

UDK 616-008.9-056.7
616.43-056.7
COBISS.SR-ID 109152777

ZNAČAJ NOVOROĐENAČKOG SKRININGA U PREVENCIJI RETKIH METABOLIČKO-ENDOKRINOLOŠKIH POREMEĆAJA

Mirka Knežević (1), Gordana Magdelinić (2), Milena Magdelinić (3), Milan Magdelinić (4), Anja Mijušković (5)

(1,2) OPŠTA BOLNICA BERANE, BERANE, CRNA GORA; (3) KLINIČKI CENTAR CRNE GORE, PODGORICA, CRNA GORA; (4,5) DOM ZDRAVLJA ANDRIJEVICA, ANDRIJEVICA, CRNA GORA

SAŽETAK: Ukazujući na značaj rane dijagnoze i lečenja bolesti u najranijoj životnoj dobi novorođenački skrining je uvršten u obavezni vid zdravstvene zaštite dece i sprovodi se u zemljama širom sveta. Novorođenački skrining obuhvata teške nasledne metaboličke i endokrinološke bolesti, koje se klinički odmah ne manifestuju dok u kasnijem toku dovode do ometenosti u rastu i razvoju sa visokim procentom fizičkog i psihičkog invaliditeta. Rano dijagnostikovana bolest omogućava brzi terapijski pristup kako bolest ne bi napredovala i adekvatan rast i razvoj deteta. Cilj skrininga novorođenčadi je rano otkrivanje bolesti novorođenčeta kod koje će rana dijagnostika i lečenje dovesti do značajnog smanjenja smrtnosti, morbiditeta i invaliditeta. Cilj ovoga rada je da se prikažu neka od najčešćih metaboličkih i endokrinoloških oboljenja koja su uvrštena u program novorođenačkog skrininga u Crnoj Gori i zemaljama u okruženju, kao i upoznavanje sa komplikacijama blagovremeno nedijagnostikovanog oboljenja, terapijskim mogućnostima i prognozom bolesti nakon blagovremeno započete terapije.

Ključne reči: Novorođenački skrining, nasledne bolesti, endokrinološki poremećaji, metabolički poremećaji

UVOD

Pre više od četiri decenije mnoge zemlje su pokrenule programe neonatalnog skrininga u cilju otkrivanja novorođenčadi sa naslednim metaboličkim i endokrinološkim oboljenjima za koja bi rana dijagnostika i lečenje sprečila ozbiljne i trajne poremećaje zdravlja. Fenilketonurija je u mnogim zemljama bila prvi poremećaj uvršten u novorođenački skrining. U decenijama nakon toga program se širio postepeno, i obuhvatao sve veći broj teških poremećaja koji za posledicu imaju visok stepen fizičkog i intelektualnog invaliditeta.

Svetska zdravstvena organizacija definiše ulogu skrininga kao otkrivanje bolesti koja se može lečiti, sa adekvatno shvaćenom prirodnom istorijom, u asimptomatskoj fazi, kako bi se započelo lečenje i sprečili simptomi ili da bi se odložile komplikacije. Skrininig novorođenčeta se počeo primenjivati 1960. godine radom američkog mikrobiologa Dr Roberta Gatrija (Robert Guthrie). Prva internacionalna diskusija o skriningu novorođenčeta pod organizacijom Svetske zdravstvene organizacije održana je 1967. godine kada je grupa naučnika za kongenitalne poremećaje metabolizma raspravljala o tehničkim i etičkim aspektima skrininga.

