

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

Originalni naučni rad

Original study

UDK 616-008:613.2]:577.112.34

DOI: 10.2298/MPNS1012771K

FINANSIJSKA OPRAVDANOST ULAGANJA U SPECIJALNU ISHRANU OBOLELIH OD FENILKETONURIJE

FINANCIAL JUSTIFICATION OF INVESTMENTS INTO SPECIAL DIET FOR PATIENTS WITH PHENYLKETONURIA

Georgios KONSTANTINIDIS, Dobrila RADOVANOV i Nada KONSTANTINIDIS

Sažetak – Fenilketonurija je urođena bolest metabolizma aminokiseline fenilalanina kod koje zbog metabolijskog bloka dolazi do nagomilavanja fenilalanina u krvi i tkivima. Osnova lečenja klasične fenilketonurije je sprovođenje striktne, doživotne, niskoproteinske dijeta, sa smanjenim unosom fenilalanina. Proteinske potrebe se zadovoljavaju iz proteinskih preparata koji ne sadrže fenilalanin. Dijetu je neophodno početi u prvim nedeljama života deteta i zato je potrebno rano dijagnostikovanje što se postiže skriningom. U radu su navedeni podaci o sprovođenju skrininga u Vojvodini kao i osnovne karakteristike dijete. Prikazan je način finansiranja specijalnih preparata koji se tokom vremena menjao. Prikazane su i tehničke i organizacione poteškoće u realizaciji ovog rada ali i to kako se kvalitetnom prevencijom teških posledica fenilketonurije i u zemljama sa malim izdvajanjima (u apsolutnim ciframa) može uštedeti nekoliko desetina puta više sredstava od uloženi.

Ključne reči: Fenilketonurija; Niskoproteinska dijeta; Fenilalanin; Finansijska konstrukcija

Uvod

Fenilketonurija (PKU) je urođena bolest metabolizma esencijalne aminokiseline fenilalanina (Phe) kod koje zbog metabolijskog bloka dolazi do prekida u hidroksilaciji i do nagomilavanja fenilalanina u krvi i tkivima. U normalnom metabolizmu hidroksilacijom fenilalanina on se razgrađuje na vodu i ugljen-dioksid pri čemu se stvara i neesencijalna aminokiselina tirozin tako da metabolijski blok, pored hiperfenilalaninemije dovodi i do smanjenja nivoa tirozina koji na taj način postaje uslovno esencijalna aminokiselina (**Slika 1**). U najvećem broju slučajeva uzrok ovog oboljenja je deficit enzima fenilalanin-hidroksilaze i to je klasična fenilketonurija koja se javlja kod 99%

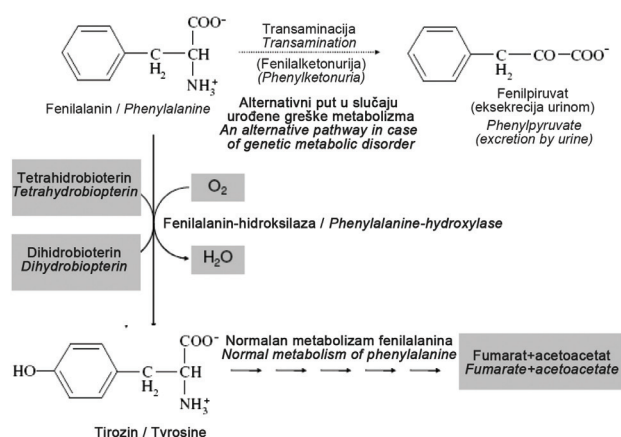
obolelih. U neuporedivo manjem broju slučajeva (oko 1%), metabolijski blok je uzrokovan deficitom koenzima, tetrahidrobiopterina (BH4) i tada govorimo o atipičnoj fenilketonuriji [1-3].

