

UDK 616-008.9:577.122(091)
COBISS.SR-ID 271720204

ISSN 0350-2899. - Vol. 43, br. 3 (2018), str. 146-152

RAZUMEVANJE PROBLEMA FENILKETONURIJE KROZ ISTORIJU

UNDERSTANDING OF THE PHENYLKETONURIA PROBLEM THROUGH HISTORY

Biljana Stojanović Jovanović, Stevan Jovanović

VISOKA ZDRAVSTVENA ŠKOLA STRUKOVNIH STUDIJA U BEOGRADU, BEOGRAD.

Sažetak: Fenilketonurija (PKU) je autozomno-recesivna metabolička bolest koja dovodi do mentalne retardacije i drugih neuroloških problema kada se lečenje ne započne u roku od prvih nekoliko nedelja života. Nastaje zbog nedostatka enzima fenilalanin-hidroksilaze (PAH), pa se fenilalanin nagomilava u organizmu, a smanjuje nivo tirozina. Prevelika količina fenilalanina u krvotoku dovodi do oštećenja mozga kod dece. Nedovoljna količina tirozina dovodi do smanjenja produkcije pigmenta melanina, tako da su deca sa PKU plava, nežne bele kože, sa plavim očima. Fenilalanin se u obliku fenilketona izlučuje urinom. Usled ovih ketona, znoj i urin obolelih imaju jači miris nego zdrave osobe (podseća na buđ). Gatrijev test se sprovodi kao masovna, skrining metoda za fenilketonuriju. i on je obavezni nacionalni program zdravstvene zaštite dece. Lečenje se sprovodi dijetom koja ograničava unos fenilalanina.

Ključne reči: novorođenče, fenilketonurija, skrining.

Summary: Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive, metabolic disease that leads to mental retardation and other neurological problems, when treatment is not started within the first few weeks of life. It occurs due to the lack of phenylalanine hydroxylase enzyme (PAH) and phenylalanine is accumulated in the body, and the tyrosine level decreases. An excessive amount of phenylalanine in the bloodstream leads to brain damage in children. Insufficient tyrosine leads to a decrease in the production of melanin pigments, so children with PKU are blond, with soft white skin and blue eyes. Phenylalanine is excreted in the form of phenylketone in the urine. Due to these ketones, sweat and urine of sufferers have a stronger smell than of a healthy persons (resembling budding). The Guthrie test is carried out as a mass, screening method for phenylketonuria and it is a part of mandatory national child health care program. Treatment is carried out by a diet that limits the intake of phenylalanine.

Key words: newborn, phenylketonuria, screening.

UVOD

Fenilketonurija (PKU) je najčešća urođena bolest metabolizma aminokiselina. Prenosi se autozomno recesivnim putem. Bolest nastaje kao posledica nedostatka enzima fenilalanin-hidroksilaze u jetri. Enzim fenilalanin-hidroksilaza metaboliše fenilalanin u tirozin. Zbog nedostatka enzima fenilalanin- hidroksilaze, ako je enzim defektan ili nepostojeći, ova reakcija ne može da se realizuje i dolazi do nagomilavanja fenilalanina u organizmu, a smanjuje se nivo tirozina [1-6].

Prevelika količina fenilalanina u krvotoku dovodi do oštećenja mozga kod dece. Nedovoljna količina tirozina u krvotoku dovodi

do smanjenja produkcije pigmenta melanina, tako da su deca plava, imaju nežno belu boju kože i plave oči [1-6]. Gen za fenilalanin-hidroksilazu nalazi se na hromozomu 12, opisan je veliki broj mutacija, njih preko 500, tako da postoji velika genotipska heterogenost oboljenja [6].

Glavne kliničke manifestacije i posledice usled visokih vrednosti fenilalanina su teška mentalna retardacija, zastoj u rastu i razvoju, epilepsija, mišićna hipertonija, tremor i drugi neurološki poremećaji. Izostaje pigmentacija u koži, očima i kosi. [7-9].

