

## بررسی وضعیت آزمایشگاهی و بالینی کودکان و نوجوانان مبتلا به فنیلکتونوری در استان آذربایجان شرقی

سیامک شیوا: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

Email: shivasiamak@yahoo.com

محمد مهدوی: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۷/۲/۳۱، پذیرش: ۸۷/۸/۲۹

### چکیده

**زمینه و اهداف:** فنیلکتونوری یک اختلال در متابولیسم اسیدآمینه فنیل آلانین است که بصورت اتوزوم مغلوب به ارث رسید می تواند منجر به عقب ماندگی ذهنی پیشرونده شود. مطلوبترین پیش آگهی برای این بیماران زمانی رخ می دهد که درمان با رژیم غذایی هرچه زودتر شروع و بطور مستمر ادامه یابد. در حال حاضر اسکرین فنیلکتونوری در کشور ما انجام نشده و تاخیر در تشخیص و درمان این بیماران باعث می شود پیش آگهی مطلوبی نداشته باشند. هدف این مطالعه بررسی وضعیت موجود کودکان و نوجوان مبتلا به فنیلکتونوری در استان آذربایجان شرقی می باشد.

**روش بررسی:** بررسی حاضر یک مطالعه توصیفی-تحلیلی و مقطعی بوده که بر روی کلیه بیماران مبتلا به فنیلکتونوری که در سال ۸۶ جهت دریافت خدمات به بیمارستان کودکان تبریز مراجعه نمودند انجام گرفت.

**یافته ها:** چهل بیمار مبتلا به فنیلکتونوری که ۴۵٪ آنها پسر و میانگین سنی آنها  $4 \pm 5.3$  سال بود (۴ ماه تا ۱۷ سال) مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سن تشخیص بیماری  $17.2 \pm 18.7$  ماه، میانگین فاصله زمانی از اولین مراجعه به پزشک تا تشخیص قطعی  $1.5 \pm 11.8$  ماه، میانگین سطح سرمی فنیل آلانین در زمان تشخیص  $8.2 \pm 23.1$  و در زمان مطالعه  $10.8 \pm 15.9$  میلی گرم درصد بود. شایعترین شکایت منجر به تشخیص بیماری، تاخیر در نشستن بود (۴۰٪ موارد) و ۳۰٪ بیماران سابقه تشنج داشتند.  $31.6 \pm 31.6$ ٪ از بیماران بالای یکسال قادر به راه رفتن نبودند و ۵۲٫۶٪ آنها نمی توانستند حرف بزنند. ۷۷٫۵٪ بیماران والدین منسوب داشتند.

**نتیجه گیری:** اسکرین نوزادی فنیلکتونوری و پرهیز از ازدواج های فامیلی در کنار یک برنامه درمانی مناسب می تواند تا حد زیادی از معلولیت های ذهنی و حرکتی ناشی از فنیلکتونوری در جامعه ما بکاهد.

**کلید واژه ها:** فنیلکتونوری، عقب ماندگی ذهنی، فنیل آلانین

### مقدمه

محدود می باشد را در درمان این بیماری گزارش نمودند. این محققان دریافتند که همه علائم بالینی بیماران دچار فنیلکتونوری که قبلاً درمان نشده اند با محدودیت فنیل آلانین در رژیم غذایی قابل برگشت می باشند بجز عقب ماندگی ذهنی (۵). از دهه ۱۹۶۰ شناسایی این بیماران از طریق اسکرین در دوره نوزادی و درمان زودرس با رژیم غذایی باعث بهبودی گسترده ای در پیش آگهی روانی و رفتاری بیماران مبتلا به فنیلکتونوری گردید (۷،۶). بسیاری از مبتلایان به

فنیلکتونوری یک اختلال در متابولیسم اسیدآمینه فنیل آلانین است که به صورت اتوزوم مغلوب به ارث رسیده و می تواند منجر به عقب ماندگی ذهنی پیشرونده شود (۱-۲). مبتلایان به این بیماری در زمان تولد کاملاً طبیعی بوده اما به تدریج در طی سال اول زندگی دچار عقب ماندگی ذهنی و تاخیر تکاملی شدید می شوند که ممکن است در چند ماه اول زندگی خیلی واضح نباشد (۳-۴). Bickel و همکاران در سال ۱۹۵۳ استفاده از رژیم غذایی که فنیل آلانین آن

