

მიღებულია „კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაციებისა (გაიდლაინები) და კლინიკური მდგომარეობის მართვის სახელმწიფო სტანდარტების (პროტოკოლები) შემუშავების, შეფასების და დანერგვის ეროვნული საბჭოს“ 2021 წლის 1 აპრილის №1 სხდომის გადაწყვეტილების შესაბამისად

დამტკიცებულია საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის 2021 წლის 28 დეკემბრის №01-514/ო ბრძანებით

ფენილკეტონურიით დაავადებულ ორსულთა მართვა

კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია
(გაიდლაინი)

სარჩევი

1. გაიდლაინის დასახელება: ფენილკეტონურიით დაავადებულ ორსულთა მართვა.....	4
2. გაიდლაინით მოცული კლინიკური მდგომარეობები და ჩარევები	4
3. გაიდლაინის შემუშავების მეთოდოლოგია	4
4. გაიდლაინის მიზანი	5
5. სამიზნე ჯგუფი	5
6. ვისთვის არის გაიდლაინი განკუთვნილი	5
7. სამედიცინო დაწესებულებაში გაიდლაინის გამოყენების პირობები	5
8. რეკომენდაციები	5
8.1 ფენილკეტონურია და ორსულობა	6
8.2. გულის თანდაყოლილი მანკის რისკი	6
8.3 მკურნალობის აუცილებლობის არარსებობა	7
8.4 მკურნალობის მიზნები/სამიზნე ფენილალანინის რაოდენობა	7
8.5 ორსულობის დაგეგმვა და მეთვალყურეობა	8
8.6 მშობიარობა და ახალშობილის მოვლა	8
8.7 არასასურველი ორსულობის პრევენცია	9
8.8 კვებითი რეკომენდაციები ორსულობის დროს ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებში	9
8.9 ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობა	9
8.10 წონის მატება და ენერგეტიკული მოთხოვნილება	10
8.11 ცილების მიმართ მოთხოვნილება	11
8.12 თიროზინით დატვირთვა	12
8.13 სასწრაფო დიეტოთერაპია დაუგეგმავი ორსულობის შემთხვევაში	12
8.14 გულისრევა და პირღებინება	13
8.15 ფოლიუმის მჟავით დატვირთვა	13
8.16 ეიკოზაპენტანის მჟავის EPA და დოკოზაჰექსანის მჟავის DHA ოპტიმალური კონცენტრაცია	14
8.17 ნუტრიენტების მონიტორინგი	14
8.18 ძუძუთი კვება და ლაქტაცია	14
8.19 საგანმანათლებლო პროგრამები ფენილკეტონურიით დაავადებულ ორსულთათვის	15
8.20 BH4 მკურნალობა და ორსულობა	15
9. მოსალოდნელი შედეგები	16
10. აუდიტის კრიტერიუმები	16

11. გაიდლაინის გადახედვის ვადები.....	16
12. გაიდლაინის დანერგვისთვის საჭირო რესურსი.....	17
13. რეკომენდაციები გაიდლაინის ადაპტირებისთვის ადგილობრივ დონეზე	18
14. გაიდლაინის ავტორები.....	19
15. გამოყენებული ლიტერატურა.....	19

1. გაიდლაინის დასახელება: ფენილკეტონურიით დაავადებულ ორსულთა მართვა

2. გაიდლაინით მოცული კლინიკური მდგომარეობები და ჩარევები

დასახელება	კოდი
კლინიკური მდგომარეობის დასახელება	ICD 10
1 კლასიკური ფენილკეტონურია	E70.0
2 სხვა ჰიპერფენილალანინემიები	E70.1
ჩარევის დასახელება	NCSP
1 ულტრაბგერითი გამოკვლევა	MADE2A
ლაბორატორიული მომსახურების დასახელება	
1 ფოლიუმის მჟავის განსაზღვრა სისხლში	BL.16.2
2 ვიტამინი B12 განსაზღვრა სისხლში	BL.16.2
3 ჰომოცისტეინის განსაზღვრა სისხლში	BL.16.2
4 ფენილალანინის განსაზღვრა სისხლში	BL.8.1.8
5 ფერიტინის განსაზღვრა სისხლში	BL.7.10.5
6 სისხლის საერთო ანალიზი	LB.6
7 სისხლში ამინომჟავების რაოდენობრივი განსაზღვრა	BL.8.1

3. გაიდლაინის შემუშავების მეთოდოლოგია

წარმოდგენილი გაიდლაინი შემუშავებულია:

ა) შემდეგი გაიდლაინის მიხედვით: The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment (2017);

ბ) გაიდლაინის ავტორთა ჯგუფს რაიმე ცვლილება ორიგინალური გაიდლაინის რეკომენდაციებში არ შეუტანია.

4. გაიდლაინის მიზანი

გაიდლაინის მიზანია ფენილკეტონურიით დაავადებულ ორსულთა მართვა საერთაშორისო მიდგომებისა და რეკომენდაციების გამოყენებით, სტანდარტიზებული მეთოდების დანერგვის გზით. ასევე გაიდლაინის მიზანს წარმოადგენს ფენილკეტონურიით დაავადებულ ორსულთა სწორი მკურნალობა და მონიტორინგი, რათა არ მოხდეს დაავადებისთვის დამახასიათებელი ჯანმრთელობის მდგომარეობის შეუქცევადი განვითარება ნაყოფისა და დედის ორგანიზმში.

5. სამიზნე ჯგუფი

გაიდლაინის სამიზნე ჯგუფს წარმოადგენს ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტები ორსულობის დაგეგმვიდან, მთელი ორსულობის განმავლობასა და ლაქტაციის პერიოდში.

6. ვისთვის არის გაიდლაინი განკუთვნილი

გაიდლაინი განკუთვნილია მეან-გინეკოლოგებისთვის, რეპროდუქტოლოგებისთვის, ექიმი გენეტიკოსებისთვის, ნეონატოლოგებისთვის, რადიოლოგებისთვის, შინაგანი მედიცინის სპეციალისტებისთვის, გასტროენტეროლოგებისთვის, ოჯახის ექიმებისთვის, პედიატრებისთვის, ენდოკრინოლოგებისთვის, ნუტრიციოლოგებისთვის, ზოგადად იმ ექიმი-სპეციალისტებისთვის, რომლებსაც პროფესიული საქმიანობიდან გამომდინარე შეხება აქვთ ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებთან/ორსულებთან და დასაქმებულნი არიან პირველადი ჯანდაცვის რგოლსა და ჰოსპიტალურ სექტორში, ასევე, ჯანდაცვის მენეჯერებისთვის, ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტებისთვის და პაციენტთა ორგანიზაციებისთვის.

7. სამედიცინო დაწესებულებაში გაიდლაინის გამოყენების პირობები

გაიდლაინი გამოიყენება ამბულატორიულ და სტაციონარულ დაწესებულებებში, სადაც ხორციელდება ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტთა მომსახურება. გაიდლაინის გამოყენება იწყება ორსულობის დაგეგმვიდან ძუძუთი კვების დამთავრებამდე.

8. რეკომენდაციები

დაავადება ფენილკეტონურია არის მემკვიდრული ტიპის, სიცოცხლისათვის საშიში მდგომარეობა, რომლის დროსაც გვხვდება ფერმენტის - ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზის ნაკლებობა ან არარსებობა, მისი სინთეზის დარღვევის გამო. ფენილკეტონურია არის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი მეტაბოლური დაავადება,

რომლის სიხშირე მერყეობს და სხვადასხვა პოპულაციისთვის შეიძლება იყოს ინდივიდუალური. საქართველოს პოპულაციაში ეს ციფრი შეადგენს 1:6060 ცოცხალ ახალშობილზე, ევროპის ქვეყნებისთვის საშუალოდ 1:10000 ახალშობილზე. ფენილკეტონურიით დაავადებული არანამკურნალები პაციენტების უმეტეს ნაწილს უვითარდება გონებრივი განვითარების შეფერხება ან/და სხვა ტიპის ნევროლოგიური სიმპტომატიკა. შესაბამისად, ფენილკეტონურიის დროული დიაგნოსტიკა და მართვა მნიშვნელოვანია როგორც სამედიცინო, ისე სოციალური თვალსაზრისით.

მრავალ ქვეყანაში, მათ შორის, საქართველოში ფენილკეტონურიის დიაგნოსტიკა ხდება ახალშობილობის პერიოდში, თანდაყოლილ მეტაბოლურ დაავადებებზე სკრინინგის შედეგად. პაციენტებს, რომელთაც აქვთ დაავადება და არ უტარდებათ მკურნალობა ფენილალანინის შემზღუდველი დიეტოთერაპიით, გამოუვლინდებათ ჯანმრთელობის სხვადასხვა მდგომარეობა, როგორცაა: კანის და თვალის პიგმენტის ნაკლებობა, მიკროცეფალია, კრუნჩხვა, ზრდისა და განვითარების ეტაპების ჩამორჩენა. ახალშობილთა სკრინინგმა საშუალება მისცა პაციენტებს, ადრეულ სტადიაზე გამოვლინდეს დაავადების არსებობა და დაიწყოს მკურნალობა პირველადი სიმპტომების გამოვლენამდე, რასაც არსებითი მნიშვნელობა აქვს ფენილკეტონურიის წარმატებული მართვისთვის. მნიშვნელოვანია ასევე ფენილკეტონურიით დაავადებული ორსული პაციენტების მართვა, რადგან სისხლში მომატებული ფენილალანინი მნიშვნელოვნად მოქმედებს ნაყოფის განვითარებაზე და იწვევს ნაყოფის სხვადასხვა ტიპის ანომალიას.

