

Izrada alata za procjenu unosa fenilalanina sustavom zamjena te procjena kvalitete života oboljelih od fenilketonurije

Pezelj, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:515822>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2023.

Maja Pezelj

**IZRADA ALATA ZA PROCJENU
UNOSA FENILALANINA
SUSTAVOM ZAMJENA TE
PROCJENA KVALITETE ŽIVOTA
OBOLJELIH OD
FENILKETONURIJE**

Rad je izrađen u Laboratoriju za kemiju i biokemiju hrane na Zavodu za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Ivane Rumora Samarin, i komentorstvom nasl. doc. dr. sc. Valentine Rahelić, mag. nutr., KBC Zagreb te uz pomoć Nikole Mesarića, mag. nutr.

ZAHVALA

Posebne zahvale idu mojoj cijenjenoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Ivani Rumora Samarin, čija su podrška, mentorstvo i vodstvo bili od neizmjerne važnosti tijekom ovog putovanja. Hvala Vam što ste uložili svoje dragocjeno vrijeme, trud i znanje kako biste me usmjeravali i podržavali tijekom izrade ovog rada.

Posebnu zahvalu dugujem i svojoj komentorici, dr. sc. Valentini Rahelić, kao i mag. nutr. Nikoli Mesariću na nesebičnom prenošenju znanja, velikodušnoj pomoći i dostupnosti za svako moje pitanje i nedoumicu pri izradi ovoga rada.

Najveće hvala mojim roditeljima, koji su uzor i nit vodilja na mom životnom putu, mojoj sestri, koja je prijatelj za cijeli život, Leoni, što nam uljepšava svaki dan i Antoniju, koji je oslonac i podrška i kada nitko drugi nije. Hvala vam za svu ljubav.

Hvala i svim onim ljudima koji su se našli na mom životnom putu i obogatili ga, a posebno onima koji su ostali da zajedno koračamo kroz sve izazove i radosti života.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Diplomski rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Diplomski sveučilišni studij: Nutricionizam

IZRADA ALATA ZA PROCJENU UNOSA FENILALANINA SUSTAVOM ZAMJENA TE
PROCJENA KVALITETE ŽIVOTA OBOLJELIH OD FENILKETONURIJE
Maja Pezelj, univ. bacc. nutr., 0058211468

Sažetak:

Fenilketonurija je genetski poremećaj metabolizma fenilalanina, koji može ozbiljno utjecati na funkciju mozga. Pravovremeno otkrivanje i adekvatna terapija, koja uključuje niskoproteinsku prehranu s dodacima prehrani bez fenilalanina, ključni su za normalan razvoj oboljele djece te zbrinjavanje bolesti kasnije u životu. No, takva dijeta može biti izazovna za oboljele i njihove obitelji zbog ograničenja u odabiru te pripremi hrane kao i socijalnim aktivnostima. Cilj ovog rada bio je izraditi edukativni alat za oboljele te je provedeno istraživanje s 38 ispitanika, uključujući djecu i odrasle, oboljele od fenilketonurije, kako bi se procijenila kvaliteta njihovog života. Većina ispitanika (više od 50 %) nema simptome povezane s fenilketonurijom. Također, većina njih ne prati strogu dijetu i rijetko računa udio fenilalanina u hrani, umjesto toga biraju namirnice iz preporučenih kategorija hrane. Najveći udio ispitanika (više od 70 %) koristi formule aminokiselina kao dio svoje prehrane. Većina ispitanika (57,9 %) smatra da bi im koristio izrađeni edukativni alat.

Ključne riječi: *fenilketonurija, niskoproteinska prehrana, kvaliteta života, upitnik, edukativni alat*

Rad sadrži: 49 stranica, 14 slika, 10 tablica, 84 literaturna navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u: Knjižnica Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ivana Rumora Samarin

Komentor: nasl. doc. dr. sc. Valentina Rahelić, KBC Zagreb

Pomoć pri izradi: Nikola Mesarić, mag. nutr., KBC Zagreb

Stručno povjerenstvo za ocjenu i obranu:

1. izv. prof. dr. sc. Martina Bituh (predsjednik)
2. izv. prof. dr. sc. Ivana Rumora Samarin (mentor)
3. nasl. doc. dr. sc. Valentina Rahelić, KBC Zagreb (član)
4. prof. dr. sc. Ivana Rumbak (zamjenski član)

Datum obrane: 27. rujna 2023.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Graduate Thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
Department of Food Quality Control
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences

Scientific field: Nutrition

Graduate university study programme: Nutrition

DEVELOPMENT OF A TOOL FOR ASSESSING THE INTAKE OF PHENYLALANINE
THROUGH THE REPLACEMENT SYSTEM AND ASSESSING THE QUALITY OF LIFE OF
PATIENTS WITH PHENYLKETONURIA

Maja Pezelj, univ. bacc. nutr., 0058211468

Abstract:

Phenylketonuria is a genetic disorder of phenylalanine metabolism, which can seriously affect brain function. Timely detection and adequate therapy, which includes a low-protein diet with food supplements without phenylalanine, are crucial for the normal development of affected children and treatment of the disease later in life. However, such a diet can be challenging for patients and their families due to limitations in food selection and preparation as well as social activities. The aim of this thesis was to create an educational tool for patients, and a study was conducted with 38 respondents, including children and adults, suffering from phenylketonuria, in order to assess their quality of life. Most respondents (more than 50 %) do not have symptoms related to phenylketonuria. Also, most of them do not follow a strict diet and rarely calculate the proportion of phenylalanine in food, instead choosing foods from the recommended food categories. The largest share of respondents (more than 70 %) uses amino acid formulas as part of their diet. Most respondents (57.9 %) believe that they would benefit from a prepared educational tool.

Keywords: *phenylketonuria, low-protein diet, quality of life, questionnaire, educational tool*

Thesis contains: 49 pages, 14 figures, 10 tables, 84 references

Original in: Croatian

Graduate Thesis in printed and electronic (pdf format) form is deposited in: The Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb.

Mentor: Ivana Rumora Samarin, PhD, Associate professor

Co-mentor: Valentina Rahelić, PhD, *Assistant professor, UHC Zagreb*

Technical support and assistance: *Nikola Mesarić, MSc, UHC Zagreb*

Reviewers:

1. Martina Bituh, PhD, Associate professor (president)
2. Ivana Rumora Samarin, PhD, Associate professor (mentor)
3. Valentina Rahelić, PhD, Assistant professor, UHC Zagreb (member)
4. Ivana Rumbak, PhD, Full professor (substitute)

Thesis defended: September 27th, 2023

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	3
2.1. DEFINICIJA I POVIJEST FENILKETONURIJE	3
2.2. PROBIR (engl. <i>screening</i>) BOLESTI	5
2.2.1. Novorođenački (neonatalni) probir.....	5
2.2.2. Program novorođenačkog probira u Republici Hrvatskoj	6
2.3. EPIDEMIOLOGIJA FENILKETONURIJE	7
2.4. DIJAGNOZA FENILKETONURIJE	8
2.5. TERAPIJA FENILKETONURIJE	9
2.6. NUTRITIVNA INTERVENCIJA	11
2.6.1. Generalne smjernice.....	12
2.6.2. Smjernice za PKU u Hrvatskoj i problematika.....	17
3. EKSPERIMENTALNI DIO	19
3.1. ISPITANICI	19
3.2. METODE RADA	19
3.2.1. Izrada edukativnog alata	19
3.2.2. Upitnik	20
3.3. OBRADA PODATAKA	21
3.3.1. Izračun za edukativni alat	22
3.3.2. Izračun i prikaz podataka iz upitnika	22
4. REZULTATI I RASPRAVA	23
4.1. EDUKATIVNI ALAT	24
4.2. UPITNIK	28
4.2.1. Opis ispitanika	28
4.2.2. Rezultati upitnika	31
5. ZAKLJUČCI	40
6. LITERATURA	41

1. UVOD

Fenilketonurija je rijedak genetski poremećaj, s incidencijom od 1 na 10 000 rođenih u Europi (Hardelid i sur., 2008), karakteriziran nedostatkom jetrenog enzima, fenilalanin hidrosilaze, odgovornog za pretvorbu esencijalne aminokiseline fenilalanina u tirozin. Odsutnost ili manjak fenilalanin hidrosilaze rezultira povećanom koncentracijom fenilalanina u krvi i nakupljanjem toksičnih tvari u mozgu. Ako se ne liječi, fenilketonurija može dovesti do intelektualnog oštećenja, poremećaja kognitivnih funkcija, problema u ponašanju i psihijatrijskih simptoma (Blau i sur., 2010; Waisbren i sur., 2007).

Postnatalna dijagnoza utvrđena novorođenačkim probirom, rano uvođenje djeteta s ograničenjem unosa fenilalanina i dodataka formula aminokiselina obogaćenih mikronutrijentima rezultiraju gotovo normalnim kognitivnim razvojem (Enns i sur., 2010; Scriver, 2007).

Loša kontrola prehrane rezultira visokim koncentracijama fenilalanina u plazmi, što dovodi do neurokognitivnog oštećenja i negativno utječe na raspoloženje i kognitivni učinak (Weglage i sur., 2013). Stoga se preporučuje cjeloživotna dijeta uz dobru metaboličku kontrolu (Koch i sur., 2002).

Diljem Europe koriste se dva različita sustava za postizanje ograničenog unosa fenilalanina: fenilalanin se može rasporediti u ukupnim dnevnim količinama točnim računanjem unosa ili putem sustava zamjena, gdje su veličine porcija hrane koja sadrži fenilalanin unaprijed izračunate za definiranu količinu fenilalanina. Sustav zamjena se koristi u Velikoj Britaniji, Danskoj i Italiji. U većini drugih europskih zemalja izračunava se i uzima u obzir točan udio fenilalanina u pojedinačnim serviranjima (Ahring i sur., 2009).

Kod izračunavanja točnog udjela fenilalanina, tzv. klasičnog pristupa planiranju prehrane u osoba oboljelih od fenilketonurije, samo računanje možemo podijeliti u pet različitih pristupa izračunu (način praćenja unosa fenilalanina u prehrani, tzv. način prehrane). Prvi način praćenja unosa fenilalanina sastoji se u točnom izračunavanju udjela fenilalanina u svim namirnicama (način prehrane 1). Pacijenti pod načinom prehrane 2 izračunavaju unos fenilalanina, ne uključujući pritom hranu s vrlo niskim udjelom fenilalanina, odnosno < 10 mg/100 g namirnice. Način prehrane 3 kombinira neograničenu konzumaciju niskoproteinske hrane (s udjelom < 10 mg Phe/100 g), voća i povrća (< 75 mg Phe/100 g) uz izračunavanje točnog udjela fenilalanina u svim ostalim namirnicama (Rohde i sur., 2014; Rohde i sur., 2012; MacDonald i sur., 2003).

Način prehrane 4, takozvana „pojednostavljena dijeta“, sastoji se od procjene udjela fenilalanina prema određenim načelima (slobodan odabir unutar konzumacije pet porcija voća i povrća te posebne niskoproteinske hrane, uključujući niskoproteinski kruh, tjesteninu i žitarice za doručak) (Zimmermann i sur., 2012). Unatoč postojećim uputama, neki pacijenti samo procjenjuju količinu proteina koju konzumiraju, a ukoliko ukupna količina proteina to dopušta, konzumiraju čak i hranu bogatu proteinima, npr. meso, mlijeko ili jaja (način prehrane 5) (MacDonald i sur., 2010). Ovakav način prehrane, naveden pod navodom 5 su pacijenti/roditelji/skrbnici sami odabrali neovisno o preporukama koje su dobili, dok su različiti metabolički centri, koji se bave zbrinjavanjem ove bolesti odabrali načine prehrane navedenim 1-4.

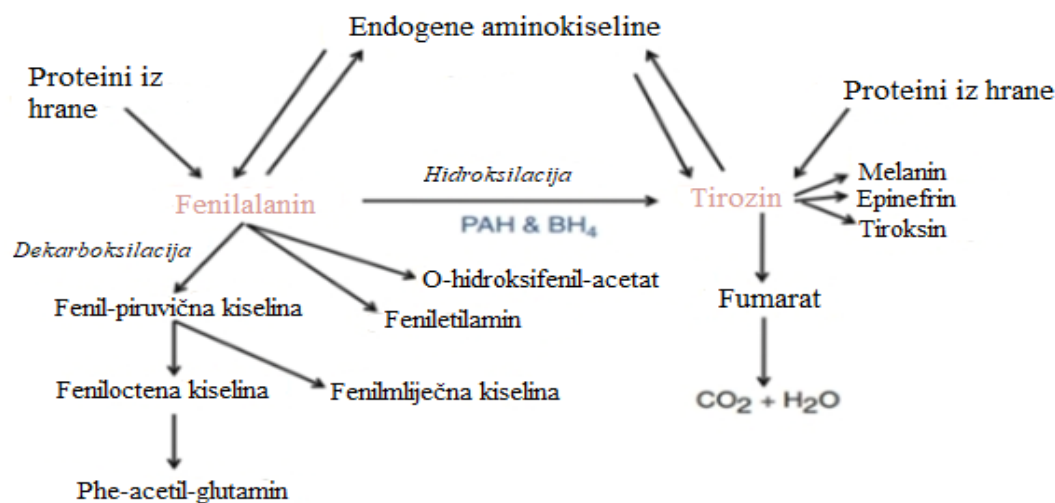
Cilj ovog rada bio je ispitati kvalitetu života oboljelih od fenilketonurije te način praćenja unosa Phe prehranom pomoću upitnika koji se proveo na oboljelima, uključujući djecu i odrasle. Uz to, cilj je bio razviti edukativni alat za procjenu unosa fenilalanina pomoću sustava jedinica zamjena, odnosno semafora te procijeniti korisnosti izrađenog edukativnog alata među oboljelima.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. DEFINICIJA I POVIJEST FENILKETONURIJE

Fenilketonurija (engl. *Phenylketonuria*, *PKU*), također poznata kao nedostatak enzima fenilalanin hidroksilaze (engl. *Phenylalanine hydroxylase*, *PAH*), naziva se još i Føllingova bolest, predstavlja prirođenu metaboličku pogrešku aminokiseline fenilalanina (engl. *Phenylalanine*, *Phe*) uzrokovanu patogenetskim varijantama u genu *PAH*.

PAH je odgovoran za pretvorbu *Phe* u aminokiselinu tirozin (engl. *Tyrosine*, *Tyr*) putem reakcije (slika 1) koja zahtijeva ko-supstrat tetrahidrobiopterin (*BH4*). Bitno je napomenuti da *BH4* može djelovati kao šaperon koji pomaže u ispravnom savijanju *PAH* monomera, slično kao i gen *DNAJC12* (engl. *DNAJ heat shock protein family (Hsp40) member C12*) (Anikster i sur., 2017; Straniero i sur., 2017; Blau, 2013; Dhondt, 2010). Kao rezultat toga, u nekoliko rijetkih slučajeva hiperfenilalaninemije (engl. *Hyperphenylalaninemia*, *HPA*), *HPA* je uzrokovana defektima u metabolizmu *BH4* ili patogenetskim varijantama u *DNAJC12*.



Slika 1. Fenilalanin hidroksilaza (*PAH*) i tetrahidrobiopterin (*BH4*) u prisutnosti molekularnog kisika (O_2) pretvaraju fenilalanin u tirozin. Alternativni put metabolizma fenilalanina rezultira nakupljanjem fenilalanina, kao i fenilpiruvične kiseline i drugih fenilketona koji se izlučuju urinom (prema Giżewska, 2015)

HPA predstavlja osnovnu biokemijsku abnormalnost u *PKU*, gdje su koncentracije *Phe* u krvi povišene iznad normalnih vrijednosti (35 – 120 $\mu\text{mol/L}$).

Neliječeni oboljeli od fenilketonurije imaju značajno povišene koncentracije fenilalanina u krvi, što rezultira stvaranjem fenilketonskih tijela koja se izlučuju putem urina. S druge strane, koncentracije tirozina obično su nešto niže. Klinički gledano, neliječeni pacijenti razvijaju ozbiljne intelektualne poteškoće, epilepsiju, probleme u ponašanju, psihičke i motoričke probleme, kao i svijetlu pigmentaciju kože, očiju i kose, ekcem te specifičan miris (Blau i sur., 2010). Lakši oblici nedostatka PAH su: umjerena PKU, blaga PKU, blaga HPA ili benigna HPA, dok se ozbiljni oblici nazivaju klasičnom PKU.

