

# میزان بروز فنیل کتونوری و تأثیر اجرای برنامه کشوری پیشگیری بر کاهش بروز آن در جمعیت تحت پوشش دانشگاه علوم

## پزشکی کرمان طی سال‌های ۹۸-۱۳۸۶

سلمان دانشی<sup>۱</sup>، دکتر فاطمه محسنی تکلو<sup>۲</sup>، مریم رضاییگی داورانی<sup>۳</sup>، بتول

حیدرآبادی<sup>۴</sup>، عصمت رضاییگی داورانی<sup>۵\*</sup>

۱. مربی گروه بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، جیرفت، ایران.
۲. پزشک عمومی، معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.
۳. دانشجوی دکتری تخصصی روان‌شناسی کودکان استثنایی، دانشکده روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه علامه طباطبایی، تهران، ایران.
۴. کارشناس بهداشت عمومی، مرکز بهداشت شهرستان کرمان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.
۵. دانشجوی دکتری تخصصی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۹/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۲/۰۷

### خلاصه

**مقدمه:** فنیل کتونوری، شایع‌ترین بیماری متابولیک ارثی در ایران است که با انجام آزمایشات تشخیص قبل از تولد قابل پیشگیری است. مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان بروز فنیل کتونوری و تأثیر اجرای برنامه پیشگیری بر کاهش بروز آن در جمعیت تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه توصیفی و از نوع تحقیق در نظام سلامت بود. در این مطالعه تمام زوجین ناقل فنیل کتونوری و بیماران تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی کرمان در سال ۱۳۹۸ بررسی شدند. داده‌های مربوط به بیماران از فرم کشوری بررسی اپیدمیولوژیک بیماری‌های ژنتیک و داده‌های مربوط به مراقبت زوجین ناقل، از فرم مراقبت ژنتیک موجود در معاونت بهداشتی به دست آمد. برای توصیف اطلاعات از جدول فراوانی و نمودار استفاده شد.

**یافته‌ها:** ۶۳ زوج ناقل و ۶۸ بیمار تحت پوشش بودند. ۳۷ زوج (۶۰/۶٪) ناقل در معرض خطر تولد فرزند بیمار بودند که همگی آنها تحت مراقبت مراکز ارائه خدمات سلامت بودند و برای ۹/۹۱٪ آنها نوع جهش ژن تعیین شده بود. برای بستگان در معرض خطر ۶۱/۹٪ از زوجین، نوع جهش ژن تعیین شده بود. جهت ۲۸ زن باردار (۸۷/۵٪) آزمایش تشخیص قبل از تولد انجام شده بود. ۷ جنین مبتلا تشخیص داده شده بود که برای همگی سقط درمانی انجام شده بود. ۳۲ زوج (۸۶/۵٪) در معرض خطر، از روش مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده می‌کردند. میزان بروز ۱۳ ساله فنیل کتونوری در کل منطقه ۱/۱۳ و میزان بروز مورد انتظار ۱/۳۶ در ۱۰ هزار تولد زنده بود.

**نتیجه‌گیری:** اجرای برنامه پیشگیری، بر کاهش بروز فنیل کتونوری تأثیر داشته است. فراوانی بالای ازدواج‌های خویشاوندی می‌تواند بر بروز بالای بیماری فنیل کتونوری تأثیر داشته باشد. شناسایی بستگان بیمار که در معرض خطر تولد فرزند بیمار هستند (ازدواج خویشاوندی)، ارجاع آنها به مرکز مشاوره ژنتیک و تعیین وضعیت آنها، می‌تواند بر کاهش بروز این بیماری مؤثر باشد.

**کلمات کلیدی:** بروز، تشخیص قبل از تولد، سقط درمانی، فنیل کتونوری

\* نویسنده مسئول مکاتبات: عصمت رضاییگی داورانی؛ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران. تلفن: ۰۳۴-۳۲۶۱۱۹۸۶؛ پست

الکترونیک: Erezabeigi313@gmail.com

## مقدمه

در حال حاضر بروز سالیانه ناهنجاری‌ها و بیماری ارثی در ایران ۵-۳٪ تولدهای زنده است؛ به طوری که سالانه ۷۰-۵۰ هزار بیمار در کشور متولد می‌شود (۱). ازدواج‌های خویشاوندی بر بروز بیماری‌های ژنتیکی به‌ویژه بیماری‌های دارای الگوی توارث اتوزومی مغلوب تأثیرگذار است (۲). فنیل کتونوری، یک اختلال متابولیکی است که به‌صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد (۳). در این اختلال، آنزیم فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز که برای تبدیل اسید آمینه فنیل‌آلانین به تیروزین لازم است، تولید نمی‌شود، در نتیجه سطح فنیل‌آلانین در خون بالا رفته و موجب اشکال در متابولیسم طبیعی بدن و آسیب مغزی می‌گردد (۴). این بیماری با اندازه‌گیری سطح فنیل‌آلانین خون قابل تشخیص است (۵). کودک مبتلا در ابتدای تولد طبیعی است و در صورتی که کودک تحت درمان قرار نگیرد، عقب‌ماندگی ذهنی به تدریج پیشرفت می‌کند (۶). درمان اساسی این بیماری، دریافت رژیم غذایی مناسب با محدودیت فنیل‌آلانین تحت نظر متخصص تغذیه می‌باشد (۷).

بر اساس مطالعات انجام شده، بروز این بیماری در کشورهای مختلف متفاوت است؛ به‌گونه‌ای که کمترین بروز این بیماری ۱ مورد در هر ۳۲۷/۷۴۰ تولد در تایلند و بیشترین بروز ۱ مورد در ۲۶۰۰ تولد در ترکیه گزارش شده است (۳، ۸).

فنیل کتونوری، شایع‌ترین بیماری متابولیک ارثی در ایران محسوب می‌شود (۲). بر اساس آخرین گزارش وزارت بهداشت، بروز این بیماری ۱ مورد در ۶۰۰۰ تولد زنده برای کل کشور محاسبه شده است (۱). چنانچه والدین هر دو حامل این ژن باشند، در هر بارداری ۲۵٪ احتمال دارد فرزندشان به فنیل کتونوری مبتلا باشد (۹). یکی از مهم‌ترین دلایل بروز بالای این بیماری در یک منطقه، فراوانی بالای ازدواج‌های فامیلی است (۱۰). میزان کلی ازدواج‌های فامیلی در ایران ۳۸/۶٪ برآورد شده است (۱۱). در مطالعه رضاییگی و همکاران (۲۰۱۶) در کرمان، ۳۴/۴٪ از زوجین مراجعه‌کننده به کلاس‌های مشاوره قبل از ازدواج، نسبت خویشاوندی داشتند که

بیانگر فراوانی بالای این نوع ازدواج در کرمان می‌باشد (۱۲). نتایج مطالعه سائتو و همکاران (۱۹۸۸) در ژاپن نشان داد، کاهش ازدواج‌های خویشاوندی بر کاهش بروز بیماری‌های ژنتیکی اتوزومال مغلوب تأثیر دارد (۱۳).