8.1 ფენილკეტონურია და ორსულობა

ფენილკეტონურიის მკურნალობის ძირითად მიზანს წარმოადგენს დედის ფენილკეტონურიის სინდრომის თავიდან აცილება. ორსულობის დროს სისხლში მაღალი ფენილალანინის მაჩვენებელი იწვევს ტერატოგენულ ზემოქმედებას ნაყოფზე, რომელიც გამოიხატება ნაყოფის ზრდის შეფერხებაში, განვითარების ეტაპების ჩამორჩენაში, მიკროცეფალიასა და გულის თანდაყოლილი მანკის განვითარებაში. თუ დაცულია მკურნალობის რეკომენდაციები, ამ შემთხვევაში გამოსავალი იქნება კარგი, ისეთივე როგორც ზოგად პოპულაციაში.

8.2 გულის თანდაყოლილი მანკის რისკი

სხვადასხვა კვლევაში აღწერილია ახალშობილები, რომელთაც განუვითარდათ თანდაყოლილი გულის მანკი. აღნიშნული ახალშობილების დედების სისხლის ფენილალანინის შემცველობა ორსულობის დროს იყო >1200 მკმოლ/ლ, ან მერყეობდა $900-1200$ მკმოლ/ლ-მდე, როდესაც დედის სისხლში ფენილალანინის შემცველობა ორსულობისას შეადგენდა $120-360$ მკმოლ/ლ გესტაციის პირველი 8 კვირის განმავლობაში, არცერთი გულის თანდაყოლილი მანკის შემთხვევა არ გამოვლენილა.

როდესაც ფენილალანინის რაოდენობა იყო 360-600 მკმოლ/ლ, გამოვლინდა 1 შემთხვევა, 600-900 მკმოლ/ლ დროს გამოვლინდა 5 შემთხვევა, ხოლო >900 მკმოლ/ლ გამოვლინდა 26 შემთხვევა. არანამკურნალებ ან არაოპტიმალურად ნამკურნალებ ორსულებში ნაყოფის ანომალიის რისკი საგრძნობლად მომატებულია.

8.3 მკურნალობის აუცილებლობის არარსებობა

ფენილკეტონურიით დაავადებულ ორსულთა მკურნალობა არ არის აუცილებელი, თუ არანამკურნალებ შემთხვევაში მათ სისხლში ფენილალანინის რაოდენობა <360 მკმოლ/ლ. აღნიშნული დადასტურებულია სხვადასხვა კვლევის საფუძველზე.

რეკომენდაცია 1 - არანამკურნალებ პაციენტებში, რომელთა ფენილალანინის რაოდენობა <360 მკმოლ/ლ, არ საჭიროებენ მკურნალობას არც ორსულობამდე და არც არსულობისას.

8.4 მკურნალობის მიზნები/სამიზნე ფენილალანინის რაოდენობა

ფენილკეტონურიით დაავადებულმა ქალბატონებმა ფენილალანინის შემზღუდველი დიეტოთერაპია უნდა დაიწყონ ჩასახვამდე. ასეთ შემთხვევაში ახალშობილები სიცოცხლეს იწყებენ დამაკმაყოფილებელი პოტენციალით. კვლევებმა აჩვენა, რომ დედის სისხლში ფენილალანინის რაოდენობა <360 მკმოლ/ლ ორსულობისას, სამომავლოდ უარყოფითად არ იმოქმედებს ბავშვის IQ-ზე, თუმცა ზედმეტად მკაცრმა დიეტამ შეიძლება გამოიწვიოს ნაყოფის ზრდის შეფერხება, ასევე გაზარდოს დიაბეტის, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების, ჰიპერტენზიის რისკი. შესაბამისად ორსულობისას ფენილალანინის შემცველობა სისხლში <120 მკმოლ/ლ, ასევე, არ არის რეკომენდებული, რადგან ითვლება, რომ არანამკურნალები პაციენტები, რომელთა ფენილალანინის დონე სისხლში არ აღემატება 600 მკმოლ/ლ-ს, მკურნალობას არ საჭიროებენ. ამის მიუხედავად რეპროდუქციულ ასაკში ქალბატონებისთვის რეკომენდებულია მცირე დოზით ამინომჟავური დანამატის მიღება გემოს მიმღებლობისთვის. სამიზნე ფენილალანინის დონის მიღწევა სასურველია ორსულობის დადგომამდე. ნორმალური ფენილალანინის რაოდენობა სისხლში აუცილებელია ჩასახვამდე მინიმუმ 2 კვირით ადრე.

რეკომენდაცია 2 - ნამკურნალებ ორსულ პაციენტებში ფენილალანინის დონე უნდა იყოს 120-360 მკმოლ/ლ.

რეკომენდაცია 3 - სამიზნე ფენილალანინის დონე სისხლში უნდა იყოს მიღწეული ორსულობის დადგომამდე, ან თუ ორსულობა უკვე დამდგარია, ამ შემთხვევაში რაც შეიძლება ადრე.

8.5 ორსულობის დაგეგმვა და მეთვალყურეობა

დედის ფენილკეტონურია განიხილება, როგორც მაღალი რისკის ორსულობა. ექიმთან ვიზიტის მინიმალური რაოდენობა არის 1 ყოველ ტრიმესტრში, თუმცა სასურველია უფრო ხშირი ვიზიტები. მეტაბოლური კონტროლი ხორციელდება ყოველკვირეულად ფენილალანინის განსაზღვრით სისხლში ჩასახვამდე და 2-ჯერ კვირაში ჩასახვის შემდგომ. თუ ორსულობა არ დადგა 1 წლის განმავლობაში, აუცილებელია პაციენტის გადამისამართება რეპროდუქტოლოგთან, რადგან ფენილკეტონურიით დაავადებული ორსული მიეკუთვნება მაღალი რისკის ჯგუფს, რის გამოც აუცილებელია დეტალური მეთვალყურეობა ნაყოფზე ულტრასონოგრაფიული კვლევით. მშობიარობის შემდგომ პაციენტების მოვლა არის რუტინული, ისევე როგორც ჯანმრთელ პოპულაციაში. პაციენტმა სასურველია, გააგრძელოს ფენილალანინის შემზღვეველი დიეტოთერაპია.

რეკომენდაცია 4 - ნაყოფის განვითარების შეფერხების მაღალი რისკის გამო, დედის ფენილკეტონურია და ორსულობა ითვლება მაღალ რისკ ჯგუფად. ამის მიზეზს ასევე წარმოადგენს მეტაბოლური კონტროლის სიმწევე. მნიშვნელოვანია ორსულის ზედამხედველობა მრავალდისციპლინური ექიმთა გუნდის მიერ.

რეკომენდაცია 5 - ფენილალანინის განსაზღვრა სისხლში უნდა მოხდეს მინიმუმ 1-ჯერ კვირაში ჩასახვამდე და მინიმუმ 2-ჯერ კვირაში ჩასახვის შემდგომ.

რეკომენდაცია 6 - რადგან ფენილკეტონურია და ორსულობა არის მაღალი რისკის ორსულობა, ამიტომ აუცილებელია ულტრაბგერითი კვლევის გამოყენება 18-22 კვირაზე ორგანოების განვითარების სკრინინგისთვის.

რეკომენდაცია 7 - მშობიარობის შემდგომ პაციენტმა უნდა მიიღოს სტანდარტული მოვლა, როგორც ჯანმრთელმა პაციენტმა. აუცილებელია პაციენტს ვურჩიოთ დიეტოთერაპიის გაგრძელება მშობიარობის შემდგომაც.

რეკომენდაცია 8 - დიეტოთერაპიის სიმწევის გათვალისწინებით აუცილებელია, წყვილს ვურჩიოთ რეპროდუქტოლოგთან ვიზიტი, თუ ჩასახვა არ მოხდა დაუცველი სქესობრივი კონტაქტიდან 6 თვის განმავლობაში.

8.6 მშობიარობა და ახალშობილის მოვლა

მშობიარობის შემდგომ ახალშობილებს, რომელთაც აქვთ თანდაყოლილი მანკები საჭიროებენ სპეციფიკურ მოვლას. ექოკარდიოგრამა აუცილებელია ჩატარდეს ყველა ახალშობილთან, რომელთა დედის სისხლში ჩასახვისას ფენილალანინი იყო მაღალი. ახალშობილების მოვლა, სუბოპტიმალური ორსულობის შემთხვევაში, უნდა მოხდეს სპეციალიზირებულ ცენტრებში, სხვა მაღალი რისკის ჯგუფის ახალშობილების მსგავსად.

