

# بررسی تکامل حرکتی کودکان ۱ تا ۴ ساله فنیل کتونوری تحت رژیم درمانی از بدو تولد

فیروزه ساجدی<sup>۱</sup>، \*سپیده نازی<sup>۲</sup>، فرزانه روحانی<sup>۳</sup>، اکبر بیگلریان<sup>۴</sup>

۱- متخصص کودکان، دانشیار مرکز تحقیقات توانبخشی اعصاب اطفال، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران  
۲- دانشجوی دکترای کاردرمانی، گروه آموزشی کاردرمانی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
۳- فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم، استادیار مرکز تحقیقات غدد (فیروزگر) انسستیتو غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
۴- دکترای آمار زیستی، استادیار گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۹۲/۰۷/۲۱

پذیرش مقاله: ۹۲/۱۲/۱۱

\* آدرس نویسنده مسئول:

تهران، اوین، بلوار دانشجو، خیابان کودکیار، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات توانبخشی اعصاب اطفال.

\* تلفن: ۹۹۰۰۲۲۱۸۰۰ (۲۱) +۹۸

\* رایانامه:

sepideh.nazi@gmail.com

## چکیده

**هدف:** بررسی مهارت‌های حرکتی درشت و ظریف کودکان ۱ تا ۴ ساله فنیل کتونوری که از بدو تولد تحت رژیم درمانی می‌باشند.

**روش بررسی:** این مطالعه به روش تحلیلی مقطعی، بر روی ۷۰ کودک ۱ تا ۴ ساله فنیل کتونوری، از نمونه در دسترس بر اساس لیست بیماران کلینیک ارجاع فنیل کتونوری انجام شد. این کودکان توسط غربالگری از بدو تولد تشخیص داده شده و از بدو تولد تحت درمان بودند. ۱۰۰ کودک نیز به‌عنوان گروه شاهد از مهد کودک‌های تهران به‌طور تصادفی انتخاب شدند. ابزار گردآوری اطلاعات پرسشنامه دموگرافیک، آزمون پی‌بادی و ارزیابی بالینی توسط متخصص کودکان بود. پس از جمع‌آوری داده‌ها، تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگراف-اسمیرنوف و آزمون تی مستقل انجام شد.

**یافته‌ها:** متوسط سن کودکان  $۱۱/۳ \pm ۷/۲۹$  ماه در گروه شاهد و  $۱۱/۶ \pm ۵/۲۸$  ماه در گروه مورد بود. بین دو گروه از نظر نحوه زایمان، دور سر، قد و وزن فعلی و بدو تولد اختلاف معناداری وجود نداشت. بین دو گروه از نظر تکامل مهارت‌های حرکتی درشت ( $P=۰/۰۱۰$ )، ظریف ( $P<۰/۰۰۱$ ) و کلی ( $P<۰/۰۰۱$ ) اختلاف معناداری وجود داشت.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این پژوهش نشان داد که مداخلات غربالگری و رژیم‌درمانی رایج کنونی در کودکان فنیل کتونوری، تأخیرهای حرکتی را به‌طور کامل برطرف نکرده و سطح تکامل حرکتی در کودکان مبتلا به فنیل کتونوری درمان شده با رژیم درمانی از بدو تولد کمتر از کودکان عادی است. لذا تشخیص و مداخله زودرس توانبخشی به‌صورت همزمان جهت کلیه کودکان درمان شده با رژیم‌درمانی از بدو تولد و در سنین پایین توصیه می‌شود.

**کلید واژه‌ها:** فنیل کتونوری، رژیم‌درمانی، تکامل حرکتی، کودک



## مقدمه

فنیل کتونوری<sup>۱</sup> یکی از شایع ترین اختلالات متابولیکی می باشد که به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می رسد (۱). شیوع این اختلال در دنیا در حدود ۱/۱۰۰۰۰ تا ۱/۱۵۰۰۰ تولد زنده است. اما کشور ایران به دلیل ازدواج های فامیلی یکی از بالاترین آمارهای ثبت شده در جهان را داراست. نتیجه آخرین بررسی آماری در سال ۲۰۰۲ نشان می دهد شیوع این اختلال در ایران در حدود ۱/۳۶۲۷ تولد زنده می باشد که حدود ۵۰٪ آن ها حاصل ازدواج های فامیلی بوده است (۲).

حتی شیوع این بیماری در اقلید یکی از شهرهای استان فارس، ادر ۳۸۲ نوزاد تازه متولد شده، گزارش شده است. فراوانی ازدواج های فامیلی در والدین این کودکان ۸۶/۶٪ است (۳). در این اختلال آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز<sup>۲</sup> که برای تبدیل فنیل آلانین<sup>۳</sup> به تیروزین<sup>۴</sup> لازم است، تولید نمی شود. در نتیجه سطح فنیل آلانین در خون بالا رفته و موجب اشکال در متابولیسم طبیعی بدن و آسیب مغزی می گردد (۴).

