

## بررسی تأثیر کنترل دقیق رژیم غذایی بر اختلالات رفتاری-هیجانی در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری

جواد شاپوری<sup>۱</sup> (M.D)، سعیده کریمی<sup>۲</sup> (M.D)، سید داوود محمدی<sup>۳</sup> (Ph.D)، محسن ملا محمدی<sup>۴</sup> (M.D)، ابوالفضل محمد بیگی<sup>\*۴</sup> (Ph.D)

۱- گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی قم، قم، ایران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی قم، قم، ایران

۳- گروه روان پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی قضا، قضا، ایران

۴- مرکز تحقیقات آلاندهای محیطی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی قم، قم، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۲/۲۸

beigi60@gmail.com

تلفن: ۰۲۵-۳۷۸۴۲۲۲۸

### چکیده

هدف: فنیل کتونوری ناشی از نقص آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز می باشد و در صورت عدم درمان سبب بروز مشکلاتی در مهارت های حرکتی-شناختی و فردی-اجتماعی می گردد. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر کنترل دقیق رژیم غذایی بر اختلالات رفتاری-هیجانی در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری انجام شد.

مواد و روش ها: در یک مطالعه نیمه تجربی ۶۰ نفر از کودکان مبتلا به فنیل کتونوری مراجعه کننده به بیمارستان حضرت معصومه (س) قم بررسی شدند. اطلاعات مورد نیاز با استفاده از پرسش نامه مشکلات و نقاط قوت کودکان و نوجوانان توسط اولدین آنها -قبل و بعد از مداخله سه ماهه رژیم غذایی کنترل شده- جمع آوری شد.

یافته ها: میانگین مقدار فنیل آلانین قبل از مداخله در بیماران مورد بررسی  $5 \pm 89$  mg/dl بود که بعد از مداخله به  $6/08 \pm 11/88$  mg/dl کاهش یافت و این مقدار اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $P=0/018$ ). بیشترین تأثیر معنی دار مداخله به ترتیب بر افزایش رفتارهای جامعه پسند برابر با  $45\%$ ، کاهش مشکلات سلوک  $38/3\%$ ، کاهش مشکلات بیش فعالی- کمبود توجه  $35\%$ ، کاهش نشانه های هیجانی به میزان  $35\%$  بود ( $P<0/001$ ). میانگین نمره کل پرسش نامه و زیر مقیاس های نشانه های هیجانی، مشکلات سلوک و بیش فعالی- کمبود توجه به شکل معنی داری بعد از مداخله کاهش داشته است ( $p<0/001$ ). و نمره زیر مقیاس مثبت رفتارهای جامعه پسند افزایش معنی داری را نشان داده است ( $p<0/001$ ).

نتیجه گیری: مداخله تغذیه ای منظم و دقیق می تواند بر اختلالات رفتاری-هیجانی در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری تأثیر مثبتی داشته باشد به نحوی که سبب کاهش مشکلات بیماران در زیر مقیاس های نشانه های هیجانی، مشکلات سلوک و بیش فعالی- کمبود و ارتقا رفتارهای جامعه پسند بیماران مبتلا به فنیل کتونوری شود.

واژه های کلیدی: اختلالات ذهنی، فنیل کتونوری، تغذیه درمانی، کودکان

### مقدمه

است [۳]. شیوع بیماری در ایران بین سال های ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۶ به طور متوسط ۱/۶ در هر ۱۰,۰۰۰ تولد گزارش شده است [۵]. اما در سال ۱۳۹۵ برابر با ۱ به ازای هر ۴۰۰۰ تولد تا ۱ به ازای ۸۰۰۰ تولد در سال گزارش شده بود [۶]. مبتلایان به این بیماری در زمان تولد کاملاً طبیعی بوده اما به تدریج در پایان ماه های اول دچار تأخیر در تکامل، کاهش رشد و کاهش توجه شده و حرکات تکراری دست ها و اندام ها، بروز می کند [۱]. در صورت عدم درمان، سطح فنیل آلانین خون به طور مزمن بالا می رود و منجر به آسیب مغزی گسترده و غیر قابل بازگشت، کم توانی ذهنی شدید ( $IQ<30$ )، صرع و مشکلات

بیماری فنیل کتونوری (Phenylketonuria, PKU) یکی از بیماری های متابولیک ارثی است که در اثر کمبود فنیل آلانین هیدروکسیلاز و تجمع فنیل آلانین (Phenylalanin, Phe) اضافی و متابولیت های مربوط به آن ایجاد می شود [۱]. شیوع این اختلال در دنیا در حدود ۱/۱۰۰۰۰ تا ۱/۵۰۰۰ تولد زنده است [۲-۴]. اما کشور ایران به دلیل ازدواج های فامیلی یکی از بالاترین آمارهای ثبت شده در جهان را داراست [۳، ۵]. بر طبق آخرین آمار موجود، شیوع و بروز فنیل کتونوری طی سال ۲۰۱۶-۲۰۰۶ را در شهر لرستان برابر با ۱/۹۱ در ۱۰,۰۰۰ تولد بوده

وجود داشته باشد، و رژیم محدود از فنیل آلانین و دارای مکمل تیروزین باشد [۲۰]. لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر کنترل دقیق رژیم غذایی بر اختلالات رفتاری-هیجانی در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری مراجعه کننده به بیمارستان حضرت معصومه (س) قم انجام شد.

### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه نیمه تجربی است می باشد که به صورت قبل و بعد بر روی ۶۰ نفر از کودکان مبتلا به فنیل کتونوری تحت رژیم درمانی مراجعه کننده به بیمارستان حضرت معصومه (س) قم در سال ۱۳۹۷، که دارای اختلالات رفتاری-هیجانی باشند، انجام شد.