Hiperfenilalaninemija je odgovorna za pojavu simptoma i znakova bolesti. Najznačajnije su posledice visokih vrednosti fenilalanina u mozgu koje dovode do njegovog nepovratnog oštećenja, smetnji u razvoju nervnog sistema, a posledica je razvoj teške zaostalosti i u psihičkom i u fizičkom razvoju. Uvećan nivo fenilalanina u organizmu dovodi i do drugih znakova i simptoma bolesti (tremor, hipertoničnost, hiperrefleksija, konvulzije, poremećaji ponašanja, neprijatan miris). Zbog smanjene količine tirozina javlja se i poremećaj u stvaranju pigmenta kože tako da su nelečena deca svetle kose, svetlih očiju, često sa ekcematoznim promenama [1].

Opisani simptomi i znaci nisu prisutni na rođenju. Intrauterino fenilalanin se odstranjuje preko placente iz krvotoka fetusa tako da ova deca nakon rođenja izgledaju potpuno zdravo prvih nekoliko nedelja života. Iza toga se često javlja uporno povraćanje, nenapredovanje, gubitak telesne težine i hipotonija. Ukoliko se sa dijagnozom zakasni i lečenje se ne započne na vreme, posledice su teške i najvećim delom ireverzibilne [2].

Kao i većina urođenih metabolopatija i PKU se nasleđuje autozomno recesivno što znači da su roditelji kao zdravi heterozigoti pod rizikom od 25% da imaju bolesno dete, dok će 50% njihove dece biti zdravi nosioci mutiranog gena. Gen odgovoran za klasičnu fenilketonuriju (PAH gen) lociran je na hromozomu 12 (12q22-q24.1). Opisan je veliki broj mutacija, preko 500, tako da postoji velika genotipska heterogenost oboljenja [4,5].

Prosečna incidencija ovog oboljenja u Evropi je 1:10 000 dok je po našim podacima incidencija u



Slika 1. Normalan metabolizam fenilalanina i u slučaju metabolijskog bloka

Fig. 1. Normal metabolism of phenylalanine even in a case of metabolic block

Skraćenice

PKU	– fenilketonurija
Phe	– fenilalanin
BH4	– tetrahidrobiopterin
PAH	– fenilalanin hidroksilaza
NP	– niskoproteinsko
LP	– <i>low proteine</i> (niskoproteinsko)
AP	– Autonomna Pokrajina

Vojvodini 1:9 000 a u užoj Srbiji prema dostupnim podacima 1:25 000. Treba naglasiti da je za urođene greške metabolizma karakteristična etnička i geografska distribucija tako da je u Evropi najveća učestalost u Turskoj (1:2 600) i Irskoj (1:4 500) za razliku od Finske gde ona iznosi 1:100 000 [6].

Fenilketonurija je oboljenje kod koga se veoma uspešno sprovodi masovni neonatalni skrining koji je i 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 datu bolest moguće efikasno lečiti;
- da je ceo program finansijski isplativ.

Imajući u vidu gorenavedeno, može se zaključiti da je PKU prototip oboljenja pogodnog za genetski skrining na urođene greške metabolizma [7,8].

Skrining na PKU se na teritoriji cele Vojvodine sprovodi od 2003. godine. U ovom vremenskom periodu otkriveno je šesnaestoro dece obolele od fenilketonurije od kojih se trenutno desetoro leči i kontroliše u Institutu. Obuhvaćenost skriningom je svake godine bila sve veća i sada je preko 99% što je slično rezultatima u visokorazvijenim zemljama [9]. Uzorak krvi za analizu uzima se najmanje 72 h nakon rođenja kada je uspostavljena normalna ishrana, odnosno 24 h nakon uspostavljanja normalne ishrane, kada je postignuto potpuno opterećenje novorođenčeta fenilalaninom iz majčinog mleka ili mlečne formule. Na našem institutu se izvodi *Guthrie* test, semikvantitativna biološka metoda zasnovana na kompetitivnoj inhibiciji – dezinhiciji bakterijskog rasta. Ovaj test je veoma jednostavan, rezultati su dostupni za 24 h i što je veoma važno – njegova cena je veoma niska. Postoje i druge skrining metode koje se mogu koristiti (fluorometrijska, papirna, tankoslojna i tečna hromatografija i, u svetu sve popularnija, tandem-ska masena spektrometrija). I pored toga, *Guthrie* test je i dalje u upotrebi u mnogim zemljama [10-12].

