

## مقایسه فراوانی و الگوی تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به فنیل‌کتونوری در دو استان سیستان و بلوچستان و آذربایجان غربی

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۱۶ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۵/۲۲ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۴/۰۷/۰۱

**زمینه و هدف:** فنیل‌کتونوری یک اختلال متابولیک ژنتیکی است که در صورت درمان‌نشدن، منجر به آسیب‌های شناختی، رفتاری و عصبی غیرقابل برگشت می‌شود. این مطالعه با هدف مقایسه فراوانی و الگوی علائم بالینی در دو استان سیستان و بلوچستان و آذربایجان غربی می‌پردازیم.

**روش بررسی:** این مطالعه توصیفی تحلیلی از نوع مقطعی بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به PKU که طی ۱۰ سال گذشته به بیمارستان امام علی (زاهدان) و بیمارستان ارومیه مراجعه کرده بودند انجام شد. داده‌ها از پرونده‌های پزشکی و مصاحبه‌های ساختارمند گردآوری شد و تحت آنالیز قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میانگین سن بیماران برابر با  $5/67 \pm 6/98$  سال بود. میانگین قد، وزن و دور سر به ترتیب  $113/08 \pm 30/28$  سانتی‌متر،  $13/22 \pm 25/13$  کیلوگرم و  $1/83 \pm 46/36$  سانتی‌متر به دست آمد. سطح فنیل‌آلانین سرمی در زمان تشخیص نیز به‌طور میانگین  $13/58 \pm 14/65$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر گزارش شد. از میان ۶۰ بیمار، ۳۱ نفر (۵۱/۷٪) مرد و ۲۹ نفر (۴۸/۳٪) زن بودند. تفاوت میان دو جنس در بروز علائم بالینی از نظر آماری معنادار نبود ( $P > 0/05$ ) اختلالات روان‌پزشکی در ۲۰ نفر (۳۳/۳٪) از بیماران گزارش شد. شیوع این اختلالات با افزایش سن به‌طور معناداری بیشتر بود ( $P = 0/041$ ).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان‌دهنده وجود تفاوت‌های منطقه‌ای قابل توجه در تظاهرات بالینی فنیل‌کتونوری است، به‌طوری‌که بیماران استان سیستان و بلوچستان میزان بیشتری از علائم روانی و عصبی را نسبت به بیماران آذربایجان غربی تجربه کردند. شدت علائم با افزایش سن و مدت‌زمان ابتلا افزایش یافت و بر اهمیت تشخیص زودهنگام و پیگیری درمانی مستمر تاکید دارد.

**کلمات کلیدی:** علائم بالینی، اختلالات روانی، فنیل‌کتونوری، فنیل‌آلانین سرم.

الهام شفیقی شهری<sup>۱</sup>، اکرم احساسات‌وطن<sup>\*</sup>، سارا ریگی نژاد<sup>۲</sup>

- ۱- گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.
- ۲- گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.
- ۳- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.

\* نویسنده مسئول: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه کودکان.

تلفن: ۰۴۴-۳۲۳۳۷۰۸۰

E-mail: ehsasatvatan@yahoo.com

### مقدمه

ایجاد می‌شود و باعث تجمع فنیل‌آلانین در بدن، خون و مایعات بدن شده و در صورت عدم درمان، سبب آسیب‌های شدید و غیرقابل برگشت سیستم عصبی مرکزی از جمله عقب‌ماندگی ذهنی، تشنج، میکروسفالی، اختلالات رفتاری و روان‌پزشکی می‌گردد.<sup>۱،۲</sup> از نظر رفتاری و روان‌پزشکی نیز، بیماران به‌ویژه در صورت تشخیص

فنیل‌کتونوریا یک نقص متابولیک مادرزادی با الگوی توارث اتوزومال مغلوب است که به دلیل جهش در ژن آنزیم فنیل می‌شود.<sup>۱</sup> این نقص منجر به تجمع اسیدآمینو فنیل‌آلانین الانین هیدروکسیلاز

بلوچستان و بیمارستان ارومیه در استان آذربایجان غربی مراجعه کرده بودند. روش نمونه‌گیری به صورت سرشماری و در دسترس (Convenience sampling) انجام شد، به این معنا که کلیه بیماران دارای پرونده پزشکی کامل و معیارهای ورود به مطالعه، بدون در نظر گرفتن سن یا جنس، وارد مطالعه شدند.

