



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

# اختلالات اسید آمینه که با آنالیز کمی HPLC اسید آمینه در تایلند شناسایی

شده است

## یک آزمایش 8 ساله

چکیده:

اختلالات اسید آمینه، گروه اصلی خطاها متابولیسم نوزادی IEM با بروز بالینی متغیری می‌باشد. هدف این بررسی این است که اطلاعاتی از اختلالات اسید آمینه فراهم کند که در بیماران تایلندی در معرض خطر زیادی در آزمایشگاه متابولیک ما برای سرتاسر کشور اشاره دارد.

روش‌ها:

از سال 201 تا 2009 ما اسیدهای آمینه را با HPLC در 1214 نمونه مایع مغزی نخاعی آنالیز کردیم. این نمونه‌ها از بیماران که استعداد بالینی به IEM داشتند یا در غربالگری نوزادان مثبت بدست آمده. داده‌های بالینی بیماران با تشخیص اثبات شده اختلالات اسید آمینه هم آنالیز و تحلیل شد.

نتایج: پنجاه و هشت بیمار که اختلال اسید آمینه‌ای داشتند: شامل 20 مورد (5/34٪) با بیماری ادراری maple Syrup و 13 (4/22٪) با فنیل لکتوریا و هیپرفینل آلمانین و 13 (4/24٪) با چربی خون غیر ستونی و 9 مورد (5/15٪) با ناتوانی سیکل ادراری و 2 نفر (3/4٪) با هموسیئن. کلاسیک و 1 نفر (7/1٪) با نقایص آمینو ترسنفراز اورنیز شناسایی شدند. تأخیر قابل توجه در تشخیص وجود داشت که باعث نتایج ضعیفی در اکثر بیماران شد.

نتیجه‌گیری: شیوع اختلالات اسید آمینه در تایلند، متمایز از کشورهای دیگر می‌باشد. این باعث می‌شود انتخابی برای IEM رایج برای توسعه آتی برنامه‌های غربالگری نوزادان در این کشور صورت گیرد.

1- مقدمه:

اسیدهای آمینه اجزای اولیه پروتئین‌ها می‌باشند و در چند مسیر متابولیک سلولی نقش دارند. خطاهای متابولیسم اسیدهای آمینه در نوزادان باعث عقب‌افتادگی ذهنی می‌شود. چند اختلال اسید آمینه شناسایی

شده‌اند. مثل بیماری ادراری mple Syrup یا نقایص چرخه ادراری (UCD) یا Sinemic یا هموستین و چربی بالای غیر کنونی (NKH) از موارد آن می‌باشد.

ارائه بالینی بیمارانی که اختلالات اسید آمینه‌ای دارند غالباً اختصاصی نیست و تنوعی از شرایط غیر ژنتیکی را نشان می‌دهد که باعث عدم تشخیص می‌شود. با توسعه روش‌های بیوشیمی برای شناسایی اسیدهای آمینه در مایعات فیزیولوژیکی، اختلالات اسیدهای آمینه اکنون شناسایی شده و بیماران را می‌توان درمان کرد تا از مرگ و میر جلوگیری کرده یک تحلیل و آنالیز اسید آمینه با تبادل یونی یا کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (HPLC) ایجاد شد. در انیستوی ما آزمایشات متابولیکی ارائه شد که نشان می‌دهد که اسیدهای آلی ادرار یا اسید آمینه‌های پلاسما در نمونه‌های بیمار از تمام کشور فرستاده شده‌اند. قبلاً گزارش کردیم که بیماران تایلندی با اختلالات اسید آلی با کروماتوگرافی ادراری استیکرومتری توده ارزیابی می‌شوند.

## 2- مواد و روش‌ها:

### 1-2- جهش‌ها:

آزمایشگاه ما مجموع 1214 پلاسما و سیال عصبی نخاعی از نمونه‌های بیماران که مستعد IEM بودند از جولای 2011 تا دسامبر 2009 بدست آورد. یافته‌های بالینی این بیماران دارای احساس ضعف و تهوع دائم است و نقایص عصبی توصیف نشده و توسعه تأخیر..... و یافته‌ها هم IEM را نشان می‌دهد.