جمع آوری اطلاعات در مطالعه حاضر با استفاده از فرم والدین پرسش نامه مشکلات و نقاط قوت کودکان و نوجوانان (SDQ) Strength and Difficulties Questionnaire به منظور ارزیابی اختلالات رفتاری-هیجانی انجام شد. این پرسش نامه در سال ۱۹۹۷ توسط گودمن در انگلیس و بر مبنای ملاک های تشخیصی ICD-10 ساخته و سپس هنجاریابی شده است [۲۵،۲۴] و توسط محققین ایرانی مورد استفاده قرار گرفته است و اعتبار و روایی آن مورد تایید قرار گرفته است [۲۶-۲۸]. پرسش نامه حاضر شامل پنج خرده مقیاس نشانه های هیجانی، اختلال سلوک، اختلال بیش فعالی، مشکلات با همسالان و رفتار جامعه پسند یا مطلوب اجتماع می باشد. به طوری که ۴ خرده مقیاس مربوط به مشکلات و ۱ خرده مقیاس مربوط به نقاط قوت کودک می باشد. به عبارت دیگر نشانه های هیجانی (سوالات ۳، ۸، ۱۳، ۱۶، ۲۴)، مشکلات سلوک (سوالات ۵، ۷، ۱۲، ۱۸، ۲۲)، بیش فعالی-کمبود توجه (سوالات ۲، ۱۰، ۱۵، ۲۱، ۲۵)، مشکلات ارتباطی با همسالان (سوالات ۶، ۱۱، ۱۴، ۱۹، ۲۳) به عنوان مشکلات کودک و رفتارهای جامعه پسند (سوالات ۱، ۴، ۹، ۱۷، ۲۰) به عنوان نقاط قوت کودک در نظر گرفته می شود [۲۹، ۳۰].

نحوه پاسخ دهی به هر سوال طبق استاندارد نمره دهی پرسش نامه و بر اساس طیف سه گزینه ای (۰= نادرست، ۱= تاحدی درست و ۳= کاملاً درست) می باشد. نمره کلی پرسش نامه حاصل مجموع نمرات کلیه سوالات پرسش نامه بوده که نمره ۱۳-۰= بهنجار، ۱۶-۱۴= مرزی و ۴۰-۱۷= نابهنجار در نظر گرفته می شود. بر اساس استاندارد نمره دهی پرسش نامه در زیر مقیاس نشانه های هیجانی نمرات ۳-۰= بهنجار، ۴= مرزی، ۱۰-۵= نابهنجار، مشکلات سلوک نمرات ۲-۰= بهنجار، ۳= مرزی، ۱۰-۴= نابهنجار، بیش فعالی-کمبود توجه نمره ۵-۰= بهنجار، ۶= مرزی، ۱۰-۷= نابهنجار، مشکلات با

رفتاری شدید می شود [۷]. در افراد سالم، چنانچه از فنیل آلانین مواد غذایی در بدن برای ساخت پروتئین استفاده نشود، پس از ورود به بدن توسط آنزیمی به نام فنیل آلانین هیدروکسیلاز شکسته و به تیروزین تبدیل می شود و به مواد متعددی از جمله رنگ دانه پوست و مو تبدیل شده و متابولیت های نهایی آن از بدن دفع می شود [۸]. اما در افراد مبتلا به بیماری فنیل کتونوری، فنیل آلانین به تیروزین تبدیل نمی شود و فنیل آلانین خون به میزان زیادی بالا می رود که از عمل آنزیم پیرووات دکربوکسیلاز در مغز به صورت آلوستریک، جلوگیری می کند [۹، ۱۰]. در اثر نقص این آنزیم سطح فنیل آلانین (Phe) پلاسما در موارد PKU (کلاسیک) به بالاتر از  $1000 \mu\text{mol/l}$  می رسد. این عمل، در تشکیل میلین اشکال ایجاد می کند و منجر به عقب ماندگی ذهنی می شود. از سوی دیگر، به این دلیل که تجمع فنیل آلانین و مشتقات غیرطبیعی آن در نسوج مختلف، فعالیت سلول های سیستم عصبی تحت تاثیر قرار می گیرد و مانع رشد آن ها می شود که منجر به اختلالات رفتاری و عصبی می شود. مشخصه های شناخته شده دیگر در بیماران مبتلا به PKU درمان نشده، اختلالات رفتاری شدید از جمله اختلالات روانی، ابتلا به اوتیسم، و رفتارهای تهاجمی می باشند [۱۱، ۱۰، ۱].

حفظ تعادل در فنیل آلانین سرم، نیازمند مداخلات درمانی-تغذیه ای است و باید میزان فنیل آلانین در رژیم غذایی این بیماران به شدت محدود شود زیرا در افراد مبتلا به کتونوری تیروزین، اسید آمینه ضروری است و باید از طریق غذا تأمین گردد [۱۲، ۱۰]. طبق نتایج برخی مطالعات با محدودیت فنیل آلانین در رژیم غذایی، به جز عقب ماندگی ذهنی، همه علائم بالینی بیماران فنیل کتونوری که قبلاً درمان نشده اند، قابل برگشت می باشد و از آسیب شدید ذهنی جلوگیری می کند [۱۳، ۱۴]. در همین راستا در مطالعاتی مربوط به بررسی غلظت فنیل آلانین هم زمان بر روی عملکرد نوروبیولوژیک نوجوانان یا بزرگسالان مشخص شده که مداخلات رژیم غذایی اثر مشخصی بر نتایج نوروفیزیولوژیک در نوجوانان و بزرگسالان داشته است [۱۵-۱۸]. هم چنین بسیاری از مطالعات نشان داده اند که بیماران مبتلا به PKU که رژیم درمانی داشته اند، نسبت به دیگر بیماران مبتلا به PKU که درمان رژیم غذایی نداشته و یا خاتمه یافته است، هم از لحاظ علائم بهبود بیماری بهتر بوده و هم علائم عصبی-روانی کمتری در آن ها مشهود می باشد [۱۱، ۱۹-۲۱]. هدف از مداخله درمانی در بیماری فنیل کتونوریا، حفظ غلظت پلاسمایی فنیل آلانین در محدود ۱۲۰ تا ۳۶۰ میکرومول در لیتر حداقل برای ۱۰ سال اول زندگی است [۲۲، ۲۳]. به طوری که با این روش های درمانی امکان دستیابی به ایتیموم رشد و تکامل مغزی از طریق تامین مقادیر کافی پروتئین، انرژی و سایر مواد مغذی

همتایان نمره ۲-۰ = بهنجار، ۳ = مرزی و ۴-۱۰ = نابهنجار، رفتارهای جامعه‌پسند نمره ۱۰-۶ = بهنجار، ۵ = مرزی، ۴-۰ = نابهنجار در نظر گرفته می‌شوند. روایی و پایایی این پرسش‌نامه در داخل و خارج از کشور در بسیاری از مطالعات ارزیابی شده و به تایید رسیده است [۲۶-۳۱، ۲۸]. در مطالعه حاضر، پایایی ابزار توسط آلفای کرونباخ ارزیابی شد و متوسط ضریب همبستگی درونی آن برابر با  $r = 0.95$ ، CI = 0.831-0.919، Intra-class Correlation Coefficient (ICC) = 0.879 به دست آمد. هم‌چنین ضریب همبستگی پرسش‌نامه بر اساس آزمون بازآزمون برابر با  $r = 0.735$  به دست آمد.