Tolerancija na fenilalanin (mjerena ili procijenjena putem propisanog unosa, trodnevnog dnevnika prehrane ili procijenjenim unosom pacijenta) dugo se smatrala alternativnim kriterijem za klasifikaciju PKU (Güttler i Hansen, 1977). Ova mjera također ovisi o dobi pacijenta, ciljanoj terapijskoj koncentraciji fenilalanina, trenutačnoj stopi tjelesnog rasta i zdravstvenom statusu pacijenta s mogućnošću katabolizma proteina, točnosti prehranbenog unosa i pridržavanja prehrane.

Prema prvim europskim smjernicama za PKU, nedostatak PAH se klasificira kao blaga HPA (koncentracije Phe 120 - 360 $\mu\text{mol/L}$; ne zahtijeva liječenje) i PKU (Phe > 360 $\mu\text{mol/L}$), koji se dalje mogu podijeliti na BH4-osjetljivi PKU i BH4-neosjetljivi PKU (van Spronsen i sur., 2017). Općenito se koristi termin PKU za sve težine nedostatka PAH i razlikuju se samo kad je to potrebno.

U nastojanjima da postignu "normalne rezultate" kod osoba s PKU, istraživači i kliničari su se susreli s raznim preprekama tijekom povijesti. Ta iskustva su pružila osnovu za razvoj dijagnostičkih i terapijskih rješenja za mnoge nasljedne metaboličke bolesti. Uspjeh ovih napora počeo je mijenjati percepciju da su nasljedne metaboličke bolesti općenito neizlječive, iako je istovremeno možda usporio daljnji napredak u terapiji PKU tijekom nekoliko desetljeća.

PKU je prvi put opisana kod norveške braće 1934. godine od strane Føllinga, a prvo liječenje (prehranom pod kontroliranim uvjetima) provedeno je 1953. godine od strane Bickela i suradnika. Uvođenjem novorođenačkog (neonatalnog) probira pomoću testiranja suhe kapi krvi za procjenu koncentracije fenilalanina, koju su 1963. godine uveli Guthrie i Susi, omogućena je rana dijagnoza i početak liječenja bolesti. Unatoč značajnom napretku u prvim desetljećima nakon što je uvedena mogućnost zbrinjavanja bolesti prehranbenim putem, ova teoretski jednostavna terapija nije u potpunosti otklonila manifestacije PKU, a održavanje

koncentracija fenilalanina u krvi unutar ciljnog raspona je i nadalje zahtjevno u praksi, posebno kod djece nakon prvog desetljeća života (Walter i sur., 2002).

2.2. PROBIR (engl. *screening*) BOLESTI

Uvođenje programa probira bolesti 1951. godine predstavlja važan napredak u preventivnoj medicini. Probir omogućava rano otkrivanje oboljelih i postavljanje dijagnoze radi uspješnog liječenja (Bralić, 2014). Za provođenje probira za bilo koju bolest potrebno je odabrati samu bolest, metode i rizične skupine, educirati osoblje te osigurati potrebne resurse (Mardešić, 2016). Probir se može provesti jednokratno ili ponavljati nakon određenog vremena, a može biti selektivan ili neselektivan. Selektivni probir se provodi kod populacije s rizikom, dok se neselektivni provodi u cjelokupnoj populaciji (Šogorić, 2016).

2.2.1. Novorođenački (neonatalni) probir

„Novorođenački probir za određenim rijetkim metaboličkim i drugim nasljednim bolestima sustav je organiziranog traganja u cjelokupnoj novorođenačkoj populaciji neke zemlje (ili regije) s ciljem njihova prepoznavanja prije nego izazovu posljedice po zdravlju djeteta“ (Bralić, 2014).

Cilj probira novorođenčadi je rano otkrivanje poremećaja koji se mogu liječiti, kako bi se pravodobno interveniralo i poboljšalo ishode liječenja, odnosno kako bi se omogućio pravilan rast i razvoj djeteta. Otkrivena je važnost ranog dijagnosticiranja fenilketonurije kada se primijetilo da osobe s tom bolešću pokazuju poboljšanje kliničkog stanja primjenom dijete s niskim unosom fenilalanina, te da takva ograničenja mogu spriječiti mentalnu retardaciju povezanu s fenilketonurijom ako se primjene u ranom životnom razdoblju (Groselj i sur., 2014). Jedna od mnogobrojnih prednosti novorođenačkog probira je mogućnost dijagnosticiranja nasljednih poremećaja prije pojave prvih simptoma. Prije uvođenja rutinskog probira, teški nasljedni poremećaji su često bili dijagnosticirani tek kada su se pojavili klinički simptomi, a oštećenja organizma su često bila trajna (Sahai i Marsden, 2009).

Dr. Robert Guthrie je 1959. godine u SAD-u razvio vrlo jednostavan inhibicijski test rasta bakterija koji se koristi za otkrivanje fenilketonurije. Test se temelji na uzimanju suhe kapi krvi novorođenčeta koja se potom aplicira na filtar papir i omogućuje brzo otkrivanje bolesti (El-Hattab i sur., 2018).

2.2.2. Program novorođenačkog probira u Republici Hrvatskoj

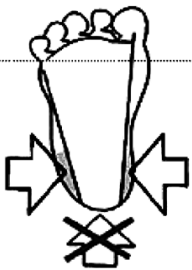
U rodilištu se svakom novorođenačetu u određenoj, definiranoj, dobi (3. dan, odnosno nakon 72 sata od rođenja) uzme nekoliko kapi krvi iz pete. Ta krv se nanosi na filter papir i uzorak se šalje poštom u Odjel za laboratorijsku dijagnostiku nasljednih metaboličkih bolesti i novorođenački probir u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Tamo se svakog radnog dana primi 150 do 200 uzoraka iz svih rodilišta u Hrvatskoj. U pojedinim situacijama, primjerice ako je potrebno ponoviti pretragu, patronažna sestra može uzeti uzorak. Novorođenački probir obuhvaća procjenu bolesti, organizaciju prikupljanja uzoraka, laboratorijske testove za otkrivanje bolesti, tumačenje nalaza, obavještanje obitelji i zdravstvenih službi o rezultatima, dijagnostičke i terapijske postupke prema potrebi, praćenje pacijenata i stalnu evaluaciju programa probira. Cjelokupni proces podliježe nadzoru Povjerenstva za novorođenački probir Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Novorođenački probir je obavezna mjera zdravstvene zaštite novorođenačadi u Hrvatskoj, kao i u većini drugih zemalja.


Postupak nakon pozitivnog rezultata novorođenačkog probira ovisi o specifičnoj bolesti. U nekim slučajevima, može biti dovoljno ponovno slanje uzorka suhe kapi krvi na filter papiru. U drugim situacijama, potrebno je provesti dodatne pretrage. U hitnim slučajevima, kada se radi o bolesti koja može ugroziti dijete, poduzimaju se brze mjere. Vrsta tih mjera ovisi o vrsti bolesti, lokaciji novorođenačeta, dostupnosti medicinske skrbi u toj sredini te drugim faktorima. Obavijest o pozitivnom rezultatu novorođenačkog probira i daljnje informacije dostavljaju se liječnicima u rodilištu ako je dijete još tamo, liječnicima u bolnicama blizu djetetova prebivališta ili izravno obitelji (KBC Zagreb, 2023).

Od početka provođenja probira na fenilketonuriju 1978. godine i na konatalnu hipotireozu 1985. godine pa sve do kraja 2022. godine, ukupno je u Republici Hrvatskoj spašeno više od 500 djece zahvaljujući ranom prepoznavanju ovih bolesti. Proširenjem programa probira u listopadu 2017. godine na još šest bolesti (nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca, nedostatak 3-OH-acil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca, nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze vrlo dugih lanaca, nedostatak karnitinskog nosača, izovalerička acidurija i glutarna acidurija tipa I), u sljedećih pet godina dodatno je spašeno 33-oje djece i sedmero članova njihovih obitelji od mogućih posljedica ovih bolesti.

U Republici Hrvatskoj koristi se kartica za novorođenački probir, čiji je izgled prikazan na slici 2. Na poleđini kartice nalaze se sažete upute za pravilno uzorkovanje suhe kapi krvi.

5005-2903HR Kartica za neonatalni probir

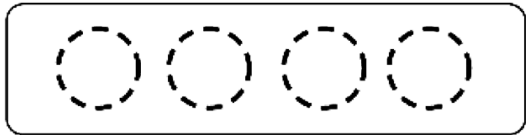


LOT 8212  2022-12

UPUTE ZA UZORKOVANJE KRVI ZA NOVOROĐENAČKI PROBIR

1. Ugrijati petu prije vađenja i prema potrebi nježnim trijanjem stimulirati cirkulaciju.
2. Obrisati petu vatom umočenom u alkohol.
3. Pričekati da alkohol ishlapi i suhom sterilnom gazom obrisati mjesto uboda kako bi bilo u potpunosti suho.
4. Ubosti petu sterilnom lancetom na neko od mjesta kako je označeno na slici. Za donošenu novorođenčad koristi se lanceta koja ubada 1,8-2mm, a za manju nedonoščad može biti pliće.
5. Prvu kap krvi obrisati.
6. Pričekati da se formira slijedeća velika kap krvi.
7. Formiranu kap krvi prisloniti na središte iscrtanog kruga filter papira na kartici pazeći da koža ne dodirne filter papir.
8. Pustiti da kap natopi cijeli krug na filter papiru pazeći da krv u potpunosti prodre na drugu stranu. Ukoliko jedna kap ne ispunji cijeli krug, nova kap se smije nanijeti na isto mjesto istog kruga jedino ukoliko druga kap dolazi nakon prethodne bez prekida.
9. Treba nastojati da svi krugovi budu potpuno nakapani. Ukoliko je to nemoguće, nakapati ispravno barem 2 kruga.
10. Tako nakapane kartice pustiti da se potpuno osuše, minimalno 3 sata na sobnoj temperaturi bez direktnog utjecaja svjetla, topline i kontakta s drugim karticama.
11. Osušene kartice staviti u plastične folije i što prije poslati u laboratorij u pripremljenim oмотnicama.

Kontakt telefon: 01 23 76 412
e-mail: novorodjenacki.probir@kbc-zagreb.hr



Nakapati sve krugove samo s jedne strane dok krv ne prodre na drugu stranu, osušiti i spremiti u oмотnicu.

Podaci o majci:

Prezime majke: _____

Djelojачko prezime majke: _____

Ime majke: _____

Adresa (ulica, broj, mjesto): _____

Poštanski broj: _____

Telefon: _____

Podaci o ustanovi:
ŽIG USTANOVE - RODILIŠTA

Telefon: _____

Podaci o djetetu:

Prezime djeteta: _____

Ime djeteta: _____

Datum rođenja: _____

dan mј. god. sat

Spol: M Ž

Porodajna masa (kg): _____

Gestacijsko doba (tjedni): _____

Datum prvog mliječnog obroka: _____

dan mј. god.

Infuzija: aminokiseline

lipidi

Korisne informacije: Ugrođeno dijete:

Žutica:

Antibiotici:

Transfuzije krvi:

MOJIMO PISATI VELIKIM, TISKANIM SLOVIMA. PAŽLJIVO PROČITATI I UPUTE NA POLEĐINI.

Datum i vrijeme uzimanja uzorka

dan mј. god. sat

Potpis osobe odgovorne za uzorkovanje: _____

Slika 2. Izgled kartice za novorođenački probir (Bilandžija i sur., 2018)

2.3. EPIDEMIOLOGIJA FENILKETONURIJE

Učestalost i pojavnost fenilketonurije značajno varira među etničkim skupinama i geografskim područjima diljem svijeta. Općenito, PKU je najčešća u bijeloj ili istočnoazijskoj populaciji, s rasprostranjenosti koja se kreće od približno 1 : 10 000 do 15 000 novorođenčadi (Scriver, 2007).

U nekim azijskim populacijama, poput Tajlanda (1 : 212 535) i Japana (1 : 120 000), prevalencija PKU je relativno niska. U Južnoj Americi, prevalencija se kreće od približno 1 : 25 000 do 50 000 novorođenčadi, pri čemu su niže stope zabilježene na sjevernom dijelu kontinenta u usporedbi s južnim dijelom. Podaci o prevalenciji nedostaju za određene regije svijeta, poput dijelova Afrike, Azije i Kariba.

Pretpostavlja se da širom svijeta oko 450 000 ljudi boluje od fenilketonurije, pri čemu je najveća pojavnost bolesti zabilježena u Europi i zemljama Bliskog istoka poput Turske, Irana i Jordana. Prevalencija PKU u određenim zemljama i regijama na Bliskom Istoku usporediva je ili čak veća od prevalencije u bijeloj ili istočnoazijskoj populaciji. Primjerice, u Turskoj (Ozalp i sur., 1990), iranskoj provinciji Fars (Senemar i sur., 2011) i ruskoj republici Karačaj-Čerkesija (Gundurova i sur., 2018), prevalencija je redom 1 : 4 370, 1 : 4 698 i 1 : 850 novorođenčadi. Veća prevalencija na tim područjima može se pripisati učestalijem sklapanju brakova između bliskih srodnika.

U Europi je incidencija bolesti otprilike 1 : 10 000, s najvišim stopama u Italiji (1 : 4000) i Irskoj (1 : 4 500), dok je najniža incidencija zabilježena na sjeveru Europe, posebno u Finskoj (1 : 112 000). Hrvatska se smatra "zlatnom sredinom" s incidencijom od otprilike 1 : 8 300 novorođene djece (Hillert i sur., 2020; Blau i sur., 2010). Španjolska se razlikuje od ostalih europskih zemalja/regija jer ima visoku prevalenciju blage HPA i PKU s nižom koncentracijom neliječenog fenilalanina (koncentracija Phe u krvi 360 - 600 $\mu\text{mol/L}$), što je rezultat djelomične inaktivacije enzima fenilalanin hidroksilaze (Desviat i sur., 1999).

Trenutno u Hrvatskoj, prema dostupnim podacima, broj oboljelih od fenilketonurije iznosi 230 pacijenata. Ukupan broj oboljelih od PKU i HPA iznosi 323.

2.4. DIJAGNOZA FENILKETONURIJE

Povišene koncentracije fenilalanina detektirane tijekom novorođenačkog probira prvi su pokazatelj mogućnosti fenilketonurije kod novorođenčeta, ali nisu dovoljno specifične za postavljanje same dijagnoze. Ukoliko se ponovnim testiranjem potvrde povišene koncentracije fenilalanina, važno je hitno obavijestiti liječnika i roditelje te provesti dodatne diferencijalno-dijagnostičke postupke. Konačna dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, prisutnosti fenilpiruvične kiseline u urinu (slika 3), povišenih koncentracija fenilalanina u mokraći,

normalnih ili sniženih koncentracija tirozina u krvi te drugih diferencijalno-dijagnostičkih postupaka (Williams i sur., 2008).

U slučaju obiteljske anamneze na fenilketonuriju, moguće je provesti analizu DNA oboljelog člana obitelji kako bi se dijagnosticirala ili isključila bolest u fetusu. Ovaj postupak uključuje amniocentezu ili analizu uzorka korionske resice te analizu fetalne DNA (Mardešić, 2016).