بیماران تنها در صورتی وارد مطالعه شدند که اطلاعات بالینی آنها به طور کامل در پرونده موجود بود و رضایت آگاهانه برای مشارکت در تحقیق حاصل شده بود. پرونده‌های ناقص از تحلیل خارج گردیدند. پس از تصویب پروپوزال در شورای پژوهشی دانشکده پزشکی و مراحل دریافت کد اخلاق و کسب مجوز از معاونت تحقیقاتی دانشگاه انجام شد. سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. داده‌های استخراج شده وارد نرم‌افزار SPSS software, version 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) شد. مطالعه‌ی حاضر با کد اخلاقی IR.ZAUMS.REC.1403.443 در کمیته‌ی اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان تصویب گردید.

## یافته‌ها

بررسی شاخص‌های دموگرافیک بیماران نشان داد که میانگین سنی افراد مورد مطالعه ۶/۹۸ سال با انحراف معیار ۵/۶۷ سال بوده است که بیانگر تنوع سنی قابل توجه میان بیماران می‌باشد (جدول ۱). شاخص‌های آزمایشگاهی بیماران مورد مطالعه در جدول ۲ ارائه شده است. میانگین سطح فنیل‌آلانین سرم در زمان تشخیص بیماران برابر با ۱۴/۶۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بوده است که دامنه‌ی گسترده‌ای از ۴/۵ تا ۸۳/۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر را شامل می‌شود. این اختلاف بیانگر شدت‌های متفاوت بیماری در میان بیماران و احتمال وجود انواع مختلف فنیل‌کتونوری است. میانگین مدت زمان سپری شده از زمان تشخیص بیماری ۶۸/۴۲ ماه (حدود ۵/۷ سال) بوده و از حداقل دو ماه تا حداکثر ۲۱۷ ماه (حدود ۱۸ سال) متغیر بوده است، که نشان می‌دهد برخی بیماران از دوران نوزادی تحت پیگیری بوده‌اند در حالی که برخی دیگر دیرتر تشخیص داده شده‌اند (جدول ۳). بررسی علائم بالینی بیماران فنیل‌کتونوری بر حسب جنس و استان نشان می‌دهد که در هر دو جنس، شیوع علائم در بیماران زاهدان به طور قابل توجهی بیشتر از ارومیه بوده است (جدول ۴).

دیر هنگام یا کنترل نامناسب، ممکن است علائمی مانند ویژگی‌های طیف اوتیسم، بیش‌فعالی، تحریک‌پذیری و کناره‌گیری اجتماعی را بروز دهند.<sup>۴</sup> از منظر پوستی، اگر مایکی از تظاهرات رایج است که احتمالاً به دلیل سمیت متابولیک و اختلال در تعادل اسیدهای آمینه ایجاد می‌شود.<sup>۵</sup> یکی دیگر از علائم بوی بدن تند و کپک‌مانند (بوی موش) است که به دلیل تجمع اسید فنیل‌استیک یکی از فرآورده‌های جانبی متابولیسم فنیل‌آلانین در عرق و ادرار پدید می‌آید.<sup>۶</sup> شیوع این بیماری در سطح جهان حدود یک در ۱۰۰۰۰ تا یک در ۱۵۰۰۰ تولد زنده گزارش شده است، اما در کشورهایی مانند ایران که ازدواج‌های فامیلی از شیوع بالایی برخوردار است، این میزان به طور قابل توجهی بیشتر (حدود یک در ۳۶۰۰ تولد) می‌باشد.<sup>۷،۸</sup>

