



Original Article



# Intelligence Quotient and Its Affected Epidemiological Factors in Children with Phenylketonuria in Hamadan Province

Effat Sadat Mirmoeini<sup>1,\*</sup> , Razieh Sadat Mirmoeini<sup>2</sup>, Salman Khazaei<sup>3</sup> , Simin Karimi<sup>4</sup>, Reza Zamani<sup>2</sup>, Mohammad Hasan Sa'ati<sup>5</sup>

- <sup>1</sup> Clinical Research Development Unit, Vice-Chancellor of Research and Technology, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
- <sup>2</sup> Center for Disease Control and Prevention, Vice-Chancellor of Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
- <sup>3</sup> Research Center for Health Sciences, Vice-Chancellor of Research and Technology, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
- <sup>4</sup> Hereditary-Metabolic Diseases Clinic, Vice-Chancellor of Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
- <sup>5</sup> Be'sat Hospital, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

## Abstract

### Article History:

Received: 20 Nov 2023

Revised: 27 May 2024

Accepted: 05 Jun 2024

ePublished: 20 Jun 2024

\*Corresponding author: Effat Sadat Mirmoeini, Clinical Research Development Unit, Vice-Chancellor of Research and Technology, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.  
E-mail: emirmoeini@hotmail.com

**Background and Objectives:** Phenylketonuria (PKU) is a rare hereditary metabolic disease caused by the phenylalanine hydroxylase enzyme (PAH) deficit. Delays in diagnosis and treatment have serious effects on the nervous system and reduce the IQ of these children.

**Materials and Methods:** The current cross-sectional study was conducted on 55 children aged 5 to 18 years with a definite diagnosis of PKU who were taken care of in the Genetic Diseases Control Center, Hamadan Be'sat Hospital. The information of the patients was obtained from the file and interviews with the parents and then recorded in the checklist. For individual measurement of cognitive abilities and IQ, the Stanford Binet Questionnaire was used, and statistical analyses were performed in Stata 16 software.

**Results:** The average age of the children was 11.08 years, 52.73% of the samples were children of consanguineous marriage parents, and 29.09% had a history of PKU in the family. The average age of diagnosis was 15.09 months. The disease had been diagnosed in 47% of cases by screening. The IQ of 3.5% of the children was normal, 42% was low average, 43.5% had borderline much lower than average, and 11% suffered from mental retardation. The average age of diagnosis was 5, 15, 13, and 27.5 months, respectively. A significant relationship was found between IQ and the child's age and birth order ( $P < 0.05$ ), disease diagnosis through screening ( $P = 0.009$ ), incidence of failure to thrive disorder ( $P = 0.006$ ), and incidence of specific developmental disorder ( $P = 0.002$ ).

**Conclusion:** Early diagnosis and treatment of PKU by screening have an important role in preventing mental retardation. Higher birth order and increasing age are associated with a decrease in IQ; therefore, periodic assessment of IQ is necessary for the educational planning of these patients.

**Keywords:** Intelligence quotient; Phenylketonuria; Stanford-Binet

**Please cite this article as follows:** Mirmoeini E S, Mirmoeini R S, Khazaei S, Karimi S, Zamani R, Sa'ati M H. Intelligence Quotient and Its Affected Epidemiological Factors in Children with Phenylketonuria in Hamadan Province. *Pajouhan Scientific Journal*. 2024; 22(2): 164-172. DOI: 10.32592/psj.22.2.164



## Extended Abstract

### Background and Objective

Phenylketonuria (PKU) is a rare inherited metabolic disease with an average incidence of 1 in 10,000 live births in many European countries. This disease is caused by a mutation in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene on chromosome 12, which leads to PAH deficiency, increased phenylalanine (Phe), and tyrosine deficiency. Tyrosine is a precursor to dopamine. Previous studies have shown that in most children and adolescents with PKU, the increased level of Phe results in cognitive and psychiatric disorders, such as IQ reduction, cognitive and psychological problems, functional impairment, processing-speed impairment, memory impairment, reaction slowness, reduced attention, and other mental disorders. PKU in children causes brain damage, and almost every 4 weeks of delay in starting the treatment can lead to a 4-point decrease by the end of the first year of life, with the possibility of reducing their IQ by as much as 50 points.

### Materials and Methods

This research was a descriptive-analytical study, and the statistical population consisted of children aged 5 to 18 years with PKU recognized in Hamadan province who are under the care of the Genetic Diseases Center at the Be'sat Educational and Medical Center in Hamedan. After obtaining informed consent from their parents, epidemiological and demographic information and the first clinical symptoms that appeared in the patients were collected from their records and through interviews with the parents and then recorded in the related checklist. Following that, the children were evaluated by an experienced psychologist using the Stanford-Binet test, which evaluates some cognitive skills, including knowledge, learning ability, memory, problem-solving skills, judgment ability, reasoning, calculation, ability to use language, and attention. Statistical analyses were performed in Stata software (version 24).

### Results

The average age of the included children was 11 years, and 51% of the samples were boys and 49% were girls. It was found that 84% of these children were first- to third-born ( $n=46$ ) and 16% were fourth- to sixth-born ( $n=9$ ). The calculation of the body mass index of these children showed that 51% of them were in the normal range ( $n=28$ ), 16% were overweight ( $n=9$ ), and 22% fell in the obese range ( $n=12$ ). In this study, 53% of the samples were children of consanguineous marriage parents ( $n=29$ ), and 29% had a history of PKU in the family ( $n=16$ ). In 36% of the children ( $n=20$ ), there was a history of spontaneous abortion in the mother. The disease was generally diagnosed in children from 15 days to 11.5 years of age, and the average age of diagnosis was obtained at 15 months. Phenylketonuria was diagnosed in 47% of these children by screening and in 53% by the appearance of one or more

clinical symptoms. It was revealed that 51% of the children suffered from specific developmental disorders, 30% from failure to thrive disorder, 5% from neurological disorders, and 20% from psychiatric disorders. The results showed that 3.5% of the patients showed normal or average intelligence, 42% low average intelligence, 43.5% borderline intelligence (lower than average), and 11% mental retardation. On average, PKU was diagnosed in children with normal IQ, low average intelligence, borderline intelligence, and mental retardation at 5, 15, 13, and 27.5 months, respectively. Among the children diagnosed with the disease through screening, 8% had normal intelligence, 54% had low average intelligence, and 38% had significantly lower-than-average borderline intelligence levels. None of them had mental retardation. In contrast, 21% of the children diagnosed with the disease based on symptoms had mental retardation.