کودکان فنیل کتونوری در بدو تولد به ظاهر سالم اند. اما در صورت عدم درمان به تدریج دچار تأخیرهای تکاملی و رشدی می گردند. به طوری که در انتهای سال اول زندگی کاهش ۵۰ واحد ضریب هوشی دارند که در صورت ادامه منجر به عقب ماندگی ذهنی شدید و اختلال گفتاری می گردد. ۵۰٪ کودکان درمان نشده ضریب هوشی زیر ۵۰ دارند و تنها ۱٪ از آنان هوش طبیعی بدون درمان خواهند داشت (۵، ۱).

امروزه در چند روز اول تولد بیماران مبتلا به فنیل کتونوری توسط تست غربالگری تشخیص داده می شوند و تحت درمان با رژیم غذایی که دریافت فنیل آلانین را محدود می کند، قرار می گیرند. با درمان فوق سطح فنیل آلانین و متابولیت هایش در مایعات بدن کاهش یافته و بدین ترتیب از آسیب مغزی جلوگیری به عمل می آید (۴). بیماران مبتلا به فنیل کتونوری در ایران نیز مورد توجه قرار گرفته اند و حدود شش سال است که غربالگری PKU در همه نوزادان متولد شده انجام می گیرد. بدون شک اثرات مفید تشخیص زودرس فنیل کتونوری با غربالگری نوزادان و پس از آن درمان با رژیم غذایی مناسب در اکثر بیماران وجود دارد. تحقیقات اخیر نشان می دهد درمان های زودرس علاوه بر بهبود ضریب هوشی و مهارت های شناختی، فردی-اجتماعی این کودکان،

در عملکردهای حرکتی، مهارت های ادراکی حرکتی و ادراک بینایی، عملکردهای اجرایی نظیر حافظه و برنامه ریزی و گفتار و زبان نیز بهبودی ایجاد می نماید (۷، ۶). اما در بعضی مطالعات نشان داده شده است که علی رغم درمان زودرس، هنوز اختلالات عصبی و اشکال در عملکردهای اجرایی و کارکردهای حرکتی در بیماران فنیل کتونوری در مقایسه با گروه کنترل دیده می شود. بنابراین انجام تحقیقات بیشتر در این امر مورد نیاز است (۷).

با توجه به مطالب ذکر شده در این پژوهش ما بر آن شدیم تا تکامل حرکتی کودکان فنیل کتونوری ۱ تا ۴ ساله شناخته شده توسط غربالگری را با کودکان عادی با استفاده از آزمون پی بادی ۲ مقایسه نماییم تا مشخص گردد آیا شروع زودرس رژیم غذایی از تأخیر تکامل حرکتی این کودکان پیشگیری می کند؟

## روش بررسی

این پژوهش یک مطالعه مقطعی تحلیلی (Analytic-Cross sectional) است که از فروردین ۹۱ تا آذر ۹۱ انجام شده است. جامعه پژوهش در این تحقیق شامل کلیه کودکان مبتلا به فنیل کتونوری است که توسط غربالگری از بدو تولد تشخیص داده شده و تحت رژیم درمانی در کلینیک های فنیل کتونوری بیمارستان علی اصغر (ع)، مرکز طبی کودکان و بیمارستان مفید تهران بودند (به عنوان گروه مورد) و کودکان عادی ۱ تا ۴ ساله مهدکودک های تهران (به عنوان گروه شاهد) است. حجم نمونه با احتساب حداکثر خطای ۵ درصدی (اطمینان ۹۵ درصدی) و با توان آزمون ۸۵ درصدی و دلتای ۵ واحدی (حداکثر اختلاف بین متوسط سطح تکامل حرکتی بین کودکان عادی و بیمار)، ۷۰ نفر بوده است که در گروه مورد ۷۰ کودک و در گروه شاهد ۱۰۰ کودک با انتخاب تصادفی از مهدکودک های تهران شرکت داشتند. معیارهای ورود گروه مورد شامل موارد زیر است: ۱- کودکان مبتلا به فنیل کتونوری که از نوزادی توسط غربالگری تشخیص داده شده باشند. ۲- کودکان مبتلا به فنیل کتونوری که از بدو تولد درمان رژیمی دریافت کرده باشند و در حال حاضر تحت کنترل (میانگین سطح فنیل آلانین خونشان در ۶ ماه اخیر بین ۲ تا ۶ میلی گرم در دسی لیتر باشد. ۳- سن ۱ تا ۴ سال باشند (برنامه رژیمی و تغذیه کودکان گروه مورد در جدول ۱ ارائه شده است).

