

بررسی ویژگیهای بالینی و اپیدمیولوژیکی بیماران فنیل کتونوری در استان خراسان

تاریخ دریافت: ۹۲/۸/۱۶ تاریخ پذیرش: ۹۳/۱/۲۶

خلاصه

مقدمه

کمبود انزیم فنیل الانین هیدروکسیلاز منجر به افزایش سطح فنیل الانین خون می شود. بدون درمان اغلب بیماران فنیا کتونوری دچار عقب افتادگی ذهنی می شوند. تشخیص سریع در اولین روزهای زندگی اقدام اساسی است. بروز بالای ازدواج فامیلی می تواند در رابطه با بروز بالای بیماری در جمعیت باشد.

روش کار

در این مطالعه توصیفی کلیه موارد شناسایی شده بیماران تا مهرماه ۱۳۹۲ در دانشگاه علوم پزشکی مشهد که شامل ۸۱ نفر بودند جمعیت مطالعه را تشکیل می دادند. اطلاعات مورد نیاز از پرونده های پزشکی بیماران استخراج گردید و با نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

در سال ۱۳۹۱، چهار مورد به ازای ۶۹۳۴۷ تولد زنده به وسیله غربالگری کشف شده است. نسبت فامیلی در ۸۰٪ بیماران وجود داشت. تنها ۱۰٪ بیماران با غربالگری در هفته اول شناسایی شده بودند. در ۹۰٪ باقی مانده شایعترین علت مراجعه به پزشک وجود تاخیر تکاملی بوده است. میانگین سن تشخیص در این بیماران یک سال و هفت ماه بوده است.

نتیجه گیری

غربالگری، خصوصا در نوزادان متولد شده از ازدواجهای فامیلی یک مداخله پیشگیرانه حیاتی از دیدگاه بهداشت عمومی است. با درمان به موقع و مناسب اغلب بیماران از رژیم مناسب سود می برند. افزایش آگاهی والدین و پزشکان در مورد فواید غربالگری نوزادی در روزهای ۳-۵ تولد و پی گیری صحیح یک مداخله بهداشت عمومی حیاتی است.

کلمات کلیدی: فنیل کتونوری، اپیدمیولوژی، بالینی

پی نوشت: منبع مالی این مقاله، دانشگاه علوم پزشکی مشهد است و فاقد تضادمنافع می باشد.

۱ شاپور بدیعی اول
۲ نگار مروت دار*
۳ سید محمد رضا حسینی یزدی
۴ فرزانه نوروزی
۵ طاهره مینا

۱- استادیار طب سوزنی و ماساژ، دانشکده طب

سنتی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- متخصص پزشکی اجتماعی، کمیته تحقیقات

نظام سلامت، معاونت درمان، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

۳- کارشناس پرستاری، اداره بیماریهای خاص،

معاونت درمان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد،

ایران

۴- کارشناس فناوری اطلاعات، معاونت درمان،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- کارشناس ارشد روانشناسی بالینی، اداره

بیماریهای خاص، معاونت درمان، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

* کمیته تحقیقات نظام سلامت، معاونت درمان،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تلفن همراه: ۰۹۱۲۲۰۲۷۶۰۴

email: Morovatdarn@mums.ac.ir

*Original Article***Epidemiological and clinical study of phenylketonouria (PKU) disease in Khorasan Province; Northeast Iran**

Received: November 7 2013- Accepted: April 15 2014

- 1- Shapour Badiie
- 2- Negar Morovatdar*
- 3- Seyed Mohammad Reza Hossini
- 4- Farzaneh Norouzi
- 5- Tahereh Mina

1- Assistant Professor, Accupuncture Medicine, Faculty of Traditional Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Specialist, Community Medicine, Health System Research Committee, Treatment Affairs of Vice Chancellery, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- BSc, Nursing, Special Disease Department, Treatment Affairs of Vice Chancellery, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- BSc, Information Technology, Treatment Affairs of Vice Chancellery, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- MSc, Clinical Psychiatry, Special Disease Department, Treatment Affairs of Vice Chancellery, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

* Community Medicine, Health System Research Committee, Treatment Affairs of Vice Chancellery, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Mobile: 09122027604

E.mail: MorovatdarN@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: Phenyl alanin hydroxylase enzyme deficiency induces hyperphenylalaninemia. Without Treatment most of patients suffer from mental retardation. Early diagnosis is a critical implication. High incidence of consanguineous marriage is associated with high incidence of phenylketonouria in the population.

