

Fenüülketonuuria Eesti ravijuhend

Mari-Liis Uudelepp¹, Kairit Joost^{1,2}, Riina Žordania¹, Katrin Õunap^{1,3}

¹ TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskus;
² TÜ biokeemia instituut;
³ TÜ lastekliinik

Korrespondeeriv autor
 Katrin Õunap,
 katrin.ounap@kliinikum.ee
 +372 731 9490

Juhendi on läbi arutanud ja heaks kiitnud Eesti Inimese geneetika Ühing, Eesti Lastearstide Selts ja Eesti Haigekassa.

Võtmesõnad:
 fenüülketonuuria, ravijuhend, vastsündinute skriining, sapropteriin

1. SISSEJUHATUS

Fenüülketonuuria (FKU) on Eestis sagedasim pärilik aminohapete ainevahetuse häire, mis ravimata juhtudel põhjustab mõõduka kuni raske vaimse arengu mahajäämuse. Tänapäeval diagnoositakse FKU peamiselt tänu söeluurimisele juba vastsündinueas. See võimaldab alustada varakult ravi ja parandab oluliselt haiguse prognoosi. Selleks et tagada FKUga laste ja täiskasvanute normaalne füüsiline ja vaimne areng ning tervis, vajavad nad kogu elu regulaarselt ravi ning multidistsiplinaarset jälgimis- ja toetusprogrammi.

Käesolevas ravijuhendis on käsitletud FKUga patsientide ravi ja jälgimise peamisi aspekte ning see juhend on mõeldud abimaterjaliks spetsialistidele, kes oma töös puutuvad kokku FKUga isikutega nii lapsekui ka täiskasvanueas või soovivad ennast kurssi viia sellest ainevahetushaigusest tulenevate probleemidega. Juhendi koostamisel on lähtutud peamiselt Suurbritannia (2004. a), USA (2000. a) ja Saksamaa (1999. a) FKU ravijuhenditest, mis on tõenduspõhised ja toetuvad pikaajalistele kogemustele. Lisaks on võetud arvesse ka teiste riikide

kogemust ja tänapäevaseid uuringutulemusi erialakirjandusest.

2. PATOGENEES

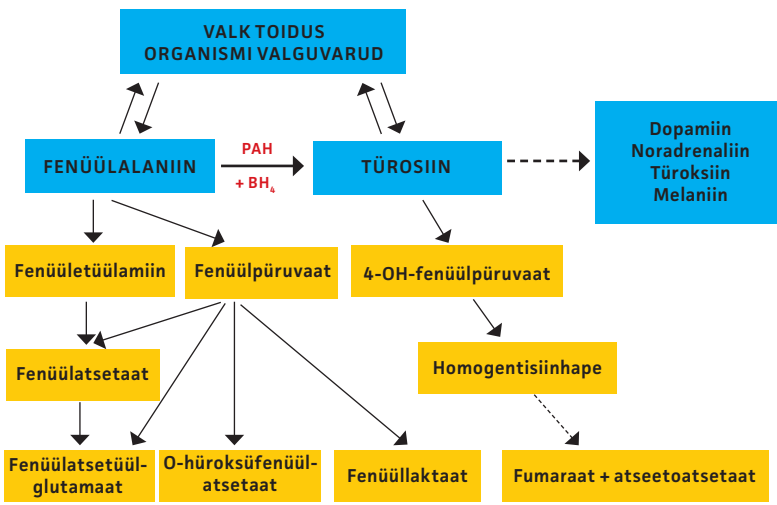
FKU korral on häirunud aminohappe fenüülalaniini (Phe) metabolism organismis. Phe on asendamatu aminohape, mida organism omastab ainult toidust ning mida kasutatakse paljude erinevate kehavalkude sünteesiks. Terves organismis hüdroksüleeritakse Phe maksakoes peamiselt ensüüm fenüülalaniini hüdroksülaasi (PAH) ja selle koensüümi tetrahüdrobiopteriini (BH₄) toimel türosiiniks (Tyr) ning ülejääk lagundatakse täielikult süsinikühenditeks ja veeks (vt joonis 1).