### Discussion

This study aimed to investigate the relationship between epidemiological characteristics and IQ in the population of children with PKU in the age range of 5-18 years in Hamadan province, Iran. In this research, 53% of the patients were children of consanguineous parents; since PKU is an autosomal recessive disease, it can be considered one of the causes of this disease. Motamedi et al., in a similar study, reported this rate at 82%. Sadek et al. reported a 42% rate of prevalence for the consanguineous parents of the patients in Egypt. In the present study, 36% of the patients had a history of spontaneous abortion in the mother. Moreover, in 29% of the samples, there was a history of having a child with PKU in the family, which emphasizes the need for prenatal screening and paying attention to this disease in families that have a history of PKU. In a study by Badiei et al., 21% of the studied patients had a history of spontaneous abortion in the mother. Furthermore, they reported that 80% of the patients had a history of parents with consanguineous marriage, and 12% had a history of the disease in their siblings. The results implied that the child's birth order was related to IQ ( $P<0.05$ ). None of the children who were the first and second children of the family had mental retardation, and none of the children who were fourth-born or higher had any normal or average IQ. The results regarding the correlation between the diagnosis age of the disease and IQ showed that diagnosing the disease at a younger age prevented the risk of reduction in IQ, which is consistent with the results reported by Keramati et al., who conducted a study on children with PKU in Tehran. Moreover, the findings demonstrated that among the children who were diagnosed by screening, 8% showed normal intelligence, 54% low average intelligence, and 38% borderline intelligence. None of them had mental retardation. In contrast, among the children diagnosed based on their symptoms, 21% exhibited mental retardation. These results confirmed the importance of promptly screening for and diagnosing the disease soon after birth.

## Conclusion

Diagnosing the disease at an older age has a direct relationship with the possibility of a decrease in IQ in children with PKU. Hence, timely diagnosis and

care of the patients by screening plays an important role in its prevention and can effectively prevent mental retardation. In addition, it is essential to implement regular screening programs for periodic assessment of their IQ for educational planning.

## ضریب هوشی و عوامل اپیدمیولوژیک مؤثر بر آن در کودکان مبتلا به فنیل کتونوری در استان همدان

عفت السادات میرمعینی<sup>۱\*</sup>، راضیه السادات میرمعینی<sup>۲</sup>، سلمان خزایی<sup>۳</sup> ID، سیمین کریمی<sup>۴</sup>، رضا زمانی<sup>۵</sup>، محمد حسن ساعتی<sup>۵</sup>

- دستر توسعه‌ی تحقیقات بالینی، معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- واحد پیشگیری و کنترل بیماری‌ها، معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- کمیته‌ی HSR، معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- واحد مراقبت از بیماران فنیل کتونوری، معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی بیمارستان بعثت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** فنیل کتونوری نوعی بیماری متابولیک ارثی نادر در اثر کمبود آنزیم فنیل‌آلانین‌هیدروکسیلاز است. تأخیر در تشخیص و شروع درمان، اثرات جدی بر سیستم عصبی می‌گذارد و باعث کاهش ضریب هوشی در این کودکان می‌شود.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه‌ی مقطعی حاضر درباره‌ی ۵۵ کودک ۵ تا ۱۸ سال با تشخیص قطعی فنیل کتونوری که تحت مراقبت در مرکز کنترل بیماری‌های ژنتیک بیمارستان بعثت همدان بودند، انجام شد. اطلاعات بیماران از پرونده و مصاحبه با والدین اخذ و در چک‌لیست ثبت شد. برای سنجش انفرادی توانایی‌های شناختی و بهره‌ی هوشی از پرسش‌نامه‌ی استنفورد بینه استفاده شد و آنالیزهای آماری با نرم‌افزار Stata نسخه‌ی ۱۶ انجام شد.

**یافته‌ها:** میانگین سنی کودکان برابر با ۱۱/۰۸ سال بود. در ۵۲/۷۳ درصد از موارد، ازدواج فامیلی والدین و در ۲۹/۰۹ درصد از موارد سابقه‌ی PKU در خانواده وجود داشت. متوسط سن تشخیص برابر با ۱۵/۰۹ ماه بود. تشخیص بیماری در ۴۷ درصد از موارد با غربالگری صورت گرفته بود. ضریب هوشی این کودکان (۳/۵) درصد بهنجار، ۴۲ درصد متوسط پایین، ۴۳/۵ درصد مرزی) بسیار پایین‌تر از متوسط بود و ۱۱ درصد عقب‌ماندگی ذهنی داشتند. میانگین تشخیص به ترتیب در ۵، ۱۵، ۱۳ و ۲۷/۵ ماهگی بود. ارتباط بین ضریب هوشی با سن و رتبه‌ی تولد کودک ( $P < ۰/۰۵$ )، تشخیص بیماری از طریق غربالگری ( $P = ۰/۰۰۹$ )، بروز اختلال رشد ( $P = ۰/۰۰۶$ ) و بروز اختلال تکامل ( $P = ۰/۰۰۲$ ) معنی‌دار بود.

**نتیجه‌گیری:** تشخیص و درمان بهنگام فنیل کتونوری نقش مهمی در پیشگیری از عقب‌ماندگی ذهنی دارد. رتبه‌ی تولد بالاتر و نیز بالا رفتن سن با کاهش بهره‌ی هوشی همراه است؛ بنابراین، ارزیابی دوره‌ی بهره‌ی هوشی برای برنامه‌ریزی آموزشی این بیماران ضروری به نظر می‌رسد.

**واژگان کلیدی:** فنیل کتونوری؛ PKU؛ بهره‌ی هوشی؛ استنفورد بینه

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۸/۲۹

تاریخ داوری مقاله: ۱۴۰۳/۰۳/۰۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۳/۱۶

تاریخ انتشار مقاله: ۱۴۰۳/۰۳/۳۱

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

\* نویسنده مسئول: عفت السادات میرمعینی، دفتر توسعه‌ی تحقیقات بالینی، معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.  
ایمیل: emirmoeini@hotmail.com

**استناد:** میرمعینی، عفت السادات؛ میرمعینی، راضیه السادات؛ خزایی، سلمان؛ کریمی، سیمین؛ زمانی، رضا؛ ساعتی، محمد حسن. ضریب هوشی و عوامل اپیدمیولوژیک مؤثر بر آن در کودکان مبتلا به فنیل کتونوری در استان همدان. مجله علمی پژوهان، بهار ۱۴۰۳؛ ۲۲(۲): ۱۶۴-۱۷۲.

