

Depiction of Health

2016; 6(4): 1-12

<http://dohweb.tbzmed.ac.ir>

## Distribution Occurrence of Phenylketonuria in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis

Parastoo Moradi<sup>\*1</sup>, Behrooz Sari Sarraf<sup>2</sup>, Zhila Khamnian<sup>3</sup>, Roya Dolatkah<sup>4</sup>  
Soraya Hadi<sup>1</sup>, Dorna Ghafari<sup>1</sup>, Saeed Dastgiri<sup>5</sup>

### Article Info:

#### Article History:

Received: 2016/01/12

Accepted: 2016/01/21

Published: 2016/03/10

#### Keywords:

Phenylketonuria  
Congenital Disease  
Prevalence  
Incidence  
Meta-Analysis

### Abstract

**Background and objectives:** Phenylketonuria (PKU) is a metabolic error which is caused by the deficiency of phenylalanine hydroxylase (PAH) inverting phenylalanine to tyrosine. This disease is the most common form of hyperphenylalaninaemia stow which is inherited in a form of a predominant autosomal. Therefore, the aim of this study was to investigate the distribution of occurrence of phenylketonuria disease in the world by using the systematic review and meta-analysis.

**Material and Methods:** The national and international databases such as Medline, CINAHL, Embase, PubMed and OVID, Google scholar, IranDOC, IranMedex, SID, Magiran, have been searched from 1990 onwards, without language restrictions and by using the key words: phenylketonuria, prevalence, incidence, congenital diseases. A total of 304 articles related with this topic were found. Finally, 62 studies were accepted. Data were analyzed by using Comprehensive Meta-Analysis software at 95% confidence level. The distribution of diseases was shown by using Geographic Information System software on the world map.

**Results:** The findings showed that in 100000 people, the best estimate of the disease prevalence of phenylketonuria is 11.83 (95% CI: 10.22- 13.44) and the best estimate of the incidence of this disease is 8.2 (95% CI: 6.37- 10.03) in the world. The distribution of phenylketonuria disease has the highest rate in Europe and Asia and lowest rate in Africa and America, respectively.

**Conclusion:** According to the findings of the present study, it can be said that there is a wide variety in the occurrence of phenylketonuria in the world and recent studies have confirmed his. Therefore, because of the irreversible consequences of the disease, the development of the appropriate training and control programs is recommended to reduce the occurrence of the disease.

**Citation:** Moradi P, Sari-Sarraf B, Khamnian Z, Dolatkah R, Hadi S, Ghafari D, Dastgiri S. Distribution Occurrence of Phenylketonuria in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. Depiction of Health 2016; 6(4): 1-12.

1. Medical Geography M.A. student, Faculty of Geography and Planning, Tabriz University, Iran. (Email: parastoomoradi2013@gmail.com)

2. Professor, Faculty of Geography and Planning, Tabriz University, Tabriz, Iran.

3. Assistant Professor, Social Determinants of Health Research Center, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

4. Molecular Epidemiology of Cancer, Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

5. Professor, Tabriz Health Management Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.



## پراکندگی وقوع بیماری فنیل کتونوری در جهان: مرور نظام مند و متاآنالیز

پرستو مرادی\*<sup>۱</sup>، بهروز ساری صراف<sup>۲</sup>، ژیلا خامنیان<sup>۳</sup>، رویا دولتخواه<sup>۴</sup>، ثریا هادی<sup>۵</sup>، درنا غفاری<sup>۱</sup>، سعید دستگیری<sup>۱</sup>

### چکیده

**زمینه و اهداف:** فنیل کتونوری یک خطای متابولیسم است که به علت نقص آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز که فنیل آلانین را به تیروزین تبدیل می‌کند ایجاد می‌شود. این بیماری به صورت فراوان‌ترین شکل هایپر فنیل آلانیمی استو به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد. لذا هدف از این مطالعه بررسی پراکندگی وقوع بیماری فنیل کتونوری در جهان با استفاده از مرور نظام مند و متاآنالیز می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** بانک‌های اطلاعاتی داخلی و خارجی از جمله: Embase, Medline, CINAHL از طریق PubMed و OVID همچنین Google Scholar, IRCT, Magiran, SID, Iran Medex, Iran Doc از سال ۱۹۹۰ به بعد بدون محدودیت زبان و با استفاده از کلمات کلیدی فنیل کتونوری، شیوع، بروز، بیماری مادرزادی جست‌وجو شدند. تعداد ۳۰۴ مقاله مرتبط با موضوع یافت شد. در نهایت تعداد ۶۲ مطالعه پذیرفته شدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Comprehensive Meta-Analysis در سطح اطمینان ۹۵٪ آنالیز گردیدند. پراکندگی بیماری با استفاده از نرم‌افزار Geographic Information System بر روی نقشه‌ی جهان نشان داده شد.

**یافته‌ها:** یافته‌ها نشان می‌دهد بهترین برآورد شیوع بیماری فنیل کتونوری ۱۱/۸۳ (۹۵٪ CI: ۱۰/۲۲-۱۳/۴۴) و همچنین بهترین برآورد بروز این بیماری ۸/۲ (۹۵٪ CI: ۶/۳۷-۱۰/۰۳) در ۱۰۰۰۰۰ نفر در جهان می‌باشد. پراکندگی بیماری فنیل کتونوری بیشترین میزان را به ترتیب در قاره‌های اروپا و آسیا و کمترین میزان را در قاره آفریقا و آمریکا داشته است.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج مطالعه می‌توان گفت که در وقوع بیماری فنیل کتونوری در جهان تنوع گسترده‌ای وجود دارد مطالعات انجام شده اخیر هم این امر را تأیید می‌کنند. به علت پیامدهای غیر قابل جبران این بیماری تدوین برنامه‌های کنترلی و آموزشی مناسب جهت کاهش وقوع این بیماری توصیه می‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** فنیل کتونوری، بیماری مادرزادی، شیوع، بروز، متاآنالیز

مرادی پ، ساری صراف ب، خامنیان ژ، دولتخواه ر، هادی ث، غفاری د، دستگیری س. پراکندگی وقوع بیماری فنیل کتونوری در جهان: مرور نظام مند و متاآنالیز. تصویر سلامت ۱۳۹۴؛ ۶(۴): ۱۲-۱.

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد جغرافیایی پزشکی، دانشکده جغرافیا و برنامه ریزی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران (Email: parastoomoradi2013@gmail.com)
۲. استاد دانشکده جغرافیا و برنامه ریزی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
۳. استادیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۴. دکترای تخصصی مولکولار اپیدمیولوژی سرطان، مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۵. استاد اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات مدیریت خدمات بهداشتی درمانی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

نویسنده (نویسندگان). این اثر به عنوان یک مقاله دسترسی آزاد تحت مجوز Creative Commons Attribution License توسط تصویر سلامت منتشر گردیده است. استفاده‌های غیر تجاری از این اثر به شرط ارجاع صحیح به اثر اصلی مجاز است.