Slika 3. Normalno obojen urin (a) i tamnozeleno promjena boje nakon dodavanja željeznog klorida zbog prisutnosti fenilpiruvične kiseline (b) (Chen, 2012)

2.5. TERAPIJA FENILKETONURIJE

Klasična fenilketonurija se liječi prehranom s niskim udjelom fenilalanina. Neki pacijenti s nedostatkom fenilalanin hidroksilaze pokazuju odgovor na tretman s tetrahydrobiopterinom. Ti pacijenti imaju korist od korištenja tetrahydrobiopterina te mogu pratiti manje strogu dijetu ili je čak ne moraju provoditi. Prehrana s niskim udjelom fenilalanina temelji se na korištenju sintetičkih zamjena smanjenog udjela fenilalanina za mnoge prirodne namirnice (meso, jaja, mliječne proizvode, žitarice/kruh) i/ili konzumiranju namirnica koje prirodno u svom sastavu sadrže manje količine ili ne sadrže fenilalanin, što otežava dugoročno održavanje dijete. Niskoproteinski proizvodi, koji se izdaju na recept, dostupni u Hrvatskoj su: Hammermühle mješavina brašna s malo fenilalanina i proteina, Loprofin brašno mix (zamjene za brašno), Loprofin makaroni, Loprofin špageti, Loprofin tjestenina za juhu Puntoni (zamjene za tjesteninu), Loprofin bečke kobasice (zamjena za meso), Loprofin mlijeko PKU, 200 mL

(zamjena za mlijeko), Loprofin zamjena za jaja, Loprofin zamjena za rižu i zamjena za mlijeko u prahu LP Drink (GM Pharma, 2023). Liječenje treba redovito pratiti, a to se najčešće radi provjerom koncentracija fenilalanina u serumu. Rani početak dijetalnog tretmana i strogo pridržavanje dijeta pridonose povoljnom intelektualnom ishodu. IQ pacijenata jasno korelira s kvalitetom njihove prehrane. Također, važno je paziti da pacijenti ne razviju nedostatak hranjivih tvari (malnutriciju), posebno vitamina B12, stoga je nužno uz redovitu kontrolu preporučiti i uzimanje odgovarajućih dodataka prehrani. Nedostatak proteina koji dovodi do poremećenog rasta može se izbjeći praćenjem koncentracija prealbumina u plazmi. Trenutačni način liječenja nije idealan, a razina kognitivnih sposobnosti oboljelih, u prosjeku, je još uvijek niža nego što se očekuje.

Dugi niz godina bilo je uobičajeno prekinuti liječenje dijetom u srednjem do kasnom djetinjstvu ili u adolescenciji pod pretpostavkom da je hiperfenilalaninemija štetna samo nezrelom mozgu. Međutim, prekid dijeta može dovesti do određenog kognitivnog pogoršanja i emocionalnih problema. Posljedice su nedostatak koncentracije, a ponekad i nemir te emocionalna nestabilnost. Često se kod oboljelih javlja hipertonus nogu, pojačani refleksi i ekstenzorni plantarni refleks / odgovor (Babinskijev refleks), što može otežati hodanje. Mogu se javiti epilepsija, usporen govor, dizartrija i tremor s naglaskom na intencijski tremor. Elektroencefalogram (EEG) pokazuje usporavanje općeg ritma pri visokim koncentracijama fenilalanina. Osjetljivost na fluktuacije fenilalanina veća je u populaciji mlađih pacijenata i smanjuje se s godinama. Poteškoće mogu biti reverzibilne ako se ponovno uspostavi ograničenje unosa fenilalanina, ali mogu postati trajne ako traju dulje razdoblje. Preporuka je da se prehrana nastavi tijekom čitavog života.

Posebno je važno ograničiti unos fenilalanina tijekom trudnoće radi dobrobiti djeteta. Maternalni PKU sindrom, koji se javlja kod djece rođene od majki s neliječenom fenilketonurijom, obuhvaća intrauterini zastoje u rastu, prirođene srčane bolesti, dismorfni poremećaj, mikrocefaliju i mentalnu retardaciju. Sindrom se može spriječiti primjerenim liječenjem tijekom trudnoće.

Kod PKU povezane s nedostatkom tetrahidrobiopterina, terapijski cilj je dvostruk: kontrola koncentracije fenilalanina u krvi te normalizacija neurotransmisije monoamina. Sama primjena tetrahidrobiopterina nije dovoljna za postizanje potpunijeg cilja. Uvođenje oralne terapije koja kombinira tetrahidrobiopterin, L-dopu, karbidopu i 5-hidroksitriptofan, s ciljem zaobilaska smanjene aktivnosti tirozin hidroksilaze i triptofan hidroksilaze, rezultira određenim

kliničkim i biokemijskim poboljšanjem. Karbidopa je inhibitor periferne dekarboksilaze koji sprječava perifernu pretvorbu L-dope u dopamin te tako sprječava sistemski negativne učinke i pojačava korisne učinke na središnji živčani sustav. Praćenje terapije treba obuhvatiti ne samo evaluaciju koncentracije fenilalanina u serumu, već i procjenu metabolita neurotransmitera u cerebrospinalnoj tekućini. Kod nedostatka dihidropteridin reduktaze, također je potrebno liječenje poremećaja folata. Tetrahidrofolat se treba primjenjivati u dovoljnim količinama kako bi se održavale koncentracije u cerebrospinalnoj tekućini unutar visoko normalnog raspona sprječavajući razvoj demijelinizacijske bolesti (van der Knaap i Valk, 2005).

2.6. NUTRITIVNA INTERVENCIJA

Osnova uspješnog liječenja fenilketonurije je niskoproteinska prehrana. Kako bi se pacijentima olakšalo planiranje svakodnevnog jelovnika, većina prehrambenih namirnica podijeljena je u tri kategorije prema tzv. "sustavu semafora" (engl. *traffic light system*) - crvena, žuta i zelena.

Crvena kategorija obuhvaća hranu s visokim udjelom proteina koja se treba izbjegavati. U tu se kategoriju svrstava meso (svinjetina, ovčeta, govedina, teletina, piletina), mesni proizvodi (krvavica, svinjska šunka, svinjski špek, kobasice), riba i morski plodovi, jaja u svim oblicima, sir i sirni namazi, mlijeko (i većina mliječnih proizvoda, izuzev maslaca), orašasti plodovi, sjemenke, mahunarke (grah, slanutak, leća, bob i grašak), kruh, žitarice i proizvodi od žitarica, rezanci i tjestenina, slastice, soja i proizvodi od soje te zamrznuti gotovi proizvodi. U crvenu kategoriju pripada i aspartam kao umjetni zaslađivač koji se može pronaći u proizvodima poput gaziranih pića, slatkišima, žvakaćim gumama, pudinzima itd. Stoga je prije konzumacije takvih i sličnih proizvoda od velike važnosti provjera deklaracije kako bi se utvrdila odsutnost ili potvrdila prisutnost aspartama.

Namirnice u žutoj kategoriji sadrže određenu količinu fenilalanina i mogu se umjereno konzumirati. Važno je izračunati udio fenilalanina koristeći sustav zamjene (1 g proteina = 50 mg fenilalanina), vagati hranu i paziti na preporučeni dnevni unos fenilalanina, koji ovisi o dobi, koncentraciji fenilalanina u krvi i prisutnosti bolesti. Primjeri namirnica u žutoj kategoriji su povrće (patlidžan, špinat, celer, cvjetača, brokula, šampinjoni, zeleni kupus, endivija, blitva, masline, kelj, tikvice), krumpir i proizvodi od krumpira i voće (avokado, svježa datulja, bazga) itd.

U zelenu kategoriju ubrajamo voće poput marelica, banana, kupina, klementina, jagoda, smokvi, nara, borovnica, mandarina, nektarina itd., kao i povrće poput mrkve, tikve, paprike, rotkve, celera, šparoga, rajčica, kupusa, luka, zatim začinsko bilje itd. (NSPKU, 2023).

U svrhu prehrane dojenčadi koristi se posebno adaptirano mlijeko koje ne sadrži fenilalanin uz dodatak manje količine majčinog mlijeka ili uobičajenog adaptiranog mlijeka (Barić, 2016).

Konsumacija posebnih pripravaka koji ne sadrže fenilalanin izuzetno je važna za oboljele. Moraju se redovito konzumirati kako bi se osigurao pravilan rast i razvoj organizma. Takvi pripravci sadrže sve esencijalne aminokiseline potrebne organizmu (izuzev fenilalanina), kao i vitamine i mineralne tvari. Posebno je važan tirozin. Tirozin je esencijalna aminokiselina koja se sintetizira iz fenilalanina i ima ključnu ulogu u izgradnji proteina i normalnom funkcioniranju mozga. Neophodan je za brojne biološke procese, uključujući proizvodnju neurotransmitera poput dopamina, noradrenalina i adrenalina. Nedostatak tirozina može rezultirati poremećajima u raspoloženju, koncentraciji i energiji. Stoga je važno osigurati adekvatan unos tirozina putem prehrane ili dodataka prehrani kako bi se održala optimalna koncentracija u organizmu (MacLeod i Ney, 2010). Takvi pripravci također djeluju na smanjenje koncentracije fenilalanina u krvi sprječavajući razgradnju proteina i otpuštanje pohranjenog fenilalanina iz mišića i drugih tkiva u krvotok (MacDonald i sur., 1998).

Neki od komercijalno dostupnih proizvoda bez fenilalanina na međunarodnom tržištu su XPhe proizvodi (PKU Anamix® za dojenčad, XP Maxamaid® za djecu od 1-8 godina, XP Maxamum® za djecu stariju od 8 godina), Phenex®-1 i Phenex®-2, Fenil-Free® 1 i Fenil-Free® 2, PKU 1, PKU 2 i PKU 3, PhenylAde® (različite vrste), PKU Lophlex LQ® i Phlexy-10® (različite formulacije). Bitno je naglasiti da su određene količine fenilalanina potrebne za normalan rast i metabolizam organizma. Pravilno balansiranje prehrane i praćenje unosa fenilalanina ključni su za održavanje optimalne koncentracije fenilalanina u organizmu osoba oboljelih od fenilketonurije. To se postiže kombinacijom posebnih formula bez fenilalanina i pažljivim odabirom namirnica (HeMED, 2023).

2.6.1. Generalne smjernice

Osnovni cilj nutritivnog tretmana je smanjiti i održavati koncentraciju fenilalanina u krvi između 2 mg/dL (120 mmol/L) i 6 mg/dL (360 mmol/L) kako bi se spriječile neuropatogene komplikacije. Istovremeno, nutritivna podrška mora osigurati dovoljno energije

i hranjivih tvari za normalan rast i razvoj te spriječiti nedostatak vitamina i mineralnih tvari (Singh i sur., 2014; Walter i sur., 2006). Liječenje fenilketonurije treba provoditi tijekom cijelog života, a pridržavanje nutritivne terapije treba redovito procjenjivati i pratiti od strane nadležnog liječnika i nutricionista/dijetetičara (Alves i sur., 2015).

2.6.1.1. Preporuke za unos fenilalanina i prehrambeni izvori

Fenilalanin je važna esencijalna aminokiselina koja se ne može sintetizirati u tijelu te je stoga potrebno unositi je hranom. Fenilalanin je sastavni dio gotovo svih proteina u tijelu i neophodan je za pravilno funkcioniranje mozga, jer njegova hidroksilacija stvara tirozin, koji je važan prekursor neurotransmitera. U oboljelih od fenilketonurije, unos fenilalanina se ograničava, ali ne u potpunosti, jer je on ipak neophodan za tijelo. Potpuno izbjegavanje fenilalanina može imati ozbiljne posljedice poput letalnog ishoda, dok pretjerano ograničavanje može uzrokovati probleme s rastom, gubitak tjelesne mase, kožne probleme, opadanje kose, anemiju, poremećaje kostiju, mentalnu retardaciju i druge zdravstvene komplikacije (Pode-Shakked i sur., 2013; Karam i sur., 2011).

Kada se započinje s liječenjem fenilketonurije u prvoj godini života, preporučuje se da prva opcija bude dojenje majčinim mlijekom zbog brojnih priznatih prednosti. Dojenje jača emocionalnu vezu između majke i djeteta, poboljšava pridržavanje liječenja i ekonomično je (MacDonald i sur., 2006). Majčino mlijeko ima niži udio Phe u istoj količini proteina u usporedbi s aminokiselinskim sastavom standardnih komercijalnih formula (Acosta i Yannicelli, 2001). Poželjno je da se majčino mlijeko koristi izravno iz dojke i da se nadopuni medicinskom formulom bez fenilalanina. U slučaju da to nije moguće, oboje se može pomiješati u jednoj bočici (Singh i sur., 2016).

Količina Phe potrebna pacijentima s PKU varira tijekom života (tablica 1) i mora se prilagoditi prema individualnoj toleranciji, enzimskoj aktivnosti rezidualnog PAH-a, dobi, spolu, stopi rasta, unosu proteina i statusu uhranjenosti.

Tablica 1. Preporučeni dnevni unos Phe, Tyr, proteina i energije na početku nutritivne terapije bolesnika s PKU (prema Guillén-López i sur., 2016)

Dob	Phe (mg/d)	Tyr (mg/d)	Proteini (g/kg/d)	Energija (kcal/kg/d)
0-3 mjeseci	130-430	1100-1300	3-3.5	95-145
3-6 mjeseci	135-400	1400-2100	3-3.5	95-145
6-9 mjeseci	145-370	2500-3000	2.5-3	80-135
9-12 mjeseci	135-330	2500-3000	2.5-3	80-135
1-4 godina	200-320	2800-3500	>30	900-1800
4-7 godina	200-400	3200-4000	>35	1300-2300
7-11 godina	220-500	4000-5000	>40	1650-3300
11-19 godina	220-1000	5200-6500	50-65	1500-3900
Odrasli	220-1100	5600-7000	50-65	1400-3300

U prvoj godini života djeteta treba između 20 i 70 mg Phe/kg tjelesne mase/dan, što je beba mlađa, potrebe će biti veće; također, nedonoščad treba više Phe kako bi održala adekvatan rast. Potrebno je napraviti individualne izmjene koje bi trebale uključivati biokemijske i kliničke podatke (Acosta i Matalon, 2009).

Fenilalanin čini 4 % do 6 % proteina u hrani, zadovoljavajući potrebe za ovom aminokiselinom (MacDonald i sur., 2011). Izbjegava se konzumacija proteina životinjskog porijekla, mahunarki i uljarica s visokim udjelom Phe. Žitarice, voće i povrće također sadrže Phe, ali u manjim količinama. Za svaku hranu koju pacijent konzumira izračunava se doprinos Phe (MacLeod i Ney, 2010). Svaka zemlja ima svoj popis namirnica s procijenjenim sadržajem Phe, Tyr i proteina. "Sustav zamjena" omogućuje zamjenu hrane unutar popisa, pružajući izbor prema preferencijama, dostupnosti i receptima prilagođenim određenoj dijete (Acosta i Matalon, 2009).

2.6.1.2. Tirozin

Tirozin je neesencijalna aminokiselina koja nastaje hidroksilacijom fenilalanina. Kod oboljelih od fenilketonurije, tirozin postaje esencijalan jer se ne može sintetizirati. Važno je osigurati dovoljan unos tirozina putem dodataka prehrani bez fenilalanina ili tirozinom kao dodatkom. Nedostatak tirozina može utjecati na sintezu važnih tvari poput dopamina, noradrenalina i melanina. Da bi se osigurao adekvatan unos, oko 8 % do 10 % ukupnih proteina

izračunatih u prehrani mora potjecati od tirozina (Acosta i Matalon, 2009). Postoje i preporuke za unos tirozina koje su prilagođene dobi, a predlaže se izračunati doprinos tirozina iz medicinske formule bez fenilalanina i doprinos hrane koja se koristi kao izvor fenilalanina, uz redovito praćenje koncentracije tirozina u krvi. Važno je uzeti u obzir da je ova aminokiselina slabo topljiva u vodi, pa se može taložiti na dnu posude u kojoj je pripremljena medicinska formula. Stoga roditelji i/ili pacijenti moraju dobro protresti formulu prije primjene kako bi osigurali unos tirozina prema izračunu (Guillén-López i sur., 2016).

2.6.1.3. Preporuke za unos proteina u PKU

U tablici 1 prikazane su preporuke za dnevni unos ukupnih proteina osoba oboljelih od PKU, međutim optimalna doza ovisi o individualnim potrebama. Potrebno je biokemijsko i nutritivno praćenje kako bi se osigurao optimalan unos proteina radi održavanja adekvatne mišićne mase. Formula bez fenilalanina treba biti glavni izvor proteina i dušika za oboljele. Formula bi trebala zadovoljiti između 70 % i 85 % ukupnih potreba za proteinima, posebno za one s težim oblicima bolesti. Upotreba takvih formula je ključna za pravilnu kontrolu, rast i razvoj (Guillén-López i sur., 2016). Izuzetno je važno pažljivo odabrati formulu jer postoje velike razlike u sadržaju ugljikohidrata, proteina, masti i tirozina.

Bitna je raspodjela formule tijekom dana, a preporuka je minimalno tri serviranja na dan u pravilnim vremenskim razmacima. Kada se formula konzumira kao jedna doza, može doći do povećanog izlučivanja dušika u urinu, katabolizma proteina i oksidacije aminokiselina, dok se istovremeno smanjuje sinteza proteina (Acosta i Matalon, 2009).