جدول ۱. میزان مصرف روزانه فنیل آلانین، پروتئین و کالری در کودکان مبتلا به فنیل کتونوری درمان شده از بدو تولد

| سن کودک | فنیل آلانین (میلی گرم هر روز) | پروتئین (گرم هر روز) | کالری (کیلوکالری هر روز) |
|---------|-------------------------------|----------------------|--------------------------|
| ۳-۱ سال | ۴۵۰-۲۰۰                       | ۳۵-۳۰                | ۱۸۰۰-۹۰۰                 |
| ۷-۴ سال | ۶۲۵-۲۲۵                       | ۴۰-۳۵                | ۲۳۰۰-۱۳۰۰                |

معیارهای ورود گروه شاهد نیز شامل موارد زیر می باشد:

۱- هیچ گونه سابقه پزشکی مبنی بر اختلالات تکاملی نداشته



ایجاد تأخیر تکامل در سابقه کودک. ۲- تشخیص بعد از نوزادی و در دوران شیرخوارگی. ۳- عدم دریافت رژیم غذایی مناسب از نوزادی. ۴- وجود سایر بیماری‌های متابولیک یا دژنراتیو طبق پرونده پزشکی بیمار. ۵- وجود سایر عوامل مؤثر در ایجاد تأخیر تکامل حرکتی در سابقه کودک.

### روش انجام کار:

ابتدا بر اساس لیست بیماران فنیل کتونوری موجود، کودکانی که توسط غربالگری از بدو تولد تشخیص داده شده و از بدو تولد تحت درمان کلینیک‌های ارجاع فنیل کتونوری بیمارستان‌های علی اصغر(ع)، مرکز طبیبی کودکان و بیمارستان مفید تهران و ۱ تا ۴ ساله بودند، به درمانگاه فراخوان شدند. تعداد ۷۰ کودک بر اساس ملاک‌های ورود و خروج تمام‌شماری گردیدند. در کلینیک، پرسشنامه حاوی تاریخچه و سوابق پزشکی خانوادگی تکمیل شد و پس از تکمیل پرسشنامه، معاینه عمومی توسط متخصص کودکان از کودک به عمل آمد. قد و وزن و سطح فنیل‌آلانین کودک اندازه‌گیری و میانگین آن در ۶ ماه اخیر ثبت گردید. لازم به ذکر است سطح فنیل‌آلانین این کودکان بسته به نیاز به صورت ماهانه یا دو هفته یکبار هنگام مراجعه به کلینیک‌های ارزیابی آزمایش و ثبت شده و با توجه به این نتایج رژیم‌درمانی و مقادیر مجاز غذایی توسط متخصص تغذیه مشخص می‌گردد که در جدول ۱ به صورت کلی آورده شده است. در مرحله بعد تکامل حرکتی کودک با استفاده از آزمون پی‌بادی ۲ در خرده‌مقیاس‌های حرکتی درشت و ظریف مورد ارزیابی قرار گرفت و سپس نمرات هر خرده‌آزمون با هم جمع گردید و به این ترتیب سطح تکامل حرکتی کلی نیز به دست آمد و در فرم مربوطه ثبت گردید. همچنین آزمون پی‌بادی در ۱۰۰ کودک طبیعی به‌عنوان گروه شاهد که هم‌تاسازی شده بودند، نیز انجام شد و در پایان نتایج حاصله در دو گروه با هم مقایسه شدند.

گردآوری اطلاعات از طریق پرسشنامه دموگرافیک، آزمون پی‌بادی و ارزیابی بالینی تخصصی تکامل انجام گردید. پرسشنامه دموگرافیک حاوی تاریخچه و سوابق پزشکی خانوادگی از جمله اطلاعات نام و نام خانوادگی، سن، جنس، قد و وزن هنگام تولد و قد و وزن فعلی و سؤالاتی در مورد سایر بیماری‌ها و اختلالات همراه بود که توسط محقق تکمیل گردید. مقیاس رشد حرکتی پی‌بادی ۲ (Peabody Developmental Motor Scales II) یکی از معتبرترین و جامع‌ترین ابزارهای تشخیصی است که می‌تواند برای ارزیابی مهارت‌های حرکتی درشت و ظریف کودکان در دامنه سنی ۱ تا ۷۲ ماهگی مورد استفاده قرار گیرد و بر خلاف سایر آزمون‌ها که مهارت‌های حرکتی را به‌عنوان بخشی از ارزیابی تلقی می‌کنند و بخش‌های دیگری همانند رفتار، زبان و مهارت‌های فردی-اجتماعی را مورد بررسی قرار می‌دهند، آزمون پی‌بادی فقط مهارت‌های حرکتی را می‌سنجد و در نتیجه تعداد بیشتری از مهارت‌های حرکتی را به‌طور کامل ارزیابی می‌کند