Diskusija

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. 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 sprovoditi do 6. godine života. Postepeno je ta granica pomerana ka starijem uzrastu, a danas je generalni stav da dijetu treba sprovoditi doživotno, s tim što je ona liberalnija nakon adolescencije. Izuzetak su pacijentkinje obolele od PKU u reproduktivnom periodu koje planiraju trudnoću jer je tada kao i tokom trudnoće dijeta ponovo veoma stroga [13,14].

Osnovni princip dijetu je da se unos prirodnih proteina ograniči, a veći deo proteinskih potreba zadovolji iz proteinskih preparata koji ne sadrže Phe. Na tržištu se nalaze brojni proteinski preparati različitih proizvođača čija je zajednička karakteristika da ne sadrže fenilalanin (*Phe free*). Procenat proteina u ovim preparatima može biti različit i oni u svom sastavu mogu imati i ugljene hidrate, masti, minerale, vitamine i oligoelemente. Primenjuju se različiti preparati u zavisnosti od uzrasta deteta i individualno se doziraju. S obzirom na specifičnu tehnologiju i da se ne radi o masovnoj proizvodnji, druga zajednička karakteristika ovih preparata je da su svi veoma skupi [15-18].

Do maja 2005. godine zdravstveno osiguranje u našoj zemlji nije pokrivalo troškove lečenja ove dece i roditelji su bili prinuđeni da to sami finansiraju. Tada je odlukom Pokrajinskog sekretarijata za zdravstvo AP Vojvodine u Institutu započeto izdavanje proteinskih suplemenata za decu obolelu od fenilketonurije uzrasta do godinu dana. U momentu donošenja ove odluke, na teritoriji Vojvodine je bilo dvoje dece koja su ispunjavala ovaj kriterijum. Odlukom menadžmenta Instituta, u ovu grupu je uključeno još petoro najmlađe dece i troškove njihovog lečenja je snosio Institut. Ovo je bio jedan od „okidača“ za donošenje odluke na nivou Republike, te Republički zavod za zdravstveno osiguranje od septembra 2007. započinje da refundira troškove proteinskih suplemenata ali i niskoproteinske hrane (brašna, mleka i zamene za jaja) za svu decu obolelu od PKU uzrasta do 18 godina. Na **Tabeli 1** prikazane su prosečne mesečne potrebe ove dece kao i cena preparata.

Tabela 1. Mesečne potrebe dece obolele od fenilketonurije

Table 1. Monthly needs for children with phenylketonuria

	Predškolsko dete <i>Preschool child</i>	Školsko dete <i>School child</i>
Proteinski suplement/ <i>Protein supplement</i>	1 kg - 260 Eur	2 kg - 520 Eur
NP* brašno/ <i>LP flour</i>	4 kg - 15 Eur	6 kg - 23 Eur
NP mleko/ <i>LP milk</i>	1,2 kg - 60 Eur	1,6 kg - 80 Eur
Zamena za jaja/ <i>Egg replacement</i>	250 g - 6 Eur	500 g - 12 Eur
Ukupno/Total	341 Eur	634 Eur

*Niskoproteinsko/*Low protein*

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 za zemlje sa mnogo višim standardom. Ipak, sve dobija drugačiji smisao ukoliko se vratimo na sam početak. Cena jednog *Guthrie* testa je oko 2 evra, tako da se u Vojvodini u kojoj godišnje ima oko 17 000 novorođenčadi, za ovaj skrining izdvaja pri-

bližno 36 500 evra. Na taj način se omogućava pravovremeno započinjanje dijete i efikasno se sprečava razvoj psihomotorne retardacije. Prema dostupnim podacima, za izdržavanje jedne osobe u socijalnim ustanovama stacionarnog tipa, država izdvaja godišnje oko 5 000 evra. Ukoliko se pretpostavi da ovakve osobe mogu doživeti i 60. godinu, to nas dovodi do sume od 300 000 evra što je oko 10 puta više u odnosu na cenu godišnjeg skrininga. Fenilketonurija je najbolji primer oboljenja gde relativno jednostavno, sprovođenjem adekvatne dijeta, sprečavamo pojavu i razvoj teške mentalne retardacije i svih ostalih pratećih problema i obolelom detetu omogućavamo potpuno normalan rast i razvoj uz odličan kvalitet života. Na ovaj način ovim osobama omogućava se da postanu punopravni članovi društva, da su nezavisni, da privređuju i da se iz njihovih dohodaka izdvaja porez koji se vraća u državni budžet. Imajući u vidu da je prosečan dohodak u Vojvodini 30 000 dinara, na **Tabeli 2** data je predikcija sume koju država dobije od radno sposobne osobe tokom 35 godina radnog veka i ona izražena u evrima iznosi oko 87 000.

