

Zubna služba
 Stanice za hitnu pomoć, Zagreb
 šef Službe dr B. Ogresta

Bolnica za kronične bolesti dječje dobi, Gornja Bistra
 ravnatelj Bolnice dr M. Zaninović

Prilog ispitivanju učestalosti karijesa u djece oboljele od fenilketonurije

B. OGRESTA i M. ZANINOVIĆ

1. UVOD

U Bolnici za kronične bolesti dječje dobi u Gornjoj Bistri kraj Zagreba imali smo u više navrata priliku pregledati zube djece različitog uzrasta, oboljele od različitih, uglavnom kroničnih, oboljenja. Upala nam je u oči jedna relativno mala skupina djece s dobrim i za svoju dob kompletnim zubima. To su djeca poremećena metabolizma amino kiseline fenilalanina, a njihova se bolest naziva fenilketonurija. Iako je norveški liječnik i biokemičar Fölling već 1934. godine otkrio fenilpirogroždanu kiselinu u urinu dvoje mentalno retardirane djece (brata i sestre), tek u posljednjih dvadesetak godina počela su opsežna istraživanja na ovom području. Provodi se sistematska detekcija novorođenčadi velikih regija pa i čitavih država, da bi se bolest što ranije otkrila i da bi se započelo s adekvatnom terapijom te da bi se tako spriječila mentalna retardacija i neurološke posljedice.

Zbog toga što je ova bolest relativno rijetka, smatramo potrebnim iznijeti njene osnovne karakteristike. Fenilketonurija je bolest koja nastaje zbog manjka fenilalanin hidrosilaze, enzima koji se normalno nalazi u jetri, a posljedica je nasljednog defekta. Rezultat manjka tog enzima je nagomilavanje velikih količina fenilalanina (20—50 puta većih od normalnih) u krvi, tkivima i likvoru te izlučivanje fenilalanina, fenilpirogroždane kiseline i drugih njihovih metabolita urinom. Sve to rezultira uglavnom mentalnom retardacijom različitog stupnja. Fenilketonurija je rijetka bolest. Smatralo se da incidencija fenilketonurije iznosi 1 : 20 000 — 40 000 novorođene djece. Međutim, masovna su testiranja u mnogim zemljama, a posebno u SAD pokazala da je njena učestalost znatno veća i da iznosi 1 : 10 000 novorođene djece. Bolest se nasljeđuje recesivno. Javlja se brzo nakon poroda i može se dijagnosticirati u prvoj polovini prvog mjeseca života.

Klinički simptomi fenilketonurije su slijedeći: psihomotorni nemir, EEG promjene, povećani mišićni tonus, ekcematičke promjene, mikrocefalija, pojačani refleksi, hiperkinezija i tremor. Obično su djeca koja boluju od ove bolesti

plave kose i modrih očiju. Dijagnoza se postavlja dosta lako, različitim laboratorijskim testovima. Od neprocjenjive je koristi rana detekcija fenilketonurije, prvih dana života djeteta, Guthrieovim¹ i manje uvriježenim Scriver testom, koja se već provodi u raznim zemljama.

Rano otkrivanje bolesti, rano započeto liječenje, prevencija duševne zaostalosti i uklapanje takve osobe u normalan rad, najveća je nagrada onima koji propagiraju ranu detekciju bolesti.

Danas je jedino uspješno sredstvo u liječenju fenilketonurije uzimanje odgovarajuće hrane, siromašne fenilalaninom. To je obično sintetski priređena hrana kao Lofenalac, Minafen, PPF, Cymogram i slično, koja se kombinira s drugom hranom siromašnom fenilalaninom.