جامعه پژوهش شامل کلیه کودکان مبتلا به فنیل کتونوری تحت رژیم درمانی مراجعه‌کننده به بیمارستان حضرت معصومه (س) قم در سال ۱۳۹۷ بودند. حجم نمونه لازم برای مطالعه با استفاده از فرمول زیر در سطح اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪ و با در نظر گرفتن نتایج مطالعه کاج و همکاران [۱۹] و بروز حملات ناشی از ترس و هراس و افسردگی در گروه مداخله ۴۱٪ و در گروه کنترل برابر با ۲۲٪، حداقل حجم نمونه لازم برای مطالعه برابر با ۴۵ نفر بود که نهایتاً ۶۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفت.

$$n = \frac{2(\bar{p})(1-\bar{p})(Z_{\beta} + Z_{\alpha/2})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

نمونه مورد مطالعه به روش دردسترس از بین مراجعین به بیمارستان حضرت معصومه (س) قم که به صورت دوره‌ای به این مرکز مراجعه می‌کنند، انتخاب شدند. جهت رعایت نکات اخلاقی در گام اول کد اخلاقی از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قم اخذ گردید. هم‌چنین در هنگام تکمیل پرسش‌نامه‌ها و یا ثبت چک‌لیست‌ها از نوشتن نام و نام خانوادگی بیمار و یا اطلاعات شخصی آنان خودداری شد و به همه بیماران یادآوری شد که شرکت در طرح کاملاً داوطلبانه بود.

معیار ورود به مطالعه شامل بیماران مبتلا به فنیل کتونوری در رده سنی ۵ ماه تا ۳۵ سال بوده که در مرکز متابولیک بیمارستان حضرت معصومه (س) قم دارای پرونده باشند و تحت درمان (رژیم غذایی) باشند. هم‌چنین این بیماران مبتلا به اختلالات رفتاری\_هیجانی ناشی از بیماری فنیل کتونوری باشند و رضایت به شرکت در مطالعه داشته باشند. معیار خروج از مطالعه شامل عدم رضایت به شرکت در مطالعه، عدم وجود اختلالات رفتاری\_هیجانی، و یا بیماری کتونوری در آن‌ها به تازگی تشخیص داده شده باشد بود که در این صورت بیماران از مطالعه حذف شدند.

در بدو ورود به مطالعه، پس از اخذ کد اخلاقی از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قم به شماره IR.MUQ.

REC.1396.128. رضایت‌نامه کتبی از یکی از والدین کودک مورد مطالعه گرفته خواهد شد. سپس تمامی بیماران واجد شرایط مراجعه‌کننده به بیمارستان وارد مطالعه خواهند شد. سپس اطلاعات مورد نیاز از قبیل سن، جنسیت و میزان آنزیم فنیل آلانین قبل از مداخله از اطلاعات مورد نیاز برای مطالعه از طریق پرونده بیماران، والدین و پزشک مربوطه جمع‌آوری و ثبت شد. پس از تایید اختلال عصبی-روانی کودک توسط پزشک مربوطه، ابتدا سطح سرمی فنیل آلانین سرم با روش HPLC بررسی شد و مقادیر حاصل از ثبت می‌گردد. سپس پرسش‌نامه مشکلات و نقاط قوت کودکان و نوجوانان (فرم والدین) جهت بررسی وضعیت اختلالات عصبی-روانی کودکان مبتلا به فنیل کتونوری توسط یکی از والدین آن‌ها تکمیل گردید. پس از تکمیل اطلاعات پایه‌ای بیماران واجد شرایط و داوطلب شرکت در مطالعه، رژیم غذایی دقیق و کنترل شده‌ای برای یک دوره سه ماهه تجویز گردید. برنامه آموزشی و نحوه اجرای رژیم غذایی مورد نظر طی دو جلسه دو ساعته به والدین کودکان آموزش داده شد و در طی مدت پیگیری و مداخله تغذیه‌ای، وضعیت بیماران از نظر اجرای برنامه غذایی و تبعیت از دستورات غذایی داده شده، مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. در صورتی عدم تبعیت از رژیم غذایی مورد نظر و یا عدم اجرای دقیق و کامل مداخله از مطالعه حذف می‌شدند.

بعد از اتمام دوره تحت درمان رژیم غذایی کنترل شده و دقیق مورد نظر، مجدداً سطح فنیل آلانین بیماران مورد مطالعه بررسی شد و پرسش‌نامه مشکلات و نقاط قوت کودکان و نوجوانان (فرم والدین) جهت بررسی مجدد وضعیت اختلالات رفتاری\_هیجانی کودکان مبتلا به فنیل کتونوری بعد از مداخله توسط یکی از والدین آن‌ها تکمیل گردید.

در نهایت اطلاعات جمع‌آوری شده وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ شد. از آمار توصیفی شامل شاخص‌های فراوانی، درصد فراوانی، میانگین و انحراف معیار و آمار استنباطی شامل آزمون‌های تی زوجی، آزمون مک‌نمار و ضریب همبستگی پیرسون استفاده و سطح معناداری در کلیه تحلیل‌های آماری کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. جهت حذف نقش برخی از عوامل مخدوش‌کننده از آزمون آنالیز کوواریانس استفاده شد.

### نتایج

میانگین سنی شرکت‌کنندگان در مطالعه برابر با  $13/75 \pm 8/6$  سال به دست آمد که حداقل و حداکثر سن آن‌ها برابر با ۲ سال و ۳۴ سال بود. میانگین مقدار فنیل آلانین قبل از مداخله در بیماران مورد بررسی برابر با  $12/81 \pm 5/89$  mg/dl بود که بعد

از مداخله به  $11/88 \pm 6/08$  mg/dl کاهش یافته بود و این مقدار اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $P=0/018$ ).