## مقدمه

فنیل کتونوری یک خطای متابولیسم است که به علت نقص آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز که فنیل آلانین را به تیروزین تبدیل می‌کند ایجاد می‌شود. کمبود این آنزیم منجر به افزایش سطح فنیل آلانین خون می‌شود (۱). سطح فنیل آلانین خون در حالت طبیعی ۲-۴ میلی‌گرم در دسی لیتر است. مقادیر بالای ۴ میلی‌گرم در دسی لیتر غیرطبیعی در نظر گرفته می‌شود (۲). این بیماری به صورت فراوان‌ترین شکل هایپر آلانیمی استو به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد (۳). مهم‌ترین علامت بالینی بیماری عقب‌ماندگی ذهنی است. ضریب هوشی بیماران معمولاً زیر ۵۰ است. سالانه حدود ۷/۶ میلیون کودک مبتلا به ناهنجاری‌های ژنتیکی یا مادرزادی در دنیا متولد می‌شوند و ۹۰٪ این تولدها در کشورهای با درآمد پایین اتفاق می‌افتد. اغلب علائم بیماری‌های متابولیکی از همان روزهای اول ظاهر می‌شوند ولی گاهی این علائم خفیف بوده و از نظر دور می‌ماند و در نتیجه تشخیص بیماری برای ماه‌ها و حتی سال‌ها به تعویق می‌افتد. یکی از این بیماری‌ها بیماری فنیل کتونوری است که با از دست دادن ضریب هوشی به درجات مختلف در مبتلایان همراه است، بدون درمان اغلب بیماران دچار عقب‌ماندگی ذهنی می‌شوند (۴). اهمیت شناسایی این بیماری تا بدان جاست که درمان مناسب نوزادان در خلال دو هفته اول زندگی پیامدهای بیماری را تغییر می‌دهد و منجر به رشد و نمو طبیعی در نوزاد می‌شود. به‌این‌علت، تشخیص سریع در اولین روزهای زندگی اقدام اساسی است (۵). این بیماری در سراسر جهان رخ می‌دهد و میانگین وقوع آن در جمعیت‌های مختلف انسانی متفاوت است. در کشورهای توسعه‌یافته بیماری فنیل کتونوری با درمان به موقع از یک بیماری علامت‌دار به یک ویژگی ژنتیکی تبدیل شده است؛ در حالی که در کشورهای کمتر توسعه‌یافته همچنان بیماران را با فئوتیپ کامل بیماری درمان می‌کنند (۵). Oriquat و همکاران یک مطالعه مقطعی را باهدف بررسی شیوع PKU در استان سوهاج مصر انجام دادند، ۱۰۰ کودک را از ۱۸۰۰۰ بیمار برای مدت بیش از سه سال انتخاب کردند. آن‌ها با علائم بالینی مطرح تشخیص اولیه احتمالی PKU ارائه شدند. شیوع ۱:۹۰۰۰ بالاتر از آنچه در گروه‌های دیگر گزارش شده بود را به دست آوردند (۶). Leober وضعیت غربالگری نوزادان را در سال ۲۰۰۴ در اروپا تشریح کرد، شیوع بیماری فنیل کتونوری را ۱:۸۰۴۳ در اروپا گزارش کرد (۷). مرادی و همکاران در سال ۲۰۱۳ فراوانی ۱:۳۲۰۰ را در بخش فیروزآباد استان کرمانشاه گزارش کردند (۸). با توجه این‌که منشأ فنیل آلانین هیدروکسیلاز انسان شامل آلل‌های PKU زا و هاپلو تایپ‌های هسته چندشکلی است که دامنه گستردگی در جوامع انسانی مدرن (به‌غیر از آفریقا) را توصیف و تأیید می‌کند. پژوهش حاضر با استفاده از مرور نظام‌مند مطالعات انجام‌شده در مورد بیماری فنیل

کتونوری قصد دارد تا پراکندگی وقوع این بیماری را در نقاط مختلف جهان بررسی نماید.

## مواد و روش‌ها

نوع این مطالعه مرور نظام‌مند و متاآنالیز می‌باشد، که از ابتدایی فروردین تا انتهای آبان سال ۱۳۹۴ انجام شد. در این مطالعه سؤال بالینی موردنظر ما بر اساس الگوی PICO طراحی شد که شامل چند بخش: جمعیت یا مشکل (Population or Problem)، مداخله (Intervention)، مقایسه (Comparison) و پیامد (Outcome) می‌باشد. از ترکیب حروف اول لاتین این واژه‌های کلیدی PICO به وجود می‌آید که الگوی رایج برای تنظیم سؤال قابل پاسخ دادن است. یافته‌های این مطالعه بر اساس مطالعات انجام‌شده از سال ۱۹۹۰ به بعد در مجلات داخلی و خارجی پایگاه‌های اطلاعاتی: Embase, Medline, CINAHL از طریق PubMed و OVID همچنین IRCT, Google Scholar, SID, Iran Medex, Iran Doc Magiran به دست آمد. سازوکار جست‌وجوی مقالات با استفاده از کلمات کلیدی فنیل کتونوری، بیماری مادرزادی، شیوع و بروز و معادل لاتین آن‌ها به دست آمد. فهرست منابع مقاله‌های یافت شده برای یافتن منابع بیشتر مرور شد.

## معیارهای انتخاب و ارزیابی کیفیت مقاله‌ها

ابتدا تمام مقالات مرتبط با شیوع و بروز بیماری فنیل کتونوری در جهان از پایگاه‌های اطلاعاتی یادشده توسط پژوهشگر تهیه و به‌منظور تعیین و انتخاب عناوین مرتبط، به‌صورت مستقل توسط دو پژوهشگر موردبررسی قرار گرفتند. در این مرحله تمامی مقالاتی که در عنوان و چکیده‌ی آن‌ها به برآورد شیوع و بروز بیماری فنیل کتونوری اشاره شده بود، وارد لیست اولیه شدند. سایر مقالاتی که علل و درمان بیماری فنیل کتونوری یا عوامل خطر مرتبط با این اختلال را موردبررسی قرار داده بودند از فهرست خارج شدند. اختلاف‌نظر بین دو پژوهشگر به فرد صاحب‌نظر سوم واگذار شد. کیفیت مطالعات از نظر روش اجرا و نحوه گزارش دهی موردبررسی قرار گرفت. برای این منظور از چک‌لیست STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) of مشتمل بر ۵ بخش و ۲۰ عنوان استفاده شد. از این مطالعات مواردی که به ۸۵ تا ۹۰٪ عناوین چک‌لیست اشاره‌کرده بودند وارد لیست اولیه شدند. به‌طور متوسط مقالات فارسی به ۸۰٪ از عناوین چک‌لیست STROBE و مقالات انگلیسی به ۹۰٪ از آن‌ها اشاره نموده بودند. مطالعاتی که به حداکثر عناوین چک‌لیست STROBE اشاره نکرده بودند از مطالعه خارج شدند. در این گزارش درنهایت ۶۲ مطالعه پذیرفته شدند. پژوهشگران چک‌لیست نهایی را بررسی کردند. سپس لیستی از اطلاعات لازم برای مطالعه از مقالات پذیرفته‌شده شامل: نام نویسنده، محل انجام مطالعه، سال انجام مطالعه، سال چاپ، میزان شیوع و بروز

دقیق پارامترهای چکلیست STROBE رسم نمودار کیفی (Funnel Plot) و آزمون تورش انتشار (Publication Bias) به نظر لازم نرسید.

