودکان PKU با درمان زودهنگام، در مقایسه با بیماران با درمان دیر هنگام به دست آمد که حاصل کاهش زمان شروع درمان در بیماران است و نتایج مثبت درمان زودهنگام را بار دیگر اثبات می‌کند.

در هوش بهر عملی، بر خلاف هوش بهر کلی و کلامی، تفاوت معنی‌داری بین گروه کودکان PKU با درمان قبل از یک‌سالگی و بیماران با درمان دیر هنگام بعد از یک‌سالگی وجود نداشت. به نظر می‌رسد این نتیجه نشان‌دهنده آسیب سریع‌تر این عملکرد در بیماران PKU باشد. در مطالعه Michel و همکاران (۱۹۹۰) که به بررسی عملکرد هوشی کودکان سه تا شش ساله PKU پرداخته و Griffiths و همکاران (۲۰۰۰) که در مطالعه خود به بررسی عملکرد تحصیلی این کودکان پرداخته است به آسیب بیشتر در هوش بهر عملی نسبت به هوش بهر کلامی اشاره شده که منطبق با این یافته است (۷ و ۳). هرچند آنان مطالعه خود را تنها در مورد کودکان با درمان زودهنگام انجام داده‌اند، اما با توجه به نتایج به نظر می‌رسد این آسیب در بیماران با درمان دیر هنگام مشهودتر باشد؛ به این معنی که، با توجه به نتایج به دست آمده، اگر درمان دیر هنگام حداکثر تا قبل از یک‌سالگی انجام شود، تفاوت معنی‌داری در هوش بهر کلامی و کلی نسبت به بیماران با درمان بعد از یک‌سالگی حاصل می‌شود، اما این تفاوت معنی‌دار در

هوش‌بهر کلامی و کلی شد، اما این تفاوت معنی‌دار در هوش‌بهر عملی دیده نشد. این نتیجه نیز می‌تواند مؤید این مطلب باشد که این کودکان دارای ضعف بیشتری در هوش‌بهر عملی هستند. در مطالعات Michel و همکاران (۱۹۹۰) و Brumm و Grant (۲۰۱۰) همبستگی منفی بین هوش‌بهر کلامی، کلی، عملی و میزان فنیل‌آلانین خون گزارش شده است (۱۴،۳،۱ و ۱۴)؛ به این معنی که با بالا رفتن میزان فنیل‌آلانین نمرات هوش‌بهر کاهش می‌یابد. هرچند این مطالعه به مقایسهٔ بیمارانی که رژیم را به‌صورت مناسب و نامناسب رعایت کرده‌اند پرداخته است، اما با توجه به اینکه در مطالعات یاد شده همبستگی بین هوش‌بهر و میزان Phe وجود داشته است، به‌دست آوردن تفاوت معنی‌دار در هوش‌بهرها بین افرادی که رژیم را مناسب و نامناسب رعایت کرده‌اند، منطقی به نظر می‌رسد. Janzen و Nguyen (۲۰۱۰) در مقالهٔ مروری خود بیان کرده‌اند که رعایت ضعیف رژیم و عدم ادامهٔ آن باعث کاهش نمرات زبانی خواهد شد (۸). دلیل این را که پژوهش آنها براساس رعایت رژیم در بیماران با درمان زود هنگام تفاوت معنی‌دار نشان نداد، شاید بتوان مقطعی بودن مطالعهٔ آنها دانست، چراکه Janzen و Nguyen (۲۰۱۰) به مطالعات طولی اشاره کرده و این مسئله را در مورد افرادی مطرح کرده‌اند که رژیم را پس از شش سالگی رعایت نمی‌کنند (۸).

