

# Kvaliteta života pacijenata s fenilketonurijom u Hrvatskoj

---

**Alaber, Maja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:691084>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Maja Alaber**

**Kvaliteta života pacijenata s fenilketonurijom  
u Hrvatskoj**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Ive Barića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

AK – aminokiselina

Arg - arginin

BH<sub>4</sub> - tetrahidrobiopterin

DQ – kvocijent razvoja

GMP – glikomakropeptid

His - histidin

IQ – kvocijent inteligencije

LAT1 – *eng. L-type amino acid transporter* – prijenosnik L-aminokiselina

Leu - leucin

LNAA – *eng. large neutral amino acids* – velike neutralne aminokiseline

MKB-10 – međunarodna klasifikacija bolesti (10. revizija)

PAH – fenilalanin-hidroksilaza

PAL – fenilalanin-amonijak liaza

Phe - fenilalanin

PKU - fenilketonurija

PKU-QoL – *eng. The Phenylketonuria impact and treatment Quality Of Life Questionnaire*

Rs - Spearmanov koeficijent korelacije

Trp - triptofan

Tyr - tirozin

# SADRŽAJ:

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD .....	1
1.1. Metabolizam fenilalanina .....	2
1.2. Genetika i epidemiologija fenilketonurije .....	3
1.3. Klasifikacija fenilketonurije .....	4
1.4. Klinička slika fenilketonurije .....	5
1.5. Dijagnoza fenilketonurije .....	6
1.6. Terapija fenilketonurije .....	7
2. HIPOTEZA .....	9
3. CILJEVI RADA .....	9
4. ISPITANICI I METODE .....	10
4.1. Ispitanici .....	10
4.2. Koncentracija fenilalanina u krvi .....	11
4.3. Upitnici o kvaliteti života (PKU-QoL) .....	11
4.4. Metode .....	14
4.5. Analiza podataka .....	14
4.6. Statistička obrada .....	14
5. REZULTATI .....	15
5.1. Kvaliteta života .....	15
5.2. Usporedba metaboličke kontrole i kvalitete života .....	19
5.3. Usporedba kvalitete života među dobnim skupinama ispitanika .....	20
6. RASPRAVA .....	21
7. ZAKLJUČCI .....	24

8. ZAHVALE.....	25
9. LITERATURA .....	26
10. ŽIVOTOPIS.....	29

# SAŽETAK

## KVALITETA ŽIVOTA PACIJENATA S FENILKETONURIJOM U HRVATSKOJ

Maja Alaber

**Uvod:** Fenilketonurija je rijetki nasljedni poremećaj metabolizma aminokiseline fenilalanina s incidencijom u Hrvatskoj od oko 1 na 8300 novorođenčadi. Liječenje fenilketonurije uključuje doživotnu strogu niskoproteinsku dijetu te uzimanje pripravaka aminokiselina bez fenilalanina. Ideja liječenja je održavanje niskih netoksičnih koncentracija fenilalanina u krvi koje sprječavaju mentalno zaostajanje. Iako sprječava neurokognitivne simptome bolesti, stroga dijetna terapija predstavlja psihološko, socijalno, a nerijetko i financijsko opterećenje za pacijente i njihove obitelji.

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti fiziološke, emocionalne i socijalne utjecaje fenilketonurije na bolesnike u Hrvatskoj i njihove roditelje koristeći standardizirane upitnike kvalitete života za fenilketonuriju (PKU-QoL).

**Metode:** Istraživanje je provedeno u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, a uključivalo je 60 ispitanika (2 djeteta, 6 adolescenata, 22 odrasle osobe i 30 roditelja). Kvaliteta života ispitana je upitnicima PKU-QoL. Ostali podaci poput koncentracije fenilalanina u krvi dobiveni su iz Bolničkog informacijskog sustava. Rezultati kvalitete života podijeljeni su u četiri domene: simptome fenilketonurije, utjecaj fenilketonurije na svakodnevni život, pridržavanje niskoproteinske dijetne terapije i uzimanje pripravaka aminokiselina bez fenilalanina. Pomoću Mann-Wittneyevog U-testa uspoređena je kvaliteta života između pojedinih dobnih skupina bolesnika, a korelacija metaboličke kontrole bolesti i kvalitete života izračunata je Spearmanovim testom.

**Rezultati:** Rezultati upitnika PKU-QoL pokazali su da je najčešći simptom bolesti umor. Fenilketonurija emocionalno opterećuje pacijente te oni često osjećaju grižnju savjesti ako se ne pridržavaju dijetne terapije. Najveći utjecaj na život ima anksioznost zbog visokih koncentracija fenilalanina u krvi tijekom trudnoće. Usporedbom rezultata dobnih skupina, populacija odraslih najlošije se pridržava dijetne terapije te češće ima promjene raspoloženja. Pronađena je povezanost između loše metaboličke kontrole bolesti s neurokognitivnim smetnjama kao i s nepridržavanjem niskoproteinske dijetne terapije.

**Zaključak:** U Hrvatskoj pacijente s fenilketonurijom i njihove roditelje bolest najviše opterećuje emocionalno, a najpogođenija je dobnja skupina odraslih bolesnika.

**Ključne riječi:** fenilketonurija, kvaliteta života, PKU-QoL

# SUMMARY

## QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH PHENYLKETONURIA IN CROATIA

Maja Alaber

**Background:** Phenylketonuria is a rare inherited disorder of phenylalanine amino acid metabolism with an incidence in Croatia of about 1 in 8300 newborns. Treatment of phenylketonuria includes a life-long strict low-protein diet therapy with supplements containing all amino acids except phenylalanine. The idea of the treatment is to maintain low non-toxic concentrations of the phenylalanine in the blood to prevent mental retardation. Although diet therapy prevents neurocognitive symptoms of the disease it can cause psychological, social and frequently financial burden for patients and their families.

**Aim:** The aim of this study was to evaluate physiological, emotional and social impacts of phenylketonuria among Croatian patients and their parents using standardized PKU-QoL questionnaires.

**Methods:** The study was conducted in the Clinical Hospital Centre Zagreb and included 60 participants (2 children, 6 adolescents, 22 adults and 30 parents). Quality of life was assessed by PKU-QoL questionnaires. Other data such as phenylalanine blood levels were obtained from Hospital Information System. Quality of life scores were divided into four domains: symptoms of phenylketonuria, the impact of phenylketonuria on daily-life, maintenance of a low-protein diet and consumption of amino acid supplements without phenylalanine. Quality of life between age groups of patients was compared using Mann-Wittney U test, and the correlation between metabolic control and quality of life was calculated by the Spearman test.

**Results:** The results of the PKU-QoL questionnaire showed that the most common symptom of the disease is fatigue. Also phenylketonuria is emotionally burdensome and patients often feel guilty if they do not follow their diet therapy. The greatest impact on life is anxiety due to high concentrations of phenylalanine in blood during pregnancy. Comparing the results between age groups, adult population adheres worst to diet therapy and has more frequent mood swings. An association of poor metabolic control was found with both neurocognitive symptoms and poor adherence to a low-protein diet.

**Conclusion:** In Croatia patients with phenylketonuria and their parents are mostly emotionally burdened by the disease, and the most affected age group are adults.

**Key words:** phenylketonuria, quality of life, PKU-QoL



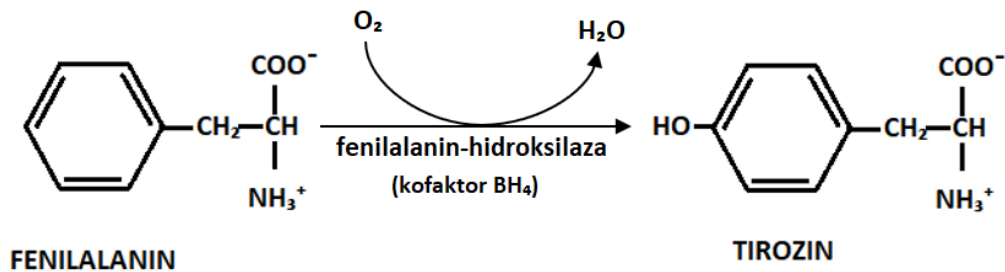
# 1. UVOD

Fenilketonurija je rijetka nasljedna metabolička bolest u kojoj zbog mutacije gena za enzim fenilalanin-hidroksilazu (PAH) dolazi do poremećaja razgradnje aminokiseline fenilalanina. (1) Nerazgrađeni fenilalanin nadilazi svoje normalne koncentracije u krvi (50-110  $\mu\text{mol/L}$ ), prolazi krvno-moždanu barijeru i toksično djeluje na mozak uzrokujući pritom neurološke i psihološke smetnje. (1) Neliječenu fenilketonuriju karakteriziraju usporen psihomotorički razvoj, ireverzibilno mentalno zaostajanje, poremećaji ponašanja, hipotonija mišića, hipopigmentacija kože i kose te epileptički napadaji. (1,2) Uvođenjem novorođenačkog probira za fenilketonuriju početkom druge polovice 20. stoljeća u SAD-u omogućeno je ranije prepoznavanje bolesne novorođenčadi i pravovremeno započinjanje prehrane sa smanjenim udjelom fenilalanina kojom se spriječilo njihovo mentalno zaostajanje. (3) Doživotno pridržavanje stroge niskoproteinske prehrane i uzimanje pripravaka aminokiselina bez fenilalanina ključno je za održavanje primjerenih koncentracija fenilalanina u krvi te normalan rast i razvoj, ali s vremenom postaje zamorno.

Mjerenje i računanje količine fenilalanina u namirnicama, pripremanje posebnih obroka, nemogućnost konzumiranja namirnica koje ostali jedu, često vađenje krvi iz prsta ili ruke, loš okus pripravaka aminokiselina bez fenilalanina i grižnja savjesti prilikom nepridržavanja dijetne terapije samo su neki od problema s kojima se oboljeli susreću. Pridodaju li se tome neurokognitivne teškoće u vidu održavanja koncentracije, planiranja, sporijeg razmišljanja, psihički problemi poput depresije, anksioznosti i čestih promjena raspoloženja, fenilketonurija i njezino liječenje nepobitno utječu na kvalitetu života kako oboljelih tako i njihovih obitelji. Cilj ovog istraživanja bio je istražiti koji su aspekti kvalitete života najpogođeniji u populaciji zahvaćenih fenilketonurijom u Hrvatskoj. Zanimalo me postoji li razlika između ispitivanih odrednica kvalitete života unutar dobnih skupina pacijenata te korelira li metabolička kontrola bolesti (fenilalanin u krvi) s pojedinim odrednicama kvalitete života.