2.6.1.4. Masti i PKU

Istraživanja su pokazala da neliječeni oboljeli od fenilketonurije imaju nižu koncentraciju ukupnog kolesterola, a za to postoji nekoliko hipoteza. Prva hipoteza je nizak unos kolesterola putem prehrane kao rezultat isključivanja namirnica životinjskog porijekla koje su glavni izvor kolesterola. Drugo objašnjenje je da visoke koncentracije fenilalanina uzrokuju smanjenu sintezu kolesterola zbog inhibicije određenih enzima uključenih u taj proces. Također se navodi da visoke koncentracije fenilalanina uzrokuju povećanu potrošnju acetyl-CoA, što može utjecati na sintezu drugih tvari u organizmu (Acosta i Matalon, 2009). Williams i sur. (2015) podupiru tezu da su visoke koncentracije fenilalanina, a ne samo niskoproteinska prehrana, odgovorne za hipokolesterolemiju oboljelih od fenilketonurije.

PKU dijeta ima manjak esencijalnih masnih kiselina stoga su nužni dodaci arahidonske kiseline (AA), dokozaheksaenske kiseline (DHA) i eikozapentaenske kiseline (EPA) koje imaju važnu ulogu u funkciji mozga i mrežnici oka. Koletzko i sur. (2009) proveli su istraživanje u kojem su suplementirali 36-ero djece s PKU ribljim uljem, u dnevnoj dozi od 15 mg DHA/kg TM/dan i utvrdili su znatno brže vizualno izazvane potencijalne latencije i poboljšanje motoričke funkcije i koordinacije.

Bosdet i sur. (2015) ustanovili su visoku koncentraciju linolenske kiseline i nisku koncentraciju DHA u odraslih s PKU. Na tržištu postoji veliki broj komercijalnih formula bez fenilalanina s dodatkom masnih kiselina, no važno je napomenuti da neke od njih sadrže linolnu i linolensku kiselinu, ali nedostaje DHA. Stoga je važno da zdravstveno osoblje uključeno u liječenje fenilketonurije osvijesti ovu situaciju i razmotri optimalnu dozu suplementacije (Guillén-López i sur., 2016).

2.6.1.5. Ugljikohidrati i PKU

Ugljikohidrati potiču lučenje inzulina i povećavaju sintezu proteina. Prehrana bogata ugljikohidratima važna je za oboljele od fenilketonurije. Preporučuje se unos ugljikohidrata u istom postotku kao kod osoba bez fenilketonurije, između 55 % i 60 % od ukupnog unosa energije. Istraživanja pokazuju da ugljikohidrati smanjuju katabolizam proteina nakon obroka i poboljšavaju zadržavanje dušika u tijelu (Mariotti i sur., 2000). Stoga je važno pažljivo odabrati izvore ugljikohidrata, izbjegavajući šećer, namirnice s visokim glikemijskim indeksom i one s niskim udjelom vlakana. Održavanje adekvatnog nutritivnog statusa zahtijeva pažljivo nadziranje kvalitete ugljikohidratnih izvora i osiguranje pravilnog udjela makronutrijenata u prehrani (Rocha i sur., 2016; Rocha i sur., 2013).

2.6.1.5. Suplementacija vitaminima i mineralnim tvarima u PKU

Fenilketonurija zahtijeva veći unos mineralnih tvari i vitamina od preporučenog dnevnog unosa (RDA) kako bi se spriječio nedostatak. Nedostatak je najčešće posljedica ograničavanja prirodnih izvora proteina u hrani, nedovoljnog pridržavanja prehrambenih smjernica, niske biodostupnosti i niskih koncentracija u medicinskim formulama ili dodacima prehrani (Acosta i Matalon, 2009; MacLeod i Ney, 2010).

Dokazano je da oboljeli imaju veći gubitak bakra, željeza i cinka putem fecesa. Također, primijećeno je da često imaju niže koncentracije bakra, željeza, selena i cinka u serumu (Crujeiras i sur., 2015; Acosta i Matalon, 2009).

Nedostatak vitamina B12 čest je kod oboljelih od fenilketonurije. Uočene su niske koncentracije vitamina B12 u krvi, posebno kod pacijenata koji se ne pridržavaju preporuka o prehrani i ne konzumiraju medicinske formule bez fenilalanina ili namirnice životinjskog porijekla koje su glavni izvori ovog vitamina, što je čest slučaj kod PKU (Robinson i sur., 2000).

Dugogodišnjom primjenom medicinskih formula bez fenilalanina osiguran je adekvatan status niacina, biotina i vitamina A, kao i drugih važnih vitamina i mineralnih tvari u organizmu (Guillén-López i sur., 2016).

2.6.1.6. Energijske potrebe u PKU

Slobodne aminokiseline koje su sastavni dio formula bez fenilalanina predstavljaju glavni izvor proteina kod PKU i povećavaju ukupne energijske potrebe za otprilike 20 % u odnosu na preporučeni dnevni unos (Acosta i Matalon, 2009).

Tijekom prve godine života većina energije potječe iz metaboličke formule, a uvođenjem krute hrane ta količina se smanjuje. Redovito provođenje antropometrijskih mjerenja i prehrambeno savjetovanje ključni su za sprječavanje prekomjerne tjelesne mase ili pretilosti. U više zemalja zabilježen je zdravstveni problem malnutricije, posebno kod žena oboljelih od PKU (Rocha i sur., 2016; Rocha i sur., 2013). Gubitak tjelesne mase kod pacijenata s PKU može rezultirati povećanjem koncentracije Phe u krvi, stoga se ova situacija mora uzeti u obzir kod pretilih pacijenata s PKU (Guillén-López i sur., 2016).

2.6.2. Smjernice za PKU u Hrvatskoj i problematika

U Republici Hrvatskoj liječenje i rukovođenje oboljelih od fenilketonurije provodi se sukladno trenutno važećim europskim smjernicama zbog nedostatka nacionalnih. Takav nedostatak može predstavljati značajan izazov za zdravstvene stručnjake, oboljele i njihove obitelji. Cilj ovog rada je formirati i izraditi temelje za razvoj edukativnog alata za oboljele od fenilketonurije i njihove obitelji u Hrvatskoj, s fokusom na najnovija istraživanja i najbolje prakse u području PKU skrbi.

Kao važan aspekt edukativnog alata ističe se pružanje informacija o točnom sadržaju Phe u porcioniranim namirnicama kao i u pružanju svojevrsne podrške oboljelima i njihovim obiteljima. Osim edukativnog materijala o PKU, alat će također sadržavati informacije o dostupnim resursima, organizacijama i udruženjima koja pružaju podršku oboljelima.

Očekuje se da će ovaj edukativni alat postati ključni izvor informacija za zdravstvene stručnjake, oboljele i njihove obitelji. Kroz bolju informiranost i educiranost, očekuje se da će se poboljšati dijagnostika, liječenje i praćenje PKU pacijenata u Hrvatskoj. Cilj je osigurati kvalitetnu i sveobuhvatnu skrb za oboljele te unaprijediti njihovu kvalitetu života.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. ISPITANICI

Istraživanje je provedeno među pacijentima KBC-a Zagreb koji su oboljeli od fenilketonurije, odraslima i djeci, odnosno njihovim roditeljima/skrbnicima ukoliko se radi o maloljetnim pacijentima, te im je, nakon njihovog potpisanog pristanka za sudjelovanje u istraživanju, poslan upitnik kojim se ukratko ispituje način praćenja unosa Phe, simptomi bolesti te potrebe za detaljnijim edukativnim alatom, sustavom koji bi oboljelima pojednostavnio unos Phe bez točnog računanja.

Istraživanju se odazvalo 40 pacijenta ili njihovih roditelja/skrbnika, od kojih je zbog nepotpuno i/ili neadekvatno ispunjenog upitnika dvoje ispitanika isključeno iz obrade te je u konačnici istraživanje obuhvatilo 38 pacijenata, prosječne životne dobi 13,8 godina od čega je 50 % bilo muškog spola.

Svi ispitanici dobrovoljno su sudjelovali u istraživanju te su prije samog istraživanja upućeni u protokol i ciljeve istraživanja. Svaki ispitanik, odnosno njihov roditelj/skrbnik ukoliko se radilo o maloljetnim osobama, potpisao je informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Istraživanje je provedeno u skladu sa svim smjernicama koje propisuje Opća uredba o zaštiti podataka - GDPR (Zakon, 2018) te Helsinška deklaracija. Istraživanje je prije početka provedbe odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb.

3.2. METODE RADA

Metode koje su se koristile u ovom istraživanju mogu se podijeliti u dva dijela, prvi dio odnosi se na izradu edukativnog alata za oboljele od fenilketonurije dok se drugi odnosi na provedbu samog upitnika.

3.2.1. Izrada edukativnog alata

Primarno su izlistane namirnice iz baze namirnica s kemijskim sastavom hrane, s obzirom na njihov kemijski sastav s posebnim naglaskom na udio proteina i Phe, te su izračunate

veliĉine obroka pojedine namirnice s popisa, a sukladno serviranjima koji se koriste kao bolniĉke smjernice za oboljele. Svakoj veliĉini obroka (serviranju) pridodana je pripadajuća vrijednost broja jedinica zamjena Phe po samom obroku, pri ĉemu je jedna jedinica zamjena ekvivalentna unosu od 15 mg Phe. Lista namirnica izrađena je korištenjem i modifikacijom Tablica namirnica za prehranu kod urođenih poremećaja metabolizma aminokiselina (Tablice namirnica SHS, 2008) i Tablica o kemijskom sastavu hrane i pića (Kaić-Rak i Antonić, 1990) uz nadopunjavanje liste namirnica s niskoproteinskim proizvodima dostupnim na našem tržištu. Naglasak prilikom odabira bio je na svježim i sirovim namirnicama.

Sve odabrane namirnice su podijeljene u 14 skupina i to: dječja hrana (majĉino mlijeko), kruh, jaja, sladoled, masti i ulja, meso, povrće, žitarice i proizvodi od žita, krumpir i proizvodi od krumpira, sirevi, mlijeko i mlijeĉni proizvodi, rezanci i tjestenina, jezgriĉasto i koštuniĉavo voće te voće.

Namirnicama je izražen udio fenilalanina na 100 g jestivog dijela, uz ostale pripadajuće makronutrijente i energiju. Svakoj namirnici navedena je koliĉina 1 servirana, odnosno broj jedinica fenilalanina u pripadajućem serviranju.

Zatim su namirnice grupirane prema „sustavu semafora“ i to na sljedeći naĉin (Bernstein i sur., 2017):

- 1) crveno - hrana životinjskog porijekla, žitarice i proizvodi, mahunarke, orašasti plodovi i sjemenke
- 2) žuto - sva hrana koja sadrži ≥ 50 mg Phe/100 g (≥ 1 g P/100 g)
- 3) zeleno - sva hrana koja sadrži 15-50 mg Phe/100 g (0,3-1 g P/100 g)
- 4) slobodna hrana – sva hrana koja sadrži ≤ 15 mg Phe/100 g ($\leq 0,3$ g P/100 g)

3.2.2. Upitnik

Upitnik se provodio elektroniĉkim putem, slanjem samog upitnik u formi Google obrasca onima koji su pristali na sudjelovanje u istraživanju.

Za potrebe ovog istraživanja priređen je upitnik prema Rohde i sur. (2015) i Regnault i sur. (2015) koji je modificiran dodatkom pitanja vezanog uz edukativni alat koji bi oboljelima od PKU mogao pomoći u zbrinjavanju bolesti (razvija se metoda praćenja unosa fenilalanina uz pomoć jedinica zamjena i podjele hrane po sustavu semafora: crveno-zabranjeno, žuto-pratiti

količinu fenilalanina, zeleno-hrana koja se može konzumirati bez ograničenja ukoliko je unos u skladu s preporukama).

Pacijenti ili roditelji/skrbnici su ispunili upitnik koji se sastojao od 14 pitanja. Prvi dio se odnosio na opće podatke (datum rođenja, spol, tjelesna masa, tjelesna visina i tri posljednje vrijednosti koncentracije fenilalanina izražene u mg/dl). Drugi dio se odnosio na simptome povezane s fenilketonurijom gdje su trebali označiti koliko su često u posljednjih tjedan dana imali glavobolje, probleme s koncentracijom, agresivnim ponašanjem, tugom, te koliko često su im se tresle ruke. U sljedeća dva pitanja od njih se tražilo da odgovore koliko često ih opterećuje provedba dijete sa sniženim udjelom fenilalanina te koliko često uzimaju formulu aminokiselina (propisanu od strane liječnika).

Kao odgovor na pitanje o načinu praćenja unosa Phe u prehrani mogli su odabrati jednu od ponuđenih tvrdnji:

- 1) računam udio fenilalanina za svu hranu
- 2) računam udio fenilalanina za svu hranu, osim za onu koja sadrži < 10 mg Phe/100 g (npr. pekmez, maslac, sok od jabuke, niskoproteinski kruh i tjestenina...)
- 3) ne računam udio fenilalanina, nego udio proteina u hrani
- 4) ne računam udio fenilalanina, nagađam ga, ali biram samo namirnice iz preporučenih kategorija hrane (npr. voće, povrće, niskoproteinska hrana...)
- 5) ne računam udio fenilalanina, nagađam ga, i biram namirnice iz svih kategorija hrane (uključujući meso, ribu, jaja, mliječne proizvode, kruh i tjesteninu)

Posljednje pitanje je bilo vezano uz razvijeni edukativni alat koji bi mogao pomoći u zbrinjavanju bolesti. Radi se o razvoju metode praćenja unosa fenilalanina pomoću jedinica zamjene i podjele hrane po sustavu semafora. Crvena kategorija označava zabranjenu hranu, žuta označava da je potrebno pratiti količinu fenilalanina i zeleno označava slobodnu hranu. S obzirom na koju je izrađena radna tzv. pilot verzija edukativnog alata za oboljele.

3.3. OBRADA PODATAKA

Prilikom izrade edukativnog alata i smjernica za izračune je korišten program Microsoft® Excel® za Microsoft 365 MSO (verzija 16.0.), koji je korišten i kod obrade podataka prikupljenih anketnim upitnikom.

3.3.1. Izračun za edukativni alat

Vrijednosti fenilalanina prema jednom serviranju izračunate su iz dvostrukog omjera količine fenilalanina na 100 g jestivog dijela namirnice i definiranog serviranja.

Na primjer:

$$100 \text{ g} \rightarrow 440 \text{ mg Phe}$$

$$30 \text{ g} \rightarrow X \text{ mg Phe}$$

gdje 30 g predstavlja definirano serviranje za pecivo (kajzerice, pšenične).

Na isti način su izračunate energijske vrijednosti i vrijednosti proteina. Broj jedinica (zamjena) po serviranju je izračunat na način da je izračunata vrijednost fenilalanina po serviranju podijeljena s brojem 15 (1 jedinica zamjene = 15 mg Phe).

3.3.2. Izračun i prikaz podataka iz upitnika

Svi podaci prikupljeni od strane ispitanika, osim što su vidljivi kreatoru upitnika putem poveznice za digitalnu verziju obrasca, mogu se prikazati i u Microsoft Excel programu. Budući da je digitalna verzija obrasca anonimna, uz odgovore na pitanja navedeni su samo datum i vrijeme ispunjavanja obrasca, a ne ime i prezime ispitanika. Pri obradi podataka koristila se deskriptivna statistika – prosječna vrijednost i standardna devijacija, te minimumi i maksimumi.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Cilj rada bio je ispitati kvalitetu života oboljelih od fenilketonurije koristeći poseban upitnik kojim se htjelo doznati više o simptomima, načinu praćenja unosa Phe u prehrani i korisnosti izrađenog edukativnog alata za fenilketonuriju. Ispitivanje se provodilo na oboljelima od fenilketonurije, uključujući djecu i odrasle. Podatke za maloljetnu djecu ispunili su roditelji/skrbnici.

U istraživanju su, osim oboljelih od PKU, sudjelovali i oni koji boluju od HPA, što je moglo utjecati na dobivene rezultate.

