

## بررسی اپیدمیولوژیک نرخ مرگومیر بیماران مبتلا به آلکاپتونوری

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۳۰ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۴/۰۷ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۲/۰۶/۰۱

**زمینه و هدف:** بیماری آلکاپتونوری از طریق فرآیندی به نام آکرونوز موجب اختلال در عملکرد اندام‌ها می‌گردد. مطالعه حاضر با هدف بررسی اپیدمیولوژیک مرگومیر بیماران مبتلا به آلکاپتونوری انجام گرفت.

**روش بررسی:** در این مطالعه مقطعی داده‌های مربوط به متوفیان ثبت شده براساس سیستم کدهای بین‌المللی بیماری‌ها (ICD-10) از سامانه ثبت و طبقه‌بندی علل مرگومیر ایران برای مرگ در اثر بیماری آلکاپتونوری بین اسفند ۱۳۹۲ تا دی سال ۱۴۰۱ استخراج گردید. متغیرهای مورد بررسی شامل سن، جنسیت و وضعیت سکونت افراد بود.

**یافته‌ها:** میزان مرگ اختصاصی ۰/۳۱ به ازای هر یک میلیون نفر از جمعیت محاسبه گردید. در این مطالعه ۹۰٪ موارد مرگ، در گروه سنی کمتر از پنج سال بوده است بین رخداد موارد مرگ در اثر آلکاپتونوری با متغیرهای مذکور تفاوت معناداری وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌های موجود در مطالعه حاضر، بیشترین موارد مرگ در گروه‌های سنی پایین رخ می‌دهد که به نظر می‌رسد بررسی‌های بیشتر برای شناخت ابعاد مختلف این بیماری مورد نیاز می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** آلکاپتونوری، ایران، مرگومیر.

سمانه اسلامی، ایمان موسایی، معصومه اندیش، انسیه توانا، امین مرادی، علی تقی‌پور، احسان موسی فرخانی\*

گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

\* نویسنده مسئول: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده بهداشت، گروه اپیدمیولوژی.

تلفن: ۰۵۱-۳۱۸۹۲۸۰۰  
E-mail: farkhanic@mums.ac.ir

### مقدمه

تبدیل می‌گردد. این فرآیند به نوبه خود منجر به ایجاد رنگدانه‌های سیاه مایل به قهوه‌ای که رنگدانه آکرونوتیک (Ochronotic pigment) یا آکرونوز (Ochronosis) نامیده می‌شوند، می‌گردد.<sup>۱</sup> تبدیل اسید هموژنتیک انباشته شده به رنگدانه آکرونوتیک (Ochronotic pigment) مهمترین پیامد پاتوفیزیولوژیک است.<sup>۲</sup> محل‌هایی که بیشتر تحت تاثیر آکرونوز قرار می‌گیرند شامل لاله گوش، صلبیه، بینی، زیربغل و کشاله ران، سیستم قلبی-عروقی، دستگاه تناسلی و دستگاه تنفسی فوقانی، پوست، ستون فقرات و مفاصل بزرگ محیطی (زانو، لگن، شانه) هستند.<sup>۳</sup> شیوع آلکاپتونوریا حدود ۱ در ۲۵۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده در جهان است. با این حال بالاترین فراوانی در اسلواکی و جمهوری دومینیکن با شیوع یک در هر ۲۰۰۰۰ نفر

آلکاپتونوری (Alkaptonuria) اولین بار توسط Archibald به‌عنوان بیماری ژنتیکی توصیف شد.<sup>۱</sup> این بیماری، یک اختلال مادرزادی و نادر است که با الگوی آتوزومی مغلوب (به دلیل نقص در بازوی بلند کروموزوم، به فرزند منتقل می‌شود. این اختلال، یک خطای ذاتی متابولیسم تیروزین می‌باشد و وضعیتی است که با فقدان آنزیم هموژنتیزات او ۲- دی‌اکسیژناز (Homogentisate 1,2-dioxygenase) مشخص می‌شود که منجر به ناتوانی در متابولیسم اسید هموژنتیک (Homogentisic acid) می‌شود.<sup>۲</sup> این اسید در سراسر بدن تجمع می‌یابد و به یک پلیمر ملانین مانند در داخل بدن