## 1.1. Metabolizam fenilalanina

Fenilalanin je esencijalna aminokiselina koju nalazimo u hrani, osobito u proteinima bogatoj hrani poput mesa, sira, jaja, mlijeka, ribe, orašastih plodova, grahorica, ali i u dijetetskim proizvodima koji sadrže umjetni zaslađivač proizvoda aspartam. (4) Uloga fenilalanina nije samo sinteza proteina u tijelu, već i dobivanje tirozina. Tirozin je neesencijalna aminokiselina koja služi kao prekursor u sintezi neurotransmitora (dopamina, adrenalina i noradrenalina), hormona (trijodtironina, tiroksina) te pigmenta melanina. (5) Fenilalanin-hidroksilaza (PAH) je enzim kojeg nalazimo u jetri i bubrezima i zaslužan je za razgradnju oko 75% fenilalanina dobivenog iz hrane. (6) Ostatak fenilalanina unesenog hranom ugrađuje se u stanične proteine ili razgrađuje alternativnim metaboličkim putem pomoću fenilalanin-transaminaze u fenilpiruvat. Za svoj rad enzim PAH koristi kofaktor tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>), molekularni kisik i željezo kako bi hidroksilirao aminokiselinu fenilalanin u tirozin. (7) Poremećaj metabolizma fenilalanina, zbog nedostatne aktivnosti enzima fenilalanin-hidroksilaze, dovodi s jedne strane do nakupljanja supstrata – fenilalanina, a s druge strane do nedostatka produkta – tirozina te svih njegovih bioloških produkata kateholamina i hormona. Ključan korak u metabolizmu fenilalanina prikazuje slika 1.



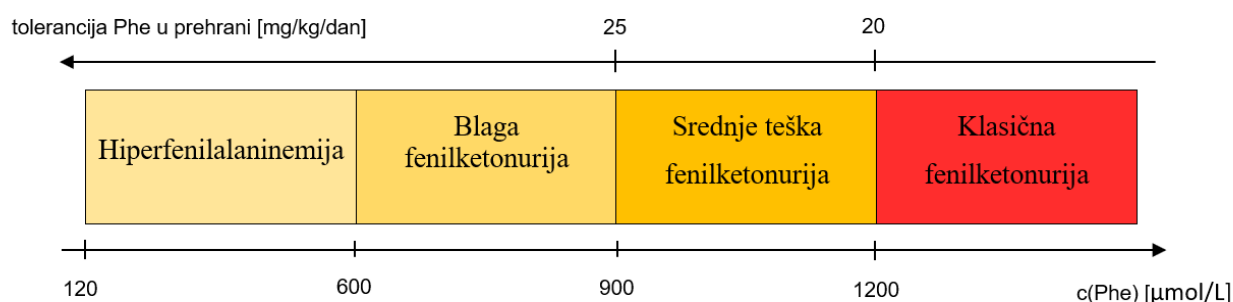
Slika 1. Metabolizam fenilalanina – shematski prikaz

## 1.2. Genetika i epidemiologija fenilketonurije

Fenilketonurija je autosomno-recesivna bolest, tj. potrebno je naslijediti od oba roditelja mutirani alel za enzim fenilalanin-hidroksilazu kako bi se bolest fenotipski pojavila. (8) Gen za fenilalanin hidroksilazu nalazi se na 12. kromosomu, a prema PAHvdb bazi podataka do današnjeg dana otkriveno je 1282 različitih mutacija gena za fenilalanin-hidroksilazu. (9) Učestalost određene mutacije gena na nekom području značajno se razlikuje ovisno o geografskoj rasprostranjenosti te etničkoj pripadnosti naroda koji tamo živi. (10) Procjenjuje se da u svijetu od fenilketonurije boluje oko 450 000 ljudi, a da je najveća incidencija bolesti u Europi te u zemljama Bliskog Istoka poput Turske, Irana i Jordana. Incidencija bolesti u Europi iznosi oko 1:10 000, najveća je u Italiji (1:4000) i Irskoj (1: 4500), a najmanja na sjeveru Europe u Finskoj (1:112 000). Hrvatska se nalazi u „zlatnoj sredini“ s incidencijom od oko 1 na 8300 novorođene djece. (1,10)

### 1.3. Klasifikacija fenilketonurije

Fenilketonurija se klasificira na više načina. Jedna od češćih podjela temelji se na najvišim vrijednostima fenilalanina u krvi prije započinjanja terapije. Fenilketonurija se prema tome dijeli na: klasičnu ( $\text{Phe} > 1200\mu\text{mol/L}$ ), srednje tešku ( $\text{Phe} = 900\text{-}1200\mu\text{mol/L}$ ), blagu ( $\text{Phe} = 600\text{-}900\mu\text{mol/L}$ ) i na hiperfenilalaninemiju ( $\text{Ph} = 120\text{-}600\mu\text{mol/L}$ ). (1,10–12) Novorođenačkim probirom bolest se ponekad prepozna prije dosezanja maksimalnih vrijednosti fenilalanina u krvi pa se danas koristi i druga podjela koja uzima u obzir toleranciju dnevne količine fenilalanina u prehrani. Pacijenti s klasičnim tipom fenilketonurije u dobi od 5 godina podnose manje od 20 mg/kg fenilalanina na dan, oni sa srednje teškim oblikom bolesti 20-25 mg/kg fenilalanina na dan, a oni s blagim oblikom fenilketonurije i hiperfenilalaninemijom toleriraju više od 25 mg/kg fenilalanina u prehrani na dan. (11,12) Slika 2 prikazuje dva načina klasifikacije fenilketonurije.



Slika 2. Klasifikacija fenilketonurije - tradicionalna i prema dnevnoj toleranciji fenilalanina

## 1.4. Klinička slika fenilketonurije

Klinička slika klasične neliječene fenilketonurije uvelike se promijenila u posljednjih 60-ak godina uvođenjem novorođenačkog probira te provođenjem dijetne terapije. Nekoć je bilo, zbog nespecifične kliničke slike, vrlo teško prepoznati bolesnike i spriječiti razvoj bolesti pa su neliječena djeca mentalno zaostajala, dok danas ranim prepoznavanjem i dijetnom terapijom pacijenti žive gotovo normalan život uz u nekih poneke suptilne neurokognitivne i psihološke smetnje. (1) Fenilketonuriju s obzirom na njezin početak liječenja dijelimo na: neliječenu ili kasno liječenu te na rano liječenu fenilketonuriju.

Neliječenu ili kasno liječenu fenilketonuriju karakteriziraju usporen psihomotorički razvoj, progresivno intelektualno zaostajanje, poremećaji ponašanja, hipotonija mišića, motorički deficit, a kod nekih pacijenata i epileptički napadaji. (1,2) Neliječena novorođenčad s fenilketonurijom ne razlikuje se od ostale novorođenčadi, osim po karakterističnom mirisu znoja i mokraće na miševu koji se javlja zbog izlučivanja fenilmliječne kiseline, nusprodukta alternativnog puta razgradnje fenilalanina. (2) Neliječeni bolesnici imaju svjetlije oči, kožu i kosu u usporedbi sa svojim članovima obitelji, a ponekad se javlja ekcematozni osip. (1,13) U velike većine neliječene djece vidljivo je progresivno ireverzibilno mentalno zaostajanje uz izražen pad kvocijenta razvoja (DQ) tijekom prve godine života s 1 na oko 0,4. (2) Postoji i nekolicina, oko 1-2%, tzv. „netipičnih“ neliječenih pacijenata koji su unatoč visokim koncentracijama fenilalanina u krvi zadržali normalan kvocijent inteligencije. (13) „Netipični“ pacijenti iako imaju normalan IQ, razvijaju neuropsihološke simptome nalik rano liječenoj fenilketonuriji. (13)

Rano liječena fenilketonurija dovodi do urednog psihomotoričkog razvoja te normalnog kvocijenta inteligencije. U nekih pacijenata koji djelomično provode dijetnu terapiju javljaju se neurološke poteškoće vezane uz tzv. izvršne funkcije prefrontalnog korteksa poput planiranja, odlučivanja, rješavanja problema te održavanja koncentracije. (14) U više od polovice pacijenata javljaju se psihijatrijski poremećaji poput depresije i anksioznosti, a zapažene su i smanjene socijalne vještine te poremećaji raspoloženja. (15,16)

## 1.5. Dijagnoza fenilketonurije

Fenilketonurija je prva bolest u koje je uveden novorođenački skrining (probir), tj. otkrivanje bolesti u populaciji prije pojave simptoma bolesti. (2) Probir za fenilketonuriju u Hrvatskoj provodi se od 1978. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. (17) Do prije nekoliko godina probir se provodio unutar Klinike za pedijatriju, dok se danas laboratorijski dio obavlja u Odjelu za laboratorijsku dijagnostiku nasljednih metaboličkih bolesti i novorođenački probir Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku. U počecima koristili su se Guthrieov test pa fluorimetrijsko i kolorimetrijsko mjerenje koncentracije fenilalanina, dok je danas u upotrebi tehnologija tandemske spektrometrije masa.