FKU puhul on tegemist defektiga ensüüm PAHi kodeerivas geenis. Selle tagajärjel kuhjub Phe organismis, põhjustades ravimata juhtudel närvsüsteemi kahjustuse. Phe-st vabanemiseks käivituvad alternatiivsed ainevahetusmehhanismid, mille käigus tekivad toksilised metaboliidid, mis lõpuks sekreteeritakse uriini ja higiga. Hüdroksüleerimisprotsessi häirumise tõttu väheneb ka Tyr-i tootmine, mis on oluliseks eelproduktiks katehoolamiinide, türosiini ja melaniini sünteesis.

FKU on autosoom-retsessiivse pärilikusega haigus, see tähendab et haiguse avaldumiseks peab mutatsioon esinema mõlemas PAHi geeni alleelis. Isikud, kellel esineb muutus vaid ühes geeni alleelis, on haiguse kandjad ja neil haigus kliiniliselt ei avaldu. Tõenäosus FKUga lapse sünniks perekonda, kus mõlemad vanemad on ühe geenimutatsiooni kandjad, on 25%.

3. EPIDEMIOLOGIA

FKU on Euroopas ja USAs üks kõige sagedasemaid pärilikke ainevahetushaigusi, mille esinemissagedus on keskmiselt 1 juht 10 000–15 000 elussünni kohta. Eestis on diagnoositud 1–6 uut FKU haigusjuhtu aastas ning haiguse esinemissagedus aastatel 1993–2010 on olnud keskmiselt 1 juht 7500 elussünni kohta, mis on sarnane Venemaa ja teiste Ida-Euroopa riikidega.



Joonis 1. Fenüülalaniini (Phe) ja türosiini (Tyr) metabolism. Phe hüdroksüleeritakse maksakoes peamiselt ensüüm fenüülalaniini hüdroksülaasi (PAH) ja selle koensüümi tetrahüdrobiopteriini (BH₄) toimel türosiiniks (Tyr).

4. HAIGUSE KULG JA PROGNOOS

Ravimata juhtudel kujunevad lapse esimeste elukuude jooksul FKU kliinilised sümptomid: mõõdukas kuni raske vaimse ja motoorse arengu mahajäämus, mikrotsefaalia, aju periventrikulaarse koe valgeaine hüpo- ja demüelinisatsioon, krambisündroom, naha ekseemilaadsed lööbed ja uriini iseloomulik lõhn ning naha ja juuste pigmenteerumise häire. Lapse- ja nooruki-eas lisanduvad sageli psüühikahäired, käitumis- ja unehäired.

FKU kulgu parandab oluliselt haiguse varane diagnoosimine ja ravi, mida tänapäeval arenenud riikides võimaldab kõigi vastsündinute sõeluurimine FKU suhtes. Eestis alustati seda 1993. aastal ja viimaste aastate jooksul on püsivalt uuritud üle 99,5%. Tänu sellele ei ole skriininguga hõlmatute hulgas teadaolevalt hilisdiagnoose esinenud ja väljendunud FKU haiguspildiga patsiente leidub aina vähem. Samas on Eestis praegu ligi 30% jälgimisel olevatest patsientidest hilisdiagnoosiga ehk pärast 1.–2. elukuud ravi alustanud patsiendid ning enne 1993. aastat sündinud patsientide hulgas esineb kindlasti veel diagnoosimata haigusjuhte.

Järjepidevat dieetravi pidavatel haigetel on varase diagnoosimise ja ravi alustamise korral enamasti saavutatav normaalne intellektitase ja elukvaliteet. Vaatamata sellele esineb siiski ka ravitud patsientidel kognitiivseid ja psühhiaatrilisi probleeme sagedamini kui tavarahvastikus. Samuti on rangete piirangutega ja osaliselt kunstlikke toidusegusid tarvivad lapsed ja täiskasvanud ohustatud eelkõige loomsetest toiduainetest saadavate looduslike valkude, mikroelementide, vitamiinide ja rasvhapete defitsiidist. Seetõttu esineb neil tavapopulatsioonist sagedamini kasvu- ja kaaluprobleeme, aneemiat ja osteoporoosi. Erilist tähelepanu vajavad FKUga naised raseduse ajal, sest hüperfenüülalanineemia on teratogeense toimega.

