مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره شانزدهم، شمارهٔ ۳، اسفند ۱۳۹۲، صفحه ۵۸-۵۴

# فراوانی بیماری ادرار شربت افرا در نوزادان بستری در بیمارستان کودکان امیرکلا (۱۳۹۰-۱۳۸۱)

یداله زاهدپاشا(MD)[1*]، موسی احمدپور کچو(MD)[1]، مرتضی علیجانپور(MD)[1]، رضا بهمدی(MD)[1]، طاهره جهانگیر(BSc)[1]

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر کودکان امیرکلا، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۲/۵/۵، اصلاح: ۹۲/۶/۱۳، پذیرش: ۹۲/۸/۱۵

## خلاصه

**سابقه و هدف:** در تشخیص افتراقی نوزادان بستری با نشانه های سپسیس، بیماریهای متابولیسم سرشتی قرار دارند. بیماری ادرار شربت افرا یک بیماری نادر متابولیسم سرشتی با توارث اتوزومال مغلوب و شیوع بالاتر در جوامع با ضریب درون همسری بالا است. این مطالعه به منظور تعیین فراوانی این بیماری بین نوزادان بستری طی مدت ۱۰ سال در بیمارستان کودکان امیرکلا استان مازندران، انجام شد.

**مواد و روشها:** در این مطالعه توصیفی، پرونده نوزادان بستری شده با علائم غیر اختصاصی بیماریهای متابولیسم سرشتی که از نظر ابتلا به این بیماریها طی سالهای ۹۰-۱۳۸۱ ارزیابی شده بودند، بررسی شد. نوزادانی که با توجه به سطح بالای اسیدهای آمینه شاخه دار در آنالیز کمی اسید های آمینه سرم و/یا ادرار با تشخیص بیماری ادرار شربت افرا تحت درمان قرار گرفته بودند، از نظر سن، جنس، رابطه خویشاوندی والدین، محل سکونت والدین، نشانه های بالینی منجر به بررسی نوزاد، نوع درمان انجام شده و پیامد های بستری مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته ها:** از مجموع ۳۱۵۴ نوزاد بستری شده در این بیمارستان طی این دوره زمانی، ۱۶ مورد تشخیص بیماری ادرار شربت افرا داده شد (۰/۵٪). با توجه به تعداد کل موالید استان طی زمان مطالعه (۴۲۷۴۲۰ نفر)، فراوانی مبتلایان در کل استان حداقل ۱/۲۶۷۱۴ تولد بود. برای درمان ۱۱ مورد (۶۹٪) این نوزادان علاوه بر درمان دارویی از تعویض خون با دو برابر حجم خون استفاده شد که در ۷۳٪ موارد (۸ مورد) منجر به کنترل بیماری و ترخیص نوزاد گشت.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه نشان داد که فراوانی بیماری ادرار شربت افرا در منطقه مورد مطالعه زیاد است. اجرای برنامه غربالگری این بیماری برای نوزادان در این منطقه و انجام آزمونهای تشخیص پره ناتال در خانواده های مبتلایان پشنهاد می شود.