Gatrijev test (Guthrie test) je obavezna mera zdravstvene zaštite i radi se svakom

novorođenčetu, bilo da je ono zdravo ili bolesno, rođeno u ili pre termina. Ova laboratorijska analiza se uglavnom izvodi već u porodilištu, najčešće od 48 do 72 sata od rođenja novorođenčeta, mada može da se radi i do 8. dana života novorođenčeta. Važećem preporukom Savetodavnog komiteta za nasledne bolesti kod novorođenčadi i dece, čija aktuelna verzija datira iz 2016. godine u SAD je definisan "preporučeni univerzalni skrining panel" koji se sastoji od osnovnog spiska od 34 oboljenja i proširenog spiska na kojem se nalazi još 26 bolesti. Oboljenja za koja se preporučuju skrining mogu se klasifikovati na nekoliko grupa: poremećaje metabolizma organskih kiselina, poremećaj oksidacije masnih kiselina, poremećaje metabolizma aminokiselina, endokrine poremećaje i hemoglobinopatije. Od endokrinih poremećaja skrining se preporučuje na kongenitalni hipotireoidizam i kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju i to u okviru osnovnog panela [1]. Lista bolesti koje će obuhvatiti skrining test, zavisi od zdravstvenog sistema države i njenog skrining programa. Koja će se bolest proveravati najviše zavisi od njene učestalosti, od dostupnosti terapije ali i od toga koliko je zemlja razvijena i ima li sredstva da plati skrining za svu novorođenčad.

U Crnoj Gori od 2007. godine kao obavezni vid zdravstvene zaštite novorođenčeta

uveden je neonatalni skrining na hipotireozu, i jedina je bolest iz grupe naslednih endokrinoloških oboljenja koju skrining obuhvata. Od zemalja u okruženju, Slovenija ima najbolji skrining program gde je pored hipotireoze i fenilketonurije uvršteno još sedamnaest oboljenja. Hrvatska ima skrining program koji obuhvata osam bolesti: fenilketonuriju, hipotireozu, tri poremećaja razgradnje masnih kiselina, glutarnu aciduriju tipa 1, izovaleričnu acidemiju, nedostatak karnitina.

Novorođenački skrining na fenilketonuriju

Skrining na fenilketonuriju je preduslov za ranu primenu dijete, koja je neophodna za prevenciju teških neuroloških poremećaja kod dece sa dijagnostikovanim oboljenjem.

Fenilketonurija je najčešći urođeni metabolički poremećaj koji uzrokuje težak stepen fizičkog i psihičkog invaliditeta ukoliko se blagovremeno ne dijagnostikuje i ne započne terapijski tretman. Fenilketonurija je bolest koja se može lečiti i navedena je u nacionalnom programu skrininga novorođenčadi u zemljama širom sveta. Novorođenčad sa pozitivnim indikacijama skrininga mogu postići zadovoljavajući terapijski efekat blagovremenom kontrolom unosa fenilalanina nakon postavljanja dijagnoze. Kombinacija rane dijagnoze i početka lečenja rezultira normalim telesnim i intelektualnim razvojem za većinu dece sa fenilketonurijom.

Fenilketonurija i druge hiperfenilalaninemije su skupina naslednih poremećaja koje nastaju zbog poremećaja u oksidaciji aminokiseline fenilalanin u tirozin [2]. Fenilketonuriji pripada posebno mesto među naslednim metaboličkim bolestima. To je prva bolest iz te skupine u kojoj je jasno utvrđena veza između naslednog biohemijskog poremećaja i

mentalne zaostalosti (Asbjorn Fölling 1934.), prva bolest iz te kategorije za koju je otkrivena mogućnost lečenja dijetom (Horst Bickel 1954.) i prva za koju je izrađen laboratorijski test koji se upotrebljava u skriningu novorođenčadi u celokupnoj novorođenačkoj populaciji (Robert Guthrie 1963) [3]. Prevalenca fenilketonurije u svetu se kreće oko 1: 10 000 novorođenčadi [4].