کمی از میانگین (انحراف معیار) و برای متغیرهای کیفی از گزارش فراوانی (درصد) استفاده شد. متغیرها شامل سن (کمتر از پنج سال و بالاتر از پنج سال)، جنسیت و وضعیت سکونت (شهری و روستایی) می‌باشند. برای رابطه بین فراوانی رخداد موارد آلکاپتونوریا و متغیرهای کیفی از Fisher's exact test استفاده شد.

## یافته‌ها

میزان مرگ‌ومیر اختصاصی در هر یک میلیون نفر معادل ۰/۳۱ به ازای هر یک میلیون نفر از جمعیت محاسبه شد. در بررسی کدهای مربوط به سایر علل فوت مبتلایان به آلکاپتونوریا در داده‌های ثانویه براساس سیستم کدهای بین‌المللی ICD-10 به ترتیب نارسایی کبدی (با کد K72.9)، سپسیس (با کد A41.9) و پنومونی (با کد J18.9) از بیشترین علل فوت در این بیماران عنوان شده است.

داده‌های دموگرافیک متوفیان بر اثر ابتلا به آلکاپتونوریا در جدول ۱ نشان داده شده است. در این مطالعه سن شامل دو گروه کمتر از پنج سال و بالاتر از پنج سال بود که ۹۰٪ موارد مرگ در سن کمتر از پنج سال رخ داده است. جنسیت ۶۰٪ موارد را مردان و ۴۰٪ را زنان تشکیل می‌دهد. در مورد متغیر وضعیت سکونت نیز ۸۲٪ موارد شهری و بقیه روستایی بودند. نکته دیگر این که از کل افراد مورد بررسی، ملیت دو نفر غیرایرانی و ۴۸ نفر ایرانی بودند.

انجام Fisher's exact test جهت بررسی رابطه بین رخداد موارد مرگ بر اثر آلکاپتونوریا و متغیرهای سن، جنسیت و وضعیت سکونت ارتباط معناداری را نشان نداده است.

## بحث

میزان مرگ اختصاصی ۰/۳۱ به ازای هر یک میلیون نفر از جمعیت محاسبه گردید. مطالعه حاضر اولین مطالعه اپیدمیولوژی انجام شده در بستر داده‌های ثبت شده مرگ در کشور می‌باشد و از این جهت می‌تواند اطلاعات ارزشمندی برای نظام سلامت به دنبال داشته باشد. موارد مرگ‌ومیر آلکاپتونوریا در این مطالعه در سنین زیر یک سال فراوانی بیشتری نسبت به سایر سنین داشته (۷۴٪) که احتمالاً به دلیل این است که بیماری در سنین پایین تشخیص داده

گزارش شده است. اخیراً، شیوع بالای آلکاپتونوریا نیز در مناطق خاصی از اردن و هند به دلیل ازدواج‌های فامیلی، کشف شده است و به احتمال زیاد مخزن وسیعی از AKU تشخیص داده نشده در سراسر جهان و به ویژه در کشورهای در حال توسعه وجود دارد.<sup>۸</sup> داده‌های موجود نشان می‌دهد که AKU در بزرگسالی در اکثریت افراد تشخیص داده می‌شود و نشان‌دهنده این امر است که بیماری در سنین پایین نادیده گرفته شده است.<sup>۹،۱۰</sup> از نقطه نظر بالینی، جدی‌ترین فرآیند در مفاصل اتفاق می‌افتد و به آن آرتروپاتی آکرونوز می‌گویند و تقریباً در تمام بیماران در سنین بالا رخ می‌دهد.<sup>۱۱</sup> تا به امروز هیچ دارویی برای درمان AKU تایید نشده است. درمان‌های کنونی برای AKU تسکین‌دهنده هستند و برای مدیریت علائم آن و جلوگیری از عوارض استفاده می‌شوند. از این رو با علت ذاتی AKU مقابله نمی‌کنند.<sup>۱۲</sup> مطالعه حاضر به دلیل دسترسی به داده‌های اپیدمیولوژیک بیماری آلکاپتونوریا برای اولین بار و انجام مطالعات بسیار اندک در خصوص این بیماری با هدف بررسی اپیدمیولوژیک مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به آلکاپتونوریا در ایران انجام گرفت.