Uzimajući u obzir koncentraciju fenilalanina u krvi, razlikuje se:

Adresa autora: Biljana Stojanović - Jovanović, Visoka zdravstvena škola strukovnih studija u Beogradu, Cara Dušana 254, Beograd

E-mail: biljananstojanovic@gmail.com

Rad primljen: 06.07.2018. Elektronska verzija objavljena: 24.12. 2018.

www.tmg.org.rs

- fenilketonurija (kada je koncentracija fenilalanina u krvi veća od 1200 $\mu\text{mol/l}$);
- blaži oblik fenilketonurije (kada je koncentracija fenilalanina u krvi od 600-1200 $\mu\text{mol/l}$); i
- blaga hiperfenilalaninemija (kada je koncentracija fenilalanina izvan referentnih granica ali je niža od 600 $\mu\text{mol/l}$) [7].

Prema svetskoj statistici ovaj poremećaj se javlja kod 1:15 000 rođenih, međutim pomenuti odnos varira od regiona do regiona. Incidencija fenilketonurije u beloj rasi u proseku iznosi od 1: 10 000 do 1: 20 000 rođenih. Prosečna incidencija ovog oboljenja u Evropi je 1:10 000, najveća učestalost je u Turskoj (1: 2 600) i Irskoj (1: 4 500) a najmanja u Finskoj gde iznosi 1:100 000 [10-12]. Incidencija klasične fenilketonurije na teritoriji Srbije je između 1: 18 732 i 1: 39 338, što nas svrstava u zemlje sa srednjim incidencijom PKU u svetu, ali niže od prosečne

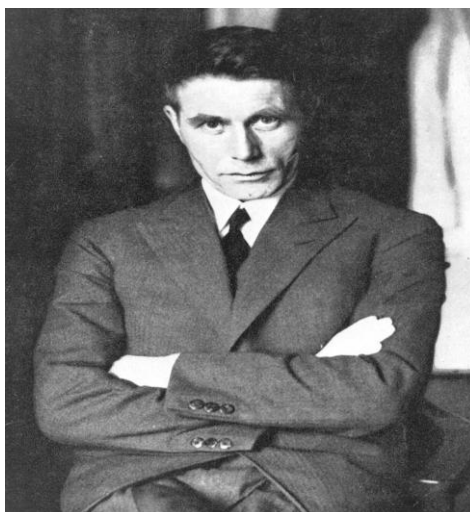
incidencije u Evropi, koja iznosi između 1: 10 000 i 1: 20 000 [9].

Primena dijete siromašne fenilalaninom sprečava loš ishod bolesti i omogućava normalan život obolelih osoba, ali sa dijedom se mora početi najkasnije do kraja prvog meseca života[13].

NAJRANIJI OPIS

U medicinsku literaturu pojam nasledne metaboličke bolesti, uveo je engleski lekar Archibald Edward Garrod 1908 godine [14]. On je uočio da je bolest urođena i češća kod bliskih srodnika pa je na osnovu toga zaključio da je nasledna. Svoja istraživanja objavio je u radu Urođene bolesti metabolizma (Inborn errors of metabolism.) koji je objavljen 1909. godine [15]. Fenilketonuriju je prvi put opisao norveški lekar i naučnik Ivar Asbjorn Folling 1934. godine (slika 1).

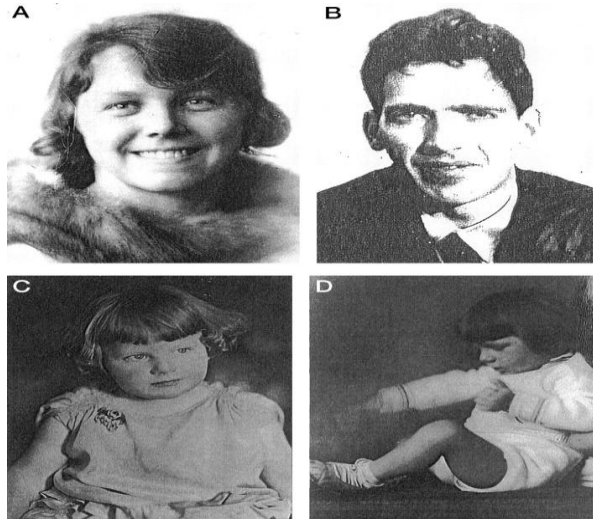
Slika 1. Ivar Asbjorn Folling
Picture 1. Ivar Asbjörn Fölling