8.7 არასასურველი ორსულობის პრევენცია

დაუგეგმავი ორსულობა ფენილკეტონურიით დაავადებულ ქალბატონებში არის მნიშვნელოვანი ჯანმრთელობის პრობლემა. 2008 წელს ორსულობების 44% ევროპაში იყო დაუგეგმავი. დედის ფენილკეტონურიის სინდრომის განვითარება საჭიროებს პრევენციას. მნიშვნელოვანია პაციენტის კონსულტირება აღნიშნულ საკითხზე. ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების რეგისტრის არსებობა და მათთან მუდმივი კონტაქტი არის ძალიან მნიშვნელოვანი საკითხი. რეპროდუქციული ასაკის ფენილკეტონურიით დაავადებულმა პაციენტებმა ყველა სახის ჰიპერფენილალანინემიის შემთხვევაში უნდა მიიღონ ინფორმაცია ოჯახის დაგეგმვისა და შესაძლო გართულებების რისკის შესახებ. 12 წლის ასაკიდან პაციენტებში სისტემატურად უნდა მოხდეს ცნობადობის ამალგება პროფესიონალებთან კონსულტირების გზით. ფენილკეტონურიის გუნდის მინიმუმ 1 წევრს უნდა შეეძლოს გაუწიოს პაციენტს კონსულტირება სქესობრივ და რეპროდუქციულ საკითხებზე. მნიშვნელოვანია რჩევების ინდივიდუალიზირება კონკრეტული პაციენტისთვის. ასევე მნიშვნელოვანია რელიგიური და კულტურული ასპექტების გათვალისწინება.

რეკომენდაცია 9 - არასასურველი ორსულობის თავიდან არიდებას სჭირდება მნიშვნელოვანი ძალისხმევა. სქესობრივი განათლება და კონტრაცეფციის შერჩევა წარმოადგენს საკვანძო ელემენტს აღნიშნული საკითხის მოგვარებისთვის.

8.8 კვებითი რეკომენდაციები ორსულობის დროს ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებში

პაციენტის კვებითი სტატუსი მნიშვნელოვან ზემოქმედებას ახდენს ორსულობის მიმდინარეობაზე. კვებითი მენეჯმენტი მნიშვნელოვანი ასპექტია ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტის მართვისას. წონის კლება მკაცრი დიეტის ფონზე, ფოლიუმის მჟავის და ვიტამინ B12 დეფიციტი გავლენას ახდენს გამოსავალზე. პრაქტიკული ჩვევების გამომუშავება მნიშვნელოვანია, რათა პაციენტმა მოახდინოს საკუთარი დიეტოთერაპიის სწორი მენეჯმენტი.

8.9 ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობა

დედის ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობა განისაზღვრება დაავადების სიმწვავეთ. ტოლერანტობა იცვლება ორსულობის პერიოდში და დამოკიდებულია სხვადასხვა ასპექტზე, როგორცაა ორსულობის ტრიმესტრი, ამინომჟავური კომპლექსის მიღება და სხვა. თუ ნაყოფს ასევე აღენიშნება დაავადება (იხ. ცხრილი №1). ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობა არ იმატებს ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრში. მეორე ტრიმესტრიდან იწყება ფენილალანინის მიმართ გაზრდილი მოთხოვნილების ფაზა, რომელიც გამოწვეულია დედის და ნაყოფის ანაბოლიზმით. რადგან ფენილალანინი არის ესენციური ამინომჟავა, მისი მიღება უნდა გაიზარდოს

50-100 მგ/დღ, თუ სისხლში ფენილალანინის დონე არის <120 მკმოლ/ლ, რაც უფრო ხანგრძლივია სისხლში ფენილალანინის დაბალი კონცენტრაციის ფაზა, მით უფრო მაღალია ნაყოფის განვითარების ჩამორჩენის რისკი.

ცხრილი №1. ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობა ფენილკეტონურიით დაავადებულ ორსულებში

ლიტერატურა	პაციენტების რაოდენობა	პირველი ტრიმესტრი	მეორე ტრიმესტრი	მესამე ტრიმესტრი
Vockley 2014	აშშ გაიდლაინი	265-770 მგ/დღ	400-1650მგ/დღ	700-2275 მგ/დღ
Acosta 2001	240	456-684 მგ/დღ	528მგ/დღ	938-1248 მგ/დღ
Thompson 1991	1	6 მგ/კგ/დღ		30 მგ/კგ/დღ
Kohlschutter 2009	3	400 მგ/დღ		1700 მგ/დღ, მაქს 600 მგ/დღ (ნაყოფის ფენილკეტონურია)
Duran 1999	5	250-500 მგ/დღ	300-500 მგ/დღ	
Rohr 1987	3	450-800 მგ/დღ	720-1300 მგ/დღ	1300-1500 მგ/დღ

რეკომენდაცია 10 - ორსულობისას ფენილალანინის შემცველობა <120 მკმოლ/ლ არ არის რეკომენდებული.

რეკომენდაცია 11 - ფენილალანინის მიღება უნდა გაიზარდოს 50-100 მგ/დღ-ით თუ სისხლში ფენილალანინის დონე იქნება <120 მკმოლ/ლ ორსულობის ნებისმიერ მომენტში.

8.10 წონის მატება და ენერგეტიკული მოთხოვნილება

წონის კლების გამო ორსულობის პირველ ტრიმესტრში ხშირია ფენილალანინის კონცენტრაციის მატება სისხლში. არაადეკვატური ენერგეტიკული ღირებულების მიღება ორსულობისას შეიძლება გამოწვეული იყოს უცილო პროდუქტების მწირი გემოვნებითი ღირებულებით, ამინომჟავური ნარევის ხელმიუწვდომობასთან, მადის კარგვასთან, რომელიც დაკავშირებულია გულის რევასთან და პირღებინებასთან. ნაყოფის მიკროცეფალიის განვითარების რისკი მნიშვნელოვნად იკლებს თუ ხდება დედის წონის ადეკვატური მატება. ენერგეტიკული მოთხოვნილება ინდივიდუალურია ყველა პაციენტში, მაგრამ გასათვალისწინებელია ორსულობამდე არსებული სხეულის მასის ინდექსი, წონის მატების დონე, დედის ასაკი, გესტაციური ასაკი, ფიზიკური აქტივობა და სისხლში ფენილალანინის კონტროლი (იხ. ცხრილი №2). საუკეთესო ინდიკატორს წარმოადგენს დედის წონის მატება და ახალშობილის დაბადების წონა 3.1-3.6 კგ. დედის წონის მატების ოპტიმალური რაოდენობაა 10-14 კგ. თუ სახეზე გვაქვს წონის კლება, აუცილებელია კვების გაძლიერება იქამდე, სანამ სახეზე არ გვექნება წონის ადეკვატური ნამატი. თუმცა ასევე გასათვალისწინებელია, რომ ნორმაზე მეტად წონის მატება ასევე ასოცირებულია რისკის ჯგუფის

ორსულობასთან. ფენილკეტონურიით დაავადებულ ორსულებსა და ჯანმრთელ ორსულთა პოპულაციაში წონის მატება უნდა იყოს მსგავსი.

ცხრილი №2. დამატებითი ენერგეტიკული საჭიროება ზოგადი პოპულაციის ორსულებში

ლიტერატურა	პირველი ტრიმესტრი	მეორე ტრიმესტრი	მესამე ტრიმესტრი
UK SACN 2011	-	-	191 კილოკალ/დღ
FAO/WHO/UNU 2001	85 კილოკალ/დღ	360 კილოკალ/დღ	475 კილოკალ/დღ
IOM 2005 (ქალები 19-50წ)	-	340 კილოკალ/დღ	452 კილოკალ/დღ
IOM 2005 (ქალები 14-18წ)	-	340 კილოკალ/დღ	452 კილოკალ/დღ

რეკომენდაცია 12 – წონის კლება უნდა იყოს თავიდან აცილებული განსაკუთრებით ორსულობის პირველ ტრიმესტრში. ასევე, თავიდან უნდა იყოს აცილებული წონის სწრაფი მატება. ჯანმრთელი წონის შენარჩუნება უნდა იყოს მართული მთელი ორსულობის განმავლობაში.

8.11 ცილების მიმართ მოთხოვნილება

დამატებითი მოთხოვნილება ცილის მიმართ ორსულობისას დაკავშირებულია სხეულის მასის მატებასთან. ჯანმრთელ პოპულაციაში ცილების მოხმარების გაზრდა რეკომენდებულია 1 გრ/დღ-ით. პირველ ტრიმესტრში, 10 გრ/დღ-ით მეორე ტრიმესტრში და 31 გრ/დღ-ით მესამე ტრიმესტრში. ზოგიერთ ლიტერატურაში აღწერილია ამინომჟავური კომპლექსის მიღების მატების მნიშვნელობა 15%-ით. ამინომჟავური კომპლექსის მცირე ოდენობით მიღება ასოცირებულია სისხლში ფენილალანინის მაღალ კონცენტრაციასთან. პაციენტებს, რომლებიც იღებენ 50%-ით ნაკლებ ცილას, ვიდრე რეკომენდებულია, განსაკუთრებით ორსულობის პირველ ტრიმესტრში, აქვთ მომატებული რისკი, ნაყოფის თანდაყოლილი გულის მანკის განვითარების, ვიდრე ზოგად პოპულაციაში. ორსულობისას საერთო ცილის მიღება ≥ 70 გრ/დღ არის რეკომენდებული, თუმცა მნიშვნელოვანია პაციენტის წონის ინდივიდუალური განხილვა.