### مقدمه

کمبود PAH، افزایش فنیل‌آلانین و کمبود تیروزین منجر می‌شود. تیروزین پیش‌ساز دوپامین است [۲]. فنیل کتونوری در اثر جهش در هر دو آلل ژن فنیل‌آلانین‌هیدروکسیلاز (PAH) رخ می‌دهد و یکی از رایج‌ترین آن‌ها در بازوی بلند کروموزوم ۱۲ واقع شده است [۳].

فنیل کتونوری (PKU) نوعی بیماری ارثی متابولیک نادر است و به‌طور متوسط در بسیاری از کشورهای اروپایی با بروز ۱ در ۱۰ هزار تولد زنده دیده می‌شود [۱]. این بیماری در اثر جهش در ژن فنیل‌آلانین‌هیدروکسیلاز (PAH) در کروموزوم ۱۲ ایجاد می‌شود و به

عقب‌ماندگی ذهنی شدید به دنبال خواهد داشت و به اختلالات رفتاری و نورولوژیک منجر می‌شود [۱۰]. برنامه‌ی غربالگری PKU در ایران از سال ۲۰۰۶ شروع شده است [۹].

بنابراین، آگاهی از پیشرفت و اثرات بیماری بر سیستم عصبی و ضریب هوشی کودکان و نیز ارتباط آن با ویژگی‌های اپیدمیولوژیک می‌تواند در طراحی برنامه‌های آموزشی مناسب برای این کودکان مؤثر باشد؛ لذا مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی ویژگی‌های اپیدمیولوژیک و ارتباط آن با ضریب هوشی در کودکان مبتلا به فنیل کتونوری طراحی و اجرا شد.

### مواد و روش‌ها

این پژوهش مطالعه‌ای توصیفی تحلیلی از نوع مقطعی است و با کسب کد اخلاق به شماره‌ی IR.UMSHA.REC.1399.887 از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی و با کد طرح به شماره‌ی ۹۹۱۱۰۷۷۸۵۰ به انجام رسیده است. جامعه‌ی آماری شامل کودکان ۵ تا ۱۸ سال مبتلا به فنیل کتونوری در سطح استان همدان بود که تحت مراقبت مرکز بیماری‌های ژنتیک در مرکز آموزشی و درمانی بعثت همدان قرار داشتند. معیار ورود به مطالعه تشخیص قطعی بیماری فنیل کتونوری، سن ۵ تا ۱۸ سال، رضایت والدین و داشتن پرونده در مرکز یادشده بود. معیار خروج بی‌قراری کودک به طوری که امکان انجام تست وجود نداشته باشد و نیز تمایل نداشتن والدین به ادامه‌ی کار در هر مرحله از مطالعه در نظر گرفته شد. طی این پژوهش، ابتدا با والدین کودکانی که ماهیانه برای مراقبت به مرکز یادشده مراجعه می‌کردند، گفت‌وگو شد و از والدین برای شرکت فرزندان‌شان در این پژوهش رضایت آگاهانه اخذ شد. اطلاعات اپیدمیولوژیک، دموگرافیک و علائم بالینی منجر به بررسی و تشخیص بیماری از پرونده‌ی بیماران و با مصاحبه با والدین اخذ و در چک‌لیست مرتبط ثبت شد. سپس روان‌شناس متبحر کودکان را در صورت آمادگی فردی، با آزمون استنفورد بینه ارزیابی اولیه کرد. برای انجام تست شرایط لازم محیا شد؛ از جمله محلی آرام برای جلوگیری از حواس‌پرتی و نیز حضور یکی از والدین برای آرامش و اطمینان کودک. قبل از شروع آزمون، با کودکان ارتباط برقرار شد. برای ارزیابی بهره‌ی هوشی از پرسش‌نامه‌ی استنفورد بینه استفاده شد؛ آزمون استنفورد بینه یکی از ابزارهای سنجش انفرادی توانایی‌های شناختی و هوش است. توانایی‌های شناختی به مهارت‌های ذهنی گفته می‌شود که از کارکردهای مغز نشئت می‌گیرند. در این آزمون، برخی از مهارت‌های شناختی شامل دانش، توانایی یادگیری، حافظه، حل مسئله، توانایی قضاوت، استدلال، انجام محاسبات، توانایی استفاده از زبان و توجه ارزیابی می‌شود. پنجمین نسخه‌ی استنفورد بینه را یک «آزمونگر» روی یک «آزمون‌دی» اجرا می‌کند و برای ارزیابی شناختی و شناسایی نقاط قوت و ضعف افراد در گروه‌های سنی ۲ تا بیشتر از ۸۵ سال به کار می‌رود. این آزمون یک مقیاس هوش‌بهر کلی (Full Scale IQ) و دو زیرمجموعه‌ی هوش‌بهر غیرکلامی (Nonverbal IQ) و هوش‌بهر

نقص این آنزیم، فنیل‌آلانین در مایعات بدن فرد بالا می‌رود و در قسمت‌های مختلف مثل بافت مغز رسوب می‌کند. PKU از نقص آنزیم فنیل‌آلانین‌هیدروکسیلاز ناشی می‌شود. در اثر نقص این آنزیم، سطح فنیل‌آلانین پلاسما در موارد PKU به بالاتر از ۱۰۰۰ میکرومول در لیتر یا ۱۶/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌رسد. در نتیجه، برای نگه داشتن فنیل‌آلانین سرم در حالت تعادل به مداخلات درمانی نیاز است و میزان فنیل‌آلانین در رژیم غذایی این بیماران باید به‌شدت محدود شود [۳]. بنابراین، حتی در صورت درمان، بالا ماندن نسبی فنیل‌آلانین همراه با پایین بودن تیروزین پیش‌بینی می‌شود. از آنجاکه تیروزین پیش‌ساز دوپامین و نوراپی‌نفرین در CNS است، کاهش آن به کاهش دوپامین در مغز منجر خواهد شد. دوپامین نقش مهمی در فعالیت‌های کورتکس پره‌فرونتال دارد؛ در نتیجه، کاهش دوپامین موجب اختلالات شناختی در فعالیت‌های مربوط به این ناحیه از مغز، یعنی کارکردهای اجرایی مغز می‌شود [۴]. با کاهش سطح تیروزین و تریپتوفان مغز، انتقال‌دهنده‌های عصبی دوپامین و سروتونین دچار کمبود می‌شوند [۵].