OPAŽANJA I DISKUSIJA

Uz izvjesne poteškoće, zbog psihičke retardiranosti ovih bolesnika, uspjeli smo izvršiti pregled i uzeti status njihovih zubi. Pregledali smo petnaestoro djece od prve do sedme godine života, tj. svu djecu koja su se zatekla u bolnici i u koje je verificirana dijagnoza fenilketonurije. Petnaest bolesnika je malen broj, ali u isto vrijeme ogroman, ako se uzme u obzir da se jedan takav bolesnik javlja na oko deset tisuća novorođene djece. Pronašli smo kariozne lezije samo u dvije djece. U jednog djeteta starog pet i pol godina postoje kariozne lezije u donjoj čeljusti na sva četiri mliječna molara, a u drugog, također starog pet i pol godina, bila su kariozna tri donja mliječna molara. U oba se slučaja radi o površnim karioznim lezijama. U nekoliko smo slučajeva pronašli protruziju gornje fronte, što smo povezali s prehranom djece na bočicu, duljom nego što je to uobičajeno. Nismo pronašli hipoplaziju zuba niti u jednom slučaju. Meyer² i suradnici navode hipoplaziju, kao čestu pojavu u bolesnika oboljelih od fenilketonurije. Oni su pregledali 35 bolesnika od 9 — 60 godina, a bolesnici kojima smo se mi bavili znatno su mlađi. U isto smo vrijeme pratili i skupinu djece oboljele od drugih bolesti, približno jednake dobi. Nalazi jedne i druge skupine vide se na tablici (tab. 1).

Starost u godinama	Broj oboljelih od fenilketonurije	Broj karijesa	Kontrolna skupina oboljelih od drugih bolesti	Broj karijesa
0—2	2	—	3	—
2—4	5	—	6	24
4—6	6	7	6	46
6—8	2	—	3	21
UKUPNO	15	7	18	91

Tab. 1.

U skupini djece, koja boluju od fenilketonurije, nije bila izvršena niti jedna ekstrakcija. U kontrolnoj skupini smo našli četvoro djece bez karioznih promje-

na na zubima i to uglavnom djece do dvije godine starosti. U ovoj je skupini bilo osam ekstrahiranih zubi.

Prehrana bolesne djece se ne razlikuje bitno od prehrane ostale djece. Njima se u prehrani nadoknađuju bjelančevine hidrolizatima sa smanjenim količinama fenilalanina. Ovaj faktor prehrane ne možemo dovesti u vezu s dobrim stanjem njihovih zubi. Kako su to psihički retardirane osobe, upotreba pribora za njegu zubi nije im pristupačna pa se i faktor higijene može isključiti. Usprkos svim ovim činjenicama, možemo zaključiti da kariozne lezije u ovih bolesnika susrećemo mnogo rjeđe nego u ostale djece u ovoj bolnici.

Postoje mnoge teorije o postanku karijesa. Još uvijek mnoge pojedinosti nisu razjašnjene, pogotovo što se tiče početne kariozne lezije. Još danas dominira Millerova teorija, po kojoj početna kariozna lezija nastaje uslijed demineralizacije zuba kiselinama, koje nastaju kao posljedica razgradnje ugljikohidrata. Boedecker³, Gottlieb⁴ i Frisbie⁵ smatraju da su za prvi napad kariozne lezije odgovorni proteolitički fermenti, koji razaraju organsku mrežicu. Postoje i mnoge druge koncepcije, među kojima je novija proteolitsko-helacijska teorija.

Svi se, uglavnom, slažu da su važan faktor u postanku karijesa mikroorganizmi. Neki daju prednost acidogenim bakterijama koje pretvaraju ugljikohidrate u kiseline, a drugi peptonizirajućim ili proteolitskim bakterijama, koje primarno napadaju organski dio zuba. Mnogi smatraju da u postanku karijesa sudjeluju i jedne i druge.

Letica⁶ u svojoj knjizi »Bolesti zuba« nabraja mikroorganizme, tvorce kiseline i one koji otapaju organsku supstanciju zuba, prema nalazima Godgya, Heima i Schlirfa. Među one koje otapaju organsku supstanciju zuba nabraja i Bac. subtilis. Ovaj podatak navodimo zbog toga, što se Guthrie⁷ krvni test za rano otkrivanje fenilalanina u krvi bazira na inhibiciji rasta Bac. subtilisa pod djelovanjem B-2 fenilalanina i antagonističkim djelovanjem fenilalanina, fenilpirogroždane i fenilacetotene kiseline. Ne inhibira li možda povećana koncentracija fenilalanina u tkivima i tjelesnim tekućinama osim rasta Bac. subtilis i rast drugih kariogenih mikroorganizama?