اگرچه اجرای برنامه غربالگری نوزادان در ایران از سال ۱۳۸۵، گام بزرگی در جهت تشخیص زودهنگام و پیشگیری از عوارض این بیماری برداشته است.<sup>۹</sup> این برنامه باهدف شناسایی زودهنگام نوزادان مبتلا طراحی گردید و شامل انجام آزمایش خون در روزهای سه تا پنج پس از تولد از طریق نمونه‌گیری لکه خونی به صورت اجباری است. طبق نتایج برخی مطالعات با محدودیت فنیل‌آلانین در رژیم غذایی، به‌جز عقب‌ماندگی ذهنی، همه علائم بالینی بیماران فنیل‌کتونوری که قبلاً درمان نشده‌اند، قابل برگشت هست.<sup>۱۰</sup> هدف از مداخله درمانی در بیماری فنیل‌کتونوریا، حفظ غلظت پلاسمایی فنیل‌آلانین در محدود ۱۲۰ تا ۳۶۰ میکرومول در لیتر حداقل برای ۱۰ سال اول زندگی است.<sup>۱۱</sup> فنیل‌کتونوری در ایران دارای چشم‌انداز جهشی بسیار متنوعی در ژن فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز است، به طوری که تاکنون بیش از ۱۲۰ جهش مختلف در میان جمعیت‌های گوناگون قومی شناسایی شده‌اند.<sup>۱۱،۱۲</sup> استان‌های سیستان و بلوچستان و آذربایجان غربی، از جمله مناطقی هستند که به دلیل ویژگی‌های قومی خاص، نرخ بالای بیماری را گزارش کرده‌اند.<sup>۱۳،۱۴</sup>

در این مطالعه با هدف مقایسه فراوانی و الگوی علائم بالینی در دو استان سیستان و بلوچستان و آذربایجان غربی می‌پردازیم.

## روش بررسی

حجم نمونه شامل ۶۰ بیمار مبتلا به فنیل‌کتونوریا بود که طی ۱۰ سال گذشته به بیمارستان امام علی زاهدان در استان سیستان و

جدول ۱: ویژگی‌های دموگرافیک بیماران مبتلا به فنیل کتونوری در استان‌های سیستان و بلوچستان و آذربایجان

متغیر	انحراف معیار ± میانگین
سن (سال)	6/98 ± 5/67
قد (سانتی‌متر)	113/08 ± 30/28
وزن (کیلوگرم)	25/13 ± 13/22
دور سر (سانتی‌متر)	43/36 ± 1/83
جنسیت	مرد 31 نفر (51/7%) زن 29 نفر (48/3%)

جدول ۲: آماره‌های توصیفی شاخص‌های آزمایشگاهی بیماران مبتلا به فنیل کتونوری (n=60)

پارامتر	انحراف معیار ± میانگین	بیشینه	کمینه
هموگلوبین (g/dL)	12/51 ± 1/35	16/10	9/90
کلسیم (mg/dL)	9/89 ± 0/57	11/20	8/50
ویتامین D (ng/mL)	38/08 ± 10/92	70	12/50
فریتین (ng/mL)	59/61 ± 66/67	507	20
آلبومین (g/dL)	4/07 ± 0/47	5/80	3/20
تراکم مواد معدنی استخوان (BMD) (n=5)	0/49 ± 0/05	0/56	0/42

جدول ۳: شاخص‌های مرتبط با بیماری در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری

متغیر	انحراف معیار ± میانگین	بیشینه	کمینه
فنیل آلانین سرم در زمان تشخیص (mg/dL)	14/65 ± 13/58	83/80	4/50
مدت زمان سپری‌شده از تشخیص (ماه)	68/42 ± 43/47	217	2

جدول ۴: تعیین فراوانی علائم بالینی در بیماران فنیل کتونوری در استان سیستان و بلوچستان و آذربایجان غربی

علائم بالینی	وضعیت	سیستان و بلوچستان	آذربایجان غربی	مجموع	P
اختلالات روانی	دارای علامت	16(53/3%)	4(13/3%)	20(33/3%)	0/002
	فاقد علامت	14(46/7%)	26(86/7%)	40(66/7%)	
ناهنجاری ساختار مغز	دارای علامت	10(33/3%)	4(13/3%)	14(23/3%)	0/127
	فاقد علامت	20(66/7%)	26(86/7%)	46(76/7%)	
تظاهرات پوستی و مو	دارای علامت	-	-	-	-
	فاقد علامت	3(100%)	30(100%)	60(100%)	
کل		3(100%)	30(100%)	60(100%)	

اختلالات روانی به‌ویژه در زنان مبتلا در زاهدان به‌طور معناداری بالاتر است.

در مجموع، نتایج مطالعه حاکی از آن است که افزایش مدت‌زمان از تشخیص با افزایش بروز اختلالات روانی همراه است و احتمال تاثیر تدریجی بر ساختار مغز نیز وجود دارد، که اهمیت تشخیص زودهنگام و پایش دقیق متابولیک را در این بیماران برجسته می‌کند.