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که در بیشتر کودکان و نوجوانان با PKU، افزایش Phe به اختلالات شناختی و روان‌پزشکی مثل کاهش IQ، مشکلات شناختی و روانی مانند کاهش ضریب هوشی، اختلال در عملکردها، کاهش سرعت پردازش، اختلال در حافظه، کندی واکنش، کاهش توجه و سایر مشکلات روانی منجر می‌شود. نظارت بر نتایج عصبی، شناختی و روانی در مراقبت طولانی‌مدت از بیماران ضروری است [۶]. مکانیسم آسیب مغزی ناشی از افزایش فنیل‌آلانین هنوز ناشناخته است، اما فنیل‌آلانین فاکتوری سمی برای سلول‌های مغز شناخته شده است [۷]. نوزادان دارای این بیماری در روزهای اولیه‌ی تولد طبیعی به نظر می‌رسند، اما عقب‌ماندگی ذهنی به تدریج پیشرفت می‌کند و طی چند ماه شدید می‌شود [۸]. PKU در کودکان باعث آسیب مغزی می‌شود و تقریباً هر ۴ هفته تأخیر در شروع درمان می‌تواند به ۴ نمره کاهش IQ تا پایان سال اول زندگی منجر شود و IQ آن‌ها تا ۵۰ نمره کاهش پیدا خواهد کرد [۵]. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ در مراکز بهزیستی استان تهران انجام شد، شیوع هیپرفنیل کتونوری در بیماران عقب‌مانده‌ی ذهنی حدود ۲/۸۱ درصد گزارش شد که از بالاترین موارد گزارش‌شده در دنیا است [۹]. اخیراً محققان فواید رژیم غذایی با محدودیت بیشتر را نشان داده‌اند. درمان در طول زندگی و کنترل دقیق رژیم غذایی ( $\text{Phe} < 360 \text{ mol/l}$ ) بروز اختلال در عملکرد شناختی، کاهش پیشرفت تحصیلی و رفتارهای ناهنجار را کاهش می‌دهد [۱۰]. متاآنالیز اخیراً انجام‌شده نشان داد که در کودکان با PKU، متوسط سطح هورمونی phe به‌طور مشخصی با FSIQ ارتباط دارد ( $r=0/34$ ) [۱۱]. سمیت مغزی ناشی از هیپرفنیل‌آلانینمیا و نقص نوروترانسمیترها خطرناک‌ترین موضوع در PKU است. تشخیص عوارض نوروسایکولوژیک در برنامه‌های پیگیری نقش اساسی در مراقبت از بیماران PKU دارد [۶]. این بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان به‌موقع در اکثر موارد،

(دامنه‌ی تغییرات = ۴ تا ۱۸ سال). ۵۱ درصد از کودکان پسر بودند. بررسی‌های انجام شده نشان داد که وزن بدو تولد در این کودکان در ۱۱ درصد از موارد کمتر از ۲۵۰۰ گرم و در ۷ درصد بیشتر از ۴۰۰۰ گرم بوده است. اندازه‌ی دور سر در بدو تولد در ۲ درصد از موارد کمتر از حد نرمال و در ۷ درصد بیشتر از حد نرمال بود. ۸۴ درصد از این کودکان فرزندان اول تا سوم و ۱۶ درصد فرزندان چهارم تا ششم خانواده بودند. محاسبه‌ی شاخص توده‌ی بدنی این کودکان نشان داد که ۱۶ درصد دارای اضافه‌وزن و ۲۲ درصد در محدوده‌ی چاقی بودند. زایمان در تولد این کودکان، در ۵۳ درصد از موارد طبیعی انجام شده بود. در ۵۳ درصد از موارد والدین نسبت خویشاندی داشتند. در ۳۶ درصد از موارد سابقه‌ی سقط خودبه‌خودی در مادر و در ۲۹ درصد نیز سابقه‌ی تولد کودک مبتلا به فنیل کتونوری در خانواده وجود داشت (جدول ۱).

تشخیص بیماری از ۱۵ روزگی تا ۱۱/۵ سالگی متغیر و میانگین سنی تشخیص در ۱۵ ماهگی بود. تشخیص فنیل کتونوری در این کودکان در ۴۷ درصد از موارد، با غربالگری و در ۵۳ درصد از موارد، با مشاهده‌ی یک یا چند علامت بالینی بود (نمودار ۱).

کلامی (Verbal IQ) دارد. هوش‌بهرهای غیرکلامی و کلامی هرکدام شامل پنج خرده‌آزمون استدلال سیال، دانش، استدلال کمی، پردازش دیداری-فضایی و حافظه‌ی فعال است [۱۲]. روایی و پایایی این پرسش‌نامه را در سطح ملی، قبلاً کامکاری و همکاران تأیید کرده‌اند [۱۳].

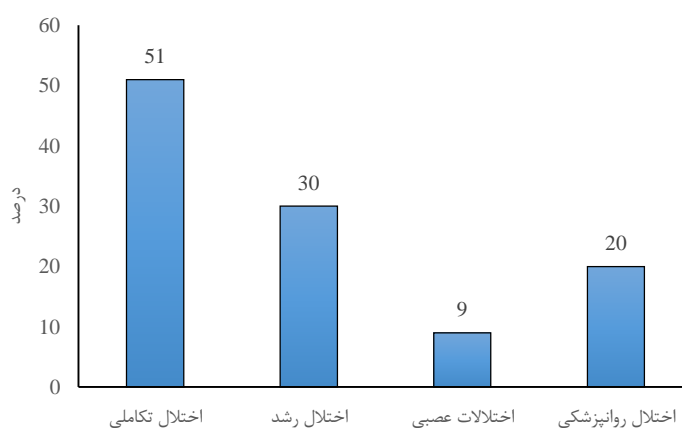
آنالیزهای آماری در دو بخش توصیفی و تحلیلی صورت گرفت. آنالیز توصیفی برای متغیرهای کمی با استفاده از شاخص‌های میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی و برای داده‌های رتبه‌ای و طبقه‌ای با استفاده از فراوانی نسبی انجام شد. در آنالیز تحلیلی، برای تعیین ارتباطها از آزمون‌های کای دو، Fisher Exact، t test و ANOVA استفاده شد. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار Stata نسخه‌ی ۱۶ انجام شد.