რეკომენდაცია 13 - რათა მოხდეს ცილაზე გაზრდილი მოთხოვნილების კომპენსირება ორსულ პაციენტებში, აუცილებელია დამატებითი ცილის მიღება. დღიური ცილის მიღება (ბუნებრივი ცილის და ამინომჟავური დანამატის კომბინაციით) უნდა შეადგენდეს ≥ 70 გრ/დღ.

8.12 თიროზინით დატვირთვა

თიროზინის დამატების აუცილებლობის შესახებ ცნობები დედის ფენილკეტონურიის დროს მწირია. რადგან თიროზინი იწარმოება ფენილალანინისგან, სისხლში ფენილალანინის სიმცირის გამო ეს პროცესი შეფერხებულია. საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ ყველა ამინომჟავური დანამატი შეიცავს თიროზინს, რაც ნიშნავს იმას, რომ თუ პაციენტი იღებს ამინომჟავურ დანამატს, თიროზინის ცალკე მიღება აუცილებელი არ არის. კვლევებმა ვერ აჩვენა კორელაცია დედის სისხლში თიროზინის შემცველობასა და ნაყოფის მდგომარეობას შორის.

რეკომენდაცია 14 - თიროზინის მიღება რეკომენდებულია მინიმუმ 6 გრ/დღ. ეს რაოდენობა არის ამინომჟავურ დანამატში, რომელიც სრულად აკმაყოფილებს თიროზინის ყოველდღიურ მოთხოვნილებას ორსულ პაციენტებში.

8.13 სასწრაფო დიეტოთერაპია დაუგეგმავი ორსულობის შემთხვევაში

ორსულ პაციენტებში, იმ შემთხვევაში, თუ ორსულობა არ იყო დაგეგმილი აუცილებელია ფენილალანინის მიღების შეზღუდვა. პაციენტებს, რომლებიც დაორსულდნენ ფენილალანინის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში, დასჭირდებათ განსაკუთრებული ზედამხედველობა, რათა მოხდეს ფენილალანინის დონის შემცირება სამიზნე რაოდენობამდე (იხ. ცხრილი №3). დასაწყისში ფენილალანინის მიღება იქნება ისეთივე, როგორც 1-5 წლის ასაკში და დამოკიდებული იქნება დაავადების სიმწვავეზე.

ცხრილი №3. ორსულობის ადრეულ სტადიაზე ტოლერირებადი ფენილალანინის რაოდენობა არამკაცრი დიეტის დროს.

სისხლში ფენილალანინის კონცენტრაცია	საშუალო ფენილალანინის რაოდენობა დიეტოთერაპიის დაწყებით სტადიაზე მგ/დღ
>2000	150
1600-2000	200
1200-1600	300
1000-1200	300

რეკომენდაცია 15 - დაუგეგმავი ორსულობის შემთხვევაში პაციენტმა უნდა მიმართოს ექიმს პირველი 24 საათის განმავლობაში, რადგან მოხდეს პაციენტთან დიეტოთერაპიის ინიციაცია და ფენილალანინის კონცენტრაციის ნორმალიზება <7 დღის განმავლობაში. ფენილალანინი უნდა განისაზღვროს მკურნალობის დაწყებამდე. სასწრაფო დიეტა უნდა მოიცავდეს ცილას ≥ 70 გრ/დღ ოდენობით. დასაწყისისთვის სამიზნეთ უნდა იქნეს მიჩნეული ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობა, როგორც 1-5 წლის ასაკში. მკურნალობა ასევე დამოკიდებულია დაავადების სიმწვავეზე.

8.14 გულისრევა და პირღებინება

გულისრევა და პირღებინება გვხვდება შემთხვევათა 85%-ში. ამან შეიძლება გავლენა მოახდინოს წონის მატებაზე და დიეტის ადეკვატურობაზე. საბოლოოდ ეს გამოიწვევს ფენილალანინის კონცენტრაციის მატებას სისხლში. სიმპტომები ძირითადად გამოვლინდება ორსულობის 5 კვირის ასაკში და გრძელდება ორსულობის 12 კვირამდე (იხ. ცხრილი №4). ნაზოგასტრალური ზონდის გამოყენება რეკომენდებულია განსაკუთრებულად მწვავე შემთხვევების დროს, თუმცა ინფექციური დაავადებების რისკის გათვალისწინება მნიშვნელოვანია აღნიშნული პროცედურის დროსაც.

ცხრილი №4. რეკომენდაციები გულისრევისა და პირღებინების საწინააღმდეგოდ

კვებითი მიდგომები და ცხოვრების სტილი	მცირე და ხშირი დაბალცილიანი საკვების და წასახემსებლის პორციები. ცივი კერძის მიღება შეიძლება იყოს მოსახერხებელი გაძლიერებული ყნოსვის შემთხვევაში. რეკომენდებულია დამატებით წყლის მიღება მთელი დღის მანძილზე მცირე ულუფებით, რომელიც გაჯერებულია გლუკოზით. თავიდან უნდა იყოს აცილებული კვების შემდგომ მოკლე დროში წოლით პოზიციის მოთავსება.
ამინომჟავური დანამატი	მიღება აუცილებელია 5-6 ჯერ დღის განმავლობაში მცირე დოზებით. დამატებითი სითხის გამოყენება ეხმარება გულისრევის შემსუბუქებას. თუ გემოვნებითი თვისებების მიმართ ტოლერანტობა დაბალია, მაშინ უნდა განვიხილოთ კაფსულირებული ფორმით მისი მიღება.
პრეპარატები	უსაფრთხო ანტიმეტიკური თერაპია და მჟავიანობის დამწვევი პრეპარატები უნდა გამოვიყენოთ, თუ სახეზეა შეუპოვარი პირღებინება, დისპეპსიის და მონელების დარღვევის მოვლენები.

რეკომენდაცია 16 - ფენილკეტონურიით დაავადებულ ორსულებში გულისრევა და პირღებინება უნდა იყოს ნამკურნალები, რათა არ მოხდეს საკვების და ამინომჟავური დანამატის არაადეკვატური მიღება, რაც გამოიწვევს სისხლში ფენილალანინის კონტროლის შეფერხებას, დედის წონის მატების შეფერხებას და გაზრდის ნაყოფის განვითარების ხელის შეშლის რისკს.

8.15 ფოლიუმის მჟავით დატვირთვა

ფოლიუმის მჟავა მნიშვნელოვანია როგორც ჩასახვამდე, ასევე ორსულობის დროს. მისი მიღება მნიშვნელოვნად ამცირებს ნერვული მილის დეფექტების განვითარებას. პირველი 12 კვირის განმავლობაში პაციენტებს ენიშნებათ ფოლიუმის მჟავა 400 მკგ/დღ. მიუხედავად იმისა, რომ ამინომჟავური დანამატი შეიცავს ფოლიუმის მჟავას, მისი დამატებით დანიშვნა რეკომენდებულია ორსულობის ადრეულ ეტაპზე. სისხლში უნდა მოხდეს ჰომოცისტეინის განსაზღვრა, რადგან არ განვითარდეს ვიტამინ B12-ის უკმარისობა.

რეკომენდაცია 17 – 400 მკგრ ფოლიუმის მჟავის ყოველდღიური მიღება რეკომენდებულია ჩასახვამდე და ორსულობის პირველი 12 კვირის განმავლობაში, ამინომჟავურ დანამატში ფოლიუმის მჟავის შემცველობის მიხედვად.

8.16 ეიკოზაპენტანის მჟავის EPA და დოკოზაჰექსანის მჟავის DHA ოპტიმალური კონცენტრაცია

EPA და DHA მნიშვნელოვანი კომპონენტებია ორსულთათვის. ისინი ამცირებენ დაადრევე მშობიარობას. ფენილკეტონურიით დაავადებული ორსული პაციენტებისთვის რეკომენდებულია მათი დამატებით მიღება ≥ 200 მგ/დღ. მათი მიღება ასევე რეკომენდებულია ჩასახვამდე პერიოდში. ბევრი ამინომჟავური დანამატი შეიცავს აღიშნულ ორივე ნივთიერებას. მნიშვნელოვანია მოხდეს ცხიმოვანი მჟავების სტატუსის განსაზღვრა ჩასახვამდე ან ორსულობის ადრეულ ფაზაში.

რეკომენდაცია 18 – 200 მგ/დღ DHA მიღება რეკომენდებულია ყველა ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტისთვის, რომელიც გეგმავს ორსულობას და ორსულობისას.