یافته‌های آزمایشگاهی ناهنجار شامل هیپوگلسیمی دائم/ تکرار مکرر (دوره‌ای)، سیتوپنیها، غربالگری غیرطبیعی نوزادان pku می‌باشد. این بررسی را کمیته اخلاقی بیمارستان دانشگاه Mahidol تأیید کرد.

### 2-2- آنالیز اسید آمینه:

نمونه‌های خون هپارینیزی شده از بیماران برای آنالیز اسید آمینه پلاسما جمع‌آوری شد. نمونه های CSF هم‌زمان از جمع‌آوری پلاسما در موارد مستعد NKH بدست آمد. تهیه نمونه، ریشه‌یابی و جداسازی اسیدآمینه با HPLC با روشی که Svasti توصیف کرده بود انجام شد. اسید آمینه‌های هدف شامل فسفوسرین، اسید آسپاراتیک و اسید گلوتابیک و اسید آلفا آمینو آدوتیک و هیدروکسی پرولین و فسفاتانواتامین و سرین و آسپاراژین و گلیسین و گلوتامین و تاتورین و هیستیدین و سیترولین و ترونین و آلانین و آرژینین و پرولین و آلفا آمیوبوترات و تیروزین و والین و میتونین و ایزولئوسن و لئوسین و فنیل آلانین و تریپتوفان و اورینیتین و

لیترین می‌باشد. نتایج آزمایشات متابولیکی دیگر شامل اسیدهای آلی ادرار است که با GCLMS و هموسیئین پلاسما و دریات کرده و آزمایش بیوسنتز بررسی می‌شود.