در میان بیماران مذکر، بروز اختلالات روانی در زاهدان ۹ نفر (۵۲/۹٪) و در ارومیه دو نفر (۱۴/۳٪) گزارش شد، هرچند این اختلاف از نظر آماری در حد مرزی و غیرمعنادار بود ( $P=۰/۰۶۲$ ). در بیماران مونث، تفاوت به‌مراتب برجسته‌تر بود، به‌طوری‌که در زاهدان هفت نفر (۵۳/۸٪) و در ارومیه تنها دو نفر (۱۲/۵٪) دچار اختلالات روانی بودند و این اختلاف از نظر آماری معنادار ارزیابی شد ( $P=۰/۰۴۶$ ) (جدول ۵). در مجموع، نتایج نشان می‌دهد که بروز

جدول ۵: تعیین فراوانی علائم بالینی در بیماران فنیل کتونوری در استان سیستان و بلوچستان و آذربایجان غربی براساس سطح فنیل آلانین سرم در زمان تشخیص بیماری گروه مورد مطالعه

علائم بالینی	سطح فنیل آلانین (mg/dL)	مرکز استان	دارای علامت	فاقد علامت	کل	P (بین استان‌ها)
اختلالات روانی	≤۸	زاهدان	۴(۵۷/۱٪)	۳(۴۲/۹٪)	۷	۰/۰۲۱
		ارومیه	۱(۷/۱٪)	۱۳(۹۲/۹٪)	۱۴	
	۸-۱۲۰۵	زاهدان	۸(۶۱/۵٪)	۵(۳۸/۵٪)	۱۳	۰/۰۳۵
		ارومیه	۰(۰/۰٪)	۶(۱۰۰٪)	۶	
	>۱۲۰۵	زاهدان	۴(۴۰٪)	۶(۶۰٪)	۱۰	۰/۲۶۷
		ارومیه	۳(۳۰٪)	۷(۷۰٪)	۱۰	
ناهنجاری ساختار مغز	≤۸	زاهدان	۴(۵۷/۱٪)	۳(۴۲/۹٪)	۷	۰/۰۳۹
		ارومیه	۲(۱۴/۳٪)	۱۲(۸۵/۷٪)	۱۴	
	۸-۱۲۰۵	زاهدان	۳(۲۳/۱٪)	۱۰(۷۶/۹٪)	۱۳	۰/۰۵۸
		ارومیه	۰(۰/۰٪)	۶(۱۰۰٪)	۶	
	>۱۲۰۵	زاهدان	۳(۳۰٪)	۷(۷۰٪)	۱۰	۰/۴۸۶
		ارومیه	۲(۲۰٪)	۸(۸۰٪)	۱۰	

## بحث

اختلاف نشانگر نابرابری منطقه‌ای قابل‌توجهی است که احتمالاً بازتابی از تفاوت در زیرساخت‌های درمانی، تاخیر در تشخیص یا پیگیری نامنظم درمانی است. نتایج مشابهی در مطالعه‌ی Shahpouri و همکاران در قم گزارش شده که نشان داد اجرای رژیم غذایی کنترل‌شده به مدت سه ماه موجب کاهش در مشکلات رفتاری میگردد.<sup>۱۳</sup> هم‌سویی نتایج دو مطالعه بر نقش سمی فنیل‌آلانین بالا بر مغز و برگشت‌پذیری نسبی علائم روانی در صورت کنترل رژیمی موثر تاکید دارد. یافته‌های ما حاکی از آن است که اجرای چنین مداخلاتی در مناطق کمتر برخوردار مانند سیستان و بلوچستان

هدف این مطالعه بررسی تظاهرات بالینی بیماری فنیل‌کتونوری در بیماران دو استان سیستان و بلوچستان و آذربایجان غربی در طی یک دوره‌ی ۱۰ ساله بود.

در میان تمامی علائم بالینی بررسی‌شده، اختلالات روان‌پریشی شایع‌ترین تظاهر بودند، این میزان در دو استان تفاوت قابل‌توجهی داشت که این تفاوت از نظر آماری معنادار بود ( $P=۰/۰۰۲$ ) این

تفاوت‌ها بیانگر نقش عوامل ژنتیکی، اجتماعی و ساختار نظام سلامت در پیامدهای PKU است. بنابراین، مقابله موثر با این بیماری در ایران مستلزم اصلاحات نظام‌مند در نظام مراقبت سلامت و بهبود عدالت درمانی در استان‌های کمتر برخوردار است.