و این ویژگی آن را نسبت به سایر آزمون‌های هم‌رتبه خود در سطح بالاتری قرار می‌دهد. PDMS II از ۶ خرده‌آزمون تشکیل شده است که توانایی‌های حرکتی وابسته به هم را می‌سنجد (۸). این خرده‌آزمون‌ها عبارتند از: الف) خرده‌آزمون رفلکس‌ها (Reflexes): ۸ آیتم این خرده‌آزمون جنبه‌های توانایی کودک را نسبت به پاسخ‌های اتوماتیک به اتفاقات محیطی می‌سنجد. ب) خرده‌آزمون ثبات (Stationary): ۳۰ آیتم در این بخش توانایی کودک در کنترل مرکز ثقل خود و حفظ تعادل در سطوح مختلف را می‌سنجد. ج) خرده‌آزمون حرکت (Locomotion): ۸۹ آیتم این خرده‌آزمون توانایی کودک برای حرکت را ارزیابی می‌کند. این حرکات شامل چهار دست‌وپا رفتن، راه رفتن، دویدن و سایر مهارت‌های مشابه می‌باشد. د) خرده‌آزمون دستکاری اشیاء (Object manipulation): ۲۴ آیتم این خرده‌آزمون توانایی کودک در دستکاری اشیاء را می‌سنجد. ه) خرده‌آزمون گرفتن (Grasp): ۲۶ آیتم این بخش توانایی کودک را در استفاده از دست می‌شود و به فعالیت‌های شامل استفاده کنترل شده انگشتان دو دست پیشرفت می‌کند. و) خرده‌آزمون یکپارچگی بینایی- حرکتی (Visual-motor integration): ۷۲ آیتم این بخش توانایی کودک را در استفاده از مهارت‌های بینایی برای انجام کارهای هماهنگی چشم و دست مثل Reaching و Grasping اشیاء، ساختن بلاک و کپی طرح می‌سنجد. آزمون پی‌بادی متکی بر نمره گذاری به صورت ۰ و ۱ و ۲ برای هر ماده است. آزمونگر می‌بایست با اتکا بر قضاوت خود از عملکرد کودک و معیارهای ویژه ارائه شده برای هر ماده تصمیم خود را اتخاذ کند. زمان مورد نیاز برای اجرای کامل آزمون حدود ۴۵ تا ۶۰ دقیقه می‌باشد. در پایان نمرات حاصل از هر خرده‌آزمون جمع شده و با توجه به جداول مربوطه بهره‌های حرکتی درشت، ظریف و کلی به دست می‌آید. پایایی آزمون بازآزمون برای مقیاس حرکتی درشت  $r = 0.94/0.82$  و برای مقیاس حرکتی ظریف  $r = 0.92/0.87$  است. پایایی بین آزمونگران برای مقیاس حرکتی درشت  $r = 0.99/0.97$  و برای مقیاس حرکتی ظریف  $r = 0.98/0.97$  گزارش شده است. از لحاظ روایی نیز روایی ساختاری بالا و روایی محتوایی  $r = 0.69/0.35$  گزارش شده است (۸). بررسی روایی پایایی این آزمون به‌طور کامل در ایران انجام نشده است. در نهایت داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگراف-اسمیرنوف به‌منظور نرمال بودن توزیع متغیرها، مورد بررسی قرار گرفت و از آنجا که پراکندگی داده‌ها نرمال بود، به‌منظور مقایسه میانگین بهره حرکتی درشت، ظریف و کلی دو گروه از آزمون تی مستقل در نرم افزار SPSS ۱۹ استفاده گردید. سطح معنی‌داری در این پژوهش  $0.05$  در نظر گرفته شده است.



است. از آزمون اندازه‌گیری مکرر<sup>۱</sup> برای ارزیابی میزان ثبات سطح فنیل آلانین در سه مرحله ارزیابی استفاده شد. انحراف معیار  $\pm$  میانگین اولین، دومین و سومین اندازه‌گیری سطح فنیل آلانین به ترتیب  $4/1 \pm 1/5$ ،  $4/2 \pm 1/3$  و  $4/2 \pm 1/4$  بوده است. تجزیه تحلیل نشان داد که هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری بین میانگین سطح فنیل آلانین در سه بار ارزیابی وجود نداشت ( $P=0/492$ ,  $F=0/729$ ).

جدول ۲ متغیرهای رشدی را در دو گروه نشان می‌دهد. تنها در میانگین اندازه‌های دور سر دو گروه در هنگام آزمون اختلاف معنادار وجود داشت ( $P=0/049$ ) و در سایر شاخص‌های رشدی اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت.

در انجام این پژوهش جهت رعایت نکات اخلاقی سعی شد که با توجیه دقیق انجام طرح و فواید آن، همکاری والدین و رضایت آگاهانه آنها جلب گردد. کلیه اطلاعات فردی به صورت محرمانه نزد محققین باقی می‌ماند. لازم به ذکر است که کودکان دارای بهره‌های حرکتی پایین‌تر از طبیعی جهت ارزیابی تخصصی به مرکز اختلالات تکاملی ارجاع گردیدند و موارد دارای تأخیر تکامل بر اساس ارزیابی تخصصی به مراکز مداخله زودرس ارجاع گردیدند.