### مواد و روش ها

بررسی حاضر یک مطالعه توصیفی-تحلیلی و مقطعی می باشد که در سال ۱۳۸۶ در بیمارستان کودکان تبریز انجام گرفت. کلیه بیمارانی که در طی سال فوق برای دریافت خدمات به این مرکز مراجعه نمودند، در مطالعه آورده شدند. در اولین مراجعه آنها معاینه فیزیکی کامل بعمل آمد مدارک قبلی بیماران مرور شدند و اطلاعات لازم با پرسش از والدین کسب و پرسشنامه اولیه تکمیل گردید. سپس داده ها به استفاده از نرم افزار آماری SPSS و تستهای آماری t-test و  $X^2$  آنالیز شدند. یافته های کمی بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و یافته های کیفی به صورت فراوانی درصد بیان شدند و  $P < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

در پایان سال، ۴۰ بیمار مبتلا به فنیل کتونوری که کوچکترین آنها ۴ ماهه و بزرگترین آنها ۱۷ ساله بودند ( $4 \pm 5.3$  سال)، شامل ۱۸ پسر (۴۵٪) و ۲۲ دختر (۵۵٪) در مطالعه جای گرفتند. وضعیت سنی بیماران در زمان تشخیص بیماری، کسب مهارت های نشستن، راه رفتن و حرف زدن (در مورد آنهایی که این مهارتها را کسب کرده بودند)، و فاصله زمانی از اولین مراجعه به پزشک تا تشخیص بیماری، همچنین سطح فنیل آلانین سرم در زمان تشخیص و نیز در زمان انجام مطالعه در جدول ۱ آورده شده است.

در ۵ مورد (۱۲.۵٪) بیماران سابقه فامیلی فنیل کتونوری وجود داشت و دو مورد از بیماران به دلیل مبتلا بودن فرزند قبلی در دوره نوزادی بررسی شده و در ماه اول زندگی تشخیص داده شده بودند. در ۱۲ مورد (۳۰٪ بیماران) سابقه تشنج وجود داشت. در جدول ۲ مهمترین عللی که منجر به تشخیص بیماری شده اند آورده شده است. والدین ۳۱ مورد از بیماران (۷۷.۵٪) با هم نسبت فامیلی داشتند. در جدول ۳ وضعیت بیماران از نظر تحصیل آورده شده است.

فنیل کتونوری علیرغم درمان ناتوانی های قابل توجهی در یادگیری، مهارت های کلامی و حرکتی دارند. پیش آگهی این بیماران بستگی زیادی به کنترل بیماری در سالهای اول زندگی خصوصاً چهار سال اول دارد (۸-۱۱). گزارشات متعددی نشان داده اند که مطلوب ترین پیش آگهی برای این بیماران زمانی رخ می دهد که درمان با رژیم غذایی هرچه زودتر و در اوایل زندگی شروع شود و بطور مستمر ادامه یابد (۱۵-۱۲).

علیرغم تشخیص زودرس از طریق اسکرین دوره نوزادی و شروع به موقع درمان، همانند سایر بیماری های مزمن بیماران مبتلا به فنیل کتونوری نیز با افزایش سن خصوصاً در سنین بالای ۶ سال رژیم غذایی را بخوبی رعایت نکرده یا بطور کامل قطع می نمایند که این امر باعث می شود تا دچار از دست دادن عملکردهای ذهنی شوند (۱۶-۱۲).