Fenilalanin je esencijalna aminokiselina, od koje se nakon resorpcije iz creva manja količina ugrađuje u telesne proteine, a preostali, veći deo mora se uz pomoć enzima fenilalanin-hidroksilaze u jetri oksidirati u tirozin. Uzrok fenilketonurije su mutacije gena koji se nalazi na hromozomu 12 koji kodira jetreni enzim fenilalanin-hidroksilazu. Posledica je insuficijencija enzima i nemogućnost oksidacije fenilalanina u tirozin sa povećanjem koncentracije fenilalanina i njegovih "nenormalnih" metabolita u ćelijama i telesnim tečnostima. Danas još nije poznat mehanizam kojim fenilalanin ili njegovi metaboliti u velikim koncentracijama oštećuju funkciju mozga, ali je činjenica da njihovo održavanje u normalnim granicama kod dece sa fenilketonurijom odgovarajućim dijetalnim režimom sprečava oštećenje mozga [5].

Deca sa klasičnom fenilketonurijom u prvim danima i nedeljama života nemaju uočljivih simptoma. Tek nakon nekoliko nedelja javlju se znaci usporenog psihomotornog razvoja, deca ne nauče hodati, sedeti u pravo vreme, 25 % dece ima epileptičke napade, razvija se hipotonija muskulature, psihomotorni nemir, promene ponašanja, mikrocefalija, zaostatak u telesnom razvoju. Oko četvrtine zahvaćene dece ima dojenački ekcem, hipopigmentaciju kože i kose, miris znoja i mokraće na miševе što potiče od fenilmlečne kiseline koju ta deca izlučuju. Već tokom prve godine dolazi do teške mentalne retardacije (IQ 30) [6].

Slika 1. Dete sa fenilketonurijom

Izvor: <https://img.medscapestatic.com/pi/meds/ckb/07/44107tn.jpg>



Kako se kod svakog novorođenčeta radi skrining na fenilketonuriju (Guthrie test), u dece sa pozitivnim Guthrie skrining testom određuje se koncentracija fenil-alanina i tirozina u krvi. Na osnovu vrednosti fenilalanina u krvi, bolest se klasifikuje kao blaga hiperfenilalaninemija: 120–360 mmol; blaga siva zona 360–600 mmol; blagi oblik fenilketonurije: 600–900 mmol; umereni: 900–1200 mmol i klasični >1.200 mmol [7].

Lečenje fenilketonurije se sprovodi doživotnim ograničenjem unosa fenil-alanina do količine neophodne za izgradnju vlastitih proteina od rođenja. U odojčadi se isključivo koriste mlečne formule sa malo fenil-alanina. Primena dijete ima trostruki cilj:

1. Sprečva se akumulacija prekomerne količine fenilalanina u krvi (a samim tim i u mozgu) strogom kontrolom prirodnog unosa proteina/fenilalanina.

2. Zamena prirodnog proteina koji je uklonjen iz ishrane bezbednim proteinom ili proteinom bez fenilalanina, koji se naziva sintetički protein, smeša/suplement aminokiselina ili zamena za proteine. Sve zamene za proteine su bez fenilalanina ili imaju veoma malo fenilalanina.

3. Postizanje normalnog rasta i statusa uhranjenosti. Ovo se postiže osiguravanjem da ishrana sadrži izbalansiran unos svih hranljivih materija i energije. Suplementi vitamina i minerala se ili dodaju zameni proteina ili daju kao poseban dodatak.

U ishrani se doživotno ograničava unos namirnica koje obiluju fenilalaninom: mleko, mlečni proizvodi, meso, riba, piletina, jaja, pasulj, orasi. U ishrani se preporučuje unos voća, povrća, žitarica [8].

Prognoza nelečene fenilketonurije je loša sa obzirom na propadanje mentalnih i nervnih funkcija, propratnu simptomatsku epilepsiju i teškoće i komplikacije koje prete takovom detetu. Oko polovine nelečene dece doživi 20 godina, oko trećine 30 godina. Uz blagovremenu dijagnostiku u najranijoj dobi i adekvatnu ishranu deca sa lečenom fenilketonurijom se ne razlikuju od zdravih vršnjaka.

Prevenција fenilketonurične embriopatije započinje pre rađanja deteta, kada gravidna žena koja ima fenilketonuriju sprovodi dijete bez fenilalanina. Ako pre koncepcije i u toku trudnoće dijete nije stroga doći će do oštećenja centralnog nervnog sistema fetusa, urođenih srčanih mana i mikrocefalije. Po

rođenju novorođenčetu se radi Gatrijev test (Guthrie test).