Rezultati su prikazani u 14 slika i 10 tablica, raspoređenih s obzirom na dijelove istraživanja (izrada edukativnog alata, provođenje upitnika), a koje redom prikazuju:

- Tablice 2 – 4 prikazuju vrijednosti kemijskog sastava namirnica, odnosno vrijednosti fenilalanina, energije i proteina po serviranju i broj jedinica (zamjena) po serviranju
- Tablicama 5 i 6 prikazani su primjeri sustava semafora za namirnice koje pripadaju pojedinoj kategoriji - crvenoj, zelenoj i slobodnoj, odnosno žutoj kategoriji
- Slike 4 i 5 prikazuju raspodjelu ispitanika obzirom na dob, odnosno na spol
- U tablici 7 dani su podaci o prosječnoj tjelesnoj masi, visini i indeksu tjelesne mase ispitanika podijeljenih prema dobnoj skupini i spolu
- Tablice 8 i 9 prikazuju stupanj uhranjenosti za dojenčad i djecu do 18 godina
- Posljednje tri vrijednosti koncentracije fenilalanina (mg/dl) izražene kao prosječna vrijednost prema dobnoj skupini prikazane su u tablici 10
- Učestalost pojavnosti pojedinih simptoma povezanih s fenilketonurijom prikazani su na slikama 6 - 10
- Opterećenost provedbom dijete sa sniženim udjelom fenilalanina prikazuje slika 11
- Slika 12 prikazuje učestalost konzumacije formule aminokiselina propisane od strane liječnika
- Način praćenja unosa Phe u prehrani prikazan je na slici 13
- Slika 14 prikazuje odgovor ispitanika o korisnosti pilot edukativnog alata koji je izrađen u sklopu ovog rada.

4.1. EDUKATIVNI ALAT

Detaljan edukativni alat za prehranu oboljelih od fenilketonurije u svojoj pilot formi pripremljen je prema bazama s kemijskim sastavom (Tablice namirnica SHS, 2008; Kaić-Rak i Antonić, 1990), nadopunjen svim proizvodima (njihovim deklaracijama) koji se na tržište stavljaju i deklariraju kao niskoproteinski i bezglutenski proizvodi s malim udjelom proteina. Na osnovu vrijednosti u 100 grama jestivog djela pojedine namirnice, uvrštene u edukativni alat, priređen je i izračunat dio koji predstavlja jedno serviranje pojedine namirnice, odnosno koliko iznosi 1 jedinica serviranja svake namirnice s obzirom na udio proteina, odnosno fenilalanina (tablice 2 – 6).

Tablica 2. Kemijski sastav namirnica. Primjer za skupinu namirnica „dječja hrana“ i „dojenačka mliječna formula“ (Tablice namirnica SHS, 2008; Kaić-Rak i Antonić, 1990).

SASTAV NAMIRNICA									
100 g jestivog dijela prosječno sadrži:									
NAMIRNICA	Phe	Leu	Tyr	Met	ENERGIJA		PROTEINI	UGLJIKOHIDRATI	MASTI
	mg	mg	mg	mg	kJ	kcal	g	g	g
DJEČJA HRANA									
Majčino mlijeko	45*	130	56	24	295	71	1,1	7,1	4,0
DOJENAČKA MLIJEČNA FORMULA									
Aptamil 1 MILUPA	380	850	300	210	2089	499	10,3	58,4	24,9
Aptamil HA 1 s LCP-Milupan MILUPA	540	1540	520	250	2160	516	12,2	54,4	27,7
Beba HA 1 NESTLE	350	1230	390	250	2140	511	11,5	57,7	26,0
Beba-Pre NESTLE	430	1130	380	230	2170	519	9,5	57,9	27,7
Milumil 1 MILUPA	463	1020	395	272	2100	502	10,9	59,4	24,5
Pre-Aptamil sa LCP-Milupan MILUPA	400	1030	350	270	2157	516	10,8	56,2	27,5
Pre-Hipp 1 HIPPI	520	NA	NA	NA	2143	506	12,1	57,7	25,2
NA=nije navedeno									

* srednja vrijednost iz literature / analize. NA = nije navedeno

Tablica 3. Vrijednosti fenilalanina, energije i proteina po serviranju (veličini obroka) te broj jedinica (zamjena Phe) po serviranju. Primjer za skupinu namirnica „kruh“

NAMIRNICA	VELIČINA OBROKA	Phe/obrok	ENERGIJA/obrok		PROTEINI/obrok	BROJ JEDINICA (ZAMJENA)/obrok
	g	mg	kJ	kcal	g	1 jedinica zamjena = 15 mg Phe
KRUH						
Kajzerice (pšenične)	30	132	342	82	2,5	8,8
Graham kruh	35	238	292	70	2,7	15,9
Raženi kruh	35	123	322	76	2,2	8,2
Raženi miješani kruh	35	126	308	74	2,2	8,4
Slanci	30	130	436	104	2,7	8,6
Toast (pšenični)	35	123	371	89	2,6	8,2
Integralni raženi kruh	35	130	283	68	2,4	8,6
Bijeli kruh	35	147	349	83	2,7	9,8
Pšenični miješani kruh	35	123	331	79	2,2	8,2
Dvopek, bez jaja	20	104	309	74	1,8	6,9

Tablica 4. Vrijednosti fenilalanina, energije i proteina po serviranju (veličini obroka) i broj jedinica (zamjena Phe) po serviranju za proizvode koji se deklariraju kao niskoproteinski i bezglutenski s malim udjelom proteina

NISKOPROTEINSKI PROIZVODI	VELIČINA OBROKA	Phe/obrok	ENERGIJA/obrok		PROTEINI/obrok	BROJ JEDINICA (ZAMJENA)/obrok
	g	mg	kJ	kcal	g	1 jedinica zamjena = 15 mg Phe
MEVALIA Frollini keksi	35	130	283	68	2,4	8,6
Štapići gluten free	35	147	349	83	2,7	9,8
Gullon Dibus Sharkies Keksi bez glutena kakao	35	123	331	79	2,2	8,2
Balviten Štapići bez glutena	20	104	309	74	1,8	6,9
Salinis slani pereci bez glutena	25	11	504	120	0,2	0,8
Scotti Bio Napitak od badema nezaslađen	65	520	423	101	8,4	34,7
Alpro Napitak od kokosa bez šećera	65	260	228	55	4,2	17,3
Scotti Bio Napitak od riže	20	158	295	71	3,2	10,5
Scotti Bio Napitak od zobi bez glutena	20	28	57	14	0,6	1,9
Napitak od indijskog oraščića	20	152	41	10	2,2	10,1
Napitak od graška Barista	20	49	15	3	0,7	3,2
Biljni napitak Not Milk	200	70	494	118	1,4	4,7
Napitak od badema i tamne čokolade	100	58	551	132	1,3	3,9
Kokosov jogurt	100	19	734	174	0,5	1,3
Brašno od više vrsta žitarica BAUCK HOF (bio&bio)	100	36	751	178	0,7	2,4
Tapioka brašno - Bez glutena Bob's Red Mill	100	17	747	177	0,4	1,1

S obzirom na izračune broja zamjena, pri čemu se uzima vrijednost od 15 g fenilalanina kao jedna jedinica zamjena, u tablicama 3 i 4 vidljivo je da u pojedinom serviranju namirnice iz određene skupine može varirati broj jedinica zamjena po jednom serviranju namirnice. Veličina obroka tzv. serviranja određena je s obzirom na prosječne veličine serviranja koje se koriste kao edukativan alat u bolničkom sustavu RH (Abbott Hess i Powers, 2014; Rogić i sur., 2006). S obzirom na to priređuje se sustav semafora, kako bi lakše ukazao oboljelima na prihvatljivije izbore unutar pojedine skupine namirnica (tablica 5).

Tablica 5. Primjer sustava semafora za namirnice koje pripadaju crvenoj, zelenoj i slobodnoj kategoriji

CRVENO	ZELENO	SLOBODNA KATEGORIJA
KRUH	DJEČJA HRANA	SLADOLED
Kajzerice (pšenične)	Majčino mlijeko	Sorbet, prosječno
Graham kruh	SLADOLED	MASTI I ULJA
Raženi kruh	LOPROFIN Instant sladoledni desert > malina < zub. SHS	Gušćja mast
Raženi miješani kruh	LOPROFIN Instant sladoledni desert > čokolada < zub. SHS	Kakao maslac
Slanci	LOPROFIN Instant sladoledni desert > vanilija < zub. SHS	Palmina, kokosova mast UNION

crveno = zabranjeno, zeleno = sva hrana koja sadrži 15-50 mg Phe/100 g, plavo = slobodna kategorija (< 15 mg Phe/100 g)

Tablica 6. Primjer sustava semafora za skupinu namirnica „povrće“

POVRĆE	VELIČINA OBROKA	Phe/obrok	ENERGIJA/obrok		PROTEINI/obrok	BROJ JEDINICA (ZAMJENA)/obrok
	g	mg	kJ	kcal	g	1 jedinica zamjena = 15 mg Phe
Mahune, zelene	100	73	137	33	2,4	4,9
Grašak, svježi (slatki)	25	100	84	20	1,6	6,7
Patlidžan	100	52	72	17	1,2	3,5
Tikvice	100	51	80	19	1,6	3,4
Mrkva	100	31	108	26	1	2,1
Rajčica	100	24	72	17	0,9	1,6
Krstavac	100	14	51	12	0,6	0,9

plava boja = slobodna kategorija (< 15 mg Phe/100 g)

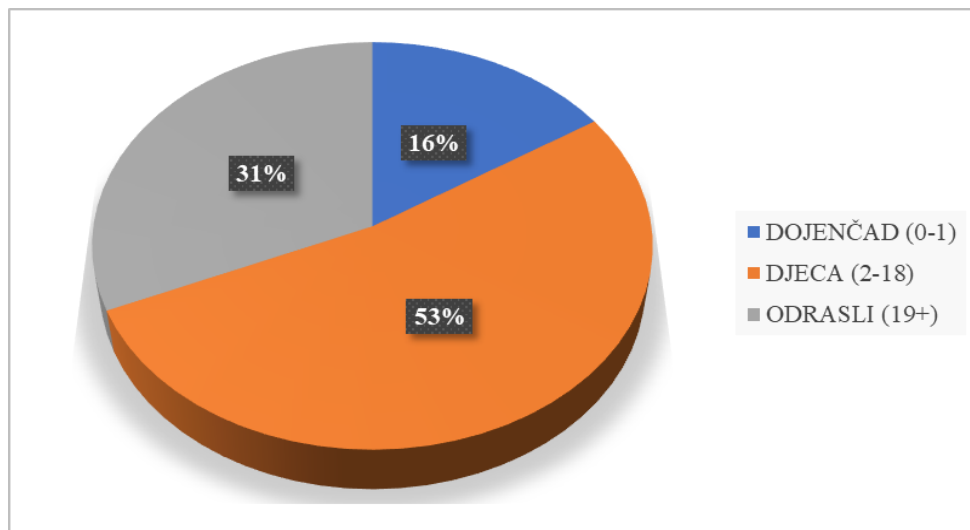
4.2. UPITNIK

Upitnik namijenjen oboljelima od fenilketonurije (*prema* Rohde i sur., 2015; Regnault i sur., 2015), sadržavao je 14 pitanja, a ispitanicima je bilo omogućeno njegovo ispunjavanje u elektroničkom obliku.

4.2.1. Opis ispitanika

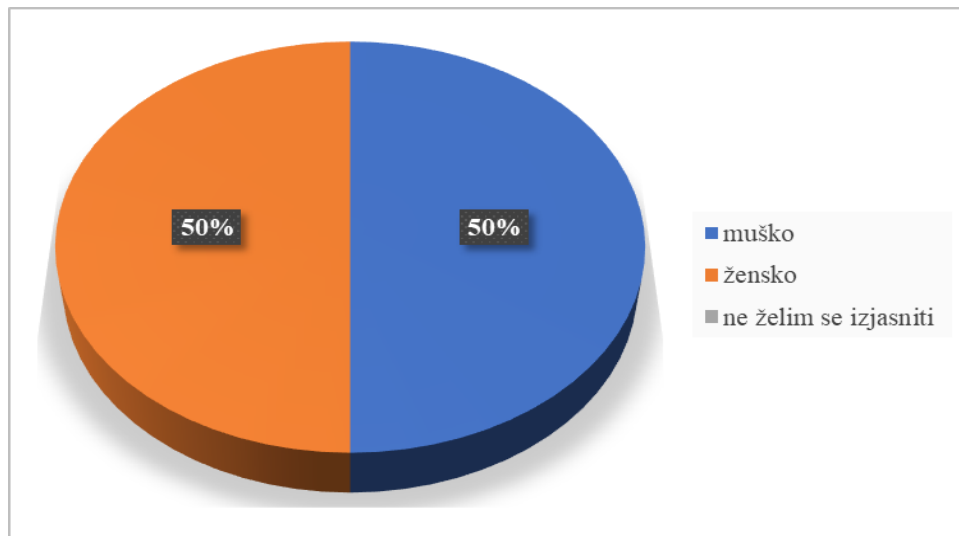
U ovom istraživanju prikupljeno je 38 potpuno, valjano ispunjenih upitnika, namijenjenih oboljelima od fenilketonurije, od 40 ispitanika koji su pristali na sudjelovanje u istraživanju i započeli s njegovim ispunjavanjem, što predstavlja 11,8 % od ukupno 323 oboljelih od PKU i HPA registriranih u Republici Hrvatskoj.

Prosječna životna dob ispitanika iznosila je 13,8 godina. Od toga je dojenčadi (što se smatra do dvije godine) bilo 6 ispitanika, odnosno 16 % od ukupnog broja ispitanika, dok su 31 % činili stariji od 18 godina, od čega je najstariji ispitanik imao 38 godina (slika 4).



Slika 4. Podjela ispitanika obzirom na dob (n = 38)

Ispitanici su bili ravnomjerno raspoređeni obzirom na spol, odnosno 50 % ispitanika je bilo muškog spola (slika 5).



Slika 5. Podjela ispitanika obzirom na spol (n = 38)

Prosječna tjelesna masa ispitanika iznosila je 42,6 kg, a kretala se u rasponu od 5 kg do 120 kg, što je bila najveća zabilježena tjelesna masa.

Prosječna tjelesna visina iznosila je 134,1 cm. Najviša zabilježena tjelesna visina iznosila je 183 cm, a najniža 62 cm. Jedan ispitanik se izjasnio s „ne znam“ svoju tjelesnu visinu te je izuzet iz daljnjeg izračuna prosječne tjelesne visine i indeksa tjelesne mase.

U tablici 7 prikazane su prosječne vrijednosti tjelesne mase, tjelesne visine i indeksa tjelesne mase po dobnim skupinama. Prosječna tjelesna masa dojenčadi iznosila je $9,5 \pm 2,6$ kg, tjelesna visina $74,2 \pm 9,2$ cm i indeks tjelesne mase $17,0 \pm 2,3$ kg/m². Prosječna tjelesna masa djece iznosila je $32,2 \pm 19,1$ kg, tjelesna visina $129,2 \pm 39,5$ cm i indeks tjelesne mase $17,5 \pm 4,4$ kg/m². Prosječna tjelesna masa odraslih iznosila je $76,6 \pm 17,8$ kg, tjelesna visina $171,9 \pm 7,0$ cm i indeks tjelesne mase $25,9 \pm 5,8$ kg/m².

Tablica 7. Prosječna tjelesna masa, visina i indeks tjelesne mase ispitanika (izraženo kao prosječna vrijednost \pm standardna devijacija) raspodijeljenih prema spolu i dobnoj skupini

DOBNA SKUPINA	DOJENČAD (n=6)		DJECA (n=20)		ODRASLI (n=12)	
	M	Ž	M	Ž	M	Ž
SPOL	67 %	33 %	40 %	60 %	58 %	42 %
TM (kg)	9,5 \pm 2,6		32,2 \pm 19,1		76,6 \pm 17,8	
TV (cm)	74,2 \pm 9,2		129,2 \pm 39,5		171,9 \pm 7,0	
ITM (kg/m ²)	17,0 \pm 2,3		17,5 \pm 4,4		25,9 \pm 5,8	

n – broj ispitanika, TM – tjelesna masa, TV – tjelesna visina, ITM – indeks tjelesne mase

U tablici 8 prikazani su podaci o uhranjenosti dojenčadi, ispitanika uključenih u ovo istraživanje (n = 6), obzirom na percentile. Podaci su očitani s grafova (WHO, 2023) ITM-dob-dječaci (0-2 godine; percentili) i ITM-dob-djevojčice (0-2 godine; percentili). Dvoje ispitanika, muškog spola, je imalo normalnu tjelesnu masu (50. percentil), jedan ispitanik, ženskog spola, je pripadao u kategoriju pothranjenosti (3. percentil) i dvoje ispitanika, muškog spola, su pripadali u kategoriju pretilosti (> 95. percentil). Važnost ovih podataka očituje se u ranijim istraživanjima (Aldámiz-Echevarría i sur., 2014) gdje je pokazano da kod ispitanika u dobi 0-2 godine z-vrijednost postepeno opada te ostaje nepromijenjen do 16,5 godina starosti, stoga je važno da se oboljele u dobi do 2 godine održi u adekvatno uhranjenoj kategoriji.