Tabela 2. Izdvajanja iz ličnog dohotka za državni budžet

Table 2. Taxes for government budget

Na teret radnika/ <i>Employee's taxes</i>	
1. Penzijsko i invalidsko osig. (11%) <i>Pension and disability pension insurance tax</i>	4.595,75
2. Doprinosi za zdravstv. osiguranje (6,15%) <i>Health care insurance tax</i>	2.569,44
3. Doprinos za zapošljavanje (0,75%) <i>Unemployment insurance tax</i>	313,35
4. Porez/Tax (12%)	<u>4.300,98</u>
	11.779,52
11.779,52 x 12 meseci/ <i>months</i> x 35 godina/ <i>years</i> = 4.947.398,40 dinar/ <i>dinars</i>	
1. Na teret poslodavca/ <i>Employer's taxes</i>	
2. Penzijsko i invalidsko osig. <i>Pension and disability pension insurance tax</i>	4.595,75
3. Doprinos za zdravstvo/ <i>Health care insurance tax</i>	2.569,44
4. Doprinos za nezaposlenost <i>Unemployment insurance tax</i>	<u>313,35</u>
7.478,54 x 12 meseci/ <i>months</i> x 35 godina/ <i>years</i> = 3.140.986,80 dinar/ <i>dinars</i>	
U K U P N O	8.088.385,20 dinara
	(oko 87.000 Eur) cca 87.000 Eur

Kao što je navedeno, poslednje dve godine pacijenti oboleli od PKU se leče i kontrolišu u našem institutu i trenutno ih je deset. Nažalost, dvoje dece je

bez tretmana jer su roditelji odbili lečenje i pored toga što su im detaljno objašnjene neminovne posledice. Angažovanje nadležnog Centra za socijalni rad takođe nije urodilo plodom. U radu sa decom obolelom od PKU se nailazi na mnoge probleme. Teško je objasniti roditeljima da je njihovo naizgled zdravo novorođenče obolelo od urođene bolesti metabolizma koja će ga pratiti celog života. Neprosvećenost i nizak stepen obrazovanja su uzrok nesaradnje roditelja. Nisu retke greške u ishrani i nepridržavanje dijeta za koje su odgovorni roditelji a kasnije i sama deca, naročito u adolescenciji. Sve ovo postavlja pred zdravstvene radnike dodatne zadatke u smislu svakodnevnog zdravstveno-prosvetnog rada, edukacije, izrade odgovarajuće literature a za to je potreban veliki entuzijazam, strpljenje i razumevanje za ove pacijente i njihove porodice.

Pored ovih uobičajenih problema, susreli smo se sa dodatnim otežavajućim okolnostima u svom radu. Na insistiranje Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje, proteinski suplementi i niskoproteinski proizvodi se izdaju isključivo u dva instituta (Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „Vukan Čupić“ u Beogradu i Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu) i to svaka dva meseca. To obavezuje roditelje da svaka dva meseca obezbeđuju odgovarajući uput, da ga overavaju, da putuju iz različitih delova Vojvodine u Novi Sad. Roditelji izostaju sa posla, deca iz škole. Za decu koja su i inače na neki način označena i osećaju se drugačijom, ovo je dodatni traumatizam. Ne treba zaboraviti ni veliki angažman zaposlenih svih struktura u Institutu i obimnu dokumentaciju koja prati svaki ovaj prijem u bolnicu. S obzirom da se radi o urođenoj, a samim tim i doživotnoj bolesti koja zahteva kontinuiran tretman, potrebno je pojesti postaviti proceduru.