Uzorak treba uzeti svakom zdravom, bolesnom, donešenom i nedonešenom novorođenčetu. Tačan period za uzimanje uzoraka ne bi trebalo da bude kraći od 48 sati hranjenja proteinima i ne bi trebalo da prelazi 30 dana od rođenja; međutim, idealan period bi bio između trećeg i sedmog dana rođenja kod novorođenčadi [9].

Budući da antibiotska terapija može test na fenilketonuriju učiniti lažno negativnim uzorak se uzima u načelu nakon završetka antibiotske terapije. Najsigurnije mesto za uzimanje uzorka krvi je dorzalna strana pete novorođenčeta. Označeni krug mora biti u potpunosti ispunjen krvlju, ne smeta ukoliko je krv prešla rubove kruga. Pre uboda deteta treba sačekati da se da se dezinfekciono sredstvo kojim je koža obrisana potpuno osuši. U suprotnom sa uzorkom krvi se meša dezinfekciono sredstvo te je takav uzorka neupotrebljiv. Jod i sredstva koja sadrže jod se ne upotrebljavaju jer ometaju određivanje tireotropina za dijagnostikovanje kongenitalne hipotireoze. Na poleđini papira važno je napisati da li dete uzima antibiotike i je li teško bolesno.

Novorođenački skrining na hipotireozu

Kongenitalna hipotireoza može se dijagnostikovati kasno ili može proći potpuno nedijagnostikovano, izazivajući poremećaje zdravlja deteta, ekonomski i socijalni teret za porodicu. Terapijski tretman dijagnostikovane kongenitalne hipotireoze je jednostavan, jeftin i efikasan. Sa ranom dijagnozom i terapijom novorođenče se razvija normalno bez mentalnog hendikepa i postaje produktivan član društva. Patnja deteta, postojanje ekonomskog i socijalnog tereta uzrokovanih kongenitalnom hipotireozom, obavezala je institucije mnogih zemalja da novorođenački skrining na hipotireozu uvrste u obavezan vid zdravstvene zaštite deteta.

U Crnoj Gori, kao obavezan vid zdravstvene zaštite djeteta uveden je skrining na hipotireozu 2007. godine. Do danas, kongenitalna hipotireoza je jedino endokrino oboljenje obuhvaćeno skrining programom novorođenčadi.

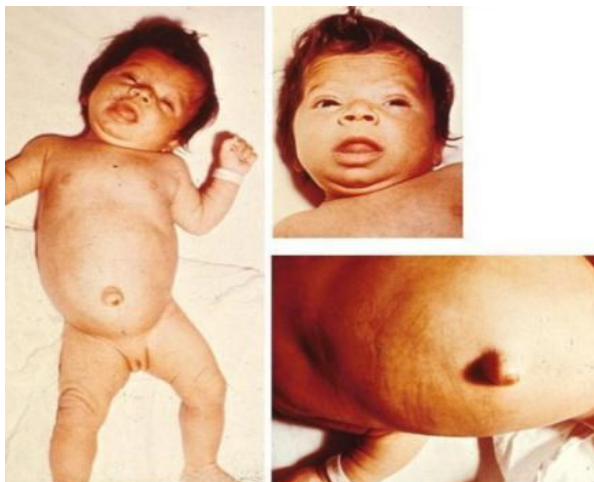
Glavne kliničke karakteristike nelečene kongenitalne hipotireoze su poremećaj rasta i odloženi neurokognitivni razvoj koji rezultira mentalnom retardacijom.

Širom sveta stopa incidence kongenitalne hipotireoze je 1: 2000-4000 novorođenčadi, dok

za područja koja su deficitarna jodom beleže veću stopu incidencije [10].