### یافته‌ها

میانگین سنی گروه مورد ۲۸/۵ ماه و گروه شاهد ۲۹/۷ ماه بوده

جدول ۲. متغیرهای مربوط به رشد در دو گروه مورد و شاهد

| P-value | گروه شاهد    |         | گروه مورد    |         | متغیرهای رشد                  |
|---------|--------------|---------|--------------|---------|-------------------------------|
|         | انحراف معیار | میانگین | انحراف معیار | میانگین |                               |
| 0/049   | 10           | 49      | 2/4          | 46      | دور سر (سانتی‌متر)            |
| 0/692   | 72           | 93      | 9/8          | 90      | قد (سانتی‌متر)                |
| 0/162   | 12           | 17      | 3/6          | 15      | وزن (کیلوگرم)                 |
| 0/733   | 1            | 36      | 1/3          | 36      | دور سر هنگام تولد (سانتی‌متر) |
| 0/128   | 6.2          | 51      | 3/8          | 52      | قد هنگام تولد (سانتی‌متر)     |
| 0/909   | 358          | 3165    | 5/7          | 3173    | وزن هنگام تولد (کیلوگرم)      |

جدول ۳ نشان می‌دهد که بین میانگین حرکات ظریف و کلی مقدار P-value به صورت  $P=0/000$  بوده است که از لحاظ آماری در متن و جدول ۳ به صورت  $P<0/001$  نشان داده شده است.

درشت ( $P=0/010$ ) و کلی ( $P<0/001$ ). اختلاف معنی‌داری وجود دارد. در خصوص مهارت‌های حرکتی ظریف

جدول ۳. مقایسه بهره‌های حرکتی ظریف، درشت و کلی در دو گروه مورد و شاهد

| P-value | میانگین گروه شاهد (انحراف معیار) |        | میانگین گروه مورد (انحراف معیار) |        | بهره‌های حرکتی  |
|---------|----------------------------------|--------|----------------------------------|--------|-----------------|
|         | 0/001                            | 96(11) | 86(10)                           | 96(13) |                 |
| 0/010   | 96(11)                           | 88(9)  | 96(13)                           | 91(8)  | بهره حرکتی درشت |
| 0/001   | 96(11)                           | 88(9)  | 96(13)                           | 91(8)  | بهره حرکتی کلی  |

دارد ( $P=0/014$ ,  $P=0/019$ ). اما در میانگین مهارت‌های حرکتی درشت اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۴).

همچنین اختلاف معنی‌داری بین میانگین بهره حرکتی ظریف و کلی کودکان زیر ۲۴ ماه و بالای ۲۴ ماه در گروه مورد وجود

جدول ۴. مقایسه بهره‌های حرکتی ظریف، درشت و کلی در گروه شاهد بر حسب سن

| P-value | انحراف معیار | میانگین | تعداد | متغیر         |                 |
|---------|--------------|---------|-------|---------------|-----------------|
|         |              |         |       | سن            | بهره حرکتی ظریف |
| 0/014   | 8/7          | 90      | 26    | 24 ماه <      | بهره حرکتی ظریف |
|         | 10/3         | 84      | 44    | 24 ماه $\geq$ | بهره حرکتی ظریف |
| 0/064   | 8/5          | 94      | 26    | 24 ماه <      | بهره حرکتی درشت |
|         | 7/2          | 90      | 44    | 24 ماه $\geq$ | بهره حرکتی درشت |
| 0/019   | 8/6          | 91      | 26    | 24 ماه <      | بهره حرکتی کلی  |
|         | 8/6          | 91      | 26    | 24 ماه <      | بهره حرکتی کلی  |

۲۴ ماه <: سن کمتر از ۲۴ ماه، ۲۴ ماه  $\geq$ : سن بیشتر یا مساوی ۲۴ ماه



## بحث

در نهایت در بررسی رابطه بین میانگین سطح فنیل آلانین و بهره‌های حرکتی، نتایج نشان داد که بین میانگین سطح فنیل آلانین و بهره حرکتی ظریف ( $P=0/014$ ) و کلی ( $P=0/001$ ) همبستگی منفی وجود دارد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که کودکان ۱ تا ۴ ساله فنیل کتونوری تحت رژیم درمانی از بدو تولد، علی‌رغم رعایت رژیم درمانی کنترل شده، از لحاظ مهارت‌های حرکتی درشت و ظریف در مقایسه با کودکان طبیعی ضعیف‌تر می‌باشند.