در حال حاضر اسکرین فنیل کتونوری در کشور ما انجام نمی شود بنابراین تاخیر در تشخیص و درمان این بیماران از جمله عواملی است که پیش آگهی بیماران ما را بدتر می کند. علاوه بر آن عوامل متعدد دیگری نیز از جمله فقر مالی، فرهنگی و عدم وجود حمایت های اجتماعی مناسب، باعث می شوند تا پس از تشخیص نیز روند درمانی این بیماران دچار مشکل شود. در سال ۱۳۸۶ بیمارستان کودکان تبریز به عنوان مرکز ارائه خدمات به بیماران فنیل کتونوری استان آذربایجان شرقی انتخاب و تیمی متشکل از متخصصان فیزیوتراپی و آزمایشگاه، کارشناسان تغذیه و گفتار درمانی و پزشک فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان آماده پذیرش و ارائه خدمات به این بیماران شدند. تا این زمان بیماران فنیل کتونوری استان از سرویس های مختلف بخش دولتی یا خصوصی خدمات پراکنده دریافت می کردند.

در شروع کار بر آن شدیم تا به بررسی وضعیت کلی بیماران اعم از وضعیت عصبی موجود، وضعیت تحصیلی، گفتاری و حرکتی، سن تشخیص و علائم منجر به تشخیص بیماری و وضعیت خانواده های آنها بپردازیم با این امید که بتوانیم از اطلاعات بدست آمده در برنامه ریزی آینده و ارائه خدمات به این بیماران استفاده نماییم.

جدول ۱: مشخصات کلی بیماران

مشخصات بیماران	میانگین $\pm$ انحراف معیار	کمترین مقدار	بیشترین مقدار
سن تشخیص بیماری (ماه)	۱۷.۲ $\pm$ ۱۸.۷	۱	۱۰۰
فاصله اولین مراجعه به پزشک تا تشخیص (ماه)	۱.۵ $\pm$ ۱۱.۸	۱	۸۰
سن نشستن (ماه)	۸.۹ $\pm$ ۱۶.۲	۶	۴۸
سن راه رفتن (ماه)	۱۵.۴ $\pm$ ۳۲.۳	۱۳	۶۰
سن حرف زدن (ماه)	۳۲.۴ $\pm$ ۴۹.۹	۱۸	۱۴۴
سطح فنیل آلانین سرم در زمان تشخیص (میلی گرم در صد)	۸.۲ $\pm$ ۲۳.۱	۱۳	۴۱
سطح فنیل آلانین سرم در زمان مطالعه	۱۰.۸ $\pm$ ۱۵.۹	۰.۶	۳۹

جدول ۲: مهمترین عللی که منجر به تشخیص بیماری شده‌اند

علت منجر به تشخیص بیماری	تعداد	درصد
تاخیر در نشستن	۱۶	۴۰
کاهش رشد دور سر	۸	۲۰
تشنج	۶	۱۵
تاخیر در راه رفتن	۳	۷٫۵
تاخیر در حرف زدن	۳	۷٫۵
ابتلاء فرزند قبلی	۲	۵
تاخیر در گردن گیری	۱	۲٫۵
تاخیر در چهار دست و پا رفتن	۱	۲٫۵
جمع	۴۰	۱۰۰

جدول ۳: وضعیت تحصیلی بیماران

وضعیت بیمار	تعداد	درصد
زیر سن مدرسه	۲۶	۶۵
عدم توانایی درس خواندن	۶	۱۵
تحصیل در مدرسه کودکان استثنایی	۶	۱۵
تحصیل در مدرسه معمولی	۲	۵
کل	۴۰	۱۰۰

این بیماران را بطور قابل توجهی بهبود می بخشد (۱۵-۱۲). این امر باعث شده تا بسیاری از کشورها اسکرین این بیماری را در دوره نوزادی انجام و از همان روزهای اول تولد درمان را برای افراد مبتلا شروع نمایند. علیرغم این، تعداد زیادی از مبتلایان به فنیل‌کتونوری با وجود درمان دچار درجات مختلفی از ناتوانی‌های عصبی می شوند که این ناتوانیها با بالا بودن سطح فنیل‌آلانین سرم رابطه مستقیم داشته و هرچه سطح فنیل‌آلانین سرم بالاتر بماند میزان ضریب هوشی این بیماران افت بیشتری خواهد داشت (۱۱، ۱۷، ۱۸-۸).