Slika 2. Klinička slika kongenitalne hipotireoza

Izvor: https://www.researchgate.net/publication/44662677/figure/fig4/AS:279090520182836@1443551773718/Infant-with-congenital-hypothyroidism-A-3-month-old-infant-with-untreated-CH-picture_Q320.jpg



Kongenitalna hipotireoza se dijagnostikuje na rođenju pomoću Gatrijevog testa (Guthrie test). Ovaj test se bazira na merenju vrijednosti (TSH) tireostimulišućeg hormona ili (T4) tiroksina. Ako je nivo T4 u krvi iz uboda u petu nizak a povišen TSH rezultati skrininga ukazuju na postojanje kongenitalne hipotireoze. Potvrda dijagnoze se postavlja analizom hormona iz venske krvi gde se takođe meri nivo TSH i T4. Ako je vrednost T4 hormona niska, a vrednost TSH povišena dijagnoza je definitivno potvrđena [11].

Cilj supstitucione hormonske terapije je dovesti dete u stanje eutireoze. Kod dijagnostifikovane kongenitalne hipotireoze terapija se započinje sa punom dozom hormona kako bi se sprečili ili umanjili štetni efekti hipotireoze na razvoj centralnog nervnog sistema. Preporučuje se održavanje T3 i T4 na gornjoj granici normale. Početkom terapije normalizuje se nivo T4 i T3 i dolazi do supresije povišenog TSH. Uz dobro vođenu terapiju postiže se normalan rast i gube se klinički znaci hipotireoze, ali prognoza mentalnog razvoja nije tako povoljna i zavisi pre svega od vremena kada je terapija započeta. Levotiroksin je hormonski preparat koji se koristi u vidu tableta ili rastvora. Tabletu je potrebno izmrviti i pomešati sa 30 ml tečnosti (vode, mleka ili formule). Rastvor se detetu daje preko šprica ili pipete, ne treba ga mešati u celokupni obrok u flašici jer se može

desiti da beba ne pojede čitav obrok i da se ne unese potpuna doza leka. Tokom hormonske terapije neophodno je pratiti stanje deteta, jer usled predoziranja levotiroksinom mogu se razviti simptomi hipertireoze: nemir, blage dijareje, sporo napredovanje u telesnoj težini, nesanica, ubrzan rast.

Usled nedovoljne terapijske doze kod deteta se mogu razviti letargija, opstipacija, hladni ekstremiteti, neočekivano dobijanje u telesnoj težini i usporen rast.

Nakon započinjanja hormonske terapije neophodno je pratiti vrednosti tireoidnih hormona. U prvim mesecima hormonski status se proverava svakih par nedelja, odnosno na svakih tri do šest meseci tokom detinjstva, odnosno na svakih 6 do 12 meseci u adultnom dobu [12]. Veliki broj zemalja uvrstio je i hipotireozu u svoj program novorođenačkog skrininga i to na taj način što se iz istog uzorka krvi sa filter papira koji se uzima radi traganja za fenilketonurijom određuje radioimunološki T4 ili TSH.

Novorođenački skrining na galaktozemiju

Zbog nedostatka galaktoza-1-fosfo-uridil-transferaze nastaje klasična galaktozemija [13]. Usled neaktivnosti ove transferaze, dolazi do nagomilavanja galaktozo-1-fosfata u jetri, eritrocitima, slezini, očnoj sočivi, bubrezima, srčanom mišiću i moždanoj kori, a u krvi postoji

galaktozemija. Sem intracelularnog nagomilavanja galaktoze i galaktozo-1-fosfata nalazi se i veća količina galaktitola. Nakon nekoliko dana hranjenja majčinim mlekom ili mlečnom formulom koja sadrži laktozu novorođenče postaje anoreksično i požuti. Novorođenče sa klasičnom galaktozemijom često

odbija hranu, ne napreduje ili gubi na telesnoj masi, povraća nakon obroka, ima proliv, žuticu, ascites, edeme, hepatomegaliju, letargična je i hipotonična. Oštećenje jetre može napredovati do fulminantnog zatajenja s encefalopatijom i hemoragijskom dijatezom, a moguće je zatajenje bubrega [14].