Tablica 8. Uhranjenost dojenčadi izražena u percentilima za dob i spol (n=6)

DOJENČAD (0-2 godine)			
ISPITANIK	SPOL	ITM - kategorija	PERCENTIL
1	Ž	POTHRANJENOST	3.
2	M	PRETILOST	99.
3	M	NORMALNA TM	50.
4	M	NORMALNA TM	50.
5	M	PRETILOST	97.
6	Ž	PREKOMJERNA TM	86.

TM – tjelesna masa, ITM – indeks tjelesne mase

U tablici 9 prikazani su podaci za djecu (2-18 godina) izračunati pomoću kalkulatoru za djecu i adolescente (CDC, 2022). Prosječni percentili iznose $46,9 \pm 34,8$. U prosjeku su djeca pripadala u kategoriju adekvatne tjelesne mase. Od ukupno 19 ispitanika (1 ispitanik je odgovorio „ne znam“ svoju tjelesnu visinu, zbog čega nije izračunat indeks tjelesne mase za tog ispitanika) njih 4 je bilo pothranjeno, 11 normalne tjelesne mase, 2 prekomjerne tjelesne mase i 2 pretilih. Walkowiak i sur. (2019) su proveli istraživanje u kojem je sudjelovalo 63 ispitanika s klasičnom fenilketonurijom (40 djevojčica i 23 dječaka, u dobi od 5 do 16 godina). Prekomjerne tjelesne mase ili pretilo bilo je 20 ispitanika, dok ih je troje bilo pothranjeno. Postotak djece s prekomjernom tjelesnom masom i pretilosti je iznosio 31,7 % za cijelu skupinu, odnosno 21,7 % dječaka i 37,5 % djevojčica. Djeca s klasičnom fenilketonurijom pokazala su veće izgleda za prekomjernu tjelesnu masu ili pretilost u usporedbi s nacionalnim podacima za zdravu djecu iste dobi i spola, pri čemu su djevojčice imale veću učestalost prekomjerne tjelesne mase, a dječaci veću učestalost pretilosti.

Tablica 9. Prosječna vrijednost percentila i stupnja uhranjenosti djece u dobi od 2 do 18 godina

DJECA (2-18 godina)	
PERCENTILI ($\bar{x} \pm SD$)	$46,9 \pm 34,8$
ITM (\bar{x})	normalna tjelesna masa

ITM – indeks tjelesne mase, \bar{x} - prosječna vrijednost, SD – standardna devijacija

Prosječan indeks tjelesne mase odraslih iznosio je $25,9 \pm 5,8$. Od ukupno 12 ispitanika, 5 ih je imalo normalnu tjelesnu masu, 4 prekomjernu tjelesnu masu i 3-oje je bilo pretilo.

4.2.2. Rezultati upitnika

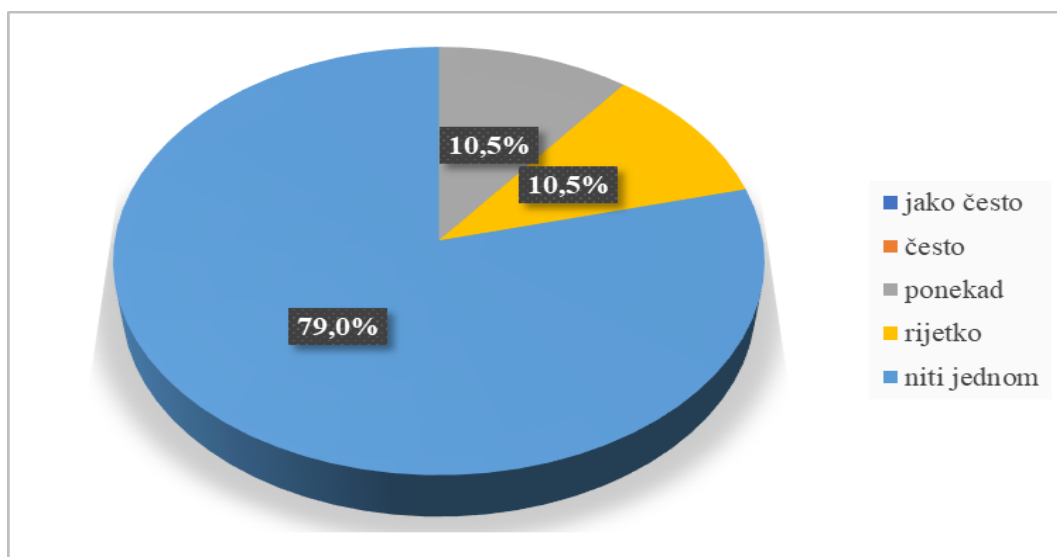
U tablici 10 prikazane su prosječne vrijednosti tri posljednje koncentracije fenilalanina u krvi (mg/dl) po dobnoj skupini. Vrijednosti fenilalanina u krvi rastu s godinama, pa su tako najniže kod dojenčadi, odnosno najveće vrijednosti zabilježene kod odrasle populacije.

Alves i sur. (2015) navode koncentracije fenilalanina u krvi između 2 mg/dL (120 mmol/L) i 6 mg/dL (360 mmol/L) kao normalne vrijednosti koje je potrebno održavati kako bi se spriječile neuropatogene komplikacije.

Tablica 10. Posljednje tri vrijednosti koncentracije fenilalanina izražene kao prosječna vrijednost i standardna devijacija prema dobnoj skupini

DOBNA SKUPINA	KONCENTRACIJA PHE (mg/dL)		
	1 kontrola	2 kontrola	3 kontrola
DOJENČAD (n=6)	2,9 ± 0,5	2,4 ± 0,9	2,5 ± 0,7
DJECA (n=20)	4,6 ± 2,8	3,8 ± 2,5	3,8 ± 2,7
ODRASLI (n=12)	6,4 ± 4,0	6,8 ± 4,0	6,7 ± 3,8

Kod oboljelih od fenilketonurije, svakodnevne fluktuacije fenilalanina tijekom mjeseci i godina mogu imati utjecaj na kognitivne sposobnosti. Ti učinci se akumuliraju i mogu imati negativan utjecaj na kvocijent inteligencije. Istraživanja govore o porastu koncentracije fenilalanina i fluktuacije s godinama (Burton i sur., 2010; Vilaseca i sur., 2010), što je slučaj i u ovome istraživanju. Oboljeli koji su se pridržavali propisanog načina prehrane imali su stabilne koncentracije fenilalanina u krvi, u odnosu na pacijente koji se nisu pridržavali propisanog načina prehrane (Vilaseca i sur., 2010). Ukratko, koncentracije fenilalanina u krvi mogu porasti, a fluktuacije se mogu ili ne moraju smanjivati s godinama. Povećanje koncentracije fenilalanina s godinama može biti posljedica, barem djelomično, promjene načina prehrane i nepridržavanja PKU dijete (Waisbren i sur., 2007; Rey i sur., 1996).

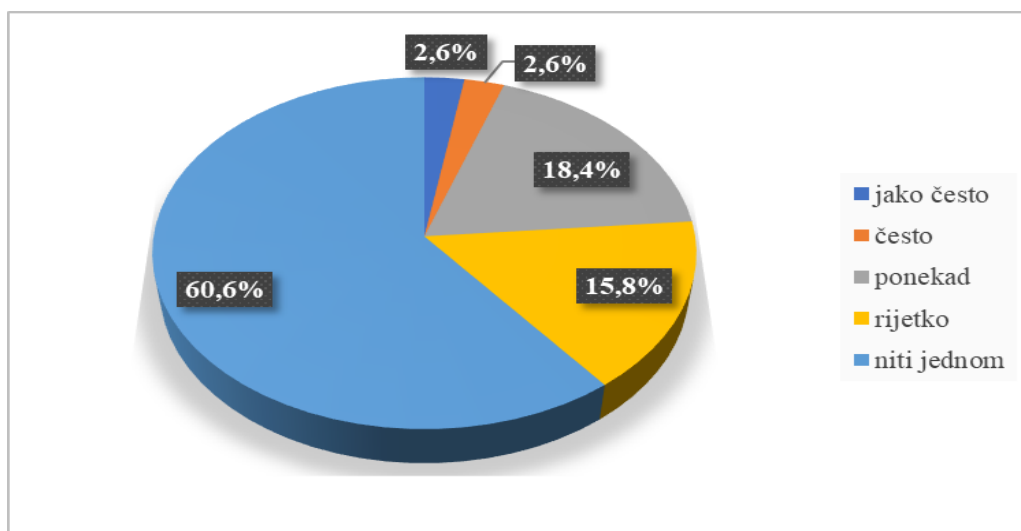


Slika 6. Učestalost glavobolje kod pacijenata (n = 38)

Čak i uz pravovremeno liječenje, PKU u odrasloj dobi se povezuje s rekurentnim glavoboljama, neurološkim znakovima, napadajima i tremorom, u većoj mjeri kod onih s poviješću ranog prekida liječenja (Koch i sur., 2002).

U istraživanju koje su proveli Quinn i sur. (2022) troje ispitanika od njih deset (30 %) izjavilo je da su glavobolje i nedostatak energije često utjecali na sposobnost druženja s prijateljima.

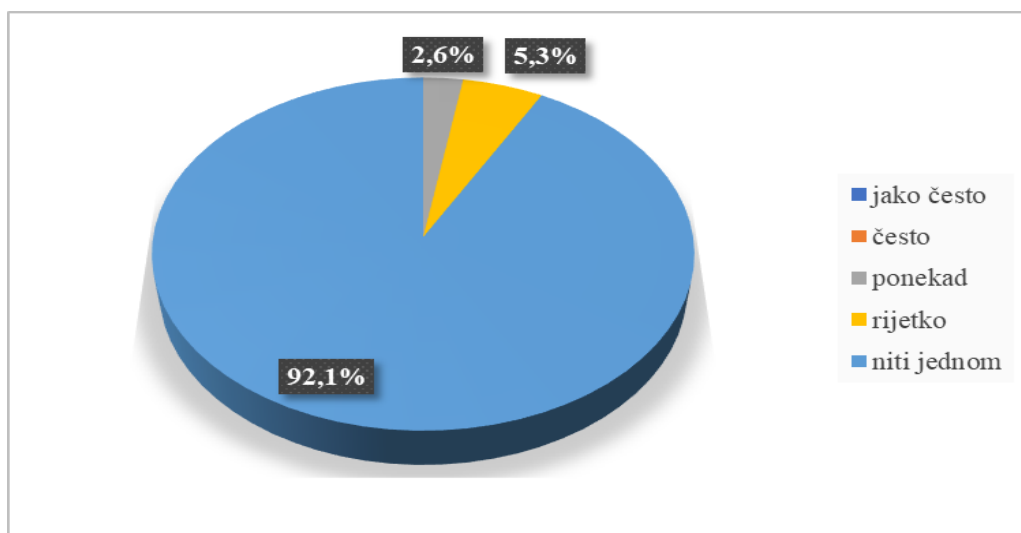
Suprotno tome, u ovom istraživanju većina (79,0 %) ispitanika je označila da ih u posljednjih tjedan dana „niti jednom“ nije boljela glava. 10,5 % ispitanika su izjavili da ih je glava boljela „rijetko“ i „ponekad“ (slika 6).



Slika 7. Učestalost poteškoća s koncentracijom (n = 38)

60,6 % ispitanika izjavilo je da u posljednjih tjedan dana „niti jednom“ nisu imali poteškoće s koncentracijom, dok je njih 18,4 % izjavilo da je to bilo „ponekad“ i 15,8 % „rijetko“ (slika 7).

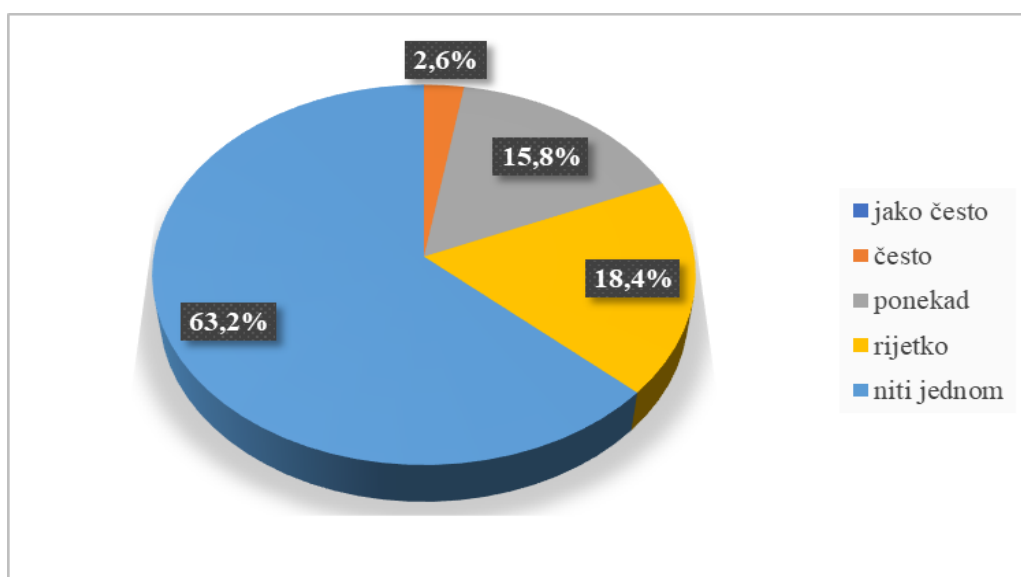
Suprotno tome, u istraživanju koje su proveli Quinn i sur. (2022), poteškoće s fokusiranjem i koncentracijom (n = 7; 70 %), s jasnim razmišljanjem (n = 6; 60 %) te s organizacijom i planiranjem (n = 6; 60 %) prijavila je većina ispitanika. Više od pola ispitanika (n = 7) izjavilo je da su imali poteškoće s fokusiranjem/koncentracijom pri obavljanju nekog zadatka. Šest ispitanika izjavilo je da su imali poteškoće sa zadržavanjem pažnje na bilo čemu dulje vrijeme. Dvoje ispitanika opisalo je simptome kao „moždanu maglu“ povezanu s PKU, objašnjavajući da se ona odnosi na probleme sa sređivanjem misli i sporost u rješavanju problema. Dvoje ispitanika povezalo je „moždanu maglu“ sa zaboravnošću i poteškoćama u sjećanju na aktivnosti ili gdje su stavili predmete. Šest ispitanika izjasnilo se o poteškoćama s organizacijom i planiranjem.



Slika 8. Učestalost drhtanja ruku (n = 38)

U ovom istraživanju većina ispitanika (92,1 %) nije imala probleme s podrhtavanjem ruku, dok je mali broj ispitanika to doživio „rijetko“ i „ponekad“ u posljednjih tjedan dana (slika 8).

U istraživanju Quinn i sur. (2022) pet ispitanika izjavilo je da su doživjeli podrhtavanje ruku. Ispitanici su dali različite opise svojih iskustava s podrhtavanjem; na primjer, jedan je ispitanik doživio „blago drhtanje“ ruku, dok je drugi doživio „grčenje mišića“ u rukama.