Doktoru Folling, koji je u tadašnje vreme bio na dobrom glasu kao poznavalac biohemije, obratila se jedna majka dvoje mentalno zaostale dece nakon dugotrajnog obilaženja i traženja pomoći jer je htela da sazna, da li je čudan miris urina njene dece povezan sa njihovom mentalnom zaostalošću. Devojčica je imala šest godina, znala

je da izgovori samo nekoliko reči, imala je tipične znake spastične paralize sa uobičajenim teškoćama u kretanju. Mlađi brat od četiri godine nije govorio niti hodao, nije pratio pogledom predmete oko sebe i nije kontrolisao stolicu i mokrenje (slika 2).

Slika 2. „Prva“ PKU porodica
Picture 2. The “First” PKU Family



Folling je analizirao njihov urin koristeći rastvor feri-hlorida, očekujući da će dobiti crveno-braon boju karakterističnu za ketone. Kod malih pacijenata čiji je urin doktor pregledao primetilo se da je mokraća poprimila tamno zelenu boju za koju se zna da potiče od fenilpiruvata, metabolita fenilalanina [16, 17]. Prvi zaključak je bio da dvoje dece, sestra i brat sa umnom zaostalošću izlučuju u mokraći nešto čega nema kod zdrave dece. Pitanja koja su se nametnula: izlučuju li sva mentalno zaostala deca takvu mokraću i koji je hemijski sastav mokraće te dece? Odgovor na ova pitanja otkriva novu bolest, za koju je dr Folling predložio naziv „fenilpiruvična idiotija“, time se želelo istaći da je reč o bolesti praćenoj mentalnom retardacijom uz koju bolesnici izlučuju fenilpiruvičnu kiselinu u mokraći [18]. Nekoliko godina kasnije, Penrose i Quastel menjaju ime bolesti u „fenilketonurija“ čiji se naziv zadržao do danas [19]. Dr Folling nažalost nije mogao pomoći oboleloj deci, ali je svojim otkrićem učinio prvi veliki korak, jer je povezo hemijske promene u mokraći obolele dece sa naslednim oblikom umne zaostalosti [18]. On je nakon detaljne hemijske analize urina mentalno retardiranih brata i sestre, zatražio od svih lekara u blizini Osla da detaljno analiziraju urin pacijenata koji imaju bilo kakav oblik mentalne retardacije. Ista

analiza u mokraći je urađena kod 430 osoba sa mentalnom retardacijom do tada nepoznatog uzroka i kod osam osoba dobijen je isti rezultat kao kod dvoje opisane dece. Dr Folling je primetio da ovi bolesnici pored mentalne retardacije imaju i druge sličnosti a to su; prisustvo ekcema, niski rast, široka ramena i spastičan hod. Ispitivanjem porodičnog stabla došao je do zaključka da je u pitanju autozomno recesivno nasleđivanje [3].

Nakon trideset godina od kako je opisana biohemijska osnova ove bolesti, došlo se do zaključka da ishrana sa ograničenim unosom fenilalanina može da spreči mentalnu zaostalost, pre nego što se simptomi bolesti pojave [19].