Slika 3. Dete oboljelo od galaktozemije

Izvor: https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcTpVTHhntyHltfN9_IwAGV4X8QUKZkdzQ51mKrGQqKsz5XitFfyvkvkKHrwiQSg4ZNKxA&usqp=CAU



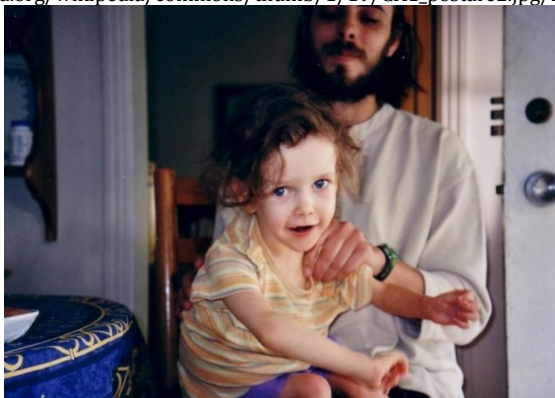
Deca ostaju niskog rasta uz govorne nedostatke kao i poremećaj držanja tela i ravnoteže tokom adolescencije. Nagomilavanje galaktoze i galaktitola u očnom sočivu dovodi do brzog formiranja katarakte, zamućenja očnog sočiva i gubitka vida. Bolest može biti praćena osteomalacijom, privremenim zatajanjem jajnika, dok teži oblici galaktozemije su praćeni gubitkom sluha [15]. Lečenje galaktozemije se zasniva na dijeti bez imalo galaktoze (za dojenčad je to sojino mleko umjesto kravljeg). Nju treba započeti pri prvoj sumnji na ovu bolest, ne čekajući nalaze pretraga. Ako se dijeta započne na vreme, simptomi se mogu postupno i povući. Dugoročna prognoza lečene dece je dobra, iako ih dio može imati blagi zaostatak u rastu, blaže govorne teškoće i druge diskretne mentalne poremećaje. Bolesnici imaju povišene koncentracije galaktoze u serumu i urinu. Žena koja zna da nosi gen za galaktozemiju mora tokom trudnoće potpunosti prestati uzimati hranu koja sadrži galaktozu. Galaktozemija se može u trudnoći sprečiti odgovarajućom dijetom. Ukoliko majka ima visok nivo galaktoze u krvi, ona može prolaziti kroz posteljicu i izazvati kataraktu. Osobe sa ovim poremećajem moraju se odreći galaktoze za celi život [16].

Skrining na glutarnu aciduriju tip 1

Glutarna acidurija tip 1 je teški nasledni neurometabolički poremećaj čiji se klinički ishod poboljšao nakon primene programa skrininga novorođenčadi i brzog početka presimptomatskog metaboličkog lečenja. Glutarna acidemia tipa I je protip tzv. cerebralnih organskih acidurija i rezultat je naslednog poremećaja u metabolizmu aminokiselina lizina, hidroksilizina i triptofana, zbog nedostatka mitohondrijskog enzima glutaryl-CoA-dehidrogenaze. U bolesnika s manjkom enzima nakupljaju se glutarična a u manjoj meri 3-OH-glutarična i glutakonična kiselina u mozgu [17]. Procenjena prevalencija bolesti se kreće od 1:125,000 do 1:250 novorođenčadi u genetski visokorizičnim populacijama [18]. Nelečena bolest najčešće uzrokuje sliku akutnog oštećenja mozga s teškim distoničko-diskinetičkim poremećajem. Bolest je asiptomatska do dobi od obično pola godine do godinu dana kada se kod deteta u sklopu neke infekcije, imunizacije ili druge stresne situacije razvije tzv. encefalopatična kriza u kojoj stradaju bazalne ganglije.