8.17 ნუტრიენტების მონიტორინგი

მნიშვნელოვანია რომ ძირითადი ნუტრიენტების მონიტორინგი მოხდეს ჩასახვამდე და ორსულობის დადგომისას. შემდგომი მონიტორინგი საჭირო ხდება მხოლოდ მწვავე უკმარისობის დროს.

რეკომენდაცია 19 - მნიშვნელოვანი ნუტრიენტები, რომელთა განსაზღვრა უნდა მოხდეს ჩასახვამდე და ორსულობისას არის: ფოლიუმის მჟავა, ვიტამინი B12, ჰომოცისტეინი, ფერიტინი, სისხლის საერთო ანალიზი, სისხლში ამინომჟავების რაოდენობრივი განსაზღვრა. დამატებითი მონიტორინგი საჭიროა მეორე და მესამე ტრიმესტრში იმ შემთხვევაში, თუ გამოვლინდა რომელიმე კომპონენტის უკმარისობა.

8.18 ძუძუთი კვება და ლაქტაცია

ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების ახალშობილებს გააჩნიათ მეტაბოლიზმი დედის რძეში შემავალი ფენილალანინის მიმართ. ერთადერთი ძუძუთი კვების უკუჩვენება არის დედის მკურნალობა BH4-ით. არსებობს ცნობა იმის შესახებ, რომ ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების რძე შეიცავს ფენილალანინის მაღალ კონცენტრაციას, ვიდრე ჯანმრთელ პოპულაციაში. ხსენში ფენილალანინის რაოდენობა შეადგენს 130 მგ/100 მლ, 86 მგ/100 მლ 6 დღის შემდგომ, ხოლო 74 მგ/100 მლ 13 დღის შემდგომ. ფენილკეტონურიით დაავადებულ დედას შეუძლია ძუძუთი კვებოს ახალშობილი, რომელსაც ასევე აღენიშნება დაავადება. აღნიშნული ხდება დიეტის პრინციპების გამოყენებით. რადგან ენერგეტიკული

მოთხოვნილება არის მომატებული რძის წარმოქმნის პროცესში, მნიშვნელოვანია კვებითი ღირებულების გაზრდა 505-675 კილოკალორიით/დღ. მშობიარობის შემდგომ ხშირია სისხლში ფენილალანინის კონცენტრაციის მატება კატაბოლიზმის გამო. მშობიარობის შემდგომ მნიშვნელოვანია დედის მიერ დიეტოთერაპიის გაგრძელება.

რეკომენდაცია 20 - დედის ფენილკეტონურიის შემთხვევაში არ არსებობს ძუძუთი კვების უკუჩვენება, მიუხედავად იმისა ახალშობილს გამოუვლინდება თუ არა ფენილკეტონურია.

რეკომენდაცია 21 - ყველა პაციენტს სჭირდება კვებითი მხარდაჭერა ლაქტაციის პერიოდში, იმის მიუხედავად აგრძელებს თუ არა ის დიეტოთერაპიას.

8.19 საგანმანათლებლო პროგრამები ფენილკეტონურიით დაავადებულ ორსულთათვის

დაბალცილიანი დიეტა წარმოადგენს სირთულეს ორსული პაციენტებისთვის. მათ სჭირდებათ მხარდაჭერა და კონსულტირება აღნიშნულ თემაზე. მრავალი პაციენტი იმყოფება წარმატებულ დიეტაზე მთელი ცხოვრების განმავლობაში, მაგრამ მაინც უჭირთ ორსულობისას სისხლში ფენილალანინის ნორმალური რაოდენობით შენარჩუნება. არსებობს სპეციალური საგანმანათლებლო პროგრამები ორსული პაციენტებისთვის, რომელიც ეხმარება პაციენტს, მიიღოს მეტი განათლება დიეტოთერაპიის აუცილებლობის და მისი წარმართვის შესახებ. მნიშვნელოვანია ასევე ოჯახის მხარდაჭერა. ზოგიერთი პაციენტის მოთავსება ხდება სტაციონარში 3-5 დღიანი ინტენსიური საგანმანათლებლო კურსისთვის. ასევე მნიშვნელოვანია, პაციენტმა შეძლოს დამოუკიდებლად ფენილალანინის სინჯის აღება ტესტირებისთვის.

რეკომენდაცია 22 - საგანმანათლებლო პროგრამების არსებობა აუცილებელია პაციენტების მხარდასაჭერად, როგორც ორსულობამდე, ასევე მთელი ორსულობის განმავლობაში.

8.20 BH4 მკურნალობა და ორსულობა

მედიკამენტების კლინიკური კვლევა ორსულობისას არაეთიკურია, შესაბამისად, ორსულობისას BH4 გამოყენების ცნობები არასაკმარისია, არ არსებობს კვლევა და ინფორმაცია ორსულობისას BH4 დოზირების შესახებ. სხვადასხვა კვლევამ, რომელშიც ორსულები ჩასახვამდე და ორსულობისას იღებდნენ BH4-ის დოზას 3-17მგ/კგ სხეულის წონაზე, არ გამოავლინა ნაყოფის რაიმე პათოლოგია. ასევე გამოვლინდა, რომ BH4-ით ნამკურნალები პაციენტების ახალშობილებს ჰქონდა უკეთესი ჯანმრთელობის მდგომარეობა. BH4-ით მკურნალობა შესაძლებელია გაგრძელდეს ორსულობის დროსაც, მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტი არის მკურნალობაზე დადასტურებულად დადებითი პასუხის მქონე. BH4-ზე დადებითი

პასუხის პოტენციურობა ვლინდება გენოტიპირებით და BH4-ით დატვირთვის ტესტით.

რეკომენდაცია 23 - თუ პაციენტს უჭირს ფენილალანინის სამიზნე რაოდენობის მიღწევა სისხლში ჩასახვამდე და ორსულობისას, აუცილებელია განხილული იყოს პაციენტთან BH4 გამოყენება.

9. მოსალოდნელი შედეგები

გაიდლაინის დანერგვა ხელს შეუწყობს ფენილკეტონურიის ეფექტურ მართვას ორსულებში. გაიდლაინის გამოყენება დაავადების მართვას გახდის ხარჯთეფექტურს და სტანდარტიზებულს. გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ ფენილკეტონურია წარმოადგენს ქრონიკულ მემკვიდრულ დაავადებას და მისი მართვა გრძელდება მთელი ცხოვრების განმავლობაში, ამიტომ განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, გაიდლაინი ორიენტირებული იყოს პაციენტის/ორსულის კეთილდღეობასა და უწყვეტ მკურნალობაზე.

10. აუდიტის კრიტერიუმები

1. რამდენი პაციენტია დიაგნოსტირებული დაავადება ფენილკეტონურიით?
2. რამდენი პაციენტია დიაგნოსტირებული კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემიით?
3. რეგისტრირებული პაციენტებიდან რამდენი არის მდედრობითი სქესის?
4. რამდენი პაციენტის არის რეპროდუქციულ ასაკში?
5. რამდენი ორსულობის შემთხვევა არის აღწერილი ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებიც აღრიცხვაზე იმყოფებიან სახელმწიფო პროგრამაში?
6. რამდენი პაციენტი აცხადებს უარს მკურნალობაზე?
7. რამდენი ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტი იღებს სრულფასოვან სქესობრივ განათლებას?
8. საშუალოდ რამდენი ორსულობა გვხდება ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტთა ოჯახებში, რომლებიც უარს ამბობენ პრენატალურ დიაგნოსტიკაზე?

11. გაიდლაინის გადახედვის ვადები

სასურველია გაიდლაინი გადაიხედოს და შეივსოს გამოყენებული წყაროების განახლების შემთხვევაში, ახალი მტკიცებულებების გათვალისწინებით.

12. გაიდლაინის დანერგვისთვის საჭირო რესურსი

გაიდლაინის დანერგვისთვის საჭირო ადამიანური და მატერიალურ-ტექნიკური რესურსი მოცემულია ცხრილი №5-ში.