بررسی حاضر نشان می دهد که در منطقه ما قسمت عمده این بیماران حاصل ازدواج‌های فامیلی هستند (۷۷٫۵٪ از بیماران ما) و حتی ممکن است تا ۹-۸ سالگی نیز تشخیص داده نشوند. بعلاوه فاصله زمانی بین آشکار شدن علائم بالینی و اولین مراجعه به پزشک تا تشخیص قطعی و شروع درمان نیز خیلی طولانی و گاه ۸-۷ سال نیز می باشد. بسیار واضح است که علت چنین تاخیری در تشخیص بیماری (که قسمتی مربوط به نبودن برنامه اسکرین فنیل‌کتونوری در کشور ما و قسمتی نیز مربوط به کمی آگاهی پزشکان ما از این بیماری و وضعیت آن در منطقه ما می باشد) پیش آگهی این بیماران را بطور قابل توجهی بد خواهد نمود. بالا بودن سطح فنیل‌آلانین بیماران ما در زمان مطالعه (۱۵/۹±۱۰/۸ mg/dl) بیانگر این موضوع می باشد که این بیماران بعد از تشخیص نیز درمان مناسب و مستمری را دریافت نکرده‌اند. حتی دو مورد از بیماران ما که به دلیل مبتلا بودن فرزند قبلی خانواده در دوره

۳۸ مورد از بیماران (۹۵٪) سن بالای یکسال داشتند که ۳۱/۶٪ از آنها (۱۲ مورد) قادر به راه رفتن نبودند و ۵۲/۶٪ از آنها (۲۰ مورد) توانایی حرف زدن حتی در حد کلمه را نداشتند. میانگین سن بیمارانی که می توانستند راه بروند ۳/۷ ± ۵/۹ سال و آنهایی که قادر به راه رفتن نبودند ۵/۶ ± ۴/۶ سال بود که اختلاف سنی دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ( $P=0/397$ ). همچنین بین میانگین سنی بیمارانی که قادر به تکلم نبودند (۳/۸ ± ۶ سال) با آنهایی که می توانستند حرف بزنند (۴/۲ ± ۵ سال) تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت ( $P=0/440$ ). از نظر میزان تحصیلات والدین (پدر  $P=0/936$  و مادر  $P=0/747$ ) و میزان درآمد ماهانه خانواده ( $P=0/796$ ) نیز بین گروهی که قادر به راه رفتن بودند و گروهی که نمی توانستند راه بروند اختلاف معنی داری از نظر آماری مشاهده نشد. از ۲۱ دختر بالای یکسال ۱۳ مورد (۶۲٪) و از ۱۷ پسر بالای یکسال ۵ مورد (۲۹٪) می توانستند حرف بزنند، این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $P=0/046$ ) اما اختلاف بین دو جنس در مورد توانایی راه رفتن معنی دار نبود ( $P=0/769$ ).

## بحث

بیماری فنیل‌کتونوری اختلالی است که به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد (۲، ۱). بنابراین میزان بروز آن در ازدواج‌های فامیلی بطور قابل توجهی افزایش خواهد یافت. تشخیص زودرس و درمان مستمر با رژیم غذایی پیش آگهی

ما اغلب طبقه فرهنگی - اجتماعی مشابهی داشتند. صرع و تشنج از دیگر مشکلات بیماران فنیل کتونوری می باشد. اگرچه ۵۰٪ این بیماران یافته های الکتروانسفالوگرام<sup>۱</sup> غیرطبیعی دارند ولی ۲۵٪ آنها دچار تشنج می شوند (۳). پایین آوردن سطح فنیل آلانین سرم میزان تشنج را در این بیماران کاهش می دهد (۲۳). ۳۰٪ از بیماران ما نیز تشنج را تجربه کرده بودند.

اگرچه شرایط بیماران در کشورهایی که برنامه اسکرین دارند بهتر از ما می باشد با اینحال گزارشاتی نیز وجود دارند که شرایطی بدتر از بیماران ما را گزارش کرده اند. در گزارشی از Mainlan سن تشخیص بیماران توسط متخصصین کودکان از یک ماه تا ۲۲ سال بوده، ۹۴٫۵٪ بیماران دچار عقب ماندگی ذهنی بودند و ۴۸٫۹٪ دچار صرع بودند (۲۴).