Slika 4. Dete sa glutarnom acidurijom tip I

Izvor: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/19/GA1_posture2.jpg/220px-GA1_posture2.jpg



Bolest se karakteriše neurorazvojnim poremećajima, uključujući: kašnjenje ili deficit u razvoju govora, poteškoće u učenju, poremećaj u intelektualnom razvoju, epilepsiju, makrocefaliju [19]. Kombinovana metabolička terapija uključuje ishranu sa niskim sadržajem lizina, suplementaciju karnitinom i hitno lečenje sa ciljem sprečavanja katabolizma i minimiziranja izloženosti CNS-a lizinu i njegovim toksičnim metaboličkim nusproizvodima [20].

Skrining na cističnu fibrozu

Neonatalni skrining za cističnu fibrozu je optimizovao prognozu za pacijente omogućavajući veoma ranu multidisciplinarnu negu. Tokom proteklih 20 godina, programi skrininga su doživeli veliku međunarodnu ekspanziju. Polovinom 20 veka, kada je bolest otkrivena, deca oboljela od cistične fibroze umirala su tokom prve godine života. Ranom dijagnostikom, poboljšanim lečenjem i primenom novih lekova, prosečni životni vek obolelih je 40 godina. U zemljama koje su uvele neonatalni skrining, životni vek obolelih je značajno produžen, poboljšana je kvaliteta života obolelih i njihovih porodica.

Cistična fibroza je autozomno recesivna bolest koju karakteriše insuficijencija pankreasa i hronična endobronhijalna infekcija disajnih puteva. Hronična infekcija disajnih puteva dovodi do progresivnih bronhiektazija i konačno

respiratorne insuficijencije, što je vodeći uzrok smrti kod pacijenata sa cističnom fibrozom. Ostale komplikacije uključuju sinusitis, dijabetes melitus, opstrukciju creva, hepatobilijarnu bolest, hiponatremijsku dehidraciju i neplodnost [21]. Prednost ranog postavljanja dijagnoze cistične fibroze neonatalnim skriningom je višestruka: primena preventivnih i ranih terapijskih intervencija, redovno kontrolisanje i rano otkrivanje komplikacija, značajno bolje preživljavanje obolelih, duži i kvalitetniji život obolelih, sporija progresija plućne bolesti, prevencija malnutricije, bolja uhranjenost, omogućavanje normalnog rasta i razvoja dece.

ZAKLJUČAK

Dijagnostikovanje bolesti u najranijoj životnoj dobi omogućava brzi terapijski pristup, koji dovodi do normalnog psihofizičkog rasta i razvoja deteta i prevenira trajna telesna i intelektualna oštećenja. Nasledne metaboličke i endokrinološke bolesti se karakterišu visokim procentom telesnog i mentalnog invaliditeta, koji pogađa ne samo zdravlje i socijalno funkcionisanje deteta već i celu porodicu, zajednicu i društvo. Skrining na kongenitalnu hipotireozu se počeo primenjivati u Crnoj Gori u 2007. godini. To je jedino endokrinološko obolenje koje je predmet novorođenačkog skrininga u Crnoj Gori.

LITERATURA

1. Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborn and Children; Recommended Uniform Screening Panel. [Internet] [Citirano 2021 Novembar 02]. Dostupno na: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>
2. Stone WL, Basit H, Los E. Phenylketonuria. 2021 Nov 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [Citirano 2022 Avgust 01].

3. Woolf LI, Adams J. The Early History of PKU. Int J Neonatal Screen. 2020;6(3):59. [Citirano 2022 Jul 28]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239585/>
4. Mancilla VJ, Mann AE, Zhang Y, Allen MS. The Adult Phenylketonuria (PKU) Gut Microbiome. Microorganisms. 2021;9(3):530. [Citirano 2022 Avgust