ცხრილი № 5 ადამიანური და მატერიალურ-ტექნიკური რესურსი

რესურსი	ფუნქციები/მნიშვნელობა	შენიშვნა
ადამიანური		
ექიმი გენეტიკოსი	კონსულტაცია დაავადების შესახებ კლინიკური შეფასება მკურნალობა მონიტორინგი	სავალდებულო
მეან-გინეკოლოგი	ორსულობის მართვა	სავალდებულო
რადიოლოგი	სამეანო ექოსკოპია	სავალდებულო
ექთანი	სისხლის აღება და სხვადასხვა მანიპულაციების შესრულება პაციენტების ისტორიის მენეჯმენტი	სავალდებულო
რეგისტრატორი	პაციენტების რეგისტრაცია პაციენტების არღიცხვა	სასურველი
მენეჯერი/ადმინისტრატორი	გაიდლაინის დანერგვის ხელშეწყობა, დანერგვაზე მეთვალყურეობა; აუდიტის ჩატარება და შედეგების ანალიზი	სასურველი
მატერიალურ-ტექნიკური		
რისკის შეფასების სქემა	რისკის პროფილის შეფასება	სავალდებულო
ლაბორატორია	პაციენტის ზოგადი მდგომარეობის შეფასება პაციენტის მკურნალობის ეფექტურობის მონიტორინგი	სავალდებულო
სისხლის საერთო ანალიზი		სასურველი
ფენილალანინის განსაზღვრა სისხლში		სავალდებულო
ვიტამინი B12 განსაზღვრა სისხლში		სასურველი
		სასურველი

ჰომოცისტეინის განსაზღვრა სისხლში		სასურველი
ფერიტინის განსაზღვრა სისხლში		სასურველი
სისხლში ამინომჟავების რაოდენობრივი განსაზღვრა		
სადიაგნოსტიკო აღჭურვილობა	პაციენტის მდგომარეობის შეფასება მკურნალობის ეფექტურობის მონიტორინგი	სასურველი
ულტრაბგერითი გამოკვლევა		სავალდებულო
პაციენტის საგანმანათლებლო მასალები.	პაციენტის ინფორმირება	სასურველი

13. რეკომენდაციები გაიდლაინის ადაპტირებისთვის ადგილობრივ დონეზე

გაიდლაინის ადაპტირებისთვის აუცილებელია შემდეგი ღონისძიებების განხორციელება:

- გაიდლაინის ელექტრონული ვერსიის განთავსება საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დავის სამინისტროს ვებ-გვერდზე (www.moh.gov.ge);
- გაიდლაინის საფუძველზე უწყვეტი სამედიცინო განათლების (უსგ) პროგრამის შემუშავება და ჯანდაცვის პერსონალისთვის ტრენინგების ორგანიზება;
- გაიდლაინის პრაქტიკაში დანერგვის შეფასება კლინიკური აუდიტის საშუალებით.

14. გაიდლაინის ავტორები

დოდო აგლაძე - პედიატრიული ქირურგიის ცენტრის KidCo გენეტიკის დეპარტამენტის ექიმი გენეტიკოსი, კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტის ონკოლოგიური გენეტიკის განყოფილების ხელმძღვანელი.

ლალი მარგველაშვილი - პედიატრიული ქირურგიის ცენტრის KidCo გენეტიკის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, ექიმი გენეტიკოსი, ნუტრიციოლოგი.

სოფიო ბოჯგუა - მეან-გინეკოლოგი, დავით გაგუას კლინიკა. „ექიმები საზოგადოებისთვის“ ასოციაციის პრეზიდენტი.

ზაზა ბოხუა - თსსუ რეპროდუქციული ჯანმრთელობის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი, თსსუ დიპლომისშემდგომი სამედიცინო განათლების და უწყვეტი პროფესიული განვითარების ინსტიტუტის დირექტორი, საქართველოს მეან-გინეკოლოგთა ასოციაციის გენერალური მდივანი.

ოლეგ ქვლივიძე - ნიუ ვიჟენ უნივერსიტეტის პროფესორი, გენეტიკური და იშვიათი დაავადებების საქართველოს ფონდის აღმასრულებელი დირექტორი.

15. გამოყენებული ლიტერატურა

1. Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med.* 1980;303(21):1202–8.
2. 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.
3. Levy HL, Guldberg P, Guttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the maternal PKU collaborative study. *Pediatr Res.* 2001;49(5):636–42.
4. Platt LD, Koch R, Hanley WB, Levy HL, Matalon R, Rouse B, et al. The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria: report of a 12-year study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(2):326–33.
5. Rouse B, Matalon R, Koch R, Azen C, Levy H, Hanley W, et al. Maternal phenylketonuria syndrome: congenital heart defects, microcephaly, and developmental outcomes. *J Pediatr.* 2000;136(1):57–61.
6. Rouse B, Azen C, Koch R, Matalon R, Hanley W, de la Cruz F, et al. Maternal Phenylketonuria collaborative study (MPKUCS) offspring: facial anomalies, malformations, and early neurological sequelae. *Am J Med Genet.* 1997; 69(1):89–95.
7. Levy HL, Waisbren SE, Lobbregt D, Allred E, Schuler A, Trefz FK, et al. Maternal mild hyperphenylalaninaemia: an international survey of offspring outcome. *Lancet.* 1994;344(8937):1589–94.

8. Levy HL, Waisbren SE, Guttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse B, et al. Pregnancy experiences in the woman with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 2):1548–52.
9. Waisbren SE, Azen C. Cognitive and behavioral development in maternal phenylketonuria offspring. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 2):1544–7.
1. 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.
2. Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):374–82.
3. Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr*. 2004;144(2):235–9.
4. 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.
5. Teissier R, Nowak E, Assoun M, Mention K, Cano A, Fouilhoux A, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(6):993–9.
6. Cooperative GH. Prenatal care screening and testing guideline. <https://www.ghc.org/all-sites/guidelines/prenatal.pdf>: Group Health Cooperative 2013. p. 16.
7. Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(2):198–201.
8. Chetty SP, Shaffer BL, Norton ME. Management of pregnancy in women with genetic disorders: part 2: inborn errors of metabolism, cystic fibrosis, neurofibromatosis type 1, and turner syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(12):765–76.
9. Rohr F, Munier A, Sullivan D, Bailey I, Gennaccaro M, Levy H, et al. The resource mothers study of maternal Phenylketonuria: preliminary findings. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(2):145–55.
10. Hall JG. When is careless conception a form of child abuse? Lessons from maternal phenylketonuria. *J Pediatr*. 2000;136(1):12–3.
11. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *StudFam Plan*. 2010;41(4):241–50.
12. 338. Koch R, Trefz F, Waisbren S. Psychosocial issues and outcomes in maternal PKU. *Mol Genet Metab*. 2010;99(Suppl 1):S68–74.
13. Levy HL, Ghavami M. Maternal phenylketonuria: a metabolic teratogen. *Teratology*. 1996;53(3):176–84.
14. Waisbren SE, Shiloh S, St James P, Levy HL. Psychosocial factors in maternal phenylketonuria: prevention of unplanned pregnancies. *Am J Public Health*. 1991;81(3):299–304.
15. Charron-Prochownik D, Feron-Hannan M, Sereika S, Becker D. Randomized efficacy trial of early preconception counseling for diabetic teens (READYgirls). *Diabetes Care*. 2008;31(7):1327–30.
16. Fischl AF, Herman WH, Sereika SM, Hannan M, Becker D, Mansfield MJ, et al. Impact of a preconception counseling program for teens with type 1 diabetes (READY-girls) on patient-provider interaction, resource utilization, and cost. *DiabetesCare*. 2010;33(4):701–5.
17. Kohlschutter B, Ellerbrok M, Merkel M, Tchirikov M, Zschocke J, Santer R, et al. Phenylalanine tolerance in three phenylketonuric women pregnant with fetuses of different genetic PKU status. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(Suppl 1): S1–4.
18. Trefz F, Maternal PKU. PKU and BH4-Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin SPS Verlagsgesellschaft. In: Blau N, editor. ; 2006. p. 261–176.
19. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 2):1534–6.
20. Siega-Riz AM, Viswanathan M, Moos MK, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of

- Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201((4):339): e1–14.
21. Clark BJ, Cockburn F. Management of inborn errors of metabolism during pregnancy. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1991;373:43–52.
 22. Michals K, Acosta PB, Austin V, Castiglioni L, Rohr F, Wenz E, et al. Nutrition and reproductive outcome in maternal phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996; 155(Suppl 1):S165–8.
 23. Feillet F, Abadie V, Berthelot J, Maurin N, Ogier H, Vidailhet M, et al. Maternal phenylketonuria: the French survey. *Eur J Pediatr.* 2004;163(9):540–6.
 24. Acosta PB, Matalon K, Castiglioni L, Rohr FJ, Wenz E, Austin V, et al. Intake of major nutrients by women in the maternal Phenylketonuria (MPKU) study and effects on plasma phenylalanine concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(4):792–6.
 25. Thompson GN, Francis DE, Kirby DM, Compton R. Pregnancy in phenylketonuria: dietary treatment aimed at normalising maternal plasma phenylalanine concentration. *Arch Dis Child.* 1991;66(11):1346–9.
 26. Butte NF, King JC. Energy requirements during pregnancy and lactation. *Public Health Nutr.* 2005;8(7A):1010–27.
 27. Nutrition TSACo. Dietary reference values for energy. SACN reports and position statements [internet]. 2011.
 28. WHO. Maternal anthropometry and pregnancy outcomes. A WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1995;73 Suppl:1–98.
 29. Maritz CMC H, Ellerton C. Dietary management of Maternal Phenylketonuria: A practical guide; 2010. p. 1–27.
 30. Andreasen KR, Andersen ML, Schantz AL. Obesity and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(11):1022–9.
 31. Morin KH. Perinatal outcomes of obese women: a review of the literature. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1998;27(4):431–40.
 32. Coutts J. The dietary management of phenylketonuria. *Proc Nutr Soc.* 1979; 38(3):315–20.
 33. Michals-Matalon KMR, Acosta P, Azen C. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: effects of blood phenylalanine and nutrient intake. *MRDD Res Rev.* 1999;5:121–4.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Acosta PB, Blaskovics M, Cloud H, Lis E, Stroud H, Wenz E. Nutrition in pregnancy of women with hyperphenylalaninemia. *J Am Diet Assoc.* 1982; 80(5):443–50.
 37. Brenton DP, Lilburn M. Maternal phenylketonuria. A study from the United Kingdom. *Eur J Pediatr.* 1996;155(Suppl 1):S177–80.
 38. Davidson DC. Maternal phenylketonuria. *Postgrad Med J.* 1989;65(Suppl 2): S10–20.
 39. Koch R, Friedman EG, Wenz E, Jew K, Crowley C, Donnell G. Maternal phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 1986;9(Suppl 2):159–68.
 40. Komrower GM, Sardharwalla IB, Coutts JM, Ingham D. Management of maternal phenylketonuria: an emerging clinical problem. *Br Med J.* 1979; 1(6175):1383–7.
 41. Lenke RR, Koch R, Fishler K, Platt LD. Tyrosine supplementation during pregnancy in a woman with classical phenylketonuria. A case report. *J Reprod Med.* 1983;28(6):411–4.
 42. Robertson LVM, A.; Ripley, S.; Adams, S.; Chan, H.; Ellerton, C.; Maritz, C.; Mestravick, N.; Micciche, A.; Terry, A.; Weetch, E.; Wildgoose, J., editor *Maternal Phenylketonuria (PKU) Practical Management in UK Metabolic Centers.* SSIEM; 2010; Istanbul: Springer JIMD.
 43. Rohr FJ, Doherty LB, Waisbren SE, Bailey IV, Ampola MG, Benacerraf B, et al. New England maternal PKU project: prospective study of untreated and treated pregnancies and their outcomes. *J Pediatr.* 1987;110(3):391–8.