### یافته‌ها

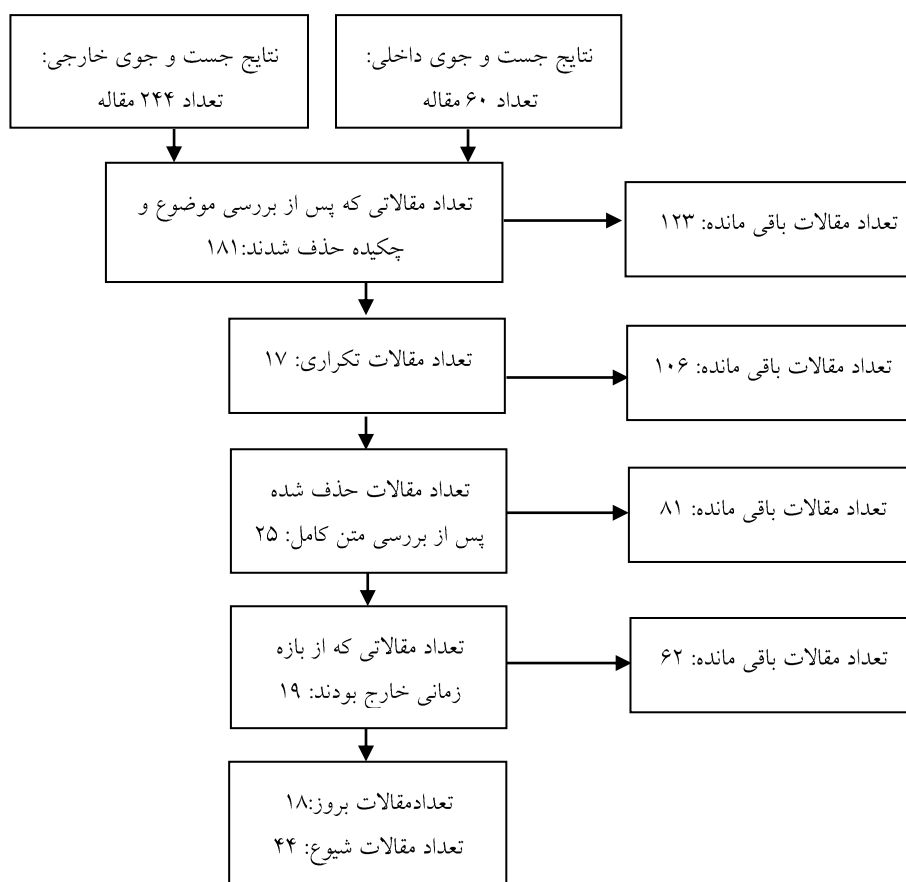
#### غربالگری مقالات

پس از جست‌وجوی نظام‌مند در بانک‌های اطلاعاتی ملی و بین‌المللی، منابع منتشرشده مکتوب بر اساس استراتژی‌های جست‌وجو مشخص‌شده، در ابتدا ۳۰۴ مقاله یافت شد. تعداد ۲۴۴ مقاله خارجی و ۶۰ مقاله داخلی بودند. پس از غربالگری مقالات بر اساس عنوان و چکیده تعداد ۱۸۱ مقاله به علت عدم ارتباط با موضوع و اهداف مطالعه کنار گذاشته شدند، در مرحله بعد تعداد ۱۲۳ مقاله باقی ماند. تعداد ۱۷ مقاله به علت دوپلیکیشن از لیست مقالات یافت شده حذف شدند، تعداد ۱۰۶ مقاله باقی ماند. پس از بررسی متن کامل مقالات یافت شده تعداد ۲۵ مقاله به علت عدم احراز معیارهای ورود حذف شدند، تعداد ۸۱ مقاله باقی ماند. تعداد ۱۹ مقاله به علت اینکه از بازه زمانی ما خارج بودند از مطالعه خارج شدند. در نهایت تعداد ۶۲ مقاله باقی ماند و در میان آن‌ها ۱۸ مقاله میزان بروز و ۴۴ مقاله میزان شیوع را نشان می‌دادند (شکل ۱).

بیماری فنیل کتونوری، تعداد جمعیت، تعداد نمونه، ابزار تشخیص، سن و جنس تهیه شد. در نهایت وارد مرحله متاآنالیز شدند.

#### آنالیز آماری

شاخص‌های اصلی مورد مطالعه در این بررسی شیوع و بروز بودند که به صورت نسبت (P) و با حدود اطمینان ۹۵٪ محاسبه شدند. برای بررسی عدم تجانس از آزمون  $I^2$  استفاده شد. ناهمگنی مطالعات به‌طور کلی به ۳ طبقه کمتر از ۲۵٪، ۲۵-۷۵٪ و بیشتر از ۷۵٪ تقسیم گردید. ناهمگنی کمتر از ۲۵٪ ناهمگنی کم، ۲۵-۷۵٪ ناهمگنی متوسط و بیشتر از ۷۵٪ ناهمگنی زیاد تلقی می‌شود. ناهمگنی به‌دست‌آمده در مطالعه ما در گروه سوم قرار گرفته بود (۷۹٪). با توجه به ناهمگنی مطالعات داده‌ها از طریق مدل اثرات تصادفی (Random effect) باهم ترکیب شدند. با استفاده از نرم‌افزار Comprehensive Meta-Analysis آنالیز شدند. در نهایت اندازه اثر کلی نتایج (Pooled Estimate) در سطح اطمینان ۹۵٪ برآورد گردید این مقدار همراه با نمودار انباشت (Forest plot) نمایش داده شد. با استفاده از نرم‌افزار Geographic Information System توزیع جغرافیایی وقوع بیماری فنیل کتونوری بر روی نقشه جهان نمایش داده شد. با توجه به نوع داده‌های مورد تحلیل که همگی میزان شیوع و بروز در بین بیماران مورد بررسی در مطالعات بوده‌اند و لحاظ



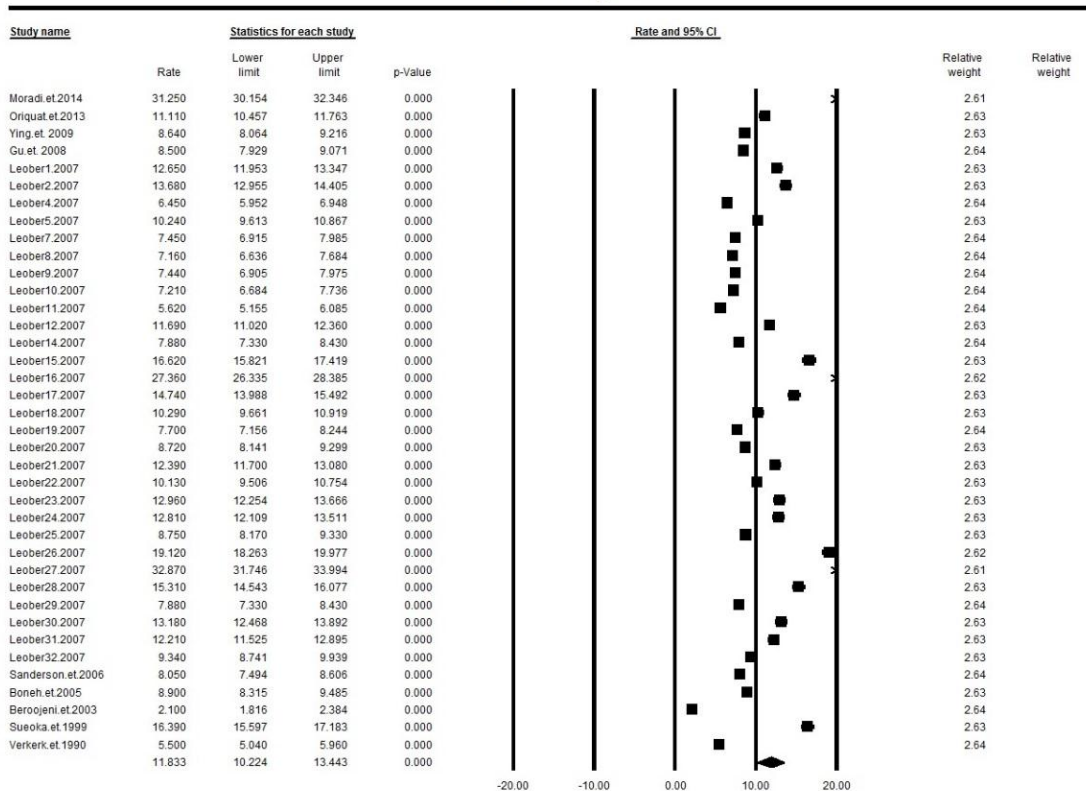
شکل ۱. فلوجارت نحوه بررسی و شناسایی مقالات دارای شرایط ورود به مطالعه

داشتند. بیشترین شیوع بیماری فنیل کتونوری در جهان در مطالعه Leober در سال ۲۰۰۷ با مقدار ۳۲/۸۷ در ۱۰۰۰۰۰ نفر در اسلونی و کمترین آن در مطالعه Leober در همان سال در ایسلند، قبرس و لوکزامبورگ با مقدار صفر دیده شد (۷). ناهمگنی مطالعات از طریق نتیجه آزمون  $I^2$  محاسبه شد (۷۹/۶۳). در نتیجه برای محاسبه شیوع از مدل Random-effect استفاده شد. ۳۸ مورد از یافته‌های واجد شرایط وارد نرم‌افزار CMA شده و متآنالیز بر روی آن‌ها اعمال شد. در فاصله اطمینان ۹۵٪ میزان شیوع بیماری فنیل‌کتونوری در جهان ۱۱/۸۳ (۱۰/۲۲-۱۳/۴۴) CI:۹۵٪ در ۱۰۰۰۰۰ نفر برآورد گردید (شکل ۲ و جداول ۱ و ۲).