اگرچه در بررسی ما اغلب تفاوت قابل توجهی بین دختران و پسران وجود نداشت اما در شرایط مشابه تعداد دخترانی که قادر به حرف زدن بودند بطور قابل توجهی از پسرها بیشتر بود. به نظر می رسد در دختران مبتلا مهارتهای کلامی کمتر از پسرها آسیب می بیند که این مسئله نیاز به بررسی بیشتری دارد.

### نتیجه گیری

پیشگیری از ازدواج های فامیلی در جامعه ما تا حدود زیادی می تواند از بروز سالانه بیماری فنیل کتونوری بکاهد. بعلاوه اجرای برنامه اسکرین فنیل کتونوری در دوره نوزادی و تشکیل تیم هایی در هر منطقه جهت ارائه خدمات و پیگیری درمان این بیماران تا حد زیادی می تواند از معلولیت های ذهنی و حرکتی ناشی از این بیماری در جامعه بکاهد.

### تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از کلیه بیماران فنیل کتونوری استان و خانواده های آنها که در مطالعه صمیمانه همکاری داشتند کمال تشکر و سپاسگزاری را دارند.

### References

1. Abdel Nasser K, Abu Shahla, Yehia Abed, Nabegha K, Abu Shahla. Screening program for phenylketonuria in Gaza Strip: evaluation and recommendations. *J Trop Pediatr* 2004; **50**(2): 101-105.
2. Hardelid P, Cortina-Borja M, Munro A, Jones H, Cleary M, Champion MP, et al. The birth prevalence of PKU in population of European, South Asian and sub-sahran African ancestry living in South East England. *Ann Hum Genet* 2008; **72**(1): 65-71.
3. Kiegan RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Saunders, 2007; PP: 529-532.
4. Walter JH. Neonatal screening for PKU and other metabolic disorders. *Semin Neonatal* 1998; **3**: 17-25.
5. Bickel H, Gerard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953; **265**(6790): 812-813.
6. Fishler K, Azen CG, Henderson R, Friedman EG, Koch R. Psychoeducational findings among

نوزادی تشخیص داده شده بودند از نظر عملکرد عصبی وضعیت خوبی نداشتند. تعداد زیادی از مبتلایان به فنیل کتونوری با بالا رفتن سن رژیم غذایی خود را رعایت نمی کنند (۱۷) و با توجه به اینکه اغلب مطالعات اخیر تاکید بر این دارند که رعایت رژیم برای این بیماران مادام العمر می باشد و در هر سنی (حتی بزرگسالی) اگر رژیم قطع شود وضعیت عصبی - روانی این بیماران بدتر خواهد شد (۱۷، ۱۹، ۲۰)، وضعیت بالینی بیماران ما نشان می دهد که علاوه بر تاخیر در تشخیص اغلب آنها رژیم غذایی مناسبی را نیز دریافت نکرده اند. بیماران ما تاخیر واضح در نشستن، راه رفتن و حرف زدن داشتند و تعدادی از آنها هنوز قادر به راه رفتن یا حرف زدن نبودند و فقط دو مورد از آنها قادر بودند در مدرسه معمولی درس بخوانند. Waisbran و همکاران با متآنالیزی که انجام دادند، با تجزیه و تحلیل حدود ۴۰ مطالعه نشان دادند که بالا بودن سطح فنیل آلانین خون در طول درمان خصوصاً در ۱۲ سال اول زندگی بطور قابل توجهی باعث افت ضریب هوشی این بیماران می شود (۱۸). مطالعه Potocnik و همکاران در استرالیا نیز نشان داد آن دسته از بیمارانی که رژیم غذایی خود را بطور کامل تا ۱۰ سالگی رعایت می کنند دچار نقایص عصبی کمتری می باشند (۲۰).