**Table 1**  
Clinical data of 33 cases with amino acid disorders.

Case no.	Sex	Regional origin	Age at presentation	Age at diagnosis	Consanguinity or inbreeding	Diagnosis	Clinical presentations	Other findings	Age at last follow-up	Outcome
1	M	Central	6 d	1 mo	-	Classical MSUD	Neonatal encephalopathy	-	13 y	Severe MR
2	M	Northeast	5 d	3 mo	+	Classical MSUD	Neonatal encephalopathy	-	3 y	Severe MR
3	M	Northeast	5 d	3 mo	+	Classical MSUD	Neonatal encephalopathy	Pancreatitis	2 y	Dead
4	F	Northeast	4 d	5 mo	+	Classical MSUD	Neonatal encephalopathy	-	8 mo	Severe MR
5	F	Central	3 d	2 mo	+	Classical MSUD	Neonatal encephalopathy	-	6 y	Severe MR
6	F	Central	4 d	2 mo	+	Classical MSUD	Neonatal encephalopathy	-	8 mo	Severe MR
7	F	Central	6 d	11 d	+	Classical MSUD	Neonatal encephalopathy	-	4 y	Dead
8	F	Northeast	2 d	3 mo	+	Classical MSUD	Neonatal encephalopathy	-	3 y	Severe MR
9	F	Northeast	3 d	2 mo	+	Classical MSUD	Neonatal encephalopathy	-	11 mo	Dead
10	M	South	8 d	21 d	+	Classical MSUD	Neonatal encephalopathy	-	2 mo	Dead
11	F	Northeast	7 d	3 mo	+	Classical MSUD	Neonatal encephalopathy	-	12 mo	Severe MR
12	M	Northeast	1 d	4 mo	+	NKH	Neonatal seizures	-	4 y	Severe MR
13	F	South	3 mo	2 y	-	NKH	Infantile seizures	Hyperammonemia	11 y	Dead
14	F	Northeast	1 d	3 d	+	NKH	Neonatal seizures	-	2 y	Dead
15	F	Central	2 d	5 d	+	NKH	Neonatal seizures	-	12 d	Dead
16	F	Northeast	2 d	3 d	+	NKH	Neonatal seizures	-	5 d	Dead
17	F	South	5 y	5 y	-	Late-onset NKH	Seizures, spastic quadriplegia	Choreoathetoid movements	6 y	Mild MR
18	M	Northeast	5 mo	2 y	+	Classical PKU	Seizures, DD	Hypopigmentation	3 y	Severe MR
19	M	Central	NBS	12 d	-	Classical PKU	Newborn screen	-	4 y	Normal DQ
20	M	South	NBS	2 mo	+	Classical PKU	Newborn screen	Poor compliance to treatment	15 m	Mild delay
21	M	Northeast	NBS	2 mo	-	HPA	Newborn screen	-	4 y	Normal DQ
22	F	Central	NBS	10 d	-	HPA	Newborn screen	-	12 m	Normal DQ
23 <sup>a</sup>	F	Central	NBS	1 mo	-	PTPS deficiency	Dystonia	Confirmed by bipterin assay	3 y	Normal DQ
24	F	Central	9 y	10 y	+	Classical HCY	Lens subluxation	Marfanoid habitus	20 y	Mild MR
25 <sup>b</sup>	F	Central	6 y	6 y	+	Classical HCY	Lens subluxation	Marfanoid habitus	17 y	Borderline MR
26	M	Northeast	7 d	28 d	-	Citrullinemia I	Neonatal encephalopathy	-	6 mo	Dead
27	M	Northeast	2 d	18 d	-	Citrullinemia I	Neonatal encephalopathy	-	6 mo	Dead
28	F	Central	10 d	3 mo	-	Citrullinemia I	Neonatal encephalopathy	-	6 y	Borderline MR
29	F	Northeast	12 d	14 d	-	Citrullinemia I	Neonatal encephalopathy	-	4 y	Normal DQ
30	F	Pakistan	6 d	2 mo	+	Citrullinemia I	Neonatal encephalopathy	-	10 y	Severe MR
31	M	North	10 d	5 mo	-	CPS1/NAGS def.	Neonatal encephalopathy	-	3 y	Dead
32	M	Northeast	5 d	22 d	-	CPS1/NAGS def.	Neonatal encephalopathy	-	10 m	Dead
33	M	Central	5 y	21 y	-	OAT def.	Gyrate atrophy of choroid and retina	-	26 y	Normal IQ

M, male; F, female; d, day(s); mo, month(s); y, year(s); NBS, newborn screening; MSUD, maple syrup urine disease; NKH, nonketotic hyperglycinemia; PKU, phenylketonuria; HPA, hyperphenylalaninemia; PTPS, 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase; HCY, homocystinuria; CPS1, carbamoylphosphate synthetase I; NAGS, N-acetyl glutamate synthetase; OAT, ornithine aminotransferase; DD, developmental delay; MR, mental retardation; DQ, developmental quotient; IQ, intelligence quotient.

<sup>a</sup> Case 23 has been reported by Vatanavicharn et al. [5].

<sup>b</sup> Case 25 is a younger sibling of case 24.

## جدول 1

### 3- نتایج:

#### 1-3- داده‌های بالینی:

با توجه به گزارش آزمایشگاهی، مجموع 58 بیمار از 54 خانواده دارای اختلالات اسید آمینه با آنالیز پلاسما یا OCSF ارزیابی شدند: تیروسینمی با توجه به تعداد زیاد موارد مثبت غلط برای هر مورد در نوزادی بوده و 20 مورد با MSVD و 13 مورد با pkv و هیپرفنیل آلینامین و 13 مورد NKH9 با UCO2 مورد شناسایی شد که 70 مورد هم سیترولونمی نوع 1 داشت و 2 مورد هم کار با مولمیفوپ داشتند. برای آنالیز داده بالینی ما فقط بیمارانی که مشابه بیمارستان است بدست آوردیم. بین 34 خانواده، 17 خانواده تاریخچه مأموریت را داشته باشیم. از بین 27 بیمار یک تاریخچه آلفا را نداشت. شروع بالینی در 28 مورد بود که بیماران وزن ملکولی کم