بیماری فنیل کتونوری، با ایجاد عوارض ذهنی و جسمی، علاوه بر تأثیر بر کیفیت زندگی بیماران، بار اقتصادی، اجتماعی و روانی قابل توجهی را برای خانواده بیمار و بار مالی زیادی به نظام سلامت تحمیل می‌کند (۱۶-۱۴). این بیماری به‌عنوان یکی از مشکلات نظام سلامت مطرح بوده است که متولیان نظام سلامت را بر آن داشته است راهکارهای مناسبی را در جهت کاهش بار این بیماری اجرا نمایند (۱). با توجه به بار اجتماعی و اقتصادی ناشی از تولد بیماران با ناهنجاری‌های جنینی و بیماری‌های ژنتیکی، برای پیشگیری از بروز این بیماری‌ها، قوانین و مقرراتی در کشور وضع گردید و صدور مجوز سقط جنین مبتلا تا قبل از هفته ۲۰ بارداری میسر گردید (۱۷). نظر به اینکه تشخیص فنیل کتونوری در ماه‌های اول بارداری امکان‌پذیر است، پس از تصویب قانون سقط درمانی در مجلس شورای اسلامی در سال ۱۳۸۴، برنامه پیشگیری و کنترل بیماری فنیل کتونوری با هدف کاهش بار این بیماری از سال ۱۳۸۶ اجرا گردید (۲، ۱۸، ۱۹). هدف از اجرای این برنامه، ارائه خدمات جامع بالینی در مراکز درمان فنیل کتونوری (PKU)<sup>۱</sup>، مشاوره و مراقبت ژنتیک والدین بیماران و بستگان در معرض خطر و کاهش بروز بیماری بود (۲). برنامه‌ریزی در ابعاد مختلف برای متولدین با ناهنجاری‌ها و بیماری‌های ژنتیکی، یکی از سیاست‌های سازمان بهداشت جهانی می‌باشد که فراهم آوردن امکانات و ارائه خدمات برای بیماران، تنها یک سوم از اقدامات اصلی بوده و در دو سوم موارد، پیشگیری از تولد جنین مبتلا می‌باشد (۲۰، ۲۱). در ایران، به‌منظور کاهش بروز بیماری، اطلاعات و آموزش‌های لازم به خانواده بیمار ارائه می‌گردد و راهکارهای مناسبی به‌منظور جلوگیری از تولد بیمار دیگری از والدین و بستگان بیمار پیشنهاد می‌شود (۱).

<sup>1</sup> Phenylketonuria

خدمات مشاوره‌ای در مراکز مشاوره ژنتیک تحت پوشش پرونده داشتند، بررسی نشدند.

پژوهشگران به دنبال پاسخ به این پرسش بودند که آیا اجرای برنامه کشوری پیشگیری فنیل کتونوری در نظام سلامت بر کاهش بروز این بیماری تأثیر گذاشته است یا خیر؟ پس از اخذ مجوز کمیته اخلاق معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کرمان، با مراجعه به واحد مبارزه با بیماری‌های غیرواگیر معاونت بهداشتی، داده‌های مورد نظر اخذ گردید.

داده‌ها از فرم کشوری بررسی اپیدمیولوژیک بروز فنیل کتونوری به دست آمد. از این فرم قسمت‌های مربوط به مشخصات بیمار شامل: جنسیت و تاریخ تولد و مشخصات والدین شامل: ملیت، نسبت خویشاوندی، تعداد فرزند بیمار در خانواده، سابقه انجام آزمایشات تشخیص قبل از تولد و علت بروز بیماری استخراج گردید. این فرم بر اساس اطلاعات دریافتی از خانواده بیمار، اطلاعات موجود در پرونده ژنتیک، پرونده بهداشتی خانوار و پرونده درمان بیماران در مرکز درمان فنیل کتونوری، توسط کارشناس برنامه ژنتیک مراکز بهداشت شهرستان‌ها تکمیل و توسط کارشناس برنامه ژنتیک معاونت بهداشتی تأیید شده بود. داده‌هایی که در فرم بروز ثبت نشده بود از جمله داده‌های مربوط به زوجین ناقلی که فرزند بیمار نداشتند، همچنین بررسی بستگان واجد شرایط بیمار از پرونده ژنتیک آنها در مرکز مشاوره ژنتیک تحت پوشش مرکز بهداشت شهرستان اخذ گردید. داده‌ها در یک فرم طراحی شده توسط پژوهشگر ثبت گردید. به منظور حفظ اسرار بیماران و زوجین ناقل، فرم‌های طراحی شده توسط پژوهشگر کدگذاری شد و از ذکر نام افراد خودداری گردید و فقط نویسنده اول مقاله به فرم‌ها دسترسی داشت. داده‌های مربوط به مراقبت روتین زوجین ناقل از فرم مراقبت ژنتیک برنامه کشوری ژنتیک اجتماعی موجود در معاونت بهداشتی اخذ گردید. میزان بروز از ابتدای اجرای برنامه (سال ۱۳۸۶) تا زمان مطالعه (سال ۱۳۹۸) تعیین گردید. برای محاسبه میزان بروز، تعداد متولدین زنده از وب سایت اداره ثبت احوال به دست آمد.

کتونوری در نظام سلامت تا پایان سال ۱۳۹۳، با شناسایی و مشاوره والدین بیماران و بستگان در معرض خطر آنها و انجام آزمایشات تشخیص قبل از تولد، ۱۱۰ جنین مبتلا تشخیص داده شده که با رضایت والدین نسبت به سقط قانونی ۱۰۰ (۹۰/۹٪) جنین اقدام شده است (۲). نتایج مطالعات در سایر کشورها نشان دادند اجرای برنامه‌های پیشگیری بر کاهش بروز این بیماری در جوامع مختلف تأثیر داشته است (۱۸، ۲۲). بر اساس نتایج مطالعه مروری هاشمیه و همکاران (۲۰۱۵)، اجرای برنامه پیشگیری و انجام آزمایشات تشخیص قبل از تولد بر کاهش بروز بیماری‌های ژنتیکی تأثیر داشته است (۲۳).

قطعاً آگاهی از میزان بروز و تعیین تأثیر اجرای برنامه پیشگیری بر کاهش بروز بیماری در یک منطقه، می‌تواند مدیران و تصمیم‌گیران این برنامه را در راستای ارتقاء کیفیت اجرای برنامه و بهبود مراقبت از زوجین ناقل و بستگان آنها، تا به حداقل رساندن موارد بروز بیماری مخصوصاً در مناطق با شیوع بالا یاری نماید، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین بروز فنیل کتونوری و تأثیر اجرای برنامه کشوری پیشگیری بر کاهش بروز بیماری در شهرستان‌های تابعه دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام گردید.