- 04]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33806544/>
5. Wiedemann A, Oussalah A, Jeannesson É, Guéant JL, Feillet F. La phénylcétonurie - De la diététique à la thérapie génique [Phenylketonuria, from diet to gene therapy]. *Med Sci (Paris)*. 2020;36(8-9):725-734. [Citirano 2022 Avgust 04]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821049/>
 6. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;7(1):36. [Citirano 2022 Avgust 04]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017006/>
 7. Chen S, Zhu M, Hao Y, Feng J, Zhang Y. Effect of Delayed Diagnosis of Phenylketonuria With Imaging Findings of Bilateral Diffuse Symmetric White Matter Lesions: A Case Report and Literature Review. *Front Neurol*. 2019;10:1040. [Citirano 2022 Avgust 04]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636599/>
 8. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Bebb S, Bélanger-Quintana A, Burlina et al, APKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):171. [Citirano 2022 Avgust 05]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605583/>
 9. Arduini GAO, Bakarín MAS, Silva-Grecco RLD, Marqui ABT. KNOWLEDGE OF PUERPERAL MOTHERS ABOUT THE GUTHRIE TEST. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(2):151-157. [Citirano 2022 Avgust 05]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28977324/>
 10. Guerri G, Bressan S, Sartori M, Costantini A, Benedetti S, Agostini F et al, Hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta Biomed*. 2019;90(10-S):83-86. [Citirano 2022 Avgust 05]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31577260/>
 11. American thyroid association (2020). A review of the 2020 guidelines for congenital hypothyroidism. [Citirano 2021 Novembar 03] Dostupno na: thyroid.org/congenital-hypothyroidism
 12. British Thyroid foundation (2018). Congenital hypothyroidism. [Citirano 2021 Novembar 02] Dostupno na: www.british-thyroid-association.org
 13. Yuzyuk T, Balakrishnan B, Schwarz EL, De Biase I, Hobert J, Longo N et al, Effect of genotype on galactose-1-phosphate in classic galactosemia patients. *Mol Genet Metab*. 2018 Nov;125(3):258-265. [Citirano 2022 Avgust 05]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30172461/>
 14. Lak R, Yazdizadeh B, Davari M, Nouhi M, Kelishadi R. Newborn screening for galactosaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD012272. [Citirano 2022 Avgust 05]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274129/>
 15. Hrvatski liječnički zbor u saradnji sa farmaceutskom tvrtkom MSD (2014) MSD priručnik dijagnostike i terapije. [Citirano 2022 Januar 06]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/nasljedne-metaboličke-bolesti/galaktozemija>
 16. Kiss E, Balogh L, Reismann P. Klasszikus galactosaemia dietetikai kezelési lehetőségei [Diet treatment of classical galactosemia]. *Orv Hetil*. 2017;158(47):1864-1867. Hungarian. [Citirano 2022 Avgust 05]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29153024/>
 17. Boy N, Mohr A, Garbade SF, Freisinger P, Heringer-Seifert J, Seitz A et al, Subdural hematoma in glutaric aciduria type 1: High excreters are prone to incidental SDH despite newborn screening. *J Inher Metab Dis*. 2021;44(6):1343-1352. [Citirano 2022 Avgust 05]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34515344/>
 18. Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S. Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. *Genet Med*. 2021;23(1):13-21. doi: 10.1038/s41436-020-00971-4. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32981931; PMCID: PMC7790745.
 19. Pokora P, Jezela-Stanek A, Rózdzyńska-Świątkowska A, Jurkiewicz E, Bogdańska A, Szymańska E, Rokicki D, Ciara E, Rydzanicz M, Stawiński P, Płoski R, Tyłki-Szymańska A. Mild phenotype of glutaric aciduria type 1 in polish patients - novel data from a group of 13 cases. *Metab Brain Dis*. 2019;34(2):641-649. doi: 10.1007/s11011-018-0357-5. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30570710; PMCID: PMC6428789.
 20. Larson A, Goodman S. Glutaric Acidemia Type 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2019;1993-2022. PMID: 31536184.
 21. Goetz D, Ren CL. Review of Cystic Fibrosis. *Pediatr Ann*. 2019;48(4):e154-e161. doi: 10.3928/19382359-20190327-01. PMID: 30986316.