Methods: All cases of pku who were identified in mashhad university of medical sciences until September 2013 are included in this study .There were 81 patients with pku. Data collected from these patients records.

Result: Incidences of new cases that identified by screening in 2012-2013 were 4 per 69347 live birth, 80% of pku patients had a positive history of consanguineous marriage in their parents. Only 10% of patients identified with screening in the first week of birth. In residual 90%, the most common reason for visiting doctor was retardation of development. The mean age of diagnosis in these patients was 19 months.

Conclusion: Public awareness from PKU screening, specially in infants born in consanguineous marriages is a critical preventive intervention for public health. With timely and proper treatment, most of patients gained from this regimen. Increase of attention of parents and physicians to benefits from infant screening within 3- 5 days of birth and correct follow up are critical public health interventions.

Key words: Phenylketonouria, Epidemiology, Clinical, Khorasan

Acknowledgement: This study was supported by Mashhad University of Medical Sciences.

مقدمه

فنیل کتونوری یک خطای متابولیسم است که به علت نقص در آنزیم فنیل الانین هیدروکسیلاز که فنیل الانین را به تیروزین تبدیل می کند ایجاد می شود. کمبود این آنزیم منجر به افزایش سطح فنیل الانین خون می شود (۱).

بدون درمان اغلب بیماران دچار عقب افتادگی ذهنی می شوند. به خوبی مشخص شده است که درمان مناسب نوزادان در خلال دو هفته اول زندگی پیامدهای بیماری را تغییر می دهد و منجر به رشد و نمو طبیعی در نوزاد می شود (۲-۵).

به این علت، تشخیص سریع در اولین روزهای زندگی اقدام اساسی است. غربالگری این بیماری توسط آزمایشگاههای غربالگری نوزادی یک اقدام سلامت اجتماعی است که در پنجاه سال اخیر انجام می شود (۶).

کسر هزینه - فایده غربالگری فنیل کتونوری در بسیاری از کشورها تحلیل شده است و نشان دهنده فواید این کار می باشد (۷-۱۳).

بیماری فنیل کتونوری، یک نفر به ازای هر ۱۰۰۰۰ الی ۲۰۰۰۰ تولد زنده را بسته به نقاط مختلف جهان درگیر می کند. شیوع این بیماری در کشورها و گروه های مختلف نژادی از میزان ۱ نفر در هر ۴۰۰۰ تولد در ایرلند شمالی تا ۱ نفر در هر ۷۱۰۰۰ تولد در فنلاند متغیر است. برآورد کلی شیوع آن در اروپا و امریکا ۱ نفر به ازای هر ۱۰۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ تولد است (۱۴).

بروز بالای ازدواج فامیلی در این مناطقی که شیوع بیماری بالاتر است مهمترین علت می باشد (۱۴، ۱۵).

در طول چند سال اخیر چندین مطالعه بر بیماران فنیل کتونوری در ایران انجام شده است (۱۶-۲۱).

گزارشات مبنی بر بروز نسبتا بالای بیماری در جمعیت وجود دارد، از یک نفر به ازای ۳۶۲۷ تا یک نفر به ازای ۳۷۰۰ نفر (۱۶).

در یک مطالعه دیگر از غربالگری نوزادی در استان فارس طی سالهای ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۵، بروز یک نفر به ازای هر ۴۶۹۸ گزارش شد (۱۸).

در یک مطالعه بروز بالای بیماری در بین افراد دارای عقب ماندگی ذهنی از ۲/۱٪ تا ۵٪ بود (۲۱، ۱۶).

