

Fenilketonurija i trudnoća

Benčić, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:704978>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-26**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jelena Benčić

FENILKETONURIJA I TRUDNOĆA

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prim. dr. sc. Danijele Petković Ramadže, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

BH₄ – tetrahidrobiopterin

BIS – bolnički informacijski sustav

DHA – dokozaheksaenska kiselina

GMP – glikomakropeptid

IQ – kvocijent inteligencije

LIS – laboratorijski informacijski sustav

LNAA – velike neutralne aminokiseline

MPKU – maternalna fenilketonurija

PAH – fenilalanin-hidroksilaza

PAL – fenilalanin-amonijak liaza

Phe – fenilalanin

PKU – fenilketonurija

Tyr – tirozin

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	1
SUMMARY.....	2
1. UVOD.....	3
1.1. METABOLIZAM FENILALANINA.....	4
1.2. GENETIKA, EPIDEMIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA FENILKETONURIJE.....	4
1.3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA FENILKETONURIJE.....	5
1.4. LIJEČENJE FENILKETONURIJE.....	5
1.5. MATERNALNA FENILKETONURIJA.....	8
1.6. PLANIRANJE I VOĐENJE TRUDNOĆE ŽENA OBOLJELIH OD FENILKETONURIJE.....	8
1.7. PREHRANA ŽENA S FENILKETONURIJOM TIJEKOM TRUDNOĆE I LAKTACIJE.....	9
1.7.1. PRIRAST NA TJELESNOJ MASI U TRUDNOĆI.....	9
1.7.2. UNOS FENILALANINA I TIROZINA U TRUDNOĆI.....	10
1.7.3. PROTEINSKI UNOS U TRUDNOĆI.....	11
1.7.4. DOKOZAHEKSAENSKA KISELINA U TRUDNOĆI.....	12
1.7.5. UNOS VITAMINA I MINERALA U TRUDNOĆI.....	12
1.7.6. DOJENJE U ŽENA S FENILKETONURIJOM.....	12
1.7.7. POTEŠKOĆE U PRIDRŽAVANJU DIJETE.....	13
1.8. MEDIKAMENTNO LIJEČENJE FENILKETONURIJE U TRUDNOĆI.....	13
1.9. POSTPARTALNO PRAĆENJE DJETETA.....	14
2. CILJ RADA.....	15
3. ISPITANICI I METODE.....	16
3.1. ISPITANICE.....	16
3.2. METODE.....	16
3.2.1. PRIKUPLJANJE ANONIMIZIRANIH PODATAKA IZ MEDICINSKE DOKUMENTACIJE.....	16
3.2.2. PRIKUPLJANJE PODATAKA IZ DOBROVOLJNE I ANONIMNE ONLINE ANKETE.....	16
3.2.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....	17
4. REZULTATI.....	18
4.1. OSNOVNA OBILJEŽJA ISPITANICA.....	18

4.2. PROVOĐENJE DIJETE PRIJE TRUDNOĆE.....	18
4.3. PROSJEČNE VRIJEDNOSTI FENILALANINA U ISPITANICA PRIJE TRUDNOĆE.....	19
4.4. PROVOĐENJE DIJETE TIJEKOM TRUDNOĆE.....	20
4.5. PROSJEČNE VRIJEDNOSTI FENILALANINA I TIROZINA U ISPITANICA TIJEKOM TRUDNOĆE.....	22
4.6. PROVOĐENJE DIJETE I PROSJEČNE VRIJEDNOSTI FENILALANINA U ISPITANICA NAKON TRUDNOĆE.....	23
4.7. DOJENJE.....	24
4.8. OSOBNI DOŽIVLJAJ PLANIRANJA ZAČEĆA I TRUDNOĆE ŽENA S FENILKETONURIJOM.....	25
4.8.1. IZLOŽENOST STRESU TIJEKOM TRUDNOĆE S FENILKETONURIJOM.....	27
4.8.2. SAVJETI ZA BUDUĆE TRUDNICE S FENILKETONURIJOM.....	27
5. RASPRAVA.....	28
6. ZAKLJUČAK.....	32
7. ZAHVALE.....	33
8. LITERATURA.....	34
9. ŽIVOTOPIS.....	39
10. PRILOG 1 – ANKETA.....	40

SAŽETAK

FENILKETONURIJA I TRUDNOĆA

Jelena Benčić

UVOD: Fenilketonurija je rijetka, nasljedna bolest koja nastaje zbog manjka enzima fenilalanin-hidroksilaze i toksičnog nakupljanja aminokiseline fenilalanina. Visoke koncentracije fenilalanina djeluju štetno na mozak pa neliječene osobe imaju teško mentalno zaostajanje i druge neurološke probleme. Zahvaljujući novorođenačkom probiru omogućeno je rano prepoznavanje fenilketonurije. Pridržavanje niskoproteinske dijeta temelj je liječenja kojim se održava koncentracija fenilalanina unutar željenih vrijednosti čime se izbjegavaju štetni učinci. Visoke koncentracije fenilalanina u trudnoći imaju teratogeni učinak na plod pa je u tom razdoblju osobito važno provoditi strogu dijetu kako bi se spriječio razvoj sindroma maternalne fenilketonurije u djeteta.

CILJ: Cilj je opisati dijetu, biokemijske pokazatelje, ishod i vlastita iskustva tijekom trudnoće žena s fenilketonurijom.

METODE: Retrospektivno istraživanje je uključilo 13 trudnica, s ukupno 16 trudnoća, koje su se pratile od 2017. do 2022. godine u Zavodu za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Podaci su prikupljeni iz bolničkog i laboratorijskog informacijskog sustava za svih 16 trudnoća. Ispitanicama je poslana anonimna anketa na koju je odgovorilo njih 12.

REZULTATI: Prosječna dob trudnica je bila 30 godina (22 – 38 godina). Trudnoća je bila planirana u 14 slučajeva. Sve trudnice su se pridržavale stroge dijeta tijekom svih 16 trudnoća, a koncentracije fenilalanina su u svih bile unutar sigurnog raspona. Dvije trudnoće završile su ranim spontanim pobačajem, jedna ispitanica je aktualno trudna, a iz preostalih je rođeno 13 zdrave novorođenčadi. Sva novorođenčad je bila urednih antropometrijskih mjera po porodu i do prikupljanja ovih podataka urednog psihomotoričkog razvoja. Ispitanice su kao najveći izazov u trudnoći izdvojile želju za hranom koju nisu smjele uzimati (osam ispitanica), a kao najveći razlog za zabrinutost strah od rizika za sindrom maternalne fenilketonurije (devet ispitanica). Sve ispitanice navode obitelj kao najvažniju podršku tijekom trudnoće.

ZAKLJUČAK: Djevojke i žene s fenilketonurijom uz planiranu i dobro kontroliranu trudnoću mogu imati dobar ishod trudnoće i zdravo potomstvo.

KLJUČNE RIJEČI: dijeta; fenilalanin; fenilketonurija; maternalna fenilketonurija; trudnoća

SUMMARY

PHENYLKETONURIA AND PREGNANCY

Jelena Benčić

BACKGROUND: Phenylketonuria is a rare, inherited disease caused by phenylalanine hydroxylase deficiency resulting in toxic accumulation of phenylalanine. This leads to severe mental retardation and other neurological problems in untreated individuals. Newborn screening enables early detection and treatment of phenylketonuria. A low-protein diet is a cornerstone of treatment, enabling the maintenance of phenylalanine levels within a desired range and preventing harmful effects. During pregnancy, high phenylalanine concentrations have teratogenic effects on the fetus. Therefore, a strict and controlled diet is needed to prevent maternal phenylketonuria syndrome in the fetus.

AIM: The aim was to describe the diet, biochemical markers, outcomes and personal experiences during pregnancy in women with phenylketonuria.

METHODS: This retrospective study included 13 pregnant women, with a total of 16 pregnancies, who were followed from 2017 to 2022 at the Department of Pediatrics, University Hospital Centre Zagreb. Data were collected from the hospital and laboratory information system for all 16 pregnancies. An anonymous questionnaire was sent to the participants and 12 of them responded.

RESULTS: The average age of the pregnant women was 30 years (22 – 38 years). Pregnancy was planned in 14 cases. All pregnant women adhered to a strict diet during all 16 pregnancies, and the phenylalanine concentrations remained within the safe range for all of them. Two pregnancies resulted in early spontaneous miscarriage, one woman is currently pregnant, and 13 healthy newborns were born from the remaining pregnancies. All newborns had normal anthropometric measurements at birth, and until now, their psychomotor development is normal. The biggest challenge for women during pregnancy was craving for food that was not allowed (eight participants), and the greatest concern was the fear of the risk of maternal phenylketonuria syndrome (nine participants). The biggest support during pregnancy was family for all participants.

CONCLUSION: Women with phenylketonuria, with planned and well-controlled pregnancies, can have favorable pregnancy outcomes and healthy offspring.

KEY WORDS: Diet; Maternal Phenylketonuria; Phenylalanine; Phenylketonuria; Pregnancy

1. UVOD

Fenilketonurija (PKU) je rijetka, nasljedna, metabolička bolest uzrokovana mutacijama gena za fenilalanin-hidroksilazu (PAH), enzim koji pretvara fenilalanin (Phe) u tirozin (Tyr) uz prisutnost kofaktora tetrahidrobiopterina (BH₄). Nedostatak enzima PAH dovodi do porasta koncentracije Phe u krvi koji prolazi krvno-moždanu barijeru i štetno djeluje na moždano tkivo (1). Izloženost visokim koncentracijama Phe od ranog djetinjstva dovodi do kognitivnog zaostajanja praćenog epileptičnim napadima, autizmom i usporenim psihomotoričkim razvojem. Novorođenačkim probirom omogućeno je pravovremeno prepoznavanje bolesnika te početak adekvatnog liječenja, a čiji je temelj doživotno provođenje niskoproteinske dijeta (2,3). Niskoproteinska dijeta uključuje konzumaciju niskoproteinske hrane i mješavinu aminokiselina bez Phe s dodatkom mikronutrijenata. Kako je nužno doživotno provoditi dijetu, s vremenom se pacijenti sve manje pridržavaju dijeta pa pacijentima treba pružati kontinuiranu podršku kako ne bi posustali. Neurotoksičnost Phe se najviše očituje tijekom kritičnih razdoblja rasta i razvoja. Neuronske stanice su tijekom ubrzanog rasta osobito osjetljive na povišene koncentracije svih toksičnih tvari pa tako i Phe, ali i na manjak tvari potrebnih za normalan razvoj (u ovom slučaju Tyr) (4). Tijekom trudnoće žene s PKU, Phe aktivnim transportom prolazi kroz posteljicu te mu je koncentracija u krvi ploda 1,25 – 2,5 puta veća nego u krvi majke (5,6). Takve visoke koncentracije Phe tijekom razvojne faze tkiva i organa ploda dovode plod u rizik od razvoja sindrom maternalne fenilketonurije (MPKU) koji je karakteriziran zastojeom u rastu ploda, smanjenim opsegom glavice, dismorfijom lica, prirođenim srčanim greškama i drugim razvojnim anomalijama (7). Trudnoća je često praćena povećanom željom za hranom, što zbog hormonalnih čimbenika, a što zbog povećane potrebe fetusa za hranjivim tvarima, stoga je od izuzetne važnosti ženama koje boluju od PKU, a planiraju trudnoću, objasniti važnost pridržavanja stroge dijeta tijekom cijele trudnoće kako bi se spriječili toksični učinci Phe na plod. Također je važno trudnicama s PKU osigurati optimalan nutritivni unos kroz hranu i dodatke prehrani kako bi se osigurao normalan razvoj ploda i zdravlje trudnice (8).

1.1. METABOLIZAM FENILALANINA

Phe je esencijalna aminokiselina nužna za sintezu proteina u tijelu te kao preteča Tyr. Tyr je neesencijalna aminokiselina, prekursor u sintezi dopamina, adrenalina i noradrenalina, melanina te trijodtironina i tiroksina (9). Izvor Phe je hrana, a osobito visokoproteinske namirnice kao meso, mlijeko i mliječni proizvodi, jaja i orašasti plodovi (10). Manji dio Phe unesenog hranom se ugrađuje u vlastite proteine, većina (otprilike 75 %) se djelovanjem enzima PAH pretvara u Tyr, a ostatak se alternativnim putem pomoću fenilalanin-transaminaze razgrađuje u fenilpiruvat (11). Za pretvorbu Phe u Tyr potrebni su kofaktor BH_4 , željezo i molekularni kisik (12). Poremećaj u metabolizmu Phe najčešće nastaje zbog smanjene aktivnosti PAH, a što dovodi do prekomjernog nakupljanja Phe i manjka Tyr, a time i do nedostatka njegovih produkata – hormona i pigmenta.

1.2. GENETIKA, EPIDEMIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA FENILKETONURIJE

PKU se nasljeđuje autosomno recesivno. Gen za enzim PAH nalazi se na 12. kromosomu, a učestalost mutacija gena na određenim geografskim područjima varira ovisno o etničkoj pripadnosti stanovnika (13,14). Srednja incidencija u bijeloj populaciji je 1 na 10 000 poroda. Najviša incidencija je u europskim i zemljama Bliskog istoka. U Hrvatskoj je incidencija PKU 1 na 8300 novorođenčadi (14).

