

بررسی اپیدمیولوژیک بیماری فنیل کتونوری در استان لرستان

آریتا ظفر محتشمی^۱، غلامرضا لشکرآرا^{۲*}، فاطمه خدادادی^۲، ناصر معتمدی^۳

۱- استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

۲- پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

۳- کارشناس بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

یافته / دوره هجدهم / شماره ۳ / پاییز ۹۵ / مسلسل ۶۹

چکیده

دریافت مقاله: ۹۵/۶/۱۰ پذیرش مقاله: ۹۵/۷/۳

*** مقدمه:** فنیل کتونوری یک بیماری متابولیک با الگوی وراثت اتوزوم مغلوب است که به علت کمبود یا فقدان آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز در کبد ایجاد می‌شود. بروز بیماری فنیل کتونوری به طور متوسط ۱ از ۱۰۰۰۰ نفر است. هدف از این مطالعه تعیین ویژگی‌های اپیدمیولوژیک بیماری فنیل کتونوری در استان لرستان است.

*** مواد و روش‌ها:** با انجام یک مطالعه اپیدمیولوژیک توصیفی تمامی ۸۱ بیمار فنیل کتونوری شناخته شده در استان لرستان تا اسفند ۱۳۹۳ مورد بررسی قرار گرفتند. بر اساس اهداف و متغیرهای مطالعه پرسشنامه‌ای طراحی شد که اطلاعات لازم جهت تکمیل آن از طریق مصاحبه با والدین و بررسی پرونده بیماران به دست آمد و یافته‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ و با تهیه جداول، گراف و آزمون‌های کای دو و تی تست تجزیه و تحلیل شد.

*** یافته‌ها:** نتایج نشان می‌دهد که شیوع فنیل کتونوری در استان لرستان ۴/۳ در ۱۰۰۰۰۰ نفر است. از این تعداد ۲۰ نفر (۲۴/۷٪) از طریق غربالگری و ۶۱ نفر (۷۵/۳٪) از طریق سایر روش‌ها شناسایی شدند. از این تعداد ۴۶ نفر (۵۶/۸٪) دختر و ۳۵ نفر (۴۳/۲٪) پسر بودند. تقریباً ۷۵ درصد موارد فنیل کتونوری سابقه ازدواج فامیلی در والدین داشتند. شیوع بیماری در نورآباد با سایر شهرستان‌ها اختلاف معنی‌داری دارد.

*** بحث و نتیجه‌گیری:** غربالگری نوزادان از نظر ابتلا به فنیل کتونوری ضروری است و بایستی تاکید بر انجام آن در روزهای ۳-۵ تولد باشد. در خانواده‌های دارای فرزند مبتلا بیماری، انجام آزمایش تشخیص پیش از تولد برای سایر موارد حاملگی لازم است.

*** واژه‌های کلیدی:** فنیل کتونوری، ازدواج فامیلی، غربالگری، شیوع، لرستان.

*آدرس مکاتبه: خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، ستاد دانشگاه.