علیرغم همه تلاشهایی که در جهت درمان این بیماران طی ۵۰ سال اخیر صورت گرفته و اکنون بسیاری از دانشمندان برآنند تا با بکارگیری روشهای مختلف در درمان این بیماران از عقب ماندگی ذهنی آنها پیشگیری نمایند (۲۱). با اینحال حتی در بهترین شرایط نیز اغلب این بیماران در زمان ورود به مدرسه نسبت به خواهران و برادران سالم خود از ضریب هوشی پایین تری برخوردار هستند (۶-۷). شرایط خانواده از جمله دیگر عواملی است که بر روی وضعیت کنترل این بیماران تاثیر می گذارد. حتی بیمارانی که والدین آنها از هم طلاق گرفته اند یا جدا از هم زندگی می کنند شرایط بدتری نسبت به بقیه دارند (۲۲). با اینحال بررسی ما تفاوت معنی داری را در سطح درآمد و تحصیلات والدین نشان نداد. علت عمده این مسئله احتمالاً این است که بیماران

- children treated for phenylketonuria. *Am J Ment Defic* 1987; **92**(1): 65-73.
7. Fishler K, Azen CG, Friedman EG, Koch R. School achievement in treated PKU children. *J Ment Defic Res* 1989; **33**(6):493-498.
  8. Waisbren S, Brown M, de Sonnevile L, Levy H. Review of neuropsychological functioning in treated phenylketonuria: an information processing approach. *Acta Paediatr* 1994; **83** Suppl 407: 98-103.
  9. Azen C, Koch R, Friedman E, Wenz E, Fishler K. Summary of findings from the United States Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Paediatr* 1996; **155** Suppl1: 29-32.
  10. Ris M, Williams S, Hunt MM, Berry HK, Leslie N. Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *J Paediatr* 1994; **124**(3): 388-392.
  11. Weglage J, Funders B, Wilken B, Schubert D, Ullrich K. School performance and intellectual outcome in adolescents with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1993; **82**(6-7): 582-586.
  12. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Effect on intelligence of relaxing the low phenylalanine diet in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1991; **66**(3): 311-316.
  13. Burgard P, Rey F, Rupp A, Abadie V, Rey J. Neuropsychologic functions of early treated patients with phenylketonuria, on and off diet: results of a cross-national and cross-sectional study. *Paediatr Res* 1997; **41**(3): 368-374.
  14. Griffiths P, Tarrini M, Robinson P. Executive function and psychosocial adjustment in children with early treated phenylketonuria: correlation with historical and concurrent phenylalanine levels. *Journal of Intellectual Disability Research* 1997; **41**(4): 317-323.
  15. Rey F, Abadie V, Planguet F, Rey J. Long-term follow up of patients with classical phenylketonuria after diet relaxation at 5 years of age: the Paris study. *Eur J Paediatr* 1996; **155** Suppl 1: 39-44.
  16. Beasley M, Costello P, Smith I. Outcome of treatment in young adults with phenylketonuria detected by routine neonatal screening between 1964 and 1971. *Q J Med* 1994; **87**(3): 155-160.
  17. Aoki K, Ohwada M, Kitagama T. Long-term follow-up study of patients with phenylketonuria detected by the newborn screening program in Japan. *J Inherit Metab Dis* 2007; **30**(4): 608.
  18. 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.
  19. Movle JJ, Fox AM, Bvnevelt M, Arthur M, Burnett JR. A neuropsychological profile of off-diet adults with phenylketonuria. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; **29**(4): 436-441.
  20. Potocnik U, Widhalm K. Long-term follow-up of children with classical phenylketonuria after diet discontinuation: a review. *Journal of American College of Nutrition* 1994; **13**(3): 232-236.
  21. Giovannini M, Riva E, Salvatici E, Fiori L, Paci S, Verduci E, et al. Treating phenylketonuria: a single centre experience. *J Int Med Res* 2007; **35**(6): 742-752.
  22. Olsson GM, Montgomery SM, Alm J. Family conditions and dietary control in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007; **30**(5): 708-715.
  23. Martynyuk AE, Ucar DA, Yang DD, Norman WM, Carney PR, Dennis DM, et al. Epilepsy in phenylketonuria : A complex dependence on serum phenylalanine levels. *Epilepsia* 2007; **48**(6): 1143-1150.
  24. Yanling Y, Oiang G, Zhixiang Z, Chunlan M, Lide W, Xiru W. A clinical investigation of 228 patients with phenylketonuria in mainland China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; **30**Suppl 2: 58-60.