## روش کار

این مطالعه توصیفی و از نوع تحقیق در نظام سلامت (HSR) بود. در این مطالعه تمام زوجین ناقل فنیل کتونوری و بیماران تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی کرمان (۹ شهرستان) در سال ۱۳۹۸ بررسی شدند. همه بیماران در مرکز درمان فنیل کتونوری استان پرونده داشتند و بیماری آنها توسط متخصص اطفال آن مرکز تأیید شده بود. در این مطالعه بیمارانی که تحت پوشش سایر دانشگاه‌های همجوار بودند، ولی برای دریافت خدمات به مرکز درمان فنیل کتونوری استان مراجعه می‌نمودند؛ یا والدین آنها تحت پوشش تیم مراقبت مراکز بهداشت تحت پوشش نبودند، ولی برای استفاده از

<sup>1</sup> Health System Research

برای محاسبه میزان بروز و بروز مورد انتظار از فرمول زیر استفاده گردید:

میزان بروز: تعداد موارد مثبت بیمارستانی شناسایی شده از غربالگری نوزادان+ سایر بیماران فنیل کتونوری شناسایی شده/متولیدن همان سال \* ۱۰۰۰۰  
میزان بروز مورد انتظار: تعداد موارد مثبت بیمارستانی شناسایی شده از غربالگری نوزادان+ سایر بیماران فنیل کتونوری شناسایی شده+ تعداد جنین بیمار فنیل کتونوری سقط شده/متولیدن همان سال \* ۱۰۰۰۰ (۲).

برای توصیف اطلاعات از جدول فراوانی و نمودار استفاده شد.

### فرآیند اجرای برنامه پیشگیری

بعد از شناسایی بیمار در برنامه غربالگری نوزادان، خانواده وی به مرکز مشاوره ژنتیک معرفی شدند و برای پیشگیری از بروز بیماری در بارداری‌های بعدی تحت مشاوره و مراقبت قرار گرفتند.

پس از تشکیل پرونده و مشاوره کامل با والدین بیمار، در صورت تمایل به فرزندآوری، برای تعیین نوع جهش ژن به آزمایشگاه ژنتیک منتخب ارجاع شدند. با توجه به اینکه بعد از تولد اولین فرزند بیمار در یک خانواده، زوجین ناقل از وضعیت خود مطلع می‌شوند، به‌منظور پیشگیری از بروز بیماری، با رسم شجره‌نامه بستگان در معرض خطر بیمار نیز شناسایی شدند و تحت پوشش مشاوره ژنتیک قرار گرفتند و برای تعیین وضعیت ارجاع شدند.

زوجین ناقل شناسایی شده به مراکز ارائه خدمات بهداشتی معرفی شدند. زوجین ناقل به‌صورت ماهانه توسط مراقب سلامت یا بهورز تحت مراقبت قرار گرفتند و در صورت بارداری به مرکز مشاوره ژنتیک ارجاع شدند. طی هفته‌های ۱۱-۱۳ بارداری، با نمونه‌گیری از جفت (CVS)<sup>۱</sup>، جنین از نظر ابتلاء به بیماری بررسی شده و در صورت مبتلا بودن، پس از مشاوره کامل در صورت تمایل والدین، تمهیدات سقط جنین برای ایشان فراهم گردید (۲).

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها و رسم نمودار از نرم‌افزار اکسل استفاده شد.

### یافته‌ها

در زمان مطالعه ۶۸ بیمار ایرانی (۲۷ دختر و ۴۱ پسر) تحت پوشش بودند. بیماران از ۶۱ زوج متولد شده بودند. ۵ خانواده (۸/۲٪) بیش از یک فرزند بیمار داشتند. در ۴ خانواده (۸۰٪)، قبل از ادغام برنامه پیشگیری و کنترل در نظام سلامت فرزند، بیمار دیگری متولد شده بود. ۳۵ بیمار (۵۱/۵٪) بعد از ادغام برنامه پیشگیری و کنترل در نظام سلامت (بعد از سال ۱۳۸۶)، متولد شده بودند که ۳۴ بیمار (۹۷/۱٪) اولین فرزند بیمار در خانواده بودند و تا قبل از آن والدین بیمار از وضعیت خود اطلاعی نداشتند. از این تعداد، ۲۴ نوزاد (۷۰/۶٪) در برنامه غربالگری نوزادان که از سال ۱۳۹۱ در استان کرمان آغاز شده است، شناسایی شده بودند و به‌موقع تحت درمان قرار گرفتند. تشخیص و درمان ۴ بیمار (۵۷/۱٪) که قبل از ادغام برنامه غربالگری متولد شده بودند، اما سابقه تولد بیمار در خانواده آنها وجود داشت، در دوره نوزادی انجام شده بود.

با رسم شجره‌نامه و پیگیری بستگان بیمار، ۲ زوج ناقل شناسایی شدند و برای پیشگیری از تولد بیمار تحت مراقبت قرار گرفته بودند. با احتساب این ۲ زوج، ۶۳ زوج ناقل در مراکز مشاوره ژنتیک پرونده داشتند. برای بستگان در معرض خطر ۳۹ زوج (۶۱/۹٪)، نوع جهش ژن تعیین شده بود.

۲۶ زوج (۴۱/۲٪) به دلایل مختلف از جمله توبکتومی، طلاق، فوت یکی از زوجین، هیستریکتومی و یائسگی از برنامه مراقبت بهداشتی خارج شده بودند. ۳۷ زوج (۵۸/۷٪) در معرض خطر تولد فرزند بیمار بودند. همه زوجین، تحت مراقبت مراکز ارائه خدمات سلامت بودند و برای ۳۴ زوج در معرض خطر (۹۱/۹٪) نوع جهش ژن تعیین شده بود.

در زمان مطالعه، ۳۲ زوج (۸۶/۵٪) از روش مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده می‌کردند.

از زمان ادغام برنامه، ۳۲ مورد بارداری گزارش شده بود. ۲۸ زوج (۸۷/۵٪) برای انجام آزمایش تشخیص قبل از تولد همکاری کرده بودند. با انجام نمونه‌گیری از جفت، ۷ جنین (۲۵٪) بیمار تشخیص داده شده بود که با سقط درمانی از تولد همه آنها جلوگیری شده بود (جدول ۱).