Guthrieov test osmišljen je 1963. godine u SAD-u, a temelji se na inhibiciji rasta bakterije *Bacillus subtilis* koja koristi aminokiselinu fenilalanin za svoj rast. (18) Najprije se na filter papir nanese nekoliko kapi krvi iz pete novorođenčeta. Osušena krv na filter papiru zatim se stavlja na agarozni gel koji sadrži bakteriju *Bacillus subtilis* i aminokiselinu  $\beta$ -2-tienilalanin. Povećana koncentracija fenilalanina nadilazi inhibitorni učinak  $\beta$ -2-tienilalanina i nakon jednog dana vidljiv je porast kolonije bakterija, tj. Guthrieov test je pozitivan. (19)

Metoda tandemske spektrometrije masa danas je u većini zemalja zamijenila Guthrieov test i omogućila da se iz male količine krvi točno izmjere koncentracije fenilalanina i tirozina te omjer fenilalanina i tirozina. (11) Dodatna prednost navedene metode je mogućnost da se odjednom iz istog uzorka krvi identificiraju i druge nasljedne metaboličke bolesti (organske acidurije, poremećaji u razgradnji aminokiselina i masnih kiselina). (2,11)

U Hrvatskoj se novorođenački probir na fenilketonuriju provodi tako da se 48-72 sati po rođenju djeteta uzima uzorak krvi iz pete i stavlja na označeno mjesto na filter papiru kartice za novorođenački probir. Suhi uzorak kapi krvi šalje se poštom u Odjel za laboratorijsku dijagnostiku nasljednih metaboličkih bolesti i novorođenački probir Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku gdje se tehnologijom tandemske spektrometrije masa mjeri koncentracija fenilalanina u krvi. Ukoliko je koncentracija fenilalanina veća od 120  $\mu\text{mol/L}$  te je omjer fenilalanina i tirozina (Phe/Tyr) veći od 1 roditeljima se hitno upućuje poziv da dođu na pregled i na daljnju dijagnostičku obradu. (11) Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti nedonošenost djeteta, bolesti jetre i poremećaj metabolizma kofaktora tetrahidrobiopterina ( $\text{BH}_4$ ). (11)

## 1.6. Terapija fenilketonurije

Liječenje fenilketonurije, kako navode europske i američke smjernice, potrebno je doživotno provoditi kod svih pacijenata čije koncentracije fenilalanina u krvi premašuju 360  $\mu\text{mol/L}$ . (20) Preporuke su da se s dijetnom terapijom krene što prije, najbolje unutar 7-10 dana po rođenju. U zemljama u kojima se provodi novorođenački probir, kao što je Hrvatska, s liječenjem se započinje nakon potvrde pozitivnog dijagnostičkog testa. (4,20) Terapijski cilj liječenja fenilketonurije je održavanje koncentracije fenilalanina u krvi unutar dogovorenih preporučenih vrijednosti koje za Europu iznose: 120 – 360  $\mu\text{mol/L}$  za oboljele do 12 godina te 120 – 600  $\mu\text{mol/L}$  za oboljele starije od 12 godina. (21) Redovitim provjeravanjem koncentracije fenilalanina u krvi prati se metabolička kontrola bolesti. Prema Europskim smjernicama u dojenačkoj dobi fenilalanin je potrebno mjeriti jednom tjedno, kod djece do 12 godina jednom u 2 tjedna, a kod starijih jednom mjesečno. U žena koje planiraju trudnoću fenilalanin u krvi mjeri se jednom tjedno, a za trudnice preporuke nalažu mjerenje dva puta tjedno kako bi se izbjegli teratogeni učinci fenilalanina na plod. (21) Raspored i učestalost mjerenja ovise o raznim čimbenicima, a između ostalog o prethodnom rezultatu koncentracije fenilalanina u krvi te o nedavnoj promjeni prehrane.

Dosadašnji princip liječenja fenilketonurije sastoji se od niskoproteinske prehrane kojom se unosi samo onoliko fenilalanina koliko je potrebno za sintezu proteina, dok se ostale aminokiseline unose pripravcima aminokiselina bez fenilalanina. (2) Novije mogućnosti liječenja fenilketonurije uključuju: unos velikih neutralnih aminokiselina (LNAA – *eng. large neutral amino acids*), glikomakropeptida (GMP), sintetskog kofaktora  $\text{BH}_4$  (sapropterin dihidroklorida) i enzimsku supstitucijsku terapiju (pegvaliaza). (22)

Niskoproteinska fenilketonurična prehrana podrazumijeva potpuno izbacivanje namirnica s visokim udjelom fenilalanina poput mesa, ribe, jaja, sira, orašastih plodova, soje i proizvoda koji sadrže umjetni zaslađivač aspartam. U drugu skupinu namirnica, koje je potrebno izvagati i izračunati udio fenilalanina prije njihova korištenja, pripadaju: krumpir, grašak, riža, tjestenina, žitarice i mliječni proizvodi. Trećoj skupini namirnica pripadaju voće i povrće koje pacijenti mogu konzumirati u neograničenim količinama jer sadrže gotovo neznatne količine fenilalanina. (4) Dojenčad se hrani posebnim adaptiranim mlijekom bez fenilalanina u koje se pažljivo dodaje ili malo majčinog mlijeka ili malo adaptiranog tvorničkog dojenačkog pripravka. (2)

Pripravci aminokiselina bez fenilalanina ključni su za adekvatan unos ostalih aminokiselina koje su potrebne za normalnu rast i razvoj te za sintezu proteina, hormona i

neurotransmitora. Nedovoljna količina aminokiselina u tijelu pokreće katabolizam proteina i posljedično dovodi do porasta fenilalanina u krvi što redovitim uzimanjem pripravaka nastojimo spriječiti. Pripravci su obogaćeni vitaminima, mineralima i dugolančanim nezasićenim masnim kiselinama te su dostupni u obliku praška ili napitka. (21) Redovito uzimanje pripravaka smanjuje koncentraciju fenilalanina anaboličkim djelovanjem na sintezu proteina, a pretpostavlja se da se neke aminokiseline (LNAA) natječu s fenilalaninom za vezno mjesto na prijenosniku aminokiselina (LAT1) preko krvno-moždane barijere. (23).

Velike neutralne aminokiseline su histidin, izoleucin, metionin, fenilalanin, treonin, tirozin, triptofan i valin. (4) Njihovi pripravci bez fenilalanina s jedne strane kompetitivno inhibiraju ulazak fenilalanina u mozak, a s druge strane povećavaju koncentraciju tirozina i triptofana u mozgu te njihovih neurotransmitora noradrenalina i serotonina. (23) Europske preporuke predlažu uzimanje pripravaka LNAA bez fenilalanina kao alternativnu metodu liječenja odraslih pacijenata s poteškoćama u pridržavanju dijetne terapije. (21)

Glikomakropeptid (GMP) je fosforilirani glikopeptid dobiven iz sirutke koji služi kao prirodan izvor bjelančevina bez fenilalanina. (4) Koristi se kao zamjena za pripravke aminokiselina bez fenilalanina jer ima bolji okus te stvara manje gastrointestinalnih poteškoća, ali s druge strane sadrži ograničene količine Arg, His, Leu, Trp i Tyr neophodnih za adekvatno liječenje fenilketonurije pa ga se ne može koristiti kao jedini izvor drugih aminokiselina. (24)

Sapropterin-dihidroklorid je sintetski oblik tetrahydrobiopterina (BH4), kofaktora enzima fenilalanin-hidroksilaze (PAH). (25) Farmakološki učinak ostvaruje djelujući kao chaperon, tj. stabilizirajući ili aktivirajući enzim fenilalanin-hidroksilazu koji sada normalno metabolizira fenilalanin u tirozin. (22) Indikacije za primjenu sapropterina su deficijencija kofaktora BH4 i fenilketonurija koja odgovara na liječenje kofaktorom BH4. (25) Genskom analizom moguće je odrediti vrstu mutacije gena *PAH* i oboljele koji će dobro odgovoriti na terapiju sintetskim kofaktorom BH4. (22)

Enzimska supstitucijska terapija pegvaliazom, rekombinantnim oblikom fenilalanin-amonijak liaze (PAL) najnoviji je način liječenja fenilketonurije. U svibnju 2018. godine u SAD-u pegvaliaza odobrena je za korištenje kod odraslih pacijenata s koncentracijama fenilalanina u krvi većim od 600  $\mu\text{mol/L}$ , a samo godinu dana kasnije isto je učinila i Europa odobrivši upotrebu pegvaliaze za odrasle i adolescente starije od 16 godina. (26) PAL je bakterijski enzim koji razgrađuje fenilalanin i prilikom svog rada ne koristi kofaktor BH4. Pegvaliaza je fenilalanin-amonijak liaza udružena s polietilen glikolom kako bi se smanjilo djelovanje imunološkog sustava na strani bakterijski enzim (PAL). (22)



## **2. HIPOTEZA**

Kvaliteta života pacijenata s fenilketonurijom i njihovih roditelja manja je od optimalne kvalitete života koju imaju zdravi ljudi.

## **3. CILJEVI RADA**

**Opći cilj:** Ispitati utjecaj bolesti i (ne)pridržavanja dijete s ograničenom količinom fenilalanina na kvalitetu života pacijenata s fenilketonurijom i njihovih roditelja.

### **Specifični ciljevi:**

1. Istražiti fizički, emocionalni, socijalni utjecaj fenilketonurije i njenog liječenja na kvalitetu života pacijenata oboljelih od fenilketonurije i njihovih roditelja.
2. Utjecaj koncentracije fenilalanina u krvi na kvalitetu života procijenjenu upitnicima PKU-QoL.
3. Ispitati postoje li razlike u kvaliteti života pacijenata s fenilketonurijom ovisno o njihovoj dobi (djeca 9-11 godina, adolescenti 12-17 godina, odrasli, djeca mlađa od 9 godina kojima su roditelji ispunili PKU-QoL upitnik).

## 4. ISPITANICI I METODE

Istraživanje o kvaliteti života pacijenata s fenilketonurijom provedeno je od ožujka do lipnja 2021. godine u Zavodu za genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju te u Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za interne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Prije ispitivanja sudionici su potpisali informirani pristanak u kojem su bili obaviješteni o planu i cilju istraživanja.

### 4.1. Ispitanici

Kriterij za uključivanje ispitanika u istraživanje bila je postavljena dijagnoza fenilketonurije, tj. svi pacijenti koji se prema MKB-10 klasifikaciji vode pod šiframa: E70.0 klasična fenilketonurija i E70.1 ostale hiperfenilalaninemije. Uzorak je prikupljen pozivanjem pacijenata ili njihovih roditelja da sudjeluju u istraživanju putem e-pošte od svojeg nadležnog liječnika. Neki su saznali za istraživanje tijekom redovitog dolaska na kontrolu u bolnicu, a ostali su saznali putem Udruge za pomoć obiteljima s fenilketonurijom.

U istraživanju je dobrovoljno sudjelovalo ukupno 60 ispitanika, točnije 30 ispitanika oboljelih od fenilketonurije te 30 roditelja djece oboljele od fenilketonurije. Roditelji su ispunjavali upitnik samo ako su im djeca mlađa od 9 godina, a oboljeli su ovisno o dobi ispunjavali upitnik za djecu (9-11 godina), adolescente (12-17 godina) ili odrasle (stariji od 18 godina). Osnovna demografska i klinička obilježja ispitanika prikazana su u tablici 1.