Kod bolesnika sa fenilketonurijom, Dr Horst Bickel 1954. godine dokazao je da ishrana siromašna fenilalaninom može da smanji njegovu koncentraciju u organizmu i spreči razvoj mentalne retardacije. Dr Willard Centerwall iz Los Angelesa započeo je 1957. godine "test vlažnih pelena", prvi korak ka masovnom pregledu za fenilketonuriju. Više nije bilo potrebno da se sakupljaju uzorci urina i zatim šalju u dijagnostičku laboratoriju. Pedijatri su sada mogli da izvedu ovaj test u svojim ordinacijama. Dr Centerwall je razvio "test pelena" tako što je feri-hlorid dodavao vlažnim pelenama pa ako se urin oboji zeleno, to je bio

znak da postoji fenilketonurija. Ova smanjena potreba za slanjem urina u laboratorije za dijagnostiku je omogućila lekarima u primarno zdravstvenoj zaštiti da sami testiraju bebe. One su mogle biti testirane već u 5-6 nedelji života, što je dovoljan period da se fenilpiruvična kiselina stvori u organizmu obolelih od fenilketonurije. Tako je počeo masovni skrining na fenilketonuriju. Nešto kasnije, 1961. godine Dr Willard Centerwall je prikazao pozitivne rezultate dijetetskog tretmana 10 odojčadi i male dece sa fenilketonurijom sa niskim fenilalanin unosom (Lofenalac) uzrasta od 6 meseci do 3 godine[19, 20].

POČECI SKRININGA NA FENILKETONURIJU

Šezdesetih godina prošlog veka, pojava programa skrininga novorođenčadi predstavljala

je pravu malu revoluciju u preventivnoj medicini. Danas su takvi programi širom sveta opšte prihvaćeni. Da bi se neka bolest uvrstila u program sistemskog traganja, a da za to postoji i javno zdravstveno opravdanje potrebni su određeni uslovi[20].

Ishrana siromašna fenilalaninom može da smanji koncentraciju fenilalanina i spreči razvoj mentalne retardacije kod bolesnika sa fenilketonurijom. Najbolji rezultati se postižu kada se sa dijetom počne u prvom mesecu života kako je dokazao Bickel ranih pedesetih godina prošlog veka [20, 21]. Gatri je početkom šezdesetih godina prošlog veka ustanovio da se jednostavnim metodom bakterijske inhibicije, iz uzorka krvi na filter papiru, može odrediti koncentracija fenilalanina (slika 3). [22].

Slika 3. Robert Gatri
Picture 3. Robert Guthrie



Ovo otkriće je otvorilo put ranom, neonatalnom otkrivanju bolesti. Skrining na fenilketonuriju u SAD počinje 1962. godine [23]. Kod nas skrining počinje u Dubrovniku 1966. godine, kada je organizovan na inicijativu Ministarstva zdravlja SAD-a, nakon što je Američka vlada odobrila novac za izvođenje 100 000 skrining testova u nekoliko većih porodilišta tadašnje Jugoslavije [24]. Program je vođen iz Instituta za zdravstven zaštitu majke i deteta Republike Srbije „Dr Vukan Čupić“ u Beogradu i bilo je otkriveno i uspešno lečeno desetero dece sa ovim problemom. Tačni zapisi o rezultatima nisu dostupni, a nakon što su sredstva potrošena,

prestao je sistematski rad u ranom otkrivanju fenilketonurije kod novorođenčadi. Važno je bilo da se šira javnost upoznala sa problemom fenilketonurije. Pilot program na teritoriji tadašnje Jugoslavije sprovedli su Vulović i saradnici 1967. godine, dok organizovani skrining na ovu bolest u Srbiji počinje da se sprovodi od 1983. godine [25].

NEONATALNI SKRINING NA FENILKETONURIJU U POSLEDNJOJ DEKADI XX VEKA

Novorođenački skrining je postupak u okviru preventivne medicine kojem je svrha rano otkrivanje bolesne novorođenčadi kod koje

će pravovremena dijagnoza i lečenje dovesti do značajnog smanjenja smrtnosti, morbiditeta i invalidnosti. Uzorak krvi treba uzeti svakom novorođenčetu.