مهم ترین علامت بالینی، بیماری عقب ماندگی ذهنی است. افراد مبتلا اساسا در مقایسه با گروه کنترل از نظر نمره ضریب هوشی، کلامی، تمرکز و کنترل موتور حرکتی متفاوت هستند (۲۲).

ضریب هوشی بیماران معمولا زیر ۵۰ است. میکروسفالی، اختلالات شناختی، ناهنجاریهای عصبی روانی و مشکلات روانی اجتماعی در این بیماران به وفور دیده می شود.

تشخیص بیماری براساس یافتن سطوح بالای فنیل الانین در سرم است (۲۳، ۲۴).

محدودیت مصرف فنیل الانین به کاهش سطح خونی آن و پیشگیری از اختلالات و آسیب های مغزی در این بیماران می شود. بهترین پیش آگهی در کنترل سطوح فنیل الانین خون قبل از اولین ماه تولد است (۲۵).

از آنجا که مطالعه ای در مورد مشخصات اپیدمیولوژیک و بالینی این بیماران تاکنون در دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام نشده است، این مطالعه برای توصیف بیماران فنیل کتونوری در استان خراسان رضوی طراحی شده است. این خصوصیات شامل سن تشخیص بیماری، فراوانی برحسب منطقه جغرافیایی، میانگین سن فعلی افراد، نسبت جنسیتی، رابطه خویشاوندی والدین و فراوانی بیماری در سایر اعضا خانواده بیمار می باشد.

روش کار

این مطالعه یک مطالعه توصیفی مشاهده ای از نوع سری موارد می باشد و شامل کلیه موارد شناسایی شده بیماران تا مهرماه ۱۳۹۲ در دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد که شامل ۸۱ نفر است.

تشخیص افراد براساس سطح سرمی فنیل الانین سرم با روش HPLC تایید شده است. همه بیماران به درمانگاه غدد بیمارستان امام رضا مراجعه می کنند و اطلاعات مورد نیاز از پرونده های بیماران استخراج گردیده است و در صورت نبود اطلاعات مورد نیاز تماس تلفنی گرفته شد و اطلاعات تکمیل شدند.

متغیرهای وارد شده در چک لیست استخراج داده ها شامل سن زمان تشخیص، سن زمان فعلی، علایم بالینی زمان تشخیص، علت مراجعه به پزشک قبل از تشخیص، سابقه خویشاوندی در والدین،

سابقه کودک بیمار در خانواده و شهر محل تولد بیمار است. داده های استخراج شده سپس وارد نرم افزار SPSS شده و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفته شدند. از آمار توصیفی جهت بیان خصوصیات دموگرافیک بیماران استفاده شد.