پست الکترونیک: nazbani@yahoo.com

مقدمه

فنیل کتونوری یک بیماری متابولیک با الگوی وراثت اتوزوم مغلوب است که به علت کمبود یا فقدان آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز در کبد ایجاد می‌شود. در نتیجه ی این نقص آنزیمی فنیل آلانین به تیروزین تبدیل نمی‌شود و سطح فنیل آلانین در خون افزایش می‌یابد. نوزادان مبتلا به فنیل کتونوری در بدو تولد نرمال هستند اما در صورت عدم تشخیص در نتیجه ی رسوب فنیل آلانین در مغز بروز عقب ماندگی ذهنی شدید (ضریب هوشی = ۳۰) در سال اول زندگی اجتناب ناپذیر است. علاوه بر بروز عقب ماندگی ذهنی درگیری سیستم عصبی مرکزی موجب بروز تشنج و میکروسفالی پیشرونده در این بیماران می‌شود. از دیگر تظاهرات بیماری فنیل کتونوری می‌توان به بروز اگزمایی مشابه درمانیت آتوپیک به علت رسوب فنیل آلانین در پوست و بوی موش مرده در ادرار در نتیجه ی ساخت فنیل پیروات اشاره کرد. به دلیل کمبود تیروزین در نتیجه ی نقص در آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز، تولید ملانین کاهش یافته و با بروز هیپوپیگمانتاسیون، موهای بور و عنبیه آبی رنگ ایجاد می‌شود (۱،۲). در صورت تشخیص به موقع بیماری و رعایت رژیم غذایی با محدودیت فنیل آلانین می‌توان از ایجاد عقب‌ماندگی ذهنی در این بیماران جلوگیری کرد، ولیکن علی‌رغم این اقدامات کندی روانی حرکتی و اختلال یادگیری در این بیماران گزارش شده است. تشخیص این بیماری با نمونه‌گیری از خون پاشنه پای نوزادان و به کمک کاغذ گاتری صورت می‌گیرد. البته برای تشخیص قطعی بیماری یک تست غربالگری مثبت باید با اندازه‌گیری سطح خونی فنیل آلانین و تیروزین تأیید شود (۳). در صورت تشخیص فنیل کتونوری در نوزاد باید رژیم با محدودیت فنیل آلانین به محض تشخیص شروع شده و حداقل تا ده سالگی رعایت شود. درمان نوزاد مبتلا به فنیل کتونوری باید در کمتر از یک هفته پس از تولد آغاز گردد تا از افزایش سطح خونی فنیل آلانین جلوگیری شود. در نتیجه ی تشخیص سریع این بیماری در اولین روزهای زندگی اقدامی اساسی است. غربالگری این بیماری توسط

آزمونهای غربالگری نوزادی یک اقدام سلامت اجتماعی است که در پنجاه سال اخیر در تعدادی از کشورها انجام میشود (۴،۵). بعد از تشخیص این بیماری باید سطح خونی فنیل آلانین به طور مداوم به ویژه در دوران شیرخوارگی سنجیده شود تا از بروز عوارض این بیماری جلوگیری گردد (۶). کسر هزینه-فایده غربالگری فنیل کتونوری در بسیاری از کشورها تحلیل شده است و یافته‌ها حاکی از فواید غربالگری این بیماری می‌باشد (۷،۸). بروز بیماری فنیل کتونوری به طور متوسط ۱ در ۱۰۰۰۰ نوزاد است. گرچه براساس مطالعات انجام شده بروز این بیماری در کشورهای مختلف متفاوت است به گونه‌ای که کمترین بروز این بیماری ۱ در ۱۲۰۰۰۰ نوزاد است که در ژاپن گزارش شده است. در حالی که بروز این بیماری در کشورهای اروپایی چون اسکاتلند و ایرلند ۱ در ۴۵۰۰ نوزاد است. بروز این بیماری در کشورهای چین و ایالات متحده به ترتیب ۱ در ۱۸۰۰۰ و ۱ در ۱۹۰۰۰ نفر است (۹،۱۰). در مطالعات انجام شده علت شیوع بیشتر فنیل کتونوری در برخی از مناطق میزان بالاتر ازدواج فامیلی گزارش شده است (۱۱،۱۲). براساس آمار ارائه شده کشوری تعداد کل بیماران مبتلا به فنیل کتونوری در ایران حدود ۱۸۰۰ نفر گزارش شده است که از این تعداد ۸۱ بیمار ساکن استان لرستان هستند. تاکنون مطالعه جامعی بر الگوی اپیدمیولوژیک و پراکندگی بیماری فنیل کتونوری در استان لرستان که جزء استان‌های با شیوع بالای این بیماری می‌باشد انجام نشده است. البته شناخت بیماران به صورت غیرفعال در چند سال گذشته و نیز در طی غربالگری این بیماری که از اواسط سال ۱۳۹۱ در کشور آغاز شده است تا حدی انجام شده است، ولی گزارش منظم، تعریف شده و تجزیه تحلیل سیستماتیک وضعیت بیماران فوق به طور کامل انجام نشده است و لذا ضروری است پراکندگی بیماری در استان و سایر ویژگی‌های اپیدمیولوژیک آن تعیین و گزارش گردد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه اپیدمیولوژیک توصیفی است. تمامی بیماران فنیل کتونوری شناخته شده در استان لرستان