نتیجه‌گیری، این مطالعه نشان داد که بین استان‌های مختلف کشور در بروز علائم بالینی فنیل‌کتونوری تفاوت قابل‌توجهی وجود دارد، به‌گونه‌ای که علائم روانی و عصبی در بیماران استان سیستان و بلوچستان به مراتب شایع‌تر از بیماران استان آذربایجان غربی بود. همچنین مشخص شد که سن بیمار و مدت زمان سپری‌شده از زمان تشخیص با شدت علائم ارتباط دارند، به‌طوری‌که در بیماران با سابقه طولانی‌تر یا کنترل ضعیف‌تر، احتمال بروز عوارض عصبی‌روانی افزایش می‌یابد. نکته قابل‌توجه دیگر آن بود که برخی بیماران با وجود داشتن سطح پایین‌تر فنیل‌آلانین در زمان تشخیص، همچنان دچار علائم بالینی شدید بودند، این موضوع بیانگر آن است که تشخیص به‌موقع و پیگیری مستمر درمان، اهمیت بیشتری از مقدار بیوشیمیایی فنیل‌آلانین به‌تنهایی دارد که بیانگر فاکتورهای ژنتیکی مشترک و اپی‌ژنتیک متفاوت باشد. (PKU; OMIM: 261600).<sup>۱۸</sup> در مجموع، یافته‌های این پژوهش بر ضرورت تشخیص زودهنگام، دسترسی عادلانه به خدمات درمانی، و کنترل پایدار متابولیک برای بهبود پیامدهای بیماران PKU در کشور تاکید دارد.

پیشنهادات، با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر که نشان‌دهنده شیوع بالاتر و تظاهرات شدیدتر فنیل‌کتونوری در مناطق با احتمال ازدواج‌های خویشاوندی بیشتر مانند استان سیستان و بلوچستان است، تقویت نظام‌مند خدمات مشاوره ژنتیک به‌ویژه در مناطق محروم و با سنت ازدواج فامیلی، یک ضرورت بهداشتی محسوب می‌شود. اجرای برنامه‌های آموزشی جامعه‌نگر درباره نقش ازدواج‌های خویشاوندی در افزایش خطر تولد نوزادان مبتلا به بیماری‌های متابولیک ارثی مانند PKU، همراه با ارائه مشاوره ژنتیک پیش از ازدواج و پیش از تولد، می‌تواند در کاهش بروز جدید موارد بیماری موثر باشد.

همچنین، غربالگری ناقلین در خانواده‌های دارای سابقه PKU و اطلاع‌رسانی درباره اهمیت انجام آزمایش‌های ژنتیک در این زمینه، باید بخشی جدایی‌ناپذیر از برنامه‌های مراقبت سلامت در این مناطق باشد تا از طریق پیشگیری اولیه، بار بیماری و عوارض ناتوان‌کننده آن کاهش یابد.

به‌صورت ناهماهنگ انجام می‌شود و این امر می‌تواند علت شیوع بالاتر علائم در آن منطقه باشد.

ناهنجاری‌های ساختاری مغز در ۲۳/۳٪ مشاهده شد، این نتایج با یافته‌های Mortazavi و همکاران در همدان هم‌خوانی دارد که در میان ۳۱ بیمار PKU، تاخیر رشد، اختلالات حرکتی و گفتاری را شایع‌ترین مشکلات گزارش کردند.<sup>۱۴</sup>

عدم معناداری آماری در اینجا می‌تواند ناشی از حجم نمونه‌ی نسبتاً کوچک و دسترسی محدود به امکانات تصویربرداری در مناطق محروم باشد. علائم پوستی و موئی در هیچ‌یک از بیماران (۰/۰٪) مشاهده نشد. این یافته با مطالعات اخیر هم‌سو است، زیرا نشانه‌های پوستی که در گذشته در موارد درمان‌نشده گزارش می‌شد، امروزه در عمل بالینی کمتر دیده می‌شود. Morovatdar و همکاران در مطالعه‌ای روی ۷۹ بیمار PKU در شمال‌شرق ایران نیز موردی از علائم پوستی گزارش نکردند و تاخیر رشدی و مشکلات رفتاری را مهم‌ترین علائم دانستند.<sup>۱۵</sup> هم‌خوانی این نتایج بیانگر آن است که در حال حاضر علائم روانی و شناختی اصلی‌ترین نگرانی‌های بالینی در مدیریت PKU هستند.