میانگین و انحراف معیار نمره کل و نمره مقیاس‌های مختلف پرسش‌نامه قبل از مداخله در بیماران نیز نشان داد که حداقل و حداکثر نمره کل مقیاس برابر با ۱ و ۳۸ بود و میانگین و انحراف معیار آن نیز برابر با  $19/47 \pm 8/64$  به دست آمد. هم‌چنین بیش‌ترین و کم‌ترین نمره در خرده‌مقیاس‌های منفی پرسش‌نامه به ترتیب مربوط به خرده‌مقیاس مشکل بیش‌فعالی - کمبود توجه برابر با  $7/02 \pm 2/40$  و زیرمقیاس‌های نشانه‌های هیجانی و مشکلات سلوک برابر با  $4/03 \pm 2/79$  بوده است. هم‌چنین نمره تاثیر نشانه‌های اختلالات رفتاری بر عملکرد آزمودنی در زمینه‌های مختلف (شامل زندگی خانوادگی، دوستی‌ها، یادگیری در کلاس درس و فعالیت‌های تفریحی) قبل از مطالعه در بیماران برابر با  $7/73 \pm 3/77$  به دست آمد. نمره زیرمقیاس مثبت پرسش‌نامه (رفتارهای جامعه‌پسند) برابر با  $4/88 \pm 3/10$  به دست آمد. هم‌چنین میانگین و انحراف معیار نمره کل و نمره مقیاس‌های مختلف پرسش‌نامه بعد از مداخله در بیماران نیز نشان داد که میانگین و انحراف معیار آن نیز برابر با  $13/28 \pm 5/68$  به دست آمد. هم‌چنین بیش‌ترین نمره در خرده‌مقیاس‌های منفی پرسش‌نامه به ترتیب مربوط به خرده‌مقیاس مشکل بیش‌فعالی - کمبود توجه برابر با  $5/02 \pm 1/85$  و سپس مشکلات ارتباطی با همسالان برابر با  $4/03 \pm 1/41$  و زیرمقیاس‌های نشانه‌های هیجانی بود. کم‌ترین نمره در زیرمقیاس مشکلات سلوک برابر با  $1/1 \pm 52/89$  بوده است. هم‌چنین نمره تاثیر نشانه‌های اختلالات رفتاری بر عملکرد آزمودنی در زمینه‌های مختلف (شامل زندگی خانوادگی، دوستی‌ها، یادگیری در کلاس درس و فعالیت‌های تفریحی) بعد از مطالعه در بیماران برابر با  $8/4 \pm 8/17$  به دست آمد. نمره زیرمقیاس مثبت پرسش‌نامه (رفتارهای جامعه‌پسند) برابر با  $8/42 \pm 1/84$  به دست آمد. نتایج آزمون تی زوجی بر روی بیماران مورد مطالعه نشان داد که میانگین نمره کل پرسش‌نامه و زیرمقیاس‌های نشانه‌های هیجانی، مشکلات سلوک و بیش‌فعالی - کمبود توجه به شکل معنی‌داری بعد از مداخله کاهش داشته است ( $p < 0/001$ ) اما نمره زیرمقیاس مثبت رفتارهای جامعه‌پسند افزایش معنی‌داری را نشان داده است ( $p < 0/001$ ). به علاوه اختلاف آماری معنی‌داری در نمره تاثیر ( $p = 0/554$ ) و مشکلات ارتباطی با همسالان ( $p = 0/109$ ) قبل و بعد از مداخله وجود نداشت (جدول ۱).

جدول ۲ میزان تغییرات ناهنجاری در مقیاس‌های مختلف پرسش‌نامه قبل و بعد از مداخله را مقایسه می‌کند و نشان می‌دهد که بیش‌ترین تاثیر مداخله به ترتیب بر افزایش رفتارهای جامعه‌پسند برابر با ۴۵٪، کاهش مشکلات سلوک ۳۸/۳٪،

کاهش مشکلات بیش‌فعالی - کمبود توجه ۳۵٪، کاهش نشانه‌های هیجانی به میزان ۳۵٪ بود که این تغییرات قبل و بعد از مداخله در بیماران مبتلا به فیلل کتونوریا در سطح کم‌تر از  $0/001$  معنی‌دار بود. اما مشکلات ارتباطی با همسالان در بیماران مورد مطالعه برابر با ۵٪ افزایش یافته بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P = 0/146$ ). به عبارتی، بین بیماران مورد مطالعه از نظر نمره کل مقیاس، قبل از مداخله ۲۸/۳٪ به هنجار و ۶۰٪ نا به هنجار بودند اما بعد از مداخله نسبت بیماران به هنجار به ۵۵٪ افزایش و نسبت بیماران نا به هنجار به ۲۵٪ کاهش یافتند ( $P < 0/001$ ). در خرده‌مقیاس‌های ابزار نیز مشاهده شد که از نظر وضعیت مشکلات نشانه‌های هیجانی، قبل از مداخله ۵۰٪ به هنجار و ۴۳/۳٪ نا به هنجار بودند اما بعد از مداخله نسبت بیماران به هنجار به ۷۳/۳٪ افزایش و نسبت بیماران نا به هنجار به ۸/۳٪ کاهش یافتند ( $P < 0/001$ ). از نظر وضعیت مشکلات سلوک، قبل از مداخله ۳۵٪ به هنجار و ۵۰٪ نا به هنجار بودند اما بعد از مداخله نسبت بیماران به هنجار به ۷۳/۳٪ افزایش و نسبت بیماران نا به هنجار به ۲۱/۷٪ کاهش یافتند ( $P < 0/001$ ). هم‌چنین از نظر وضعیت مشکلات بیش‌فعالی - کمبود توجه، قبل از مداخله ۲۵٪ به هنجار و ۵۶/۷٪ نا به هنجار بودند اما بعد از مداخله نسبت بیماران به هنجار به ۶۱/۷٪ افزایش و نسبت بیماران نا به هنجار به ۲۱/۷٪ کاهش یافتند ( $P < 0/001$ ). تنها در بین بیماران مورد مطالعه از نظر وضعیت مشکلات ارتباطی با همسالان، اختلاف آماری معنی‌داری قبل و بعد از مداخله وجود نداشت ( $P = 0/186$ ). حال آن‌که، از نظر نقطه قوت رفتارهای جامعه‌پسند، قبل از مداخله ۳۸/۳٪ به هنجار و ۴۶/۷٪ نا به هنجار بودند اما بعد از مداخله نسبت بیماران به هنجار به ۹۰٪ افزایش و نسبت بیماران نا به هنجار به صفر کاهش یافتند ( $P < 0/001$ ).