**واژه های کلیدی: نوزادان، بیماری ادرار شربت افرا، تعویض خون.**

## مقدمه

در بیماری ادرار شربت افرا به علت کمبود ارثی کمپلکس آلفا کتو اسید دهیدروژناز وابسته به تیامین، اسید های آمینه شاخه دار و مشتقات آلفا کتواسید و هیدروکسی اسید آنها و همچنین ال-آلوایزولوسین در مایعات فیزیولوژیک افزایش می یابند (۱). افزایش ال- آلوایزولوسین برای تشخیص بیماری ادرار شربت افرا پاتوگنومونیک و تشخیصی است (۲). بیماری ادرار شربت افرا یک بیماری با توارث اتوزومال مغلوب است که از نظر تظاهرات بالینی به پنج صورت نوع کلاسیک، نوع بینابینی، نوع متناوب، نوع پاسخ دهنده به تیامین و کمبود لیپوآمید دهیدروژناز دیده می شود. بسیاری از مبتلایان به بیماری ادرار شربت افرا از نوع کلاسیک رنج می برند. مبتلایان به این نوع بیماری در دوره نوزادی با خوب شیر نخوردن و استفراغ تظاهر می یابند که در صورت عدم شروع درمان به سرعت به سمت لتارژی، هایپوتونی/سفتی عضلات و تشنج پیش می روند (۱). این نوزادان فقط در صورتی پیش آگهی قابل قبولی دارند که قبل از پنج روزگی تشخیص داده شده و درمان شوند (۳). تشخیص با پیدا کردن سطوح بسیار افزایش یافته اسید های آمینه شاخه دار در آنالیز کمی اسید های آمینه و یا افزایش دفع ادراری آلفا کتو و هیدروکسی اسید ها و اسید های آمینه شاخه دار مشخص می شود (۱). استفاده از تست غربالگری با اسپکترومتری توده ای باعث تشخیص سریع و قابل اعتماد تری برای کودکان مبتلا شده است (۴). تشخیص پره ناتال برای موارد شدید بیماری با آنالیز آنزیمی سلولهای آمنیوتیک امکان پذیر است (۱). در درمان اورژانس نوزادان مبتلا به (Maple Syrup Urine Disease, MSUD) که سیستم عصبی به خطر افتاده است، تعویض خون، دیالیز صفاقی و روش های مختلف دیالیز خونی، درمانهای اصلی هستند. از نظر تئوری تعویض خون برای برداشت متابولیتهایی که در کل آب بدن منتشر شده اند ناکافی است با این وجود این روش با حجم زیاد (۴-۱/۵ برابر حجم خون) مدت هاست که بعنوان یک وسیله مؤثر شناخته شده است. با این وجود اثرات گذرای آن کاربرد این روش را محدود کرده است و باید همراه با روش های دیگر مثل دیالیز صفاقی بکار رود و یا بصورت مکرر یا مداوم انجام شود (۵). بیماریهای با توارث اتوزومال مغلوب در جوامع با ضریب درون

* مسئول مقاله: دکتر یداله زاهدپاشا
آدرس: بابل، مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان امیرکلا، تلفن: ۵-۳۲۴۲۱۵۱-۰۱۱۱
e-mail: yzpasha@yahoo.com

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.8.8 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.54 ]

همسری بالاتر شایعتر هستند. در یک مطالعه میزان کلی ازدواج فامیلی در ایران ۳۸/۶٪ و متوسط ضریب درون همسری ۰/۰۱۸۵ گزارش شده است (۶). این ضریب در کانادا ۰/۰۰۰۰۴ تا ۰/۰۰۰۸، در آمریکا ۰/۰۰۱ تا ۰/۰۰۵ و در عربستان سعودی ۰/۰۲۴ تعیین شده است (۷و۸). فراوانی بیماری ادرار شربت افرا در کل جهان حدود ۱ در ۱۸۵۰۰۰ تولد زنده است (۹و۱۰). در یک مطالعه در کشور پرتغال با استفاده از اسپکترومتری توده ای بروز ۱ در ۸۶۸۰۰ تولد زنده مشخص شده است که بالاتر از آمار جهانی است (۱۱). در جوامع با ضریب درون همسری بالا مثل منونیتها در پنسیلوانیا بروز این بیماری ۱ در ۲۰۰ تولد زنده نیز گزارش شده است (۱۲).

از آنجا که تشخیص زودرس فرم کلاسیک بیماری ادرار شربت افرا قبل از ایجاد علائم عصبی در پیش آگهی این نوزادان اهمیت زیادی دارد، تعیین فراوانی این بیماری می تواند به عنوان یک راهنما برای تعیین لزوم یا عدم لزوم فراهم شدن بررسی های تشخیصی و درمانی بهتر باشد (۱۳). لذا این مطالعه با هدف تعیین فراوانی این بیماری در نوزادان بستری شده در بیمارستان کودکان امیرکلا طی مدت ۱۰ سال انجام شد.