تحقیقات اخیر نشان می‌دهد اگرچه در بیماران فنیل کتونوری درمان نشده اشکالات نورولوژیکی نظیر اختلال ماده سفید مغز وجود دارد که منجر به نقص عملکرد مغزی این بیماران می‌شود (۹-۱۱)، تنها مطالعات محدودی مسائل نورولوژیکی حقیقی نظیر تأخیرهای عصبی حرکتی، اسپاستی سیتی و آتاکسی را در بیماران درمان شده از بدو تولد گزارش کرده‌اند (۱۲)

اشکالات حرکتی مشاهده شده در مبتلایان درمان شده از بدو تولد به صورت بروز ترمور و brisk reflex به ویژه بعد از دوران نوجوانی می‌باشد. همچنین در مبتلایانی که به خوبی درمان نشده، رژیم درمانی از بدو تولد دریافت نکرده‌اند و یا درمان رژیمی خود از بدو تولد را ادامه ندادند، خطرات مشکلات عصبی شناختی، تأخیرهای حرکتی، عاطفی و رفتاری و حتی اشکالات نورولوژیکی نظیر تشنج، آتاکسیا، ترمور و اسپاستی سیتی وجود دارد (۱۳، ۱۴).

یکی از شایع‌ترین اختلالات عصبی شناختی، نقص در عملکردهای اجرایی<sup>۱</sup> به ویژه حافظه می‌باشد که در مطالعه‌ای مروری که در سنین مختلف و در سطوح مختلف سطح فنیل آلانین خون انجام شده، به دست آمده است (۷). همچنین نقص در عملکردهای غیر اجرایی نظیر سرعت پردازش پایین، اشکالات حرکتی درشت و ظریف، اشکالات ادراکی و بینایی فضایی، اشکالات گفتاری و مشکلات یادگیری و حافظه نیز در این افراد دیده می‌شود (۱۴).

بسیاری از مطالعات پیشین بر روی کودکان مبتلا به فنیل کتونوری درمان شده و تحت رژیم درمانی از بدو تولد در سنین مختلف تا ۱۲ سالگی، اشکالات حرکتی درشت نظیر اشکال در نشستن، راه رفتن، پریدن یا دویدن را ذکر نکرده‌اند (۱۵)، اما مطالعات متعددی اشکالات حرکتی ظریف، ترمور و ضعیف شدن رفلکس‌ها در دوران تکامل را در این کودکان گزارش کرده‌اند (۱۶). برخی تحقیقات ارتباط بین سطح فنیل و مهارت‌های حرکتی ظریف را بیان کرده‌اند. آرنولد و همکاران یافته‌اند که نمره مهارت‌های حرکتی ظریف کودکان ۱۲ تا ۱۰۱ ماهه مبتلا به فنیل کتونوری

که سطح فنیل آلانین خونشان بیشتر از ۳۶۰ میکرومول بوده، در آزمون حرکتی پی‌بادی<sup>۲</sup> به طور معنی‌داری عملکرد پایین‌تر از کودکان طبیعی را نشان داده‌اند (۱۳). همچنین محققان دیگر نمرات پایین مربوط به مهارت‌های حرکتی ظریف در تست پوردو<sup>۳</sup> را در مقایسه با گروه کنترل گزارش کرده‌اند. در هر دو این تحقیقات همبستگی منفی بین سطح فنیل و مهارت‌های حرکتی ظریف وجود دارد (۱۷، ۱۳).

در پژوهش دیگری که در کشور برزیل به منظور بررسی غربالگری اولیه و رابطه بین سطح فنیل خون با مهارت‌های حرکتی، سن و وضعیت اقتصادی خانواده انجام شده بود، نتایج نشان داده است که اگرچه نمرات عملکرد حرکتی درشت در دامنه طبیعی قرار دارد اما نمره مهارت‌های حرکتی ظریف کودکان مبتلا به فنیل کتونوری با سطح فنیل و کنترل و تداوم رژیم درمانی اولیه و زود هنگام در ارتباط است (۱۸).

مورد دیگر مطرح شده در مطالعات پیشین، نمره پایین عملکرد کودکان مبتلا به فنیل کتونوری درمان شده از بدو تولد در آزمون سرعت و دقت بازو-دست-انگشتان<sup>۴</sup> با استفاده از ابزار ارزیابی خود ساخته عملکرد حرکتی در مقایسه با گروه کنترل است که به طور معنی‌داری با سطح فنیل خون ارتباط دارد (۱۹).

در پژوهش حاضر اختلاف معنی‌دار بین مهارت‌های حرکتی درشت و ظریف کودکان مبتلا به فنیل کتونوری درمان شده از بدو تولد در مقایسه با کودکان عادی وجود دارد و این اختلاف در مهارت‌های حرکتی ظریف بارزتر می‌باشد. همچنین براساس راهنمای تفسیر آزمون حرکتی پی‌بادی<sup>۲</sup>، میانگین تمامی بهره‌های حرکتی در کودکان مبتلا به فنیل کتونوری درمان شده از بدو تولد در دامنه ۸۰-۸۹ می‌باشد که بیانگر آن است که تکامل حرکتی این کودکان بر اساس این راهنما به صورت زیر متوسط<sup>۵</sup> تعریف می‌شود. در حالی که میانگین تمامی بهره‌های حرکتی در کودکان عادی در دامنه ۹۰-۱۱۰ بوده و به صورت متوسط<sup>۶</sup> تعریف می‌شود. در پایان در این پژوهش بین بهره‌های حرکتی ظریف و کلی و سن در کودکان مبتلا به فنیل کتونوری درمان شده از بدو تولد ارتباط وجود دارد. به طوریکه بهره حرکتی ظریف و کلی در کودکان زیر ۲۴ ماه مبتلا به فنیل کتونوری درمان شده از بدو تولد به طور معنی‌داری بیشتر از کودکان بالای ۲۴ ماه می‌باشد که احتمالاً این امر می‌تواند به دلیل رعایت ضعیف رژیم و تغییر در سطح فنیل باشد.