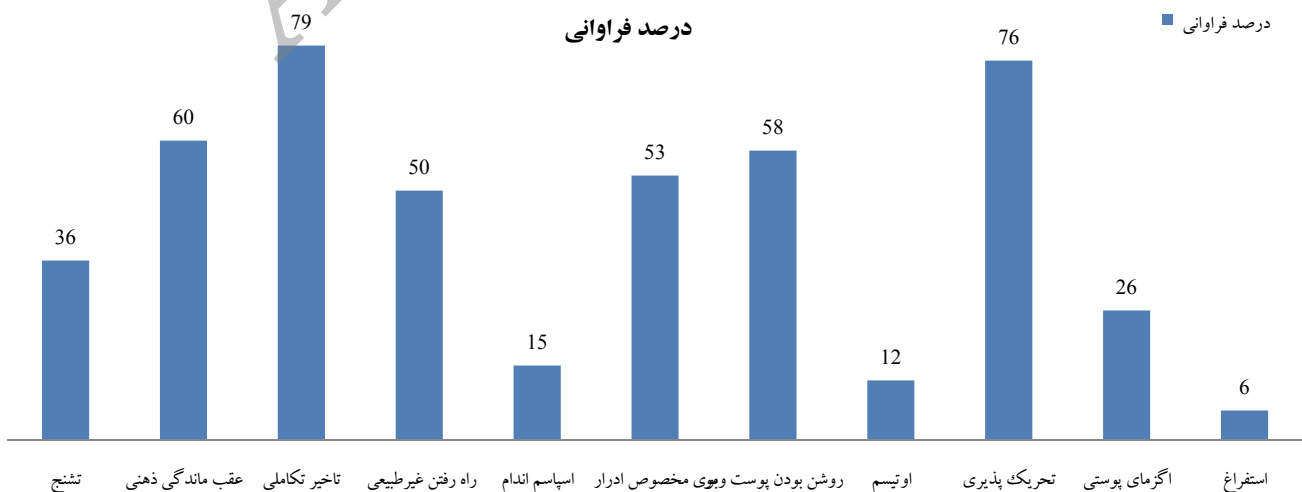
نتایج

عدد ۸۱ بیمار مبتلا به فنیل کتونوری در دانشگاه علوم پزشکی مشهد ثبت شده بود که از این تعداد یک نفر فوت کرده و پرونده های دو نفر دیگر هم اطلاعات ناقص وبدون دسترسی داشتند. از بین ۷۸ بیمار باقی مانده مبتلا به فنیل کتونوری، ۳۸ نفر (۴۸/۷٪) دختر و ۴۰ نفر (۵۱/۳٪) پسر بودند. میانگین سن فعلی بیماران 12 ± 8 سال بود. میانگین وزن هنگام تولد بیماران 3400 ± 3000 گرم، میانگین قد هنگام تولد 50 ± 6 سانتی متر و میانگین دور سر هنگام تولد 33 ± 3 / 83 سانتی متر بود. نسبت فامیلی در پدر و مادر بیماران در ۸۰٪ بیماران وجود داشت. تولد پره ترم در ۲۴٪ بیماران مثبت بود. از نظر وجود تاخیر تکاملی، ۷۸٪ بیماران از انواع مختلف تاخیر تکاملی رنج می بردند. تشنج در ۳۶٪ بیماران و عقب افتادگی ذهنی در ۶۰٪ بیماران، اختلال در راه رفتن در ۵۰٪ موارد، اسپاسم عضلانی در ۱۵٪ موارد، بوی بد در ادرار در ۵۳٪ موارد، هایپو پیگمانتاسیون پوستی در ۴۳٪ موارد، اوتیسم در ۱۴٪ موارد، بیش فعالی در ۷۶٪ موارد، سابقه

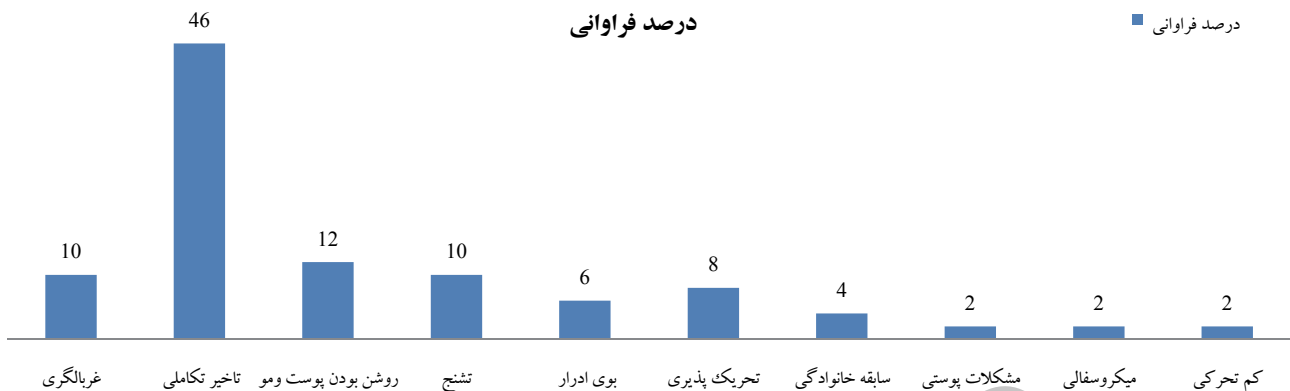
بیماری در خواهر و یا برادر بیمار در ۱۲٪ بیماران و سابقه سقط خودبخودی در مادر در ۲۱٪ موارد مثبت بود (نمودار شماره ۱). از بین ۷۸ بیمار، ۸ بیمار (۱۰٪) با غربالگری هفته اول شناسایی شده اند. میانگین سن زمان تشخیص سایر بیماران یک سال و ۷ ماه (با دامنه ۱ ماه تا ۱۴ سال) بوده است. شایعترین علت مراجعه بیماران به پزشک قبل از تشخیص وجود تاخیر تکاملی (گردن نگرستن، عدم راه رفتن، عدم نشستن، عدم صحبت کردن به موقع) بوده است سایر علل مراجعه به پزشک به ترتیب عبارت بودند از روشن بودن پوست و مو نسبت به سایر خواهر و برادران (۹ نفر)، تشنج (۸ نفر)، بوی بد ادرار (۵ نفر)، بیش فعالی (۴ نفر)، سابقه خانوادگی مثبت (۳ نفر)، مشکلات پوستی (۲ نفر)، میکروسفالی (۲ نفر)، کم تحرکی و خواب الودگی (۲ نفر)، بی قراری (۲ نفر) (نمودار شماره ۲).