## مواد و روشها

در این مطالعه توصیفی پرونده پزشکی نوزادان مراجعه کننده با علایم بالینی مطرح کننده بیماری‌های سرشتی متابولیسم که بر اساس سطوح بالای اسیدهای آمینه شاخه دار با استفاده از آنالیز کمی اسید های آمینه سرم و/یا ادرار، از طریق تست کروماتوگرافی اسیدهای امینه با بهره گیری از دستگاه (High-performance liquid chromatography, *HPLC*)، تشخیص بیماری ادرار شربت افرا برای آنها داده شده بود، طی یک دوره زمانی ۱۰ ساله در بیمارستان کودکان امیرکلا، مورد بررسی قرار گرفت. در این نوزادان، سن، جنس، رابطه خویشاوندی والدین، محل سکونت والدین، نشانه های بالینی منجر به بررسی نوزاد، نوع درمان انجام شده و پیامد های بستری مورد بررسی قرار گرفتند. امکان انجام اتوپسی در موارد منجر به فوت فراهم نبود. مواردی از تشخیص پره-ناتال یا بدون علایم بالینی وجود نداشت.

فرم اجازه کتبی والدین مبنی بر استفاده از اطلاعات پرونده در بررسی‌های تحقیقاتی در تمام پرونده‌ها موجود بود. فراوانی این بیماری با تقسیم نوزادان مبتلا به بیماری ادرار شربت افرا به کل نوزادان بستری شده در بیمارستان کودکان امیرکلا در طی فاصله زمانی انجام تحقیق محاسبه شد (۱۴).

## یافته‌ها

از مجموع ۳۱۵۴ نوزاد بستری شده در بیمارستان کودکان امیرکلا طی سال‌های ۱۳۹۰-۱۳۸۱، ۱۶ مورد مبتلا به بیماری ادرار شربت افرا تشخیص داده شدند که فراوانی ۰/۵٪ را مطرح می‌کند (جدول۱). محل سکونت والدین تمام این نوزادان در استان مازندران بود. با توجه اینکه تعداد کل متولدین در استان مازندران طی این دوره زمانی ۴۲۷۴۲۰ نفر بوده است (۱۵)، این تعداد مبتلایان، حداقل ۱ در ۲۶۷۱۴ نوزاد متولد شده در این استان را تشکیل داده اند.

از میان بیماران ۴ نفر پسر و بقیه دختر بودند. ۸۷/۵٪ (۱۴مورد) والدین آنها رابطه خویشاوندی داشتند. ۶۹٪ (۱۱مورد) از کل نوزادان مبتلا ترخیص و بقیه فوت شدند. بیشترین نشانه های بالینی منجر به بررسی نوزادان (شامل چند نشانه در یک نوزاد) خوب شیر نخوردن ۸۱٪ (۱۳ مورد) و سپس لتارژی ۳۷/۵٪ (۶ مورد) بود. سن نوزادان در زمان مراجعه، ۲۴-۲ روز با متوسط ۱۰/۸ روز بود. تمامی این نوزادان تحت درمان دارویی (تیامین، کارنیتین، فرمولای مخصوص) قرار گرفتند. جهت درمان ۱۱ نفر (۶۹٪) از این نوزادان که دچار علایم شدید بیماری (کوما، هایپوتونی شدید، اسیدوز متابولیک شدید) بودند، تعویض خون نیز انجام شد که ۳ نفر (۲۷٪) علی رغم تعویض خون فوت شدند و در ۸ نفر (۷۳٪) علائم کنترل و نوزادان ترخیص شدند.