### شیوع بیماری فنیل کتونوری در جهان

در طی جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعاتی ملی و بین‌المللی ۳۰۴ مقاله یافت شد. در میان آن‌ها ۴۴ مطالعه شیوع بیماری فنیل کتونوری در جهان را نشان می‌دادند. ۲ مطالعه میزان شیوع در ایران و ۴۲ مطالعه هم میزان شیوع را در دیگر نقاط جهان نشان می‌دادند. در مطالعه آقای Leober در سال (۲۰۰۷) که غربالگری نوزادان در اروپا را تشریح کرده بود، ۳۲ یافته شناسایی شد. بقیه‌ی مقالات هم مربوط به سایر نقاط جهان بودند. جزئیات داده‌های مربوط به این بررسی‌ها در جدول شماره ۱ آمده است. به‌طور کلی در این مطالعات ۴۲۰۱ نفر با میانگین سنی ۶ ماه تا ۳۰ سال واجد شرایط به‌عنوان نمونه (تعداد افراد بیمار) وجود

## Meta-Analysis



شکل ۲. میزان شیوع بیماری فنیل کتونوری در جهان بر اساس مدل اثرات تصادفی - نقطه وسط هر پاره‌خط برآورد میزان شیوع و طول پاره‌خط، فاصله اطمینان ۹۵٪ در هر مطالعه را نشان می‌دهد. علامت لوزی میزان شیوع در جهان را برای کل مطالعات نشان می‌دهد.

۶ / پراکندگی وقوع بیماری فنیل کتونوری در جهان: مرور نظام مند و متاآنالیز

جدول ۱. مشخصات مطالعاتی که شیوع بیماری فنیل کتونوری را نشان می‌دادند

ردیف	نویسنده	نوع مطالعه	سال انجام مطالعه	سال چاپ	محل انجام مطالعه	تعداد جمعیت	تعداد بیماران	شیوع	ابزار تشخیص	سن	جنس
۱	Moradi.etal	توصیفی-تحلیلی	۲۰۱۳	۲۰۱۴	کرمانشاه	۳۱۵۲۰	۱۰	۱:۳۲۰۰	HPLC	-	۵ دختر ۵ پسر
۲	Oriquat.etal	مقطعی	۲۰۰۸-۲۰۱۱	۲۰۱۳	مصر	۱۰۰	۲	۱:۹۰۰۰	کلرید فریک	۶ماه تا ۶سال	۱دختر ۱پسر
۳	Zhang.etal	غربالگری	۱۹۸۵-۲۰۰۷	۲۰۰۹	چین	۱۹۰۰۰۰۰	۱۶۳۸	۱:۱۱۵۷۲	مهاریاکتری	-	-
۴	Gu.etal	غربالگری	۲۰۰۰-۲۰۰۷	۲۰۰۸	چین	۱۷۹۶۱۸۲۶	۱۵۲۷	۱:۱۱۷۶۳	مهاریاکتری	-	-
۵	Leober(1)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	اتریش	۷۹۰۲۲	۱۰	۱:۷۹۰۲	M	-	-
۶	Leober(2)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	بلاروس	۸۷۷۱۱	۱۲	۱:۷۳۰۹	F	-	-
۷	Leober(3)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	بلژیک، فلاندرز	۶۵۴۶۶	۲	۱:۳۲۷۳۳	EM	-	-
۸	Leober(4)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	بلژیک، والونی	۶۱۹۹۴	۴	۱:۱۵۴۹۹	T,H,M	-	-
۹	Leober(5)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	بوسنی و هرزگوین	۹۷۶۳	۱	۱:۹۷۶۳	F	-	-
۱۰	Leober(6)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	بلغارستان	۶۶۵۳۲	۲	۱:۳۳۲۶۶	B,F	-	-
۱۱	Leober(7)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	کرواسی	۴۰۲۷۳	۳	۱:۱۳۴۲۴	B	-	-
۱۲	Leober(8)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	قبرس	۸۴۲۱	۰	۰	F	-	-
۱۳	Leober(9)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	جمهوری چک	۹۷۶۶۴	۷	۱:۱۳۹۵۲	B,H,M	-	-
۱۴	Leober(10)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	دانمارک	۶۷۱۶۹	۵	۱:۱۳۴۳۴	M	-	-
۱۵	Leober(11)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	استونی	۱۳۸۸۶	۱	۱:۱۳۸۸۶	F	-	-
۱۶	Leober(12)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	فرانسه	۸۱۷۳۸۸	۴۶	۱:۱۷۷۶۹	F,E	-	-
۱۷	Leober(13)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	آلمان	۷۲۶۹۷۳	۸۵	۱:۸۵۵۳	M	-	-
۱۸	Leober(14)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	یونان	۱۰۶۶۵۵	۳	۱:۳۵۵۵۲	C	-	-
۱۹	Leober(15)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	مجارستان	۵۰۷۵۶	۴	۱:۱۲۶۸۹	B	-	-
۲۰	Leober(16)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	ایسلند	۴۳۱۲	۰	۰	T	-	-
۲۱	Leober(17)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	ایرلند	۶۲۰۰۰	۱۰	۱:۶۲۰۰	B	-	-
۲۲	Leober(18)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	ایتالیا	۵۷۷۳۵۱	۱۵۸	۱:۳۶۵۴	B,F,E,M	-	-
۲۳	Leober(19)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	لتونی	۲۰۳۴۰	۳	۱:۶۷۸۰	F	-	-
۲۴	Leober(20)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	لیتوانی	۲۹۱۵۳	۳	۱:۹۷۱۸	F	-	-
۲۵	Leober(21)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	لوکزامبورگ	۵۶۵۲	۰	۰	E	-	-
۲۶	Leober(22)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	هلند	۱۹۴۷۸۱	۱۵	۱:۱۲۹۸۵	E	-	-
۲۷	Leober(23)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	نروژ	۵۷۲۸۵	۵	۱:۱۱۴۵۷	F	-	-
۲۸	Leober(24)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	لهستان	۳۵۴۹۷۳	۴۴	۱:۸۰۶۸	E	-	-
۲۹	Leober(25)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	پرتغال	۱۰۸۵۶۴	۱۱	۱:۹۸۶۹	E	-	-
۳۰	Leober(26)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	روسیه	۱۳۸۰۸۷۷	۱۷۹	۱:۷۷۱۴	F	-	-
۳۱	Leober(27)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	اسکاتلند	۵۴۶۱۲	۷	۱:۷۸۰۲	B	-	-
۳۲	Leober(28)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	صربستان	۵۷۰۹۸	۵	۱:۱۱۴۲۰	B	-	-
۳۳	Leober(29)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	اسلواکی	۵۲۲۹۳	۱۰	۱:۵۲۲۹	F	-	-
۳۴	Leober(30)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	اسلونی	۱۸۲۴۹	۶	۱:۳۰۴۲	F	-	-
۳۵	Leober(31)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	اسپانیا	۴۵۰۶۸۲	۶۹	۱:۶۵۳۲	F,E,T,M	-	-

۳۶	Leober(32)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	سوئد	۱۰۱۴۵۰	۸	۱:۱۲۶۸۱	E	-	-
۳۷	Leober(33)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	سوئیس	۷۵۸۴۲	۱۰	۱:۷۵۸۴	E	-	-
۳۸	Leober(34)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	اوکراین	۳۳۵۶۷۰	۴۱	۱:۸۱۸۷	F	-	-
۳۹	Leober(35)	غربالگری	۲۰۰۴	۲۰۰۷	ولز	۳۲۰۹۷	۳	۱:۱۰۶۹۹	n,d	-	-
۴۰	Sanderson.etal	غربالگری	۱۹۹۹-۲۰۰۳	۲۰۰۶	انگلستان	۳۱۰۵۱۰	۲۵	۱:۱۲۴۲۰	گاتری	-	-
۴۱	Boneh.etal	مقطعی	۲۰۰۱-۲۰۰۴	۲۰۰۵	ویکتوریا	۱۹۰۸۳۵	۱۷	۱:۱۱۲۲۶	TMS	-	-
۴۲	Berojeni.etal	مقطعی	-	۲۰۰۳	اصفهان	۶۱۱	۳۳	۱/۲	HPLC	۳۰-۷ سال	-
۴۳	Sueoka.etal	غربالگری	۱۹۹۲-۱۹۹۷	۱۹۹۹	شرق دور روسیه	۷۹۴۱۱	۱۳	۱:۶۱۰۰	تست گاتری	-	-
۴۴	Verkerk.etal	مقطعی	۱۹۷۴-۱۹۸۹	۱۹۹۰	هلند	۲۵۱۱۰۰۰	۱۵۸	۱:۱۸۰۰۰	تست گاتری	-	-