در طول سال ۱۳۹۱ فقط چهار مورد توسط غربالگری شناسایی شده بودند که با توجه به تعداد ۶۹۳۴۷ تولد زنده در آن سال بروز موارد شناسایی شده توسط غربالگری چهار مورد به ازای ۶۹۳۴۷ می باشد (۱ نفر به ازای هر ۱۷۳۳۶ تولد زنده). از نظر توزیع جغرافیایی شهر محل سکونت بیماران، ۴۵ نفر ساکن مشهد، ۷ نفر ساکن نیشابور، ۶ نفر ساکن سبزوار، ۵ نفر ساکن قوچان، ۴ نفر ساکن کاشمر، ۲ نفر ساکن خواف، ۲ نفر ساکن کلات و هریک از شهرهای فاروج، سرخس، درگز، چناران، گلپهار و تربت حیدریه هر کدام یک نفر بیمار داشتند.

نمودار ۱- درصد فراوانی تظاهرات بالینی در بیماران با تشخیص فنیل کتونوری



نمودار ۲- درصد فراوانی علت مراجعه به پزشک قبل از تشخیص بیماران مبتلا به فنیل کتونوری



سایر افراد ۲ سال و ۸ ماه بود، سنی که دران اثرات مغزی بیماری ایجاد شده است و این مسئله بیان کننده نیاز برای برنامه های غربالگری است (۲۹). سن تشخیص می تواند با برنامه های غربالگری برای نوزادان کاهش یابد و در نتیجه پیشگیری و مدیریت عوارض بیماران به خصوص عوارض پیامدهای سیستم مغزی عصبی پایدار بیماری بهتر شود.

مهم ترین علت عدم تشخیص، عدم وجود برنامه غربالگری روتین در نظام سلامت بوده است. به عنوان نمونه از سال ۲۰۰۶ که در مکزیک بیماری فنیل کتونوری در برنامه غربالگری روتین نوزادی قرار گرفت، تعداد موارد شناسایی شده زود هنگام افزایش یافته است (۲۹).

ترکیب جنسیتی بیماران در این مطالعه ۳۸ نفر (۴۸/۷٪) دختر و ۴۰ نفر (۵۱/۳٪) پسر بودند که با اختلاف کمی در پسران بیشتر است که با توجه به اینکه بیماری یک بیماری اتوزوم مغلوب است قابل پیش بینی است که در پسران بیشتر باشد. در مطالعه شیراز ۷۰٪ بیماران پسر بوده اند (۲۷).

سابقه بیماری در سایر اعضا خانواده در ۱۲٪ بیماران وجود داشت که در مطالعه شیراز میزان سابقه خانوادگی بیماری ۱۰٪، در مطالعه مکزیک ۱۲٪ گزارش شد (۲۷، ۲۹).