**جدول ۱. مشخصات بیماران مبتلا به بیماری ادرار شربت افرا در این مطالعه**

| | سن (روز) | جنس | والدین منسوب | علایم/نشانه های اصلی | تعویض خون | پیامد بستری |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ۱ | ۹ | دختر | دارد | خوب شیر نخوردن، سیانوز | انجام شد | ترخیص |
| ۲ | ۲۴ | دختر | دارد | خوب شیر نخوردن، لتارژی | انجام نشد | ترخیص |
| ۳ | ۵ | دختر | دارد | خوب شیر نخوردن | انجام شد | ترخیص |
| ۴ | ۸ | دختر | دارد | خوب شیر نخوردن، لتارژی | انجام شد | فوت |
| ۵ | ۱۰ | دختر | دارد | خوب شیر نخوردن، بی قراری، دهیدراتاسیون | انجام شد | ترخیص |
| ۶ | ۶ | دختر | دارد | خوب شیر نخوردن، استفراغ | انجام نشد | فوت |
| ۷ | ۲ | دختر | ندارد | خوب شیر نخوردن | انجام نشد | ترخیص |
| ۸ | ۲۰ | دختر | دارد | خوب شیر نخوردن، رنگ پریدگی، لتارژی | انجام نشد | فوت |
| ۹ | ۸ | دختر | دارد | خوب شیر نخوردن، هایپوتونی، ایکتر | انجام شد | ترخیص |
| ۱۰ | ۱۱ | پسر | دارد | خوب شیر نخوردن، هایپوتونی، دهیدراتاسیون | انجام شد | فوت |
| ۱۱ | ۱۳ | دختر | دارد | بی قراری، هایپرتونیسیتی | انجام نشد | ترخیص |
| ۱۲ | ۹ | دختر | ندارد | خوب شیر نخوردن، لتارژی، تب | انجام شد | فوت |
| ۱۳ | ۱۳ | پسر | دارد | خوب شیر نخوردن، لتارژی | انجام شد | ترخیص |
| ۱۴ | ۱۹ | پسر | دارد | خوب شیر نخوردن، هایپوتونی | انجام شد | ترخیص |
| ۱۵ | ۱۰ | پسر | دارد | لتارژی، کاهش رفلکس های نوزادی | انجام شد | ترخیص |
| ۱۶ | ۶ | دختر | دارد | تب، اسهال | انجام شد | ترخیص |

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.8.8 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.54 ]

[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.54 ] [ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.8.8 ]

## بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه فراوانی ۰/۵٪ برای بیماری ادرار شربت افرا در نوزادان بستری در بیمارستان کودکان امیرکلا مشخص شد. با وجود اینکه اولا بروز بیماری ادرار شربت افرا محدود به دوره نوزادی نبوده و در این مطالعه فقط فرم کلاسیک (از میان پنج فرم بیماری) که در دوره نوزادی منجر به بروز علائم بالینی شده است، مورد بررسی قرار گرفت و ثانیا مراجعه کنندگان به این مرکز شامل تمام نوزادان متولد شده در استان مازندران با علائم بالینی بیماریهای سرشتی متابولیسم نبوده اند، فراوانی به دست آمده در کل استان ۱ در ۲۶۷۱۴ محاسبه شد، که با توجه به مطالب ذکر شده، "حداقل" فراوانی بیماری در استان است. فراوانی بیماری ادرار شربت افرا در کل جهان حدود ۱ در ۱۸۵۰۰۰ تولد زنده است (۱۰و۹). با توجه به میزان کلی ازدواج فامیلی (۳۸/۶٪) و متوسط ضریب درون همسری (۰/۰۱۸۵) در ایران (۶) که بالاتر از آمار های جهانی است، شیوع بیشتر بیماریهای با توارث اتوزومال مغلوب، مانند بیماری ادرار شربت افرا، مورد انتظار است. نتایج بررسی فراوانی بیماری ادرار شربت افرا در جوامع دیگر با ضریب درون همسری بالا نیز موید این نتیجه گیری است (۱۲و۱۱). در این مطالعه نیز والدین ۸۷/۵٪ مبتلایان، منسوب بودند.