جدول ۳ میانگین اختلاف نمره بعد و قبل از مداخله را در پرسش‌نامه و خرده‌مقیاس‌های آن نشان می‌دهد که بر اساس نتایج ارائه شده، بیش‌ترین کاهش نمره در زیرمقیاس بیش‌فعالی - کمبود توجه دیده شد و در زیرمقیاس مشکلات ارتباطی با همسالان نمره افراد افزایش داشته است که نشان‌دهنده بدتر شدن وضعیت افراد مورد مطالعه است. به هر حال مداخله سبب کاهش نمره بیماران به میزان  $0/617$  شده است. جدول ۳ هم‌بستگی بین نمره کل پرسش‌نامه و زیرمقیاس‌های آن را با سن نشان می‌دهد که بر این اساس بین سن و مشکلات ارتباطی با همسالان هم‌بستگی مثبت معنی‌داری وجود داشت ( $P = 0/001$ ) و با بالا رفتن سن نمره مشکلات ارتباطی با همسالان افزایش می‌یابد. اما هم‌بستگی سایر مقیاس‌ها با سن معنی‌دار نبود ( $P < 0/05$ ).

تاثیر مثبت و معنی‌دار بود. بین نمره مشکلات ارتباطی با همسالان با مشکلات سلوک و بیش‌فعالی - کمبود توجه نیز هم‌بستگی مثبت معنی‌داری دیده شد. اما هم‌بستگی سایر زیر مقیاس‌ها با یک‌دیگر معنی‌دار نبود ( $P > 0.05$ ). هم‌چنین آنالیز کوواریانس نشان داد که سن و جنسیت بیماران فاکتورهای معنی‌داری بر میزان فنیل کتونوری بعد از مداخله و نمره پرسش‌نامه نبودند ( $P > 0.05$ ).

هم‌چنین هم‌بستگی بین میانگین تغییرات نمره کل پرسش‌نامه قبل و بعد از مداخله و زیرمقیاس‌های مختلف آن در بیماران مورد بررسی، بر اساس آزمون هم‌بستگی پیرسون نشان داد که هم‌بستگی مثبت معنی‌داری بین نمره کل پرسش‌نامه با زیر مقیاس‌های مشکلات نشانه‌های هیجانی، مشکلات سلوک و مشکلات بیش‌فعالی - کمبود توجه وجود داشت ( $P < 0.05$ ). هم‌بستگی بین نمره نشانه‌های هیجانی با مشکلات سلوک و نمره

جدول ۱. مقایسه میانگین و انحراف معیار نمره مقیاس‌های مختلف پرسشنامه قبل و بعد از مداخله

| مقیاس                     | قبل از مداخله | بعد از مداخله | P Value |
|---------------------------|---------------|---------------|---------|
| نشانه‌های هیجانی          | ۴/۰۳ ± ۲/۷۹   | ۲/۷۲ ± ۱/۴۷   | < 0.001 |
| مشکلات سلوک               | ۴/۰۳ ± ۲/۷۹   | ۱/۵۲ ± ۱/۸۹   | < 0.001 |
| بیش‌فعالی - کمبود توجه    | ۷/۰۲ ± ۲/۴۰   | ۵/۰۲ ± ۱/۸۵   | < 0.001 |
| مشکلات ارتباطی با همسالان | ۴/۳۸ ± ۲/۱۹   | ۴/۰۳ ± ۱/۴۱   | 0.109   |
| رفتارهای جامعه‌پسند       | ۴/۸۸ ± ۳/۱۰   | ۸/۴۲ ± ۱/۸۴   | < 0.001 |
| کل                        | ۱۹/۴۷ ± ۸/۶۴  | ۱۳/۲۸ ± ۵/۶۸  | < 0.001 |
| نمره تاثیر                | ۷/۷۱ ± ۳/۸۷   | ۷/۹۷ ± ۴/۱۸   | 0.554   |

جدول ۲. مقایسه میزان تغییرات ناهنجاری در مقیاس‌های مختلف پرسشنامه قبل و بعد از مداخله

| مقیاس                     | قبل از مداخله |      | بعد از مداخله |      | P Value | درصد تغییر |
|---------------------------|---------------|------|---------------|------|---------|------------|
|                           | تعداد         | درصد | تعداد         | درصد |         |            |
| نشانه‌های هیجانی          | ۲۶            | ۴۳/۳ | ۵             | ۸/۳  | < 0.001 | ↓ ۳۵٪      |
| مشکلات سلوک               | ۳۰            | ۵۰   | ۷             | ۱۱/۷ | < 0.001 | ↓ ۳۸/۳٪    |
| بیش‌فعالی - کمبود توجه    | ۳۴            | ۵۶/۷ | ۱۳            | ۲۱/۷ | < 0.001 | ↓ ۳۵٪      |
| مشکلات ارتباطی با همسالان | ۳۷            | ۶۱/۷ | ۴۰            | ۶۶/۷ | < 0.186 | ↑ ۵٪       |
| رفتارهای جامعه‌پسند       | ۱             | ۱/۷  | ۲۸            | ۴۶/۷ | < 0.001 | ↑ ۴۵٪      |
| کل                        | ۳۶            | ۶۰   | ۱۵            | ۲۵   | < 0.001 | ↓ ۳۵٪      |

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار تغییرات نمره مقیاس‌های مختلف پرسشنامه قبل و بعد از مداخله و همبستگی آن با سن بیماران مورد مطالعه

| نمره تغییرات قبل و بعد از مداخله | میانگین | انحراف معیار | مقدار معنی‌داری (P value) | ضریب همبستگی (r) |
|----------------------------------|---------|--------------|---------------------------|------------------|
| نمره کل                          | - ۰/۶۱۷ | ۰/۷۸۳        | ۰/۱۴۲                     | ۰/۱۹۲            |
| نشانه‌های هیجانی                 | - ۰/۵۸۳ | ۰/۹۴۴        | ۰/۱۰۷                     | ۰/۲۱۰            |
| مشکلات سلوک                      | - ۲/۵۲  | ۱/۷۴         | ۰/۰۵۱                     | ۰/۲۵۳            |
| بیش‌فعالی - کمبود توجه           | - ۰/۷۱۷ | ۰/۸۰۴        | ۱/۰۶۴                     | - ۰/۲۴۱          |
| مشکلات ارتباطی با همسالان        | ۰/۱۱۷   | ۰/۷۱۴        | ۰/۰۰۱                     | ۰/۴۵۸            |
| رفتارهای جامعه‌پسند              | - ۰/۹۵  | ۰/۸۷۲        | ۰/۹۲۱                     | - ۰/۰۱۳          |
| نمره تاثیر                       | ۰/۲۵۷   | ۲/۵۵         | ۱/۷۴۴                     | ۰/۰۵۷            |