شایعترین علامت بالینی بیماران که منجر به مراجعه به پزشک شده است در مطالعه حاضر تأخیر تکاملی (گردن نگرفتن، عدم راه رفتن، عدم نشستن، عدم صحبت کردن به موقع) بوده است از نظر وجود رابطه خویشاوندی در پدر و مادر بیماران در این

هشت خانواده از بین بیماران دارای دو فرزند بیمار بودند و یک خانواده دارای ۳ فرزند بیمار بودند.

بحث

بروز کلی بیماری در ایران براساس برنامه غربالگری نوزادان که از سال ۱۳۷۶ تا سال ۱۳۸۹ در سه دانشگاه علوم پزشکی کشور (تهران، فارس، مازندران) صورت گرفته ۱ نفر به ازای هر ۸۰۰۰ نفر جمعیت برآورد شده است و دامنه بروز برحسب مناطق مختلف کشور از ۱ نفر به ازای هر ۳۰۰۰ تا ۱ نفر به ازای هر ۶۰۰۰۰ نفر متغیر است (۲۶). باتوجه به این میزانهها، بروز موارد شناسایی شده توسط غربالگری در مطالعه حاضر بسیار کمتر است که نشان دهنده عدم شناسایی موارد بیشتر بیماری در جمعیت می باشد.

بروز بیماری در مطالعه شیراز ۱ نفر به ازای هر ۴۶۹۸ و در شهرستان اقلید ۱ نفر به ازای هر ۳۸۲ نفر که شیوع بالای این بیماری در این منطقه به علت وجود یک ژن پاتوژن موسوم به اثر فاندر است (۲۷).

میانگین سن زمان تشخیص در مطالعه حاضر ۱۹ ماه بود که مشابه با سایر مطالعات انجام شده در ایران و سایر نقاط جهان که غربالگری بیماری فنیل کتونوری جز برنامه روتین غربالگری نوزادی نیست می باشد. میانگین سن زمان تشخیص در مطالعه دکتر اشراقی ۲۰ ماه بوده است و اغلب بیماران در اولین سال تولد خود شناسایی شده اند (۲۸). میانگین سن تشخیص در افراد تشخیص داده شده با غربالگری در مطالعه مکزیک ۱۸ روزه و در

که تحت درمان قرار نگیرد، به ازای هرماه ۴ نمره از ضریب هوشی خود را از دست می دهد یعنی تا پایان سال اول ۵۰ نمره از ضریب هوشی خود را از دست می دهد. عقب ماندگی ذهنی در این بیماری شدید است و کودک مبتلا دچار پیش فعالی می شوند.

برخلاف آنچه که در کشورهای توسعه یافته رخ می دهد، جایی که بیماری فنیل کتونوری با درمان به موقع از یک بیماری علامتدار به یک ویژگی ژنتیکی تبدیل شده است، در کشورهای کمتر توسعه یافته همچنان بیماران را با فنوتیپ کامل بیماری درمان می کنند.

به طور کلی، باید همه پزشکانی که بیماران مبتلا به عقب افتادگی ذهنی و یا مشکلات رفتاری را درمان می کنند باید این بیماری را در تشخیص افتراقی های خود در نظر بگیرند.

با توجه به اینکه شروع درمان به موقع تا قبل از یک ماهگی بهترین پیش آگهی را در درمان بیماران دارد لذا توجه و آگاهی خانواده ها و پزشکان عمومی در این امر بسیار حائز اهمیت است. با درمان به موقع ۹۰٪ افراد از رژیم مناسب سود می برند. غربالگری باید برای تمام افراد خانواده فرد بیمار انجام شود.

جهت ارتقا برنامه غربالگری در کشورهایی که این امر تحت اقدام است استراتژیهای زیر مورد توجه است: آگاهی والدین و پزشکان عمومی در مورد فواید غربالگری نوزادی، پرسنل آگاه و مجرب در مورد نمونه گیری مناسب در روزهای ۳-۵ تولد، پی گیری و مستندسازی موارد با آزمایش غربالگری.

لزوم توجه به برنامه غربالگری به همراه برنامه مشاوره جهت موارد مثبت و یا افرادی که در خانواده فرد بیمار دارند بسیار ضروری است تا از بروز بیماری در سایر اعضا خانواده جلوگیری شود.