در مطالعهٔ حاضر، در گروه کودکان PKU با درمان دیر هنگام میزان رعایت رژیم به‌صورت مناسب باعث تفاوت معنی‌دار در مهارت‌های زبانی و هوشی نشد. اما در جدول ۳ ملاحظه می‌شود که میانگین بهره‌های هوشی افرادی که رژیم را رعایت کرده‌اند بالاتر از افرادی است که رژیم را رعایت نکرده‌اند. Koch و همکاران در سال ۱۹۹۹ با بررسی بیماران با درمان دیر هنگام گزارش کردند که میانگین هوش‌بهرها در افرادی که رژیم را خوب رعایت کرده‌اند بالاتر از افرادی است که آن را به‌طور ضعیف رعایت کرده‌اند. بنابراین نتیجه گرفتند جدا از مسئلهٔ رعایت رژیم در بیماران PKU با درمان دیر هنگام، کیفیت رعایت آن نیز حائز اهمیت است. از این‌رو یادآوری اهمیت رعایت مناسب رژیم حتی برای بیماران با درمان دیر هنگام نیز ضروری به نظر

کودکان PKU و اثرات درمان رژیمی زود هنگام بر آنان، بررسی مهارت زبانی به‌صورت کلی در این کودکان بود. قبل از پرداختن به موضوع زبان در این بیماران باید ذکر شود که بررسی نتایج حاصل از درمان PKU در هر کشور و بررسی اثرات مثبت آن ابتدا با نمرات هوش‌بهر بررسی می‌شود و این بررسی در اولویت قرار دارد.

در این پژوهش نتایج نشان داد که بین گروه کودکان PKU با درمان زود هنگام و بیماران با درمان دیر هنگام تفاوت معنی‌داری در مهارت زبانی وجود دارد که نشان‌دهندهٔ اهمیت درمان زود هنگام است. اما در مقایسهٔ بیماران با درمان زود هنگام با گروه هم‌تا نیز تفاوت معنی‌داری وجود داشت که در تطابق با مطالعات محققان خارجی با نتایج ضد و نقیضی همراه است (۸). در واقع در مطالعاتی که تا کنون انجام شده است، با توجه به نتایج هوش‌بهر کلامی به گمانه‌زنی دربارهٔ مهارت زبانی بیماران PKU پرداخته شده است، به‌جز مطالعهٔ Melnick و همکاران که در سال ۱۹۸۱ با استفاده از مجموعه‌ای از آزمون‌های زبانی به ارزیابی کودکان PKU پرداخته‌اند. آنها در مطالعهٔ طولی خود رشد زبانی ۱۲ کودک PKU با درمان زود هنگام و دارای هوش طبیعی را مورد بررسی قرار داده‌اند. در آن مطالعه سن کودکان در آغاز مطالعه از ۴ ماه تا ۶۲ ماه ذکر شده و میانگین زمان پیگیری ۱۸/۳ ماه بوده است. نتایج این بررسی نشان داد که شش کودک دارای رشد زبانی بهنجار و شش کودک دچار تأخیر زبانی و ضعف در حافظهٔ کوتاه‌مدت شنیداری بودند (۱۵). در واقع به‌جز این مطالعه نمی‌توان به مطالعهٔ دیگری که به مسئله زبان در این بیماران پرداخته باشد استناد کرد. همان‌طور که پیش‌تر نیز ذکر شد، نظرات دربارهٔ رشد زبان در این کودکان محدود به هوش‌بهر کلامی است. نکتهٔ مهم دیگر در درمان بیماری PKU علاوه بر زمان شروع درمان، میزان رعایت رژیم است. در این مطالعه هدف دیگر نشان دادن تأثیر میزان رعایت رژیم بر متغیرهای مورد بررسی بوده است. نتایج میزان مناسب رعایت رژیم، پایین نگه‌داشتن میزان فنیل‌آلانین در حد کمتر از شش ( $Phe \leq 6mg/dl$ ) در گروه کودکان PKU با درمان زود هنگام باعث ایجاد تفاوت معنی‌دار در



می‌رسد(۹).

معنی‌داری بین مهارت‌های زبانی و هوشی بین گروه همتا و بیماران PKU با درمان زودهنگام وجود داشت، به نظر می‌رسد در این بیماران حتی با رعایت مناسب رژیم، نقایصی باقی می‌ماند که در مقایسه با بیمارانی که درمان نشده‌اند، بسیار جزئی است و این امر از ضرورت درمان زودهنگام در آنان نمی‌کاهد.