در خصوص شاخص‌های رشدی نظیر رشد قد و دور سر، در سال ۱۹۹۱ پژوهشی بر روی کودکان ۲ تا ۷ سال مبتلا به فنیل کتونوری انجام شد. نتایج نشان داد هیچ گونه ارتباط معنی‌داری بین سطح فنیل و قد یا دور سر وجود ندارد (۲۰). همچنین پژوهش دیگری

1- Executive Function  
4- Motor performance battery

2- Peabody Developmental Motor Scale  
5- Below the average

3- Purdue test  
6- Average



درمان شده با رژیم درمانی از بدو تولد کمتر از کودکان عادی است و در نتیجه غربالگری حرکتی و به دنبال آن اقدامات توانبخشی مناسب همزمان با آغاز غربالگری اولیه سطح فنیل آلانین برای این کودکان از ضروریات محسوب می‌شود. پیشنهاد می‌شود در تیم ارزیابی و غربالگری اولیه این کودکان از متخصصان توانبخشی (کاردرمانگر و گفتار درمانگر) نیز به منظور بررسی‌های بیشتر عصبی حرکتی و گفتاری و پیگیری‌های دوره‌ای و در صورت لزوم ارجاع لازم جهت بهبود این عملکردها استفاده گردد.

### تشکر و قدردانی

از تمامی کودکان مبتلا به فنیل کتونوری، کودکان عادی و خانواده‌هایشان که در انجام این پژوهش ما را یاری کردند، کمال تشکر را داریم. همچنین از سرکار خانم دکتر آریا ستوده و مرکز تحقیقات توانبخشی اعصاب اطفال دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی بابت حمایت مالی سپاسگزاریم.

در سال ۱۹۹۸ تأثیر رژیم درمانی را در رشد شیرخواران مبتلا به فنیل کتونوری درمان شده در پژوهشی شش ماهه بررسی کردند. نتایج نشان داد میزان جذب پروتئین، انرژی و تیروزین با رشد قد، وزن و دور سر این شیرخواران ارتباط مثبتی دارد اما سطح فنیل و تیروزین در پلاسما این کودکان با شاخصهای رشدی ارتباط معنی‌داری ندارد (۲۱). در حالی که در پژوهش حاضر گرچه در شاخص‌های رشدی قد و وزن تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد اما شاخص دور سر در هنگام پژوهش به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از شاخص دور سر کودکان طبیعی می‌باشد. در خصوص علت این تفاوت بررسی‌های بیشتری مورد نیاز است.

### نتیجه‌گیری

علی‌رغم تشخیص زودهنگام و رعایت رژیم درمانی از بدو تولد، کودکان مبتلا به فنیل کتونوری درمان شده از بدو تولد همچنان دارای تأخیر و ضعف در مهارت‌های حرکتی درشت و ظریف می‌باشند و سطح تکامل حرکتی در کودکان مبتلا به فنیل کتونوری