Bickel⁷ navodi da zbog strogog ograničenja dijete, uz još nedovoljno poznavanje potrebe za fenilalaninom, u dojenačko doba može doći do zastoja u težini i visini. Može doći i do zaostajanja u sazrijevanju jezgara kostiju i karakterističnih promjena na metafizi liječene dojenčadi, što su opisali Freinberg i Fisch. Te promjene su nestale uz normalnu prehranu i shvaćene su kao posljedica nedostatka bjelančevina i fenilalanina. Bickel⁷ navodi da se, od kada svojim bolesnicima daje veće količine fenilalanina, promjene na kostima mogu sasvim prebroditi. Vrijedno je spomenuti, da je u sve djece koja boluju od fenilketonurije i nalaze se na liječenju u ovoj bolnici, bolest kasno otkrivena i liječenje kasno započelo. Nivo fenilalanina ove djece prije početka liječenja kretao se od 20 — 40 mg ‰. Nivo fenilalanina, u djece koja dobivaju hranu sa smanjenim fenilalaninom, nastojali smo držati u optimalnim granicama, a to je 3 — 5 mg ‰. Ta količina fenilalanina u krvi još uvijek je viša od nivoa fenilalanina u krvi zdravih osoba (1 — 2 mg ‰).

ZAKLJUČAK

Nemamo pretenziju da u ovom članku damo tumačenje ove pojave na zubima djece oboljele od fenilketonurije. Uz pretpostavku o inhibitornom djelovanju fenilalanina na jedan dio kariogenih bakterija, moglo bi se pomisliti i to, da povećana količina fenilalanina uvjetuje dobru mineralizaciju tvrdih zubnih supstancija, zbog kojih dolazi do smanjenja postotka karioznih lezija.

Uzimajući u obzir da se kosti i zubi sastoje iz istih anorganskih supstancija, samo u različitim procentima, i to je odlaganje ovih spojeva u organsku tvar jednih i drugih gotovo identično pa se može pretpostaviti da uz bjelančevine i fenilalanin igra ulogu u osifikaciji i mineralizaciji.

S a ž e t a k

U Bolnici za kronične bolesti dječje dobi, autori su pregledali zube djece koja boluju od fenilketonurije. Od petnaestero djece samo dvoje ima kariozne lezije. To je mnogo manje nego u druge zdrave i bolesne djece. Autori pretpostavljaju da je ovaj fenomen u vezi s povećanom količinom fenilalanina u tijelu djece s fenilketonurijom.

S u m m a r y

THE INCIDENCE OF CARIES IN CHILDREN AFFECTED WITH PHENYLKETONURIA

In one hospital for chronic diseases of children the authors examined teeth of children sick on phenylketonuria. Out of 15 children only two had carious lesions. This is far less than in the case of the remaining healthy and sick children. The authors suppose that this phenomenon is connected with the enlarged quantity of phenylalanin in the body of children with Phenylketonuria.

Z u s a m m e n f a s s u n g

KARIES-FREQUENZ BEI KINDERN MIT PHENYLKETONURIA

Die Verfasser untersuchten in einem Krankenhaus für chronische Krankheiten des Kinderalters die Zähne der an Phenylketonurie erkrankten Kinder. Von fünfzehn Kindern hatten nur zwei cariöse Läsionen. Das ist viel weniger als bei anderen gesunden und kranken Kindern. Die Verfasser nehmen an, das dieses Phänomen in Verbindung mit der vergrößerten Menge des Phenylalanins im Kinderkörper steht.

LITERATURA

1. GUTHRIE, R.: J. A. M. A., 178 : 863, 1961
2. MYERS, H. M., DUMAS, M., BALLHORN, H. B.: J. A. D. A., 77 : 586, 1968
3. BOEDECKER, K. F.: N. Y. J. Dent., 18 : 254, 1948
4. GOTTLIEB, B.: Dental Caries, Lea & Febiger, Philadelphia, 1947
5. FRISBIE, H. E.: Internat. Dent. J.: 1 : 3, 1950
6. LETICA, Lj.: Bolesti zuba, Medicinska knjiga, Beograd — Zagreb, 1956
7. BICKEL, H.: Lancet, 2 : 812, 1953