جدول ۲. نتایج آنالیز شیوع بیماری فنیل کتونوری در جهان (در ۱۰۰۰۰۰ نفر)

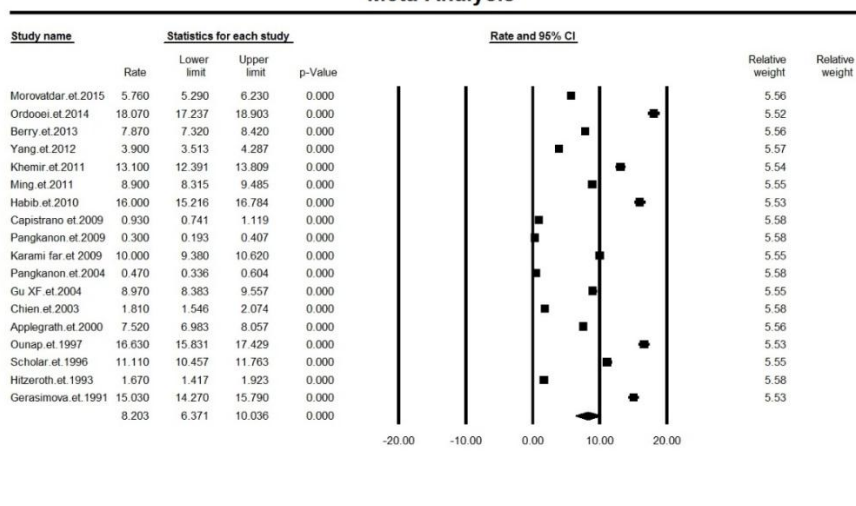
Model	Number study	Point estimate	Lower limit	Upper limit	I-Squared
Random	38	11.83	10.22	13.44	79.63

به‌طور کلی در مطالعه Ozalp و همکاران در سال ۱۹۹۵ با مقدار ۲۲/۲۲ در ترکیه و کمترین آن در مطالعه Pangkanon و همکاران در سال ۲۰۰۹ با مقدار ۰/۳ در ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده در تایلند گزارش گردید (۱۰ و ۹). ناهمگنی مطالعات از طریق نتیجه آزمون  $I^2$  محاسبه شد (۷۹/۸۹). در نتیجه برای محاسبه بروز در جهان از مدل Random-effect بر اساس نتیجه آزمون  $I^2$  استفاده شد. در فاصله اطمینان ۹۵٪ میزان بروز بیماری فنیل کتونوری ۸/۲ (۱۰/۰۳-۶/۳۷ CI: ۹۵٪) در ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده در جهان برآورد گردید (شکل ۳ و جداول ۳ و ۴).

### بروز بیماری فنیل کتونوری در جهان

در مجموع از بین ۳۰۴ یافته اولیه در طی جست و جو در پایگاه‌های اطلاعاتی ملی و بین‌المللی ۱۸ یافته مرتبط با بروز بیماری فنیل کتونوری در جهان وارد مطالعه شدند. جزئیات داده‌های مربوط به این بررسی‌ها در جدول شماره ۳ آمده است. پس از ارزیابی داده‌ها وارد نرم‌افزار CMA شده و آنالیز بر روی آن‌ها اعمال شد. به‌طور کلی در این مطالعات ۴۵۳۹ نفر با میانگین سنی ۱ ماه تا ۴۰ سال واجد شرایط به‌عنوان نمونه (تعداد افراد بیمار) وجود داشتند. در این مطالعه بیشترین بروز بیماری فنیل کتونوری در جهان

### Meta-Analysis



شکل ۳. میزان بروز بیماری فنیل کتونوری در جهان بر اساس مدل اثرات تصادفی-نقطه وسط هر پاره‌خط برآورد میزان شیوع و طول پاره‌خط، فاصله اطمینان ۹۵٪ در هر مطالعه را نشان می‌دهد. علامت لوزی میزان بروز در جهان برای کل مطالعات را نشان می‌دهد.

۸ / پراکندگی وقوع بیماری فنیل کتونوری در جهان: مرور نظام مند و متاآنالیز

جدول ۳. مشخصات مطالعاتی که بروز بیماری فنیل کتونوری در جهان را نشان می دادند

ردیف	نویسنده	نوع مطالعه	سال انجام مطالعه	سال چاپ	محل انجام مطالعه	تعداد جمعیت	تعداد بیماران	بروز	ابزار تشخیص	سن	جنس
۱	Morovatdar .etal	توصیفی-مشاهده‌ای	۲۰۱۲	۲۰۱۵	استان خراسان	۶۹۳۴۷	۴	۱:۱۷۳۳۶	HPLC	میانگین سن ۱ سال و ۷ ماه	-
۲	Ordooei.etal	توصیفی-مقطعی	۲۰۱۱-۲۰۱۰	۲۰۱۴	استان یزد	۲۲۱۳۱	۴	۱:۵۵۳۲	HPLC	-	-
۳	Berry.etal	غربالگری	۱۹۹۶-۲۰۰۵	۲۰۱۳	ایالت متحده	۴۰۳۲۰۸۳۹	۳۱۷۳	۱:۱۲۷۰۷	تست گاتری	۴ تا ۵ سال	-
۴	Yang.etal	گذشته‌نگر	۱۹۹۹-۲۰۱۰	۲۰۱۲	چین (ژجیانگ)	۳۷۹۱۵۳۸	۱۴۷	۱:۲۵۶۰۰	روش فلورسنت	متوسط سن ۳۷ روز	۷۰٪ پسر و ۳۰٪ دختر
۵	Khemir.etal	گذشته‌نگر	۱۹۸۸-۲۰۰۸	۲۰۱۱	تونس	-	۱۵۶	۱:۷۶۳۱	روش فلورومتريک	متوسط سن ۴ سال	نسبت مرد به زن ۰/۷۹
۶	Ming Niu.etal	غربالگری	۲۰۰۰-۲۰۰۹	۲۰۱۱	تایوان	۱۴۹۵۱۳۲	۱۰۷	۱:۱۱۲۳۶	طیف‌سنجی جرمی	-	-
۷	Habib.etal	غربالگری	۲۰۰۴-۲۰۰۷	۲۰۱۰	جنوب ایران	۱۷۵۲۳۵	۲۸	۱:۶:۱۰۰۰	HPLC	-	۱۵ زن و ۱۳ مرد
۸	Capistrano.etal	غربالگری	۱۹۹۶-۲۰۰۸	۲۰۰۹	فیلیپین	۹۶۶۰۹۶	۹	۹:۹۶۶۰۹۶	مهار باکتری	-	-
۹	Karami far.etal	مقطعی	۲۰۰۷-۲۰۰۸	۲۰۰۹	استان فارس	۷۶۹۶۶	۹	۱:۱۰۰۰۰	HPLC	-	-
۱۰	Pangkanon.etal	غربالگری	۱۹۹۶-۲۰۰۶	۲۰۰۹	تایلند	۵۲۴۳۸۴۱	۲۰	۱:۳۲۷۷۴۰	تست گاتری	-	۱۳ زن و ۷ مرد
۱۱	Pangkanon.etal	غربالگری	۱۹۹۲-۲۰۰۱	۲۰۰۴	تایلند	۱۰۶۲۶۷۶	۵	۱:۲۱۲۵۳۵	روش گاتری	زیر ۱ سال	-
۱۲	Gu XF.etal	غربالگری	۱۹۸۵-۲۰۰۱	۲۰۰۴	چین	۵۸۱۷۲۸۰	۵۲۲	۱:۱۱۱۴۴	فلورومتريک	-	۴٪ پسر و ۹۶٪ دختر
۱۳	chien.etal	غربالگری	۱۹۹۱-۲۰۰۲	۲۰۰۳	تایلند	۱۶۵۲۱۳۸	۴۴	۱:۵۵۰۷۱	گاتری	-	-
۱۴	Applegarth.etal	غربالگری	۱۹۶۹-۱۹۹۶	۲۰۰۰	بریتیش کلمبیا	۱۱۴۲۹۱۲	۸۶	۱:۱۳۲۹۰	کروماتوگرافی	-	-
۱۵	Ounap.etal	آینده‌نگر	۱۹۹۳-۱۹۹۵	۱۹۹۷	استونی	۳۶۰۷۴	۶	۱:۶۰۱۰	روش فلورومتريک	متوسط سن ۱۵ ماه	۱۸ مرد و ۲۰ زن
۱۶	Schuler.etal	غربالگری	۱۹۷۵-۱۹۹۴	۱۹۹۶	مجارستان	۱.۵ میلیون	۱۶۰	۱:۹۰۰۰	تست گاتری	۳ ماه تا ۲۰ سال	-
۱۷	Hitzeroth.etal	غربالگری	۱۹۷۹-۱۹۸۱	۱۹۹۳	جنوب آفریقا	۱۴۰۰۰	۱	۱:۵۹۶۰۰	تست گاتری	-	-
۱۸	Gerasimova.etal	غربالگری	۱۹۷۷-۱۹۸۹	۱۹۹۱	مسکو	۱۳۹۶۶۴	۲۱	۱:۶۶۵۰	فلورومتريک	-	-