PKU se može klasificirati na više načina. Za izradu ovog diplomskog rada najznačajnija je podjela prema koncentraciji Phe u krvi prije početka provođenja dijete. Referentne vrijednosti Phe u krvi su koncentracije manje od $120 \mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL). Prema koncentraciji Phe, PKU se može klasificirati kao klasična (Phe iznad $1200 \mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL)), koja je ujedno i najčešći oblik bolesti, srednje teška (Phe između 900 i $1200 \mu\text{mol/L}$ (15 i 20 mg/dL)), blaga (Phe između 600 i $900 \mu\text{mol/L}$ (10 i 15 mg/dL)) te hiperfenilalaninemija (Phe između 120 i $600 \mu\text{mol/L}$ (2 i 10 mg/dL)). Srednje teška i blaga PKU (Phe između 600 i $1200 \mu\text{mol/L}$ (10 i 20 mg/dL)) se ponekad zajednički klasificiraju kao intermedijarna PKU (15). S obzirom na to da je toleranciju teško točno procijeniti zbog nestandardiziranih uvjeta i razlike u propisanom i stvarnom unosu Phe hranom, danas se PKU pojednostavljeno klasificira na onu koja ne zahtijeva liječenje i onu koja treba liječenje kako bi se postigle ciljne vrijednosti Phe u krvi (3).

1.3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA FENILKETONURIJE

Neliječena, kasno liječena ili loše kontrolirana PKU rezultira dugoročno visokim koncentracijama Phe, a što dovodi do ireverzibilnih neuroloških i psiholoških promjena kao i promjena u ponašanju (7).

Neliječena novorođenčad ne odstupa u početku od svojih zdravih vršnjaka, osim što se izdvaja miris znoja i mokraće po miševima kao posljedica lučenja fenilmliječne kiseline koja nastaje u alternativnom putu razgradnje Phe (16). Prvi simptomi se zamjećuju u dobi od oko tri mjeseca kada prestaje interes dojenčeta za okolinu, a potom se zamjećuje kašnjenje u usvajanju posturalnih reakcija, dijete pravovremeno ne počne sjediti, ne stoji niti hoda. Zbog manjka Tyr i posljedično melanina, djeca imaju svijetlu kožu, oči i kosu (17). Fenotipska obilježja su i hipotonija muskulature, fotosenzitivnost i ekcem (1). U kasnijoj životnoj dobi očituju se i psihičke promjene i promjene ponašanja. Neki pacijenti razvijaju epilepsiju ili autizam. Djeca školske dobi suočavaju se s problemima s pažnjom i učenjem te su manje motivirani za uspjeh i imaju sniženo samopouzdanje. U adolescentnim godinama i u starijih pacijenata češća je pojava sklonosti agresiji, anksioznosti i depresiji, psihotičnih simptoma i fobija (18).

U Republici Hrvatskoj PKU se dijagnosticira iz uzorka suhe kapi krvi u sklopu novorođenačkog probira. Uzorak se uzima između 48 i 72 sati života iz pete te se stavlja na filter papir kartice za probir. Koncentracija Phe mjeri se metodom tandemske masene spektrometrije te ako koncentracija prijeđe $120 \mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) i ako je omjer Phe/Tyr veći od 1, upućuje se hitan poziv roditeljima za daljnju dijagnostičku obradu djeteta (15). Obrada uključuje ponovljeno testiranje iz uzorka krvi te isključivanje ostalih diferencijalnih dijagnoza, prvenstveno poremećaja metabolizma BH_4 i bolesti jetre (19).

1.4. LIJEČENJE FENILKETONURIJE

Liječenje PKU započinje po potvrdi dijagnoze, a optimalno unutar 7 do 10 dana nakon rođenja te traje doživotno. Bolest je genetski uvjetovana i za sada nije izlječiva, ali se uz propisane dijetetske mjere može dobro kontrolirati i spriječiti razvoj kliničkih simptoma i znakova. Najbolji pokazatelj dobre kontrole su optimalne koncentracije Phe u krvi koje prema europskim smjernicama za bolesnike mlađe od 12 godina trebaju biti između 120 i $360 \mu\text{mol/L}$ (2 i 6 mg/dL), a za starije od 12 godina između 120 i $600 \mu\text{mol/L}$ (2 i 10 mg/dL)

(3). Navedeno ne vrijedi u trudnoći kada je zbog fetalnog razvoja opet nužno provoditi strogu dijetu i ciljane koncentracije Phe su između 120 i 360 $\mu\text{mol/L}$ (2 i 6 mg/dL) (3).

Osnovni princip dijetu u PKU jest hranom unijeti onoliko Phe koliko je nužno za sintezu vlastitih proteina, a dodatan izvor drugih esencijalnih aminokiselina je mješavina aminokiselina bez Phe koja predstavlja zamjenu za proteine (16). Specijalne niskoproteinske namirnice su nužne za osiguravanje dostatnog kalorijskog unosa jer se uobičajenom prehranom teško mogu namiriti sve nutritivne potrebe, a da se ne prekorači dopušten unos Phe.

Niskoproteinska prehrana u liječenju PKU temelji se na izbjegavanju unosa namirnica bogatih proteinima kao što su meso i mesni proizvodi, riba i svi morski plodovi, jaja, mlijeko, brašno i proizvodi od brašna, orašasti plodovi i sjemenke, tofu, soja i aspartam koji se koristi kao umjetni zaslađivač. Određene se namirnice smiju konzumirati, no prije konzumacije nužno je izračunati unos Phe, a toj skupini namirnica pripadaju krumpir, žitarice, tjestenina, riža, špinat i grahorice. Kao alternativa su dostupne niskoproteinske varijante ovih namirnica koje se izdaju na recept po preporuci specijalista (zamjena za brašno, jaja i mlijeko, niskoproteinska tjestenina i sl.). Voće i povrće spadaju u skupinu namirnica sa zanemarivom količinom proteina i većina namirnica iz ove skupine se može konzumirati bez značajnijeg ograničenja.

Dojenčad se hrani posebnim tvorničkim dojenačkim mliječnim pripravkom bez Phe uz koji dobiva majčino mlijeko ili standardno tvorničko dojenačko mlijeko u količini koja je potrebna da se zadovolji potreban unos Phe za normalan rast i razvoj, a da pri tom ne bude njegovog suvišnog i štetnog nakupljanja (16).

Mješavina esencijalnih aminokiselina bez Phe nužan je dio prehrane za bolesnike s PKU kako bi se osigurao dostatan unos ostalih aminokiselina nužnih za sintezu proteina (zamjena za proteine). Mješavine sadržavaju sve esencijalne aminokiseline osim Phe, a obogaćene su vitaminima, mineralima i esencijalnim masnim kiselinama. Od svih aminokiselina od posebne je važnosti Tyr jer u osoba s PKU izostaje sinteza u organizmu (20). Pripravak mješavine aminokiselina bez Phe se u propisanoj količini treba uzimati ravnomjerno raspodijeljeno tijekom dana. Piramida zdrave prehrane osoba s PKU je prikazana na Slici 1.



Slika 1. Piramida zdrave PKU prehrane. Preuzeto i modificirano prema MacDonald i sur. (2017) (21).

Danas su dostupne i novije mogućnosti liječenja – velike neutralne aminokiseline (LNAA, od engl. *large neutral amino acids*) bez Phe, sapropterin dihidroklorid, glikomakropeptid (GMP) te pegvaliaza (22).

LNAA su histidin, izoleucin, metionin, Phe, treonin, Tyr, triptofan i valin koje se preko krvno-moždane barijere prenose putem transportera LAT-1. Korištenjem pripravka LNAA bez Phe kompetitivno se inhibira ulazak Phe u mozak zasićenjem LAT-1 transportera te se istodobno povećava koncentracija Tyr, a time i sinteza neurotransmitera u mozgu. Stoga europske smjernice preporučuju unos pripravaka LNAA bez Phe kao metodu liječenja odraslih pacijenata koji se ne pridržavaju dijete (3,7).

Sapropterin dihidroklorid sintetski je oblik BH₄ koji učinak ostvaruje stabilizacijom ili aktivacijom PAH enzima, a indiciran je u bolesnika s manjkom kofaktora BH₄ i pacijenata s PKU koji imaju hipomorfne mutacije i ostatnu aktivnost enzima PAH (22,23). Genska analiza može otkriti vrstu mutacije gena *PAH* te predvidjeti odgovor na terapiju sapropterin dihidrokloridom (22,24).

GMP protein je dobiven iz sirutke i prirodan je izvor proteina bez Phe, a sadrži visoki udio drugih esencijalnih aminokiselina. Koristi se kao zamjena za mješavinu aminokiselina bez Phe, a prednost mu je što je boljeg okusa i izaziva manje gastrointestinalnih nuspojava zbog čega je bolja adherencija pacijenata (23,25).

Pegvaliaza je rekombinantni oblik fenilalanin-amonijak liaze (PAL, od engl. *phenylalanine ammonia lyase*) i enzimska supstitucijska terapija. Odobren je od 2018. za odrasle pacijente i djecu stariju od 16 godina s koncentracijom Phe iznad 600 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) (26).

Od svih terapijskih opcija u trudnoći se preporučuje niskoproteinska dijeta uz dodatak mješavine aminokiselina bez Phe. U trudnica u kojih se ne može postići zadovoljavajuća kontrola dijetom se koristi i sapropterin hidroklorid, dok za liječenje pegvaliazom u trudnoći za sada postoje samo pojedinačna iskustava (3,24).

1.5. MATERNALNA FENILKETONURIJA

MPKU je sindrom koji nastaje zbog teratogenog učinka visokih koncentracija Phe i njegovih metabolita tijekom razvoja tkiva i organa ploda. Za razliku od drugih metaboličkih poremećaja poput poremećaja ciklusa ureje gdje je zbog osnovne bolesti trudnica u riziku od komplikacija, MPKU je stanje koje najviše šteti plodu (7). Plod u većini slučajeva nema PKU, već zbog neadekvatne majčine kontrole i teratogenog učinka visokih koncentracija Phe tijekom trudnoće razvija prirođenu bolest – sindrom MPKU. MPKU je karakteriziran zaostajanjem u rastu i razvoju ploda, mikrocefalijom, prirođenim srčanim manama i drugim razvojnim anomalijama, niskom porođajnom težinom te zaostajanjem u razvoju i intelektualnim poteškoćama djeteta (7).

1.6. PLANIRANJE I VOĐENJE TRUDNOĆE ŽENA S FENILKETONURIJOM

Kako bi se izbjegao rizik nastanka MPKU preporuka je ostvariti koncentraciju Phe nižu od 6 mg/dL tri mjeseca prije začeća i održavati koncentracije Phe između 2 i 6 mg/dL tijekom cijele trudnoće, a osobito u prvom i drugom tromjesečju trudnoće (27). Prema istraživanju Widamana iz 2009., svaki porast prosječnog majčinog Phe za 1 mg/dL iznad 6,6 mg/dL tijekom trudnoće dovodi do pada IQ djeteta za 4,7 jedinica (određeno u djece u dobi od 7 godina) (28). Razlog za postizanje dobre kontrole koncentracija Phe prije same

trudnoće je potreba za ponovnim navikavanjem na strogu dijetu, a nerijetko i potreba za dodatnom edukacijom buduće trudnice. Tijekom cijele trudnoće je nužno redovito kontrolirati koncentracije Phe u krvi, a osobito u periodima kada očekujemo da će biti potrebna prilagodba prehrane. Npr., između 15. i 20. tjedna gestacije enzim PAH u jetri ploda može razgraditi Phe, a uz to je i intenzivniji rast ploda te su potrebne veće količine Phe za ugradnju u fetalna tkiva zbog čega je u ovom razdoblju često potrebno prilagoditi prehranu majke i povišiti unos Phe.

Preniske vrijednosti Phe u krvi majke ($< 120 \mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL)) mogu biti povezane s intrauterinim zaostatom u rastu, stoga hipofenilalaninemiju treba izbjeći pa se pri koncentracijama Phe $< 120 \mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) postupno poveća unos Phe hranom (3,7).

Trudnice s PKU trebaju odlaziti na redovite ginekološke preglede, barem jednom u svakom tromjesečju, iako mnogi liječnici predlažu i češće. Prije trudnoće nužna je kontrola koncentracija Phe iz suhe kapi krvi jednom tjedno te dva puta tjedno tijekom trudnoće. Uz to, prije i tijekom trudnoće treba pratiti nutritivni status trudnice i prirast na tjelesnoj masi kroz redovite ambulantne kontrole koje također trebaju biti barem jednom u tromjesečju, a po potrebi i češće.