<sup>1</sup> chorionic villus sampling

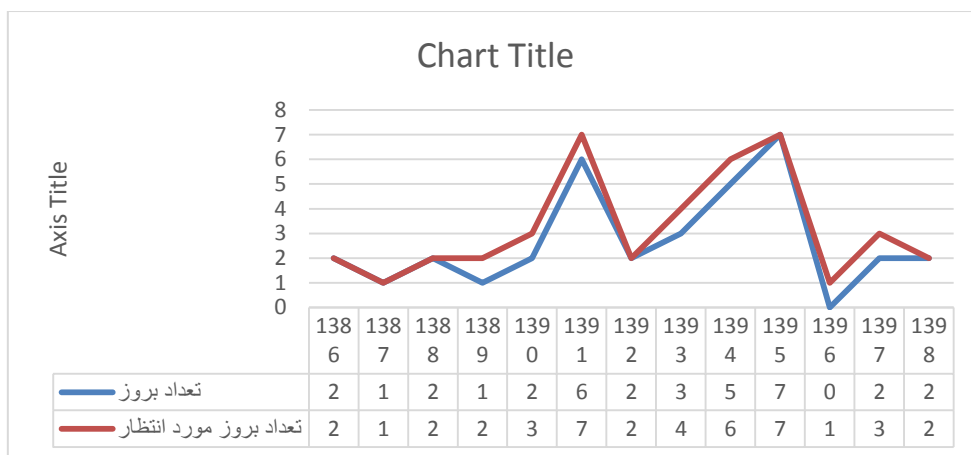
جدول ۱- نتایج مراقبت ژنتیک زوجین ناقل فنیل کتونوری در جمعیت تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی کرمان طی سال‌های ۱۳۸۶-۹۸

نتایج آزمایش تشخیص قبل از تولد		سقط به دلیل	عدم انجام آزمایش	تعداد بارداری
تعداد جنین سالم یا ناقل	تعداد جنین مبتلا	سایر علل	تشخیص قبل از تولد	گزارش شده
۲۱	۷	۳	۱	۳۲

میزان بروز ۱۳ ساله فنیل کتونوری ۱/۱۳ و میزان بروز مورد انتظار (در صورت عدم اجرای برنامه پیشگیری) ۱/۳۶ در ۱۰ هزار تولد زنده بود. مقایسه میزان بروز و بروز مورد انتظار در شکل ۱ نشان داده شده است. میزان بروز در شهرستان‌های ارزوئیه ۶/۹۲ در ۱۰ هزار تولد زنده و بافت (۲/۹۸ در ۱۰ هزار تولد زنده) نسبت به سایر شهرستان‌ها بالاتر بود. میزان بروز به تفکیک شهرستان در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲- میزان بروز و شیوع فنیل کتونوری در جمعیت ایرانی شهرستان‌های تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی کرمان طی سال‌های ۱۳۸۶-۹۸

شهرستان	جمعیت تحت پوشش	تعداد کل بیمار تحت پوشش (میزان شیوع در ۱۰۰۰ نفر)	تعداد تولد زنده	تعداد بیمار متولد شده بعد از ادغام برنامه (میزان بروز در ۱۰ هزار تولد زنده)	تعداد سقط درمانی	تعداد بیمار مورد انتظار (میزان بروز مورد انتظار در ۱۰ هزار تولد زنده)
کرمان	۷۳۸۷۲۴	۴۹ (۰/۰۶)	۲۰۳۰۷۰	۲۳ (۱/۱۳)	۷	۳۰ (۱/۴۷)
ارزوئیه	۳۸۵۱۰	۶ (۰/۱۵)	۷۲۲۴	۵ (۶/۹۲)	۰	۵ (۶/۹۲)
بافت	۸۴۱۰۳	۹ (۰/۱۰)	۱۳۴۱۷	۴ (۲/۹۸)	۰	۴ (۲/۹۸)
راور	۴۳۱۹۸	۱ (۰/۰۲)	۸۱۰۳	۱ (۱/۲۳)	۰	۱ (۱/۲۳)
بردسیر	۸۱۹۸۳	۲ (۰/۰۲)	۱۲۴۹۷	۱ (۰/۸۰)	۰	۱ (۰/۸۰)
زرنج	۱۳۸۱۳۳	۱ (۰/۰۰۷)	۳۶۱۶۵	۱ (۰/۲۷)	۰	۱ (۰/۲۷)
کوهبنان	۲۱۲۰۵	۰	۴۱۰۶	۰	۰	۰
شهربابک	۱۰۳۹۷۵	۰	۱۸۲۱۰	۰	۰	۰
رابر	۳۵۳۶۲	۰	۵۷۷۴	۰	۰	۰
جمع	۱۲۸۵۱۹۳	۶۸	۳۰۸۵۶۶	۳۵ (۱/۱۳)	۷	۴۲ (۱/۳۶)



شکل ۱- مقایسه تعداد بروز و بروز مورد انتظار فنیل کتونوری در جمعیت ایرانی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی کرمان طی سال‌های ۱۳۸۶-۹۸

اصالت ۲۴ بیمار (۳/۳۵٪) مربوط به روستای گروه بخش راین در شهرستان کرمان بود. از ۳۹ زوجی که بستگان آنان تعیین وضعیت شده بود ۲۴ زوج (۵/۶۱٪) از خویشاوندان این بیماران بودند.

۴۷ زوج ناقل (۶/۷۴٪)، ازدواج خویشاوندی داشتند که ۲۰ زوج (۵/۴۲٪) فامیل نزدیک (درجه ۳) بودند.

در زمان مطالعه، ۵ بیمار افغان (۲ پسر و ۳ دختر) نیز تحت پوشش بودند. این بیماران در ۳ خانواده متولد شده بودند. همه این بیماران بعد از ادغام برنامه پیشگیری در نظام سلامت متولد شده بودند.

### بحث

این مطالعه با هدف تعیین میزان بروز فنیل کتونوری و تأثیر اجرای برنامه پیشگیری بر کاهش بروز آن در جمعیت تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام شد. یافته‌های این مطالعه نشان داد، همه زوجین ناقل شناسایی شده در مراکز مشاوره ژنتیک پرونده داشتند و همگی تحت مشاوره ژنتیک قرار گرفته بودند و شجره‌نامه برای آنها رسم شده بود. تمام زوجین در معرض خطر تولد کودک بیمار، تحت مراقبت بودند. برای ۹۱٪ زوجین در معرض خطر ایرانی و ۲ زوج در معرض خطر افغان نوع جهش ژن تعیین شده بود. در مطالعه معتمدی و همکاران (۲۰۱۷) در استان لرستان، ۹۲٪ از والدین بیماران PKU مشاوره ژنتیک دریافت نموده بودند (۲۴). این شاخص بیانگر این است، با اجرای برنامه پیشگیری و مشاوره والدین بیماران در مراکز مشاوره ژنتیک، اکثر والدین به انجام آزمایشات تشخیص قبل از تولد و جلوگیری از تولد فرزند بیمار دیگری در خانواده تمایل نشان داده‌اند.