مدت زمان سپری‌شده از زمان تشخیص نیز عامل مهمی در بروز علائم بود. این روند نشانگر آن است که هرچه مدت بیماری طولانی‌تر و کنترل آن ضعیف‌تر باشد، احتمال بروز اختلالات عصبی و روانی افزایش می‌یابد. این یافته با مطالعه‌ی Davarani و همکاران در جنوب شرق ایران هم‌خوان است که نشان داد غربالگری زودهنگام با پیامدهای مطلوب‌تر همراه است.<sup>۱۶</sup>

گایدلاین اروپایی ۲۰۲۵ پیش‌بینی می‌کند که در آینده، ژن درمانی ممکن است به یک گزینه درمانی برای برخی از بیماران خاص تبدیل شود، به‌ویژه آن دسته که کنترل متابولیک مطلوبی با درمان‌های فعلی ندارند یا از بار رژیم غذایی سنگین رنج می‌برند. با این حال، تحقق این امر منوط به تکمیل موفقیت‌آمیز آزمایشات بالینی و دریافت تاییدیه‌های قانونی است.<sup>۱۷</sup>

به‌طور کلی، نتایج این پژوهش با شواهد بین‌المللی سازگار است و بر اهمیت تشخیص زودهنگام، کنترل مداوم رژیم غذایی و دسترسی برابر به خدمات درمانی تاکید دارد. با این حال، یافته‌های جدیدی نیز آشکار شد، از جمله شیوع بالاتر علائم در بیماران زاهدانی با سطح پایین فنیل‌آلانین و تفاوت‌های جنسیتی منطقه‌ای. این

آذربایجان غربی " در مقطع دکتری حرفه‌ای پزشکی در سال ۱۴۰۴ با کد ۴۲۰۷ که در دانشگاه علوم پزشکی زاهدان اجرا شده است.

سیاسگذاری: این مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه تحت عنوان " مقایسه فراوانی و الگوی تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به فنیل‌کتونوری در دو استان سیستان و بلوچستان و

## References

- Lange K, Böhmer J, Deich Y, Dickneite D, Fuchs P, Naunheim V, et al. Our lives with PKU: German patient voices-“Nothing about us without us”. *Mol Genet Metab Rep* 2025;43:101201.
- Ford S, O’Driscoll M, MacDonald A. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Mol Genet Metab Rep* 2018;17:57-63.
- Hillert A. Epidemiology and population genetics of Phenylketonuria; 2025.
- Woolf LI, Adams J. The early history of PKU. *Int J Neonatal Screen* 2020;6(3):59.
- Sochań P, Białobrzeski M, Sochań PJ, Domitrz I. Neurological manifestations in an adult with phenylketonuria. *Arch Med. Sci* 2025;21(1):346-8.
- Dorosti F, Zanganeh Z, Mirzazadeh R, Zamani Z, Arjmand M, Sadeghi S. Non-invasive diagnosis of phenylketonuria by using artificial neural networking and nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Koomesh* 2016; 17: 910-917. (Persian).
- Van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):36.
- Palermo L, Geberhiwot T, MacDonald A, Limback E, Hall SK, Romani C. Cognitive outcomes in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): A comprehensive picture across domains. *Neuropsychology* 2017;31(3):255.
- Ajami N, Soleimani A, Jafarzadeh-Esfehani R, Hasanpour M, Rashid Shomali R, Abbaszadegan MR. Mutational landscape of phenylketonuria in Iran. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2023 Sep;27(17):2457-66.
- Burlina AP, Lachmann RH, Manara R, Cazzorla C, Celato A, van Spronsen FJ, et al. The neurological and psychological phenotype of adult patients with early-treated phenylketonuria: A systematic review. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42: 209.
- Alibakhshi R, Mohammadi A, Salari N, Khamooshian S, Kazemina M, Moradi K. Spectrum of PAH gene mutations in 1547 phenylketonuria patients from Iran: a comprehensive systematic review. *Metab Brain Dis* 2021;36(5):767-80.
- Ajami N, Soleimani A, Jafarzadeh-Esfehani R, Hasanpour M, Rashid Shomali R, Abbaszadegan MR. Mutational landscape of phenylketonuria in Iran. *J Cell Mol Med* 2023;27(17):2457-66.
- Shahpouri J, Karami S, Mohammadi S, Mollamohammadi M, Mohammadbeigi A. Effect of a controlled diet program on behavioral-emotional disorders in patients with phenylketonuria. *Koomesh*. 2020;22(2):317-24.
- Mortazavi Z, Salehi Sadati SS, Safari M, Gohari N, Mortazavi SS. Investigation of Demographic Indicators of Phenylketonuria Patients and Determining the Reasons for Their Referral to Rehabilitation Centers. *Avicenna J Clin Med* 2020;27(3):178-83.
- Morovatdar N, Aval SB, Yazdi SM, Norouzi F, Mina T. The epidemiological and clinical study of Phenylketonuria (PKU) patients in Khorasan, North-eastern Iran. *Population* 2015;21:22.
- Davarani ER, Heydari S, Faryabi R, Kargar S, Raesi R, Daneshi S. Evaluation of the Results of the Screening Program of Phenylketonuria in the South East of Iran during the Years 2014-2020. *Open Public Health J* 2023;16(1).
- van Wegberg AM, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Beblo S, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Coşkun T, Feillet F. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2025 Jun 1;145(2):109125.
- Alves DL. *Characterization of Polymorphisms Associated With Genetic Metabolic Disorders in the Field of Pharmacogenetics* (Master's thesis, Universidade de Aveiro (Portugal)).