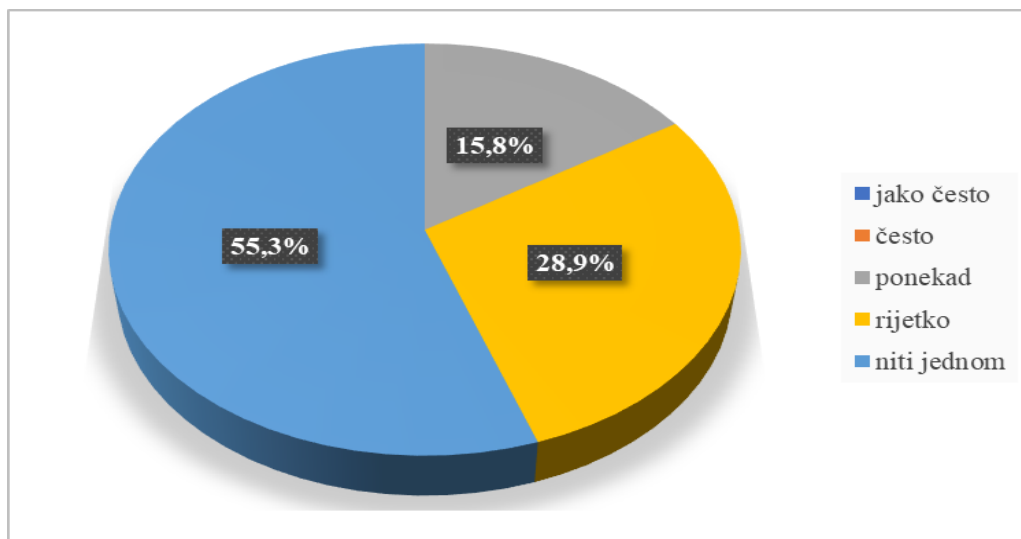


Slika 9. Učestalost agresivnog ponašanja (n = 38)

Istraživanje koje su proveli van Wegberg i sur. (2017) s kasno dijagnosticiranim i netretiranim pacijentima oboljelima od PKU, navodi da kod nekih pacijenata nakon početka dijete može doći do pogoršanja simptoma s povećanom učestalošću agresivnog ponašanja i ponavljanjem napadaja (takav ishod nije u potpunosti razjašnjen).

U istraživanju Quinn i sur. (2022) šest ispitanika je zamoljeno da opišu svoja iskustva s razdražljivošću; ispitanici su najčešće govorili o „gubitku strpljenja“ i „kratkim fitilju“.

U ovom istraživanju većina ispitanika nije imala problem s agresivnim ponašanjem, dok su neki imali „rijetko“ i „ponekad“ (slika 9).



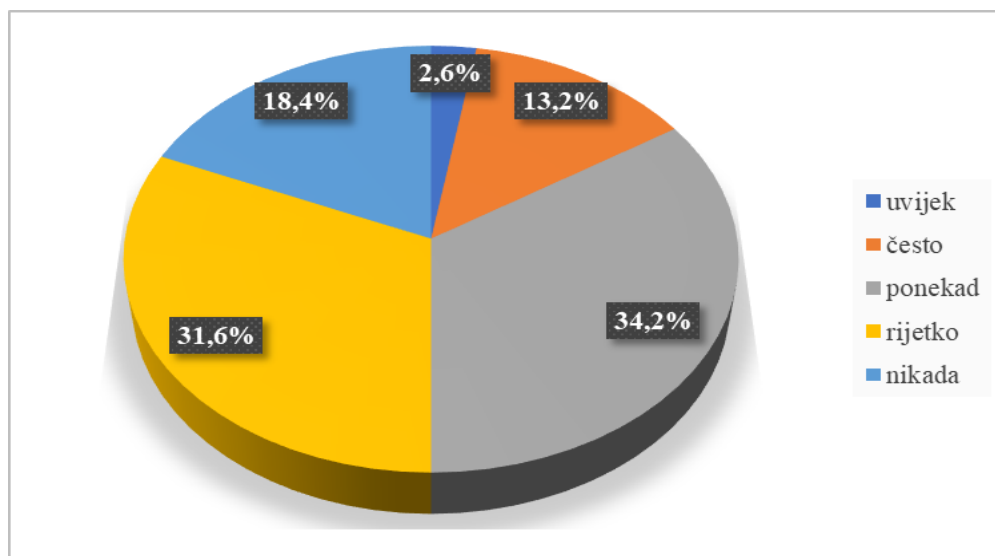
Slika 10. Učestalost tužnog raspoloženja (n = 38)

Na slici 10 prikazana je učestalost tužnog raspoloženja kod ispitanika u posljednjih tjedan dana. 55,3 % ispitanika označili su da se u posljednjih tjedan dana „niti jednom“ nisu osjećali tužno, dok je njih 28,9 % označilo „rijetko“ i 15,8 % „ponekad“.

Kao najčešći emocionalni i bihevioralni simptomi povezani s PKU navode se tjeskoba, razdražljivost, impulzivnost, promjene raspoloženja, depresija, poteškoće s upravljanjem ljutnjom, nedostatak ambicije i poteškoće s učenjem. U istraživanju Quinn i sur. (2022) većina ispitanika navela je anksioznost (n = 9, 90%) i razdražljivost (n = 6, 60%).

Treba imati na umu da su ispitanici, uključeni u ovo istraživanje, dobrovoljno pristali na sudjelovanje te da su ispitanici koji su „problematičniji“ i „lošije regulirani“ češće puno manje suradljivi pa je samim time i taj dobrovoljni pristanak ispitanika jedno od ograničenja

ovog istraživanja, na što su ukazala i neka istraživanja koja su proučavala usporedbu dobrovoljnog i obaveznog sudjelovanja u istraživanju (Cheung i sur., 2017).



Slika 11. Opterećenost pacijenata provedbom dijete sa sniženim udjelom fenilalanina (n = 38)

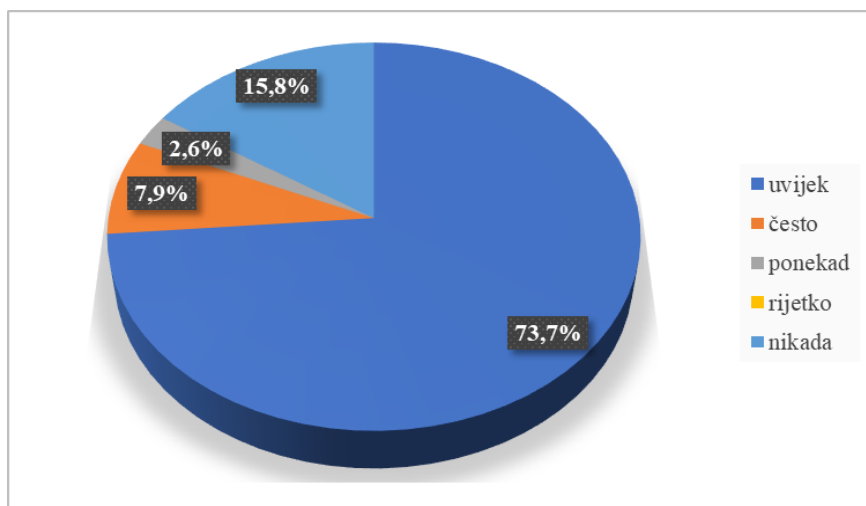
Zanimljivo je koliko su raznoliki odgovori vezani uz opterećenosti ispitanika s provedbom dijete sa sniženim udjelom fenilalanina, pri čemu se čak 31,6 % ispitanika izjasnilo da je „rijetko“ bilo opterećeno dok je njih 13,2 % odgovorilo da je „često“ opterećeno (slika 11), češće su zabrinutost oko prehrane izjasnili roditelji djevojčica rane školske dobi, što je i očekivana zabrinutost s obzirom na uključivanje djece u novo okruženje i način prehrane.

Sedam ispitanika iz istraživanja Quinn i sur. (2022) navelo je utjecaj provedbe dijete sa sniženim udjelom fenilalanina na sposobnost obavljanja društvenih aktivnosti (poput izlazaka s prijateljima). Vrijeme koje su trošili na pripremu hrane kada bi izlazili utjecalo je na to koliko često su sudjelovali u aktivnostima izvan kuće. To je imalo utjecaj i na odnose s članovima obitelji (n = 5; 50 %), budući da su česte promjene raspoloženja i razdražljivost doveli do sukoba s članovima obitelji.

U istraživanju Rohde i sur. (2015) djeca i adolescenti su podjednako ocijenili učestalost konzumacije formule aminokiselina (propisane od strane liječnika) kao „uvijek“ te opterećenost provedbom dijete sa sniženim udjelom aminokiselina kao „ponekad“.

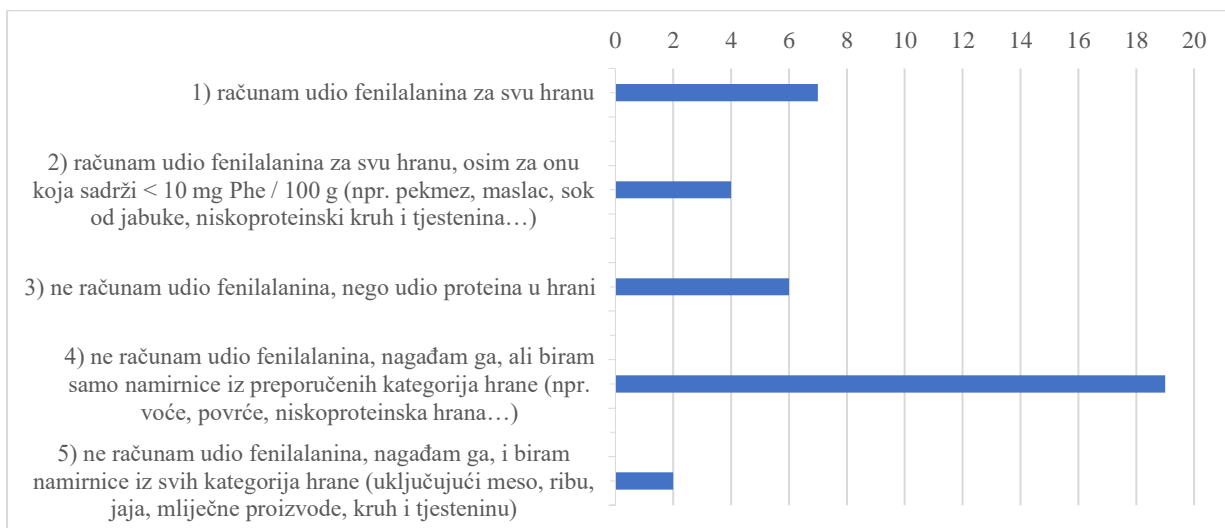
Rohde i sur. (2015) navode da se percipirana opterećenost provedbom dijete nije razlikovala među ispitivanim skupinama. Ni način praćenja unosa Phe nije utjecao na

učestalost unosa formule aminokiselina. Međutim, na pitanja o opterećenosti provedbom dijete i učestalosti unosa aminokiselina uglavnom su odgovarali roditelji, a ne sami pacijenti, a njihova percipirana opterećenost provedbom dijete može biti veća (Rohde i sur., 2015), što je slučaj i u ovome istraživanju.



Slika 12. Učestalost konzumacije formule aminokiselina propisane od strane liječnika (n = 38)

Većina ispitanika je u navedenom periodu „uvijek“ konzumirala formulu aminokiselina propisanu od strane liječnika, dok njih 15,8 % nije „nikada“ (slika 12).



Slika 13. Način praćenja unosa Phe u prehrani pacijenata (n = 38) izraženih obzirom na broj odgovora na pojedino pitanje

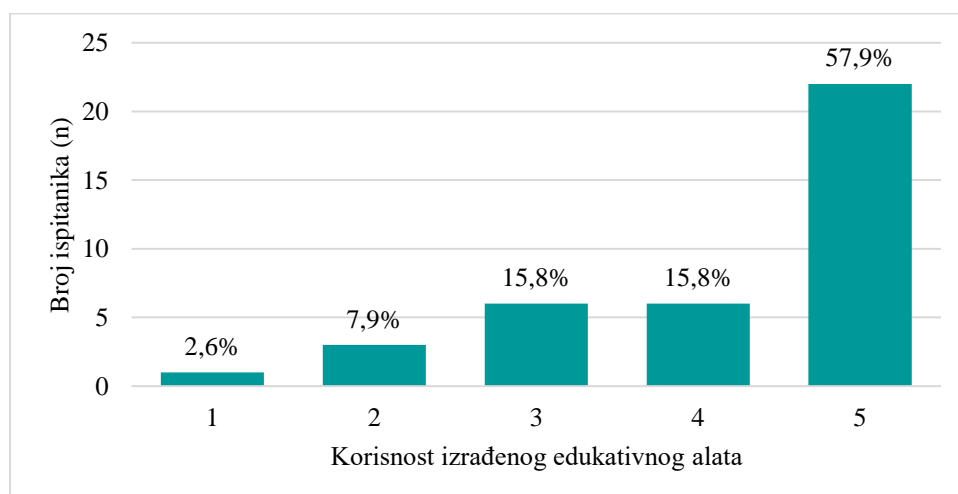
Većina ispitanika je izabrala tvrdnju „ne računam udio fenilalanina, nagađam ga, ali biram samo namirnice iz preporučenih kategorija hrane (npr. voće, povrće, niskoproteinska

hrana...). Najmanji broj ispitanika (n = 2) je označio tvrdnju broj 5, odnosno način praćenja unosa Phe u prehrani u kojem ne računaju udio fenilalanina i biraju namirnice iz svih kategorija hrane (slika 13).

Način praćenja unosa Phe u prehrani u kojem se računa udio fenilalanina za svu hranu čini se najpovoljnijim tijekom ranog djetinjstva, budući da je nezreli mozak djece posebno osjetljiv na nedovoljnu metaboličku kontrolu (Smith i sur., 1990).

Liberalizacija načina praćenja unosa Phe u prehrani, nakon dobi ranog djetinjstva, čini se izvedivom i mogla bi povećati pridržavanje PKU prehrani, budući da bi bilo lakše slijediti svakodnevna ograničenja u prehrani, osobito kada djeca krenu u školu. Računanje udjela fenilalanina za svu hranu, osim za onu koja sadrži < 10 mg Phe/100 g, računanje udjela proteina u hrani i izbor namirnica iz preporučenih kategorija hrane imaju svoje prednosti u pogledu izvedivosti tijekom odrastanja i mijenjanja okoline (kuća, škola i popodneve aktivnosti). Sve u svemu, načini praćenja unosa Phe u prehrani koji izostavljaju izračun fenilalanina u hrani, tzv. "pojednostavljeni" načini praćenja unosa Phe u prehrani se čine kao najbolji kompromis između idealne metaboličke kontrole, prihvatljivosti i izvedivosti. Način praćenja unosa Phe u prehrani koji je relativno jednostavan za održavanje u svakodnevnoj rutini može biti koristan u održavanju dobre metaboličke kontrole čak i nakon djetinjstva i adolescencije (Rohde i sur., 2015).

Prema onome što su naveli Rohde i sur. (2015), može se zaključiti kako bi izrađeni alat bio od velike pomoći pacijentima i njihovim roditeljima/skrbnicima, što dokazuje i slika 14 na kojoj se vidi da je 57,9 % ispitanika (n = 22) izjavilo da bi im takav alat „jako koristio“.



1 = ne bi mi uopće koristio, 5 = jako bi mi koristio

Slika 14. Odgovor ispitanika o korisnosti izrađenog edukativnog alata

5. ZAKLJUČCI

Na temelju dobivenih rezultata istraživanja, odnosno izrade pilot edukativnog alata za osobe oboljele od fenilketonurije, kao i kratkog upitnika kojim se ispitala kvaliteta njihova života, prehrambene navike i potencijalne probleme može se zaključiti sljedeće:

1. Kvaliteta života oboljelih od fenilketonurije, uključenih u ovo istraživanje je relativno dobra, obzirom da se većina ispitanika (> 50 %) izjasnila da nemaju ili rijetko/ponekad imaju glavobolje, poteškoće s koncentracijom, drhtanjem ruku, agresivnim ponašanjem i tužnim raspoloženjem.
2. Unatoč relativno dobrim nalazima koncentracija fenilalanina u ispitanika, koji svoje zbrinjavanje bolesti ponajviše provode biranjem namirnica s liste preporučenih, odnosno onih s malim udjelom fenilalanina, a uzimajući u obzir rezultate upitnika, edukativni alat bi uvelike mogao pomoći oboljelima i njihovim roditeljima/skrbnicima (57, 9 %) u planiranju i provedbi prehrane.
3. Razvijen je edukativni alat sustava zamjena s ukupno 239 namirnica koje u određenoj količini mogu konzumirati oboljeli od fenilketonurije, a koje su raspodijeljene prema sustavu semafora.
4. Potrebna su daljnja istraživanja s većim brojem ispitanika i dužim vremenom trajanja kako bi se utvrdila detaljnija dobrobit primjene izrađenog edukativnog alata kod oboljelih od fenilketonurije, odnosno njihovih roditelja/skrbnika.

6. LITERATURA

Abbott Hess M, Powers CH (2014) Portion Photos of Popular Foods, 2nd ed., Culinary Nutrition Publishing.