از ۸۱ نفر بیمار فنیل کتونوری شناخته شده در استان لرستان بیشترین تعداد بیماران در شهرستان نورآباد با ۲۲ نفر بیمار گزارش شده است. در سایر شهرستان ها مجموعاً ۵۹ بیمار شناسایی شده است که با توجه به جمعیت ساکن در نورآباد، اختلاف تعداد در این شهرستان با مجموع بقیه شهرستان ها از نظر آماری معنی دار است. ($P=0/0001$) توزیع بیماران بر اساس شهر محل تولد در فاصله سالهای ۱۳۹۳-۱۳۸۹ که غربالگری بیماری فنیل کتونوری در استان لرستان آغاز شد، در نورآباد (۷ نفر)، کوهدشت (۶ نفر)، خرم آباد (۴ نفر) و دوره چگنی (۱ نفر) بیمار مبتلا به بیماری فنیل کتونوری (چه از طریق غربالگری و چه از طریق سایر روش ها) شناسایی شدند. در سایر شهرستان های استان در طی این سال ها هیچ مورد جدیدی از این بیماری شناسایی نشد. بروز بیماری در لرستان حدود ۱ در ۶۵۰۰ تولد است.

از بین ۸۱ بیمار فنیل کتونوری شناخته شده در استان لرستان ۶۱ نفر (۷۵/۳٪) حاصل ازدواج خویشاوندی و ۲۰ نفر (۲۴/۷٪) حاصل ازدواج غیر خویشاوندی بودند (جدول ۲).

جدول ۲. نوع ازدواج والدین بیماران PKU

نوع ازدواج والدین*	فراوانی	فراوانی نسبی
خویشاوندی نوع ۱	۳۹	۴۸/۱
خویشاوندی نوع ۲	۲	۲/۵
خویشاوندی نوع ۳	۲۰	۲۴/۷
غیر خویشاوندی	۲۰	۲۴/۷
کل	۸۱	۱۰۰

*خویشاوندی نوع ۱: ازدواج پسر خاله با دختر خاله، دختر دایی با پسر عمه، پسر عمو با دختر عمو، پسر دایی با دختر عمه
 خویشاوندی نوع ۲: ازدواج فرزندان موارد فوق با هم
 خویشاوندی نوع ۳: ازدواج نوه های موارد فوق با هم
 بیماران از نظر سن در زمان تشخیص در ۴ گروه زیر قرار گرفتند.

گروه سنی ۱ (از بدو تولد تا سه ماهگی)، گروه سنی ۲ (چهار تا شش ماهگی)، گروه سنی ۳ (شش ماهگی تا یک سالگی) و گروه سنی ۴ (بعد از یک سالگی).

تا اسفند ماه سال ۱۳۹۳ مورد مطالعه قرار گرفتند. براساس اهداف و متغیرهای مطالعه پرسشنامه‌ای طراحی شد که اطلاعات لازم جهت تکمیل آن از طریق مصاحبه با والدین و بررسی پرونده بیماران به دست آمد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آمار توصیفی و استنباطی به صورت جداول و نمودار و شامل نسبت‌ها و میانگین‌ها ارائه گردیده است. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. داده‌های استخراج شده وارد نرم افزار SPSS16 شد و با ارائه جداول و نمودارها و انجام آزمون‌های کای اسکور و تی تست مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

در بررسی انجام شده، تا اسفند ماه سال ۱۳۹۳ تعداد ۸۱ بیمار فنیل کتونوری در استان لرستان شناسایی شده است. از این تعداد ۲۰ نفر (۲۴/۷٪) (از طریق غربالگری و ۶۱ نفر (۷۵/۳٪) از طریق سایر روش ها شناسایی شدند. از این تعداد ۴۶ نفر دختر (۵۶/۸٪) و ۳۵ نفر پسر (۴۳/۲٪) بودند. توزیع بیماران استان لرستان بر اساس شهرستان محل تولد و به تفکیک جنس در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱. شیوع PKU به تفکیک جنسیت در شهرستان های استان لرستان