### یافته‌ها

جمعیت مورد بررسی در این مطالعه ۵۵ کودک زیر ۱۸ سال مبتلا به فنیل کتونوری بودند که در بازه‌ی سنی ۵ تا ۱۸ سال قرار داشتند. میانگین سنی آنان برابر با  $4/73 \pm 11/08$  سال بود

جدول ۱: مشخصات جمعیت‌شناختی و بدو تولد کودکان مورد بررسی مبتلا به فنیل کتونوری

متغیر	تعداد	درصد	متغیر	تعداد	درصد
جنسیت	دختر	۲۸	فرزند اول تا سوم	۴۶	۸۳/۶۴
	پسر	۲۷	فرزند چهارم و بالاتر	۹	۱۶/۳۶
وزن بدو تولد	< ۲۵۰۰ gr	۶	قد در بدو تولد	< ۴۵ cm	۵
	۲۵۰۰-۴۰۰۰ gr	۴۵		۴۵-۵۵ cm	۵۰
دور سر در بدو تولد	> ۴۰۰۰ gr	۴	شاخص توده‌ی بدنی	طبیعی	۲۸
	< ۳۲/۵ cm	۱		اضافه وزن	۹
روش زایمان مادر	طبیعی	۲۹	سابقه‌ی سقط خودبه‌خودی در مادر	چاقی	۱۲
	سزارین	۲۶		دارد	۲۰
نسبت فامیلی والدین	۲۹	۵۲/۷۲	سابقه‌ی PKU در خانواده	۱۶	۲۰/۰۹



نمودار ۱: اختلالات گزارش‌شده‌ی منجر به تشخیص در کودکان مبتلا به فنیل کتونوری

در ۱۵ ماهگی، هوش مرزی بسیار پایین‌تر از متوسط در ۱۳ ماهگی و عقب‌ماندگی ذهنی در ۲۷/۵ ماهگی تشخیص داده شده بود. کودکانی که بیماری آنان با غربالگری تشخیص داده شده بود، در ۸ درصد از موارد هوش بهنجار، ۵۴ درصد هوش متوسط پایین و ۳۸ درصد هوش مرزی بسیار پایین‌تر از متوسط داشتند و هیچ‌کدام عقب‌ماندگی ذهنی نداشتند. در مقابل، کودکانی که با بروز علائم بیماری آنان تشخیص داده شده بود، هیچ‌کدام بهره‌ی هوشی بهنجار نداشتند، ۲۹ درصد هوش متوسط پایین، ۵۰ درصد هوش مرزی بسیار پایین‌تر از متوسط و ۲۱ درصد عقب‌ماندگی ذهنی داشتند (جدول ۳).

نتایج تست استنفورد بینه در این کودکان نشان داد که ۳/۵ درصد از موارد هوش بهنجار یا متوسط، ۴۲ درصد از کودکان هوش متوسط پایین، ۴۳/۵ درصد هوش مرزی بسیار پایین‌تر از متوسط و ۱۱ درصد عقب‌ماندگی ذهنی دارند. متوسط سنی کودکان با بهره‌ی هوشی بهنجار، هوش متوسط پایین، هوش مرزی بسیار پایین‌تر از متوسط و عقب‌ماندگی ذهنی به ترتیب برابر با ۶/۸، ۱۰، ۱۱ و ۱۵/۵ سال بود. میانگین سن در زمان تشخیص بیماری برابر با ۱۵/۰۹ ماه (دامنه‌ی تغییرات = ۰/۵ تا ۱۳۸ ماه) بود. به‌طور میانگین، بیماری فنیل کتونوری در کودکان با بهره‌ی هوشی بهنجار در ۵ ماهگی، هوش متوسط پایین