علی رغم اینکه در درمان اورژانس نوزادان مبتلا به MSUD که سیستم عصبی به خطر افتاده است، تعویض خون همانند دیالیز صفاقی و خونی جزء درمانهای اصلی است (۵)، اما نتایج تحقیقات مختلف در این زمینه متفاوت است. Wendel و همکاران کاربرد تعویض خون را در فاز حاد MSUD در دو نوزاد بررسی کردند. آنان دریافتند در مقاطع زمانی مشابه تعویض خون، شاید به علت عدم وجود یک لایه اضافی (پریتوئن)، مؤثرتر از دیالیز صفاقی است (۱۶) در حالیکه Nyhan و همکاران در بررسی درمان حمله MSUD با توجه به اینکه اندازه گیری های مستقیم، برداشت مقادیر کمی از اسیدهای آمینه با این روش را مشخص کرده است، تعویض خون را در درمان حمله حاد MSUD توصیه نکردند (۱۷). Saudubray و همکاران با بررسی نتایج درمان ۱۶ نوزاد مبتلا، تعویض خون همراه با دیالیز صفاقی یا تعویض خون متعدد یا طولانی را بهترین روش برداشت توکسین ها در این بیماری دانستند (۱۸). با توجه به عدم دسترسی به دیالیز، در نوزادان با بیماری ادرار شربت افرای شدید و کوما در این مرکز از تعویض خون با دو برابر حجم خون در این موارد استفاده شد که ۳ مورد (۲۷٪) علی رغم تعویض خون فوت شدند و در ۸ مورد (۷۳٪) علائم کنترل و نوزادان ترخیص شدند. بر اساس مطالعات انجام شده غربالگری نوزادان برای MSUD امکان تشخیص زودرس و ایجاد سم زدایی معکوس طی ۴۸-۲۴ ساعت اول را فراهم می سازد و لذا نیاز به سم زدایی خارجی و خطر صدمه مغزی در این دوره آسیب پذیر را می کاهد. (۱۹). با در نظر گرفتن اهمیت تشخیص زودرس مبتلایان در پیش آگهی بیماری ادرار شربت افرا و فراوانی محاسبه شده که بیش از هفت برابر آمارهای جهانی است، استفاده از آزمونهای غربالگری برای نوزادان متولد شده در این منطقه و انجام آزمایشات تشخیصی پره ناتال برای خانواده های با سابقه فامیلی ابتلا به این بیماری، پیشنهاد می گردد.

## تقدیر و تشکر

بدین وسیله از زحمات آقای دکتر علی بیژنی در مشاوره آماری و خانم اعظم‌السادات مظلومی تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.8.8 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.54 ]

# Prevalence of Maple Syrup Urine Disease in Amirkola Children's Hospital, Iran (2002-2012)

**Y. Zahed Pasha (MD) [1*], M. Ahmadpour-Kacho (MD) [1], M. Alijanpour (MD) [1], R. Behmadi (MD) [2], T. Jahangir (BSc) [2]**

1. Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Children's Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2. Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

**J Babol Univ Med Sci;16(3); Mar 2014; pp: 54-58**

**Received: Jul 27th 2013, Revised: Sep 4th 2013, Accepted: Nov 6th 2013.**

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE**: Inborn errors of metabolism (IEM) are one of the differential diagnoses of neonates hospitalized with symptoms of neonatal sepsis. Maple syrup urine disease (MSUD) is a rare, autosomal recessive, inborn error of metabolism with high prevalence in populations with high inbreeding coefficient. In this study, the prevalence of this disease in newborns admitted to the Amirkola children's hospital in Mazandaran province in 2002-2012 has been investigated.

**METHODS:** In this descriptive study, records of neonates admitted with nonspecific symptoms of IEM were studied. Patients with diagnosis of MSUD according to elevated levels of branched-chain amino acids in quantitative analysis of serum and/or urine amino acids were investigated for age, sex, consanguinity and location of parents, clinical signs, type of treatment and outcomes for hospitalization.