علاوه بر لزوم اجرای برنامه غربالگری در کشور باید از یک نظام کنترل کیفی نیز برای غربالگری نوزاد استفاده کرد تا عملکرد این برنامه را تضمین کند تا شاهد کاهش بروز فنوتیپ بیماری در جامعه باشیم.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از جناب آقای دکتر محمودرضا آذرپژوه، معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی مراتب تقدیر خود را اعلام می دارند.

مطالعه در ۸۰٪ موارد مثبت بود که عدد بالایی است، در مطالعه شیراز این رقم ۶۰٪، در مطالعه مازندران ۶۰٪ و در مطالعه دیگری ۸۲٪ بیماران حاصل ازدواج خویشاوندی بودند (۱۸، ۱۹، ۲۸).

در یک مطالعه میزان کلی ازدواجهای فامیلی در ایران ۳۸/۶٪ برآورد شده است که ازدواجهای با درجه اول فامیلی ۲۷/۹٪ را شامل می شوند و شایع ترین فرم ازدواج فامیلی است (۱۷). با توجه به شیوع بالای ازدواجهای فامیلی در ایران لزوم توجه بیشتر به غربالگری و مدیریت بیماری فنیل کتونوری لازم و ضروری به نظر می رسد.

۱۰٪ بیماران با غربالگری نوزادی شناسایی شده اند که در مطالعه شیراز این میزان ۸٪، در مطالعه مکزیک ۱۷٪ بوده است (۲۷-۲۹). در مطالعه مازندران قسمت اعظم بیماران بدون غربالگری شناسایی شدند و توسط علایم بالینی بیماری شناسایی شدند (۲۸).

در مطالعه اصفهان که بر بیماران دچار عقب افتادگی ذهنی شدید انجام گرفته بود دیده شد، ۲/۲٪ از این افراد دارای ژن بیماری فنیل کتونوری بوده اند این میزان در سایر کشورهای جهان بین ۱ تا ۳٪ است (۲۱).

۵۷٪ بیماران ساکن مشهد بوده اند و مابقی، ۴۳٪ ساکن سایر شهرستانها که این مسئله می تواند به علت جمعیت بیشتر شهر مشهد، شناسایی و بیمار یابی بهتر بیماران بوده است.

نتیجه گیری

با توجه به اینکه موارد شناسایی شده در سال ۱۳۹۱ نسبت به برآورد کشوری وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی در سال ۱۳۸۹ که ۱ نفر به ازای هر ۸۰۰۰ نفر بوده است کمتر از نیمی از آن است احتمال شناسایی نشدن سایر کودکان مبتلا را القا می کند.

از طرفی چون ۸۰٪ بیماران حاصل ازدواج فامیلی هستند، لذا توجه به غربالگری خصوصا در ازدواجهای فامیلی ضروری به نظر می رسد و انجام غربالگری در این گروه از جمعیت منجر به کاهش بار بیماری خواهد شد.

با توجه به اینکه کودک مبتلا در ابتدای تولد طبیعی است و عقب ماندگی ذهنی به تدریج پیشرفت می کند و طی چند ماه آشکار می شود بنابراین امکان مداخله موثر وجود دارد. کودک در صورتی