جدول ۲: عوامل مرتبط با بهره‌ی هوشی در کودکان مورد بررسی

متغیر	بهنجار (درصد)	متوسط به پایین (درصد)	مرزی بسیار پایین‌تر از متوسط (درصد)	عقب‌مانده‌ی ذهنی (درصد)	P-Value
بهره‌ی هوشی	۲ (۳/۶۴)	۲۳ (۴۱/۸۲)	۲۴ (۴۳/۶۴)	۶ (۱۰/۹۱)	
متوسط سن (سال)	۶/۷۵	۱۰/۲۲	۱۱/۱۷	۱۵/۵	۰/۰۴۸
میانگین سن تشخیص (ماه)	۵	۱۴/۹۶	۱۳/۳۴	۲۷/۵	۰/۵۴
روش تشخیص بیماری	۰	۲۹	۵۰	۲۱	<۰/۰۰۱
غربالگری	۰	۴ (۶۶/۶۷)	۲ (۳۳/۳۳)	۰	
بروز علائم بالینی	۰	۲ (۵۰)	۲ (۵۰)	۰	
وزن هنگام تولد	۲ (۴۴/۴)	۱۷ (۳۷/۷۸)	۲۰ (۴۴/۴۴)	۶ (۱۳/۳۳)	۰/۹۲
< ۲۵۰۰ gr	۰	۰	۰	۰	
۲۵۰۰-۴۰۰۰ gr	۰	۰	۰	۰	
> ۴۰۰۰ gr	۰	۰	۰	۰	
دور سر هنگام تولد	۲ (۴)	۲۲ (۴۴)	۲۱ (۴۲)	۵ (۱۰)	۰/۶۱
< ۳۲/۵ cm	۰	۰	۰	۰	
۳۲/۵ - ۳۷ cm	۰	۱ (۲۵)	۲ (۵۰)	۱ (۲۵)	
> ۳۷ cm	۰	۰	۰	۰	
قد هنگام تولد	۲ (۴)	۲۲ (۴۴)	۲۱ (۴۲)	۵ (۱۰)	۰/۵۹
< ۴۵ cm	۰	۰	۰	۰	
۴۵-۵۵ cm	۲ (۴)	۲۲ (۴۴)	۲۱ (۴۲)	۵ (۱۰)	
> ۵۵ cm	۲ (۳/۶۴)	۲۳ (۴۱/۸۲)	۲۴ (۴۳/۶۴)	۶ (۱۰/۹۱)	
رتبه‌ی تولد	۱ (۵)	۱۱ (۵۵)	۸ (۴۰)	۰	۰/۰۴۳
فرزند اول	۱ (۳/۸۵)	۱۰ (۳۸/۴۶)	۱۳ (۵۰)	۲ (۷/۶۹)	
فرزند دوم و سوم	۰	۲ (۲۲/۲۲)	۳ (۳۳/۳۳)	۴ (۴۴/۴۴)	
فرزند چهارم به بعد	۰	۰	۰	۰	
روش زایمان	۱ (۳/۴۵)	۱۱ (۳۷/۹۳)	۱۳ (۴۴/۸۳)	۴ (۱۳/۷۹)	۰/۸۷
طبیعی	۱ (۳/۸۵)	۱۲ (۴۶/۱۵)	۱۱ (۴۲/۳۱)	۲ (۷/۹۶)	
سزارین	۰	۰	۰	۰	
نسبت فامیلی	۱ (۳/۰۴۵)	۹ (۳۱/۰۳)	۱۵ (۵۱/۷۲)	۴ (۱۳/۷۹)	۰/۳۵
سابقه‌ی سقط خودبه‌خودی در مادر	۰	۸ (۴۰)	۹ (۴۵)	۳ (۱۵)	۰/۸۱
سابقه‌ی تولد کودک فنیل کتونوری در خانواده	۰	۷ (۴۳/۷۵)	۸ (۵۰)	۱ (۶/۲۵)	۰/۹۲
اختلال تکامل	۰	۷ (۲۵)	۱۵ (۵۷/۵۷)	۶ (۲۱/۴۳)	۰/۰۰۲
علائم بالینی منجر به تشخیص	۰	۲ (۱۲/۵)	۱۰ (۶۲/۵)	۴ (۲۵)	۰/۰۰۶
اختلال رشد	۰	۲ (۴۰)	۲ (۴۰)	۱ (۲۰)	۰/۷۲
اختلال عصبی	۰	۰	۰	۰	
عقب‌ماندگی ذهنی	۰	۵ (۴۵/۴۵)	۵ (۴۵/۴۵)	۱ (۹/۰۹)	۱

مورد مطالعه ۵۵ کودک مبتلا به بیماری فنیل کتونوری بودند که در بازه‌ی سنی ۵ تا ۱۸ سال قرار داشتند و میانگین سنی آنان برابر با ۱۱ سال بود. ۲۸ نفر از کودکان پسر (۵۰/۹ درصد) و ۲۷ نفر دختر (۴۹/۱ درصد) بودند و تفاوت معنی‌داری از نظر جنسیت در این

## بحث

این مطالعه به‌منظور بررسی ارتباط بین ویژگی‌های اپیدمیولوژیکی و ضریب هوشی در جمعیت کودکان ۵ تا ۱۸ سال مبتلا به فنیل کتونوری در سطح استان همدان انجام شد. جمعیت

کودکان دیده نشد. این نسبت در مطالعه‌ی Abdelrahim A Sadek در سال ۲۰۱۸، ۶۱ درصد به ۳۹ درصد بود [۵].

در ۵۳ درصد از موارد (۲۹ کودک) والدین نسبت خویشاندی داشتند. از آنجایی که فنیل کتونوری نوعی بیماری اتوزومال مغلوب است، نسبت فامیلی والدین می‌تواند یکی از عوامل بروز این بیماری باشد. معتمدی و همکاران در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۷ در لرستان انجام دادند، این نسبت را ۸۲ درصد گزارش کردند [۱۴]. در مطالعه‌ی Abdelrahim A Sadek در سال ۲۰۱۸ در مصر نیز نسبت فامیلی ۴۲ درصد گزارش شده است [۵].

در مطالعه‌ی ما، در ۳۶ درصد از موارد (۲۰ کودک) سابقه‌ی سقط خودبه‌خودی در مادر وجود داشت. همچنین، در ۲۹ درصد (۱۶ مورد) نیز سابقه‌ی تولد کودک مبتلا به فنیل کتونوری در خانواده گزارش شد که بر لزوم غربالگری پیش از تولد و توجه به این بیماری در خانواده‌هایی که سابقه‌ی فنیل کتونوری در خانواده دارند، تأکید می‌کند.

در مطالعه‌ی بدیعی و همکاران در سال ۲۰۱۵ در خراسان نیز سابقه‌ی سقط خودبه‌خودی در مادر در ۲۱ درصد از موارد مثبت بود و نسبت فامیلی در والدین در ۸۰ درصد از بیماران وجود داشت. سابقه‌ی بیماری در خواهر یا برادر بیمار نیز در ۱۲ درصد مثبت بود [۱۵].

بین شاخص‌های آنتروپومتریک در بدو تولد (وزن، قد، دور سر) و بهره‌ی هوشی کودک ارتباطی وجود نداشت ( $P < 0/05$ ). رتبه‌ی تولد کودک با بهره‌ی هوشی ارتباط داشت ( $P < 0/05$ ); به‌طوری که کودکانی که فرزند اول و دوم خانواده بودند، هیچ‌کدام عقب‌ماندگی ذهنی نداشتند و هیچ‌کدام از کودکانی که در رتبه‌ی چهارم و بیشتر قرار داشتند، بهره‌ی هوشی بهنجار یا متوسط نداشتند. از آنجایی که حدود یک دهه از شروع برنامه‌ی غربالگری این بیماری در استان همدان می‌گذرد، طبیعتاً کودکانی که قبل از شروع غربالگری متولد شده‌اند، تحت غربالگری نوزادی قرار نگرفته‌اند.