**FINDINGS:** From 3154 neonates admitted to this hospital in this time period, 16 cases were diagnosed as MSUD (0.5%). According to the total number of births in the province during the study period (427420 people), prevalence of MSUD was 1 in 26,714 births in the whole province. Double volume exchange transfusion done in addition to drug treatment for 69%of cases (11 cases) which led to disease control and patient discharge in 73% of cases (8 cases).

**CONCLUSION:** The results of this study showed that maple syrup urine disease prevalence in the study area is high. Implementation of the screening program for MSUD in this area and prenatal tests for families of index cases are recommended.

**KEY WORDS:** *Neonates, Maple syrup urine disease, Exchange transfusion.*

**Please cite this article as follows:**

Zahed Pasha Y, Ahmadpour-Kacho M, Alijanpour M, Behmadi R, Jahangir T. Prevalence of maple syrup urine disease in Amirkola children's hospital, Iran (2002-2012). J Babol Univ Med Sci 2014;16(3): 54-58.

*Corresponding Author; Y. Zahed Pasha (MD)

**Address:** Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Children's Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

**Tel:** + 98 111 3242151-5

**E-mail:** yzpasha@yahoo.com

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.8.8 ]

[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.54 ]

## References

1.Sarafoglou K, Hoffman G, Roth K. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. 1st ed. New York: McGraw-Hill 2009; pp:69-72.

2.Mamer OA, Reimer ML. On the mechanisms of the formation of L-alloisoleucine and the 2-hydroxy-3-methylvaleric acid stereoisomers from L-isoleucine in maple syrup urine disease patients and in normal humans. J Biol Chem 1992; 267 (31): 22141-7.

3.Hilliges C, Awiszus D, Wendel U. Intellectual performance of children with maple syrup urine disease. Eur J Pediatr 1993;152(2):144-7.

4.Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. Pediatrics 2003;111(6 Pt 1):1399-406.

5.Ogier de Baulny H. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. Semin Neonatol 2002;7(1):17-26.

6.Saadat M, Ansari-Lari M, Farhud DD. Consanguineous marriage in Iran. Ann Hum Biol 2004;31(2):263-9.

7.McInnes RR, Williard HF. Genetics in medicine. 6th ed. London: Saunders Co 2004; pp: 9-57.

8.Bittles, Alan H. The role and significance of consanguinity as a demographic variable. Popul Dev Rev 1994;20 (3): 561-84.

9.Bickel H, Guthrie R, Hammersen G. Neonatal screening for inborn errors of metabolism, Berlin, Springer Verlag 1980; p:19.

10.Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw Hill 2001; p:1971.

11.Quental S, Vilarinho L, Martins E, et al. Incidence of maple syrup urine disease in Portugal. Mol Genet Metab 2010;100 (4):385-7.

12.Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. Pediatrics 2002;109 (6):999-1008.

13.Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. Pediatrics 2000;105(1):e10.

14.Thomas, Duncan C. Statistical methods in genetic epidemiology. 1st ed. New York: Oxford University Press 2004; pp: 61-95.

15.The National Organization for Civil Registration. Ministry of interior, Islamic Republic of Iran. Available from:http://www.sabteahval.ir/Default.aspx?tabid=4762. [in Persian]

16.Wendel U, Langenbeck U, Lombeck I, Bremer HJ. Exchange transfusion in acute episodes of maple syrup urine disease. Studies on branched-chain amino and keto acids. Eur J Pediatr 1982;138(4):293-6.

17.Nyhan WL, Rice-Kelts M, Klein J, Barshop BA. Treatment of the acute crisis in maple syrup urine disease. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152(6):593-8.

18.Saudubray JM, Ogier H, Charpentier C, et al. Hudson memorial lecture.Neonatal management of organic acidurias. Clinical update. J Inherit Metab Dis 1984;7(Suppl1):2-9.

19.Heldta K, Schwahna B, Marquardtb I, Grotzkea M, Wendela U. Diagnosis of MSUD by newborn screening allows early intervention without extraneous detoxification. Mol Genet Metab 2005;84(4):313-6.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.8.8 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.54 ]