References

1. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill Inc; 2001:1667-1724.
2. Acosta PB, Michals Matalon K. Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism. In: Acosta PB, ed. Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders. 1st ed. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers; 2010:119-152.
3. Anastasio V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2008;95(1-2):17-20.
4. Blau N, van Spronsen JM, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010 Oct 23;376(9750):1417-1427.
5. Van Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine the only possible cause? *J Inher Metab Dis* 2009;32(1):46-51.
6. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338-343.
7. US Preventive Services Task Force. Screening for Phenylketonuria (PKU): US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation. *Ann Fam Med* 2008;6(2):166.
8. Carrasco C, Ruiz de Chavez S, Rodríguez-Budelli M, Velázquez A. Cost-benefit analysis of the Mexican Neonatal screening program for inborn errors of metabolism. In: Therrell BL, ed. *Advances in Neonatal Screening*. 1st ed. Amsterdam: Excerpta Medica; 1987:447-448.
9. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1997;1(7):i-iv, 1-202.
10. Geelhoed EA, Lewis B, Hounsoume D, O'leary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health* 2005;41(11):575-579.
11. Santos LL, Magalhães Mde C, Januário JN, Aguiar MJ, Carvalho MR. The time has come: a new scene for PKU treatment. *Gen Mol Res* 2006;5(1):33-44.
12. Pangkanon S, Charoensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Chaisomchit S. Detection of phenylketonuria by the newborn screening program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2009 May;40(3):525-529.
13. Cornejo V, Raimann E, Cabello JF, Valiente A, Becerra C, Opazo M, et al. Past, present and future of newborn screening in Chile. *J Inher Metab Dis* 2010 Dec;33 Suppl 3:S301-306.
14. Phenylketonuria-PKU. <http://www.nutrition.nutricia.com/conditions/Phenylketonuria-PKU>
15. Erlandsen H, Patch MG, Gamez A, Straub M, Stevens RC. Structural studies on phenylalanine hydroxylase and implications toward understanding and treating phenylketonuria. *Pediatrics* 2003 Dec;112(6 Pt 2):1557-1565.
16. Golbahar J, Honardar Z (2002). Selective Screening of Phenylketonuria, Tyrosinemia and Maple Syrup Urine Disease in Southern Iran. *Iran J Med Sci*. 27: 134-135.
17. Koochmeshgi J, Bagheri A, Hosseini-Mazinani SM. Incidence of phenylketonuria in Iran estimated from consanguineous marriages. *J Inher Metab Dis* 2002; 25(1):80-81.
18. Senemar S, Ganjekarimi H, Fathzadeh M, Tarami B, Barzgar M. Epidemiological and clinical study of phenylketonuria (PKU) disease in the national screening program of neonates, Fars Province, Southern Iran. *Iranian J Publ Health* 2009 ;38(2):58-64.
19. Habib A, Fallahzadeh MH, Kazeroni HR, Ganjekarimi AH. Incidence of Phenylketonuria in Southern Iran. *Iran J Med Sci* 2010; 35:137-139.
20. Karamifar H, Ordoei M, Karamizadeh Z, Amirhakimi GH. Incidence of Neonatal Hyperphenylalaninemia in Fars Province, South Iran. *Iran J Pediatr* 2010; 20(2):216-220.
21. Vallian S, Barahimi E, Moeini H. Phenylketonuria in Iranian population: a study in institutions for mentally retarded in Isfahan. *Mutat Res* 2003 May 15;526(1-2):45-52.
22. Madden M. Phenylketonuria: Defects in amino acid metabolism. *Mol Med (SCJMM)* 2004; 5:57-61.
23. Kim W, Erlandsen H, Surendran S, Stevens RC, Gamez A, Michols-Matalon K, et al. Trends in Enzyme Therapy for Phenylketonuria. *Mol Ther* 2004; 10(2):220-224.
24. Hoeks MP, Den Jeijer M, Janssen MC. Adult issues in Phenylketonuria. *Neth J Med* 2009; 67(1):2-7.

25. Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. . Hum Mutat 2007; 28(9):831-845.
26. Genetic Department, Center of Noncommunicable Disease, Prevention and Control of Phenylketonuria Guideline 2011;p(4-5), Iranian Ministry of Health, Treatment and Education.
27. Karamifar H, Ordoei M, Karamizadeh Z, Amirhakimi GH. Incidence of neonatal hyperphenylalaninemia in Fars Province, Southern Iran. Iran J Pediatr 2010 ;20(2):216-220.
28. Eshraghi P, Abaskhanian A, Mohammadhasani A. Characteristics of patients with phenylketonuria in Mazandaran Province, Northern, Iran. Casp J Int Med 2010 ;1(2):72-74.
29. Vela-Amieva M1, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Monroy-Santoyo S, Guillén-López S, Belmont-Martínez L, et al. Cause of delay in referral of patients with phenylketonuria to a specialized reference center in Mexico. J Med Screen 2011; 18(3):115-120.

Archive of SID