شهرستان	مؤنث			مذکر			کل	
	تعداد	شیوع نسبی	فراوانی	تعداد	شیوع نسبی	فراوانی	تعداد	شیوع نسبی
نورآباد	۱۴	۱۸/۵	۸	۱۰/۱	۲۲	۱۴/۳		
چگنی	۲	۸/۵	۱	۴/۲۷	۳	۶/۶		
کوهدشت	۸	۸/۶	۴	۴/۲۹	۱۲	۶/۵		
پلدختر	۳	۷/۵۷	۲	۵	۵	۶/۳		
الیگودرز	۳	۴/۱۲	۴	۵/۳۲	۷	۴/۷		
دورود	۵	۵/۸۹	۳	۳/۴۱	۸	۴/۶		
ازنا	۱	۲/۶۶	۲	۵/۳۱	۳	۴		
خرم آباد	۷	۲/۷۲	۸	۳/۰۹	۱۵	۲/۹		
الشر	۱	۲/۵۸	۱	۲/۵۶	۲	۲/۶		
بروجرد	۲	۱/۱۴	۲	۱/۱۴	۴	۱/۱		
جمع کل	۴۶	۴/۹۹	۳۵	۳/۷۵	۸۱	۴/۳۷		

* شیوع در ۱۰۰۰۰۰ نفر. جمعیت سال ۹۳ به عنوان مخرج کسر در نظر گرفته شده است.

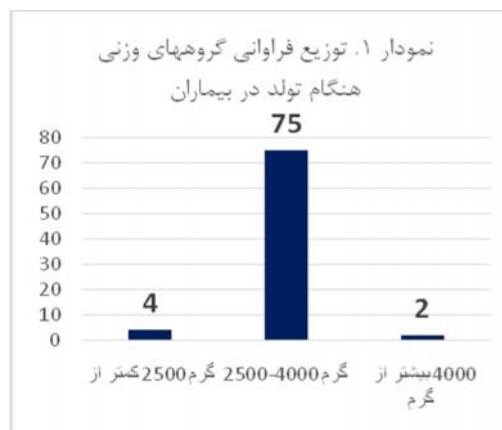
فراوانی بیماران در گروه های سنی در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳. گروه سنی در زمان تشخیص

گروه سنی در زمان تشخیص	فراوانی	فراوانی نسبی
۱	۳۱	۳۸/۲
۲	۶	۷/۴
۳	۱۴	۱۷/۳
۴	۳۰	۳۷
کل	۸۱	۱۰۰

تمامی بیماران شناسایی شده به طریق غربالگری در هنگام تشخیص در گروه سنی ۱ (میانگین سن زمان تشخیص ۲۰ روز) قرار داشتند. بین سن در زمان تشخیص و روش تشخیص (غربالگری یا غیر غربالگری) رابطه معنیداری وجود دارد ($P=0/0001$). بطوریکه در روش تشخیصی غربالگری، سن زمان تشخیص بسیار کمتر از روش غیر غربالگری است.

در این مطالعه، وزن بیماران فنیل کتونوری هنگام تولد عموماً در محدوده طبیعی قرار دارد (نمودار ۱).



۶۶ خانواده (۸۱/۵٪) از بیماران PKU استان لرستان فقط یک فرزند بیمار داشتند. یک خانواده (۱/۲٪) دارای ۴ فرزند بیمار و ۱۴ خانواده (۱۷/۳٪) دارای ۲ فرزند بیمار بودند.

بحث و نتیجه گیری

بروز کلی بیماری فنیل کتونوری 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 نوزاد جمعیت برآورد شده است و دامنه بروز بر حسب مناطق مختلف کشور از ۱ نفر به ازای هر ۳۰۰۰ نفر، تا ۱ نفر به ازای هر ۶۰۰۰۰ نفر متغیر است (۱۳).