Tablica 1. Osnovna demografska i klinička obilježja ispitanika

		DJECA (n=2)	ADOLESCENTI (n=6)	ODRASLI (n=22)	RODITELJI* (n=30)	UKUPNO (N=60)
SPOL	Ženski	1 (50%)	2 (33,3%)	15 (68,2%)	18 (60%)	36 (60%)
	Muški	1 (50%)	4 (66,6%)	7 (31,8%)	12 (40%)	12 (40%)
DOB [god]	X ± SD	10 ± 1,4	13,8 ± 1,3	28,5 ± 7,8	3,7 ± 2,3	14,1 ± 12,5
	Medijan	10	14	30	3	8,5
	min-max	9 – 11	12 – 16	19 – 49	0 – 8	0 – 49
TIP PKU	Klasična	2 (100%)	4 (66,6%)	11 (50%)	18 (60%)	35 (58,3%)
	nije klasična	0 (0%)	2 (33,3%)	11 (50%)	12 (40%)	25 (41,7%)

n – broj ispitanika; X – prosječna vrijednost; SD – standardna devijacija; \*podatci se odnose na djecu kojoj su roditelji ispunjavali upitnik

## 4.2. Koncentracija fenilalanina u krvi

Podatci o metaboličkoj kontroli bolesti, tj. koncentracije fenilalanina u krvi preuzete su iz Bolničkog informacijskog sustava Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Za potrebe računanja korelacije između fenilalanina i kvalitete života ispitanika korišteni su nalazi fenilalanina ispitanika od ožujka do svibnja 2021. godine jer su u tom razdoblju ispunjavali upitnike o kvaliteti života (PKU-QoL). Koncentracije fenilalanina kod svih ispitanika određene su iz suhe kapi krvi tehnologijom tandemске spektrometrije masa u Odjelu za laboratorijsku dijagnostiku nasljednih metaboličkih bolesti i novorođenački probir Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku.

## 4.3. Upitnici o kvaliteti života (PKU-QoL)

PKU-QoL specifični su upitnici namijenjeni za ispitivanje utjecaja bolesti fenilketonurije i njezina liječenja na kvalitetu života pacijenata i njihovih roditelja. Postoje četiri verzije upitnika: za djecu od 9 do 11 godina, adolescente od 12 do 17 godina, odrasle i roditelje oboljelih. Osmislilo ih je 2015. godine Mapi istraživačko povjerenstvo i besplatno su dostupni za akademska nefinancirana istraživanja poput ovog diplomskog rada, a moguće ih je pronaći na internet stranici [eprovide.mapi-trust.org](http://eprovide.mapi-trust.org). (27) Mapi istraživačko povjerenstvo neprofitna je organizacija koja se bavi poboljšanjem kvalitete života pacijenata olakšavajući im pristup znanstvenim informacijama o bolestima, mogućnostima liječenja te ishodima znanstvenih istraživanja. Dozvolu za korištenje upitnika te njihovo prevođenje na hrvatski jezik dobiveno je početkom veljače 2021. godine od farmaceutske tvrtke Biomartin koja zadržava sva prava nad korištenim upitnicima.

### SADRŽAJ UPITNIKA:

Upitnici sadrže sljedeći broj pitanja: za djecu - 40 pitanja, za adolescente – 58 pitanja, za odrasle - 65 pitanja te za roditelje – 54 pitanja. Pitanja su grupirana u četiri područja: zdravlje, fenilketonurična prehrana i medicinska formula<sup>1</sup>, svakodnevni život s fenilketonurijom te općeniti osjećaji o fenilketonuriji. Sva pitanja, osim onih o općenitim osjećajima o fenilketonuriji, odnose se na događaje u razdoblju od unazad tjedan dana. Ponuđeni odgovori većinom su posloženi u Likertovu ljestvicu od 5 stupnjeva (1- nikad/nimalo, 2 - rijetko/malo, 3-ponekad/osrednje, 4 - često/vrlo, 5 – uvijek/izrazito), dok pitanja o niskoproteinskoj prehrani i uzimanju pripravaka aminokiselina bez fenilalanina koriste Likertovu ljestvicu od 6 stupnjeva

---

<sup>1</sup> Pod pojmom „medicinska formula“ misli se na medicinske pripravke aminokiselina bez fenilalanina.

koja uz prethodno navedenih 5 stupnjeva odgovora nudi i odgovor 6 - ne uzimam medicinsku formulu/ne pridržavam se prehrane za fenilketonuriju.

### BODOVANJE ODGOVORA:

Odgovorima na pitanja pridružene su brojčane vrijednosti od 0 do 4 na način da 0 predstavlja neznatan utjecaj, a 4 izrazit utjecaj bolesti i njezina liječenja na kvalitetu života ispitanika. Rezultati upitnika podijeljeni su u četiri domene: simptomi fenilketonurije (12 čestica), fenilketonurija općenito (10 čestica), pripravci aminokiselina bez fenilalanina (6 čestica) i niskoproteinska prehrana (10 čestica). Čestica je rezultat jednog ili više odgovora na pitanja, a domenu čini skup čestica koje se bave nekim aspektom kvalitete života pacijenata s fenilketonurijom. Tablica 2 detaljnije prikazuje raspodjelu domena i čestica.

Tablica 2. Rezultati upitnika podijeljeni po domenama

SIMPTOMI FENILKETONURIJE	FENILKETONURIJA OPĆENITO
samoprocjena zdravlja glavobolja bol u trbuhu umor nedostatak koncentracije sporo razmišljanje iritabilnost agresivnost promjene raspoloženja tuga anksioznost tremor	emocionalni utjecaj praktični utjecaj* socijalni utjecaj ukupni utjecaj anksioznost (vađenje krvi)** anksioznost (Phe u krvi)** financijski utjecaj informiranost anksioznost (Phe u trudnoći)** utjecaj djetetove anksioznosti
PRIPRAVCI AMINOKISELINA BEZ FENILALANINA	NISKOPROTEINSKA PREHRANA
pridržavanje uzimanja pripravaka grižnja savjesti (loše uzimanje pripravaka) utjecaj na obitelj* praktični utjecaj* okus nagovaranje djeteta na uzimanje pripravaka	pridržavanje prehrane grižnja savjesti (ne pridržavanje prehrane) uživanje u hrani <sup>o</sup> iskušenje hranom <sup>†</sup> socijalni utjecaj sveukupne teškoće okus praktični utjecaj* ukupni utjecaj nagovaranje djeteta na prehranu

\*praktični utjecaj – utjecaj fenilketonurije i njezina liječenja na poslovan i privatni život; \*\*anksioznost zbog vađenja krvi, zbog visokih koncentracija fenilalanina u krvi; \*utjecaj na obitelj – koliko često nastanu sukobi zbog pripravaka AK bez Phe; <sup>o</sup>uživanje u hrani – koliko vole jesti niskoproteinsku hranu; <sup>†</sup>iskkušenje hranom – koliko često razmišljaju i konzumiraju hranu koju ne smiju jesti

## RAČUNANJE REZULTATA:

Najprije se za svaku pojedinu česticu izračuna postotak odgovorenih pitanja i ako je on manji od 70% ne računamo dalje jer nemamo dovoljno podataka. Ukoliko je za pojedinu česticu dobiveno barem 70% odgovora, rezultat pojedine čestice računa se prema formuli:

$$\text{rezultat čestice} = \frac{\text{zbroj bodova pojedinih pitanja unutar čestice}}{\text{broj odgovorenih pitanja unutar čestice}} * 25$$

## INTERPRETACIJA REZULTATA:

Rezultati čestica mogu poprimiti vrijednost od 0 do 100, a interpretiramo ih na način da niži rezultat označava manji utjecaj bolesti na kvalitetu života. U domeni simptoma bolesti niži rezultat ukazuje na manju izraženost simptoma fenilketonurije, dok u domenama uzimanja pripravaka aminokiselina bez fenilalanina i pridržavanja niskoproteinske prehrane niže vrijednosti odgovaraju boljem pridržavanju terapije i njihovom manjem utjecaju na svakodnevni život. (27) Dobivene rezultate interpretiramo na način naveden u tablici 3, a tamnije nijanse plave boje u tablicama s rezultatima kvalitete života (tablice 4-7) odgovaraju više izraženim simptomima bolesti te većem utjecaju liječenja fenilketonurije na svakodnevni život oboljelih i njihovih roditelja.

Tablica 3. Interpretacija rezultata

REZULTATI ČESTICE	SIMPTOMI / FENILKETONURIJA / PRIPRAVCI AK BEZ FENILALANINA I PREHRANA
0 – 25	bez simptoma ili blagi simptomi, neznatan ili blag utjecaj na svakodnevni život, odlično pridržavanje niskoproteinske prehrane i/ili redovito uzimanje pripravaka AK bez Phe
26 – 50	umjereni simptomi koji se ponekad javljaju, srednje težak utjecaj na svakodnevni život, uglavnom se pridržavaju niskoproteinske prehrane i/ili uzimaju pripravke AK bez Phe
51 – 75	teški simptomi i velik utjecaj na svakodnevni život, ne pridržavaju se baš niskoproteinske prehrane i/ili ne uzimaju pripravke AK bez Phe
76 – 100	izrazito teški simptomi koji se često javljaju, izrazit utjecaj na svakodnevni život, loše pridržavanje niskoproteinske prehrane i/ili neredovito uzimanje pripravaka AK bez Phe

#### **4.4. Metode**

U veljači 2021. godine farmaceutska tvrtka Biomartin poslala mi je četiri verzije upitnika PKU-QoL na engleskom jeziku koje sam najprije prevela na hrvatski jezik, a zatim na platformi Jotform napravila *online*-verziju svih upitnika. Nakon odobrenja Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb za provođenje istraživanja, ispitanici su dobili poziv za sudjelovanje u istraživanju putem elektroničke pošte u kojem su se nalazile poveznice za *online*-upitnike. Ispitanici su mogli ispuniti upitnike i u papirnatom obliku tijekom redovitog dolaska na kontrolu u Klinički bolnički centar Zagreb. Ostali podatci o ispitanicima i njihovoj metaboličkoj kontroli (fenilalanin u krvi) preuzeti su iz Bolničkog informacijskog sustava Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

#### **4.5. Analiza podataka**

Prilikom analize kvalitete života ispitanici su podijeljeni u četiri skupine (djeca, adolescenti, odrasli, roditelji) ovisno o tome koji su upitnik PKU-QoL ispunjavali. Rezultati pojedinih čestica kvalitete života izračunati su prema uputama sastavljača PKU-QoL upitnika objašnjenima na prethodnim stranicama (v. 4.3. Upitnici o kvaliteti života).