44. Rohr FJ, Lobbregt D, Levy HL. Tyrosine supplementation in the treatment of maternal phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(3):473–6.
45. Sheil ODN, Saul IP, Naughten ER. Maternal phenylketonuria with increased tyrosine supplements. *J Inherit Metab Dis.* 1986;9(Suppl 2):3.
46. 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.
47. Levy HL, Lenke RR, Koch R. Lack of fetal effect on blood phenylalanine concentration in maternal phenylketonuria. *J Pediatr.* 1984;104(2):245–7.
48. Lewis SA, Lyon IC, 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.
49. Maltepe C, Koren G. The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum—a 2013 update. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(2):e184–92.
50. Schrag SP, Sharma R, Jaik NP, Seamon MJ, Lukaszczyk JJ, Martin ND, et al. Complications related to percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes. A comprehensive clinical review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007;16(4): 407–18.
51. Schworer JAOL, Van Calcar S, Highway S, Bankowski H, Williams P, Rice G. Use of Gastrostomy tube to prevent maternal PKU syndrome. *JIMD Rep.* 2012;6:6.
52. Group MVSR. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet.* 1991;338(8760):131–7.
53. Health. Do. Folic acid and the prevention of disease. Report of the committee on medical aspects of food and nutrition policy. In: Report on health and social subjects 50. London: The Stationery Office; 2000.
54. Wald NJ, Law M, Hoffbrand AV. Folic acid fortification in the prevention of neural tube defects. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1665. author reply –6
55. Foods SCo. Tolerable upper intake level of Folate. European Scientific Committee on Foods. 2000.
56. Medicine Io. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fibre, fat, fatty acids, cholesterol, protein and aminoacids. Washinton, D.C.: The National Academies Press; 2005. Available from: <https://www.nap.edu/read/10490/chapter/1>
57. 10490/chapter/1
58. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA.* 1993;270(22):2693–8.
59. Giovannini M, Biasucci G, Agostoni C, Bellu R, Riva E. Fatty acid supplementation in a case of maternal phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 1994;17(5):630–1.
60. Eilander A, Hundscheid DC, Osendarp SJ, Transler C, Zock PL. Effects of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation on visual and cognitive development throughout childhood: a review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids.* 2007;76(4):189–203.
61. Koletzko B, Boey CC, Campoy C, Carlson SE, Chang N, Guillermo-Tuazon MA, et al. Current information and Asian perspectives on long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation, and infancy: systematic review and practice recommendations from an early nutrition academy workshop. *Ann Nutr Metab.* 2014;65(1):49–80.
62. Wheeler S. Assessment and interpretation of micronutrient status during pregnancy. *Proc Nutr Soc.* 2008;67(4):437–50.
63. Bradburn NC, Wappner RS, Lemons JA, Meyer BA, Roberts RS. Lactation and phenylketonuria. *Am J Perinatol.* 1985;2(2):138–41.
64. Kuvan®, inventor Summary of Product Characteristics. 13/11/2013.
65. Fox-Bacon C, McCamman S, Therou L, Moore W, Kipp DE. Maternal PKU and breastfeeding: case report of identical twin mothers. *Clin Pediatr.* 1997;36(9): 539–42.
66. MacDonald A WF. Disorders of Amino acid Metabolism. In: V. S, editor. *Clinical Paediatric Dietetics.* Wiley Blackwell; 2014.

67. Hall Moran V, Lowe N, Crossland N, Berti C, Cetin I, Hermoso M, et al. Nutritional requirements during lactation. Towards European alignment of reference values: the EURRECA network. *Matern Child Nutr.* 2010;6(Suppl 2): 39–54.
68. FAO/WHO/UNU. Human energy requirements. Report of a joint FAO/WHO/ UNU expert consultation. October 17–24, 2001. Rome, Italy. *Public Health Nutr.* 2004;8(7A):929–1228.
69. Dewey KG. Energy and protein requirements during lactation. *Annu Rev Nutr.* 1997;17:19–36.
70. Centers for Disease C, Prevention. Barriers to dietary control among pregnant women with phenylketonuria—United States, 1998–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(6):117–20.
71. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities—a review. *Mol Genet Metab.* 2010;99(Suppl 1):S64–7.
72. Brown AS, Fernhoff PM, Waisbren SE, Frazier DM, Singh R, Rohr F, et al. Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet Med.* 2002;4(2):84–9.
73. 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.
74. Koch R, Moseley K, Ning J, Romstad A, Guldborg P, Guttler F. Long-term beneficial effects of the phenylalanine-restricted diet in late-diagnosed individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 1999;67(2):148–55.
75. Trefz FK, Cipic-Schmidt S, Koch R. Final intelligence in late treated patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;159(Suppl 2):S145–8.
76. Dan B, Christiaens F, Mewasingh LD, De Laet C, Goyens P. Late-treated phenylketonuria mimicking Angelman syndrome. *Am J Med Genet.* 2001; 104(4):345–6.
77. Groselj U, Tansek MZ, Smon A, Angelkova N, Anton D, Baric I, et al. Newborn screening in southeastern Europe. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1–2):42–5.
78. Holtzman C, Slazyk WE, Cordero JF, Hannon WH. Descriptive epidemiology of missed cases of phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 1986;78(4):553–8.
79. Narayanan D, Barski R, Henderson MJ, Luvai A, Chandrajay D, Stainforth C, et al. Delayed diagnosis of phenylketonuria - a case report of two siblings. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(Pt 3):406–8.
80. Kasim S, Moo LR, Zschocke J, Jinnah HA. Phenylketonuria presenting in adulthood as progressive spastic paraparesis with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(6):795–7.
81. Rosini F, Rufa A, Monti L, Tirelli L, Federico A. Adult-onset phenylketonuria revealed by acute reversible dementia, prosopagnosia and parkinsonism. *J Neurol.* 2014;261(12):2446–8.
82. Murphy GH, Johnson SM, Amos A, Weetch E, Hoskin R, Fitzgerald B, et al. Adults with untreated phenylketonuria: out of sight, out of mind. *Br J Psychiatry.* 2008;193(6):501–2.
83. Gizewska M. Phenylketonuria : selected genetic aspects and sequelae of hyperphenylalaninemia. Habilitation thesis. *Ann Acad Med Stetin.* 2008;supl. 132.
84. Mazur A, Jarochowicz S, Oltarzewski M, Sykut-Cegielska J, Kwolek A, O'Malley G. Measurement of functional independence level and falls-risk in individuals with undiagnosed phenylketonuria. *Acta Biochim Pol.* 2009;56(4):613–8.
85. Jancar J. Increased life expectancy in people with untreated phenylketonuria. *J Intellect Disabil Res.* 1998;42(Pt 1):97–9.
86. Gizewska M, Cabalska B, Cyrytowski L, Nowacki P, Zekanowski C, Walczak M, et al. Different presentations of late-detected phenylketonuria in two brothers with the same R408W/R111X genotype in the PAH gene. *J Intellect Disabil Res.* 2003;47(Pt 2):146–52.
87. Grosse SD. Late-treated phenylketonuria and partial reversibility of intellectual impairment. *Child Dev.* 2010;81(1):200–11.
88. Holmgren G, Blomquist HK, Samuelson G. Positive effect of a late introduced modified diet in an 8-year-old pku child. *Neuropadiatrie.* 1980; 11(1):76–9.