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۵ توسط ژائو و همکاران در استان جیانگ کشور چین انجام شد، ۷۲۶۹۹۸ نوزاد در روز سوم تولد با نمونه گیری از خون پاشنه پا از نظر ابتلا به فنیل کتونوری غربالگری شدند. از این تعداد ۱۵۲ نفر سطح خونی فنیل آلانین بالا داشتند، که پس از بررسی سطح خونی آمینو اسیدها، ۱۹ نوزاد پسر و ۱۳ نوزاد دختر مبتلا به فنیل کتونوری شناسایی شدند. این آمار نشان دهنده بروز ۱ در ۲۲۶۱۵ نوزاد در این جمعیت است (۱۴).

میانگین سن زمان تشخیص ۲۰ بیمار شناخته شده در استان لرستان به روش غربالگری ۲۰ روز است. با توجه به اینکه هدف برنامه غربالگری این بیماری مراجعه در روز ۳ تا ۵ بعد از تولد جهت تشخیص به هنگام این بیماری است، میانگین سن ۲۰ روز در هنگام تشخیص بیماری در استان لرستان بیشتر از اهداف غربالگری این بیماری میباشد که ممکن است ناشی از عدم اطلاع رسانی مناسب به والدین جهت مراجعه به موقع برای غربالگری، نداشتن اطلاعات کافی در مورد لزوم تشخیص به موقع بیماری و شروع درمان باشد. مهمترین علت عدم تشخیص به موقع بیماری فنیل کتونوری، نبود برنامه غربالگری روتین در نظام سلامت بوده است. بطوریکه با شروع غربالگری نوزادان، هم تعداد نوزاد شناسایی شده افزایش یافته است و هم سن زمان تشخیص بطور قابل ملاحظه ای کاهش یافته است.

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۱ در کشور فرانسه بر روی غربالگری فنیل کتونوری و پیگیری طولانی مدت بیماران مبتلا به این بیماری انجام شد، مشخص شد در جمعیتی که سطح خونی فنیل آلانین بالا داشتند ۸۱/۶٪ مبتلا به فنیل کتونوری بودند. در طی این مطالعه مشخص شد از سال ۱۹۸۰ تا زمان انجام مطالعه بروز این بیماری در

با توجه به این که تشخیص به موقع این بیماری و شروع زود هنگام درمان از بروز عوارض جبران ناپذیر این بیماری و عقب ماندگی ذهنی جلوگیری می کند، لذا نتایج این تحقیق بر فواید غربالگری این بیماری در روزهای اول تولد تاکید می کند. از طرفی چون ۷۵٪ بیماران فنیل کتونوری شناخته شده در استان لرستان حاصل ازدواج فامیلی هستند لذا توجه به غربالگری به ویژه در این گروه منجر به کاهش بار این بیماری خواهد شد. خوشبختانه امروزه با شناخت ژن این بیماری تشخیص آن در ماه های اول حاملگی امکان پذیر است که بر این اساس امکان تشخیص قبل از تولد با غربالگری ژنتیک در مناطق با شیوع بالا وجود دارد. با توجه به شیوع بالای بیماری در نورآباد و گستردگی بروز آن در حد فاصل شهرستان های نورآباد و کوهدشت بررسی خاص این مناطق پیشنهاد می شود.

تشکر و قدردانی

از همکاران شاغل در معاونت بهداشتی و نیز همکاران محترم شاغل در واحد تغذیه و مددکاری فنیل کتونوری بیمارستان شهید مدنی تشکر می گردد.

این کشور ثابت بوده است (۱ از ۱۷۱۲۴ تولد زنده). از سال ۱۹۹۶ متوسط سن شروع درمان فنیل کتونوری به کمتر از ۱۴ روز از زمان تولد کاهش یافت (۱۵). که این یافته ها نیز حاکی از افزایش تعداد موارد شناسایی زود هنگام با آغاز برنامه غربالگری در این کشور است.