Za računanje koeficijenta korelacije kvalitete života i metaboličke kontrole uspoređivali su se rezultati čestica kvalitete života i prosječne koncentracije fenilalanina u krvi u razdoblju od 3 mjeseca (ožujak – svibanj 2021. godine). Prosječna koncentracija fenilalanina za navedeno razdoblje je aritmetička sredina svih vrijednosti fenilalanina u navedena 3 mjeseca.

#### **4.6. Statistička obrada**

Podatci su analizirani i statistički obrađeni koristeći programski jezik Python 3.8. Normalnost distribucije rezultata provjerena je funkcijom `scipy.stats.normaltest` (D'Agostino-Pearsonov test) koja je pokazala nenormalnu (neparametrijsku) distribuciju rezultata čestica kvalitete života. S obzirom na neparametrijsku distribuciju, razlike kvalitete života među dobnim skupinama analizirane su Mann-Wittneyevim-U testom, a p-vrijednosti  $< 0,05$  smatrane su statistički značajnima za odbacivanje nul-hipoteze da ne postoji razlika u kvaliteti života među dobnim skupinama. Korelacija između koncentracije fenilalanina u krvi (metaboličke kontrole) i pojedinih pokazatelja kvalitete života ispitana je Spearmanovim testom, a statistički značajni koeficijenti korelacije su oni čija je p-vrijednost  $< 0,05$ .

## 5. REZULTATI

### 5.1. Kvaliteta života

Rezultati kvalitete života ispitane upitnicima PKU-QoL podijeljeni su po domenama (simptomi fenilketonurije, fenilketonurija općenito, pripravci aminokiselina bez fenilalanina i niskoproteinska prehrana) i prikazani su u tablicama 4-7. Viši rezultati (obojeni u plavo) ukazuju na veći utjecaj bolesti na pacijentov život, veću izraženost simptoma i lošije provođenje dijetne terapije, a detaljniju interpretaciju rezultata prikazuje tablica 3.

Tablica 4. Simptomi fenilketonurije

NAZIV ČESTICE		DJECA	ADOLESCENTI	ODRASLI	RODITELJI*
Samoprocjena zdravlja	X ± SD medijan (min-max)	/	0 ± 0 0 (0 – 0)	29,5 ± 29,5 25,0 (0 – 100)	11,7 ± 17,0 0 (0 – 50)
Glavobolja	X ± SD medijan (min-max)	25,0 ± 35,4 25,0 (0 – 50)	12,5 ± 20,9 0 (0 – 50)	18,2 ± 22,1 0 (0 – 50)	5,0 ± 10,2 0 (0 – 25)
Bol u trbuhu	X ± SD medijan (min-max)	12,5 ± 17,7 12,5 (0 – 25)	12,5 ± 13,7 12,5 (0 – 25)	14,8 ± 22,7 0 (0 – 75)	15,0 ± 20,3 0 (0 – 75)
Umor	X ± SD medijan (min-max)	25,0 ± 0 25,0 (25 – 25)	33,3 ± 20,4 37,5 (0 – 50)	38,6 ± 27,5 37,5 (0 – 100)	30,8 ± 25,2 25,0 (0 – 100)
Nedostatak koncentracije	X ± SD medijan (min-max)	12,5 ± 17,7 12,5 (0 – 25)	33,3 ± 37,6 25,0 (0 – 100)	23,9 ± 27,3 25,0 (0 – 100)	22,0 ± 28,2 0 (0 – 100)
Sporo razmišljanje	X ± SD medijan (min-max)	25,0 ± 35,4 25,0 (0 – 50)	20,8 ± 33,2 0 (0 – 75)	17,0 ± 24,9 0 (0 – 75)	7,0 ± 13,5 0 (0 – 50)
Iritabilnost	X ± SD medijan (min-max)	12,5 ± 17,7 12,5 (0 – 25)	29,2 ± 24,6 37,5 (0 – 50)	26,1 ± 25,0 25,0 (0 – 75)	34,2 ± 21,3 25,0 (0 – 75)
Agresivnost	X ± SD medijan (min-max)	25,0 ± 35,4 25,0 (0 – 50)	4,2 ± 10,2 0 (0 – 25)	3,4 ± 11,7 0 (0 – 50)	8,9 ± 14,0 0 (0 – 50)
Promjene raspoloženja	X ± SD medijan (min-max)	12,5 ± 17,7 12,5 (0 – 25)	0 ± 0 0 (0 – 0)	19,3 ± 21,7 12,5 (0 – 50)	30,2 ± 23,5 25,0 (0 – 75)
Tuga	X ± SD medijan (min-max)	12,5 ± 17,7 12,5 (0 – 25)	0 ± 0 0 (0 – 0)	25,0 ± 27,8 25,0 (0 – 75)	14,3 ± 14,3 25,0 (0 – 50)
Anksioznost	X ± SD medijan (min-max)	37,5 ± 17,7 37,5 (25 – 50)	16,7 ± 30,3 0 (0 – 75)	12,5 ± 20,0 0 (0 – 50)	6,0 ± 14,9 0 (0 – 50)
Tremor	X ± SD medijan (min-max)	/	/	13,6 ± 29,6 0 (0 – 100)	/

*n* – broj ispitanika; *X* – prosječna vrijednost; *SD* – standardna devijacija; \*podatci se odnose na djecu mlađu od 9 godina za koju su roditelji ispunjavali upitnik

U domeni simptoma bolesti (tablica 4) većina čestica ukazuje na blage ili neznatne simptome fenilketonurije (medijan  $\leq 25$ ). Umjereni simptomi bolesti (medijan: 26 – 50) su umor, iritabilnost i anksioznost. Umjerenom izražen umor zamijetili su adolescenti i odrasli (medijan = 37,5), umjerenu iritabilnost adolescenti (medijan = 37,5) te umjerenu anksioznost djeca u dobi od 9 do 12 godina (medijan = 37,5).

Tablica 5. Fenilketonurija općenito

NAZIV ČESTICE		DJECA	ADOLESCENTI	ODRASLI	RODITELJI
Emocionalni utjecaj	X $\pm$ SD medijan (min-max)	25,0 $\pm$ 0 25,0 (25 – 25)	36,7 $\pm$ 17,2 40,0 (15 – 55)	42,3 $\pm$ 20,4 40,0 (15 – 100)	41,9 $\pm$ 18,3 43,8 (12,5 – 87,5)
Praktični utjecaj	X $\pm$ SD medijan (min-max)	6,3 $\pm$ 8,8 6,3 (0 – 12,5)	9,7 $\pm$ 11,1 8,3 (0 – 25)	13,5 $\pm$ 14,5 8,3 (0 – 50)	8,2 $\pm$ 9,7 5,0 (0 – 37,5)
Socijalni utjecaj	X $\pm$ SD medijan (min-max)	4,2 $\pm$ 5,9 4,2 (0 – 8,3)	11,1 $\pm$ 8,6 8,3 (0 – 25)	15,6 $\pm$ 19,5 12,5 (0 – 81,3)	14,0 $\pm$ 17,1 10,0 (0 – 68,8)
Ukupni utjecaj	X $\pm$ SD medijan (min-max)	12,5 $\pm$ 4,4 12,5 (9,4 – 15,6)	21,6 $\pm$ 7,8 22,4 (10 – 30)	25,6 $\pm$ 16,8 23,1 (8,3 – 81,3)	21,0 $\pm$ 12,6 19,6 (3,6 – 60,7)
Anksioznost (vađenje krvi)	X $\pm$ SD medijan (min-max)	12,5 $\pm$ 0 12,5 (12,5 – 12,5)	8,3 $\pm$ 15,1 0 (0 – 37,5)	5,7 $\pm$ 10,7 0 (0 – 37,5)	34,6 $\pm$ 23,8 25,0 (0 – 100)
Anksioznost (Phe u krvi)	X $\pm$ SD medijan (min-max)	12,5 $\pm$ 17,7 12,5 (0 – 25)	41,7 $\pm$ 37,6 25,0 (0 – 100)	33,0 $\pm$ 26,0 25,0 (0 – 75)	42,5 $\pm$ 27,2 25,0 (0 – 100)
Financijski utjecaj	X $\pm$ SD medijan (min-max)	/	/	18,3 $\pm$ 18,5 25,0 (0 – 50)	27,3 $\pm$ 37,7 0 (0 – 100)
Informiranost	X $\pm$ SD medijan (min-max)	/	/	29,5 $\pm$ 23,9 25,0 (0 – 75)	38,3 $\pm$ 21,5 37,5 (0 – 75)
Anksioznost (Phe u trudnoći)*	X $\pm$ SD medijan (min-max)	/	/	63,3 $\pm$ 36,4 75,0 (0 – 100)	/
Utjecaj djetetove anksioznosti	X $\pm$ SD medijan (min-max)	/	/	/	52,6 $\pm$ 23,0 50,0 (25 – 87,5)

*n* – broj ispitanika; *X* – prosječna vrijednost; *SD* – standardna devijacija; \*odnosi se samo na žene

Iz tablice 5 vidljivo je da fenilketonurija najviše utječe na anksioznost odraslih žena (medijan = 75) koje se brinu da će visoke koncentracije fenilalanina u trudnoći oštetiti plod. Fenilketonurija pokazuje srednje težak emotivan utjecaj na svakodnevni život adolescenata (medijan = 40), odraslih (medijan = 40) te roditelja djece mlađe od 9 godina (medijan = 43,8). Isto tako roditelji djece mlađe od 9 godina ističu srednje težak utjecaj djetetove anksioznosti



prilikom vađenja krvi na njih same (medijan = 50) te osrednju informiranost o samoj bolesti i njezinu liječenju (medijan = 37,5). Ostali utjecaji bolesti (praktični, socijalni, financijski) te anksioznost prilikom vađenja krvi pokazali su neznatnima ili blagima nad svakodnevnim životom (medijan  $\leq$  25).