جدول ۴. نتایج آنالیز بروز بیماری فنیل کتونوری در جهان (در ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده)

Model	Namber study	Point estimate	Lower limit	Upper limit	I – Squared
Random	18	8.20	6.37	10.03	79.84

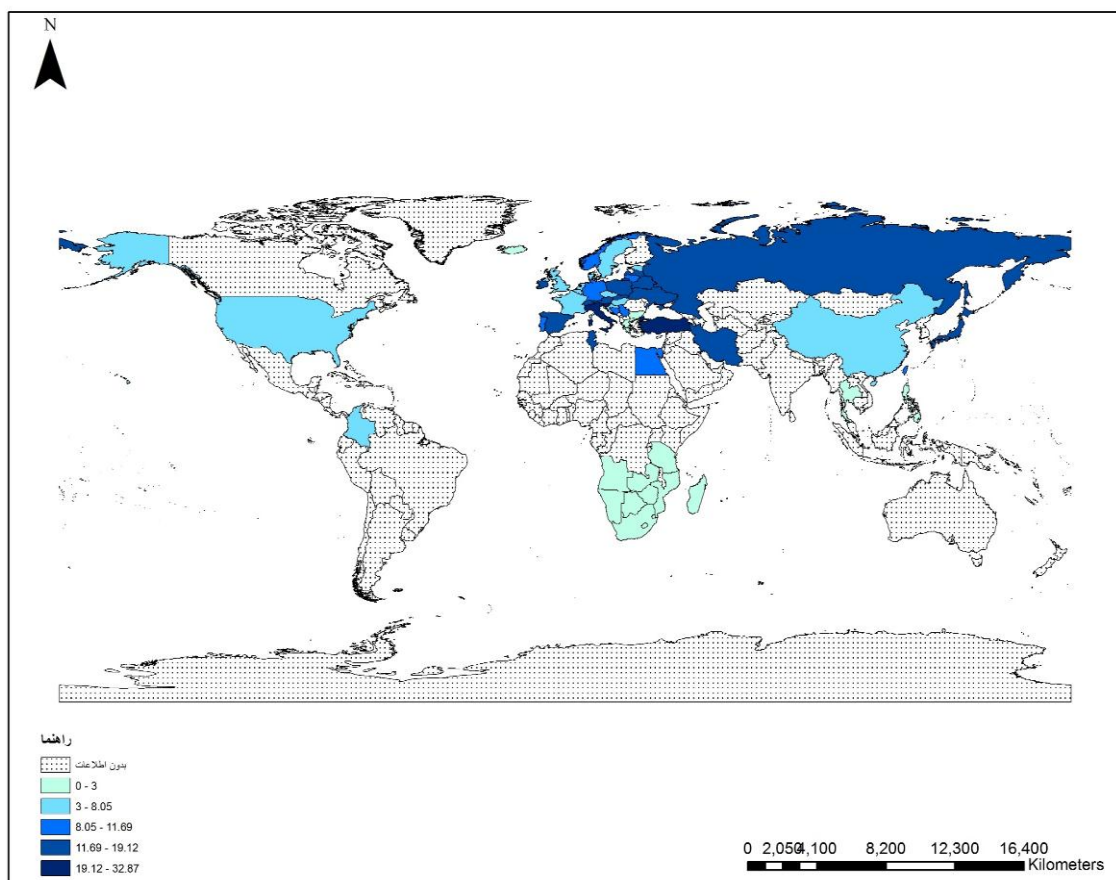


ترکیه (۲۲/۲۲)، اسلواکی (۱۹/۱۲)، ایران (۱۶/۶۷) و کمترین میزان وقوع در ایسلند (۰)، قبرس (۰)، لوکزامبورگ (۰)، فیلیپین (۰/۹۳)، تایلند (۰/۳)، کشورهای جنوب آفریقا (۱/۶۷) شناسایی شد. همان‌طور که مشاهده می‌شود وقوع بیماری فنیل کتونوری از ۳۲/۸۷ در اسلونی تا صفر در ایسلند، قبرس و لوکزامبورگ متغیر بوده، این عدم تناسب را در وقوع بیماری فنیل کتونوری در جهان می‌توان به تفاوت در عوامل نژادی، عوامل فرهنگی-اجتماعی، سطح تحصیلات و آگاهی مردم در نقاط مختلف جهان نسبت داد (شکل ۴).

### پراکندگی وقوع بیماری فنیل کتونوری در جهان در ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده

این نقشه پراکندگی وقوع بیماری فنیل کتونوری را در جهان در ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده نشان می‌دهد. که با استفاده از نرم‌افزار GIS داده‌های شناسایی‌شده برای جهان به احتساب ایران برای ۵۸ کشور با استفاده از این نرم‌افزار به ۵ دسته تقسیم شدند و محاسبه میانه با استفاده از این نرم‌افزار انجام شد. در نهایت پراکندگی وقوع این بیماری بر روی نقشه جهان ترسیم شد. همان‌طور که مشاهده می‌شود بیشترین میزان وقوع در جهان به ترتیب در کشورهای جمهوری اسلونی (۳۲/۸۷)، ایتالیا (۲۷/۳۸)،

توزیع جغرافیایی وقوع بیماری فنیل کتونوری در جهان



شکل ۴. توزیع جغرافیایی وقوع بیماری فنیل کتونوری در جهان

مطالعات از نظر برآورد بیماری لذا مطالعات از نظر برآورد کلی شیوع و بروز به صورت جداگانه محاسبه شدند. به تعداد موارد جدید بیماری در یک جمعیت معین در یک دوره زمانی مشخص، بروز گفته می‌شود. اصطلاح میزان شیوع به همه موارد (قدیم و جدید) تشخیص داده‌شده بیماران موجود در یک مقطع زمانی خاص یا در یک دوره معین در یک جمعیت اطلاق

### بحث و نتیجه‌گیری

از آن‌جاکه تاکنون در مورد پراکندگی بیماری فنیل کتونوری در جهان مطالعه‌ای صورت نگرفته بود، این مطالعه باهدف مشخص کردن پراکندگی شیوع و بروز بیماری فنیل کتونوری در جهان طراحی شد. چون وقوع بیماری فنیل کتونوری هم به‌صورت بروز و هم به‌صورت شیوع است به دلیل تنوع

• عوامل ارثی، این بیماری از نسلی به نسل دیگر منتقل می‌شود و نمی‌تواند در سن بزرگسالی فرد را مبتلا کند.