### سپاسگزاری

لازم است از جناب آقای دکتر جلال کوچمشگی مدیر محترم انجمن حمایت از بیماران PKU؛ روان‌شناس محترم، سرکار خانم مژگان بیات و شنوایی‌شناس محترم، جناب آقای حمیدرضا حیدری؛ هم‌چنین از رابطین محترم بیمارستان‌های حضرت علی‌اصغر و مفید خانم‌ها طیبیه کارگر و معصومه شاهمیری‌راد (ایوبی) سپاسگزاری گردد. شایسته است از آقایان ایوبی، معصومی و خانم‌ها خطابخش، حسین‌علیزاده و ریوندی، خانواده‌های محترم بیماران PKU و مرکز توانبخشی اسما که در این پژوهش ما را یاری کردند تشکر و قدردانی شود.

این بررسی سعی بر آن داشت که تفاوت‌های چشمگیر بین بیماران با درمان زودهنگام و دیرهنگام و تفاوت‌های درون گروهی آنان براساس میزان رعایت رژیم را نشان دهد. متأسفانه در این پژوهش به دلیل مقطع زمانی اجرای آن دسترسی به تعداد بیشتر کودکان با درمان زودهنگام میسر نبود که امید است در پژوهش‌های بعدی با فراگیر شدن طرح غربالگری در ایران این امکان برای سایر محققان فراهم شود. پیشنهاد می‌شود نتایج درمان پزشکی بر مهارت‌های ذهنی این بیماران به صورت طولی و در سایر استان‌ها نیز اجرا شود.

### نتیجه‌گیری

به‌طور کلی نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که اگر درمان حداکثر تا چهار هفته اول تولد صورت گیرد از بسیاری از مشکلات زبانی و هوشی پیشگیری خواهد شد. علاوه بر درمان زودهنگام، رعایت رژیم به‌صورت مناسب، حتی در بیماران PKU با درمان دیرهنگام نیز حائز اهمیت است. با توجه به اینکه تفاوت

## REFERENCES

1. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab.* 2007;92(1-2):63-70.
2. Ghiasvand NM, Aledavood A, Ghiasvand R, Seyedin Borojeny F, Aledavood AR, Seyed S, et al. Prevalence of classical phenylketonuria in mentally retarded individuals in Iran. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32 Suppl 1:S283-7.
3. Michel U, Schmidt E, Batzler U. Results of psychological testing of patients aged 3-6 years. *Eur J Pediatr.* 1990;149 Suppl 1:S34-8.
4. Brumm VL, Grant ML. The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. *Mol Genet Metab.* 2010;99 Suppl 1:S18-21.
5. Antshel KM. ADHD, learning, and academic performance in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010;99 Suppl 1:S52-8.
6. Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol.* 2005;33(4):267-71.
7. Griffiths PV, Demellweek C, Fay N, Robinson PH, Davidson DC. Wechsler subscale IQ and subtest profile in early treated phenylketonuria. *Arch Dis Child.* 2000;82(3):209-15.
8. Janzen D, Nguyen M. Beyond executive function: non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Mol Genet Metab.* 2010;99 Suppl 1:S47-51.
9. Koch R, Moseley K, Ning J, Romstad A,

- Guldberg P, Guttler F. Long-term beneficial effects of the phenylalanine-restricted diet in late-diagnosed individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 1999;67(2):148-55.
10. Levy HL. Comments on final intelligence in late treated patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;159 Suppl 2:S149.
  11. Maleki Shahmahmood T, Soleymani Z, Faghihzade S. The study of language performances of Persian children with specific language impairment. *Audiol.* 2011;20(2):11-21. Persian.
  12. Shahim S. Correlations for Wechsler intelligence scale for children--revised and the wechsler preschool and primary scale of intelligence for Iranian children. *Psychol Rep.* 1992;70(1):27-30.
  13. Welsh M, DeRoche K, Gilliam D. Neurocognitive models of early-treated Phenylketonuria: insights from meta-analysis and new molecular genetic findings. In: Nelson CA, Luciana M, editors. *Handbook of developmental cognitive neuroscience.* 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge: The MIT Press; 2008. p. 677-89.
  14. Ris MD, Williams SE, Hunt MM, Berry HK, Leslie N. Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *J Pediatr.* 1994;124(3):388-92.
  15. Melnick CR, Michals KK, Matalon R. Linguistic development of children with phenylketonuria and normal intelligence. *J Pediatr.* 1981;98(2):269-72.