ترکیب جنسیتی در مطالعه ما مشابه سایر مطالعات در استان های کشور بود (۹،۱۳). سابقه بیماری در سایر اعضای خانواده در این مطالعه ۱۸٪ بود. در فارس ۱۰٪ (۹) و در خراسان ۱۲٪ (۱۳) گزارش شده است. در مطالعه حاضر ۷۵٪ بیماران حاصل ازدواج فامیلی بودند که رقم بالایی است. در شیراز این رقم ۶۰٪ (۹)، در خراسان ۸۰٪ (۱۳) و در مازندران ۶۰٪ (۱۶) حاصل ازدواج فامیلی بودند. با توجه به الگوی وراثتی اتوزوم مغلوب این بیماری و شیوع کم بیماری در جامعه، چنین درصد هایی مورد انتظار هستند. با توجه به تعداد قابل توجه بیماران مبتلا به فنیل کتونوری در سراسر کشور، لزوم توجه بیشتر بر غربالگری و مدیریت این بیماری ضروری به نظر می رسد.

از ۸۱ نفر بیمار فنیل کتونوری شناخته شده در استان لرستان بیشترین تعداد بیماران در شهرستان نورآباد با ۲۲ نفر (۲۷/۱۶٪) بیمار گزارش شده است. ممکن است علت شیوع بیشتر این بیماری در این شهرستان میزان بالای ازدواج فامیلی باشد. در هر صورت این افزایش معنی دار بایستی بیشتر مورد مطالعه قرار گیرد.

References

1. Marcadante K, Kliegman R M, Nelson Essential of pediatrics. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2015.
2. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly SW, Valle D, eds; Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, assoc eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8 ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:1667-1724.
3. Pangkon S, Charensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Chaisomchits F. Detection of phenylketonuria by the newborn screening program in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2009; 40(3): 525-529.
4. Barzegar M, Senemar S, Ganjkarimi H, Fatahzadeh M, Taremi B. Epidemiological and Clinical study of Phenylketonuria Disease in the National screening Program of Neonates, Fars province, Southern Iran. Iranian J Pub Health. 2009; 38(2): 58-64.
5. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large population of newborn infants. Pediatrics. 1963; 32: 338-343.
6. Eijgelshoven I, Demirdas S, Voon V, Bosch A. The time consuming nature of phenylketonuria: A cross sectional study investigating time burden and costs of phenylketonuria in Netherlands. Mol Genet Metab. 2013; 109(3): 237-242.
7. Geelhoed EA, Lewis B, Hounsome D, Oleary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. J Paediatr Child Health. 2005; 41(11): 575-579.
8. Pollit RJ, Green A, Mccae CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, et al. Neonatal screening for inborn errors of metaolism: cost, yeild and outcome. Health Technol Asses. 1997; 1(7): i-iv, 1-202.
9. Asadolah H, Fallahzadeh MH, Kazeroni HR, Ganjkarimi AH. Incidence of phenylketonria in the southern Iran. Iran J Med Sci. 2010; 35(2): 137-139.
10. Williams RA, Mamotte CDS, Burnett JR. Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. Clin Biochem Rev. 2008; 29(1): 31-41.
11. Erlandsen H, Patch MG, Gamez A, Straub M, Stevens RC. Structural studies on phenylalanine hydroxylase and implication toward understanding and treating phenylketonuria. Pediatrics. 2003; 112(6 Pt 2); 1557-1565.
12. Ghiasvand NM, Aledavood A, Ghiasvand R, Seysdin F, Aledavood AR, Seyed S, et al. Prevalence of classical phenylkrtonuria in mentally retarded individuals in Iran. J Inherit Metab Dis. 2009; 32: 283-287.
13. Badiie S, Morovatdar N, Hoseini Yazdi S M, Norouzi F, Mina T. Clinical and Epidemiologic review of Phenylketonuria in Khorasan province. Med J MUMS. 2014; 3:571-578. (In Persian)
14. Zho ZY, Qu YP, Qu LQ, Yu XL. Screening for phenylketonuria in 726,998 neonate in Zhejiang Province. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2005; 34(2):185-187.
15. Abadie V , Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, de Baulny HO, et al. Neonatal

screening and long-term follow-up of phenylketonuria: the French database. *Early Hum Dev.* 2001; 65(2): 149-158.

16. Eshraghi P, Aaskhanian A, Mohammadhasani A. Characteristics of patients with phenylketonuria in Mazandaran province, Northern Iran. *Caps J Int Med.* 2010; 1(2): 72-74.