• عوامل ژنتیکی، تغییر در کد ژنتیکی از دیگر علت‌های شیوع و بروز متفاوت بیماری فنیل کتونوری بود. تغییرات ایجاد شده در ژن تولیدکننده آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز عامل بروز بیماری فنیل کتونوری بود. این تغییرات یا جهش ایجاد شده در ژن، تولید آنزیم یاد شده را متوقف می‌سازد. وقتی که آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز وجود نداشته باشد، فنیل آلانین نمی‌تواند به تیروزین تبدیل شود و در بدن انباشته خواهد شد. احتمال توقف روند فنیل آلانین به تیروزین را می‌توان یکی از علت‌های شیوع و بروز این بیماری برشمرد. وقتی که فنیل آلانین به تیروزین تبدیل نشود در بافت مغز رسوب می‌کند، در نتیجه یکی از مهم‌ترین نشانه‌های فنیل کتونوری یعنی عقب‌ماندگی ذهنی را سبب می‌شود.

• نژاد هم یکی دیگر از علت‌های وقوع بیماری فنیل کتونوری در مناطق مختلف شناخته شده است، زیرا بیشترین میزان وقوع این بیماری در نژاد سفید و آسیایی و کمترین میزان در نژاد سیاه دیده شده است.

• عوامل فرهنگی از جمله ازدواج‌های فامیلی هم از دلایل عمده در شیوع و بروز بالای این بیماری در ایران و کشورهای هم‌جوار از جمله ترکیه بوده است. چون که در اکثر مطالعات سن شیوع و بروز بیماری فنیل کتونوری اعلام نشده بود، بنابراین نمی‌توان در مورد سن وقوع این بیماری در جهان تصمیم قطعی گرفت. اما به‌طور متوسط سنین ۶ ماه تا ۳۰ سال را می‌توان سن شیوع این بیماری و زیر ۱ ماه را سن بروز این بیماری در جهان دانست. جنس وقوع این بیماری هم تنها در تعداد محدودی از مطالعات اعلام شده بود و نشان می‌داد که وقوع جنسی بیماری فنیل کتونوری در مرد و زن برابر بوده، زیرا فنیل کتونوری بیماری ژنتیکی اتوزومال رسیسو (غیر وابسته به جنس) است یعنی پدر و مادر هر دو ناقل خاموش و حامل ژن وقوع این بیماری هستند.

به علت عدم دسترسی به نتایج تمام منابع منتشر شده در جهان درباره این موضوع نمی‌توان توصیه‌های قوی درباره پراکندگی وقوع بیماری فنیل کتونوری در جهان پیشنهاد داد و دلایل قانع‌کننده‌ای برای پراکندگی این بیماری بیان کرد. زیرا که داده‌های موردنظر در جهان برای ۵۸ کشور یافت شده بود. برای به دست آوردن شواهد محکم به تعداد مطالعات بیشتر در سایر نقاط جهان نیاز است. اما با توجه به نتایج مطالعه می‌توان گفت که در وقوع بیماری فنیل کتونوری در جهان تنوع گسترده‌ای وجود دارد و مطالعات انجام شده اخیر هم این امر را تأیید می‌کند. به علت پیامدهای غیرقابل جبران این بیماری تدوین برنامه‌های کنترلی و آموزشی مناسب جهت کاهش وقوع این بیماری توصیه می‌شود.

می‌شود. در این مرور نظام‌مند به‌طور کلی ۶۲ یافته وارد مطالعه شدند. تعداد ۱۸ مطالعه میزان بروز و ۴۴ مطالعه هم میزان شیوع در جهان نشان می‌دادند. به‌طور کلی در میان ۴۴ مطالعه ۳۸ مطالعه واجد شرایط با حجم نمونه ۴۲۰۱ نفر که در طی سال‌های (۲۰۱۴-۱۹۹۰) انجام شده بود، میزان شیوع بیماری فنیل کتونوری ۱۱/۸۳ (۹۵٪ CI: ۱۰/۲۲-۱۳/۴۴) در ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت به‌دست آمد. هم‌چنین در میان ۱۸ مطالعه واجد شرایط با حجم نمونه ۴۵۳۹ نفر جمعیت که در طی سال‌های (۲۰۱۵-۱۹۹۱) انجام شده بود، میزان بروز بیماری فنیل کتونوری ۸/۲ (۹۵٪ CI: ۶/۳۷-۱۰/۰۳) در ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده به‌دست آمد. نتایج مطالعه نشان می‌دهد بیشترین پراکندگی وقوع این بیماری در قاره اروپا، در کشورهای اسلونی (۳۲/۸۷)، ایتالیا (۲۷/۳۶)، ترکیه (۲۲/۲۲)، اسلواکی (۱۹/۱۲)، ایرلند (۱۶/۱۲) و کمترین میزان وقوع در کشورهای ایسلند (۰)، قبرس (۰)، لوکزامبورگ (۰)، بلغارستان (۳) دیده شد (۹/۷). در قاره آسیا بیشترین میزان پراکندگی وقوع بیماری فنیل کتونوری در کشورهای ایران (۱۶/۶۷)، ژاپن (۱۶/۳۹) و کمترین میزان هم در کشورهای تایلند (۰/۳) و فیلیپین (۰/۹۳) دیده شد (۱۲/۱۱). در قاره آفریقا بیشترین میزان‌های وقوع در کشورهای تونس (۱۳/۱) و مصر (۱۱/۱۱) و کمترین میزان در کشورهای جنوب آفریقا با میزان ۱/۶۷ (۱۴/۱۳) در قاره آمریکا ایالت متحده (۷/۸۷) و کلمبیا (۷/۵۲) وقوع نسبتاً پایینی از بیماری فنیل کتونوری را به خود اختصاص داده بودند (۱۶/۱۵). در قاره استرالیا هم هیچ موردی از وقوع بیماری مزبور یافت نشد. همان‌طور که مشاهده می‌شود فنیل کتونوری در سراسر جهان رخ می‌دهد و میانگین بروز آن در جمعیت‌های مختلف انسانی به‌طور گسترده‌ای متفاوت می‌باشد. این بیماری با شیوع بیشتری در نژاد سفیدپوستان اروپایی با فراوانی حدود ۱ در ۸۰۰۰ دیده شد. با این حال از کشوری به کشور دیگر متفاوت بوده حتی در اروپا تنوع گسترده‌ای وجود دارد. اشکال شدید این بیماری در اغلب موارد در شمال و شرق اروپا همراه با تعداد انواع خفیف‌تر در جنوب اروپا دیده شد (۷). فراوانی بیماری ظاهراً در سیاه‌پوستان و بومیان کم است اما هیچ داده جامعی در دسترس نیست. شواهدی از وقوع بسیار بالا در برخی از کشورهای مسلمان مربوط به ازدواج‌های فامیلی وجود دارد (۱۱). به علت عدم وجود یک سیستم غربالگری گسترده در سطح ایران میزان دقیق بروز این بیماری نامشخص است (۸). در طول چند سال اخیر چندین مطالعه بر بیماران فنیل کتونوری در ایران انجام شده است گزارش‌ها مبنی بر بروز نسبتاً بالای بیماری در جمعیت وجود دارد و از ۱ نفر به ازای ۳۶۲۷ تا ۱ نفر به ازای ۳۷۰۰ نفر متغیر است (۵). به‌طور کلی عوامل مختلفی در پراکندگی متفاوت وقوع بیماری فنیل کتونوری در مکان‌های مختلف تأثیر دارند که از جمله مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

### تضاد منافع

بدین وسیله نویسندگان این مقاله اعلام می‌کنند این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچ گونه تضاد منافی با سازمان یا اشخاص دیگری ندارد.

### تقدیر و تشکر

این اثر حاصل پایان‌نامه دانشجویی کارشناسی ارشد با کد پایان نامه 2262002 است نویسندگان این مقاله از همه کسانی که در نوشتن این مقاله همکاری کرده‌اند تشکر و قدردانی می‌کنند.