### بحث و نتیجه‌گیری

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه برابر با ۱۳/۷۵ سال به دست آمد و حداکثر سن آن‌ها برابر با ۳۴ سال بود. میانگین سنی در مطالعات دیگر کم‌تر از این مقدار گزارش شده است و اکثر مداخلات بر روی کودکان کم‌تر از ۵ سال انجام می‌شود. در مطالعه ساجدی و همکاران میانگین سنی بیماران ۳۰ ماه [۳۲] و

در مطالعه محمودی قرایی برابر با ۹/۸۴ سال به دست آمده بود [۳۳] که کم‌تر از مطالعه حاضر می‌باشد. به هر حال مطالعه حاضر اولین مطالعه‌ای است که بر روی بیماران در سنین بالا انجام شد و تاثیر مداخله با توجه به شکل‌گیری شخصیت بیماران مشکل‌تر خواهد بود.



گزارش شده است. بنابراین استفاده از رژیم غذایی با میزان فنیل آلانین محدود تا دوران نوجوانی، سبب کاهش مشکلات آن‌ها در بزرگسالی می‌گردد [۱۹].

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که عملکرد روان‌شناختی و فیزیولوژیک بیماران PKU درمان نشده نسبت به درمان زودهنگام بدتر است و ویژگی‌هایی هم‌چون اضطراب، خجالتی بودن، عصبانی، کج‌خلقی، تحریک، گریز از اجتماع و جنون جوانی در بیماران مبتلا به PKU، شایع است [۸، ۱۷، ۱۸]. در یک مطالعه مروری، بین پاسخ‌های روان‌شناختی بیماران و علائم متابولیک ارتباط معنی‌داری نشان داده شد [۳۷]. در مطالعه پرام و همکاران، بروز افسردگی در بیماران بزرگسال مبتلا به PKU که تحت درمان زودهنگام قرار داشتند برابر با ۱۷٪ به دست آمد [۲۰]. اما در مطالعه حاضر مداخله تغذیه‌ای سه ماهه بر روی بیماران فنیل کتونوریا، نتوانست تاثیر معنی‌داری بر وضعیت مشکلات ارتباطی بیماران فنیل کتونوریا با همسالان آن‌ها داشته باشد. علت عدم تاثیر مداخله بر مشکلات ارتباطی بیماران با همسالان را می‌توان به متوسط سنی بالای بیماران مورد مطالعه منتسب نمود.

رفتارهای جامعه‌پسند از ۳/۳۸٪ به هنجار قبل از مداخله به ۹۰٪ افزایش نشان داد و بر اساس نتایج مطالعه، بیش‌ترین تاثیر مداخله به ترتیب بر افزایش رفتارهای جامعه‌پسند برابر با ۴۵٪، کاهش مشکلات سلوک ۳/۳۸٪، کاهش مشکلات بیش‌فعالی - کمبود توجه ۳۵٪، کاهش نشانه‌های هیجانی به میزان ۳۵٪ بود. به نظر می‌رسد سن بیماران شاخصی موثر در اثربخشی و تمکین مداخلات مختلف تغذیه‌ای و روان‌شناختی در بیماران مبتلا به فنیل کتونوریا می‌باشد و می‌تواند در بیماران سنین کودکی تاثیر متفاوتی نسبت به بالغین داشته باشد [۳۸، ۹].

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین نمره کل پرسش‌نامه و زیرمقیاس‌های نشانه‌های هیجانی، مشکلات سلوک و بیش‌فعالی - کمبود توجه به شکل معنی‌داری بعد از مداخله کاهش داشته است اما نمره زیرمقیاس مثبت رفتارهای جامعه‌پسند افزایش معنی‌داری را نشان داده است. هم‌چنین تاثیری بر نمره تاثیر بر عملکرد اجتماعی بیماران و مشکلات ارتباطی با همسالان نداشت. پرام و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که کودکان مبتلا به PKU دارای مشکلاتی در مدرسه، کاهش انگیزه پیشرفت، کاهش شایستگی اجتماعی و اعتماد به نفس پایین می‌باشند که در صورت عدم درمان بیماری موجب انزوای اجتماعی و افسردگی و فقدان استقلال در بزرگسالی می‌گردند [۱۱]. باید توجه داشت که سطح تکامل فردی اجتماعی در کودکان درمان‌شده با رژیم‌درمانی از بدو تولد، کم‌تر از کودکان عادی می‌باشد لذا تشخیص و مداخله زودرس برای همه کودکان

میانگین غلظت فنیل آلانین در مطالعه حاضر بالاتر از ۱۱ به دست آمد اما در مطالعه علایی و همکاران برابر با ۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود [۳۴] بر اساس نتایج مطالعه حاضر میانگین فنیل آلانین بیماران مورد بررسی بعد از مداخله تغذیه‌ای بر اساس یک برنامه دقیق و منظم به شکل معنی‌داری کاهش یافته بود. هایجربتس و همکاران در مطالعه مشابهی نشان دادند که مداخله رژیم درمانی کوتاه‌مدت نشان دادند که رژیم غذایی می‌تواند تاثیر قابل توجهی بر غلظت Phe داشته باشد و کاهش غلظت Phe، سبب بهبود علائم عصبی و کاهش علائم روانی می‌گردد [۱۶]. هم‌چنین مک لئود و نی در مطالعه‌ای بیان کردند که هدف از مدیریت تغذیه‌ای بیماران فنیل کتونوری حفظ غلظت فنیل آلانین همراه با یک رژیم غذایی مغذی است [۳۵]. با توجه به کاهش غلظت فنیل آلانین بیماران مورد مطالعه می‌توان به اثربخش بودن رژیم تغذیه‌ای اشاره نمود و بر ارائه یک رژیم غذایی منظم و موثر و سرشار از ریزمغذی در بیماران تاکید می‌شود. اشراقی و همکاران در مطالعه‌ای بر روی کلیه بیماران مبتلا به فنیل کتونوری در استان مازندران نشان دادند که وضعیت تغذیه و رشد بیماران مناسب نیست، و بیماران نیاز به تأمین غذای رژیمی مناسب و سرشار از ریزمغذی‌ها به خصوص آهن هستند [۳۶].