Neonatalni skrining podrazumeva program ispitivanja celokupne populacije novorođenčadi neke zemlje ili regiona na nasledne bolesti koje je moguće lečiti, a koje imaju latentni period do kliničkog ispoljavanja. Neonatalni skrining program je pod pokroviteljstvom države i regulisan je Zakonom o zdravstvenoj zaštiti ("Uredbom o nacionalnom programu zdravstvene zaštite žena, dece i omladine"). Kriterijumi koje određena bolest mora da zadovolji da bi se uključila u nacionalni neonatalni skrining su kriterijumi Wilsona i Jungera iz 1968. godine, a koje je 1975. godine prihvatila Svetska zdravstvena organizacija [26].

Fenilketonurija je oboljenje kod koga se veoma uspešno sprovodi masovni neonatalni skrining koji je u našoj zemlji zakonski regulisan. Da bi se organizovao masovni neonatalni skrining za određenu bolest, potrebno je da budu zadovoljeni sledeći uslovi: da je oboljenje relativno često; da ne postoje bilo kakve kliničke abnormalnosti na osnovu kojih se data bolest može dijagnostikovati u ranom neonatalnom uzrastu; da postoji senzitivna i specifična skrining test; da je data bolest moguće efikasno lečiti [27, 28]. Test za dijagnostikovanje bolesti fenilketonurija je Gatrijev test [29] i zasniva se na analizi osušene kapi krvi uzete iz pete novorođenčeta (Slika 4).

Slika 4. Kartica za neonatalni skrining
 Picture 4. Screening card

| | | | | | |
|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|---------------------------------|---|
| #Broj protokola | #Broj protokola | #Broj protokola | 1 Identifikacioni broj majke | 2 Dodatni podaci o majci | 3 Datum prijema kartice |
| | | | 4 Majčino ime | 5 Datum rođenja majke | 8 Potpis odgovorne osobe u laboratoriji |
| | | | 6 Majčino prezime | | |
| | | | 7 Majčina adresa | | |
| | | | 9 Naziv porodilišta | | |
| | | | 10 Kontakt telefon porodilišta | | |
| | | | 11 Identifikacioni broj bebe | 12 Datum rođenja bebe | 13 Pol |
| | | | 14 Ime bebe | 15 Vreme | 16 Redosled |
| | | | 17 Prezime bebe | 18 Težina | 19 Etički kod |
| | | | 20 Adresa 1 | 24 Datum uzorkovanja | 25 Vreme uzorkovanja |
| | | | 21 Adresa 2 | 26 Koliko dana na mleku? | 27 Transfuzija krvi? |
| | | | 22 Poštanski broj | 28 Datum poslednje transfuzije? | 29 Vrata ishrane? (a) b c d |
| | | | 23 Grad - Region | 30 Ponavljanje? | 31 Steroidi beba? |
| | | | | 32 Steroidi majke? | 33 Antibiotici? |
| | | | | 34 Bolesti? | 35 Nedonoščić? |

Na agaroznu ploču se stavlja mali krug filter papira sa osušenom kapi krvi i ukoliko je povećana koncentracija fenilalanina, fenilpiruvata i fenilacetata doći će do rasta bakterija na agaroznoj ploči. Metoda je jednostavna, rezultati su dostupni za 24 sata, ima malu grešku merenja i jeftina je (cena jednog Guthrie testa je oko 2 evra) [9, 30].

SPROVOĐENJE SKRININGA NA FENILKETONURIJU DANAS

Skriningom su obuhvaćena sva novorođena deca. Uzorci krvi za skrining uzimaju se na skrining karticama u porodilištu i/ ili na neonatološkim odeljenjima gde je dete rođeno ili u bolničkim ustanovama ukoliko je

novorođenče zbog bolesti bilo hospitalizovano. Za novorođenčad u intenzivnoj i poluintenzivnoj nezi skrining se odlaže do 10. dana života i uzima se još jedan uzorak pre otpusta. Kod prevremeno rođene dece prvi uzorci za skrining uzimaju se najkasnije do 10-og dana života, a potom se uzimanje uzoraka ponavlja u drugoj nedelji života. Ako novorođenče ne toleriše ishranu, sa prvim uzorkom se šalje i napomena da novorođenče nije na oralnoj ishrani. Drugi uzorak se uzima kada novorođenče postigne enteralni unos u trajanju od 48 sati. Ukoliko novorođenče mora da dobije transfuziju krvi, prvi uzorak se uzima pre transfuzije, a drugi u uzrastu od sedam dana ili pre otpusta [31, 32].