Acosta PB, Yannicelli S (2001) Phenylketonuria—Protocol 1. The Ross metabolic formula system, nutrition support protocols, 4. izd., Abbott Laboratories, Columbus, Ohio, str. 1-32.

Acosta PB, Matalon KM (2009) Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism. U: Acosta PB (ured.) Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders, 1. izd., Jones and Bartlett publishers, Sudbury, Massachusetts, str. 119-153.

Ahring K, Belanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen OH, Lammardo AM, MacDonald A, i sur. (2009) Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr* **28**, 231-236. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.03.004>

Aldámiz-Echevarría L, Bueno MA, Couce ML, Lage S, Dalmau J, Vitoria I i sur. (2014) Anthropometric characteristics and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients. *Clin Nutr* **33**, 702-717. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.011>.

Alves Vieira T, Nalin T, Correa Krug B, Matzenbacher Bittar C, Brinckmann Oliveira Netto C, Doederlein Schwartz IV (2015) Treatment of phenylketonuria: a study in southern Brazilian patients. *J Inborn Errors Metab Screen* **3**. <https://doi.org/10.1177/2326409815579861>

Anikster Y, Haack TB, Vilboux T, Pode-Shakked B, Thöny B, Shen N, i sur. (2017) Biallelic mutations in DNAJC12 cause hyperphenylalaninemia, dystonia, and intellectual disability. *Am J Hum Genet* **100**, 257-266. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.002>

Barić I (2016) Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D (ured.) Pedijatrija, Školska knjiga, Zagreb, str. 127-192.

Bernstein L, Burns C, Sailer-Hammons M, Kurtz A, Rohr F (2017) Multiclinic Observations on the Simplified Diet in PKU. *J Nutr Metab* **2017**, 1-5. <https://doi.org/10.1155/2017/4083293>

- Burton BK, Bausell H, Katz R, Laduca H, Sullivan C (2010) Sapropterin therapy increases stability of blood phenylalanine levels in patients with BH4-responsive phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab* **101**, 110-114. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.06.015>
- Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM (1953) Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* **265**, 812-813. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(53\)90473-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(53)90473-5)
- Bilandžija I, Barić I, Škaričić A, Zekušić M, Križić I, Petković Ramadža D, i sur. (2018) Program proširenog novorođenačkog probira u Republici Hrvatskoj – zahtjevi i izazovi pravilnog uzimanja suhe kapi krvi. *Paediatr Croat* **62**, 10-14.
- Blau, N (2013) Sapropterin dihydrochloride for the treatment of hyperphenylalaninemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **9**, 1207-1218. <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.804064>
- Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL (2010) Phenylketonuria. *Lancet* **376**, 1417-1427. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60961-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60961-0)
- Bosdet T, Branov J, Selvage C, Yousefi M, Sirrs S (2015) Diet history is a reliable predictor of suboptimal docosahexaenoic acid levels in adult patients with phenylketonuria. *JIMD Rep* **21**, 97-102. https://doi.org/10.1007/8904_2014_399
- Bralić I (2014) Prevencija bolesti u dječjoj dobi, Medicinska naklada, Zagreb.
- CDC (2022) BMI Percentile Calculator for Child and Teen. CDC – Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/healthyweight/bmi/calculator.html>. Pristupljeno 30. 8. 2023.
- Chen H (2012) Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling, 2.izd., Springer, New York Dordrecht Heidelberg London, str. 1710.
- Cheung KL, Ten Klooster PM, Smit C, de Vries H, Pieterse ME (2017) The impact of non-response bias due to sampling in public health studies: A comparison of voluntary versus mandatory recruitment in a Dutch national survey on adolescent health. *BMC* **17**(1), 276. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4189-8>
- Crujeiras V, Aldámiz-Echevarría L, Dalmau J, Vitoria I, Andrade F, Roca I, i sur. (2015) Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab* **115**, 145-150. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.010>

- Desviat LR, Pérez B, Gámez A, Sánchez A, García MJ, Martínez-Pardo M, i sur. (1999) Genetic and phenotypic aspects of phenylalanine hydroxylase deficiency in Spain: molecular survey by regions. *Eur J Hum Genet* **7**, 386-392. [https://doi: 10.1038/sj.ejhg.5200312](https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200312)
- Dhondt, JL (2010) Lessons from 30 years of selective screening for tetrahydrobiopterin deficiency. *J Inherit Metab Dis* **33**, 219-223. [https://doi: 10.1007/s10545-010-9091-9](https://doi.org/10.1007/s10545-010-9091-9)
- El-Hattab AW, Almannai M, Sutton VR (2018) Newborn screening-History, current status, and future directions. *Pediatr Clin N Am* **65**, 389-405. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.013>
- Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E (2010) Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Mol Genet Metab* **101**, 99-109. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.05.017>
- Følling IA (1934) Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Hoppe-Seyler's Z für Physiologische Chem* **227**, 169-181. [https://doi: 10.1038/s41572-021-00267-0](https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0)
- Gizewska M (2015) Phenylketonuria: Phenylalanine Neurotoxicity. U: Bernstein LE, Rohr F, Helm JR (ured.) Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases, Springer, Switzerland, str. 89-90.
- GM Pharma (2023) Niskoproteinski proizvodi. GM Pharma – G-M Pharma Zagreb, <https://www.g-m-pharma.hr/proizvodi/niskoproteinski-pripravci/>. Pristupljeno 26. 7. 2023.
- Groselj U, Tansek Zerjav M, Smon A, Angelkova N, Anton D, Baric I, i sur. (2014) Newborn screening in southeastern Europe. *Mol Genet Metab* **113**, 42-45. [https://doi: 10.1016/j.ymgme.2014.07.020](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.020)
- Guillén-López S, López-Mejía LA, Ibarra-González I, Vela-Amieva M (2016) Conventional Phenylketonuria Treatment. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* **4**, 1-7. <https://doi.org/10.1177/2326409816685733>
- Gundorova P, Zinchenko RA, Kuznetsova IA, Bliznetz EA, Stepanova AA, Polyakov AV (2018) Molecular-genetic causes for the high frequency of phenylketonuria in the population from the North Caucasus. *PLoS ONE* **13**. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201489>
- Guthrie R, Susi A (1963) A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* **32**, 338-343.

Güttler F, Hansen G. (1977) Different phenotypes for phenylalanine hydroxylase deficiency. *Ann Clin Biochem* **14**, 124-134. <https://doi.org/10.1177/000456327701400125>

Hardelid P, Cortina-Borja M, Munro A, Jones H, Cleary M, Champion MP, i sur. (2008) The birth prevalence of PKU in populations of European, South Asian and sub-Saharan African ancestry living in South East England. *Ann Hum Genet* **72**, 65-71. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2007.00389.x>

HeMED (2023) Fenilketonurija (PKU). HeMED-Hrvatska elektronička medicinska edukacija, <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=11758>. Pristupljeno 27. 6. 2023.

Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, Carducci C, i sur. (2020) The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet* **107**, 234-250. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.06.006>

Kaić-Rak A, Antonić K (1990) Tablice o sastavu namirnica i pića, Zavod za zaštitu zdravlja SR Hrvatske, Zagreb.

Karam PE, Daher RT, Moller LB, Mikati MA (2011) Experience with hyperphenylalaninemia in a developing country: unusual clinical manifestations and novel gene mutation. *J Child Neurol* **26**, 142-146. <https://doi.org/10.1177/0883073810375116>

KBC Zagreb (2023) Informacije javnosti o novorođenačkom probiru. KBC-Klinički bolnički centar Zagreb, <https://www.kbc-zagreb.hr/informacije-javnosti-o-novorodjenackom-probiru.aspx>. Pristupljeno 23. 6. 2023.

Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, i sur. (2002) Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* **25**, 333-346. <https://doi.org/10.1023/a:1020158631102>

Koletzko B, Beblo S, Demmelmair H, Hanebutt F (2009) Omega-3 LC-PUFA supply and neurological outcomes in children with phenylketonuria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **48**, 2-7. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181977399>

MacDonald A, Depondt E, Evans S, Daly A, Hendriksz C, Chakrapani A, i sur. (2006) Breast feeding in IMD. *J Inherit Metab Dis* **29**, 299-303. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0332-x>

x

- MacDonald A, Gokmen-Ozel H, van Rijn M, Burgard P (2010) The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* **33**, 665-670. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9073-y>
- MacDonlad A, Rocha JC, van Rijn M, Feillet F (2011) Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* **104**, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.023>
- MacDonald A, Rylance GW, Asplin D, Hall SK, Booth IW (1998) Does a single plasma phenylalanine predict quality of control in phenylketonuria? *Arch Dis Child* **78**, 122-126. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.78.2.122>
- MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall SK, Booth IW (2003) Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* **26**, 327-338. <https://doi.org/10.1023/a:1025150901439>
- MacLeod EL, Ney DM (2010) Nutritional management of phenylketonuria. *Ann Nestle Eng* **68**, 58-69. <https://doi.org/10.1159/000312813>
- Mardešić D (2016) Pedijatrija, 8.izd., Školska knjiga, Zagreb.
- Mariotti F, Mahe S, Benamouzig R, Luengo C, Benamouzig R, Tome D (2000) Postprandial modulation of dietary and whole-body nitrogen utilization by carbohydrates in humans. *Am J Clin Nutr* **72**, 954-962. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.4.954>
- NSPKU (2023) The PKU diet: the basics. NSPKU-The National Society for Phenylketonuria, <https://nspku.org/download/a-photobook-summary-of-basics-of-the-pku-diet/>. Pristupljeno 26. 6. 2023.
- Ozalp I, Coskun T, Tokol S, Demircin G, Mönch E (1990) Inherited metabolic disorders in Turkey. *J Inherit Metab Dis* **13**, 732-738. <https://doi.org/10.1007/BF01799576>
- Pode-Shakked B, Shemer-Meiri L, Harmelin A, Stettner N, Brenner O, Abraham S, i sur. (2013) Man made disease: clinical manifestations of low phenylalanine levels in an inadequately treated phenylketonuria patient and mouse study. *Mol Genet Metab* **110**, 66-70. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.006>
- Quinn J, Georgiadis A, Lewis HB, Jurecki E (2022) Measuring Burden of Illness in Phenylketonuria (PKU): Development of the PKU Symptom Severity and Impacts Scale as a Robust Patient-Reported Outcome. *Adv Ther* **39**, 971-991. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01986-2>

- Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, i sur. (2015) Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet J Rare Dis* **10**, 1-18. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0261-6>
- Rey JF, Abadie V, Plainguet F, Rey J (1996) Long-term follow up of patients with classical phenylketonuria after diet relaxation at 5 years of age. The Paris study. *Eur J Pediatr* **155**, 39-44. <https://doi.org/10.1007/pl00014246>
- Robinson M, White FJ, Cleary MA, Wraith E, Lam WK, Walter JH (2000) Increased risk of Vitamin B12 deficiency in patients with phenylketonuria on an unrestricted or relaxed diet. *J Pediatr* **136**, 545-547. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(00\)90022-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(00)90022-2)
- Rocha JC, MacDonald A, Trefz F (2013) Is overweight an issue in phenylketonuria? *Mol Genet Metab* **110**, 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.08.012>
- Rocha JC, van Rijn M, van Dam E, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, i sur. (2016) Weight management in phenylketonuria: what should be monitored. *Ann Nutr Metab* **68**, 60-65. <https://doi.org/10.1159/000442304>
- Rohde C, Mutze U, Weigel JF, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W, i sur. (2012) Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control. *Eur J Clin Nutr* **66**, 633-638. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.205>
- Rohde C, Mutze U, Schulz S, Thiele AG, Ceglarek U, Thiery J, i sur. (2014) Unrestricted fruits and vegetables in the PKU diet: a 1-year follow-up. *Eur J Clin Nutr* **68**, 401-403. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.272>
- Rohde C, Thiele AG, Och U, Schönherr K, Meyer U, Rosenbaum-Fabian S, i sur. (2015) Effect of dietary regime on metabolic control in phenylketonuria: Is exact calculation of phenylalanine intake really necessary? *Mol Genet Metab Rep* **5**, 36-41. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.09.006>
- Rogić M, Kovačević R, Horvat B (2006) Upute o prehrani za osobe sa šećernom bolešću, XII nepromijenjeno izdanje, Tiskara „Varteks“, Varaždin.
- Sahai I, Marsden D (2009) Newborn Screening. *Crit Rev Clin Lab Sci* **46**, 55-82. <https://doi.org/10.1080/10408360802485305>

Scriver CR (2007) The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat* **28**, 831-845. <https://doi.org/10.1002/humu.20526>

Senemar S, Ganjekarimi A, Senemar S, Tarami B, Bazrgar M (2011) The prevalence and clinical study of galactosemia disease in a pilot screening program of neonates, southern Iran. *Iran J Public Health* **40**, 99-104.

Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S, Douglas TD, Frazier DM, Geary Hook, D, i sur. (2016) Updated, webbased nutrition management guideline for PKU: an evidence and consensus based approach. *Mol Genet Metab* **118**, 72-83. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.04.008>

Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, Mofidi S, Ogata B, i sur. (2014) Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* **16**, 121-131. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.179>

Smith I, Beasley MG, Ades AE (1990) Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* **65**, 472-478. <https://doi.org/10.1136%2Fadc.65.5.472>

Straniero L, Guella I, Cilia R, Parkkinen L, Rimoldi V, Young A, i sur. (2017) DNAJC12 and dopa-responsive nonprogressive parkinsonism. *Ann Neurol* **82**, 640-646. <https://doi:10.1002/ana.25048>

Šogorić S (2016) Organizacija zdravstvene zaštite i zdravstvena ekonomika, 1. izd., Medicinska naklada, Zagreb.

Tablice namirnica SHS (2008) Tablice namirnica za prehranu kod urođenih poremećaja metabolizma aminokiselina, 6. izd., Radno društvo za pedijatrijsku dijetetiku, Zagreb.

van der Knaap MS, Valk J (2005) Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders, 3. izd., Springer, New York Dordrecht Heidelberg London, str. 288-289.

van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, i sur. (2017) Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* **5**, 743-756. [https://doi:10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](https://doi:10.1016/S2213-8587(16)30320-5)

van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, i sur. (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* **12**, 162. <https://doi.org/10.1186%2Fs13023-017-0685-2>

Vilaseca MA, Lambruschini N, Gómez-López L, Gutiérrez A, Fusté E, Gassió R, i sur. (2010) Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with general intelligence. *Nutr Hosp* **25**, 60-66. <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2010.25.1.4482>

Zakon (2018) Zakon o provedbi opće uredbe o zaštiti podataka Narodne novine 42, Zagreb. https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_05_42_805.html Pristupljeno 10. travnja 2023.

Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, i sur. (2007) Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* **92**, 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.05.006>

Walkowiak D, Kaluzny L, Bukowska-Posadzy A, Oltarzewski M, Staszewski R, Moczko JA i sur (2019) Overweight in classical phenylketonuria children: A retrospective cohort study. *Adv Med Sci* **64**, 409-414. doi: 10.1016/j.advms.2019.08.001

Walter JH, Lee PJ, Burgard P (2006) Hyperphenylalaninaemia. U: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (ured.) *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 4.izd., Springer Medizin Verlag, Germany, str. 221-231.

Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, i sur. (2002) How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* **360**, 55-57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09334-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09334-0)

Weglage J, Fromm J, van Teeffelen-Heithoff A, Moller HE, Koletzko B, Marquardt T, i sur. (2013) Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: results of a long term study. *Mol Genet Metab* **110**, 44-48. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.08.013>

WHO (2023) Body mass index-for-age (BMI-for-age). WHO – World Health Organization, <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age>. Pristupljeno 30. 8. 2023.

Williams RA, Hooper AJ, Bell DA, Mamotte CD, Burnett JR (2015) Plasma cholesterol in adults with phenylketonuria. *Pathology* **47**, 134-137. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.023>

Williams RA, Mamotte CDS, Burnett JR (2008) Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. *Clin Biochem Rev* **29**, 31-41.

Zimmermann M, Jacobs P, Fingerhut R, Torresani T, Thony B, Blau N, i sur. (2012) Positive effect of a simplified diet on blood phenylalanine control in different phenylketonuria variants, characterized by newborn BH4 loading test and PAH analysis. *Mol Genet Metab* **106**, 264-268. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.04.016>

IZJAVA O IZVORNOSTI

Ja, MAJA PEZELJ izjavljujem da je ovaj diplomski rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Vlastoručni potpis