1.7. PREHRANA ŽENA S FENILKETONURIJOM TIJEKOM TRUDNOĆE I LAKTACIJE

Ciljevi prehrane trudnice s PKU tijekom trudnoće su postizanje i održavanje optimalne koncentracije Phe u krvi, osiguravanje optimalnog prirasta na masi tijekom trudnoće i primjerenog unosa makro i mikronutrijenata. Preporuke o kalorijskom unosu i unosu mikronutrijenata za trudnice s PKU jednake su kao i za zdrave trudnice, uz izuzetak unosa Phe i proteina (7).

1.7.1. PRIRAST NA TJELESNOJ MASI U TRUDNOĆI

Smanjen prirast na tjelesnoj masi u trudnica koje boluju od PKU je čest, a posebno u prvom tromjesečju trudnoće, te je povezan sa smanjenim kalorijskim unosom. Smanjeni unos energije i posljedični katabolizam svakako treba izbjeći jer će rezultirati razgradnjom vlastitih proteina i porastom Phe iz endogenih izvora, a posljedično i s povišenim rizikom od razvoja mikrocefalije, zastoja u rastu fetusa i drugih komplikacija MPKU (29). Ako trudnica gubi na masi, preporučena je konzumacija specijalnih niskoproteinskih namirnica

poput kruha i tjestenine, a mogu se dati i otopine polisaharida (3). Potrebno je također spriječiti povećani prirast na tjelesnoj masi koji je povezan s povećanim rizikom od peripartalnih komplikacija (gestacijski dijabetes, hipertenzija u trudnoći), kao i kasnijim razvojem pretilosti u djeteta (30). Preporuka je za trudnice koje boluju od PKU redovito pratiti prirast na tjelesnoj masi tijekom trudnoće, a za koji vrijede preporuke kao i za opću populaciju trudnica (Tablica 1) (7).

Tablica 1. Preporuke za prirast na tjelesnoj masi u trudnoći za opću populaciju. Preuzeto i modificirano prema van Wegberg i sur. (2017) (3).

ITM prije trudnoće* [kg/m²]	ukupan prirast na tjelesnoj masi tijekom trudnoće [kg]
pothranjenost (< 18,5)	12,5 – 18
normalna tjelesna masa (18,5 – 24,9)	11,5 – 16
prekomjerna tjelesna masa (25,0 – 29,9)	7 – 11,5
pretilost (≥ 30,0)	5 – 9

*ITM – indeks tjelesne mase

1.7.2. UNOS FENILALANINA I TIROZINA U TRUDNOĆI

Unos Phe u trudnoći opterećenoj PKU mora biti striktno nadziran. Ciljne je vrijednosti Phe potrebno postići prije začeća, a najkasnije do osmog tjedna gestacije (31). Unos Phe ovisi o težini PKU, a u prvom tromjesečju varira između 265 i 770 mg/dan (32). Teži oblici PKU zahtijevaju prosječan unos 250 – 300 mg/dan Phe (3). Akutne infekcije kao i jutarnje mučnine i povraćanja mogu dovesti do povišene razine Phe uslijed katabolizma. U tim situacijama se radi zadovoljavanja kalorijskog unosa može dodati otopina polisaharida (maltodekstrin). Vrlo rijetko su mučnina i povraćanje tako izraženi da zahtijevaju hospitalizaciju trudnice i parenteralnu prehranu, a samo u iznimnim slučajevima potrebno je postaviti perkutanu gastrostomu (33).

Ako su koncentracije Phe preniske, preporučuje se povećati njegov unos za 10 % ako je Phe iznad 60 μmol/L (1 mg/dL), odnosno za 25 % ako je ispod 60 μmol/L (1 mg/dL). Rastom fetusa u drugom i trećem tromjesečju raste njegova potreba za Phe, a time i tolerancija na Phe u majke pa se preporučuje povećati unos Phe, u nekim slučajevima i za dva do tri puta u odnosu na početne vrijednosti (7). Točne potrebe za Tyr u trudnoći su

nepoznate, a po nekim izvorima je preporučeno nadomjestiti ovu aminokiselinu jer se neke od kongenitalnih malformacija možda mogu povezati s manjkom Tyr (34). Unos Tyr trebao bi iznositi najmanje 6 g/dan što je uglavnom osigurano redovitim uzimanjem dostatne količine mješavine aminokiselina bez Phe i najčešće nije potrebno dodatno dodavati Tyr. Eksperimentalno je u štakora pokazan štetan učinak istodobno povišenih vrijednosti Phe i Tyr te je stoga, u nedostatku konkretnijih dokaza, potrebno izbjegavati i povišene koncentracije Tyr u krvi trudnice (35).

1.7.3. PROTEINSKI UNOS U TRUDNOĆI

S ciljem postizanja optimalnog prirasta na masi, preporuka je u trudnoći neopterećenoj PKU tijekom prvog tromjesečja povećati unos proteina za 1 g/dan, tijekom drugog tromjesečja unos bi trebalo povećati za 9 g/dan, odnosno 31 g/dan tijekom trećeg tromjesečja, dok konkretne smjernice za unos proteina u trudnica s PKU ne postoje (36). Smjernice za unos mješavine aminokiselina bez Phe se razlikuju, ali je dokazana važnost uzimanja ovih pripravaka u trudnoći zbog pozitivnog učinka na održavanje optimalnih koncentracija Phe (37). Također, smanjen unos mješavine aminokiselina bez Phe kao i ukupno smanjen unos proteina povezani su sa smanjenom rodnom masom djeteta te povećanim rizikom od razvoja prirođenih srčanih mana (38).

Preporučeni dnevni unos proteina (uglavnom putem mješavine aminokiselina bez Phe) u trudnica s PKU treba održavati na 70 g/dan ili više tijekom cijele trudnoće, uz brižljiv nadzor i individualizaciju dodatnog unosa proteina po tromjesečjima, a s obzirom na nedostatak konkretnijih istraživanja o utjecaju proteinskog unosa na ishod trudnoće. Preporuke za dnevni unos Phe, Tyr i proteina u trudnoći žena s PKU prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2. Preporuke za dnevni unos fenilalanina, tirozina i proteina tijekom trudnoće i laktacije u žena s PKU. Preuzeto i modificirano prema Bernstein i sur. (2015) (7).

period	Phe [mg/dan]	Tyr [mg/dan]	proteini [g/dan]
prvo tromjesečje	265 – 770	6 000 – 7 600	≥ 70
drugo tromjesečje	400 – 1 650	6 000 – 7 600	≥ 70
treće tromjesečje	700 – 2 275	6 000 – 7 600	≥ 70
dojenje	700 – 2 275	6 000 – 7 600	≥ 70

1.7.4. DOKOZAHEKSAENSKA KISELINA U TRUDNOĆI

Svim je trudnicama, neovisno o dijagnozi PKU, preporučen unos od dodatnih 200 mg/dan dokozaheksaenske kiseline (DHA), s obzirom na njezin manjak u tradicionalnoj svakodnevnoj prehrani, a imajući na umu važnost za normalan fetalni rast i razvoj. Većina mješavina aminokiselina bez Phe sadržava DHA i to u omjeru 120 – 150 g DHA na 20 g proteina pa DHA nije potrebno dodavati u obliku dodatka prehrani, ako trudnica unosi dovoljno mješavine aminokiselina bez Phe (3).

1.7.5. UNOS VITAMINA I MINERALA U TRUDNOĆI

Kako se vitamin B₁₂, cink i željezo nalaze predominantno u hrani bogatoj proteinima, potreban je oprez kako bi se izbjegao njihov nedostatak u trudnica s PKU. Ne postoji konkretna preporuka za nadomjestak navedenih mikronutrijenata već se preporučuje pažljivo praćenje koncentracija u krvi i nadomjestak po potrebi. Kao i u zdravih trudnica, treba osigurati nadomjestak folne kiseline u dozi od 400 µg/dan, a maksimalno 1 mg/dan, u prvom tromjesečju kako bi se spriječio razvoj anomalija neuralne cijevi. Izuzetak su žene koje su prethodno imale dijete s rascjepom neuralne cijevi, a koje trebaju dobivati 4000 µg/dan folne kiseline prije začeća i u prvom tromjesečju. U žena s PKU treba prije začeća provjeriti nutritivni status (kompletna krvna slika, koncentracija folne kiseline, vitamina B₁₂, željeza, albumina i aminokiselina u plazmi). Valja napomenuti da žene s PKU mogu imati i smanjenu koncentraciju selen. Veći rizik za manjak mikronutrijenata imaju žene koje mješavinu aminokiselina bez Phe ne uzimaju uopće ili je ne uzimaju u preporučenim količinama (3,39).

1.7.6. DOJENJE U ŽENA S FENILKETONURIJOM

Dojenje predstavlja izazovan period za majku, a posebno izazovno može biti za ženu s PKU. Povećana je potreba za energijom, ali je istovremeno otežana briga za vlastitu prehranu jer majka većinu svog vremena posvećuje djetetu i njegovim potrebama. Zbog toga nemali broj žena prestaje sa strogom dijetom nakon porođaja (40).

Majkama s PKU preporučeno je dojiti i ne postoje kontraindikacije, iako neki radovi navode kao kontraindikaciju majčinu terapiju s BH₄ (41). Visoke koncentracije Phe u majčinom mlijeku nisu opasne za dijete ako dijete nema PKU. Za dijete i majku s PKU nisu poznate preporuke za dojenje iako klinička praksa pokazuje kako je moguće dojiti uz pridržavanje smjernica o prehrani za djecu s PKU koje su rodile zdrave majke (3). Tijekom dojenja potreban je povećan energetska unos od oko 500 kcal/dan, odnosno 675 kcal/dan za žene koje tijekom trudnoće nisu postigle adekvatan prirast na masi. Povećan energetska unos potrebno je održavati tijekom prvih šest mjeseci dojenja uz napomenu kako je potrebno povećati i unos proteina za 15 g/dan u odnosu na prekonceptijski unos, što će za žene s PKU biti dominantno u obliku mješavine aminokiselina bez Phe (42).

1.7.7. POTEŠKOĆE U PRIDRŽAVANJU DIJETE

Problem loše adherencije prisutan je u liječenju PKU kao i u liječenju drugih kroničnih nezaraznih bolesti. Čak i kada su osobe dobro educirane o PKU i dijeti, nije nužno da će i adherencija tih bolesnika bolja (43). Adolescenti i odrasle osobe često PKU doživljavaju tek kao rizik za zdravlje, a ne kao bolest, stoga su i kontrole neredovite. Zbog toga izostaje konzultacija i edukacija od strane liječnika i nutricionista, a koje roditelji pacijenata s PKU navode kao najučinkovitiji oblik edukacije (44). Kako bi se poboljšala adherencija bolesnika predloženi su uređaji za mjerenje Phe u kućnim uvjetima. Međutim, takvi uređaji nisu šire dostupni u praksi (45). Dodatno, pokazano je kako se adherencija povećava ako bolesnici imaju psihosocijalnu podršku okoline i dostatnu opskrbu specijalnim niskoproteinskim namirnicama (32).

1.8. MEDIKAMENTNO LIJEČENJE FENILKETONURIJE U TRUDNOĆI

Unatoč manjku konkretnih dokaza po pitanju medikamentozne terapije za liječenje PKU u trudnoći, u slučajevima kada se ne može postići pridržavanje dijeta i osigurati optimalne koncentracije Phe u krvi trudnice, u trudnica koje su osjetljive na BH₄ može se uvesti sapropterin dihidroklorid, najčešće u dozi 20 mg/kg (7). Sapropterin dihidroklorid je učinkovit u snižavanju koncentracije Phe, a nisu primijećeni štetni učinci na razvoj ploda, osim u jednom opisanom slučaju trudnice s iznimno visokim koncentracijama Phe što je mogući razlog za neželjeni ishod (3,24,41).

1.9. POSTPARTALNO PRAĆENJE DJETETA

Novorođenčad rođena iz trudnoća opterećenih visokim koncentracijama Phe majke ili nekontroliranih trudnoća pod većim je rizikom za prirodene srčane mane i druge razvojne anomalije te se preporučuje temeljiti pregled novorođenčeta i ehokardiografija (46). Novorođenčad iz takvih trudnoća češće ima smanjene antropometrijske mjere pri porodu i usporen psihomotorički razvoj pa je potrebno pratiti neurorazvoj i osigurati habilitaciju djeteta. Novorođenčad s prirodnim anomalijama potrebno je premjestiti u specijalizirane centre radi liječenja (3).

2. CILJ RADA

Cilj ovog diplomskog rada je opisati osobitosti trudnoća žena s PKU i ishode kontroliranih trudnoća.

Specifični ciljevi su:

- 1) analizirati provođenje niskoproteinske dijeta, uključivo unos Phe i uzimanje mješavine aminokiselina bez Phe, specijalnih niskoproteinskih namirnica te dodataka prehrani,
- 2) analizirati vrijednosti Phe prije začeća, tijekom trudnoće po tromjesečjima i neposredno nakon trudnoće,
- 3) ispitati stavove i iskustva žena s PKU u vezi s planiranjem začeća i trudnoćom te poteškoće u provođenju dijeta, kao i strahove vezane uz rizik od MPKU,
- 4) opisati ishode trudnoća, antropometrijske mjere i zdravstveno stanje novorođenčadi.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. ISPITANICE

Studija je uključila 13 trudnica s PKU koje su od siječnja 2017. do prosinca 2022. bile praćene u Zavodu za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Ispitanice su u navedenom razdoblju imale ukupno 16 trudnoća (tri ispitanice su imale po dvije trudnoće).

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

3.2. METODE

3.2.1. PRIKUPLJANJE ANONIMIZIRANIH PODATAKA IZ MEDICINSKE DOKUMENTACIJE

Uvidom u retrospektivne podatke iz bolničkog (BIS) i laboratorijskog informacijskog sustava (LIS) prikupljeni su podaci o:

- obliku PKU,
- dobi pri začeću,
- obavljenom liječničkom pregledu sa svrhom planiranja trudnoće,
- provođenju dijete prije i tijekom trudnoće, uključujući podatke o unosu Phe po tromjesečjima i uzimanju pripravka aminokiselina bez Phe, kao i korištenju dodataka prehrani,
- vrijednostima Phe u krvi ispitanica prije, tijekom (po tromjesečjima) i nakon trudnoće te vrijednostima Tyr u trudnoći,
- medicinskim kontrolama tijekom trudnoće (uključujući fetalnu ehokardiografiju),
- ishodu trudnoće.

3.2.2. PRIKUPLJANJE PODATAKA IZ DOBROVOLJNE I ANONIMNE *ONLINE* ANKETE

Ispitanicama je elektroničkom poštom poslan poziv za sudjelovanje u dobrovoljnoj i anonimnoj *online* anketi. Anketu je ispunilo 12 ispitanica tijekom ožujka i travnja 2023.

Anketa je oblikovana u Google Forms-u (sadržaj ankete je prikazan u Prilogu 1), a uključila je pitanja o:

- vlastitom doživljaju trudnoće,
- poteškoćama i problemima tijekom trudnoće,
- strahovima vezanim uz trudnoću,
- antropometrijskim mjerama novorođenčeta pri porodu i psihomotoričkom razvoju djeteta,
- podršci koja im je pružena u provođenju dijete,
- prijedlozima za bolju podršku budućim trudnicama.

3.2.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Za analizu podataka korištene su metode deskriptivne statistike u programu Excel 2016 - Microsoft®.

4. REZULTATI

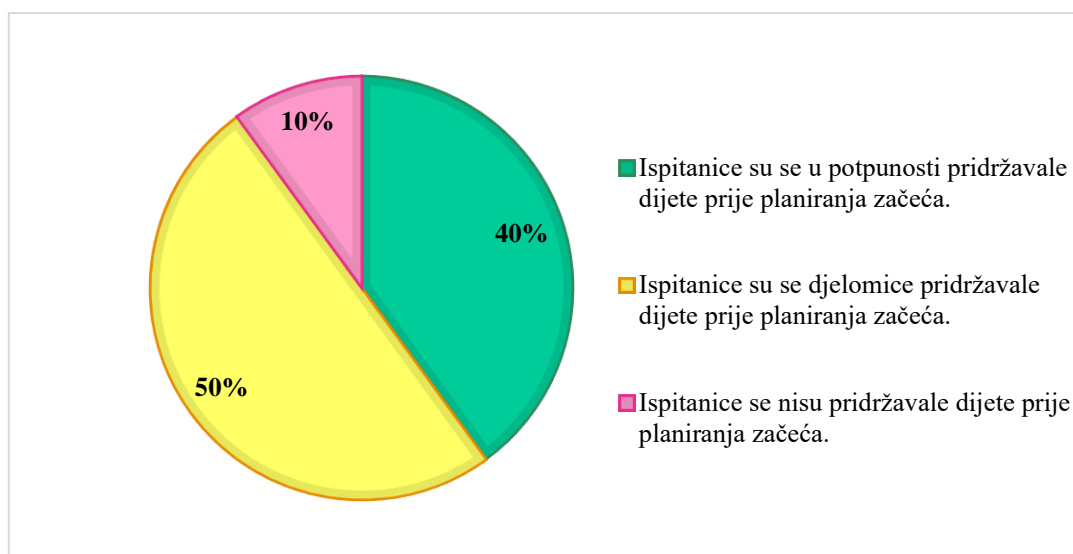
4.1. OSNOVNA OBILJEŽJA ISPITANICA

U studiju je bilo uključeno 13 trudnica, koje su imale ukupno 16 trudnoća. Prosječna dob pri začeću je bila 30 godina (raspon dobi od 22 do 38 godina). Osam ispitanica boluje od klasične PKU, a pet ima blagu PKU ili hiperfenilalaninemiju.

Dvije trudnoće, iako planirane, završile su ranim spontanom pobačajem, obje u žena s klasičnom PKU te za njih većina podataka nije dostupna. U vrijeme prikupljanja podataka jedna ispitanica je bila u drugom tromjesečju trudnoće. 13 trudnoća je završilo porođajem u terminu i za navedene je dostupna većina podataka.

4.2. PROVOĐENJE DIJETE PRIJE TRUDNOĆE

Prije planiranja četiriju trudnoća ispitanice su se u potpunosti pridržavale niskoproteinske dijetе, prije pet trudnoća su se dijetе pridržavale donekle, prije jedne trudnoće ispitanica se nije pridržavala dijetе, a za ostale nema pouzdanih podataka o provođenju dijetе (Slika 2). Za trudnice koje nisu planirale trudnoću nema podataka o pridržavanju dijetе.



Slika 2. Udio ispitanica koje su se prije planiranja začeća pridržavale dijetе.

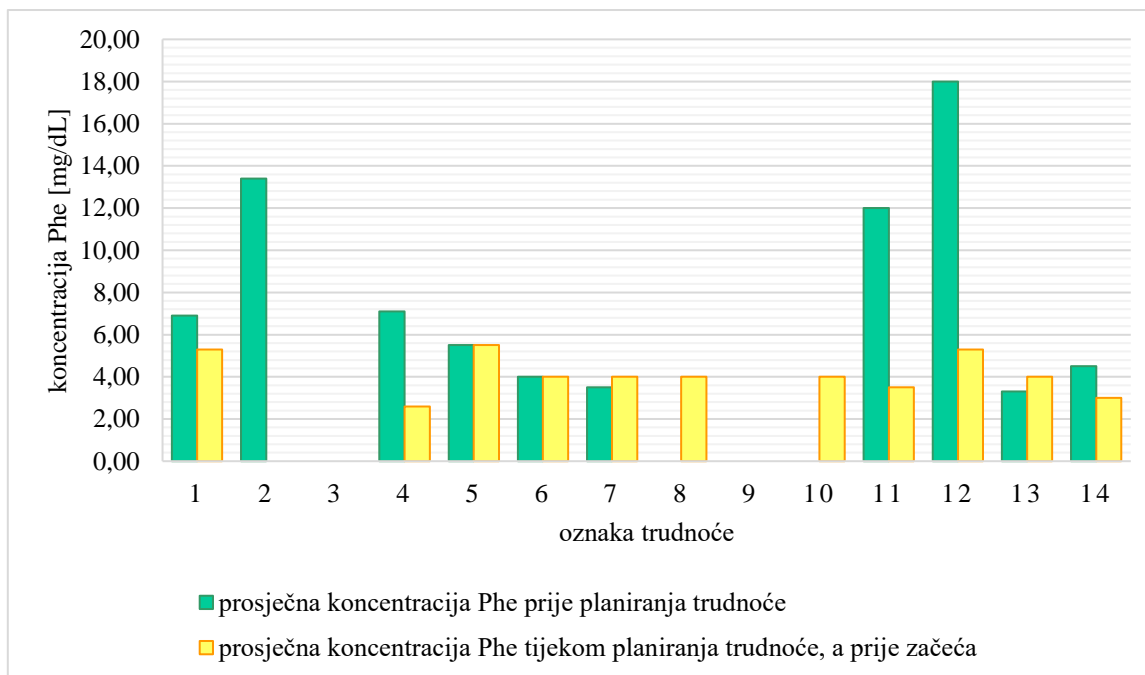
Niskoproteinska dijeta je uključivala uzimanje niskoproteinskih pripravaka i redoviti unos propisane količine mješavine aminokiselina bez Phe. U skupini ispitanica koje su planirale trudnoću, devet je i prije i tijekom planiranja trudnoće uzimalo mješavinu aminokiselina bez Phe, jedna ispitanica nije, a za ostale nemamo podataka. Od dvije ispitanice koje nisu planirale trudnoću jedna prije začeća nije uzimala mješavinu aminokiseline bez Phe, a za drugu nema podataka.

Među ispitanicama koje su planirale trudnoću specijalne niskoproteinske namirnice prije planiranja začeća su koristile četiri ispitanice, četiri nisu, a za preostale nemamo podataka. Tijekom planiranja začeća šest je ispitanica redovito koristilo specijalne niskoproteinske pripravke, jedna ispitanica ih nije koristila, dok za ostale nema podataka. Od ispitanica koje nisu planirale trudnoću jedna je prije začeća koristila specijalne niskoproteinske namirnice, dok za drugu ispitanicu nema podataka.

Prije začeća je pet ispitanica uzimalo folnu kiselinu, a jedna od njih i vitamin D₃. Prije šest trudnoća ispitanice nisu uzimale vitamine, a za ostale nemamo podataka.

4.3. PROSJEČNE VRIJEDNOSTI FENILALANINA U ISPITANICA PRIJE TRUDNOĆE

Prosječne vrijednosti Phe u ispitanica prije planiranja začeća te tijekom planiranja, a prije same trudnoće prikazane su na Slici 3. Za neke ispitanice koje su planirale trudnoću nedostaju podaci jer nisu kontrolirale Phe iako su se po vlastitom navodu pridržavale niskoproteinske prehrane. Za jednu od dvije ispitanice koje nisu planirale trudnoću su poznate koncentracije Phe prije začeća i bile su 13 i 14 mg/dL, dok za drugu ispitanicu nemamo podataka.



Slika 3. Prosječne koncentracije fenilalanina prije planiranja trudnoće i tijekom planiranja trudnoće. Ispitanice pod rednim brojevima 2 i 3 nisu planirale trudnoću. Ispitanica pod rednim brojem 9 je planirala trudnoću, ali nije redovito slala kartice. Dvije trudnoće (bez oznake) su završile ranim spontanom pobačajem i za njih podaci nisu prikazani. Brojevi oznaka trudnoća na prikazu odgovaraju brojevima oznaka trudnoća u Tablici 3.

4.4. PROVOĐENJE DIJETE TIJEKOM TRUDNOĆE

Tijekom trudnoće sve su se trudnice pridržavale niskoproteinske dijetе i sve su uzimale mješavinu aminokiselina bez Phe (napomena: za jednu trudnoću nema podataka o uzimanju mješavine aminokiselina bez Phe). Jedna od ispitanica koja je neplanirano zaniјela i na prvi pregled došla tek u 7. tjednu trudnoće je dobru kontrolu Phe postigla u 8. tjednu gestacije. Unos Phe se razlikovao ovisno o tipu PKU i u pojedine trudnice je prilagođen prema vrijednostima Phe iz suhe kapi krvi u dogovoru s liječnikom ili nutricionistom. Kako je i očekivano, sedam trudnica je imalo unos Phe na kraju trudnoće viši nego što je bio u prvom trimestru, za četiri nedostaju točni podaci, a u ostalih je unos bio sličan na početku i kraju trudnoće. Tablica 3 prikazuje prosječan dnevni unos Phe u mg po tromjesečjima trudnoće pojedine ispitanice. Zbog različite tolerancije Phe u trudnoći grupirane su trudnice s blagom PKU i trudnice s klasičnom PKU. Trudnica pod rednim brojem 14 je prilikom prikupljanja

podataka bila u drugom tromjesečju (stoga u stupcu za unos Phe u trećem tromjesečju stoji oznaka /).

Trudnice su u 11 trudnoća koristile specijalne niskoproteinske namirnice, dok za ostale nedostaju podaci. U devet trudnoća trudnice su uzimale multivitaminski i mineralni pripravak za trudnice (Prenatal[®] ili Elevit[®]). U 11 trudnoća trudnice su uzimale i pojedinačne pripravke vitamina i/ili minerala (tri trudnice su uzimale vitamin D₃, 10 je uzimalo folnu kiselinu, a po dvije trudnice su uzimale magnezij i željezo, dok je jedna uzimala kalcij). Dodatak L-tirozina kao dodatni izvor Tyr, izuzev u mješavini aminokiselina bez Phe, nije koristila niti jedna trudnica.

Tablica 3. Dnevni unos fenilalanina u mg u ispitanica tijekom trudnoće prikazan po tromjesečjima

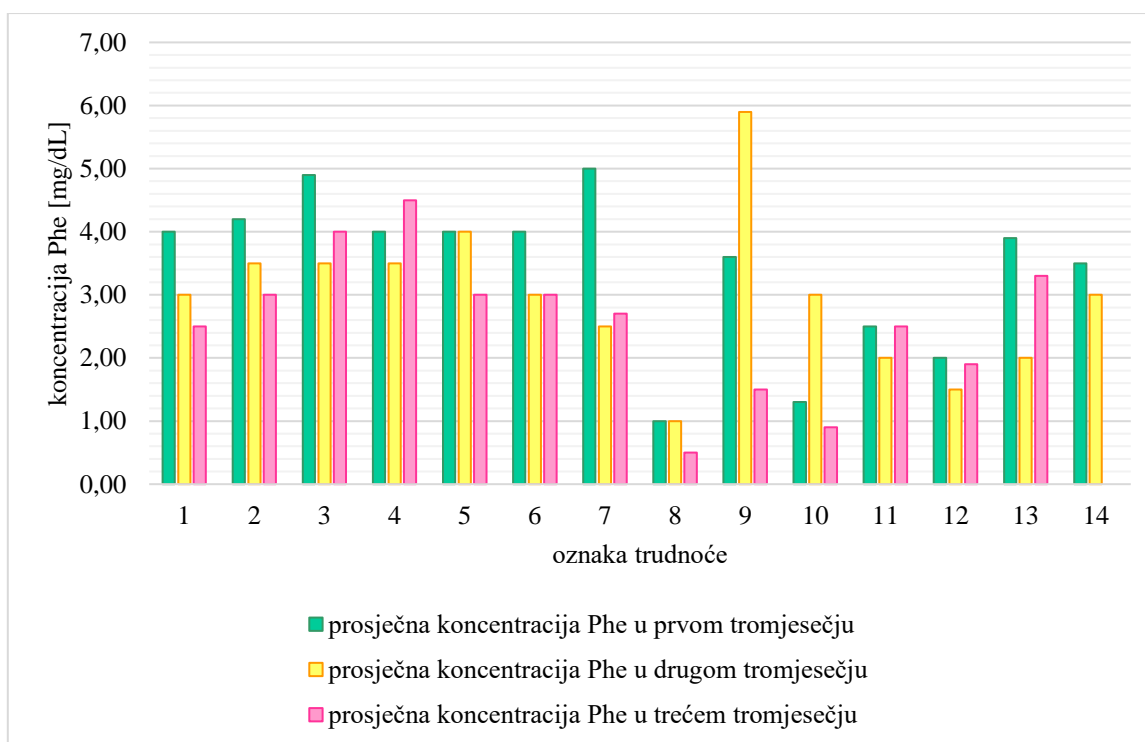
OZNAKA TRUDNOĆE	OBLIK FENILKETONURIJE	UNOS PHE U 1. TROMJESEČJU [mg/dan]	UNOS PHE U 2. TROMJESEČJU [mg/dan]	UNOS PHE U 3. TROMJESEČJU [mg/dan]
1	blaga PKU	225	220	250
2	blaga PKU	500	500	500
3	blaga PKU	*	*	*
4	blaga PKU	500	600	700
5	blaga PKU	450	650	750
6	blaga PKU	500	500	500
7	klasična PKU	250	150	200
8	klasična PKU	350	300	400
9	klasična PKU	*	*	*
10	klasična PKU	250	280	*
11	klasična PKU	250	300	600
12	klasična PKU	250	270	550
13	klasična PKU	200	250	250
14	klasična PKU	*	*	/

* nema podataka

/ aktualna trudnoća u drugom tromjesečju

4.5. PROSJEČNE VRIJEDNOSTI FENILALANINA I TIROZINA U ISPITANICA TIJEKOM TRUDNOĆE

Prema europskim smjernicama ciljane koncentracije Phe u trudnoći su između 2 i 6 mg/dL, a u Zavodu za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma su preporučene vrijednosti Phe u trudnoći od 2 do 5 mg/dL. Sve trudnice su tijekom trudnoće imale koncentracije Phe ispod 6 mg/dL. Po dvije trudnice su imale vrijednosti niže od preporučenih u prvom i drugom tromjesečju, a njih četiri u trećem tromjesečju. Prosječne vrijednosti Phe po tromjesečjima u ispitanica prikazane su na Slici 4. Za jednu trudnoću u trećem tromjesečju nema podataka jer je gospođa u vrijeme prikupljanja podataka za izradu ovog rada bila u drugom tromjesečju trudnoće.

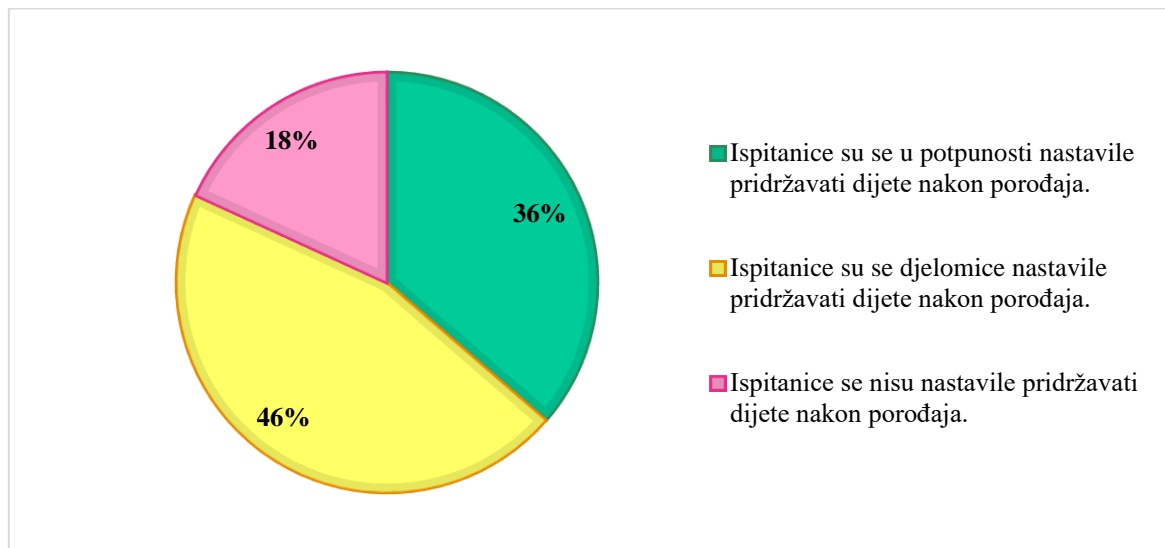


Slika 4. Prosječne koncentracije fenilalanina u trudnica po tromjesečjima. Brojevi oznaka trudnoća na prikazu odgovaraju brojevima oznaka trudnoća u Tablici 3.

S obzirom na to da trudnice s PKU mogu imati nedostatak Tyr koji također može biti rizičan za razvoj ploda, analizirane su i vrijednosti Tyr tijekom trudnoće. Za trudnice u tri trudnoće nema dostupnih podataka, a sve ostale su tijekom trudnoće imale vrijednosti Tyr unutar referentnog raspona (26 – 80 $\mu\text{mol/L}$).

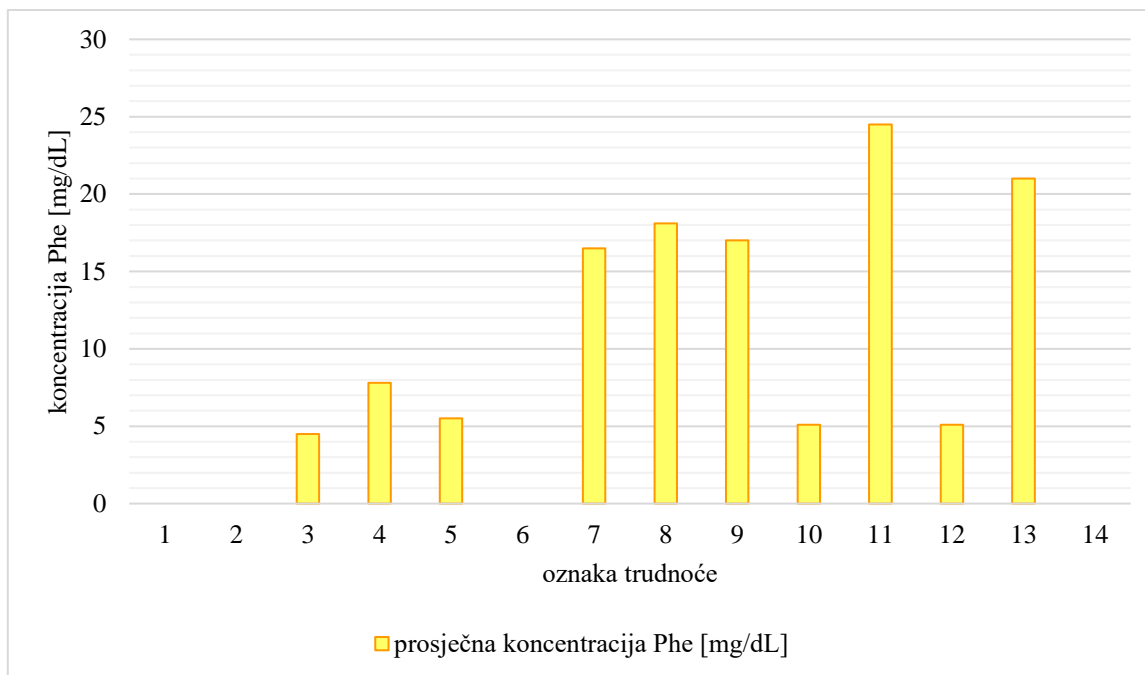
4.6. PROVOĐENJE DIJETE I PROSJEČNE VRIJEDNOSTI FENILALANINA U ISPITANICA NAKON TRUDNOĆE

Prema podacima iz ankete, četiri ispitanice su nastavile s preporučenom dijetom i nakon porođaja, njih pet se donekle pridržavalo dijete, dvije nisu bile na dijeti, a za jednu nema podataka (Slika 5).



Slika 5. Udio ispitanica koji se pridržavao dijete nakon porođaja.

Navedeni anamnestički podaci se slažu i s objektivnim pokazateljima koji su dobiveni analizom koncentracija Phe u ispitanica nakon trudnoće. Za tri ispitanice nemamo vrijednosti Phe nakon trudnoće, a jedna je gospođa bila aktualno trudna u vrijeme prikupljanja podataka. Polovina (njih pet) je imala vrijednosti Phe niže od 10 mg/dL, što je preporučeno za odrasle osobe izvan trudnoće, a druga polovina je imala vrijednosti iznad preporučenih (Slika 6).



Slika 6. Prosječne koncentracije fenilalanina u ispitanica nakon trudnoće. Ispitanica pod rednim brojem 14 je aktualno trudna. Brojevi oznaka trudnoća na prikazu odgovaraju brojevima oznaka trudnoća u Tablici 3.

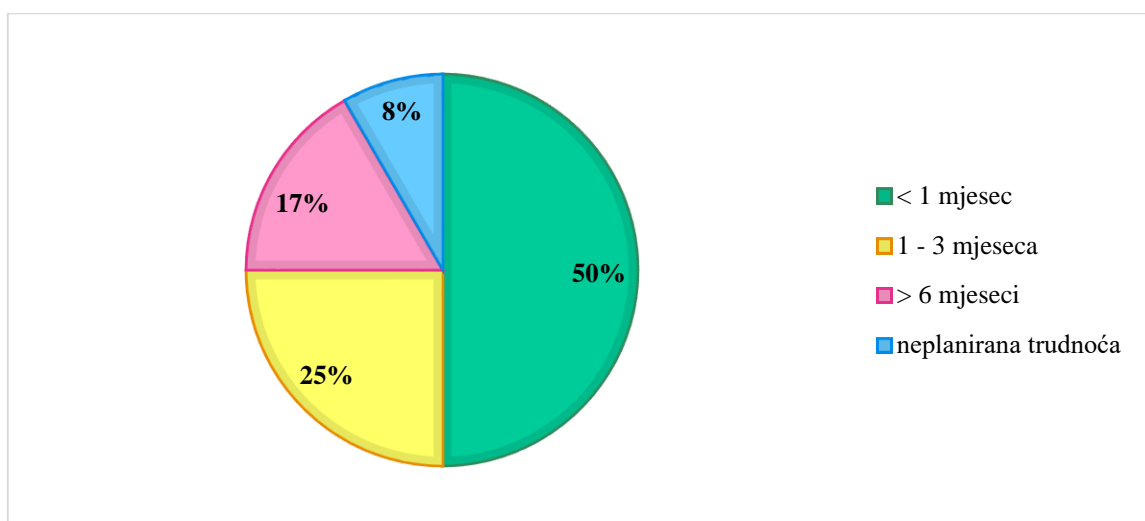
Šest ispitanica je navelo da se u vrijeme ispunjavanja ankete i dalje pridržava niskoproteinske dijeta, četiri su navele da se donekle pridržavaju, a dvije nisu na dijeti. Devet ispitanica se nastavilo redovito pratiti kod specijalista za metaboličke bolesti.

4.7. DOJENJE

Niti jedno novorođenče nije imalo PKU pa nije bilo prepreka za dojenje. Pet ispitanica je ostvarilo dojenje. Vremenski raspon do kojeg su dojile svoju djecu nakon porođaja je bio 2 do 18 mjeseci. Još dvije su pokušale dojiti, ali je period dojenja bio kraći od mjesec dana. Ostale nisu dojile ili su podaci nepoznati.

4.8. OSOBNI DOŽIVLJAJ PLANIRANJA ZAČEĆA I TRUDNOĆE ŽENA S FENILKETONURIJOM

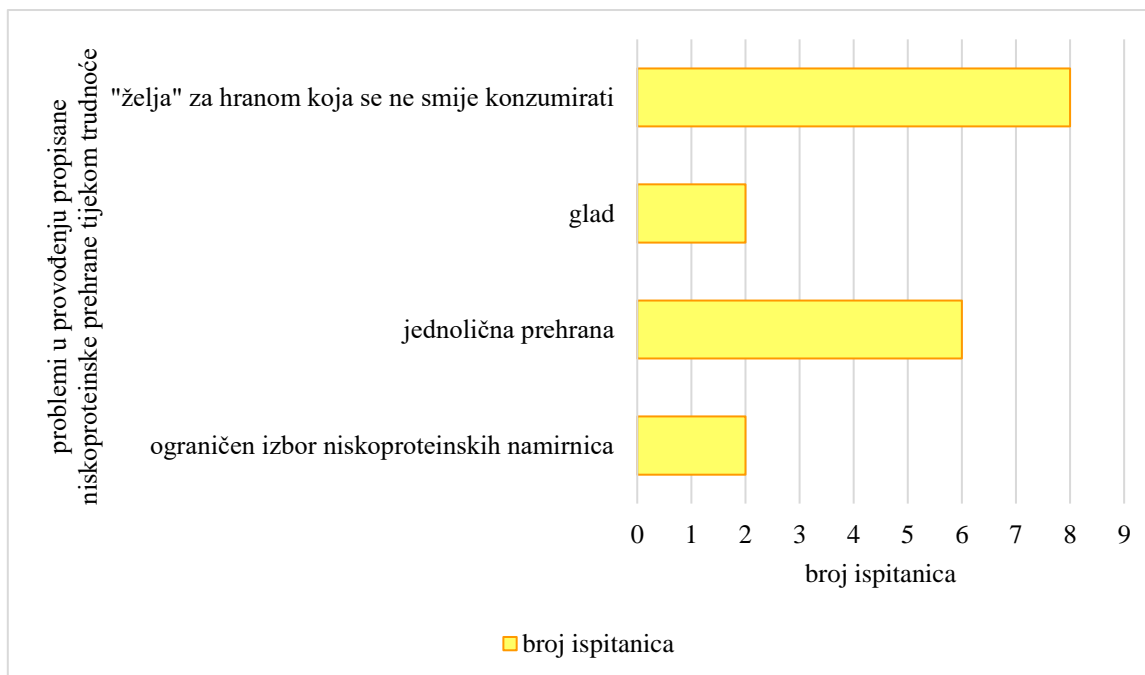
Podaci o osobnom doživljaju planiranja začeca i trudnoće prikupljeni su putem *online* ankete na koju je odgovorilo 12 ispitanica. Na pitanje koliko je vremena trebalo da postignu ciljne vrijednosti Phe prije planiranja trudnoće šest ispitanica navodi period kraći od mjesec dana, tri ispitanice period između 1 i 3 mjeseca, dvije su navele period duži od 6 mjeseci, a jedna ispitanica je odgovorila da nije planirala trudnoću (Slika 7).



Slika 7. Udio ispitanica ovisno o vremenu potrebnom za postizanje ciljnih vrijednosti Phe prije začeca.

Četiri ispitanice su prijavile poteškoće s ponovnim navikavanjem na strogu dijetu, uključivo navikavanje na mješavinu aminokiselina bez Phe i na računanje unosa Phe. Dvije su kao najveću poteškoću navele ponovno navikavanje na strogu niskoproteinsku dijetu, a po jedna računanje unosa Phe hranom i ponovno navikavanje na mješavinu aminokiselina bez Phe zbog njezinog lošeg okusa.

11 od 12 ispitanica koje su ispunile anketu su navele određene probleme u provođenju propisane prehrane. Ponuđene su četiri tvrdnje (1. ograničen izbor niskoproteinskih namirnica; 2. jednolična prehrana; 3. glad; 4. „želja“ za hranom koja se ne smije konzumirati zbog prevelike količine proteina), a ispitanice su mogle odabrati dvije od navedenih koje su im stvarale najveći problem. Dvije ispitanice su izdvojile ograničen izbor niskoproteinskih namirnica, dvije su izdvojile glad, šest je izdvojilo problem jednolične prehrane, a osam je kao problem izdvojilo „želju“ za hranom koju nisu smjele uzimati (Slika 8).



Slika 8. Broj ispitanica ovisno o problemima s kojima su se susretale tijekom trudnoće, a vezano uz provođenje propisane niskoproteinske prehrane.

Mučninu i/ili povraćanje su prijavile četiri ispitanice. Jedna je trudnica tijekom trudnoće osjećala mučninu koja je utjecala na provođenje dijete, a pomoglo joj je uzimanje limunade. Tri trudnice imale su i mučninu i povraćanje. Jedna od njih je zbog toga imala poteškoće u pridržavanju dijete, a pomoglo joj je redovito uzimanje obroka u pravilnim vremenskim razmacima. Preostale dvije trudnice su zbog povraćanja po preporuci liječnika uzimale otopinu maltodekstrina kako bi zadovoljile kalorijski unos.

Pet je ispitanica prijavilo pojačano opadanje kose tijekom planiranja i za vrijeme trudnoće. U dvije ispitanice je ono počelo dva mjeseca nakon početka provođenja dijete, u dvije je počelo četiri mjeseca nakon početka provođenja dijete, dok peta ispitanica nije navela vrijeme početka navedenog. Četiri ispitanice navode da je problem opadanja kose prestao s medijanom od 3 mjeseca nakon početka simptoma (raspon od 1,5 do 8 mjeseci). Od drugih problema jedna trudnica je navela pojačano krvarenje iz nosa koje se javilo u četvrtom mjesecu trudnoće, a ostale nisu izdvojile dodatnih simptoma ili znakova.

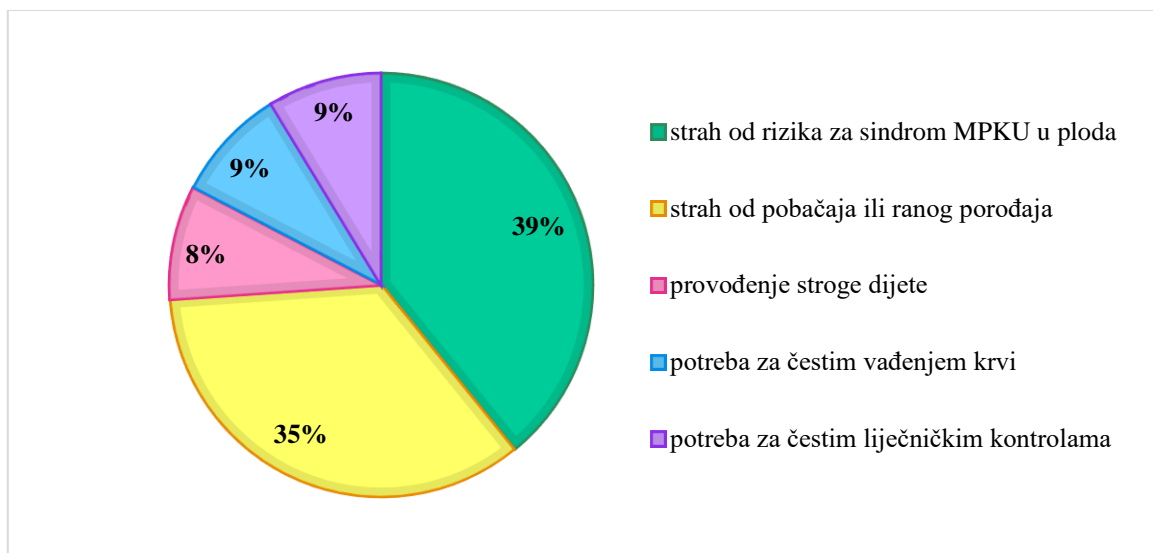
Izuzev jedne, sve su ispitanice koje su sudjelovale u ispunjavanju ankete odgovorile da je trenutna opskrba specijalnom niskoproteinskom hranom koju dobivaju na recept dovoljna.

Prema iskazu ispitanica prosječni prirast na tjelesnoj masi tijekom trudnoće je bio 16,3 kg (raspon 8 – 25 kg).

4.8.1. IZLOŽENOST STRESU TIJEKOM TRUDNOĆE S FENILKETONURIJOM

Šest od 12 ispitanica je mišljenja da su trudnice s PKU izložene većem stresu u trudnoći od trudnica bez PKU. Za njih četiri je taj stres značajno veći, a za dvije višestruko veći.

Kao najveći izvor stresa ispitanice su izdvojile strah od rizika za sindrom MPKU u ploda (9 ispitanica), strah od pobačaja ili ranog porođaja (8 ispitanica), provođenje stroge dijeta (2 ispitanice), potrebu za čestim vađenjem krvi (2 ispitanice) te potrebu za čestim liječničkim kontrolama (2 ispitanice). Ispitanice su mogle označiti više odgovora na ovo pitanje (Slika 9).



Slika 9. Razlozi koje su ispitanice navele kao najveći izvor stresa tijekom trudnoće.

Sve ispitanice su najveću podršku tijekom trudnoće dobile od članova svojih obitelji.

4.8.2. SAVJETI ZA BUDUĆE TRUDNICE S FENILKETONURIJOM

Na kraju ankete su ispitanice imale priliku napisati najvažnije poruke i praktične savjete za buduće trudnice s PKU, a navele su:

- da je važno paziti na unos Phe hranom,
- da se treba se pridržavati dijeta i „slušati liječnike“,
- da može pomoći korištenje kuharica žena s PKU koje su „prošle“ dijetu u trudnoći i imaju izračunate vrijednosti Phe za često korištene namirnice.

5. RASPRAVA

U ovom su diplomskom radu analizirani dijeta i vrijednosti Phe pri planiranju začeca i tijekom trudnoće te ishodi trudnoća žena s PKU koje su praćene u Zavodu za genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb tijekom šestogodišnjeg razdoblja. Dvije od ukupno 16 trudnoća su bile neplanirane, pri čemu su u jednoj zadovoljavajuće koncentracije Phe postignute u osmom tjednu gestacije (što je upravo na granici prihvatljivog) (3). Dvije trudnoće koje su završile ranim spontanom pobačajem su bile planirane, a željene koncentracije Phe su postignute prije trudnoće i održavane u granicama ciljnih vrijednosti pa rani pobačaj vjerojatno nije povezan s PKU. Jedna ispitanica je aktualno trudna i trudnoća je do trenutka prikupljanja podataka protekla uredno. Sve ostale trudnoće, uključujući dvije koje nisu bile planirane, ali je postignuta dobra kontrola vrijednosti Phe do prihvatljivog perioda od 8. tjedna gestacije, su prošle bez komplikacija i iz njih su rođena su zdrava djeca, urednih antropometrijskih mjera po porodu i bez prirođenih obilježja karakterističnih za sindrom MPKU. Prema iskazima ispitanica koji su dobiveni putem ankete, niti jedno dijete rođeno iz spomenutih trudnoća nema odstupanja u razvoju. Ipak, za nedvojben dokaz o urednom psihomotoričkom i kognitivnom razvoju njihovih potomaka bilo bi potrebno višegodišnje praćenje i psihološka procjena, što ovim radom nije obuhvaćeno. Ipak, prikazani rezultati potvrđuju važnost planiranja začeca i pridržavanja stroge niskoproteinske dijeta u trudnoći, a s ciljem održavanja željenih vrijednosti Phe tijekom cijele trudnoće, što su prethodno pokazale studije na puno većem uzorku trudnica s PKU (31,47,48). Upravo zato je ključno informirati djevojke i žene s PKU, kao i članove njihovih obitelji, o rizicima loše kontrolirane PKU u trudnoći. U Zavodu za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma se na redovitoj godišnjoj kontroli s djevojkama i njihovim roditeljima raspravi o rizicima neplanirane i loše kontrolirane trudnoće, a svake dvije godine se svim ženama generativne dobi uputi poštom na kućnu adresu pisana informacija o opasnostima povišenih koncentracija Phe u trudnoći na zdravlje nerođenog djeteta.

Rezultati nekih studija ukazuju na prednost u započinjanju stroge dijeta već u vrijeme planiranja trudnoće. Prema radu koji su objavili Lee i suradnici, rodna masa i opseg glavice djece rođene iz planiranih trudnoća su bili veći nego u djece rođene iz trudnoća gdje je dijeta započeta tek nakon začeca (48). U našoj skupini je 14 trudnoća bilo planirano (od čega su dvije trudnoće završile ranim spontanom pobačajem), no pregled i kontrolne laboratorijske nalaze u svrhu procjene nutritivnog statusa prije začeca je učinilo 12 ispitanica (86 %). Od

ispitanica za koje imamo podatke, folnu kiselinu prije začeća koristilo je pet, dok drugih pet (prije ukupno šest trudnoća) nije. Navedeno ukazuje da ima prostora za bolje planiranje trudnoće u dogovoru s liječnicima i nutricionistima. Kao razlog za postizanje ciljnih vrijednosti Phe prije začeća se navodi to što u nekih žena može proći i nekoliko tjedana dok se ne snizi Phe u krvi, a što u ranoj trudnoći obuhvaća osjetljivo razdoblje organogeneze (3). Također, potrebno je neko vrijeme dok se žene ponovno priviknu na strogu dijetu i računanje unosa Phe, a neke u odrasloj dobi prestanu uzimati mješavinu aminokiselina bez Phe pa se trebaju ponovno naviknuti na taj okus. Tome u prilog govore i osobni doživljaji četiriju naših ispitanica koje su pri planiranju začeća i tijekom trudnoće navele poteškoće s privikavanjem na strogu dijetu i mješavinu aminokiselina bez Phe (potonje zbog neugodnog okusa), a jedna od njih i poteškoće s računanjem unosa Phe hranom. Od ispitanica koje prije planiranja trudnoće nisu koristile specijalne niskoproteinske namirnice i/ili mješavinu aminokiselina bez Phe, sve su ih počele konzumirati nakon savjetovanja s liječnikom i nutricionistom. Sve ispitanice koje su planirale trudnoću i redovito slale kartice za kontrolu Phe su postigle vrijednosti Phe unutar granica željenih prije trudnoće (Slika 3).

Sve su se ispitanice tijekom trudnoće pridržavale propisane dijete i uzimale mješavinu aminokiselina bez Phe te su koristile specijalne niskoproteinske pripravke. Trudnice su redovito slale kartice za određivanje Phe iz suhe kapi krvi (dva puta tjedno) te su vrijednosti Phe u svih trudnica bile manje od 6 mg/dL, kako je preporučeno u smjernicama (27). Dnevni unos Phe je varirao ovisno o obliku PKU i korigiran je prema nalazima Phe u dogovoru s liječnikom. Viši unos Phe su očekivano, zbog veće tolerancije, imale trudnice s blagom PKU (prosječno 435 mg/dan u prvom, 494 mg/dan u drugom te 540 mg/dan u trećem tromjesečju). Trudnice s klasičnim oblikom bolesti su imale niži unos (prosječno 258 mg/dan u prvom i u drugom te 400 mg/dan u trećem tromjesečju). Dnevni unosi Phe po tromjesečjima trudnoće u naših ispitanica odgovaraju preporukama za unos Phe u trudnica s PKU u prvom i drugom tromjesečju, dok je u trećem tromjesečju prosječan dnevni unos Phe u naših trudnica bio niži od preporučenih (7). To objašnjava i rezultate po kojima su prosječne vrijednosti Phe niže od 2 mg/dL u prva dva tromjesečja imale po dvije trudnice, a u zadnjem tromjesečju njih četiri (Slika 4). Niži unos Phe i proteina u trudnoći povezuje se s manjim prirastom na tjelesnoj težini trudnice i intrauterinim zastojem u rastu ploda. Usprkos nižem prosječnom unosu Phe od onog koji je naveden u literaturi, ispitanice su imale prosječan prirast na tjelesnoj težini u trudnoći malo iznad preporučenih vrijednosti (16,3 kg, dok je preporučeni prosječni prirast na tjelesnoj masi u trudnoći 11 – 16 kg) (49),

a niti jedan plod nije imao intrauterini zastoj u rastu te su antropometrijske mjere novorođenčadi po porodu bile u okviru prosječnih.

Niti jedna trudnica nije dobivala zasebno L-tirozin u terapiji jer su koncentracije Tyr bile u željenim rasponima. U 10 od 11 trudnoća za koje postoje podaci (91 %) trudnice su uzimale nadomjestak folne kiseline u preporučenim količinama između 400 µg/dan i 1 mg/dan tijekom prvog tromjesečja, što je preporuka i za opću populaciju trudnica, a u tri od 10 trudnoća za koje imamo zabilježene podatke su uzimale i vitamin D₃. Kalcij, željezo i magnezij su propisivani prema potrebi u pojedinačnih trudnica, kako je i u smjernicama navedeno (3).

Mučninu i/ili povraćanje su prijavile četiri ispitanice (33 % onih koje su ispunile anketu) što je niže od učestalosti ovih tegoba u općoj populaciji trudnica (70 %) (50). Mučnina i povraćanje su osobito opasni u trudnoći s PKU jer uslijed slabog unosa hrane mogu dovesti do katabolizma i porasta koncentracija Phe u krvi trudnice, no to se nije dogodilo u naših ispitanica te nije bilo potrebe za nekim ozbiljnijim zdravstvenim mjerama.

Zanimljiva je pojava pojačanog opadanja kose koju je prijavilo 5 ispitanica (42 % onih koje su ispunile anketu). U svih su se simptomi pojavili ili tijekom planiranja začeca ili rano u trudnoći, prosječno oko tri mjeseca nakon početka provođenja stroge dijeta. Navedeno nije bilo povezano s niskim koncentracijama Phe niti drugih esencijalnih aminokiselina, nije dokazan nedostatak mikronutrijenata niti disfunkcija štitnjače. U svih je pojačano opadanje kose bilo prolazno, s medijanom prestanka 2 mjeseca nakon početka simptoma. Nismo našli literaturnih podataka o navedenom problemu, ali iz osobne komunikacije s drugim stručnjacima smo saznali da taj problem prijavljuju i druge trudnice s PKU. Stoga je korisno upitati aktualne ili buduće trudnice s PKU o navedenom problemu kako bi se dodatno laboratorijski provjerio nutritivni i hormonski status te informiralo pacijentice da se radi o prolaznom stanju koje nije razlog za zabrinutost. Bilo bi korisno prikupiti multicentrične podatke kako bi se razjasnio ovaj problem, koji je u našoj skupini ispitanica bio relativno čest, ali na sreću prolazan.

U poslijeporođajnom razdoblju se samo dio ispitanica nastavio pridržavati preporuka o provođenju niskoproteinske prehrane što se odrazilo i na vrijednosti Phe. Od 10 ispitanica za koje imamo podatke njih pet je imalo vrijednosti Phe ispod gornje granice prihvatljivih vrijednosti za odrasle (10 mg/dL), a pet ih je imalo više koncentracije Phe, pri čemu su dvije imale izrazito visok Phe (> 20 mg/dL). Ovi rezultati ukazuju da je upravo motivacija

trudnica s PKU da rode zdravo potomstvo najvažnija za pridržavanje dijete tijekom trudnoće, a rizik od razvoja vlastitih kroničnih komplikacija uslijed loše kontrole bolesti vjerojatno ne doživljavaju realnim ili dovoljno motivirajućim za nastavak provođenja stroge dijete i nakon trudnoće.

Što se tiče osobnog doživljaja trudnoće, neke ispitanice su prijavile poteškoće s ponovnim navikavanjem na propisanu dijetu i terapiju. Od ispitanica koje su odgovorile da su imale problema s provođenjem niskoproteinske prehrane tijekom trudnoće kao glavne probleme su izdvojile „želju“ za hranom koju nisu smjele uzimati (73 % ispitanica) i jednoličnu prehranu (55 % ispitanica). Šest od 12 ispitanica smatra da su trudnice s PKU izložene većoj razini stresa u odnosu na zdrave trudnice, a njih devet je prijavilo strah od razvoja MPKU tijekom trudnoće. Sve ispitanice koje su ispunile anketu su navele da im je u trudnoći najveća podrška u provođenju niskoproteinske dijete bila obitelj i to prvenstveno partneri. Prema literaturnim podacima za dobru kontrolu PKU u trudnoći je najvažnija dostupnost i podrška medicinskih stručnjaka (liječnika i nutricionista) (6). Stoga je uz dobru i dostupnu medicinsku skrb za žene s PKU koje planiraju trudnoću važno već tijekom planiranja začeca uključiti i njihove partnere ili druge članove obitelji.

Ograničenje ove retrospektivne studije je relativno mali broj ispitanica, pa nije mogla biti provedena statistička analiza podataka s određivanjem statističke značajnosti. Također, interpretacija rezultata o osobnom doživljaju trudnoće je ovisila o dobrovoljnom ispunjavanju anonimne ankete (tzv. *volunteer bias*) što je također moguće utjecalo na rezultate. Ipak, treba uzeti u obzir da je PKU rijetka bolest te da su rezultati slični onima prethodno objavljenima u literaturi što upućuje na to da je uzorak reprezentativan.

6. ZAKLJUČAK

Trudnoća žena s PKU je rizična zbog mogućnosti nastanka sindroma MPKU u ploda uslijed slabo kontrolirane bolesti i visokih koncentracija Phe u krvi majke. Nasuprot tomu, i prerestriktivna prehrana i nedostatan unos makro i mikronutrijenata mogu dovesti do intrauterinog zastoja u rastu i drugih rizika za plod, kao i rizika po zdravlje trudnice. Sve komplikacije se mogu izbjeći ako se osiguraju željene vrijednosti Phe i optimalni nutritivni status tijekom cijele trudnoće.

Rezultati naše retrospektivne studije pokazuju da su neke ispitanice imale određene poteškoće s navikavanjem na propisanu dijetu te izazove zbog jednolične prehrane ili želje za hranom koju nisu smjele konzumirati, no uz veliku motiviranost da rode zdravo dijete sve su trudnice održavale vrijednosti Phe ispod 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) čime je rizik za MPKU sveden na minimum. Djeca rođena iz tih trudnoća su bila zdrava po porodu, a prema dostupnim informacijama dobivenima od njihovih majki sva se uredno razvijaju.

7. ZAHVALE

Hvala mojoj mentorici, prim. dr. sc. Danijeli Petković Ramadža na uloženom vremenu, vrijednim savjetima i korisnim preporukama.

Hvala docentu Andriji Štajduharu na pomoći oko prikaza rezultata istraživanja.

Hvala svim mojim prijateljima na bezbroj popijenih kava i druženja koja su olakšavala studentske brige i uljepšavala studentske dane.

Hvala Ivanu što me je neumorno slušao kada mi je bilo teško.

Hvala majci i ocu što su me uvijek usmjeravali i bili mi podrška da ne odustanem.

Hvala braći na spremnosti da humorom uvijek poprave loš dan.

8. LITERATURA

1. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *The Lancet*. 2010;376(9750):1417–27.
2. MacDonald A, Gökmen Ozel H, Daly A. Changing dietary practices in phenylketonuria. *Turk J Pediatr*. 2009;51(5):409-15.
3. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):162.
4. Antshel KM, Waisbren SE. Timing is everything: Executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology*. 2003;17(3):458–68.
5. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16(2):188–200.
6. Waisbren SE, Hamilton BD, St James PJ, Shiloh S, Levy HL. Psychosocial factors in maternal phenylketonuria: women's adherence to medical recommendations. *Am J Public Health*. 1995;85(12):1636–41.
7. Bernstein LE, Rohr F, Helm JR, et al. Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic University [internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [pristupljeno 7.4.2023.]. Dostupno na: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-14621-8>
8. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. Str. 1145
9. Murray RK. Harper's Illustrated Biochemistry. 28th ed. New York, London: McGraw-Hill Medical ; McGraw-Hill; 2009.
10. Rocha JC, MacDonald A. Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatr Health Med Ther*. 2016;7:155–63.
11. Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria. *Trends Genet*. 1999;15(7):267–72.

12. Kaufman S. The Phenylalanine Hydroxylating System. [internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2006 [pristupljeno 12.4.2023.]. Str. 77–264. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470123133.ch2>
13. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat.* 2016;37(6):508–15.
14. 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.
15. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiencies. *Mol Genet Metab.* 2011;104:S2–9.
16. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, Barić I, ur. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 127–192.
17. Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour IS, Elhawary EN, Gaboon N, Dandini M, et al. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Hum Genomics.* 2022;16(1):22.
18. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: Revisiting the evidence. *Mol Genet Metab.* 2010;101(2–3):99–109.
19. Petković Ramadža D, Sarnavka V, Škaričić A, Fumić K, Barić I. Newborn screening in Croatia and around the world. *Paediatr Croat.* 2013;57(4):350–7.
20. MacLeod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. *Ann Nestlé Engl Ed.* 2010;68(2):58–69.
21. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):171.
22. Lichter-Konecki U, Vockley J. Phenylketonuria: Current Treatments and Future Developments. *Drugs.* 2019;79(5):495–500.
23. Blau N, Burlina AB, Burton BK, Cannet C. Phenylketonuria and BH₄ Deficiencies. 4. izd. Bremen: UNI-MED Verlag; 2021.

24. Grange DK, Hillman RE, Burton BK, Yano S, Vockley J, Fong CT, et al. Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: An interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Mol Genet Metab.* 2014;112(1):9–16.
25. Ney DM, Stroup BM, Clayton MK, Murali SG, Rice GM, Rohr F, et al. Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(2):334–45.
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.* 2020;130(4):239–46.
27. Management of Women With Phenylalanine Hydroxylase Deficiency (Phenylketonuria): ACOG Committee Opinion, Number 802. *Obstet Gynecol.* 2020;135(4):e167–70.
28. Widaman KF. Phenylketonuria in Children and Mothers: Genes, Environments, Behavior. *Curr Dir Psychol Sci.* 2009;18(1):48–52.
29. Clark BJ, Cockburn F. Management of Inborn Errors of Metabolism during Pregnancy. *Acta Paediatr.* 1991;80(s373):43–52.
30. Josey MJ, McCullough LE, Hoyo C, Williams-DeVane C. Overall gestational weight gain mediates the relationship between maternal and child obesity. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1062.
31. Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ. Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(3):700–5.
32. Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, Mofidi S, Ogata B, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med.* 2014;16(2):121–31.
33. Schworer JAS, Obernolte L, Van Calcar S, Heighway S, Bankowski H, Williams P, et al. Use of Gastrostomy Tube to Prevent Maternal PKU Syndrome. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [pristupljeno 5. 6. 2023.]. Str. 15–20. Dostupno na: http://link.springer.com/10.1007/8904_2011_95

34. Bessman SP. Genetic failure of fetal amino acid “justification”: A common basis for many forms of metabolic, nutritional, and “nonspecific” mental retardation. *J Pediatr.* 1972;81(4):834–42.
35. Lewis SA, Lyon ICT, Elliott RB. Outcome of pregnancy in the rat with mild hyperphenylalaninaemia and hypertyrosinaemia: Implications for the management of “human maternal PKU.” *J Inherit Metab Dis.* 1985;8(3):113–7.
36. Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2007;(935):1–265.
37. Duran GP, Rohr FJ, Slonim A, Güttler F, Levy HL. Necessity of Complete Intake of Phenylalanine-free Amino Acid Mixture for Metabolic Control of Phenylketonuria. *J Am Diet Assoc.* 1999;99(12):1559–63.
38. Yano S, Moseley K, Bottiglieri T, Arning E, Azen C. Maternal Phenylketonuria International Collaborative Study revisited: evaluation of maternal nutritional risk factors besides phenylalanine for fetal congenital heart defects. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(1):39–42.
39. Lombeck I, Jochum F, Terwolbeck K. Selenium status in infants and children with phenylketonuria and in maternal phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996;155(S1):S140–4.
40. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Barriers to dietary control among pregnant women with phenylketonuria--United States, 1998-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(6):117–20.
41. Kuvan®. inventorSummary of Product Characteristics [internet]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kuvan-epar-product-information_en.pdf
42. FAO/WHO/UNU. Human energy requirements. Report of a joint FAO/WHO/ UNU expert consultation [internet]. Dostupno na: <https://www.fao.org/3/y5686e/y5686e.pdf>
43. MacDonald A, Davies P, Daly A, Hopkins V, Hall SK, Asplin D, et al. Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine control in phenylketonuria? *J Hum Nutr Diet.* 2008;21(4):351–8.
44. Bernstein LE, Helm JR, Rocha JC, Almeida MF, Feillet F, Link RM, et al. Nutrition education tools used in phenylketonuria: clinician, parent and patient perspectives from three international surveys. *J Hum Nutr Diet.* 2014;27:4–11.

45. Vegni E, Fiori L, Riva E, Giovannini M, Moja EA. How individuals with phenylketonuria experience their illness: an age-related qualitative study. *Child Care Health Dev.* 2010;36(4):539–48.
46. Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):198–201.
47. Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Matalon R, Rouse B, et al. The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 2):1523–9.
48. Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Arch Dis Child.* 2005;90(2):143–6.
49. Centers for Disease Control and Prevention. Pregnancy Weight Gain [internet]. Atlanta: Centers for disease Control and Prevention; 2022 [pristupljeno 5. 4 2023.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pregnancy-weight-gain.htm>
50. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(2):e171-183.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 9. studenog 1998. u Zagrebu. Osnovnu školu Ivana Benkovića završila sam u Dugom Selu, a XV. gimnaziju u Zagrebu, obje s odličnim uspjehom. Osnovnu glazbenu školu Zlatka Grgoševića završila sam 2012. godine, smjer klavir. Upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2017. godine. U akademskoj godini 2017./2018. dobitnica sam Dekanove nagrade za najbolju studenticu prve godine studija medicine. Aktivno sam sudjelovala na nekoliko kongresa s prikazima kliničkih slučajeva i sažecima manjih istraživačkih radova. Bila sam demonstratorica na kolegijima Fizika i biofizika te Histologija i embriologija. Na drugoj i trećoj godini studija pisala sam članke za studentski časopis „Medicinar“. Od akademske godine 2020./2021. volonterka sam Studentske linije za rijetke bolesti koja djeluje pri Hrvatskom savezu za rijetke bolesti, a u akademskoj godini 2022./2023. preuzela sam vodstvo Linije te sam glavna organizatorica 13 projekata koje je Linija provela u navedenoj akademskoj godini s naglaskom na Četvrti studentski skup o rijetkim bolestima. Aktivno se bavim latinoameričkim plesovima. Aktivno govorim turski i engleski jezik. Sudjelovala sam na Erasmus+ razmjeni mladih u Portugalu 2022. godine.

10. PRILOG 1 – ANKETA

1. Jeste li planirali trudnoću?

- a. Planirala sam trudnoću.
- b. Nisam planirala trudnoću.

2. Ako je trudnoća bila planirana, koliko Vam je dugo trebalo da postignete ciljane vrijednosti fenilalanina (2 – 5 mg/dL) prije planiranja začeca?

- a. 1 mjesec
- b. Između 1 i 3 mjeseca
- c. Između 3 i 6 mjeseci
- d. Više od 6 mjeseci
- e. Nisam planirala trudnoću

3. Jeste li imali poteškoće u pridržavanju dijetskih mjera za vrijeme planiranja i tijekom trudnoće?

Ako da, označite glavni razlog.

- a. Teško mi se bilo ponovno naviknuti na strogu dijetu i niskoproteinske namirnice.
- b. Teško mi je bilo naučiti računati fenilalanin u hrani.
- c. Teško mi se bilo ponovno naviknuti na uzimanje mješavine aminokiselina bez fenilalanina.
- d. Nisam imala značajnijih poteškoća pri ponovnom privikavanju na strogu dijetu.

4. Što Vam je predstavljalo najveći problem u provođenju preporučene prehrane tijekom trudnoće?

Označite 2 najveća problema.

- a. Ograničen izbor niskoproteinskih namirnica
- b. Jednolična prehrana
- c. To što sam bila gladna
- d. „Želja“ za hranom koju nisam smjela uzimati (zbog prevelike količine proteina)
- e. Nisam imala problema u provođenju preporučene prehrane tijekom trudnoće

5. Jeste li za vrijeme trudnoće imali mučninu i/ili povraćanje?

- a. Imala sam samo mučninu.
- b. Imala sam mučninu i povraćanje.
- c. Nisam imala ni mučninu ni povraćanje.

6. Ako ste imali mučninu i/ili povraćanje, je li to utjecalo na provođenje dijetskih preporuka?

- a. Utjecalo je na provođenje dijetskih preporuka.

- b. Nije utjecalo na provođenje dijetskih preporuka.
- c. Nisam imala mučninu i povraćanje.

7. Ako ste imali mučninu i/ili povraćanje koja je utjecala na provođenje dijetskih preporuka, molimo opišite na koji način Vam je bilo otežano provođenje dijetskih preporuka.

Ako niste imali mučninu i/ili povraćanje ili ako mučnina i/ili povraćanje nisu utjecali na provođenje dijetskih preporuka, napišite „/“.

8. Ako ste imali mučninu i/ili povraćanje, što Vam je pomoglo za smanjenje tegoba?

Ako niste imali mučninu i/ili povraćanje, napišite „/“.

9. Jeste li koristili polisaharidnu otopinu (maltodekstrin) tijekom mučnine i/ili povraćanja?

- a. Koristila sam polisaharidnu otopinu.
- b. Nisam koristila polisaharidnu otopinu.
- c. Nisam imala mučninu i povraćanje.

10. Jeste li za vrijeme trudnoće primijetili pojačano opadanje kose?

- a. Primijetila sam pojačano opadanje kose.
- b. Nisam primijetila pojačano opadanje kose.

11. Ako ste primijetili pojačano opadanje kose, koliko vremena je nakon početka provođenja stroge dijeta prošlo otkad ste primijetili pojačano opadanje kose?

Ako niste primijetili pojačano opadanje kose, napišite „/“.

12. Ako ste primijetili pojačano opadanje kose, koliko je dugo trajalo to stanje pojačanog opadanja kose?

Ako niste primijetili pojačano opadanje kose, napišite „/“.

13. Jeste li za vrijeme planiranja trudnoće ili tijekom trudnoće primijetili neke druge neobične tjelesne simptome?

- a. Primijetila sam neke druge neobične tjelesne simptome.
- b. Nisam primijetila neke druge neobične tjelesne simptome.

14. Ako ste primijetili neke druge neobične tjelesne simptome, koje ste druge simptome primijetili i kada?

Ako niste primijetili neke druge neobične tjelesne simptome, napišite „/“.

15. Koliko ste kilograma dobili tijekom trudnoće na tjelesnoj masi (razlika u kilaži prije trudnoće i neposredno pred porod)? _____ kg

16. Kako je završila trudnoća?

- a. Porođajem na termin
- b. Porođajem prije termina (prije 37. tjedna gestacije)
- c. Spontanim pobačajem u drugom tromjesečju
- d. Ranim spontanom pobačajem u prvom tromjesečju

17. Kako je prošao porođaj i je li bilo nekih komplikacija? Ako jest, molimo opišite.

18. Molimo unesite porođajnu masu djeteta u gramima. _____ g

19. Molimo unesite porođajnu duljinu djeteta u centimetrima. _____ cm

20. Molimo unesite opseg glavice djeteta u centimetrima. _____ cm

21. Je li bilo još nekakvih osobitosti pri pregledu djeteta po porodu ili nekih komplikacija? Ako jest, molimo opišite. _____

22. Koliko je dijete sada staro? _____

23. Kako se dijete razvija?

- a. Normalno za svoju dob.
- b. Dijete ima poteškoće u razvoju.

24. Ako dijete ima neke poteškoće (npr. kašnjenje u razvoju, kašnjenje govora, ...), molimo opišite ih.

Ako dijete nema poteškoća u razvoju, napišite „/“.

25. Jeste li dojili dijete nakon porođaja?

- a. Dojila sam dijete nakon porođaja.
- b. Nisam dojila dijete nakon porođaja.

26. Ako ste dojili, opišite koliko dugo ste dojili.

Ako niste dojili, napišite „/“.

27. Jeste li se nastavili držati preporučene prehrane i nakon porođaja?

- a. U potpunosti sam se nastavila držati preporučene prehrane nakon porođaja.
- b. Djelomice sam se nastavila držati preporučene prehrane nakon porođaja.
- c. Nisam se nastavila držati preporučene prehrane nakon porođaja.

28. Držite li se sada preporučene prehrane?

- a. U potpunosti se držim preporučene prehrane.
- b. Djelomice se držim preporučene prehrane.
- c. Ne držim se preporučene prehrane.

29. Pratite li se i dalje redovito kod liječnika/liječnice specijalista/specijalistice za metaboličke bolesti?

- a. Redovito se pratim kod liječnika/liječnice specijalista/specijalistice za metaboličke bolesti.
- b. Ne pratim se redovito kod liječnika/liječnice specijalista/specijalistice za metaboličke bolesti.

30. Bi li Vam u pridržavanju dijete tijekom trudnoće pomogla bolja dostupnost ili veća količina određene niskoproteinske hrane? Ako bi, molimo opišite.

31. Što Vam je predstavljalo najveći stres tijekom trudnoće?

- a. Provođenje dijete
- b. Potreba za čestim vađenjem krvi
- c. Potreba za čestim liječničkim kontrolama
- d. Strah od pobačaja ili ranog porođaja
- e. Strah od rizika za maternalnu fenilketonuriju u čeda
- f. Sve navedeno

32. Mislite li da su trudnice s PKU izložene većem stresu u trudnoći od trudnica bez PKU?

- a. Mislim da su trudnice s PKU izložene većem stresu u trudnoći od trudnica bez PKU.
- b. Ne mislim da su trudnice s PKU izložene većem stresu u trudnoći od trudnica bez PKU.

33. Ako mislite da su trudnice s PKU izložene većem stresu u trudnoći u odnosu na trudnice bez PKU, što biste rekli, koliko je taj stres veći?

- a. Malo veći
- b. Značajno veći
- c. Višestruko veći

34. Jeste li tijekom trudnoće imali potporu obitelji/partnera/prijatelja/drugih žena s PKU? Tko Vam je bio najveća potpora i podrška? _____

35. Imate li kakav prijedlog što bi Vam moglo pomoći u sljedećim trudnoćama ili bi bilo od koristi drugim trudnicama oboljelim od fenilketonurije? _____