Roditelji moraju imati blagovremenu i potpunu informaciju o sprovođenju metaboličkog skrininga kod njihovog novorođenčeta. Kod novorođenčadi sa pozitivnim rezultatom lečenja na fenilketonuriju počinje već odmah po dobijanju rezultata i to doživotnim ograničavanjem oralnog unosa fenilalanina. Da bi se to postiglo koriste se fabrički preparati mleka sa smanjenom količinom fenilalanina [31, 32].

FENILKETONURIJA SE LEČI DIJETOM

Osnova lečenja klasične fenilketonurije je sprovođenje striktno, niskoproteinske dijeta, sa smanjenim, kontrolisanim unosom fenilalanina. Da bi se sprečile teške posledice, dijetu je neophodno početi što ranije, u prvim nedeljama života deteta [31, 32]. Stavovi o neophodnom trajanju ovakvog načina ishrane tokom vremena su se menjali. Dijeta je najstroža u prvim godinama života kada je i razvoj deteta najintenzivniji. Ranije je smatrano da je dovoljno dijetu sprovođiti do šeste godine života. Postepeno je ta granica pomerana ka starijem uzrastu.

Danas je generalni stav da dijetu treba sprovođiti doživotno, s tim što je ona liberalnija nakon adolescencije [33]. Osnovni princip dijeta je da se unos prirodnih proteina ograniči, a veći deo proteinskih potreba zadovolji iz proteinskih

preparata koji ne sadrže fenilalanin. Mesečno, u proseku, za jedno dete predškolskog uzrasta izdvaja se oko 340 evra dok je suma koju treba izdvojiti za starije dete oko 635 evra. Ove svote su velike i predstavljaju ogroman teret za budžet porodica [10].

ZAKLJUČAK

Deca obolela od fenilketonurije (PKU) pre uvođenja neonatalnog skrininga bila su lišena svih mogućnosti za vođenje normalnog života. Lečenje treba započeti što pre, čim se bolest otkrije a nažalost ono traje doživotno. Uz pravovremeno započeto lečenje (u prvim nedeljama života) i redovno, tačno i neprekidno sprovođenje lečenja i kontrole, dete ima odlične izgleda da se razvija i raste, te se ni po čemu neće razlikovati od svojih vršnjaka. Svaki prekid lečenja i zanemarivanje redovne kontrole neminovno dovodi do porasta fenilalanina u krvi sa svim posledicama. Unapređenje dijagnostike, nege i lečenja kao i sveobuhvatnog kvaliteta života obolelih od fenilketonurije zahteva angažovanje svih činilaca zdravstvenog sistema Republike Srbije. Za uspešno lečenje fenilketonurije zaslužni su zdravstveni profesionalci koji postavljaju dijagnozu kroz neonatalne skrining programe, pedijatri, medicinske sestre dijetetičari i osobe koje nadgledaju tretman lečenja fenilketonurije.