### منابع

- 1-Hoeksma M, Reijngoud D-J, Pruim J, de Valk HW, Paans AMJ, van Spronsen FJ. Phenylketonuria: High plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;96(4):177-82.
- 2-Koochmeshgi J, Bagheri A, Hosseini-Mazinani SM. Incidence of Phenylketonuria in Iran Estimated from Consanguineous Marriages. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25(1):80-1.
- 3-Senemar S, Ganjekarimi H, Fathzadeh M, Senemar S, Tarami B, Bazrgar M. Epidemiological and Clinical Study of Phenylketonuria (PKU) Disease in the National Screening Program of Neonates, Fars Province, Southern Iran. *Iranian Journal of Public Health*. 2009;38(2):58-64.
- 4-Umphred DA. *Neurological rehabilitation*. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier; 2007, p:294.
- 5-Spronsen FJ van, Hoeksma M, Reijngoud D-J. Brain dysfunction in phenylketonuria: Is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(1):46-51.
- 6-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. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2007;92(1-2):63-70.
- 7-Christ SE, Huijbregts SCJ, de Sonnevill LMJ, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: Profile and underlying mechanisms. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010;99, Supplement:S22-S32.
- 8-Connolly BH, McClune NO, Gatlin R. Concurrent Validity of the Bayley-III and the Peabody Developmental Motor Scale-2: *Pediatric Physical Therapy*. 2012;24(4):345-52.
- 9-Alvord EC Jr, Stevenson LD, Vogel FS, Engle RL Jr. Neuropathological findings in phenyl-pyruvic oligophrenia (phenyl-ketonia). *J Neuropathol Exp Neurol*. 1950;9(3):298-310.
- 10-Phillips MD, McGraw P, Lowe MJ, Mathews VP, Hainline BE. Diffusion-weighted imaging of white matter abnormalities in patients with phenylketonuria. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(8):1583-6.
- 11-Anderson PJ, Wood SJ, Francis DE, Coleman L, Warwick L, Casanelia S, et al. Neuropsychological functioning in children with early-treated phenylketonuria: impact of white matter abnormalities. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2004;46(4):230-8.
- 12-Ludolph AC, Ullrich K, Nedjat S, Masur H, Bick U. Neurological outcome in 22 treated adolescents with hyperphenylalaninemia. A clinical and electrophysiological study. *Acta Neurol Scand*. 1992;85(4):243-8.
- 13-Arnold GL, Kramer BM, Kirby RS, Plumeau PB, Blakely EM, Sanger Cregan LS, et al. Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with phenylketonuria. *Acta Paediatr*. 1998;87(5):565-70.
- 14-Janzen D, Nguyen M. Beyond executive function: non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Mol Genet Metab*. 2010;99 Suppl 1:S47-51.
- 15-Yalaz K, Vanli L, Yilmaz E, Tokatli A, Anlar B. Phenylketonuria in pediatric neurology practice: a series of 146 cases. *J Child Neurol*. 2006;21(11):987-90.
- 16-Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(2):91-101.
- 17-Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Boix C, Sans A, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Jul;47(7):443-8.
- 18-Brandalize S do RC, Czeresnia D. Avaliação do programa de prevenção e promoção da saúde de fenilcetonúricos. *Revista de Saúde Pública*. 2004;38(2):300-6.
- 19-Weglage J, Pietsch M, Fünders B, Koch HG, Ullrich K. Neurological findings in early treated phenylketonuria. *Acta Paediatr*. 1995;84(4):411-5.
- 20-Acosta PB, Yannicelli S, Marriage B, Mantia C, Gaffield B, Porterfield M, et al. Nutrient intake and growth of infants with phenylketonuria undergoing therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27(3):287-91.
- 21-McBurnie MA, Kronmal RA, Schuett VE, Koch R, Azeng CG. Physical growth of children treated for phenylketonuria. *Ann Hum Biol*. 1991;18(4):357-68.

# Motor Development Skills of 1- to 4-Year-Old Iranian Children with Early Treated Phenylketonuria

Sajedi F. (M.D.)<sup>1</sup>, \*Nazi S. (M.Sc.)<sup>2</sup>, Rohani F. (M.D.)<sup>3</sup>, Biglarian A. (Ph.D.)<sup>4</sup>

Receive date: 13/10/2013

Accept date: 02/03/2014

1-Pediatrician, Associate Professor, Pediatric Neurorehabilitation Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

2-Ph.D. student of Occupational Therapy, Occupational therapy Department, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran

3-Endocrinologist, Assistant Professor of Endocrine Research Centre (Firouzgar), Institute of Endocrinology and Metabolism, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran

4-Ph.D. in Biostatistics, Assistant Professor, Department of Biostatistic, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

\*Correspondent Author Address: Pediatric Neurorehabilitation Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Koodakyar St., Daneshjoo Blvd., Evin, Tehran, Iran.

\*Tel: +98 (21) 22180099

\*E-mail: sepideh.nazi@gmail.com

## Abstract

**Objective:** To gauge the gross and fine motor development of early treated phenylketonuria (ETPKU) in children in the age range of 1–4 years.

**Materials & Methods:** The cross-sectional analytic study was conducted in PKU clinics (reference clinics for PKU follow-up), Tehran, Iran. Seventy children with ETPKU were selected as the case group. ETPKU children were those with early and continuous treatment with a phenylalanine restricted regimen. Also, 100 healthy children matched with the ETPKU group for age were randomly selected from 4 kindergartens in four districts of Tehran as the control group. The measurements consisted of a demographic questionnaire, Peabody Developmental Motor Scale-2 (PDMS-2) and pediatrician assessment. Motor quotients were determined by PDMS-2 and then compared in both groups through two independent samples t-test.

**Results:** The mean ages in case and control group were 28.5 ( $\pm$  11.6) and 29.7 ( $\pm$  11.3) months, respectively. The comparisons of the mean fine ( $p < 0.001$ ), gross ( $P = 0.010$ ), and total ( $p < 0.001$ ) developmental motor quotients (DMQs) showed statistically significant differences between the two groups.

**Conclusion:** The result showed that screening and following a current phenylalanine-restricted diet in ETPKU children have not completely reduced the motor delay and they have had lower motor development than normal children. As a result, were more emphasized early detection and early rehabilitation for all of ETPKU children.

**Keywords:** Phenylketonuria (PKU), Early treatment, Motor development, Children