Tablica 6. Pripravci aminokiselina bez fenilalanina

NAZIV ČESTICE		DJECA	ADOLESCENTI	ODRASLI	RODITELJI
Pridržavanje uzimanja pripravaka	X $\pm$ SD medijan (min-max)	25,0 $\pm$ 35,4 25,0 (0 – 50)	8,3 $\pm$ 11,8 4,2 (0 – 25)	29,7 $\pm$ 27,7 20,8 (0 – 91,7)	7,0 $\pm$ 11,5 0 (0 – 25)
Grižnja savjesti (loše uzimanje pripravaka)	X $\pm$ SD medijan (min-max)	12,5 $\pm$ 17,7 12,5 (0 – 25)	58,3 $\pm$ 25,8 50,0 (25 – 100)	60,0 $\pm$ 30,8 50,0 (0 – 100)	68,0 $\pm$ 33,5 75,0 (0 – 100)
Utjecaj na obitelj	X $\pm$ SD medijan (min-max)	12,5 $\pm$ 17,7 12,5 (0 – 25)	8,3 $\pm$ 20,4 0 (0 – 50)	18,8 $\pm$ 31,3 0 (0 – 100)	7,6 $\pm$ 14,0 0 (0 – 50)
Praktični utjecaj	X $\pm$ SD medijan (min-max)	0 $\pm$ 0 0 (0 – 0)	11,5 $\pm$ 10,8 9,4 (0 – 31,3)	19,4 $\pm$ 26,7 6,3 (0 – 75)	8,7 $\pm$ 12,8 0 (0 – 41,7)
Okus	X $\pm$ SD medijan (min-max)	37,5 $\pm$ 17,7 37,5 (25 – 50)	25,0 $\pm$ 38,7 12,5 (0 – 100)	41,3 $\pm$ 32,7 50,0 (0 – 100)	
Nagovaranje djeteta na uzimanje	X $\pm$ SD medijan (min-max)				16,0 $\pm$ 21,5 0 (0 – 50)

*n – broj ispitanika; X – prosječna vrijednost; standardna varijacija*

Rezultati domene pripravaka aminokiselina bez fenilalanina ističu vrlo veliku grižnju savjest u roditelja djece mlađe od 9 godina koja se javlja ukoliko njihovo dijete preskoči uzeti pripravak (medijan = 75). Osrednju grižnju savjest prilikom neuzimanja pripravaka aminokiselina bez fenilalanina prijavili su također i odrasli te adolescenti (medijan = 50). Na okus pripravaka požalili su se najviše odrasli (medijan = 50) i djeca (medijan = 37,5). Rezultati tablice 6 upućuju na redovito pridržavanje uzimanja pripravaka u svih ispitanika (medijan  $\leq$  25) te na neznatan ili blag praktičan utjecaj i utjecaj pripravaka na obitelj (medijan  $\leq$  25). Roditelji djece mlađe od 9 godina s fenilketonurijom nemaju problema s nagovaranjem djeteta na uzimanje pripravaka aminokiselina bez fenilalanina (medijan = 0).

Tablica 7. Niskoproteinska prehrana

NAZIV ČESTICE		DJECA	ADOLESCENTI	ODRASLI	RODITELJI
Pridržavanje prehrane	X ± SD medijan (min-max)	0 ± 0 0 (0 – 0)	6,3 ± 8,0 4,2 (0 – 16,7)	25,5 ± 19,2 18,8 (0 – 56,3)	4,6 ± 12,1 0 (0 – 50)
Grižnja savjesti (ne pridržavanje prehrane)	X ± SD medijan (min-max)	25,0 ± 0 25,0 (25 – 25)	66,7 ± 34,2 75,0 (25 – 100)	56,0 ± 31,5 75,0 (0 – 100)	57,7 ± 33,0 75,0 (0 – 100)
Uživanje u hrani	X ± SD medijan (min-max)	0 ± 0 0 (0 – 0)	12,5 ± 30,6 0 (0 – 75)	29,8 ± 26,9 25,0 (0 – 100)	25,0 ± 20,4 25,0 (0 – 100)
Iskušenje hranom	X ± SD medijan (min-max)	43,8 ± 61,9 43,8 (0 – 87,5)	20,8 ± 20,4 18,8 (0 – 50)	35,7 ± 28,0 25,0 (0 – 87,5)	
Socijalni utjecaj	X ± SD medijan (min-max)	5,0 ± 0 5,0 (5 – 5)	10,8 ± 20,1 0 (0 – 50)	15,4 ± 19,1 8,3 (0 – 62,5)	
Sveukupne teškoće	X ± SD medijan (min-max)	12,5 ± 17,7 12,5 (0 – 25)	8,3 ± 20,4 0 (0 – 50)	21,4 ± 32,9 0 (0 – 100)	
Okus	X ± SD medijan (min-max)	37,5 ± 17,7 37,5 (25 – 50)	12,5 ± 20,9 0 (0 – 50)	20,0 ± 20,8 25,0 (0 – 50)	
Praktični utjecaj	X ± SD medijan (min-max)		16,8 ± 6,3 16,1 (10 – 25)	34,1 ± 23,5 31,1 (3,6 – 85,7)	28,4 ± 18,8 23,2 (0 – 67,9)
Ukupni utjecaj	X ± SD medijan (min-max)		15,1 ± 10,8 12,5 (5 – 35,4)	25,0 ± 19,9 21,2 (1,9 – 63,5)	
Nagovaranje djeteta na prehranu	X ± SD medijan (min-max)				20,4 ± 10,4 20,8 (0 – 40)

*n* – broj ispitanika; *X* – prosječna vrijednost; *SD* – standardna varijacija

Rezultati domene niskoproteinske prehrane pokazuju da se sve skupine ispitanika redovito pridržavaju dijetne terapije, vole jesti niskoproteinsku hranu, a sama prehrana ima neznatan socijalan i sveukupan utjecaj na njihov svakodnevni život. (medijan ≤ 25). Nagovaranje djeteta na posebnu prehranu stvara roditeljima djece mlađe od 9 godina blage poteškoće (medijan = 20,8), a ne pridržavanje niskoproteinske prehrane uzrokuje vrlo veliku grižnju savjest kako u adolescenata i odraslih s fenilketonurijom, tako i u roditelja djece mlađe od 9 godina (medijan = 75). Djeca u dobi od 9 do 12 godina ponekad razmišljaju o uzimanju hrane koju ne smiju jesti i navode da se nalaze u iskušenju da ju konzumiraju (medijan = 43,8). Okus niskoproteinske hrane djeca ocjenjuju kao dobar (medijan = 37,5) te odrasli pacijenti ističu osrednji utjecaj pridržavanja niskoproteinske dijetne na praktičnost svakodnevnog života. (medijan = 31,1).

## 5.2. Usporedba metaboličke kontrole i kvalitete života

Metabolička kontrola bolesti definirana je aritmetičkom sredinom nalaza fenilalanina u krvi u razdoblju od 3 mjeseca, a kvaliteta pojedinih aspekata života oboljelih izračunata je prethodno navedenom formulom. Dobiveni Rs (Spearmanovi koeficijenti korelacije) govore u prilog povezanosti između metaboličke kontrole bolesti i kvalitete života svih ispitanika, a statistički značajne korelacije (obojene u tablici 8) su sve one s p-vrijednošću manjom od 0,05.

Tablica 8. Korelacija između koncentracije fenilalanina u krvi i kvalitete života

DOMENA	NAZIV ČESTICE	Rs	p vrijednost
SIMPTOMI FENILKETONURIJE	Loše samoprocjenjeno zdravlje	-0,210	0.436
	Glavobolja	0,154	0.311
	Bol u trbuhu	0,183	0.230
	Umor	0,191	0.447
	Nedostatak koncentracije*	0,374	0.016 *
	Sporo razmišljanje*	0,589	0.010 *
	Iritabilnost	-0,131	0.393
	Agresivnost*	0,341	0.025 *
	Promjene raspoloženja	-0,181	0.472
	Tuga	0,007	0.964
	Anksioznost	0,171	0.286
	Tremor	0,253	0.427
	FENILKETONURIJA OPĆENITO	Emocionalni utjecaj	0,362
Praktični utjecaj		-0,050	0.771
Socijalni utjecaj		0,037	0.821
Ukupni utjecaj		-0,010	0.950
Anksioznost (vađenje krvi)**		-0,491	0.001 **
Anksioznost (Phe u krvi)		0,091	0.552
Financijski utjecaj		0,017	0.918
Neinformiranost		0,386	0.216
Anksioznost (Phe u trudnoći)		0,607	0.083
Utjecaj djetetove anksioznosti		-0,097	0.712
PRIPRAVCI AK BEZ Phe	Loše pridržavanje uzimanja pripravaka	0,179	0.559
	Grižnja savjesti (loše uzimanje pripravaka)	0,016	0.920
	Utjecaj pripravaka na obitelj*	0,518	0.033 *
	Praktični utjecaj	0,032	0.845
	Loš okus	-0,065	0.804
	Otežano nagovaranje djeteta na uzimanje pripravaka	-0,133	0.547
NISKOPROTEINSKA PREHRANA	Loše pridržavanje niskoproteinske prehrane **	0,416	0.009 **
	Grižnja savjesti (ne pridržavanje prehrane)	0,246	0.122
	Ne uživanje u hrani	-0,160	0.345
	Iskušenje hranom	-0,016	0.951
	Socijalni utjecaj	0,432	0.083
	Sveukupne teškoće	0,046	0.860
	Loš okus	-0,019	0.944
	Praktični utjecaj	-0,057	0.732
	Ukupni utjecaj	0,307	0.266
Otežano nagovaranje djeteta na prehranu	0,272	0.199	

Rs - Spearmanov koeficijent korelacije; \*p-vrijednost < 0,05; \*\*p-vrijednost < 0,01

Analizom povezanosti koncentracija fenilalanina i pojedinih aspekata kvalitete života pronađena je statistički značajna pozitivna povezanost visokih koncentracija fenilalanina u krvi s nedostatkom koncentracije ( $R_s = 0,374$ ;  $p = 0,016$ ), sa sporim razmišljanjem ( $R_s = 0,589$ ;  $p = 0,01$ ) te s agresivnošću oboljelih ( $R_s = 0,341$ ;  $p = 0,025$ ). Lošija metabolička kontrola bolesti (visoke koncentracije fenilalanina u krvi) negativno je povezana s anksioznošću prilikom vađenja krvi ( $R_s = -0,491$ ;  $p = 0,001$ ), što bi u prijevodu značilo da su osobe koje lošije kontroliraju fenilalanin u krvi manje tjeskobne oko svojih koncentracija fenilalanina. Neredovito uzimanje pripravaka aminokiselina bez fenilalanina utječe na obitelj oboljelih ( $R_s = 0,518$ ;  $p = 0,033$ ), a visoke koncentracije fenilalanina u krvi očekivano pozitivno koreliraju s lošijim pridržavanjem niskoproteinske prehrane ( $R_s = 0,416$ ;  $p = 0,009$ ).