می‌باشد. 22 مورد شامل بیماران MSUD بود و اکثر UCP نتایج ضعیفی با توجه به مرگ یا عقب‌افتادگی ذهنی گزارش کردند. نتایج بهتر عقب‌افتادگی خفیف تا هوش طبیعی در 11 بیمار دیده شد که شامل شروع دیر NHH و PKV/HPA و هموکتینن ادرار و سیتور لینمویا و نقایص OAT بود.

### 2-3- نتایج اسیدهای آمینه:

سطوح اسید آمینه بیمارانی که اختلالات اسید آمینه‌ای داشتند جمع‌آوری شد و با مقادیر مرجع طبیعی جدول 2 مقایسه شد. ما پروفایل‌های اسید آمینه دو مورد دارای MSUD را شرح می‌دهیم چون قبل از آنکه نمونه‌ها جمع‌آوری شود در بیمارستان‌های دیگر تحت درمان قرار گرفته بودند. پروفایل‌های اسید آمینه MSUD کاهش قابل توجهی از اسید آمینه زنجیره شاخه‌ای بویژه لئوسین نشان داد و کاهش آلانین و افزایش نسبت مولار طئوسین/آلانین را نشان داد. لزوماً تمام موارد NKH هیپوگلیسمی نداشتند سه قند پلاسما در هر دامنه مرجع قرار داشت. بین موارد PKV/HPA، 5 مورد سطوح فنیل آلانین مرتبط با موارد قبلی داشتند ولی مورد سطوح فنیل آلانین مرتبط با PKV قبلی داشت و 5 مورد با موارد خفیف و 5 مورد با HPA خفیف ارتباط داشت. مورد HPA با سنتر 6-پیروولتر هیدروپروتئین (PTPS) ایجاد شده بود که در سطح  $100 \mu\text{mol/L}$  در محدوده PKV خفیف نشان می‌داد. موارد سیترولینمی نوع 1 با افزایش قابل توجه سیترولین و گلوتامین پلاسما مشخص شد و با عدم وجود آرژینوساکینات در اسیدهای آلی ادرار شناسایی شد تمامی سیتولینمی نوع 1 کاهش آرژلین را نشان دادند. آنالیز آنزیمی یا ملوکولی برای تمایز بین این دو اختلال انجام نگردیده است. برای خواهر و برادرهایی که homosystinutes داشتند هر دوی آنها افزایش قابل توجه میتونین در اسیدآمینه پلاسما و افزایش قابل توجهی در هموستیئن کل پلاسما نشان دادند.