در زمان مطالعه، ۸۶/۵٪ از زوجین واجد شرایط، از روش مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده می‌کردند. در مطالعه ایژوسکایا و همکاران (۲۰۱۵) که در مسکو انجام شد، ۳۹/۶٪ از والدین بیماران تمایلی به داشتن فرزندان دیگری بعد از تولد فرزند مبتلا به فنیل کتونوری نداشتند (۲۲). با توجه به اینکه هنگام تشخیص بیماری کودک، والدین باید مسئولیت فوری مدیریت بیماری و جلوگیری از آسیب عصبی را بر عهده بگیرند و با توجه به

الزام انجام آزمایشات تشخیص قبل از تولد در هر بارداری، این مسأله ممکن است بر تصمیم زوجین ناقل بر استفاده از روش‌های مطمئن موقت یا دائمی پیشگیری از بارداری تأثیر داشته باشد. محدودیت ارائه وسایل پیشگیری از بارداری به‌دنبال سیاست‌های جدید جمعیتی، همراه با افزایش هزینه روش‌های مدرن ممکن است منجر به روی آوردن زوجین به روش‌های نامطمئن که احتمال شکست بیشتری دارند، شود (۲۵). لذا به‌منظور حفظ این شاخص، تداوم ارائه روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری در مراکز ارائه خدمات بهداشتی به‌منظور پیشگیری از بارداری‌های نابهنگام و برنامه‌ریزی نشده در این گروه آسیب‌پذیر ضرورت دارد.

بر اساس نتایج این مطالعه، ۹۷٪ بیماران متولد شده بعد از ادغام برنامه پیشگیری، اولین فرزند بیمار در خانواده بودند و تا قبل از تولد بیمار، والدین از ناقل بودن خود بی‌اطلاع بودند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد، در ۵ خانواده ایرانی بیش از یک بیمار متولد شده بود که ۴ مورد از آنها (۸۰٪) مربوط به قبل از ادغام برنامه پیشگیری و کنترل فنیل کتونوری در نظام سلامت بودند. بعد از سال ۱۳۸۶ که والدین بیماران شناسایی و تحت مراقبت قرار گرفتند، از یکی از خانواده‌هایی که تجربه تولد ۲ بیمار را داشتند، به‌دلیل عدم آگاهی از علت عقب‌ماندگی ذهنی در فرزندان قبلی و عدم تشکیل پرونده در مرکز مشاوره ژنتیک و مرکز درمان فنیل کتونوری، سومین بیمار نیز متولد شده بود. بعد از ادغام برنامه پیشگیری، از سایر زوجین ناقل تحت پوشش، فرزند بیمار دیگری متولد نشده بود. تجربه تلخ تولد فرزند بیمار و مشکلات فراوان ناشی از این بیماری باعث شده بود این زوجین با تیم سلامت همکاری نمایند و ارائه مراقبت‌های تنظیم خانواده و انجام آزمایشات تشخیص قبل از تولد، در پیشگیری از تولد بیمار جدید تأثیر داشته است.

در مطالعه ظفرمحتشمی و همکاران (۲۰۱۶)، در ۱۴ خانواده (۳/۱۷٪) ۲ فرزند بیمار متولد شده بود و ۱ خانواده دارای ۴ فرزند بیمار بودند (۲۶). این میزان در مطالعه مروت‌دار و همکاران (۲۰۱۵) ۱۲٪ بود که تقریباً با نتایج مطالعه حاضر مطابقت داشت (۲۷). در مطالعه

پانگ کانون و همکاران (۲۰۰۹) از ۱۵ خانواده شناسایی شده، ۱۰ خانواده هر کدام ۱ فرزند بیمار و ۵ خانواده هر کدام ۲ فرزند بیمار داشتند (۸). سابقه بیماری در سایر اعضاء خانواده در مکزیک ۱۲٪ گزارش شده بود (۲۸). نبود برنامه غربالگری نوزادان و عدم تشخیص به موقع بیماران، همچنین فقدان برنامه‌های کنترل و پیشگیری در گذشته، از دلایل تولد چند فرزند بیمار در یک خانواده بوده است.

بر اساس یافته‌های این مطالعه، با رضایت والدین، نسبت به سقط قانونی همه جنین‌های مبتلا اقدام شده بود. در مطالعه لیو و همکاران (۲۰۱۵) در چین، برای ۱۱۸ زوج ناقل آزمایش تشخیص قبل از تولد انجام شده بود و ۳۱ جنین، بیمار تشخیص داده شده بودند که بعد از دریافت مشاوره، ۳۰ مورد (۹۶/۷٪) نسبت به ختم بارداری اقدام نمودند (۱۸). بر اساس یافته‌های مطالعه ایژوسکایا و همکاران (۲۰۱۵)، ۶۵/۴٪ از والدین بیماران تمایل به ختم بارداری جنین مبتلا به فنیل کتونوری را مطرح کرده بودند (۲۲). اجرای برنامه‌های پیشگیری، مشاوره و مراقبت ژنتیک در خانواده و بستگان بیمار، اهمیت به‌سزایی در کاهش میزان بروز فنیل کتونوری در یک منطقه دارد. با توجه به اینکه نگهداری از کودکان مبتلا به فنیل کتونوری از جنبه‌های گوناگون مشکلات زیادی را برای خانواده‌ها ایجاد می‌کند، اغلب والدین با رضایت کامل نسبت به سقط جنین بیمار اقدام می‌کنند. هرچند ویژگی‌های فرهنگی، قومیتی و باورهای مذهبی ممکن است بر این تصمیم تأثیرگذار باشد.

در مطالعه حاضر، متوسط میزان بروز مورد انتظار (بدون اجرای برنامه پیشگیری) ۱/۳۶ بیمار در ۱۰ هزار تولد بود که با اجرای برنامه پیشگیری، این میزان به ۱/۱۳ در ۱۰ هزار تولد کاهش یافته بود. این نتایج بیانگر موفقیت برنامه پیشگیری فنیل کتونوری در نظام سلامت می‌باشد. نتایج مطالعه سعادت‌پور و همکاران (۲۰۱۶) در استان هرمزگان، روند کاهشی را در بروز فنیل کتونوری طی ۲ سال نشان داد (۲۹).

با وجود موفقیت این برنامه، نتایج نشان داد از سال ۱۳۹۱، بروز فنیل کتونوری در جمعیت تحت پوشش سیر صعودی داشته است. یکی از دلایل افزایش بروز،

اجرای برنامه غربالگری نوزادان از سال ۱۳۹۱ در استان کرمان و تشخیص به‌موقع بیماران می‌باشد. با ادغام برنامه غربالگری نوزادان، بیماران در هفته‌های نخست زندگی شناسایی می‌شوند و بر افزایش این شاخص تأثیر دارد. در گذشته بیماران در سنین بالاتر و بعد از بروز عوارض بیماری شناسایی می‌شدند و بیمارانی هم که به نوع خفیف بیماری مبتلا بودند، حتی در سنین بزرگسالی هم تشخیص داده نمی‌شدند. دلیل دیگر آن، اجرای برنامه پیشگیری و تمایل والدین بیماران و زوجین ناقل شناسایی شده (بستگان بیمار) به انجام آزمایشات تشخیص قبل از تولد و تشخیص بیماری طی دوره جنینی می‌باشد که بر افزایش شاخص بروز مورد انتظار تأثیر داشته است.