بین نسبت خانوادگی و وجود سقط خودبه‌خودی در مادر با بهره‌ی هوشی کودکان ارتباط معنی‌داری یافت نشد ( $P > 0/05$ ). بازه‌ی سنی تشخیص بیماری از ۱۵ روزگی تا ۱۱/۵ سالگی و میانگین سنی تشخیص برابر با ۱۵ ماه بود و تشخیص در این کودکان در ۴۷ درصد از موارد، با غربالگری و در ۵۳ درصد با بروز یک یا چند علامت بالینی انجام شده بود که در ۵۱ درصد اختلال تکامل، ۳۰ درصد اختلال رشد، ۵ درصد اختلالات عصبی و ۲۰ درصد اختلالات روان‌پزشکی بروز کرده بود. در مطالعه‌ی بدیعی، میانگین سن تشخیص برابر با ۱۹ ماه بود و ۱۰ درصد از موارد با غربالگری در هفته‌ی اول شناسایی شده بودند. شایع‌ترین علت مراجعه‌ی بیماران نیز تأخیر تکاملی بوده است [۱۵]. در مطالعه‌ی M Vela-Amieva در سال ۲۰۱۱ در مکزیک، ۳۸ درصد از کودکان با غربالگری تشخیص داده شده بودند [۱۶].

همچنین، بین متغیر بهره‌ی هوشی و تشخیص بر اساس بروز اختلال تکاملی، اختلال رشد و غربالگری رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0/05$ ), به عبارتی، هیچ‌کدام از کودکانی که بعد از بروز اختلالات رشد و تکامل تشخیص داده شده بودند، هوش بهنجار یا

متوسط نداشتند و عقب‌ماندگی ذهنی هم در آنان بیشتر بود. در مقابل، کودکانی که با غربالگری تشخیص داده شده بودند، هیچ‌کدام عقب‌ماندگی ذهنی نداشتند.

نتیجه‌ی بررسی رشد جسمی و شاخص توده‌ی بدنی این کودکان نشان داد که ۱۱ درصد از آنان زیر منحنی ۵ درصد (۶ نفر)، ۱۶ درصد دارای اضافه‌وزن و ۲۲ درصد در محدوده‌ی چاقی بودند که با توجه به اینکه از وضعیت شاخص توده‌ی بدنی در جمعیت عمومی اطلاعی در دست نیست، این ویژگی تحلیل‌شدنی نیست. درعین‌حال، Catarina Rodrigues و همکاران در بررسی سیستماتیکی که در سال ۲۰۲۱ انجام دادند، تفاوتی بین کودکان مبتلا به فنیل کتونوری و کودکان سالم ندیدند [۱۷].

نتیجه‌ی انجام تست استنفورد بینه در این کودکان نشان داد که بهره‌ی هوشی در ۳/۵ درصد از موارد بهره‌ی هوشی بهنجار یا متوسط بود و ۴۲ درصد از کودکان هوش متوسط پایین، ۴۳/۵ درصد هوش مرزی بسیار پایین‌تر از متوسط و ۱۱ درصد عقب‌ماندگی ذهنی داشتند. این نتیجه با نتایج مطالعه‌ی Abdelrahim A Sadek که در سال ۲۰۱۸ در مصر انجام شد، همخوانی ندارد. در این مطالعه، ۰/۹ درصد از کودکان بهره‌ی هوشی بهنجار یا متوسط، ۰ درصد از کودکان هوش متوسط پایین، ۶/۵ درصد هوش مرزی بسیار پایین‌تر از متوسط و ۹۳ درصد عقب‌ماندگی ذهنی داشتند [۵].

به‌طور میانگین، بیماری فنیل کتونوری در کودکان با بهره‌ی هوشی بهنجار در ۵ ماهگی، هوش متوسط پایین در ۱۵ ماهگی، هوش مرزی بسیار پایین‌تر از متوسط در ۱۳ ماهگی و عقب‌ماندگی ذهنی ۲۷/۵ ماهگی تشخیص داده شده بود. این نتایج بیانگر این واقعیت اثبات‌شده است که تشخیص بیماری در سن پایین‌تر، از خطر کاهش بهره‌ی هوشی پیشگیری می‌کند که این نتیجه با نتایج مطالعه‌ی کرامتی و همکاران که در سال ۲۰۱۷ درباره‌ی کودکان مبتلا به فنیل کتونوری در شهر تهران با عنوان «تأثیر سن شروع و میزان رعایت رژیم‌درمانی بر عملکرد زبانی و هوشی بیماران مبتلا به فنیل کتونوری» انجام شد، مطابقت دارد [۱۸]. همچنین، با نتایج متاآنالیز Vera Anastasoie که در سال ۲۰۰۸ انجام شد و متوسط سنی کودکان با بهره‌ی هوشی بهنجار، هوش متوسط پایین، هوش مرزی بسیار پایین‌تر از متوسط و عقب‌ماندگی ذهنی به ترتیب برابر با ۶/۸، ۱۰، ۱۱ و ۱۵/۵ سال بود، مطابقت دارد [۱۱].

کودکانی که بیماری آنان با غربالگری تشخیص داده شده بود، هیچ‌کدام عقب‌ماندگی ذهنی نداشتند. در مقابل، کودکانی که با بروز علائم و اختلالات، بیماری آنان تشخیص داده شده بود، هیچ‌کدام بهره‌ی هوشی بهنجار نداشتند که باز هم ارزش غربالگری بیماری و تشخیص در کوتاه‌ترین زمان بعد از تولد را نشان می‌دهد. این نتیجه با نتایج مطالعه‌ی کرامتی و همکاران در سال ۱۳۹۲ در تهران مطابقت دارد [۱۸]. در مطالعه‌ی گنزالس و همکاران در سال ۲۰۱۱ در کاتالونیای اسپانیا، ۹۷/۷ درصد از بیمارانی که زود تشخیص داده شده بودند، ضریب هوشی نرمال داشتند؛ درحالی که ۴۶/۳ درصد از بیماران دیر تشخیص داده‌شده عقب‌ماندگی ذهنی، ۲۸/۵ درصد ضریب هوشی

پزشکی همدان و روان شناس محترم، سرکار خانم ترک، انجام شد. این طرح با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شد.

### نضاد منافع

این مطالعه با منافع هیچ یک از مجریان و همکاران طرح در تضاد نیست.

### سهم نویسندگان

عفت السادات میرمعینی: طراحی پروژه، نظارت بر اجرا و گردآوری داده‌ها، نگارش و ویرایش مقاله و انجام مکاتبات.  
راضیه السادات میرمعینی: نظارت بر اجرا و گردآوری داده‌ها.  
سلمان خزایی: انجام تحلیل‌های آماری، ویرایش مقاله.  
سیمین کریمی: نظارت بر اجرا و گردآوری داده‌ها.  
رضا زمانی: اجرا و گردآوری داده‌ها.  
محمد حسن ساعتی: اجرا و گردآوری داده‌ها.