## روش بررسی

این مطالعه مقطعی (توصیفی-تحلیلی) با هدف بررسی اپیدمیولوژیک مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به آلکاپتونوریا بین اسفند ۱۳۹۲ تا دی ۱۴۰۱ در ایران انجام شد. جامعه مورد مطالعه شامل کلیه بیماران مبتلا به آلکاپتونوریا در ایران در دوره مورد مطالعه است که علت اصلی فوت آنها بیماری مذکور ثبت شده است.

متغیرهای مورد بررسی شامل: اطلاعات دموگرافیک (شامل: سن، جنسیت و وضعیت سکونت)، اطلاعات بالینی (شامل تاریخ تشخیص)، بیماری‌های همراه، تاریخ و علت فوت می‌باشد. داده‌های مربوط به این پژوهش از سامانه ثبت و طبقه‌بندی علل مرگ‌ومیر ایران استخراج می‌گردد. متوفیان ثبت شده براساس سیستم کدهای بین‌المللی ICD-10 با کد اختصاصی E70.2 که اختلالات مربوط به سوخت‌وساز تیروزین است، شناسایی شد. تعداد متوفیان در اثر بیماری آلکاپتونوریا در این مطالعه ۵۰ نفر بود. نتایج حاصل با استفاده از SPSS software, version 22 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای توصیف متغیرهای

جدول ۱: توزیع فراوانی و فراوانی نسبی تعداد موارد مرگ طی سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۴۰۱ برحسب داده‌های دموگرافیک متوفیان

| متغیر          | سطوح متغیر | ۱۳۹۲   | ۱۳۹۳    | ۱۳۹۴    | ۱۳۹۵    | ۱۳۹۶    | ۱۳۹۷    | ۱۳۹۸    | ۱۳۹۹    | ۱۴۰۰   | ۱۴۰۱    | P*    |
|----------------|------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|---------|-------|
| سن (برحسب سال) | <۵         | ۱(۱۰۰) | ۴(۱۰۰)  | ۴(۸۰/۰) | ۴(۸۰/۰) | ۷(۱۰۰)  | ۹(۱۰۰)  | ۵(۸۳/۳) | ۶(۱۰۰)  | ۲(۱۰۰) | ۳(۶۰/۰) | ۰/۲۹۱ |
|                | >۵         | ۰(۰/۰) | ۰(۰/۰)  | ۱(۲۰/۰) | ۱(۲۰/۰) | ۰(۰/۰)  | ۰(۰/۰)  | ۱(۱۶۷)  | ۰(۰/۰)  | ۰(۰/۰) | ۲(۴۰/۰) | ۰/۲۹۱ |
| جنسیت          | مرد        | ۱(۱۰۰) | ۲(۵۰/۰) | ۲(۴۰/۰) | ۳(۶۰/۰) | ۴(۵۷/۱) | ۵(۵۵/۶) | ۴(۶۶۷)  | ۳(۵۰/۰) | ۲(۱۰۰) | ۴(۸۰/۰) | ۰/۹۵۸ |
|                | زن         | ۰(۰/۰) | ۲(۵۰/۰) | ۳(۶۰/۰) | ۲(۴۰/۰) | ۳(۴۲/۹) | ۴(۴۴/۴) | ۲(۳۳/۳) | ۳(۵۰/۰) | ۰(۰/۰) | ۱(۲۰/۰) | ۰/۹۵۸ |
| وضعیت سکونت    | شهر        | ۱(۱۰۰) | ۳(۷۵/۰) | ۴(۸۰/۰) | ۲(۴۰/۰) | ۷(۱۰۰)  | ۸(۸۸/۹) | ۶(۱۰۰)  | ۴(۶۶۷)  | ۲(۱۰۰) | ۴(۸۰/۰) | ۰/۲۷۳ |
|                | روستا      | ۰(۰/۰) | ۱(۲۵/۰) | ۱(۲۰/۰) | ۳(۶۰/۰) | ۰(۰/۰)  | ۱(۱۱/۱) | ۰(۰/۰)  | ۲(۳۳/۳) | ۰(۰/۰) | ۱(۲۰/۰) | ۰/۲۷۳ |