در مطالعه حاضر مطابق با شکل ۱، تفاوت زیادی بین بروز بیماری و بروز مورد انتظار مشاهده نمی‌شود. در برنامه پیشگیری از فنیل کتونوری، با توجه به اینکه زوجین ناقل تا قبل از تولد اولین فرزند بیمار در خانواده از ناقل بودن خود بی‌اطلاع هستند، پیشگیری کامل از بروز این بیماری امکان‌پذیر نیست. برخلاف این برنامه، در برنامه پیشگیری از بروز بتانولاسمی ماژور، بین بروز بیماری و بروز مورد انتظار تفاوت زیادی مشاهده شده است (۳۰). با توجه به اینکه زوجین ناقل تالاسمی، قبل از ازدواج شناسایی می‌شوند و از نخستین بارداری، آزمایشات تشخیص قبل از تولد انجام می‌شود، معمولاً روند بروز بیماری سیر نزولی دارد و بر اساس مطالعاتی که در کشور انجام شده است، اغلب بیماران تالاسمی که بعد از ادغام برنامه غربالگری زمان ازدواج متولد شده‌اند، حاصل ازدواج زوجینی هستند که به‌دلایل مختلف از ناقل بودن خود بی‌اطلاع هستند (۳۱، ۳۲).

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، هیچ موردی از تولد کودک مبتلا به فنیل کتونوری در شهرستان‌های شمالی استان از جمله شهر بابک، کوهبنان و رابر مشاهده نشده است. بیشترین میزان بروز (۶/۹۲ در ۱۰ هزار) مربوط به شهرستان ارزوئیه در جنوب استان بود که نسبت به متوسط کشوری (۱ در ۶۰۰۰ تولد زنده) بسیار بالاتر است. بر اساس مطالعات انجام شده، بروز این بیماری در نقاط مختلف ایران متفاوت بوده است؛ به‌گونه‌ای که در

استان مازندران ۰/۶۶ در ۱۰ هزار تولد زنده و در استان لرستان ۱/۹۱ در ۱۰ هزار تولد زنده گزارش شده است (۲۴، ۳۳).

در این مطالعه، اصالت درصد قابل توجهی از بیماران مربوط به روستاهای بخش راین به‌ویژه روستای گروه در شهرستان کرمان بود، در حالی که فراوانی بیماری در سایر بخش‌های شهرستان کرمان از جمله گلباف و شهداد صفر بود. این مسأله بیانگر فراوانی بالای بیماران و ناقلین در آن منطقه می‌باشد. در مطالعه مرادی و همکار (۲۰۱۴) در استان کرمانشاه، فراوانی بیماری و ناقلین در برخی روستاها از جمله روستای مستعلی بالاتر از سایر مناطق گزارش شده بود (۳۴). در مطالعه ظفر محتشمی و همکاران (۲۰۱۶) در استان لرستان، بیشترین تعداد بیماران فنیل کتونوری مربوط به شهرستان نورآباد بود (۲۶). احتمالاً یکی از دلایل بروز بالای این بیماری در برخی مناطق، فراوانی بالای ناقلین فنیل کتونوری می‌باشد. همچنین فراوانی بالای ازدواج‌های خویشاوندی در یک منطقه می‌تواند بر افزایش بروز بیماری‌های ژنتیکی مخصوصاً بیماری‌های دارای الگوی توارث اتوزومی مغلوب تأثیرگذار باشد (۲)، لذا لازم است مناطق پرخطر شناسایی و به‌منظور پیشگیری از بروز این بیماری، مداخلات لازم طراحی گردد.

در این مطالعه، بستگان در معرض خطر اکثر زوجین ناقل، تعیین وضعیت شده بودند که ۲ زوج ناقل شناسایی شدند و برای پیشگیری از تولد بیمار تحت مراقبت قرار گرفته بودند که هر دو زوج از اهالی بخش راین بودند. در مجموع زوجینی که اصالت آنها مربوط به مناطق پرشیوع بود، بستگان در معرض خطرشان همکاری بیشتری برای تعیین وضعیت خود داشتند. یکی از دلایل آن ممکن است آشنایی بیشتر اهالی آن منطقه با بیماری فنیل کتونوری و مشاهده رنج والدین این بیماران بوده است. احتمالاً مشاهده چند بیمار با عوارض شدید بیماری در یک خانواده و رنجی که والدین این کودکان متحمل می‌شوند، بر تصمیم بستگان بیمار برای تعیین وضعیت و پیشگیری از تولد بیمار تأثیرگذار بوده است. با توجه به اینکه امروزه در برنامه غربالگری نوزادان، بیماران شناسایی می‌شوند و از هفته‌های آغازین تولد تحت

درمان قرار می‌گیرند و کمتر دچار عوارض بیماری می‌شوند، ممکن است خانواده‌ها تمایلی به آشکار کردن بیماری فرزند خود نداشته باشند و این مسأله باعث عدم اطلاع‌رسانی به بستگان‌شان از برنامه‌های پیشگیری شود، لذا لازم است در مراکز مشاوره ژنتیک به این مهم توجه ویژه شود.

در مطالعه حاضر، ۲ زوج افغان تحت پوشش، با وجود مشاوره و آگاهی کامل بعد از تولد اولین کودک بیمار و تعیین نوع جهش در مرحله قبل از بارداری، به‌دلیل باورهای مذهبی حاضر به همکاری برای تهیه نمونه‌گیری از جفت نشدند و برای دومین بار فرزند بیمار دیگری از آنها متولد شده بود. نتایج مطالعه کیفی گارسیا و همکاران (۲۰۰۸) در هلند نشان داد ارزش‌های اخلاقی، یکی از مهم‌ترین عوامل تأثیرگذار در تصمیم والدین برای انجام غربالگری ناهنجاری‌های کروموزومی در زمان بارداری بوده است (۳۵).

در مطالعه کیفی راز و همکاران (۲۰۱۹) که به‌منظور تبیین نگرش و باورهای والدین بیماران فنیل کتونوری در ارتباط با تشخیص قبل از تولد و سقط درمانی انجام شد، ۵۳٪ از والدین بیان کردند حتی اگر جنین مبتلا باشد، تمایلی به انجام سقط ندارند و تنها ۲۶٪ از والدین موافق سقط درمانی بودند (۳۶). لازم است برای افزایش اثربخشی مشاوره و تغییر نگرش زوجین، به شرایط فرهنگی و ارزش‌های اخلاقی هر جامعه توجه گردد و علاوه بر ارائه اطلاعات و افزایش آگاهی بر روی باورهای فرد و تغییر نگرش زوجین وقت بیشتری گذاشته شود.