89. Waisbren SE, Rokni H, Bailey I, Rohr F, Brown T, Warner-Rogers J. Social factors and the meaning of food in adherence to medical diets: results of a maternal phenylketonuria summer camp. *J Inher Metab Dis.* 1997;20(1):21–7.
90. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2001;24(3):561–87.
91. Burton BK, Leviton L. Reaching out to the lost generation of adults with early-treated phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab.* 2010;101(2–3):146–8.
92. van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen Ozel H, Lammardo AM, et al. When should social service referral be considered in phenylketonuria? *Mol Genet Metab Rep.* 2015;2:4.
93. Taylor A. The impact of parental substance misuse on child development. In: *Research in practice*; 2013.
94. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6Rtetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(5):700–7.
95. Couce ML, Boveda MD, Valerio E, Perez-Munuzuri A, Fraga JM. Long-term pharmacological management of phenylketonuria, including patients below the age of 4 years. *JIMD Rep.* 2012;2:91–6.
96. Elsas LJ, Greto J, Wierenga A. The effect of blood phenylalanine concentration on Kuvan response in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2011;102(4):407–12.
97. Hennermann JB, Buhner C, Blau N, Vetter B, Monch E. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2005;86(Suppl 1):S86–90.
98. Lambruschini N, Perez-Duenas B, Vilaseca MA, Mas A, Artuch R, Gassio R, et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol Genet Metab.* 2005;86(Suppl 1):S54–60.
99. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2007;370(9586):504–10.
100. Lindegren ML, Krishnaswami S, Reimschisel T, Fannesbeck C, Sathe NA, McPheeters ML. A systematic review of BH4 (Sapropterin) for the adjuvant treatment of Phenylketonuria. *JIMD Rep.* 2013;8:109–19.
101. Muntau AC, Roschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med.* 2002;347(26):2122–32.
102. Singh RH, Quirk ME. Using change in plasma phenylalanine concentrations and ability to liberalize diet to classify responsiveness to tetrahydrobiopterin therapy in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):485–91.
103. Singh RH, Quirk ME, Douglas TD, Brauchla MC. BH(4) therapy impacts the nutrition status and intake in children with phenylketonuria: 2-year followup. *J Inher Metab Dis.* 2010;33(6):689–95.
104. Thiele AG, Weigel JF, Ziesch B, Rohde C, Mutze U, Ceglarek U, et al. Nutritional changes and micronutrient supply in patients with
105. Phenylketonuria under therapy with Tetrahydrobiopterin (BH(4)). *JIMD Rep.* 2013;9:31–4
106. Zurfluh MR, Fiori L, Fiege B, Ozen I, Demirkol M, Gartner KH, et al. Pharmacokinetics of orally administered tetrahydrobiopterin in patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2006;29(6):725–31.
107. Leuret O, Barth M, Kuster A, Eyer D, de Parscau L, Odent S, et al. Efficacy and safety of BH4 before the age of 4 years in patients with mild phenylketonuria. *J Inher Metab Dis.* 2012;35(6):975–81.

108. Longo N, Arnold GL, Pridjian G, Enns GM, Ficicioglu C, Parker S, et al. Long-term safety and efficacy of sapropterin: the PKUDOS registry experience. *Mol Genet Metab.* 2015;114(4):557–63.
109. Longo N, Siriwardena K, Feigenbaum A, Dimmock D, Burton BK, Stockler S, et al. Long-term developmental progression in infants and young children taking sapropterin for phenylketonuria: a two-year analysis of safety and efficacy. *Genet Med.* 2015;17(5):365–73.
110. Shintaku H, Ohura T. Sapropterin is safe and effective in patients less than 4-years-old with BH4-responsive phenylalanine hydrolase deficiency. *J Pediatr.* 2014;165(6):1241–4.
111. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD008005.
112. Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MM, Gruskin DJ, Dorenbaum A, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *J Pediatr.* 2009;154(5):700–7.
113. Burton BK, Bausell H, Katz R, Laduca H, Sullivan C. Sapropterin therapy increases stability of blood phenylalanine levels in patients with BH4- responsive phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab.* 2010;101(2–3):110–4.
114. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr.* 1999;135(3):375–8.
115. Trefz FK, Aulela-Scholz C, Blau N. Successful treatment of phenylketonuria with tetrahydrobiopterin. *Eur J Pediatr.* 2001;160(5):315.
116. Trefz FK, Blau N. Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal phenylketonuria. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 2):1566–9.
117. Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G, Korall H, Blau N. Long-term treatment of patients with mild and classical phenylketonuria by tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab.* 2005;86(Suppl 1):S75–80.
118. Trefz FK, Muntau AC, Lagler FB, Moreau F, Alm J, Burlina A, et al. The Kuvan((R)) adult maternal paediatric European registry (KAMPER) multinational observational study: baseline and 1-year data in Phenylketonuria patients responsive to Sapropterin. *JIMD Rep.* 2015;23:35–43.
119. Christ SE, Moffitt AJ, Peck D, White DA. The effects of tetrahydrobiopterin (BH4) treatment on brain function in individuals with phenylketonuria. *NeuroImage Clinical.* 2013;3:539–47.
120. Feillet F, Muntau AC, Debray FG, Lotz-Havla AS, Puchwein-Schwepcke A, Fofou-Caillierez MB, et al. Use of sapropterin dihydrochloride in maternal phenylketonuria. A European experience of eight cases. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(5):753–62.
121. 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.
122. Koch R, Moseley K, Guttler F. Tetrahydrobiopterin and maternal PKU. *Mol Genet Metab.* 2005;86(Suppl 1):S139–41.
123. Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2009;96(4):158–63.
124. Bernegger C, Blau N. High frequency of tetrahydrobiopterin-responsiveness among hyperphenylalaninemias: a study of 1,919 patients observed from 1988 to 2002. *Mol Genet Metab.* 2002;77(4):304–13.
125. Fiege B, Bonafe L, Ballhausen D, Baumgartner M, Thony B, Meili D, et al. Extended tetrahydrobiopterin loading test in the diagnosis of cofactor-responsive phenylketonuria: a pilot study. *Mol Genet Metab.* 2005;86(Suppl 1):S91–5.
126. Trefz F, Lichtenberger O, Blau N, Muntau AC, Feillet F, Belanger-Quintana A, et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in neonates with hyperphenylalaninemia: a

- semi-mechanistically-based, nonlinear mixed effect modeling. *Mol Genet Metab.* 2015;114(4):564–9.
127. Cerone R, Andria G, Giovannini M, Leuzzi V, Riva E, Burlina A. Testing for tetrahydrobiopterin responsiveness in patients with hyperphenylalaninemia due to phenylalanine hydroxylase deficiency. *Adv Ther.* 2013;30(3):212–28.
 128. Longo N, Harding CO, Burton BK, Grange DK, Vockley J, Wasserstein M, et al. Single-dose, subcutaneous recombinant phenylalanine ammonia lyase conjugated with polyethylene glycol in adult patients with phenylketonuria: an open-label, multicentre, phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2014;384(9937):37-44.
 129. Hamman KJ, Winn SR, Harding CO. Hepatocytes from wild-type or heterozygous donors are equally effective in achieving successful therapeutic liver repopulation in murine phenylketonuria (PKU). *Molecular genetics and metabolism.* 2011;104(3):235-40.
 130. ViCELLI HM, Harbottle RP, Wong SP, Schlegel A, Chuah MK, VandenDriessche T, et al. Treatment of phenylketonuria using minicircle-based naked-DNA gene transfer to murine liver. *Hepatology.* 2014;60(3):1035-43.
 131. Awiszus D, Unger I. Coping with PKU: results of narrative interviews with parents. *Eur J Pediatr.* 1990;149(Suppl 1):S45–51.
 132. Zwiesele S, Bannick A, Trepanier A. Parental strategies to help children with phenylketonuria (PKU) cope with feeling different. *American journal of medical genetics Part A.* 2015;167A(8):1787-95.
 133. Di Ciommo V, Forcella E, Cotugno G. Living with phenylketonuria from the point of view of children, adolescents, and young adults: a qualitative study. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP.* 2012;33(3):229-35.
 134. 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.
 135. Bilginsoy C, Waitzman N, Leonard CO, Ernst SL. Living with phenylketonuria: perspectives of patients and their families. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(5): 639–49.
 136. 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(Suppl 2):4–11.
 137. Gross PA, Greenfield S, Cretin S, Ferguson J, Grimshaw J, Grol R, et al. Optimal methods for guideline implementation: conclusions from Leeds Castle meeting. *Med Care.* 2001;39(8 Suppl 2):II85–92.
 138. Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas. 2007.
 139. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. *Archives of disease in childhood.* 1993;68(3):426-427
 140. French Guidelines. Phenylketonuria: National Diagnosis and Treatment Protocol. 2010.
 141. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Current opinion in obstetrics & gynecology.* 2009;21(6):521–6.
 142. Stamm RA, Houghton LA. Nutrient intake values for folate during pregnancy and lactation vary widely around the world. *Nutrients.* 2013;5(10):3920–47.