\*آزمون آماری: Fisher's exact test. P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

مرگ کشور براساس استاندارد بین‌المللی ICD-10 صورت گرفته است. با توجه به نادر بودن این بیماری و نبود داده کافی در ایران امکان بررسی متغیرهای بیشتر وجود نداشته است و همچنین به دلیل نقص در ثبت داده‌های مرگ به‌عنوان یک چالش در نظام سلامت بررسی دقیق‌تر داده‌ها امکان‌پذیر نمی‌باشد. از این‌رو در تفسیر نتایج این مطالعه لازم است که احتیاط صورت گیرد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان بررسی "اپیدمیولوژیک مرگ و میر بیماران مبتلا به آلکاپتونوری طی سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۴۰۱ در ایران"، مصوب دانشگاه علوم پزشکی مشهد در سال ۱۴۰۲ با کد ۴۰۲۰۶۶۵ می‌باشد که با حمایت این مرکز انجام گرفته است.

نشده و نیازمند بررسی‌های دقیق‌تر در خصوص شناخت ابعاد مختلف بیماری می‌باشد. تفاوتی بین گروه‌های سنی مختلف در این بیماری مشاهده نشده است و به نظر می‌رسد که گروه‌های سنی مختلف با هم از نظر رخداد مرگ اختلاف چشمگیری ندارند.

نتایج حاصل از این مطالعه در خصوص سایر متغیرها مانند جنسیت و وضعیت سکونت نیز ارتباط معناداری را نشان نداده است. نتایج مطالعه Phornphutkul و همکاران نیز نشان داد که توزیع مرد و زن برابر است اگرچه به نظر می‌رسد مردان مبتلا تظاهرات بیماری بیشتری نسبت به زنان دارند که احتمالاً به دلیل سطح بالاتر فعالیت بدنی آنها می‌باشد.<sup>۲</sup> از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به مبتنی بر جمعیت بودن داده‌های این مطالعه اشاره کرد. ثبت داده‌های نظام