در این مطالعه اغلب زوجین ناقل نسبت خویشاوندی داشتند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند، فراوانی بیماری‌های ژنتیکی در ازدواج‌های خویشاوندی ۲ برابر ازدواج غیرخویشاوندی است (۳۷). نتایج مطالعه شیرزاده و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد، در ایران ۷۱٪ از والدین بیماران فنیل کتونوری خویشاوند بودند (۵). مطالعات نشان دادند ازدواج‌های فامیلی، از علل عمده بروز این بیماری در ایران می‌باشد (۶، ۱۱، ۳۸).

از محدودیت‌های این مطالعه، عدم دسترسی به تعداد متولدین غیرایرانی بود که امکان تعیین میزان بروز فنیل کتونوری در آن جمعیت امکان‌پذیر نبود. همچنین در



جستجوی انجام شده، مطالعاتی با موضوع تأثیر اجرای برنامه پیشگیری بر کاهش بروز فنیل کتونوری یافت نشد، بنابراین مقایسه نتایج مطالعات امکان‌پذیر نبود. با توجه به متفاوت بودن میزان بروز در مناطق مختلف، همچنین تفاوت‌های فرهنگی، قومیتی و مذهبی که بر استفاده از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری، انجام آزمایشات تشخیص قبل از تولد و سقط درمانی تأثیر دارند، نمی‌توان نتایج این مطالعه را به سایر نقاط تعمیم داد.

از نقاط قوت این مطالعه، این بود که برای اولین بار در کشور به تعیین تأثیر اجرای برنامه پیشگیری بر کاهش بروز فنیل کتونوری پرداخته است. در مطالعات انجام شده در کشور، اغلب برنامه غربالگری نوزادان مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفته است. با انجام این مطالعه، مناطقی که احتمال بروز فنیل کتونوری در آنها بیشتر بود، شناسایی گردید که با ارائه نتایج به متولیان نظام سلامت و تمرکز بر مناطق پرخطر می‌توان مداخلات مناسبی به منظور کاهش بروز بیماری در آن مناطق طراحی و اجرا نمود. پیشنهاد می‌شود مشابه این مطالعه در استان‌های مختلف انجام گردد تا بتوان تأثیر برنامه کشوری پیشگیری را بر کاهش بروز فنیل کتونوری در مناطق مختلف کشور مقایسه کرد.

## نتیجه‌گیری

ادغام برنامه پیشگیری در نظام سلامت، بر جلوگیری از تولد فرزند بیمار دیگری در خانواده و بستگان بیمار تأثیر داشته است. اغلب بیمارانی که بعد از ادغام برنامه پیشگیری در نظام سلامت، متولد شده بودند، اولین فرزند بیمار در خانواده بودند و تا قبل از آن والدین بیمار از وضعیت خود اطلاعی نداشتند. از سایر زوجین ناقل تحت پوشش، با توجه به ارائه مراقبت‌های تنظیم خانواده و انجام آزمایشات تشخیص قبل از تولد فرزند، بیمار دیگری متولد نشده بود.

در این مطالعه، بستگان در معرض خطر اکثر زوجین ناقل، تعیین وضعیت شده بودند. توصیه می‌شود سطح

آگاهی سایر والدین بیماران مخصوصاً بیمارانی که در برنامه غربالگری نوزادان شناسایی می‌شوند، به منظور اطلاع‌رسانی و معرفی بستگان واجد شرایط خود به مرکز مشاوره ژنتیک افزایش یابد. همچنین تمام زوج‌های خویشاوند که سابقه تولد کودک بیمار در بستگانشان وجود دارد، توسط واحدهای بهداشتی شناسایی و به مرکز مشاوره ژنتیک ارجاع گردند.

در این مطالعه بروز بیماری در مناطق مختلف تحت پوشش متفاوت بود؛ به طوری که در برخی مناطق صفر و در مناطق دیگری بالاتر از متوسط کشوری بود. توصیه می‌شود مداخلاتی به منظور کاهش بروز در مناطق پرخطر توسط متولیان نظام سلامت طراحی و اجرا گردد. اغلب زوجین ناقل تحت پوشش، نسبت خویشاوندی داشتند که بیانگر تأثیر زیاد ازدواج‌های خویشاوندی بر بروز بالای فنیل کتونوری در یک منطقه می‌باشد. با توجه به اینکه تا قبل از تولد اولین فرزند بیمار در یک خانواده زوجین ناقل از وضعیت خود اطلاعی ندارند و نظر به شیوع بالای ازدواج‌های خویشاوندی در برخی مناطق ایران، لذا توصیه می‌شود سطح آگاهی خانواده‌ها مخصوصاً در مناطق با شیوع بالای فنیل کتونوری در زمینه پیامدهای ازدواج‌های خویشاوندی افزایش یابد. در جمعیت افغان با توجه به متفاوت بودن شرایط فرهنگی، همکاری لازم زوجین برای انجام آزمایشات تشخیص قبل از تولد و سقط درمانی وجود نداشت که نیازمند انجام مداخلات مناسب با توجه به شرایط گروه‌های اقلیت می‌باشد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره IR.KMU.REC.1398.553 مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمان می‌باشد. بدین وسیله از همکاری معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی کرمان، مراکز بهداشت شهرستان‌ها و کارکنان مراکز مشاوره ژنتیک تشکر و قدردانی می‌گردد.