Disease	N (%) (Total = 56)	Abnormal amino acids in plasma	Concentration (Mean $\pm$ SD $\mu\text{mol/l}$ )	Minimum-Maximum ( $\mu\text{mol/l}$ )	Reference range for age ( $\mu\text{mol/l}$ ) <sup>a</sup>
MSUD	18 (32.1%)	Leucine	2103.4 $\pm$ 597.8	1234.9-3562.4	42.1-133.2
		Isoleucine	331.1 $\pm$ 123.7	76.0-530.8	15.2-74.9
		Valine	491.8 $\pm$ 218.7	80.7-922.3	73.7-273.2
		Alanine	68.0 $\pm$ 54.0	9.42-206.4	149.9-565.0
		Leu/Ala ratio	62.9 $\pm$ 63.6	9.72-241.0	0.12-0.53 <sup>b</sup>
NKH	13 (23.2%)	Glycine	842.8 $\pm$ 530.0	221.0-2039.4	94.1-463.0 (0-6 mo) 107.9-319.1 (3-6 y)
		Glycine (CSF)	189.6 $\pm$ 129.8	20.4-469.2	<10 <sup>c</sup>
		CSF: plasma Gly ratio	0.24 $\pm$ 0.14	0.11-0.56	<0.04 <sup>c</sup>
PKU or HPA	13 (23.2%)	Phenylalanine	1032.7 $\pm$ 409.0	215.1-1524.7	25.0-74.9
		Tyrosine	59.5 $\pm$ 16.4	32.8-93.1	30.5-139.0
		Phe/Tyr ratio	18.6 $\pm$ 8.6	4.7-30.7	<3 <sup>d</sup>
		Glutamine	3727.5 $\pm$ 3526.2	396.9-9614.5	52.4-727.7
Citrullinemia type I	7 (12.5%)	Citrulline	1641.2 $\pm$ 896.5	700.1-2599.4	0-108.1
		Arginine	19.8 $\pm$ 16.2	0-47.8	24.4-106.7
		Glutamine	970.7 $\pm$ 88.0	908.5-1032.9	52.4-727.7
CPS1/NAGS def.	2 (3.6%)	Citrulline	4.9 $\pm$ 2.7	3.0-6.9	0-108.1
		Arginine	28.0 $\pm$ 8.8	21.8-34.2	24.4-106.7
		Methionine	967.7 $\pm$ 89.4	904.5-1030.9	9.8-43.9
Classical HCY	2 (3.6%)				
OAT def.	1 (1.8%)	Ornithine	603.0	603.0	19.6-70.5

## جدول 2

Amino acid disorders <sup>b</sup>	San Diego, USA (3 years)	Freiburg, Germany (17 years)	British Columbia, Canada (27 years)	Kuwait (3 years)	Singapore (13 years)	Southern India (2 years) <sup>c</sup>	Shanghai, China (5 years) <sup>c</sup>	Thailand (present study) (8 years)
PKU and HPA	15 (33.3%)	24 (20.2%)	198 (81.1%)	10 (37.0%)	6 (17.1%)	19 (34.5%)	21 (29.2%)	13 (22.4%)
MSUD	7 (15.6%)	14 (11.8%)	2 (0.8%)	1 (3.7%)	4 (11.4%)	11 (20.0%)	7 (9.7%)	20 (34.5%)
NKH	8 (17.8%)	43 (36.1%)	18 (7.4%)	7 (26.0%)	3 (8.6%)	6 (10.9%)	3 (4.2%)	13 (22.4%)
Homocystinuria	3 (6.7%)	1 (0.8%)	6 (2.5%)	5 (18.5%)	2 (5.8%)	1 (1.8%)	-	2 (3.5%)
Hyperornithinemia	1 (2.2%)	3 (2.5%)	2 (0.8%)	-	6 (17.1%)	7 (12.7%)	-	1 (1.7%)
CPS/NAGS deficiency	-	-	3 (1.2%)	-	-	-	5 (6.9%)	2 (3.5%)
OTC deficiency	5 (11.1%)	17 (14.3%)	9 (3.7%)	-	7 (20%)	-	7 (9.7%)	-
ASS deficiency	6 (13.3%)	10 (8.4%)	3 (1.2%)	4 (14.8%)	6 (17.1%)	5 (9.0%)	-	7 (12.0%)
ASL deficiency	-	5 (4.2%)	3 (1.2%)	-	1 (2.9%)	-	-	-
Arginase deficiency	-	2 (1.7%)	-	-	-	6 (10.9%)	4 (5.6%)	-
Citrin deficiency	-	-	-	-	-	-	25 (34.7%)	-