## Comparison of the frequency and pattern of clinical manifestations of patients with phenylketonuria in the two provinces of Sistan and Baluchestan and West Azerbaijan

### Abstract

Received: 07 Aug. 2025 Revised: 13 Aug. 2025 Accepted: 16 Sep. 2025 Available online: 23 Sep. 2025

Elham Shafighi Shahri M.D.<sup>1</sup>  
Akram Ehsasatvatan M.D.<sup>2\*</sup>  
Sara Rigy Nejad M.D.<sup>3</sup>

1- Pediatric Department, Faculty of Medicine, Zahedan University Medical Sciences, Zahedan, Iran.

2- Pediatric Department, Faculty of Medicine, Urmia University Medical Sciences, Urmia, Iran.

3- Student Research Committee, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.

**Background:** Phenylketonuria (PKU) is a genetic metabolic disorder that, if left untreated, leads to irreversible cognitive, behavioral, and neurological damage. Sistan and Baluchestan and West Azerbaijan provinces are among the regions that have reported high rates of the disease due to specific ethnic characteristics. This study aims to compare the frequency and pattern of clinical symptoms in the two provinces of Sistan and Baluchestan and West Azerbaijan.

**Methods:** This cross-sectional descriptive-analytical study was conducted on 60 patients with PKU who had been referred to Imam Ali Hospital (Zahedan) and Urmia Hospital during the past ten years. Data were collected from medical records and structured interviews.

**Results:** The mean age of the patients was  $5.67 \pm 6.98$  years. The mean height, weight, and head circumference were  $30.28 \pm 113.08$  cm,  $13.22 \pm 25.13$  kg, and  $1.83 \pm 43.36$  cm, respectively. The mean serum phenylalanine level at the time of diagnosis was  $13.58 \pm 14.65$  mg/dL. Of the 60 patients, 31 (51.7%) were male and 29 (48.3%) were female. The difference between the two sexes in the occurrence of clinical symptoms was not statistically significant ( $p < 0.05$ ). Psychiatric disorders were reported in 20 (33.3%) of the patients. The prevalence of these disorders was significantly higher with increasing age ( $p = 0.041$ ).

**Conclusion:** This study indicates the existence of significant regional differences in the clinical manifestations of phenylketonuria; such that patients from Sistan and Baluchestan province experienced a higher rate of psychiatric and neurological symptoms than patients from West Azerbaijan. The severity of symptoms increased with increasing age and duration of illness, emphasizing the importance of early diagnosis and continuous therapeutic follow-up. It was also noteworthy that some patients still had severe clinical symptoms despite having lower phenylalanine levels at diagnosis. Overall, the findings of this study emphasize the need for early diagnosis, equitable access to health services, and sustained metabolic control to improve outcomes for PKU patients in the country.

**Keywords:** clinical symptoms, mental disorders, phenylketonuria, serum phenylalanine.

\* Corresponding author: Pediatric Department, Faculty of Medicine, Urmia University Medical Sciences, Urmia, Iran.  
Tel: +98-44-32237080  
E-mail: ehsasatvatan@yahoo.com