1. Ministry of Health and Medical Education. National Instruction, Comprehensive program for integrating services for control and prevention of hereditary-genetic diseases in the Iranian health system. 4<sup>th</sup> ed. St. Tehran: Ministry of Health and Medical Education; 2017. [Persian]
2. Samavat A, Hajizadeh F. A report on the results of the Phenylketonuria Prevention and Control Program. 1<sup>th</sup> ed. St. Tehran: Mehrtooba; 2016. [Persian]
3. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *The Clinical Biochemist Reviews* 2008; 29(1):31-41.
4. Van Wegberg AM, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases* 2017; 12(1):162.
5. Shirzadeh T, Saeidian AH, Bagherian H, Salehpour S, Setoodeh A, Alaei MR, et al. Molecular genetics of a cohort of 635 cases of phenylketonuria in a consanguineous population. *Journal of inherited metabolic disease* 2018; 41(6):1159-67.
6. Fatholahpuor A, Alimoradi S, Yousefi F, Kashefi H. Comparison of IQ scores between children with phenylketonuria and healthy children referring to Besat Hospital in Sanandaj between 2017 and 2018. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences* 202 ; 21:12.
7. MacLeod EL, Ney DM. Nutritional management of phenylketonuria. *Annales Nestlé (English ed.)* 2010; 68(2):58-69.
8. Pangkanon S, Charoensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Chaisomchit S. Detection of phenylketonuria by the newborn screening program in Thailand. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 2009; 40(3):525-9.
9. Zare-Karizi S, Hosseini-Mazinani SM, Khazaei-Koohpar Z, Seifati SM, Shahsavan-Behboodi B, Akbari MT, et al. Mutation spectrum of phenylketonuria in Iranian population. *Molecular genetics and metabolism* 2011; 102(1):29-32.
10. Koochmeshgi J, Bagheri A, Hosseini-Mazinani SM. Incidence of phenylketonuria in Iran estimated from consanguineous marriages. *Journal of inherited metabolic disease* 2002; 25(1):80-1.
11. Saadat M, Ansari-Lari M, Farhud DD. Short report consanguineous marriage in Iran. *Annals of human biology* 2004; 31(2):263-9.
12. Rezaeigi Davarani E, Khanjani N, Iranpour A, Mohseni M. Educational needs of couples attending in pre-marriage counseling classes in health center of Kerman. *Journal of Health Based Research* 2016; 2(1):69-80.
13. Saito T, Vogler GP, Rao DC. An expected decrease in the incidence of autosomal recessive disease due to decreasing consanguineous marriages. *Genetic epidemiology* 1988; 5(6):421-32.
14. Heidari A, Arab M, Damari B. Estimation of economic cost in patients with phenylketonuria in Iran. *J Manage Med Inform Sch* 2018; 3(3):7-14.
15. MacDonald A, Smith TA, de Silva S, Alam V, van Loon JM. The personal burden for caregivers of children with phenylketonuria: a cross-sectional study investigating time burden and costs in the UK. *Molecular genetics and metabolism reports* 2016; 28(9):1-5.
16. Ford S, O'Driscoll M, MacDonald A. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Molecular genetics and metabolism reports* 2018; 17:57-63.
17. Badiieian Mosavi N, Hejazi SA, Sadeghipour F, Fotovat A, Hoseini M. Examination of fetal indications in 548 cases of abortion therapy permissions issued by Forensic Medicine Center of Razavi Khorasan, Iran, in 2015. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2018; 21(5):6-13.
18. Liu N, Kong XD, Zhao DH, Wu QH, Li XL, Guo HF, et al. Prenatal diagnosis of Chinese families with phenylketonuria. *Genet Mol Res* 2015; 14(4):14615-28.
19. Forouzesh M, Mirhadi J, Mohammadi S, Javadi Vasigh H, Tavasoli M. Investigation of the abundance causes of licensing abortion therapy by forensic medicine organization and its main determinants in Hormozgan Province during April 2016 until March 2017. *Scientific Journal of Forensic Medicine* 2017; 23(3):206-14.
20. Javidi Sarafan M, Tafazoli M, Khadivzadeh T, Mazloun SR, Lotfalizadeh M. The effects of Standardized Patient-based teaching and Feedback lecture on midwives' clinical competence in counseling of fetal disorders screening. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2020; 22(12):80-90.
21. Košec V, Zec I, Tišlarić-Medenjak D, Kuna K, Šimundić AM, Lajtman-Križaić M, et al. Pregnant women's knowledge and attitudes to prenatal screening for fetal chromosomal abnormalities: Croatian multicentric survey. *Collegium antropologicum* 2013; 37(2):483-9.
22. Izhevskaya VL, Borzov EA, Ivanova LY, Zhuravleva IV, Ginter EK. Results of the survey of the PKU patients parents. 3. Attitude to the prenatal diagnosis of phenylketonuria. *Medical Genetics* 2015; 14(10):14-20.
23. Hashemieh M, Naghadeh HT, Namini MT, Neamatzadeh H, Dehshal MH. The Iran thalassemia prevention program: success or failure?. *Iranian journal of pediatric hematology and oncology* 2015; 5(3):161.
24. Motamedi N, Goodarzi E, Pordanjani SR, Valizadeh R, Moradi Y, Sohrabivafa M, Beiranvand R, Dehghani SL, Mamdohi S, Khazaei Z. Incidence of phenylketonuria in Lorestan province, West of Iran (2006-2016). *International Journal of Pediatrics-Mashhad*. 2017;5:4713-21.

25. Khalajabadi Farahani F, Khazani S. Pronatalist policies and its role in pattern of contraceptive methods among women in reproductive age in Sanandaj City, 2016. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2019; 22(6):20-38.
26. Zafar Mohtashami A, Khodadadi F, Motamedi N. Epidemiologic study of Phenylketonuria disease in Lorestan province. *Yafte* 2016; 18(3):5-11.
27. Morovatdar N, Aval SB, Yazdi SM, Norouzi F, Mina T. The epidemiological and clinical study of Phenylketonuria (PKU) patients in Khorasan, North-eastern Iran. *Iran J Neonatol* 2015; 6(1):19-22.
28. Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Monroy-Santoyo S, Guillén-López S, Belmont-Martínez L, et al. Causes of delay in referral of patients with phenylketonuria to a specialized reference centre in Mexico. *Journal of medical screening* 2011; 18(3):115-20.
29. Saadatpour Y, Dehghan F, Rasekhi S, Zolghadri N. Incidence of Neonatal Phenylketonuria in Hormozgan Province Southern Iran, 2014-2016. *Journal of Global Pharma Technology* 2016; 12(8):509-14.
30. Emami H, Aarabi M, Zakizad Abkenar R. Economic evaluation of implementing national beta thalassemia prevention program in Mazandaran University of Medical Sciences. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2019; 28(169):118-29.
31. Rezabeigi Davarani E, Mohseni Takaloo F, Vahidnia A, Daneshi S, Rezabeigi Davarani M, Khanjani N, et al. Epidemiological Investigation of a Twenty-Year Major  $\beta$ -Thalassemia Surveillance in Kerman, Iran. *Archives of Hygiene Sciences* 2020; 9(4):265-74.
32. Miri-Moghaddam E, Naderi M, Izadi S, Mashhadi MA. Causes of new cases of major thalassemia in sistan and balouchistan province in South-East of iran. *Iranian journal of public health* 2012; 41(11):67-71.
33. Abbaskhanian A, Zamanfar D, Afshar P, Asadpoor E, Rouhanizadeh H, Jafarnia A, et al. Incidence of Neonatal Hyperphenylalaninemia based on high-performance liquid chromatography confirmatory technique in Mazandaran Province, Northern Iran (2007–2015). *International journal of preventive medicine* 2017; 8:93.
34. Moradi K, Alibakhshi R. High risk of birth defects with PKU in Mast-e Ali village, Kermanshah province. *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences*. 2014 Apr 30;18(1):62-5.
35. García E, Timmermans DR, van Leeuwen E. The impact of ethical beliefs on decisions about prenatal screening tests: searching for justification. *Social Science & Medicine* 2008; 66(3):753-64.
36. Raz AE, Amano Y, Timmermans S. Coming to terms with the imperfectly normal child: attitudes of Israeli parents of screen-positive infants regarding subsequent prenatal diagnosis. *Journal of community genetics* 2019; 10(1):41-50.
37. Rabiyan M, Safdari R, Azimi C. Study of the genetic disorders of couples attending genetics clinic, Imam Khomeini hospital complex during 1995 To 2004. *Journal of Payavard Salamat* 2011; 5(3):59-69.
38. Senemar SA, Ganjekarimi H, Fathzadeh M, 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.