### **5.3. Usporedba kvalitete života među dobnim skupinama ispitanika**

Prilikom usporedbe kvalitete života pojedinih čestica upitnika PKU-QoL između pojedinih dobnih skupina ispitanika te roditelja oboljelih korišten je neparametrijski Mann-Wittneyev U-test. Kao nul-hipoteza pretpostavljeno je da „ne postoji statistički značajna razlika u kvaliteti života između dviju analiziranih skupina ispitanika“, a ukoliko je p-vrijednost iznosila manje od 0,05 nul-hipotezu smo odbacili.

Analizom domene simptoma bolesti utvrđeno je da odrasli pacijenti procjenjuju vlastito zdravlje lošijim u odnosu na adolescente ( $p = 0,004$ ) te u odnosu na adolescente imaju češće promjene raspoloženja ( $p = 0,019$ ). Odrasli pacijenti imaju češće glavobolje ( $p = 0,01$ ), ali su manje agresivni ( $p = 0,035$ ) u usporedbi s djecom mlađom od 9 godina. Djeca u dobi od 9 do 12 godina pokazala su statistički značajniju veću anksioznost u odnosu na odrasle ( $p = 0,045$ ) i u odnosu na djecu mlađu od 9 godina ( $p = 0,005$ ), a adolescenti su manje tužni i od odraslih ( $p = 0,01$ ) i od djece mlađe od 9 godina ( $p = 0,013$ ). Anksioznost prilikom vađenja krvi izraženija je kod djece mlađe od 9 godina u usporedbi s adolescentima ( $p = 0,005$ ) i s odraslima ( $p = 0$ ).

Grižnja savjesti zbog neredovitog uzimanja pripravaka aminokiselina bez fenilalanina manja je u djece od 9 do 12 godina u odnosu na adolescente ( $p = 0,043$ ), odrasle ( $p = 0,031$ ) te roditelje djece mlađe od 9 godina ( $p = 0,031$ ). Odrasli pacijenti lošije se pridržavaju niskoproteinske dijeta u usporedbi s djecom mlađom od 9 godina ( $p = 0$ ), djecom u dobi od 9 do 12 godina ( $p = 0,018$ ) te adolescentima od 12 do 17 godina ( $p = 0,018$ ). Pokazano je i da djeca u dobi od 9 do 12 godina te adolescenti više vole jesti niskoproteinsku hranu za razliku od djece do 9 godina i odraslih pacijenata s fenilketonurijom ( $p < 0,048$ ).

## 6. RASPRAVA

Novorođenačkim probirom na fenilketonuriju u Hrvatskoj je od njegovog začetka 1978. godine do danas otkriveno nešto više od 200 djece zahvaćene fenilketonurijom. U razvijenom svijetu prvotni cilj liječenja fenilketonurije bio je dijetnom terapijom spasiti novorođenu djecu od teške mentalne zaostalosti, a danas je uz njega stavljen naglasak na smanjenje neurokognitivnih poteškoća, individualizaciju terapije, osmišljavanje novih oblika liječenja (enzimska nadomjesna terapija, genska terapija) te poboljšanje kvalitete života.

Kvaliteta života definirana je prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji kao: „percepcija pojedinca o vlastitu položaju u životu u kontekstu kulture i vrijednosnih sustava u kojima živi te u odnosu na vlastite ciljeve, očekivanja, standarde i brige.“ (28) Posebna potkategorija kvalitete života je ona vezana uz zdravlje (HR-QoL) koja se odnosi na to koliko dobro osoba funkcionira u svom životu i kako doživljava vlastite fizičke, psihičke i socijalne aspekte zdravlja. (29) Kvalitetu života vezanu uz zdravlje procjenjuje sam bolesnik najčešće putem HR-QoL upitnika. (29) Prethodno korišteni opći HR-QoL upitnici nisu uzimali u obzir specifičnosti dijetne terapije niti probleme s kojima se oboljeli od fenilketonurije svakodnevno susreću, pa su 2015. godine osmišljeni specifični upitnici PKU-QoL za analizu kvalitete života vezane uz zdravlje kako oboljelih tako i njihovih roditelja. (27) Pretraživanjem dostupne literature pronašla sam svega četiri znanstvena rada koja ispituju kvalitetu života pacijenata s fenilketonurijom pomoću standardiziranih upitnika PKU-QoL. (30–33)

Dobiveni rezultati istraživanja kvalitete života pokazuju da su pacijenti s fenilketonurijom u Hrvatskoj najviše emocionalno opterećeni bolešću i njezinim liječenjem u vidu grižnje savjesti zbog neredovitog uzimanja pripravaka aminokiselina bez fenilalanina i grižnje savjesti zbog nepridržavanja niskoproteinske prehrane. Odrasle pacijentice s fenilketonurijom izrazito zabrinjavaju visoke koncentracije fenilalanina u krvi tijekom trudnoće, što je indirektan dokaz njihove upoznatosti o mogućoj pojavi fenilketonurične embriopatije ukoliko vrijednosti fenilalanina u krvi tijekom trudnoće premaše  $300\mu\text{mol/L}$ . (2) Najčešće prijavljeni simptomi bili su umor, iritabilnost i anksioznost. Slične rezultate prikazali su Bosch i suradnici u svom istraživanju provedenom na dosad najviše ispitanika, njih 559 iz 7 europskih zemalja. Njihovi rezultati pokazuju da je kao i u našem istraživanju od svih čestica upitnika PKU-QoL najizraženija anksioznost zbog visokih koncentracija fenilalanina u trudnoći u odraslih žena koje boluju od fenilketonurije. Umor kod adolescenata i odraslih bio je najčešći simptom bolesti, a emocionalan utjecaj bolesti, grižnja savjesti zbog lošeg pridržavanja niskoproteinske prehrane i neredovitog uzimanja pripravaka aminokiselina bez

fenilalanina vidljivi su u svim skupinama ispitanika. Za razliku od našeg istraživanja, njihovi pacijenti bili su ponekad tjeskobni zbog mogućih visokih koncentracija fenilalanina u krvi. (33)

Uspoređujući nalaze koncentracije fenilalanina u krvi s pojedinim simptomima fenilketonurije pronađena je statistički značajna povezanost lošije metaboličke kontrole bolesti, tj. visokih koncentracija fenilalanina u krvi s nedostatkom koncentracije, sporim razmišljanjem i agresivnošću. Navedeni simptomi odgovaraju neurokognitivnim teškoćama koje većim dijelom nestaju s ponovnim pridržavanjem dijetne terapije. (34) Negativna povezanost između visokih koncentracija fenilalanina u krvi i anksioznosti prilikom vađenja krvi mogla bi se objasniti time da oboljeli s visokim koncentracijama fenilalanina u krvi ne kontroliraju često fenilalanin, ne šalju redovito uzorke krvi na analizu pa tako nisu ni anksiozni oko vađenja krvi. Pokazana je i povezanost loše metaboličke kontrole bolesti i njenog utjecaja na obitelj. Pitanje vezano uz utjecaj na obitelj odnosilo se na to koliko se oboljeli često svađaju s obitelji ili partnerom/icom oko uzimanja pripravaka aminokiselina bez fenilalanina. Studije pokazuju da funkcionalnost obitelji, odnosi među članovima obitelji te načini rješavanja problema uvelike utječu na koncentraciju fenilalanina u krvi oboljelog člana. (35) Loše pridržavanje niskoproteinske prehrane u korelaciji je s visokim razinama fenilalanina u krvi, što je u skladu s temeljnim saznanjima o bolesti i razlog je uvođenju dijetne terapije kod svih oboljelih dok se ne pronađe neko bolje terapijsko rješenje. Istraživanje Barte i suradnika uspoređivalo je kratkoročnu i dugoročnu metaboličku kontrolu fenilalanina u krvi s pojedinim česticama kvalitete života PKU-QoL upitnika u 88 odraslih pacijenata s fenilketonurijom u Mađarskoj. Blaga povezanost loše metaboličke kontrole ustanovljena je s nepridržavanjem niskoproteinske prehrane, neuzimanjem pripravaka aminokiselina bez fenilalanina, lošim okusom pripravaka te emotivnim i socijalnim utjecajem na svakodnevni život. Osobe s neadekvatnom dugoročnom metaboličkom kontrolom češće su imale tremor ruku koji nastaje zbog dugotrajnih visokih koncentracija fenilalanina u krvi. (31)

Istraživanje u Turskoj Alptekina i suradnika obuhvatilo je 63 ispitanika oboljela od fenilketonurije koji su bili raspoređeni u jednake dobne skupine (djeca, adolescenti i odrasli) ovisno o PKU-QoL verziji upitnika. Nakon analize čestica kvalitete života međusobno su usporedili dobne skupine i došli do zaključka da fenilketonurija teže pogađa djecu i mlađe osobe. (30) U našem istraživanju djeca u dobi od 9 do 12 godina anksioznija su od adolescenata i odraslih, imaju manje izraženu grižnju savjesti ako preskoče uzeti pripravak aminokiselina bez fenilalanina u usporedbi s ostalim dobnim skupinama, bolje se pridržavaju niskoproteinske prehrane u odnosu na odrasle te vole jesti niskoproteinsku hranu više od odraslih i djece mlađe

od 9 godina. Adolescenti ocjenjuju svoje zdravlje boljim u odnosu na odrasle ispitanike te su manje tužni u usporedbi s odraslima i djecom mlađom od 9 godina. Za razliku od odraslih ispitanika adolescenti rijetko mijenjanju raspoloženje, bolje se pridržavaju niskoproteinske prehrane te više vole jesti niskoproteinsku hranu u usporedbi s odraslima i djecom mlađom od 9 godina. Odrasli oboljeli u usporedbi s djecom mlađom od 9 godina manje su anksiozni prilikom vađenja krvi, ali se lošije pridržavaju niskoproteinske prehrane. Iz navedenih usporedbi mogli bismo zaključiti da je kvaliteta života odraslih pacijenata najugroženija jer se najlošije pridržavaju niskoproteinske prehrane, manje vole jesti niskoproteinske obroke u usporedbi s drugim dobnim skupinama, osjećaju grižnju savjesti zbog neredovitog uzimanja pripravaka aminokiselina bez fenilalanina, češće mijenjanju raspoloženje, tužniji su i ocjenjuju vlastito zdravlje lošijim u odnosu na ostale skupine oboljelih od fenilketonurije.

Ograničenja ovog istraživanja su u relativno mali uzorak, svega 60 sudionika istraživanja od procijenjenih 200 pacijenata u Hrvatskoj. U skupini djece od 9 do 12 godina sudjelovala su samo dva djeteta, a adolescenata je bilo šest što je umanjilo vrijednost rezultata statističkih testova. Osim toga, upitnik nije preveden od stručnog prevoditelja te upitnik nije dodatno provjeren kako to nalaže znanstveni rad Jurecki i suradnika koji opisuje postupak prevođenja PKU-QoL upitnika s britanskog na američki engleski jezik. (36) Važno je naglasiti da su adolescenti sami rješavali upitnik te su oni manje kritični od primjerice roditelja koji su ispunjavali upitnike za vlastitu djecu mlađu od 9 godina. Roditelji su određene ispitivane parametre mogli objektivnije sagledati i ocijeniti, a ne toliko subjektivno i promjenjivo kao što to najčešće čine adolescenti u pubertetu. Isto tako zbog toga što je ovo prije svega presječno istraživanje moguće je samo odrediti povezanost između metaboličke kontrole bolesti i kvalitete života, ali nije moguće odrediti njihovu uzročno-posljedičnu vezu. Za otkrivanje uzročno-posljedične veze između podataka potrebno je provesti longitudinalnu studiju.

## 7. ZAKLJUČCI

Temeljem rezultata provedenog istraživanja kvalitete života pacijenata s fenilketonurijom možemo zaključiti da je izmjerena sveukupna kvaliteta života vrlo dobra. Pacijente s fenilketonurijom u Hrvatskoj bolest i njezino liječenje najviše opterećuje emocionalno u vidu anksioznosti te grižnje savjesti zbog loše provedene dijetne terapije, a od simptoma bolesti najčešće zamjećuju umor. Analizom kvalitete života dobivene PKU-QoL upitnicima te usporedbom dobnih skupina ispitanika ustanovili smo da je najviše narušena kvaliteta života u skupini odraslih pacijenata. Potvrđena je i povezanost između metaboličke kontrole bolesti i nekih aspekata kvalitete života poput nedostatka koncentracije, sporijeg razmišljanja, agresivnosti, anksioznosti te utjecaja na obiteljski život.

Dobiveni rezultati istraživanja mogli bi poslužiti boljem razumijevanju specifičnih problema i potreba pacijenata s fenilketonurijom u Hrvatskoj i otvoriti put poboljšanju njihove skrbi i edukacije. Iako rezultati istraživanja ukazuju na vrlo dobru kvalitetu života, ove emocionalne probleme potrebno je dodatno istražiti te uključiti kako liječnike tako i psihologe u njihovo rješavanje.



## **8. ZAHVALE**

Srdačno zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Ivi Bariću na stručnoj pomoći u osmišljavanju i provedbi istraživanja. Zahvaljujem mu na strpljenju, dostupnosti i savjetima tijekom izrade diplomskog rada. Veliko hvala svim liječnicima sa Zavoda za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju te sa Zavoda za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb koji su mi pomogli u pozivanju pacijenata na sudjelovanje u istraživanju. Hvala i svim sudionicima istraživanja bez kojih ovaj diplomski rad ne bi bio moguć.

Najveća zahvala ide mojoj obitelji koja mi je sve ove godine pružila bezuvjetnu ljubav, potporu i razumijevanje. Zahvaljujem i svim svojim prijateljima i dečku na potpori, ljubavi, zajedničkom učenju i smijehu tijekom cijelog studija. Posebno hvala mojem prijatelju iz srednje škole dipl. ing. math. Antoniju Matoševiću koji mi je pomogao u statističkoj obradi podataka.

## 9. LITERATURA

1. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376(9750):1417–27.
2. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 127-192.
3. Guthrie R. The introduction of newborn screening for phenylketonuria. A personal history. *Eur J Pediatr Suppl*. 1996;155(1):4–5.
4. Mac Donald A. Dietary management od PKU. U: Blau N, ur. Phenylketonuria and BH4 Deficiencies. Bremen: UNI-MED; 2016. Str. 64-77.
5. Rodwell VW. Pretvorba aminokiselina u specifične produkte. U: Lovrić J, Sertić J. Harperova ilustrirana biokemija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 262-270.
6. Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple: Lessons from phenylketonuria. *Trends Genet*. 1999;15(7):267–72.
7. Kaufman S. The Phenylalanine Hydroxylating System. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*. 2006;67:77–264.
8. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat*. 2016;37(6):508–15.
9. PAHvdb Dostupno na: <http://www.biopku.org>.
10. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, Carducci C, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet*. 2020;107(2):234–50.
11. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*. 2011;104:2–9.
12. Levy HL. History, epidemiology and classification of PKU. U: Blau N ur. Phenylketonuria and BH4 Deficiencies. Bremen: UNI-MED; 2016. Str. 12-15.
13. Van Vliet D, Van Wegberg AMJ, Ahring K, Bik-Multanowski M, Blau N, Bulut FD, et al. Can untreated PKU patients escape from intellectual disability? A systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):1–6.
14. VanZutphen KH, Packman W, Sporri L, Needham MC, Morgan C, Weisiger K, et al. Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clin Genet*. 2007;72(1):13–8.
15. Ashe K, Kelso W, Farrand S, Panetta J, Fazio T, De Jong G, et al. Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New

- Treatments. *Front Psychiatry*. 2019;10:1–20.
16. Jahja R, van Spronsen FJ, de Sonnevile LMJ, van der Meere JJ, Bosch AM, Hollak CEM, et al. Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(3):355–62.
  17. Sarnavka V. Novorođenački skrining. *Paediatr Croat*. 2004;48 (Supl 1):197–203.
  18. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method Detect phenylketonuria large Popul newborn infants, *Pediatr* 32 338–343.
  19. Blau N. Diagnosis of hyperphenylalaninaemias. U: Blau N, ur. *Phenylketonuria and BH4 Deficiencies*. Bremen: UNI-MED; 2016. Str. 42-52.
  20. Lowe TB, Deluca J, Arnold GL. Similarities and differences in key diagnosis, treatment, and management approaches for PAH deficiency in the United States and Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):1–15.
  21. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N B, AM i sur. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1):162.
  22. Lichter-Konecki U, Vockley J. Phenylketonuria: Current Treatments and Future Developments. *Drugs* [Internet]. 2019;79(5):495–500. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01079-z>
  23. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*. 1999;103(8):1169–78.
  24. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, Pinto A, Jackson R, et al. Glycomacropptide: Long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1–12.
  25. Burton BK. Pharmacologic management of PKU. U: Blau N, ur. *Phenylketonuria and BH4 Deficiencies*. Bremen: UNI-MED; 2016. Str. 78-86.
  26. Burton BK, Longo N, Vockley J, Grange DK, Harding CO, Decker C, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of the phase 2 dose-finding studies with long-term follow-up. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2020;130(4):239–46. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.06.006>
  27. Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, et al. 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* 2015;10(1).
28. Kvaliteta života vezana uz zdravlje. <https://www.who.int/tools/whoqol>.
  29. Hayes R, Reeve B. Measurement and Modeling of Health-Related Quality of Life. *Epidemiology Demogr Public Heal*. 2010;109–205.
  30. Alptekin IM, Koc N, Gunduz M, Cakiroglu FP. The impact of phenylketonuria on PKU patients' quality of life: Using of the phenylketonuria-quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2018;27:79–85. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.06.005>
  31. Barta AG, Sumánszki C, Turgonyi Z, Kiss E, Simon E, Serfőző C, et al. Health Related Quality of Life assessment among early-treated Hungarian adult PKU patients using the PKU-QOL adult questionnaire. *Mol Genet Metab Reports*. 2020;23.
  32. Morawska A, Mitchell AE, Etel E, Kirby G, McGill J, Coman D, et al. Psychosocial functioning in children with phenylketonuria: Relationships between quality of life and parenting indicators. *Child Care Health Dev*. 2020;46(1):56–65.
  33. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Koledova E, et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015;10(1):1–14. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0294-x>
  34. Van Spronsen F. PKU due to PAH deficiency. U: Blau N, ur. *Phenylketonuria and BH4 Deficiencies*. Bremen: UNI-MED; 2016. Str. 24-35.
  35. Medford E, Hare DJ, Wittkowski A. Demographic and Psychosocial Influences on Treatment Adherence for Children and Adolescents with PKU: A Systematic Review. *JIMD Reports*. 2017. Vol. 39, 107–116. doi:10.1007/8904\_2017\_52.
  36. Jurecki E, Cunningham A, Birardi V, Gagol G, Acquadro C. Development of the US English version of the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):1–6.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20. srpnja 1996. godine u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Retkovec i Osnovnu glazbenu školu Ivana pl. Zajca. Godine 2011. upisala sam prirodoslovno-matematičku XV. gimnaziju, a 2015. godine Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija bila sam demonstrator pri Katedri za histologiju i embriologiju (ak.god.2017./2018.), Katedri za kliničku propedeutiku (ak. god. 2019./2020.) i Katedri za patofiziologiju (2018. – 2020.god.). Od ove akademske godine 2020./2021. voditeljica sam Šahovske sekcije koja je dio studentske udruge SportMEF.

Akademske godine 2018./2019. dobila sam Rektorovu nagradu za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici u sklopu projekta „Pogled u sebe“ – promicanje mentalnog zdravlja mladih.

Aktivno se služim engleskim, njemačkim i španjolskim jezikom.