بر اساس نتایج مطالعه حاضر قبل از مداخله ۵۰٪ به هنجار و ۳/۴۳٪ نا به هنجار بودند اما بعد از مداخله نسبت بیماران به هنجار به ۳/۷۳٪ افزایش و نسبت بیماران نا به هنجار به ۳/۸٪ کاهش یافتند. به علاوه مداخله تغذیه‌ای در طی سه ماه توانست مشکلات سلوک بیماران را بعد از مداخله کاهش دهد به نحوی که قبل از مداخله ۳۵٪ به هنجار و ۵۰٪ نا به هنجار بودند اما بعد از مداخله نسبت بیماران به هنجار به ۳/۷۳٪ افزایش و نسبت بیماران نا به هنجار به ۷/۱۱٪ کاهش یافتند. هم‌چنین بر اثر مداخله تغذیه‌ای منظم در بیماران فنیل کتونوریا مشکلات بیش‌فعالی - کمبود توجه تغییر محسوسی داشت. به نحوی که قبل از مداخله ۲۵٪ به هنجار و ۷/۵۶٪ نا به هنجار بودند اما بعد از مداخله نسبت بیماران به هنجار در زیرمقیاس بیش‌فعالی - کمبود توجه به ۷/۶۱٪ افزایش و نسبت بیماران نا به هنجار به ۷/۲۱٪ کاهش یافتند. نتایج یک مطالعه مروری نیز نشان داد که کاهش فنیل آلانین سرم با استفاده از روش‌های مختلف درمانی و تغذیه‌ای می‌تواند سبب بهبود فعالیت‌های عصبی روان‌شناختی بیماران گردد اما افزایش سطح فنیل آلانین سرم با افزایش علائم عصب - روان‌شناختی و کاهش عملکرد اجرایی بیماران در ارتباط است [۹]. کاج و همکارانش نیز در مطالعه دیگری نشان دادند که حملات ناشی از ترس و هراس و افسردگی بیش‌ترین فراوانی را در بزرگسالان مبتلا به فنیل کتونوری دارد و این مشکلات در ۴۱٪ از افراد گروه کنترل و در ۲۲٪ گروه مداخله

Lorestan province, West of Iran (2006-2016). *Int J Pediatr* 2017; 5: 4713-4721.

[4] Golipoor Z, Kashani IR, Akbari M, Mahmoudi R, Abbasi M, Nekoonam S. Incidence of Phenylketonuria in Southern Iran. *Iran J Med Sci* 2010; 35: 137-139.

[5] Habib A, Fallahzadeh MH, Kazeroni HR, Ganjkarimi AH. Incidence of phenylketonuria in Southern Iran. *Iran J Med Sci* 2015; 35: 137-139.

[6] 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).

[7] Waisbren SE, Noel K, Fahrbach 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: 63-70.

[8] Ghadbeigi Z, Sajedi F, Biglariyan A, Movallali G, Nazi S. Evaluation of personal-social developmental skills levels in children with early treated phenylketonuria. *Arch Rehabil* 2013; 14: 46-53.

[9] Bilder DA, Noel JK, Baker ER, Irish W, Chen Y, Merilainen MJ, et al. Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria. *Dev Neuropsych* 2016; 41: 245-260.

[10] 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: 209-219.

[11] Brumm V, Bilder D, Waisbren S. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010; 99: S59-S63.

[12] Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014; 16: 188-200.

[13] Antshel KM. ADHD, learning, and academic performance in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010; 99: S52-S58.

[14] Yi S, Singh RH. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 27: CD004731-CD.

[15] Christine M. Medical nutrition therapy for metabolic Disorders. Krause's food nutrition and diet therapy 13th ed Philadelphia: Saunders. 2011; 1141-1169.

[16] Huijbregts S, De Sonneville L, Licht R, Van Spronsen F, Sergeant J. Short-term dietary interventions in children and adolescents with treated phenylketonuria: effects on neuropsychological outcome of a well-controlled population. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 419-430.

[17] Hofman DL, Champ CL, Lawton CL, Henderson M, Dye L. A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 150.

[18] 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. *Neuropsychol* 2017; 31: 255.

[19] Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 333-346.

[20] Brumm V, Azen C, Moats R, Stern A, Broomand C, Nelson M, et al. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: a preliminary review. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 549-566.

[21] Gentile J, Ten Hoedt A, Bosch A. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities—a review. *Mol Genet Metab* 2010; 99: S64-S67.

[22] Marcdante K, Kliegman RM. Nelson essentials of pediatrics-E-book: First South Asia Edition: Elsevier Health Sciences; 2016.

[23] Hendriks C, Walter J. Update on phenylketonuria. *Current Paediatr* 2004; 14: 400-406.

[24] Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38: 581-586.

[25] Goodman R. Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 1337-1345.

[26] Mohammadi MR, Salmanian M, Ghanizadeh A, Alavi A, Malek A, Fathzadeh H, et al. Psychological problems of Iranian children and adolescents: parent report form of Strengths and Difficulties Questionnaire. *J Ment Health* 2014; 23: 287-291.

[27] Shahrivar Z, Tehrani-Doost M, Pakbaz B, Rezaie A, Ahmadi F. Normative data and psychometric properties of the parent and teacher versions of the strengths and difficulties questionnaire

درمان شده با رژیم درمانی، از بدو تولد و در سنین کم توصیه می شود [۸].

نتایج مطالعه همبستگی مثبت معنی داری را بین سن و مشکلات ارتباطی با همسالان نشان داد که با بالا رفتن سن نمره مشکلات ارتباطی با همسالان افزایش می یابد. بنابراین به نظر می رسد تاثیر مداخله تغذیه ای بر کودکان و سنین پایین تر بیش از سایرین باشد. وجلیج و همکارانش در مطالعه ای بر روی بیماران بالغ (با متوسط سن ۱۴ سال) که در دهه اول زندگی شان تحت کنترل یک رژیم غذایی دقیق و منظم قرار داشتند نشان داد که در سنین بالاتر از ده سال، سه سال بعد از مداخله غلظت فنیل آلانین خون بیماران افزایش داشت اما مداخله قبلی مانع کاهش مشخص در عملکرد نوروبیولوژیکی آنها شده بود [۳۹].