### محدودیت های مطالعه:

از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به پایین بودن کیفیت و کمیت بانک‌های اطلاعاتی اشاره کرد، زیرا این بانک‌ها پایان‌نامه‌های انجام‌گرفته و تمامی مجلات علمی موجود را در بر نمی‌گیرد. عدم دسترسی به اصل مقاله بعضی مطالعات، باعث شد تعدادی از مقالات حذف شوند. همچنین نتایج این پژوهش بر اساس مقالات منتشر شده است و ممکن است مقالاتی که منتشر نشده‌اند، نتایج متفاوت از این مقالات منتشر شده داشته باشند ولی به نظر می‌رسد که این مشکل زیاد نباشد.

### References

1. Badiie M, Kameli M, Sharifi S, Hosaini F. Prevalence of Congenital Phenylketonuria in Neonates Born in Torbate Heydarieh during 2011-2013. *Journal University of Medical Science Torbate Heydarieh*. 2015;2(1):28-34. [Persian]
2. Boroujeni S, Ebrahimi A, Shamradgoli M, Moyni H, Mzyany M. The prevalence of Phenylketonuria among patients Hospice of Welfare Esfahan. *Research in Medical Sciences*. 2003;8(3):23-6. [Persian]
3. Hardelid P, Cortina-Borja M, Munro A, Jones H, Cleary M, Champion MP, et al. The birth prevalence of PKU in populations of European, South Asian and sub-Saharan African ancestry living in South East England. *Ann Hum Genet*. 2008;72(Pt 1):65-71, PMID: 18184144.
4. Hatam N, Askarian M, Shirvani S, Purmohamadi K. Cost Utility of Neonatal Screening Program for Phenylketonuria in Shiraz University of Medical Sciences. *Hakim Research journal*. 2014;16(4):329-6. [Persian]
5. Morovatdar N, Badiie Aval S, Hosseini Yazdi SMR, Norouzi F, Mina T. Epidemiology and clinical study of phenylketonuria (PKU) patients in Khorasan Province; Northeast Iran. *Iranian Journal of Neonatology IJN*. 2015;6(1):18-22. [Persian]
6. Oriquat GA, Saleem TH, Ahmed NS, Abuhamdah S. Phenylketonuria in Sohag: A Preliminary Study. *Jordan Journal of Biological Sciences*. 2013;6(3):243-5, DOI: 10.12816/0001542 .
7. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):430-8, PMID: 17616847.
8. Moradi K, Alibakhshi R. High risk of birth defects with PKU in Mast-e Ali village, Kermanshah province. *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences (J Kermanshah Univ Med Sci)*. 2014;18(1):62-5. [Persian]
9. Özalp I, Coşkun T, Tokatli A, Tokol S, Özgüç M, Köksal G, et al. Neonatal PKU screening in Turkey: 7 years experience in a developing country. *Screening*. 1995;4(3):139-47, doi:10.1016/0925-6164(95)00125-5.
10. 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;40(3):525-9. PMID: 19842439.
11. Pangkanon S, Ratrisawadi V, Charoensiriwatana W, Techasena W, Boonpuan K, Srisomsap C, et al. Phenylketonuria detected by the neonatal screening program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34 Suppl 3:179-81, PMID: 15906730.
12. Capistrano S, Jomento CM. Detection of Maple Syrup Urine Disease on Newborn Screening Second Tier Testing for Phenylketonuria. *ACTA MEDICA PHILIPPINA* 2009; 43(2).
13. Khemir S, El Asmi M, Sanhaji H, Feki M, Jemaa R, Tebib N, et al. Phenylketonuria is still a major cause of mental retardation in Tunisia despite the possibility of treatment. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2011;113(9):727-30, PMID: 21862209.
14. Hitzeroth H, Niehaus C, Brill D. Phenylketonuria in South Africa. A report on the status quo. *South African medical journal= Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 1995;85(1):33-6, PMID: 7784915.

15. Berry SA, Brown C, Grant M, Greene CL, Jurecki E, Koch J, et al. Newborn screening 50 years later: access issues faced by adults with PKU. *Genetics in medicine*. 2013;15(8):591-9, PMID: 23470838.
16. Applegarth DA, Toone JR. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969–1996. *Pediatrics*. 2000; 105(1):e10-e, PMID: 10617747.
17. Ghazavi A, Dalili N. Comprehensive program to prevent and control the phenylketonuria in Western Azarbaijan. *Urmia University of Medical Sciences*. 2014, [Persian]
18. Yang L, Mao Q, Zhang W, Zhao Z, Yang R, Zhou X, et al. Pitfalls in the Management of Phenylketonuria in China, *HK J Pediatric (New Series)* 2012; 17:143-147.
19. Gu XF, Wang ZG. Screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism in 5.8 million neonates in China. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*. 2004; 38(2):99-102, PMID: 15061917.
20. Ozalp I, Coskun T, Tokol S, Demircin G, Monch E. Inherited metabolic disorders in Turkey. *J Inherit Metab Dis*. 1990; 13(5):732-8, doi: 10.1007/BF01799576.
21. 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):149-58, PMID: 1164103.
22. Boneh A, Francis DE, Humphrey M, Upton HJ, Peters HL. Three-year audit of the hyperphenylalaninaemia/phenylketonuria spectrum in Victoria. *Journal of pediatrics and child health*. 2006; 42(9):496-8, PMID: 16925533.
23. Gerasimova NS, Samutin AA, Steklova IV, Tuuminen T. Phenylketonuria screening in Moscow using a microplate fluorometric method. *Screening*. 1992; 1(1):27-35, doi: 10.1016/0925-6164(92)90027-3.
24. Gu X, Wang Z, Ye J, Han L, Qiu W. Newborn screening in China: phenylketonuria, congenital hypothyroidism and expanded screening. *Ann Acad Med Singapore*. 2008; 37(12 Suppl):107-4, PMID: 19904469.
25. Habib A, Fallahzadeh M, Kazeroni H, Incidence of Phenylketonuria in Southern Iran. *Iran J Med Sci* June 2010; Vol 35 No 2 137, [Persian]
26. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2007; 18(6):805-35, PMID: 18049195.
27. Karamifar H, Ordoei M, Karamizadeh Z, Karamizadeh Z, Amirhakimi G, et al. Incidence of Neonatal Hyperphenylalaninemia in Fars Province, Southern Iran. *Iran J Pediatric* 2010; Vol 20 (No 2); Jun, [Persian]
28. Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33(Suppl 2): S295-305, PMID: 20567911.
29. Ounap K, Lillevali H, Metspalu A, Lippingsitska M. Development of the phenylketonuria screening programme in Estonia. *J Med Screen*. 1998; 5(1):22-3, PMID: 957545.
30. Ordoei M, Jafarizadeh M, Mirzaei M, Ashoori H, Zare A, et al. M. Prevalence of Neonatal Hyperphenylalaninemia in Yazd Province, Iran. *Iran J Med Sci* May 2015; Vol 40 No 3, [Persian]
31. Sueoka H, Moshinetsky A, Nagao M, Chiba S. Mutation screening of phenylketonuria in the Far East of Russia. *J Hum Genet*. 1999; 44(6):368-71, PMID: 10570906.
32. Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Archives of Disease in Childhood*. 2006; 91(11):896-899, doi:10.1136/adc.2005.091637
33. Schuler A, Somogyi C, Toros I, Pataki L, Mete M, Kiss E, et al. A longitudinal study of phenylketonuria based on the data of the Budapest Screening Center. *Eur J Pediatr*. 1996; 155 Suppl 1:S50-2, PMID: 8828609.
34. Verkerk PH, Vaandrager GJ, Sengers RC. [15 years of national screening for phenylketonuria in The Netherlands; 4th Report of the National Commission for Management of Phenylketonuria]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1990; 134(52):2533-6, PMID: 2270129.
35. Zhan JY, Qin YF, Zhao ZY. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China. *World journal of pediatrics: WJP*. 2009; 5(2):136-9, PMID: 19718537.