Zaključak

Deca obolela od fenilketonurije ranije su bila osuđena na izolaciju, bila su lišena svih mogućnosti za vođenje normalnog, kvalitetnog života. Mogućnost za sprovođenje odgovarajuće dijeta koja više ne predstavlja ogroman teret za budžet ovih porodica zahvaljujući refundiranju troškova, smatramo velikim uspehom. Brojke govore same za sebe, ali i da nije tako – da li kvalitetan i srećan život jednog deteta i čitave njegove porodice uopšte može da ima svoju cenu.

Literatura

- Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. Clin Biochem Rev. 2008;29(1):31-41.
- Feillet F. Phenylketonuria. Presse Med. 2006;35(3 Pt 2):502-8.
- Zurfluh 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.
- Lee YW, Lee DH, Kim ND, Lee ST, Ahn JY, Choi TY, et al. Mutation analysis of PAH gene and characterization of a recent deletion mutation in Korean patients with phenylketonuria. Exp Mol Med 2008;40(5):533-40.
- Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. Hum Mutat 2007;28(9):831-45.
- 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.

7. 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.
8. 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.
9. Ades AE, Walker J, Jones R, Smith I. Coverage of neonatal screening: failure of coverage or failure of information system. *Arch Dis Child.* 2001;84(6):476-9.
10. Fingerhut R, Stehn M, Kohlschütter A. Comparison of four different phenylalanine determination methods. *Clin Chim Acta.* 1997;264(1):65-73.
11. Leão LL, Aguiar MJ. Newborn screening: what pediatricians should know. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(4 Suppl):S80-90.
12. Alexander D. The National Institute of Child Health and Human Development and phenylketonuria. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 2):1514-5.
13. Acosta PB. Recommendations for protein and energy intakes by patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996;155 (Suppl 1):S121-4.
14. Bremer HJ, Anninos A, Schulz B. Amino acid composition of food products used in the treatment of patients with disorders of the amino acid and protein metabolism. *Eur J Pediatr* 1996;155(Suppl 1):S108-14.
15. Rutherford P, Poustie VJ. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD004731.
16. Yi SH, Singh RH. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD004731.
17. Santos LL, Magalhães MC, Januário JN, Aguiar MJ, Carvalho MR. The time has come: a new scene for PKU treatment. *Genet Mol Res.* 2006;5(1):33-44.
18. de Baulny HO, Abadie V, Feillet F, de Parscau L. Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. *J Nutr.* 2007;137(6 Suppl 1):1561S-1563S; discussion 1573S-1575S.

Summary

Introduction

Phenylketonuria is a genetic disorder of metabolism of amino acid phenylalanine, which results in the absence of phenylalanine hydroxylase, an enzyme that catalyzes the conversion of phenylalanine into tyrosine. It is an autosomal recessive disorder. Screening for phenylketonuria in Voivodina started in 2003. Screening data are shown in this paper. Treatment of phenylketonuria is based on a strict, life long, low protein diet with the controlled phenylalanine intake. Diet must start early, in the first weeks of life. The aim of the diet is to reduce natural protein intake and to cover protein needs by special phenylalanine free protein products. There is a big variety of formulas found available on the market for treatment of phenylketonuria. All of them are free of phenylalanine and very expensive.

Discussion

Till May 2005 there was no refunding for these products in our country. According to the decision made by the Provincial Secretariat for Health, providing all children with protein supplement in their first year of life started at the Institute for Child and Youth Healthcare. In September 2007 the Republic Fund for Health Insurance started to refund protein supplement and low protein products for all children up to the age of 18 years.

Conclusion

Besides all technical and organizational difficulties associated with this work, this paper also shows how, by good prevention of phenylketonuria complications, much more money can be saved than it has been invested, even in countries with low amounts of money allocated for this purpose (in absolute figures).

Key words: Phenylketonurias; Diet, Protein-Restricted; Phenylalanine; Financing Construction

Rad je primljen 24. XII 2009.

Prihvaćen za štampu 4. IX 2010.

BIBLID.0025-8105(2010):LXIII:11-12:771-774.