از جمله موانع و محدودیت های مطالعه حاضر عدم بررسی دقیق وضعیت خانواده ها (والدین) در اجرای دقیق رژیم غذایی خواهد بود که جهت رفع این مانع با پیگیری تلفنی و حضوری این مسئله مورد پرسش و بازرسی قرار می گیرد. هم چنین عدم همکاری برخی از اعضای نمونه جهت تکمیل پرسش نامه به دلیل ضیق وقت و عدم اعتماد ایشان، نداشتن صداقت در تکمیل پرسش نامه از جانب تعداد کمی از جامعه آماری و تردید در پر کردن پرسش نامه از جمله سایر مشکلات بود که با توجیه بیماران و آموزش آنها و تبیین فواید شرکت در مطالعه مجاب گردیدند. بر اساس نتایج مطالعه حاضر به نظر می رسد مداخله تغذیه ای منظم و دقیق می تواند بر اختلالات رفتاری-هیجانی در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری تاثیر مثبتی داشته باشد به نحوی که سبب کاهش مشکلات بیماران در زیرمقیاس های نشانه های هیجانی، مشکلات سلوک و بیش فعالی-کمبود و ارتقا رفتارهای جامعه پسند بیماران مبتلا به فنیل کتونوریا شود. لذا برنامه ریزی دقیق و نظارت منظم بر الگوی تغذیه و سبک زندگی بیماران می تواند سبب بهبود اختلالات رفتاری-هیجانی آنها گردد.

## تشکر و قدردانی

از معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی قم که در تصویب طرح و حمایت مالی آن نقش داشتند صمیمانه تشکر می کنیم. همچنین از تمام خانواده هایی که در این طرح به ما یاری رساندند صمیمانه سپاسگزاریم.

## منابع

[1] Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *The Lancet* 2010; 376: 1417-1427.

[2] Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev* 2008; 29: 31-41.

[3] Motamedi N, Goodarzi E, Pordanjani SR, Valizadeh R, Moradi Y, Sohrabivafa M, et al. Incidence of phenylketonuria in

- [35] MacLeod EL, Ney DM. Nutritional management of phenylketonuria. *Annales Nestlé* (English ed). 2010; 68: 58-69.
- [36] Eshraghi P AA, Bijani A, Hosseinzadeh S. Evaluation of Nutritional Status and Growth in Phenylketonuria Patients in Mazandaran Province Iran. *J Babol Univ Med Sci* 2011; 13: 58-62 (Persian).
- [37] Ghanei Gheshlagh R, Parizad N, Sayehmiri K, Zamanian-Azodi M, Rashidy-Pour A. Is there a relationship between metabolic syndrome and depression? A systematic review and meta-analysis. *Koomesh* 2015; 488-494. (Persian).
- [38] Vieira Neto E, Maia Filho HdS, Monteiro CB, Carvalho LM, Tonon T, Vanz AP, et al. Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. *Braz J Med Biol Res* 2018; 51: e6709.
- [39] Weglage J, Pietsche M, Denecke J, Sprinz A, Feldman R, Grenzebach M, et al. Regression of neuropsychological deficits in early-treated phenylketonurics during adolescence. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 693-705.
- [28] Ghanizadeh A, Izadpanah A, Abdollahi G. Scale validation of the strengths and difficulties questionnaire in Iranian children. *Iran J Psychiatr* 2007; 2: 65-71.
- [29] Goodman R, Renfrew D, Mullick M. Predicting type of psychiatric disorder from Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) scores in child mental health clinics in London and Dhaka. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9: 129-134.
- [30] Goodman A, Goodman R. Strengths and difficulties questionnaire as a dimensional measure of child mental health. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 400-403.
- [31] Croft S, Stride C, Maughan B, Rowe R. Validity of the strengths and difficulties questionnaire in preschool-aged children. *Pediatrics* 2015; 2014-2920.
- [32] Sajedi F, Nazi S, Rohani F, Biglarian A, Movallali G. Problem-solving skills in children with early treated Phenylketonuria. 2013.
- [33] Mahmoudi-Gharaei J, Mostafavi S, Alirezaei N. Quality of life and the associated psychological factors in caregivers of children with PKU. *Iran J Psychiat* 2011; 6: 66-69.
- [34] Alaei M, Asadzadeh-Totonchi G, Gachkar L, Farivar S. Family social status and dietary adherence of patients with phenylketonuria. *Iran J Pediatr* 2011; 21: 379-384.



## Effect of a controlled diet program on behavioral-emotional disorders in patients with phenylketonuria

Javad Shahpouri (M.D)<sup>1</sup>, Saeideh Karami (M.D)<sup>2</sup>, Davood Mohammdi (Ph.D)<sup>3</sup>, Mehdi Molla-Mohammadi (M.D)<sup>1</sup>, Abolfazl Mohamadbeigi (Ph.D)<sup>\*4</sup>

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

2 - Research Center, Pediatric Department, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

3- Psychiatric Department, Faculty of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

4- Research Center for Environmental Pollutants, Faculty of Health, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

\* Corresponding author. +98 25 37842228 Beigi60@gmail.com

Received:30 Jan 2019; Accepted:18 May 2019

**Introduction:** Phenylketonuria is a disorder due to deficiency of the phenylalanine hydroxylase enzyme. Delay or untreatment would cause impacts on motor-cognitive and individual-social skills. This study aimed to investigate the effect of a controlled diet program on behavioral-emotional disorders in patients with phenylketonuria.

**Materials and Methods:** In a quasi-experimental study, 60 patients with phenylketonuria referred to Hazrate Masoumeh Hospital in Qom (the seventh largest city in Iran) were studied. The data were collected using parents' strengths and difficulties questionnaire (SDQ) to assess the status of behavioral-emotional disorders in patients by one of parents. Data were collected before and after - a three-months controlled diet- intervention.

**Results:** The mean of phenylalanine in the patients was  $12.81 \pm 5.89$  mg/dl before intervention and was decreased to  $11.88 \pm 6.8$  mg/dl after intervention and this difference was statistically significant ( $p=0.018$ ). The most significant effect of intervention was on increase of prosocial behaviors equal to 45%, reduction of conduct problems 38.3%, reduction of hyperactivity-attention deficit problems by 35%, decrease of emotional symptoms by 35% ( $p<0.001$ ). The mean score of the questionnaire and its sub-scales including emotional symptoms, conduct and hyperactivity problems decreased significantly after intervention ( $p<0.001$ ), and prosocial behaviors showed a significant increase ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** A three-months regular and controlled nutritional intervention showed a positive effect on behavioral-emotional disorders in patients with phenylketonuria. The diet intervention reduces patients' problems in sub-scales of emotional symptoms, behavioral, and hyperactivity problems and promote the prosocial behaviors.

**Keywords:** Mental disorders, Phenylketonurias, Nutrition Therapy, Child.