### حمایت مالی

این طرح تحقیقاتی با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی همدان به انجام رسیده است.

مرزی و ۲۵ درصد ضریب هوشی طبیعی داشتند [۱۹].

### نتیجه گیری

تشخیص بیماری در سنین بالاتر با احتمال کاهش بهره‌ی هوشی در کودکان رابطه‌ی مستقیم دارد و تشخیص و درمان بهنگام فنیل کتونوری با انجام غربالگری نقش مهمی در پیشگیری از آن دارد و می‌تواند مشخصاً از عقب‌ماندگی ذهنی پیشگیری کند. از آنجایی که با بالا رفتن سن، بهره‌ی هوشی کاهش پیدا کرده است، کنترل phe خون با رعایت رژیم غذایی و ارزیابی دوره‌ای بهره‌ی هوشی برای برنامه‌ریزی آموزشی این بیماران ضروری است.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه دارای کد اخلاق به شماره‌ی IR.UMSHA.REC.1399.887 از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی و با کد طرح به شماره‌ی ۹۹۱۱۰۷۷۸۵۰ است و با همکاری واحد پیشگیری از بیماری‌های غیرواگیر معاونت بهداشتی، واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی بیمارستان بعثت دانشگاه علوم

## REFERENCES

- Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *The Lancet*. 2010;**376**(9750):1417-27. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)60961-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60961-0)
- Thiele AG, Gausche R, Lindenberg C, Beger C, Arelin M, Rohde C, Mütze U, Weigel JF, Mohnike K, Baerwald C, Scholz M. Growth and final height among children with phenylketonuria. *Pediatrics*. 2017;**140**(5). DOI: [10.1542/peds.2017-0015](https://doi.org/10.1542/peds.2017-0015)
- Farhud D, Shalileh M. Phenylketonuria and its dietary therapy in children. 2008. [Link]
- Luciana M, Sullivan J, Nelson CA. Associations between phenylalanine-to-tyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological function in adolescents treated early and continuously for phenylketonuria. *Child Development*. 2001;**72**(6):1637-52. DOI: [10.1111/1467-8624.00370](https://doi.org/10.1111/1467-8624.00370)
- Sadek AA, Hassan MH, Mohammed NA. Clinical and neuropsychological outcomes for children with phenylketonuria in Upper Egypt; a single-center study over 5 years. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018;**14**:2551. DOI: [10.2147/NDT.S176198](https://doi.org/10.2147/NDT.S176198)
- Bartus A, Palasti F, Juhasz E, Kiss E, Simonova E, Sumanszki C, et al. The influence of blood phenylalanine levels on neurocognitive function in adult PKU patients. *Metab Brain Dis*. 2018;**33**(5):1609-15. DOI: [10.1007/s11011-018-0267-6](https://doi.org/10.1007/s11011-018-0267-6)
- Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2007;**92**(1-2):63-70. DOI: [10.1016/j.ymgme.2007.05.006](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.05.006)
- Saadatinasab Z, Sharifzadeh G. Incidence of phenylketonuria in southern Khorasan (2012-2014). *J Birjand Univ Med Sci*. 2015;**22**(3):286-92. [Link]
- Ghiasvand N, Aledavood A, Ghiasvand R, Seyedin Borojeny F, Aledavood A, Seyed S, et al. Prevalence of classical phenylketonuria in mentally retarded individuals in Iran. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2009;**32**:283-7. DOI: [10.1007/s10545-009-1222-9](https://doi.org/10.1007/s10545-009-1222-9)
- Huijbregts S, De Sonnevile L, Licht R, Van Spronsen F, Verkerk P, Sergeant J. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*. 2002;**40**(1):7-15. DOI: [10.1016/S0028-3932\(01\)00078-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00078-1)
- Anastasoae V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*. 2008;**95**(1-2):17-20. DOI: [10.1016/j.ymgme.2008.06.014](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.06.014)
- Roid GH, Pomplun M. The stanford-binet intelligence scales: The Guilford Press. 2012. [Link]
- Jafari A. Psychometric Properties of The Revised Version Tehran-Stanford-Binet Intelligence Scale in Diagnosis Children with Specific Learning Disability. *JOEC*. 2020;**20**(1):129-140. [Link]
- Motamedi N, Goodarzi E, Pordanjani SR, Valizadeh R, Moradi Y, Sohrabivafa M, et al. Incidence of phenylketonuria in Lorestan province, West of Iran (2006-2016). *International Journal of Pediatrics-Mashhad*. 2017;**5**:4713-21. [Link]
- Badiee S, Morovatdar N, Hossini SMR, Norouzi F, Mina T. Epidemiological and clinical study of phenylketonuria (PKU) disease in Khorasan Province ; Northeast Iran. *Medical Journal of Mashhad university of Medical Sciences*. 2014;**57**(3):571-8. DOI: [10.22038/MJMS.2014.3015](https://doi.org/10.22038/MJMS.2014.3015)
- 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. DOI: [10.1258/jms.2011.011028](https://doi.org/10.1258/jms.2011.011028)
- Rodrigues C, Pinto A, Faria A, Teixeira D, van Wegberg AM, Ahring K, et al. Is the Phenylalanine-Restricted Diet a Risk Factor for Overweight or Obesity in Patients with Phenylketonuria (PKU)? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;**13**(10):3443. DOI: [10.3390/nu13103443](https://doi.org/10.3390/nu13103443)
- Keramati N, Soleymani Z, Rouhani F, Jalaie S, Alaei MR. The effect of the age of treatment onset and quality of dietary control on language and intelligence functions in patients with Phenylketonuria. *Bimonthly Audiology-Tehran University of Medical Sciences*. 2013;**22**(3):42-51. [Link]
- González MJ, Gutiérrez AP, Gassió R, Fusté ME, Vilaseca MA, Campistol J. Neurological complications and behavioral problems in patients with phenylketonuria in a follow-up unit. *Molecular genetics and metabolism*. 2011;**104**:S73-9. DOI: [10.1016/j.ymgme.2011.07.015](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.07.015)