LITERATURA:

- Zurflüh MR, Zschocke J, Lindner M, Feillet F, Chery C, Burlina A, et al. Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat* 2008;29(1):167-75.
- Konstantinidis G, Radovanov D i Konstantinidis N. Finansijska opravdanost ulaganja u specijalnu ishranu obolelih od fenilketonurije. *Med Pregl* 2010; LXIII (11-12): 771-774.
- Folling A. Über ausscheidung von phenylbrenztraubensaure in den Harn als Stoffwechselanomalie in verbindung mit imbezillitat. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem* 1934; 227:169-76.
- Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 2000;159:S1 09-13.
- Jervis GA. Studies on phenylpyruvic oligophrenia: the position of the metabolic error. *J Biol Chem* 1947;169: 651-6.
- Jervis GA. Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953;82: 514-5.
- Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev.* 2008;29(1):31-41.
- Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8. New York: McGraw-Hill 2001.p.1667-1724.
- Đorđević M. Korelacija između genotipa i fenotipa bolesnika sa hiperfenilalaninemijom na teritoriji Srbije. Doktorska disertacija. Beograd: Medicinski fakultet, 2013.
- Konstantinidis G, Radovanov D, Konstantinidis N. Finansijska opravdanost ulaganja u specijalnu ishranu obolelih od fenilketonurije *Med Pregl* 2010; LXIII (11-12): 771-774.
- Groselj U, Zerjav Tansek M, Kovac J, Hovnik T, Trebusak Podkrajsek K, Battelino T. Five novel mutations and two large deletions in a population analysis of the phenylalanine hydroxylase gene. *Mol Genet Metab* 2012;106:142-148.
- Stojanov Lj, Marjanović B. Hiperfenilalaninemije. U: Stojanov Lj, ur. *Inherited neurometabolic diseases in children (in Serbian)*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2002. p. 61-82.
- Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8. New York: McGraw-Hill; 2001.p.1667-1724.
- Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti, hitna stanja, nove spoznaje, priručnik za poslijediplomski tečaj Zagreb; 2005.
- Childs B, Garrod A. conception of chemical individuality: a modern appreciation. *N Eng J Med* 1970; 282:71-7.

16. Ekvall WS, Ekvall KV. Pediatric and adult nutrition in chronic diseases, developmental disabilities, and hereditary metabolic disorders. 3 ed. New York, New York: Oxford University Press; 2017.
17. Katler H. Mortality and Maldevelopment. 1 ed. Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2000.
18. Mardešić D. Fenilketonurija i galaktozemija, Poremećaji razgradnje aminokiselina, Poremećaji metabolizma šećera. Pedijatrija: Školska knjiga Zagreb; 2000.
19. Penrose L, Quastel JH. Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem* 1937;31:266-274.
20. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Newborn screening Fact Sheets. *Pediatrics*.1996; 98: 473-501.
21. Bickel H, Gerrard J, Hickmans E. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953; 2:812.
22. Guthrie R, Susi A. A simple Phenylalanine method for detecting Phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32:338-343.
23. Tarini BA. The current revolution in newborn screening: new technology, old controversies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161:767-772.
24. Sarnavka V. Novorođenački skrining *Pediatr Croat* 2000; 48 (1): 197 -203.
25. Vulović D, Vilhar N, Banićević M, Šičević S, Hajduković R, Subotić Z. Rano otkrivanje naslednih mana u novorođenačeta. *Srpski arhiv* 1979; 3:269-281.
26. Šumarac Z. Laboratorijska dijagnostika retkih bolesti. *Reč za život* 2016; 6:15-18.
27. Hanley WB, Demshar H, Preston MA, Borczyk A, Schonheydt WE, Clarke JT, et al. Newborn phenylketonuria (PKU) Guthrie (BIA) screening and early hospital discharge. *Early Hum Dev*. 1997;47(1):87-96.
28. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1997;1(7):I-IV,1-202.
29. Alexander D. The National Institute of Child Health and Human Development and phenylketonuria. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 2):1514-5.
30. Pitt JJ. Newborn Screening. *Clin Biochem Rev*. 2010; 31: 57-68.
31. Marinković Lj, Stojanović B, Damjančević N. Nega neonatusa. Beograd: VZŠSS; 2013.
32. Janković B, Vodić osnovno i specijalizovano zbrinjavanje novorođenačeta. Beograd: Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić" 2011.
33. Acosta PB. Recommendations for protein and energy intakes by patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1996;155(Suppl1):S121-124.