## References

- Arnold GL. Inborn errors of metabolism in the 21st century: past to present. *Annals of translational medicine* 2018;6(24).
- Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL, Anderson PD, Huizing M, Anikster Y, Gerber LH, Gahl WA. Natural history of alkaptonuria. *New England journal of medicine* 2002;347(26):2111-21.
- La Du BN, Zannoni VG, Laster L, Seegmiller JE. The nature of the defect in tyrosine metabolism in alcaptonuria. *Journal of Biological Chemistry* 1958;230:251-60.
- Zaib S, Rana N, Hussain N, Ogaly HA, Dera AA, Khan I. Identification of Potential Inhibitors for the Treatment of Alkaptonuria Using an Integrated In Silico Computational Strategy. *Molecules* 2023;28(6):2623.
- Zannoni VG, Malawista SE, La Du BN. Studies on ochronosis. II. Studies on benzoquinoneacetic acid, a probable intermediate in the connective tissue pigmentation of alcaptonuria. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1962;5(6):547-56.
- Hannoush H, Introne WJ, Chen MY, Lee SJ, O'Brien K, Suwannarat P, Kayser MA, Gahl WA, Sachdev V. Aortic stenosis and vascular calcifications in alkaptonuria. *Molecular genetics and metabolism* 2012;105(2):198-202.
- Helliwell TR, Gallagher JA, Ranganath L. Alkaptonuria—a review of surgical and autopsy pathology. *Histopathology* 2008;53(5):503-12.
- Rudebeck M, Scott C, Sireau N, Ranganath L. A patient survey on the impact of alkaptonuria symptoms as perceived by the patients and their experiences of receiving diagnosis and care. *JIMD reports* 2020;53(1):71-9.
- Ranganath LR, Norman BP, Gallagher JA. Ochronotic pigmentation is caused by homogentisic acid and is the key event in alkaptonuria leading to the destructive consequences of the disease—a review. *Journal of inherited metabolic disease* 2019;42(5):776-92.
- Jiang L, Cao L, Fang J, Yu X, Dai X, Miao X. Ochronotic arthritis and ochronotic Achilles tendon rupture in alkaptonuria: A 6 years follow-up case report in China. *Medicine* 2019;98(34).

## Epidemiological Investigation of the mortality rate of patients with alkaptonuria during the years 2013 to 2022 in Iran

Samaneh Eslami M.Sc.  
Iman Mousaei M.Sc.  
Masoumeh Andish M.Sc.  
Ensieh Tavana M.Sc.  
Amin Moradi M.Sc.  
Ali Taghipour M.D., Ph.D.  
Ehsan Mosa Farkhani Ph.D. \*

Department of Epidemiology,  
Faculty of Health, Mashhad  
University of Medical Sciences,  
Mashhad, Iran.

\* Corresponding author: Department of  
Epidemiology, Faculty of Health,  
Mashhad University of Medical  
Sciences, Mashhad, Iran.  
Tel: +98-51-31892800  
E-mail: farkhanie@mums.ac.ir

### Abstract

Received: 20 Jun. 2023 Revised: 28 Jun. 2023 Accepted: 14 Aug. 2023 Available online: 23 Aug. 2023

**Background:** Alkaptonuria is a rare disorder that leads to excessive production and accumulation of homogentisic acid in body tissues, and this increase causes tissue degeneration and organ dysfunction through a process called achromasia. Due to very few studies in the field of this disease and access to epidemiological data for the first time in Iran, the present study was conducted with the aim of epidemiological investigation of the mortality rate of patients with alkaptonuria during the years 2013 to 2022 in Iran.

**Methods:** The design of the present study was cross-sectional (descriptive-analytical). The data related to the deceased registered according to the international coding system of diseases (ICD-10) were extracted from the system of registration and classification of the causes of death of Iran for death due to alkaptonuria disease. The variables investigated in this study included: age, gender and residence status of the deceased. Chi-square and Fisher's exact test were also used to analyze the data.

**Results:** The specific death rate was calculated as 0.31 per one million people of the population. In this study, 90% of the deaths occurred at the age of less than five years. The age variable included two groups of less than five years and more than five years, where 90% of deaths occurred at the age of less than five years. 60% of the deceased were men and 40% were women. Regarding the residence status variable, 82% of the cases were urban and the rest were rural. Finally, there was no significant difference between the incidence of death due to alkaptonuria disease and the investigated variables, which are age ( $P=0.291$ ), gender ( $P=0.958$ ) and residence status ( $P=0.273$ ).

**Conclusion:** According to the findings in the present study, although no significant difference was observed between age and the number of cases of death due to alkaptonuria; But most cases of death have occurred in young age groups, which seems that more studies are needed to understand the different dimensions of this disease

**Keywords:** alkaptonuria, iran, mortality.