5. DIAGNOOSIMINE

5.1. Vastsündinute skriining FKU suhtes

Tänapäeval diagnoositakse FKU peamiselt tänu sõeluurimisele juba vastsündinueas. FKU skriiningu käigus määratakse Phe tase kuivatatud vereplekkidest, mis on kogutud kõigilt Eestis sündinud vastsündinutel sünnitusmajades, III etapi lastehaiglates või

intensiivravi osakondades spetsiaalsele filterpaberile. Kui esmaste analüüside alusel on tekkinud FKU-kahtlus (Phe tase on > 3 mg/dl), suunatakse patsient ravi alustamiseks kiiresti täpsustavateks uuringuteks geneetiku vastuvõtule Tallinnas või Tartus. Skriiningu eesmärgiks on leida haiged lapsed üles võimalikult varases eas, nii et FKU diagnoos oleks kinnitatud enne vastsündinu 21. elupäeva.

5.2. FKU diagnoosi kinnitamine

FKU kahtluse korral tehakse järgmised uuringud:

- Phe korduv määramine** – FKU diagnoosi kinnitamiseks peab esinema Phe tõus üle normi piiri (> 3 mg/dl) vähemalt kahes järjestikus vereproovis.
- DNA diagnostika** FKUd põhjustavate geenimutatsioonide suhtes PAH geenis.
- Biopteriini (BH₄) koormustest** eesmärgiga selekteerida sapropteriin- (6R-BH₄) ravi suhtes tundlikud FKU-patsiendid ja eristada primaarselt BH₄ defitsiidist põhjustatud haigused. Koormustesti ja selle tulemuste interpreteerimise põhimõtted on välja toodud joonisel 2.

5.3. Diferentsiaaldiagnostika

Ligi 95–98%-l juhtudest on hüperfenüülalanineemia põhjuseks FKU. Vähem kui 5%-l juhtudest võib Phe sisalduse suurenemise põhjuseks olla ka mutatsioon PAH kofaktori BH₄, biosünteesi või regeneratsiooni kodeerivas geenis. BH₄ defitsiidist põhjustatud haigused, millega kaasneb hüperfenüülalanineemia, on GTP tsüklohüdrolaasi (GCH1), 6-püruvoül-tetrahydropteriini süntetaasi (PTS), *qinoid*-dihydropteriidiini reduktaasi (QDPR) ja periin-4 α -karbinolamiini dehüdrataasi (PCBD1) puudulikkus. BH₄ puudulikkuse alavormide korral, millega kaasneb sarnaselt FKUga hüperfenüülalanineemia, on vastus BH₄ koormustestile alati positiivne ja Phe vähenemine koormustestil märkimisväärselt suurem (> 85%). Kui FKU on Phe sisalduse suurenemise põhjusena välistatud, on lisaks näidustatud pteriinide ja biogeensete amiinide analüüs liikvorist.

6. KLASSIFIKATSIOON

FKU kulg võib varieeruda kergest kuni raske haigusvormini. FKU raskusaste määratakse klassikaliselt Phe kontsentratsiooni alusel haiguse diagnoosimisel:

- klassikaline FKU (Phe \geq 20 mg/dl);

- b) atüüpiline/kerge FKU (Phe 6–20 mg/dl);
- c) kerge hüperfenüüalaneeemia (Phe 3–6 mg/dl);
- d) BH₄-tundlik FKU (Phe taseme langus koormustestil ≥ 30%), mida eristatakse lisaks BH₄ koormuskatsu tulemustest lähtudes.

7. DIEETRAVI

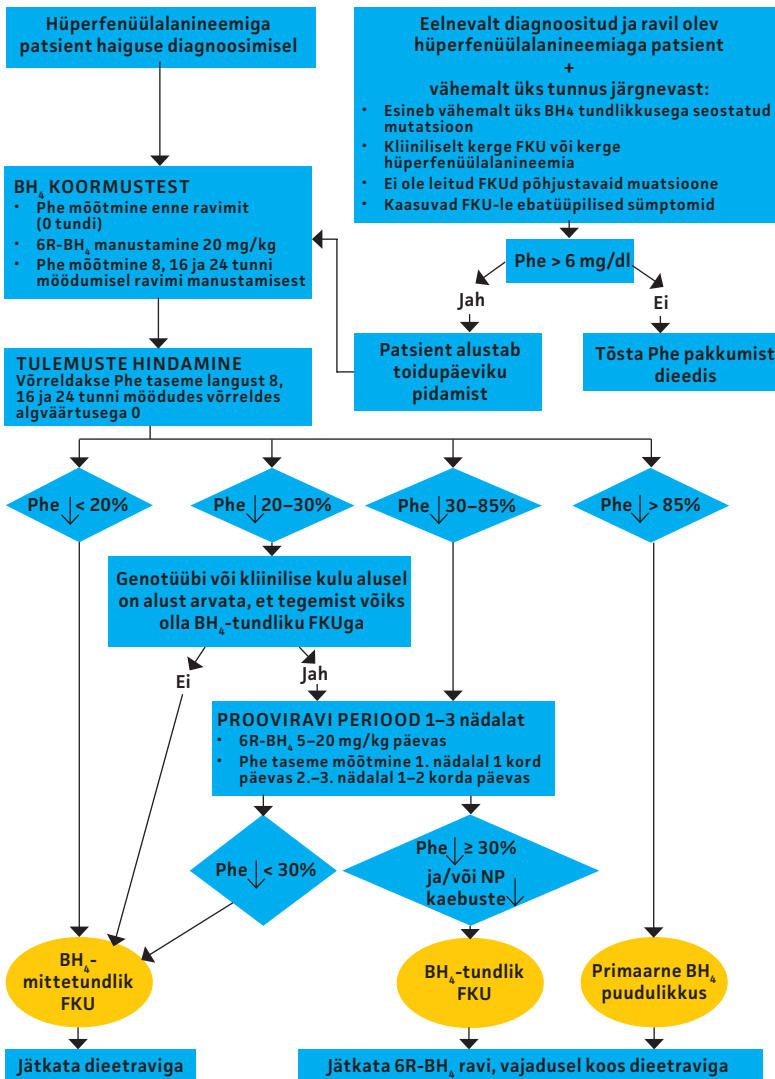
7.1. Klassikaline Phe sisaldust piirav dieetravi

FKU ravi põhieesmärgiks on kõrge Phe ja madalast Tyr tasemest tingitud püsivate närvisüsteemikahjustuste ärahoidmine. Dieeti tuleks alustada kindlasti, kui Phe tase püsib > 6 mg/dl. Juhul kui Phe tase jääb vahemikku 4–6 mg/dl, langetab otsuse ravi alustamise kohta raviarst, lähtudes patsiendi vanusest ja kliinilistest sümptomitest. Haiguse kliiniline prognoos on parim, kui ravi alustada enne 21. elupäeva, maksimaalselt enne 8. elunädalat. Ravi peaks kestma terve elu, kuid vähemalt 12. eluaastani. Juhul kui FKU-patsient (nii õigeaegse kui ka hilisdiagnoosiga) on ravi katkestanud, on tal alati võimalus seda taas alustada hoolimata vanusest. Mida normilähedasem ja stabiilsem on raviga elu jooksul püsinud Phe tase veres, seda parem on haiguse prognoos.

Dieetravi rakendamise põhimõtted:

- a) Loomuliku valgu ja koos sellega Phe sisalduse piiramine igapäevases toidus (vt tabel 1). Organismile on normaalseks kasvamiseks ja funktsioneerimiseks siiski iga päev vajalik ka teatud Phe-hulk ja seda päevast kogust nimetatakse FKU korral **Phe-taluvuseks**. Vajaliku päevase Phe-taluvuse arvutamisel lähtutakse patsiendi vanusest ja kehakaalust (vt tabel 2). Phe individuaalne taluvus võib arvutuslikult erineda, mistõttu lubatud koguseid korrigeeritakse, lähtudes Phe-st pakutavas toidus ja selle mõjust Phe tasemele veres. Phe koguhulka on ööpäevases menüüs kergem arvestada, kui pidada toidupäevikut.

- b) Valguasendus Phe-vabade aminohapete seguga, et range loomuliku valgu piiramine ei tekitaks terviseprobleeme. Selleks on spetsiaalselt välja töötatud ravisegud, millega kaetakse vähemalt 70–85% ööpäevasest vanusele ja kehakaalule vastavast valguvajadusest (vt tabel 2). Ravisegud on lisaks rikastatud süsivesikute, vitamiinide ja mikroelementidega. Imikuid toidetakse lisaks rinnapiimale või tavalisele piimasegule Phe-vaba täisvärtusliku piimaseguga, mis sisaldab ka lipiide. Asendussegu ööpäevased kogused on soovitatav jaotada võimalikult võrdseteks doosi-



NP – neuropsühholoogilised kaebused.

Joonis 2. Biopteriini (BH₄) koormustesti tegemise algoritm.

Tabel 1. Olulisemad keelatud ja lubatud toiduained FKU dieedis

Piiramatult lubatud toiduained	Toiduained, mille tarbimist peab piirama	Keelatud toiduained
<ul style="list-style-type: none"> • Juur- ja puuviljad (v.a herned, oad) • Suhkrutooted (suhkur, mesi, klaaskommid) • Rasvad (õli, margariin, või) • Spetsiaalsed Phe-vabad aminohapete ravisegud 	<ul style="list-style-type: none"> • Kartul • Seened • Riis, mais või saago • Spetsiaalsed vähese Phe-sisaldusega toiduained 	<ul style="list-style-type: none"> • Liha ja lihatooted, kala • Muna • Piim ja piimatooted • Jahu- ja teraviljatooted • Sokolaad • Päiklid, seemned • Kaunviljad, soja • Aspartaami sisaldavad mahlad, limonaadid, maiustused

Tabel 2. Vanusele ja kehakaalule vastav ööpäevane valgu- ja Phe-vajadus ning Phe taluvuse piirnormid

Vanus	0–2 kuud	3–4 kuud	4–6 kuud	7–12 kuud	1–2 a	3 a	4–5 a	6 a	7–9 a	10–12 a	13–15 a	> 16 a
Kaloraaž (kcal/kg päevas)	115		105		90–102			55–70				
Valk (g/kg päevas)	2,1–2,3		2,0–2,1		1,7	1,6		1,4	1,1	1,0	0,9	
Phe vajadus (mg/kg päevas)	45	40	35	30	20		15					
Phe taluvus (mg ööpäevas)	130–400			200–400			350–800		450–1000			

deks päeva jooksul (tavaliselt 2–3 korda päevas, imikutel sagedamini). Praegu kompenseerib haigekassa Phe-vabad valgusegud FKU-patsientidele 100% ulatuses (diagnoosikoodid E 70.0 ja E 70.1).

- c) **Vähendatud Phe-sisaldusega toodete lisamine igapäevasesse toidumenüüsse** adekvaatse kaloraaži tagamiseks ja toitumise mitmekesistamiseks (nt spetsiaalsed vähese valgusisaldusega makaronid, jahu, hommikuhelbed, küpsetised, pudrud, maiustused, piimapulber, munapulber).
- d) **Piisav kaloraaži tagamine**, eriti kaasuvate terviseprobleemide korral (näiteks ägedad haigused ja operatsioonid), et vältida kataboolsete protsesside ülekaalu organismis, mis põhjustab omakorda Phe tõusu.

7.2. Suure molekulmassiga neutraalsete aminohapete (LNAA, *large neutral amino acids*) segu kasutamine dieetravis

LNAAid sisaldavates ravimites on võrreldes traditsioonilise Phe-vaba ravise guga suuremas kontsentratsioonis aminohappeid, mis konkureerivad Phe-ga, läbides seeditrakti limaskestast ja/või hematoentsefaalset barjääri. LNAAid sisaldavad aminohapete segud on mõeldud kasutamiseks FKU-patsientidel, kellel on raskusi traditsioonilise dieetravi järgimisega, et vähendada hüperfenüülalnineemia kahjulikku toimet ajukoole, ja/või patsientidel, kes vajavad neuromediaatorite sünteesi parandamist ajukoos, et leevendada neuropsühhiaatrilisi kaebusi. Eelkõige on need alternatiiviks FKU-patsientidel, kelle diagnoos on hilinenud, kellel esineb mõõdukas või raske vaimse arengu mahajäämus ning kellel traditsioonilise Phe-vaese dieetravi

rakendamine on raskendatud. LNAA-segude kasutamisel arvutatakse päevane valguvajadus analoogselt tabelis 2 toodud normidega. Eestis ei olnud 01.11.2011. a seisuga peamiselt LNAAsid sisaldavaid ravimeid veel registreeritud.

7.3. Sapropteriiin- (6R-BH₄) ravi

Ligikaudu 10–15%-l FKU-ga patsientidest, kellel on põhiensüüm PAH aktiivsus piisaval määral säilinud, on võimalik suures doosis BH₄ manustamisega suurendada Phe oksüdatiivset metabolismi ning sellega langevada ja stabiliseerida Phe taset veres, mille tulemusena väheneb ajukahjustus ning hoitakse ära neuropsühholoogiliste (NP) häirete süvenemine.

Sapropteriiini on vajalik kasutada kõigil FKUga lastel ja täiskasvanutel, kellel esineb BH₄-tundlik FKU alavorm või primaarne BH₄ puudulikkus (GCH1, PTS, QDPR ja PCBD1 defitsiit).

Sapropteriiinravi rakendamise tingimused:

- Patsiendil esineb BH₄-tundlik FKU alavorm, mis on kinnitatud BH₄-koormustesti ja 1–3nädalase prooviravi perioodi järel (vt joonis 2).
- BH₄-tundliku FKU korral on raviannus on 20 mg/kg, ümardatuna lähima 100-kordseni, 1 kord ööpäevas. Ravi käigus korrigeeritakse ravimi doosi vajaduse korral 5–20 mg/kg, lähtudes Phe tasemest veres.
- Ravi rakendatakse patsientidele, kes samal ajal järgivad regulaarselt arsti antud dieetravisoovitust, et hoida Phe taset soovituslikes piirides.
- Kui 6kuulise raviperioodi jooksul selgub, et patsiendi oodatav raviefekt (püsiv Phe taseme langus ja/või NP-kaebuste vähene mine) puudub, hoolimata maksimaalsest võimalikust ravidoosist (20 mg/kg päevas), siis tuleb ravi lõpetada.

8. PATSIENTIDE JÄLGIMINE

FKU-patsientide ravi juhib meditsiinigeneetik või metaboolsete haiguste ravile spetsialiseerunud lastearst, kes nõustab patsienti ja/või tema hooldajaid, koostab raviplaani ja teeb regulaarseid uuringuid.

Vaatamata varasele ja järjepidevale dieetravile tekib osal FKUga patsientidel elu jooksul süvenev aju valgeaine kahjustus ning esineb tavarahvastikust sagedamini mitmeid neuroloogilisi, psühhiaatrilisi ja kognitiivseid probleeme, mis tuleneb sellest et Phe tase on elu jooksul sageli kõikum ja püsib vaatamata dieetravile siiski keskmiselt 3–8 korda normist kõrgemana. Samuti häirub FKU korral neurotransmitterite süntees ajukoos, mida dieetraviga oluliselt mõjutada ei ole võimalik. Lisaks sellele on FKUga patsiendid ohustatud mitmetest makro- ja mikrotoitainete (valgud, pika ahelaga polüküllastamata rasvhapped (eriti oomega-3-rasvhape), raud, kaltsium, fosfor, tsink, vask, kroom, jood, foolhape, antioksüdandid (seleen, koensüüm Q10 ja karnitiin) ning A-, B₂-, B₆-, B₁₂-, C-, D- ja E-vitamiin) defitsiidist. Kõikidel FKU-patsientidel peaks regulaarselt jälgima Phe taset veres. Soovituslikud arstliku läbivaatuse sageduse ning vereanalüüside ja lisauuringute tegemise ajad on toodud tabelis 3.

Alates puberteedieast vajavad tüdrukud kindlasti seksuaalnõustamist ja õigeaegset

suunamist günekoloogi vastuvõtule sobiliku kontratseptiivse vahendi leidmiseks kuni raseduse planeerimiseni.

9. FKU-GA PATSIENT JA RASEDUS

FKU ei mõjuta patsientide viljakust, mistõttu FKUga inimesed on üldjuhul võimelised saama lapsi. Kui FKUga patsiendi partner ei ole FKU-geeni kandja, ei haigestu nende laps FKUsse. Küll aga on püsivalt kõrge Phe tase ema veres teratogeense toimega.

Hüperfenüülalanineemiast tingitud lootekahjustuse sündroomile on iseloomulik vaimse arengu mahajäämus, mikrotsefaalia, madal sünnikaal, kaasasündinud südamerike ja iseloomulik näo düsmorfism. Lisaks sellele esineb püsiva hüperfenüülalanineemia korral tavapärasest suurem oht raseduse spontaanseks katkemiseks.

Et Phe ohutu tase oleks saavutatud juba enne rasestumist, tuleb lootekahjustuse vältimiseks FKUga naistel rasedust alati planeerida.

FKU-patsiendi jälgimise põhisoovitused seoses rasedusega on järgmised:

- Hoida Phe tase veres < 4 mg/dl (maksimaalselt kuni 6 mg/dl) juba 1–3 kuud enne rasestumist ja hoida seda stabiilsena kogu raseduse ajal. Seni kuni Phe tase püsib enne rasestumist üle soovitus-

Tabel 3. Soovitused dieetravil olevate kerge ja klassikalise FKUga patsientide jälgimiseks

Vanus	Phe mõõtmise sagedus (filterpaberi vereplekist)	Phe soovituslik tase (mg/dl)	Arstliku läbivaatuse sagedus	Vereanalüüsid	Luudensitomeetria	NP hindamine
0–6 kuud						
7–12 kuud	1 x nädalas	0,5–4	1–3 kuu järel	BK+AH 1 x aastas		x
1 a	2 x kuus		3–6 kuu järel			
2 a	1 x kuus		6 kuu järel			x
3–6 a		0,5–4 (max 6)				x
7 a				BK iga 2 aasta järel, AH 1 x aastas		
8–9 a			6–12 kuu järel			
10–12 a	vähemalt 4–6 x aastas					
13–15 a		0,5–6 (max 10)			alates 8. eluaastast iga 5 aasta järel, vajaduse korral sagedamini	
16 a						
17 a						
Täiskasvanud		M 0,5–6 (N max 10, M max 12)	1 x aastas	BK + AH iga 5 aasta järel		vajaduse järgi

BK – kliiniline vereanalüüs (hemoglobiin, erütrotsüütide üldarv ja morfoloogia), seerumi üldvalk, albumiin, prealbumiin, kaltsium, fosfaat, alkaalne fosfataas, foolhape, B₁₂-vitamiin, homotsüsteiin, ferritiin, lahustuvad transferrini retseptorid
 AH – aminohapete kvantitatiivne analüüs vereseerumist (Phe, Tyr, Phe/Tyr)
 NP – neuropsühhiaatrilised kaebused

liku väärtuse, tuleks kasutada sobivaid kontratseptiivseid vahendeid.

- b) Phe taseme jälgimine on soovitatav 1 kord nädalas.
- c) Raseduse jooksul ööpäevane valguvajadus suureneb, samas kui Phe tolerantsus on kehvem tavapärasest (vt tabel 4).
- d) Dieedi adekvaatsuse kontrolliks on soovitatav lisaks teha vereanalüüsid, kus määratakse hemoglobiin, erütrotsüütide üldarv ja morfoloogia, seerumi üldvalk, albumiin, prealbumiin, kaltsium, fosfaat, alkaalne fosfataas, foolhape, B₁₂-vitamiin, homotsüsteiin, ferritiin, lahustuvad transferriini retseptorid. Aminohapete kvantitatiivne analüüs vereseerumist teha raseduse planeerimisel ning 12., 24. ja 36. rasedusnädalal.
- e) Geneetiku või ainevahetusspetsialisti konsultatsioon 1 kord kuus, vajaduse korral sagedamini.
- f) Raseduse ja loote arengu jälgimine günekoloogi juures toimub tavalises korras.

KIRJANDUS

- Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376:1417–27.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
- Õunap K, Lilleväli H, Metspalu A, *et al.* Development of the phenylketonuria screening programme in Estonia. *J Med Screening* 1998;5:22–3.
- Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM. *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. 2nd ed. Berlin-Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2003.
- The National Society for Phenylketonuria (United Kingdom). *Management of PKU*, 2004. <http://www.nspku.org/Documents/>.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Phenylketonuria: screening and management. October 16–18, 2000. *Pediatrics* 2001;108:972–82.
- Bugard P, Bremer HJ, Brühdrel P *et al.* Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr* 1999;158:46–54.
- Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR. *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases*. Berlin-Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2006.
- Enns GM, Koch R, Brumm V *et al.* Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Mol Genet Metab* 2010;101:99–109.
- Harding CO. New era in treatment for phenylketonuria: pharmacologic therapy with sapropterin dihydrochloride. *Biologics* 2010;4:231–36.
- Maillot F, Cook P, Lilburn M *et al.* A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inher Metab Dis* 2007;30:198–201.

Tabel 4. Ööpäevane valguvajadus ja Phe taluvus raseduse ajal

Tri-mester	Valk (g/päev)	Phe taluvus (mg/päev)
I	1,1 g/kg päevas	180-450 (max 600)
II	1,3-1,5 g/kg päevas	180-450 (max 800)
III		180-450 (max 1200)