## جدول 3

### 4- بحث و بررسی:

در سال‌های اخیر با پیشرفت‌های قابل توجهی در توسعه آزمایش تشخیص IEM مثل اسیکترومتر متراکم Tandem صورت گرفته است به‌رحال آنالیز اسیدهای آمیزور مایعات فیزیولوژیکی توسط HPLC با تبادل آهن هنوز کار تشخیصی است که نیاز به بررسی دارد. در این بررسی‌ها 58 مورد دارای اختلالات اسیدآمینهای را از بررسی قبلی IEM خود در تایلند از سال 1997 تا 2001 بررسی کردیم و توانستیم 27 مورد دارای اختلال اسیدآمینهای را شناسایی کنیم که در آن MSVD متداول‌ترین آن بود. برنامه غربالگری نوزادان برای PKV در تایلند در سال 2000 اجرا شد و تعداد PKV شناخت شده و HPA از یک مورد سال قبلی به 13 مورد در سال کنونی افزایش یافت. با این وجود MSUD هنوز فراوان‌ترین اختلال اسیدآمینهای در این بررسی بود، این نشان می‌دهد که MSUD فراوان‌ترین اختلال اسیدآمینهای در تایلند می‌باشد این تضاد قابل توجهی با بررسی‌های IEM دیگر چند کشور دارد که در آن PKV و HPA متداول‌ترین اختلالات می‌باشند. MSUD در کشورهای غربی بسیار نادر است و فراوانی آن 1 در هر 185000 می‌باشد که براساس داده‌های غربالگری معمولی بدست آمده است جز برای افراد منوشیت پنسیلوانیا که شاخص تولد 1 در هر 380 با توجه به اثر قبلی آن دارند. فراوانی بالای MSUD هم در جمعیت فیلیپین گزارش شده است که در آن 40٪ از ایالت Pampanga در بخش شمالی فیلیپین بودند. تایلندی‌ها هم می‌توانستند با جهش اصلی در ژن ترنسی‌اسید alhyarolipoy (E2) شناسایی شوند. 4 مورد از 11 مورد MSUD در این بررسی از ایالت Sisaket در ناحیه شمالی تایلند بودند. یک اثر غالب یا توصیف ژنتیکی برای رواج زیاد MSUD در این جمعیت ارزیابی شد. اختلالات غالب UCD در بررسی‌ها سیترولیای نوع 1 در مقایسه با موارد کشورهای غربی بود که در آن نقص ترنسی کار با میلز

اورنیزستین. (OTC). غالب می‌باشد. بیش از نیمی از بیمارانی که اختلالات اسیدآمینه در این بررسی داشتند از ناحیه شمال تایلند بودند که تقریباً 30٪ جمعیت تایلند در این ناحیه ساکن بودند. شیوع بالای اختلالات اسیدآمینه در این ناحیه را می‌توان با مقادیر بالای زاد و لوود که مربوط به فقر است توضیح داد و نواحی روستایی جدا شده و سنت‌های محلی هم باع آن شده‌اند. اکثر بیماران در این بررسی نتایج نامطلوبی با توجه به تشخیص دیر و محدودیت‌های فرمول فضایی و درمان داشتند. فقط هیپوسیتروایسم و PKV/HPA غربالگری شدند و داده‌های این بررسی، توسعه آتی غربالگری نوزادان برای IEM در تایلند را نشان می‌داد، در بررسی ما MSUD متداول‌ترین اختلال اسیدآمینه‌ای بود. پس MSUD را باید بصورت غربالگری نوزادان با MS/MS توضیح داد. اکثر موارد MSUD علائمی در 7 روز زندگی نشان دادند قبل از آنکه نتایج غربالگری بدست آید. اما مزیت غربالگری نوزادان MSUD باعث تشخیص دیر می‌شود. این مزیت مشابهی برای نقایص سیکل ادراری و اختلالات اکسیداسیون اسید چرب و اسیدی شدن ادرار فراهم می‌کند. بررسی ما نشان می‌دهد که آنالیز اسیدآمینه بوسیله HPLL می‌تواند اختلالات اسیدآمینه را در بیماران پرخطر شناسایی کند و غربالگری نوزادان MS/MS هم می‌تواند این فرصت را فراهم کند. اما مقرون به صرفه بودن آن بویژه در کشورهای در حال توسعه که بودجه محدود دارند تحت بحث و بررسی است.



این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی