

بررسی ضریب هوشی کودکان فنیل کتونوری شناسایی شده در برنامه کشوری غربالگری PKU بالای ۵ سال

زهرا خاکزاد^۱، احد قضاوی^{۲*}، علیرضا عبدی^۲، عزت‌الله عباسی^۴

تاریخ دریافت ۱۴۰۲/۰۹/۱۲ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۱۲/۲۳

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: فنیل کتونوری نوعی بیماری متابولیک مادرزادی و ژنتیکی از نوع اتوزومال مغلوب است که به علت کمبود یا فقدان آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز، اسیدآمینو فنیل آلانین به تیروزین تبدیل نشده و باعث افزایش فنیل آلانین در خون به‌ویژه در مغز شده و در نتیجه، موجب عوارض جبران‌ناپذیر از جمله عقب‌ماندگی ذهنی برگشت‌ناپذیر می‌شود. مطالعه حاضر باهدف بررسی ضریب هوشی کودکان فنیل کتونوری شناسایی شده در برنامه کشوری غربالگری PKU کودکان بالای ۵ سال انجام گردید.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی-توصیفی در مرکز اطفال بیمارستان شهید مطهری ارومیه طی سال‌های ۱۴۰۱-۱۳۹۱ انجام شد. ۲۵ کودک به روش تمام شماری وارد مطالعه و اطلاعات موردنیاز از پرونده بیماران استخراج و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سنی کودکان مورد مطالعه $6/32 \pm 4/33$ سال و میانگین سن تشخیص $30/28 \pm 52/24$ روز بود. میانگین سطح فنیل آلانین $5/40 \pm 4/33$ mg/dl و میانگین بهره هوشی $93/56 \pm 12/99$ بود. نتایج نشان داد، ۱۸ کودک (۷۲ درصد) بهره هوشی متوسط به بالا دارند. رعایت رژیم غذایی در اکثریت مبتلایان ۲۱ نفر (۸۴ درصد) مشاهده شد. نتایج تحلیل نشان داد بهره هوشی با رعایت رژیم غذایی و سطح فنیل آلانین ارتباط آماری معنادار دارد ($P < 0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری: برنامه غربالگری PKU در استان آذربایجان غربی اثربخشی لازم را داشته و شاهد کاهش عوارض این بیماری بوده‌ایم. اما باوجود پیگیری‌ها و اجرای برنامه هنوز شاهد برخی عوارض خاص مانند عقب‌ماندگی ذهنی هستیم که انسجام و تداوم برنامه در راستای به حداقل رساندن عوارض ناشی از این بیماری ضروری است.

کلیدواژه‌ها: ضریب هوشی، درمان زودرس، عوارض نورولوژیک، فنیل کتونوری، غربالگری فنیل کتونوری

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و چهارم، شماره دوازدهم، ص ۷۵۹-۷۵۳، اسفند ۱۴۰۲

آدرس مکاتبه: گروه بیماری‌های کودکان، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران، تلفن: ۴۴۳۲۷۷۰۳۹۷

Email: ghazavi.a@umsu.ac.ir

مقدمه

فنیل آلانین موجود در رژیم غذایی است و ۲۵ فنیل آلانین باقیمانده برای سنتز پروتئین استفاده می‌شود. نقص فعالیت PAH منجر به افزایش سطح فنیل آلانین و متابولیت‌های آن، یعنی فنیل استات و فنیل لاکتات، در خون و ادرار می‌شود. محدوده‌ی طبیعی فنیل آلانین در خون ۱۱۰-۵۰ میکرومول بر لیتر است (۲). فقدان کامل فعالیت آنزیمی منجر به PKU کلاسیک می‌شود که غلظت

فنیل کتونوری (PKU^۱) یکی از شایع‌ترین خطاهای بیماری‌های ارثی است که در اثر جهش‌های ژن رمزگذار آنزیم فنیل‌الانین هیدروکسیلاز (PAH^۲) ایجاد می‌شود (۱). PAH آنزیمی کبدی است که مسئول تبدیل فنیل آلانین، یکی از آمینواسیدهای ضروری، به تیروزین است. به‌طور کلی، مسیر PAH مسئول دفع ۷۵ درصد از

^۱ دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ دانشیار مغز و اعصاب کودکان، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، پژوهشکده پزشکی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ استادیار جراحی کودکان، گروه بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۴ دانشیار مغز و اعصاب کودکان، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

¹ Phenyl Ketonuria

² Phenylalanine Hydroxylase

شده نظام سلامت در مورد pku در سطح جامعه، نیاز به بررسی مطالعات و ارزیابی اثربخشی آن ضروری به نظر می‌رسد که در این راستا مطالعه حاضر باهدف بررسی ضریب هوشی کودکان فنیل کتونوری شناسایی شده در برنامه کشوری غربالگری PKU کودکان بالای ۵ سال انجام گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی-توصیفی ۲۵ کودکان فنیل کتونوری بزرگتر از ۵ سال شناسایی شده در برنامه کشوری غربالگری مراجعه‌کننده به مرکز درمانی شهید مطهری شهرستان ارومیه در بین سال‌های ۱۳۹۱-۱۴۰۱ که تحت درمان با رژیم غذایی که باعث کنترل سطح فتیل آلانین (برنامه کشوری کنترل PKU) بودند، با روش تمام شماری وارد مطالعه شدند و اطلاعات مورد نیاز شامل سن، جنسیت، سطح فنیل آلانین و سن تشخیص بیماری کودک از پرونده بیماران استخراج و در چکلیست ثبت و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت شد.

والدین به روانشناس ارجاع و داده‌ها با رعایت امنیت و بدون ذکر نام بیماران جهت انجام آنالیز جمع‌آوری گردید. برای اندازه‌گیری وضعیت هوش بیماران، از پرسشنامه‌های سنجش هوش (Raven) برای کودکان گروه سنی ۵ تا ۹ سال و آزمون هوشی ریون بالغین برای گروه سنی ۹ تا ۱۶ سال مورد استفاده قرار گرفت. مبتلایان در مدت زمان ۳۰ دقیقه‌ای به سؤالات آزمون پاسخ دادند. نتیجه آزمون برای هر کودک ثبت و ضریب هوشی کودکان در ۲ دسته نرمال (نمره ۸۹ و بالاتر) و غیر نرمال (نمره کمتر از ۸۸) دسته‌بندی شد. سطح فنیل آلانین نرمال برای کودکان کمتر از ۱۲ سال ۶-۲ و برای کودکان بزرگتر از ۱۲ سال ۲-۱۰ تعیین شد. این طرح با کد اخلاق IR.UMSU.REC.1400.404 در دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تصویب شده است.

تمامی تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام و سطح معنی‌داری برای کلیه آزمون‌ها کمتر از ۰.۰۵ در نظر گرفته شد ($p < 0.05$). در ابتدا برای متغیرهای کمی شاخص‌های مرکزی و پراکندگی (میانگین و انحراف معیار) و برای متغیرهای کیفی فراوانی و درصد فراوانی نسبی محاسبه شدند و برای تحلیل و بررسی روابط بین متغیرها در ابتدا توزیع داده‌ها از آزمون‌های آماری مناسب مانند independent-t-test, Fishers Exact test, Chi square استفاده گردید.

یافته‌ها

یافته‌ها نشان داد، میانگین سن کودکان مورد مطالعه ۶/۱±۳۲/۴۴ سال و (۶۰/۱۵) کودک مورد مطالعه پسر بودند.

پلاسمایی فنیل آلانین سرم در یک نوزاد تازه متولد شده قبل از درمان به بیش از ۲۰ میلی‌گرم در دسی لیتر می‌رسد. فعالیت نسبی آنزیم باعث PKU خفیف یا متوسط، هایپرفنیلانینمی خفیف و PAH خفیف خوش‌خیم می‌شود که مورد اخیر، نیاز به درمان ندارد (۳).

نوزادان تازه متولد شده با PKU در ابتدا بدون علامت هستند. با شروع تغذیه با منابع غذایی حاوی فنیل آلانین، از جمله شیر مادر و شیر خشک معمولی، افزایش تجمع فنیل آلانین و متابولیت‌های آن در بدن منجر به شروع تدریجی PKU و تظاهر خصوصیات بالینی این بیماری می‌شود. PKU درمان نشده باعث نقص ذهنی پیش‌رونده و برگشتناپذیر می‌شود. ضریب هوشی یک متغیر پیامد مهم برای نظارت بر رشد شناختی، ارزیابی پاسخ به درمان و تدوین دستورالعمل‌های درمانی برای افراد مبتلا به PKU بوده است (۴).

در سال ۲۰۱۲، آژانس تحقیقات و کیفیت بهداشت (AHRQ) ایالات متحده آمریکا، متاآنالیزی ۱۷ مطالعه‌ای (شامل ۴۳۲ فرد مبتلا به PKU) را منتشر کرد که به بررسی رابطه فنیل آلانین خون با ضریب هوشی بیماران فنیل کتونوری پرداخته بود. نتایج این متاآنالیز نشان داد احتمال ضریب هوشی پایین در سطوح بالاتر فنیل آلانین خون افزایش پیدا می‌کند و ارتباط قوی‌تری بین سطح فنیل آلانین اندازه‌گیری شده در اوایل کودکی و ضریب هوشی در سال‌های بعدی زندگی وجود دارد (۵). رسیدن به ضریب هوشی مناسب در افراد مبتلا به PKU به عواملی مانند سن اجرای رژیم غذایی و قطع آن و همچنین سطح PAH در دوره‌های حساس رشد مرتبط است (۶). در گذشته، سطح فنیل آلانین فقط در ۶ سال اول زندگی (دوره بحرانی) از نزدیک کنترل می‌شد زیرا اعتقاد بر این بود که با بالا رفتن سن افراد تحمل بیشتری برای فنیل آلانین بالا دارند (۷). به‌مرور ثابت شد، تأثیرات سطح بالای فنیل آلانین در رشد عصبی فراتر از اوایل کودکی بوده و حتی تا دوره بلوغ و اوایل زندگی بزرگسالی نیز گسترش می‌یابد (۷). با توجه میزان بروز بیماری فنیل کتونوری در ایران، برنامه جامع غربالگری فنیل کتونوری، هم‌زمان با غربالگری کم‌کاری مادرزادی تیروئید نوزادان در کلیه نوزادان ۳ تا ۵ روزه با گرفتن نمونه خون از پاشنه پا انجام می‌شود و در صورت مشکوک بودن (فنیل آلانین بالاتر از ۴ میلی‌گرم بر دسی لیتر)، نوزادان فراخوان شده و پس از انجام آزمایش تائید و تشخیص بیماری، به‌منظور پیشگیری از ایجاد عوارض تحت رژیم غذایی و درمان قرار می‌گیرند (۸). اهمیت عوارض pku که مهم‌ترین آن عقب‌ماندگی ذهنی و عواقب و شدت آن بر جامعه است و نتایج مطالعات مختلف که ارتباط بین pku و ضریب هوشی را نشان می‌دهد، یکی از راهکارها لزوم پایش بیماران pku برای پیشگیری از عوارض طولانی‌مدت و عقب‌ماندگی ذهنی است. با توجه به هزینه‌های صرف

میانگین سن تشخیص بیماری $30/28 \pm 52/24$ روز و اکثریت موارد موردبررسی (۲۱/۸۴٪) رژیم غذایی برنامه کشوری کنترل pkd را رعایت کرده بودند. میانگین سطح فنیل آلانین $5/40 \pm 4/33$ و

(۶۰٪) ۱۵ نفر فنیل آلانین کنترل شده داشتند. میانگین بهره هوشی $93/12 \pm 56/99$ به دست آمد که نشان داد (۷۲٪) ۱۸ نفر بهره هوشی متوسط به بالا دارند (جدول ۱).

جدول (۱): توزیع ویژگی‌های کودکان شرکت‌کننده در مطالعه

متغیر	رده	فراوانی (درصد)	متغیر	انحراف معیار \pm میانگین
جنسیت	پسر	۱۵ (۶۰٪)	سن (سال)	$6/32 \pm 1/44$
	دختر	۱۰ (۴۰٪)	سن تشخیص (روز)	$30/28 \pm 52/24$
رعایت رژیم غذایی	بلی	۲۱ (۸۴٪)	فنیل آلانین	$5/40 \pm 4/33$
	خیر	۲ (۸٪)	بهره هوشی	$93/56 \pm 12/99$
	نسبی	۲ (۸٪)		
کنترل	دارد	۱۵ (۶۰٪)		
فنیل آلانین	ندارد	۱۰ (۴۰٪)		

(Fishers Exact test=5.70, p=0.049).

میانگین سطح فنیل آلانین در افراد با بهره هوشی نرمال برابر $8/77 \pm 6/38$ و در افراد با بهره هوشی غیر نرمال برابر $4/02 \pm 2/16$ بود، میانگین سن در دو گروه مقایسه با استفاده از آزمون t-test برای دو گروه مستقل بررسی شد، نتایج نشان داد بین میانگین سطح فنیل آلانین در افراد با بهره هوشی نرمال و غیرنرمال تفاوت آماری معنی‌دار وجود دارد (p= ۰/۰۱۱). نتایج مقایسات در جدول ۲ خلاصه شده است.

توزیع فراوانی جنسیت و بهره هوشی در کودکان با استفاده از آزمون کای ۲ بررسی شد. نتایج نشان داد تفاوت آماری معنی‌دار بین جنسیت و بهره هوشی وجود ندارد ($\chi^2=2.68, df=1, p=0.102$). همچنین توزیع فراوانی رعایت رژیم غذایی و بهره هوشی در کودکان با استفاده از آزمون دقیق فیشر بررسی شد. نتایج نشان داد ارتباط آماری معنی‌دار بین رعایت رژیم غذایی و بهره هوشی وجود دارد.

جدول (۲): بررسی ارتباط بهره هوشی و متغیرهای موردنظر در کودکان موردبررسی

متغیر	رده	بهره هوشی		نتیجه آزمون
		نرمال	غیرنرمال	
جنسیت	پسر	۹ (۵۰٪)	۶ (۸۵/۷٪)	Chi-squared test $\chi^2 = 2/68, df=1,$ p=۰/۱۰۲
	دختر	۹ (۵۰٪)	۱ (۱۴/۳٪)	
رعایت رژیم غذایی	بلی	۱۷ (۹۴/۴٪)	۴ (۵۷/۱٪)	Fishers Exact test=۵/۷۰ *p=۰/۰۴۹
	خیر	۰ (۰/۰٪)	۲ (۲۸/۶٪)	
	نسبی	۱ (۵/۶٪)	۱ (۱۴/۳٪)	
فنیل آلانین (mg/ml)	-	$4/02 \pm 2/16$	$8/77 \pm 6/38$	Independent t_test *P=0.011

*p_value کمتر از ۰/۰۵

بحث و نتیجه‌گیری

مراجعه‌کننده به مرکز درمانی شهید مطهری که تحت درمان با رژیم غذایی بودند پرداخته شد. میزان بروز بیماری فنیل کتونوری بر اساس مطالعات عقب‌ماندگی شدید ناشی از این بیماری و نقص کامل

در این مطالعه به بررسی ضریب هوشی کودکان فنیل کتونوری شناسایی شده در برنامه غربالگری PKU بالای ۵ سال در بیماران

Diamond و همکاران روی ۱۴۸ کودک شش‌ماهه تا هفت‌ساله مبتلا به فنیل کتونوری زود درمان شده انجام داد، گزارش کرد کودکانی که سطح فنیل آلانین خونشان هم‌زمان با اجرای آزمون‌ها در محدوده $360\text{ }\mu\text{mol/L}$ - $600\text{ }\mu\text{mol/L}$ بوده است، نسبت به کودکانی که سطح فنیل آلانین آن‌ها کمتر از $360\text{ }\mu\text{mol/L}$ بود، در اجرای آزمون‌های اجرایی (حافظه کاری و کنترل مهارتی) نتایج ضعیف‌تری کسب کرده‌اند (۳۵). در مطالعه لوسیانا و همکاران و ولگیچ و همکاران بین میانگین سطح فنیل آلانین در طول زندگی افراد مبتلا به فنیل کتونوری تحت درمان و بهره هوشی ارتباط معنی‌دار مشاهده شد. به این ترتیب که افزایش سطح فنیل آلانین با بهره هوشی کمتر همراه بود (۱۸، ۱۹).

نتایج کاربردی:

به نظر می‌رسد برنامه غربالگری pku در استان آذربایجان غربی اثربخشی لازم را داشته و شاهد کاهش عوارض این بیماری بوده‌ایم. اما با وجود پیگیری‌ها و اجرای برنامه هنوز شاهد برخی عوارض خاص مانند عقب‌ماندگی ذهنی هستیم (۲۳ درصد کودکان با ضریب هوشی متوسط به پایین) که با توجه به اثرات جبران‌ناپذیر آن ضروری به نظر می‌رسد انسجام و تداوم برنامه در راستای به حداقل رساندن عوارض ناشی از این بیماری ضروری است.

نقاط قدرت و ضعف مطالعه: نتایج این مطالعه با توجه به استفاده از پرونده ثبت‌شده بیماران و عدم امکان بررسی جامع‌تر متغیرهای مؤثر دارای محدودیت‌هایی بوده است. اما انجام بررسی‌ها و معاینات توسط متخصص و روانشناس و ابزار استاندارد از نقاط قوت مطالعه محسوب می‌شود.

پیشنهادها:

پیشنهاد می‌شود در برنامه‌های کنترلی و مراقبتی کودکان مبتلا به pku در کنار انجام بررسی‌های بالینی و پاراکلینیکی مراقبت‌های ادواری و کوتاه‌مدت توسط روانشناس و روان‌پزشک صورت گیرد و نیز برنامه‌های مبتنی بر خانواده و آموزش‌های مربوطه طراحی و اجرا گردد. همچنین این مطالعه تنها به بررسی ضریب هوشی به‌عنوان مؤلفه‌ای از تکامل نورولوژیک بیمار می‌پردازد درحالی‌که مطالعات نشان می‌دهد حتی بیماران فنیل کتونوری که ضریب هوشی نرمال دارند در مهارت‌های هوشی اجرایی و نیز از نظر روان‌شناختی در مقایسه با جمعیت نرمال مشکلات عمده‌ای دارند. طراحی مطالعه‌ای در این زمینه پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی:

اعلام نشده است.

آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز، شیوع بیماری ۱ در ۲۵۰۰۰ است. ولی چون از دهه ۱۹۶۰ تاکنون تمام نوزادان از نظر وجود بیماری PKU غربالگری می‌شوند، از این رو مواجهه با موارد دارای علامت کمتر است. بر اساس مطالعات انجام‌شده بروز این بیماری در کشورهای مختلف متفاوت است کمترین میزان بروز بیماری در تایلند ۱ به ۳۲۷،۷۴۰ است و بالاترین میزان بروز این بیماری در ترکیه ۱ به ۲۶۰۰ گزارش شده است. در ایران، طی اجرای برنامه غربالگری نوزادان در ایران بروز ۱ در ۶۰۰۰ گزارش شده است (۸). در این مطالعه میانگین سن کودکان مورد مطالعه $6/32 \pm 1/44$ سال و میانگین سن تشخیص برابر $30/28 \pm 52/24$ روز بود که در مطالعه‌ای (۹) میانگین سن مراجعه $43/91 \pm 39/19$ ماه بود در مطالعه‌ی دیگر انجام‌شده، میانگین سن تشخیص PKU ۳۶ ماه بود (۱۰).

در مطالعه حاضر اختلاف آماری معنی‌داری بین میانگین سنی در گروه بهره هوشی نرمال و در گروه غیر نرمال وجود نداشت ($P=0/403$).

نتایج نشان داد در افراد با بهره هوشی نرمال (۵۰٪) و در گروه بهره هوشی غیرنرمال (۱۴/۳٪) بیمار دختر بودند و ارتباط آماری معنی‌دار بین بهره هوشی دختران و پسران وجود ندارد. ($P=0/102$) که با نتایج سایر مطالعات همسو بود (۹).

در کودکان با بهره هوشی نرمال (۹۴/۴٪) کودک رژیم غذایی موردنظر را رعایت و در کودکان با بهره هوشی غیرنرمال (۵۷/۱٪) کودک رژیم غذایی را رعایت کرده بودند. ارتباط آماری معنی‌دار بین بهره هوشی و رعایت رژیم غذایی مشاهده شد ($P=0/049$). Koch و همکاران با بررسی بیماران با درمان دیر هنگام گزارش کرد، میانگین بهره هوشی در افرادی که رژیم غذایی را به‌طور مرتب رعایت نکرده‌اند بالاتر از افرادی است که آن را به‌خوبی رعایت کرده‌اند (۱۰). مطالعه پوتنسیک و همکاران در استرالیا نیز نشان داد آن دسته از بیمارانی که رژیم غذایی خود را به‌طور کامل تا ۱۰ سالگی رعایت می‌کنند دچار نقایص عصبی کمتری می‌باشند. باین‌حال حتی در بهترین شرایط اغلب این بیماران در زمان ورود به مدرسه نسبت به خواهران و برادران سالم خود از ضریب هوشی پایین‌تری برخوردار هستند (۱۱). Nguyen و Janzen در یک مقاله مروری گزارش کردند رعایت ضعیف رژیم و عدم ادامه آن باعث کاهش نمرات هوش خواهد شد (۱۲).

در مطالعه ما میانگین فنیل آلانین در گروه بهره هوشی نرمال برابر $4/02 \pm 2/16$ و در گروه غیر نرمال برابر $8/77 \pm 6/38$ بود، که از نظر آماری این اختلاف معنی‌داری بود ($P=0/011$). در مطالعات Michel و همکاران همبستگی منفی بین بهره هوشی و میزان فنیل آلانین خون گزارش شده است (۱۳-۱۷). در مطالعه‌ای که

حمایت مالی:

ندارد.

ملاحظات اخلاقی:

این تحقیق دارای کد اخلاق با شماره IR.UMSU.REC.1400.404 از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه است.

References:

1. Flydal MI, Martinez A. Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. *IUBMB Life* 2013;65(4):341–9. <http://dx.doi.org/10.1002/iub.1150>
2. Herenger Y, Maes E, François L, Pasco J, Bouchereau J, Pichard S, et al. Determining factors of the cognitive outcome in early treated PKU: A study of 39 pediatric patients. *Mol Genet Metab Rep* 2019;20(100498):100498. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100498>
3. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):36. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>
4. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007;17(2):91–101. <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-007-9021-2>
5. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159 Suppl 2:S74-9. <http://dx.doi.org/10.1007/pl00014388>
6. Fonnbeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T. Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inher Metab Dis* 2013;36(5):757–66. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-012-9564-0>
7. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, et al. Phenylketonuria in adulthood: A collaborative study. *J Inher Metab Dis* 2002;25(5):333–46. <http://dx.doi.org/10.1023/a:1020158631102>
8. Heidari A, Arab M, Etemad K, Damari B, Lotfi M. National Phenylketonuria Screening Program in Iran; Why and How? *Sci J Schf Pub Health Instit Pub Health Res* 2018;16(2):148–63.
9. Daneshi S, Takaloo M, Davarani R, Heidarabadi M, Rezabeigi Davarani E. Incidence of phenylketonuria and the effect of prevention national program on reducing its incidence in the population covered by Kerman University of Medical Sciences during Iran. *J Obstet Gynecol Infertil* 2007;24(13):59–69.
10. Sadek AA, Hassan MH, Mohammed NA. Clinical and neuropsychological outcomes for children with phenylketonuria in Upper Egypt; a single-center study over 5 years. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:2551–61. <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S176198>
11. Khemir S, Halayem S, Azzouz H, Siala H, Ferchichi M, Guedria A, et al. Autism in phenylketonuria patients: From clinical presentation to molecular defects: From clinical presentation to molecular defects. *J Child Neurol* 2016;31(7):843–9. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073815623636>
12. Saad K, Elserogy Y, Abdel Rahman AA, Al-Atram AA, Mohamad IL, ElMelegy TTH, et al. ADHD, autism and neuroradiological complications among phenylketonuric children in Upper Egypt. *Acta Neurol Belg* 2015;115(4):657–63. <http://dx.doi.org/10.1007/s13760-014-0422-8>
13. Koch R, Moseley K, Ning J, Romstad A, Guldborg P, Guttler F. Long-term beneficial effects of the phenylalanine-restricted diet in late-diagnosed individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 1999;67(2):148–55. <http://dx.doi.org/10.1006/mgme.1999.2863>
14. Potocnik U, Widhalm K. Long-term follow-up of children with classical phenylketonuria after diet

- discontinuation: a review. *J Am Coll Nutr* 1994;13(3):232-6.
<http://dx.doi.org/10.1080/07315724.1994.10718402>
15. Janzen D, Nguyen M. Beyond executive function: non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Mol Genet Metab* 2010;99 Suppl 1:S47-51.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.009>
16. 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. *Mol Genet Metab* 2007;92(1-2):63-70.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.05.006>
17. Michel U, Schmidt E, Batzler U. Results of psychological testing of patients aged 3-6 years. *Eur J Pediatr* 1990;149 Suppl 1:S34-8.
<http://dx.doi.org/10.1007/bf02126297>
18. Brumm VL, Grant ML. The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. *Mol Genet Metab* 2010;99 Suppl 1:S18-21.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.015>
19. Welsh M, Deroche K, Gilliam DA. Neurocognitive models of early-treated Phenylketonuria: insights from meta-analysis and new molecular genetic findings. *Handb Dev Cogn Neurosci* 2008;2:677-89.
20. Ris MD, Williams SE, Hunt MM, Berry HK, Leslie N. Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *J Pediatr* 1994;124(3):388-92.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70360-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70360-4)
21. 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 Dev* 2001;72(6):1637-52.
<http://dx.doi.org/10.1111/1467-8624.00370>
22. Weglage J, Pietsch M, Fünders B, Koch H, Ullrich K. Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria-result of impaired frontal lobe functions? *Eur J Pediatr* 1996;155:200-4.

INVESTIGATION THE IQ OF CHILDREN OVER 5 YEARS OLD WITH PHENYLKETONURIA, IDENTIFIED IN THE NATIONAL SCREENING PROGRAMS

Zahra Khakzad^{1*}, Ahad Ghazavi^{2*}, Alireza Abdi³, Ezzatollah Abbasi⁴

Received: 03 December, 2023; Accepted: 13 March, 2024

Abstract

Background & Aim: Phenylketonuria is a type of congenital and genetic metabolic disease of autosomal recessive type, which due to the deficiency or lack of phenylalanine hydroxylase enzyme, the amino acid phenylalanine is not converted to tyrosine and causes an increase of phenylalanine in the blood, especially in the brain, and as a result, causes irreversible complications including irreversible mental retardation. The aim of this study was to investigate the IQ of children with phenylketonuria identified in the national PKU screening program for children over 5 years of age.

Materials & Methods: This cross-sectional study was conducted in the pediatric center of Shahid Motahari hospital in Urmia during 2011-2014. The participants in this study were selected from children with phenylketonuria who referred to the pediatric clinic of Shahid Motahari Hospital in Urmia and were included in the study. Twenty-five children were included in the study using the full number method, and the required information was extracted from the patients' files and analyzed.

Results: The mean age of the studied children was 6.32 ± 4.33 years and the average age of diagnosis was 30.28 ± 52.24 days. The mean level of phenylalanine mg/dl was 5.40 ± 4.33 and the mean IQ was 93.56 ± 12.99 . The results showed that 18 children (72%) have medium to high IQ. Adherence to the diet was observed in the majority of 21 patients (84%). The results of the analysis showed that IQ has a statistically significant relationship with dietary compliance and phenylalanine level ($P < 0.05$).

Conclusion: The PKU screening program in West Azerbaijan province has been effective and we have seen a reduction in the complications of this disease. However, despite the follow-up and implementation of the program, we still see some special complications such as mental retardation, which requires the coherence and continuity of the program in order to minimize the complications caused by this disease.

Keywords: IQ, Early Treatment, Neurological Complications, Phenylketonuria, Phenylketonuria Screening

Address: Department of Pediatric Diseases, Faculty of Medicine, Neurophysiology Research Center, Cellular and Molecular Medicine Research Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
Tel: +984432770397

Email: ghazavi.a@umsu.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2024; 34(12): 759 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Medical student of Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Associate Professor of Pediatric Neurology, Department of Pediatric Diseases, Faculty of Medicine, Neurophysiology Research Center, Cellular and Molecular Medicine Research Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)

³ Assistant Professor of Pediatric Surgery, Department of Neurological Diseases, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

⁴ Associate Professor of Pediatric Neurology, Department of Pediatric Diseases, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran