

SKRINING KELAINAN METABOLIK/ ENDOKRIN NEONATUS

Sanarko Lukman Halim*

Abstract

Newborn screening to detect treatable metabolic and other disorders is now an accepted part of routine neonatal health care in almost all countries with well-developed medical services, and is becoming established in many countries in less well-developed regions. Efforts began in response to the observation that severe mental retardation associated with phenylketonuria (PKU) could be prevented by the early initiation of a diet low in phenylalanine in affected newborns. New potential screening tests to be included if the disorder is an important health problem, if the test is economical with high detection rate, a low false positive rate and if there's an effective intervention to treat the disorder and prevent associated complications. In United States universal newborn screening are administered to prevent phenylketonuria, congenital hypothyroidism (CH), hemoglobinopathy and galactosemia. In Taiwan all newborns are screened for G6PD deficiency. Laboratory developments have achieved automated high-volume, rapid throughput equipment that perform multiple assays. These include Gas Chromatography Mass Spectrometry (GC-MS) and the use of DNA chips. The need for expensive technology and the rapid expansion of the group disorders demand that newborn screening must have intense scrutiny.

Keywords: Newborn screening, Inborn errors of metabolism (IEM), Gas chromatography mass spectrometry (GC-MS)

PENDAHULUAN

Pada tahun 1961, Prof. R. Guthrie di Amerika Serikat, membuat gempar dunia kedokteran karena dengan cara yang sederhana dapat mendeteksi *phenylketonuria* (PKU). Sampel dilakukan dengan meneteskan darah pada kertas saring (disebut *dried blood spot* atau disingkat DBS). Tes laboratorium yang dilakukan seder-

hana (*Guthrie's BIA method*). Namun para klinisi tidak langsung tertarik, di Jepang misalnya baru dapat terlaksana dengan baik pada tahun 1977. DBS ini selain untuk mendeteksi PKU, juga dapat digunakan untuk berbagai macam kelainan metabolik atau endokrin. DBS antara lain digunakan untuk mendeteksi Hipotiroidisme

*Bagian Patologi Klinik FK Ukrida

Kongenital (HK), *Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency*. Yang terakhir ini adalah enzimopati yang paling sering dijumpai di Asia Tenggara, dengan angka kejadian >2%. *Inborn Error of Metabolism (IEM)* adalah suatu kelompok kelainan yang jarang terjadi. Namun bila terdapat kelainan pada neonatus atau pada bayi dapat menyebabkan ancaman terhadap kesehatannya. Bila diagnosis tidak ditegakkan dan terlambat diberi pengobatan, dapat terjadi kelainan antara lain retardasi mental yang *irreversible*, kelainan fisik, kerusakan susunan saraf, atau menyebabkan kematian. Deteksi dini yang akurat segera setelah bayi lahir disertai dengan tindakan pencegahan yang adekuat dapat mengubah perjalanan penyakit ini. Memang tidak semua kelainan gejala penyakit ditemukan pada bayi atau anak. Ada pula manifestasi penyakit baru ditemukan sesudah ia dewasa. Selain *dried blood spot* dapat pula sampel urin pada kertas saring dan dilakukan *urease pretreatment*, kemudian analisis dengan cara *Gas Chromatography Mass Spectrometry (GC-MS)*. Dengan cara ini tidak diperlukan investasi besar-besaran. Sampel urin kertas saring tersebut dikirim ke laboratorium khusus, dan dengan cara GC-MS dapat terdeteksi kelainan metabolik asam amino, asam organik, *nucleic acid bases*, *nucleosides sugar*, dan *sugar-alcohols*.

KRITERIA SKRINING

Untuk suatu program skrining *inborn error of metabolism* dan kelainan endokrin perlu adanya beberapa kriteria. Ada tujuh kriteria program skrining dirumuskan oleh WHO pada

tahun 1968 yang diformulasikan oleh Wilson dan Jungner, yaitu:

1. Secara klinis dan biokimiawi kelainan jelas (*well defined*).
2. Banyak terjadi di negara terkait.
3. Menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang berarti.
4. Ada cara efektif pengobatan.
5. Hasil terapi baik, bila pengobatan dini sebelum gejala klinis timbul.
6. Uji tapis etis, aman, dan sederhana.
7. Tes efisien dan ekonomis.

Melihat kriteria tersebut di atas, maka beberapa kelainan dapat memenuhi kriteria tersebut, yaitu:

1. *Phenylketonuria (PKU)*. Pada beberapa ras angka kejadian 1: 12.000.
2. Hipotiroidisme Kongenital (HK). Angka kejadian di Asia sekitar 1:3000. Di daerah defisiensi iodium misalnya Yogyakarta, angka kejadian 1:1.500, dan sekitar 1:300 HK transien (karena kekurangan iodium). Hipotiroidisme Kongenital pada bayi yang tidak diberi, pencegahan mengakibatkan hambatan pertumbuhan otak dan fisik. Anak bodoh/IQ rendah ini *irreversible*, bila terapi sesudah bayi berumur lebih dari 3 bulan. HK sulit dikenali secara klinis. Bila kemudian dikenali secara klinis maka terapi untuk IQ rendah tidak bermanfaat lagi.

Uji saring bayi baru lahir/neonatus lain:

- a) Defisiensi *Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)*.
- b) Defisiensi *medium chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD)*, angka kejadian 1: 8.000 - 1:15.000.

- c) *Congenital Adrenal Hyperplasia* (CAH), angka kejadian 1: 17.000.
- d) Defisiensi *biotinidase*, angka kejadian 1: 100.000.
- e) Galaktosemia, angka kejadian 1: 44.000.
- f) *Non-PKU amino acidopathies*.
- g) *Glutaric aciduria type I*, angka kejadian 1: 40.000.

BAGAIMANA DI INDONESIA?

Dengan adanya globalisasi, kedatangan orang asing dari mancanegara dengan kelainan yang jarang jumpai di Indonesia, sehingga gambaran klinis penyakit tersebut tidak segera dapat dikenali. Prevalensi PKU mungkin rendah. HK perlu diperhatikan, terutama di daerah endemik kekurangan iodium. Tes untuk deteksi hipotiroidisme relatif murah, namun perlu dukungan pemerintah, pabrik pembuat reagen dan paling utama profesi kedokteran. Karena prevalensi HK dapat sekitar 1:2000, para klinisi harus menunggu agak lama sebelum mendapat hasil laboratorium yang mengarah kepada diagnosis hipotiroidisme bayi. Dapat beranggapan uji saring HK kurang penting. Melalui Badan Tenaga Nuklir Nasional

(BATAN) beberapa instansi mendapatkan bantuan dari *International Atomic Energy Agency* (IAEA) sebagai *Program for National Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism in East Asia*. Counter part BATAN adalah bagian kedokteran nuklir FK Unpad/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin. Pada *country report* Mei 1999 di Seoul, dibuat pengelompokan skrining HK:

- Sudah melaksanakan *pilot project*: Korea, Thailand, Philipina, China (Tianjin), Malaysia.
- Mempunyai data (dari kasus-kasus rumah sakit): China (Guizhou, Mongolia), Vietnam.
- Untuk mendapatkan angka insiden HK, perlu skrining: Myanmar, Pakistan, Bangladesh, Indonesia.

Selain mendapat bantuan, ada pula laboratorium swasta yang memulai proyek percobaan skrining HK. Misalnya Laboratorium Klinik Johar, dari 1.534 DBS skrining HK (primer TSH) pasien rumah sakit, satu positif menderita HK dengan TSH > 50 µU/ml. Kasus HK ini dikonfirmasi dengan tes T4 dan klinis ada gejala hipotiroidi.

Ringkasan hasil uji saring HK dengan pemeriksaan primer TSH

Tahun	Jumlah Bayi dites	Sampel Tidak Bisa Dites	Sampel Pos (<i>Recall rate</i>)	Bayi Positif hipertioroid dan diobati	Umur saat didiagnonis rata-rata
2000	3.534	7 (0.20%)	116 (3.26%)	1	21
2001	6.801	46 (0.68%)	31 (0.46%)	3	27
2002	12.997	48 (0.37%)	95 (0.73%)	4	23
Total	23.332	101 (0.43%)	242 (0.43%)	8	24

Sumber: Diet Sadiyah Rustama pada makalah "Skrining Uji Saring Hipotiroidisme pada bayi baru lahir"

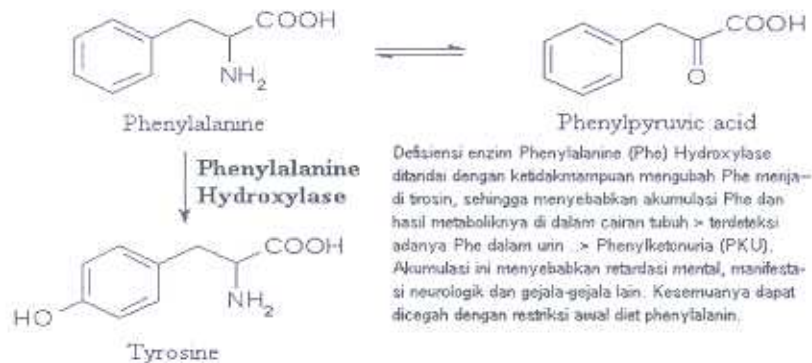
INBORN ERROR OF METABOLISM (IEM)

Pada saat ini yang termasuk kategori IEM adalah: PKU, *Galactosemia*, *Maple Syrup Urine Disease*, dan *homocysteinuria*. Seharusnya *Congenital Adrenal Hyperplasia* termasuk IEM, akan dibahas dalam kelainan endokrin. Prevalensi PKU di Jepang rendah, sekitar 1/80.500, sehingga mereka meragukan *cost-benefit* uji saring PKU. Penanganan diet rendah Phe pada pasien-pasien PKU juga tidak mudah.

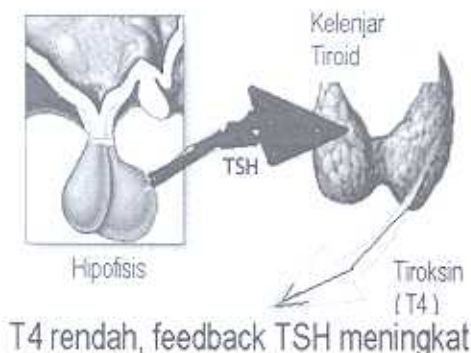
KELAINAN ENDOKRIN

1. Hipotiroidisme Kongenital (HK)

Uji saring HK dengan DBS adalah pemicu penting penatalaksanaan *neonatal screening*. J. Dussault, Quebec, Kanada mulai uji saring HK pada tahun 1972. Dussault yakin bahwa *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) adalah indikator primer deteksi HK, meskipun ada pula peneliti lain menggunakan *Thyroxin* (T4) sebagai indikator pertama pada *neonatal screening* HK. Pada permulaan timbul kesulitan



Gambar 1. Defisiensi *Phenylalanine Hydroxylase*.



Gambar 2. Hipotiroidi kongenital.

Hipotiroidi Kongenital tanpa terapi adekuat sejak orok, selain RETARDASI MENTAL, pula pertumbuhan kurang sempurna KRETINISM

< KRETIN

AGES:		
CHRONOLOGICAL	48	38
BONE	A	5 YEARS
MENTAL	A	4

Gambar 3. Kretin

untuk menentukan secara akurat kadar TSH pada sepotong kertas saring yang kecil. Masalah teknis ini baru dapat diatasi pada tahun 1975. Para spesialis anak, aktif menyelidiki kasus-kasus TSH meningkat tanpa gejala klinis hipotiroidisme. Para ahli mancanegara menyimpulkan bahwa yang perlu dideteksi adalah hipotiroidisme primer. Dengan ini dimaksudkan agenesis kelenjar tiroid. Diperlukan terapi substitusi dengan hormon tiroid tiroksin, agar perkembangan otak bayi normal dan dihindari retardasi mental. Retardasi mental karena kekurangan hormon tiroid pada bayi menyebabkan retardasi mental yang ireversibel. Dari hasil uji saring di Bandung, didapatkan sampel positif (*recall rate*) sekitar 1%. Dengan adanya cara uji saring TSH DBS yang lebih sensitif, baik cara Radio Imuno Esei (RIA) maupun esei non-isotop, nilai *cut-off* yang semula 50 μ U/ml diubah menjadi 20 μ U/ml, atau lebih rendah lagi. Diketahui pada beberapa pasien HK, mula-mula kadar TSH rendah, kemudian meningkat. Mungkin karena antiseptik yang mengandung iodium digunakan pada ujung tali pusat. Para klinisi di mancanegara menyimpulkan bahwa dengan terapi dini dan memperhatikan dosis tiroksin, anak dapat tumbuh dengan kecerdasan normal. Karena insiden HK di banyak negara agak tinggi, pelaksanaan skrining mudah, tidak memerlukan biaya banyak, dan dijumpai daerah endemik kekurangan iodium, selayaknya skrining HK dilakukan di Indonesia.

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA (CAH)

Congenital Adrenal Hyperplasia adalah *inborn errors of steroid metabolism*. Kelainan

ini terdiri atas beberapa jenis yang paling sering dijumpai adalah defisiensi 21 *hydroxylase*. Dikenal tipe *Salt Losing* dan tipe *simple*. Bila diagnosis pada bayi yang sakit berat tidak jelas, perlu dicari kemungkinan adanya CAH tipe *Salt Losing*. Syok pada tipe ini dapat dihindari dengan terapi steroid. Kasus ini suatu waktu sulit untuk dikenali pada bayi laki.

NEWBORN SCREENING (NS)

Menurut angka statistik *World Health Organization* (WHO), ada sekitar 140 juta bayi lahir di dunia pada setiap tahunnya. Sekitar 5 juta bayi meninggal sebelum umur satu bulan di negara-negara berkembang, dan sekitar 4 juta bayi lahir dengan suatu kelainan. Bayi yang lahir tanpa diketahui penyebabnya menderita salah satu *Inborn Error of Metabolism* (IEM). Misalnya defisiensi *Medium-Chain Acyl CoA Dehydrogenase* (MCAD), asidemia organik misalnya *propionic acidemia* atau *Isovaleric acidemia*. Sekitar 5-15% bayi yang dirawat di NICU menderita salah satu IEM. Kemajuan bidang ilmu kedokteran mengurangi jumlah penyakit infeksi, terutama pada neonatus. Namun sekarang kelainan genetik dan metabolik merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas pada neonatus. Dari IEM banyak menderita retardasi mental/kebodohan. Sekitar 2% akan menderita retardasi mental berat, dan masih banyak yang menderita kebodohan ringan, kesulitan belajar, autisme, disleksia, dan lain-lain.

Cara yang rasional dan efisien untuk menghindari/mengurangi kelainan tersebut adalah dengan cara *Newborn Screening* (NS), yang dapat mendeteksi IEM terbanyak yang

dapat dihindari atau diberi pengobatan. Pada saat ini di Amerika Serikat dan Eropa, NS adalah wajib (menurut undang-undang) untuk setiap bayi yang baru lahir. Wajib *neonatal screening* dilakukan di beberapa negara pada hampir 100% bayi-bayi baru lahir. Hal ini menunjukkan kesadaran mereka tinggi terhadap pentingnya uji saring ini. Dengan adanya globalisasi, maka akan ditemukan kasus-kasus PKU dan kelainan metabolik lain atau kelainan endokrin. Penanganan kasus PKU memerlukan pengetahuan diet khusus.

Tergantung dari prevalensi kelainan kongenital, keuangan dan keyakinan para dokter, NS meliputi:

1. Hipotiroidisme Kongenital.
2. Defisiensi G6PD.
3. Hemoglobinopati.

Pada dua golongan pasien perlu mendapat perhatian khusus, yaitu:

1. Bayi yang sakit berat, banyak di antaranya menderita galaktosemia, *maple syrup urine disease* (MSUD), *Propionic acidemia*, *Multiple Carboxylase deficiency*, *Urea cycle defects*, dan lain lain.
2. Riwayat keluarga:
 - a. Anak sebelumnya menderita retardasi mental atau anomali kongenital.

- b. Riwayat keguguran berulang kali.
- c. Riwayat *sudden infant death* (SID) anak sebelumnya.
- d. Ibu dengan IQ rendah atau mikrosefali.
- e. Hemoglobinopati dalam keluarga.
- f. Pernikahan antarkeluarga (*Cosanguinity*)

KESIMPULAN

1. Deteksi dini *inborn error of metabolism*, kelainan endokrin pada bayi disertai terapi yang tepat dapat mencegah timbulnya kebodohan dan gejala penyakit-penyakit tersebut. Deteksi ini dilakukan pada semua bayi baru lahir. Untuk Indonesia: Hipotiroidisme Kongenital, defisiensi G6PD.
2. Pada bayi yang dirawat di NICU perlu diperiksa kemungkinan kelainan metabolik.
3. Sampel darah untuk kelainan yang jelas terdapat di dalam darah.
4. Sampel urin, terutama adanya akibat metabolisme yang abnormal, bahan akibat metabolisme abnormal ini diekskresi melalui urin. Urin pada kertas saring dapat dikirim ke laboratorium rujukan untuk dianalisis secara GC-MS.
5. Deteksi CAH tipe *salt loosing* terutama bila ada syok karena kehilangan garam.
6. Talasemia bila ada riwayat keluarga.

DAFTAR PUSTAKA

1. Steven J. Soldin, Nader Rifai, Jocelyn M. Hicks (editors). Biochemical basis of pediatric disease. 3rd ed. AACCC Press Washington DC: 1998.
2. Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ERB. Population Screening in the Age of Genomic Medicine. *N Engl J Med* 2003; 348: 50-58.
3. Cunningham G. The Science and Politics of Screening Newborns. *N Engl J Med* 2002; 346:1084-1085.
4. Sally P. Stabler, S. Harvey Mudd, Population Screening. *N Engl J Med* 2003; 348, 16: 1604-1605.
5. Halim SL, Widjaya S, Indrasanto E, Nurwansyah. Indonesia: Challenges in Prenatal and Newborn Screening. Neonatal Screening in the 21st Century. 3rd Asia-Pacific Regional Meeting of the International Society for Neonatal Screening. November 15-18 1998; Chiangmai, Thailand.
6. Halim SL, Widjaya S. Indonesia-Ready (?) for Neonatal Screening. *J Jpn Soc Mass-screening* 1999; (Suppl 2): 37.
7. Zhang C, Xu K, Dave UP, Wang Y, Matsumoto I. Inborn errors of Metabolism discovered in Asian Department of Pediatrics and mental retardation research center. *J. Chromatogr. B* 2000; 746: 41-49.
8. Pandor A et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systemic review. *High technology Assessment* 2004; 8: (12).
9. Diet Sadiyah Rustama. Skrining (uji saring) hipotiroid pada bayi baru lahir : Suatu Upaya Deteksi Dini Kelainan Hipotiroid Kongenital (HK), <http://www.idd-indonesia.net/> accessed 05/8/2004.
10. Wu LL, Sazali BS, Adeeb N Khalid BAK. Congenital Hypothyroid Screening Using Cord Blood TSH. *Singapore Med J* 1999; 40: (01).
11. ISNS General Guidelines for Neonatal Screening. International Society for Neonatal Screening, <http://www.isns-neoscreening.org/FactSheets/Guidelines.htm> accessed 05/31/2004
12. Chiang SH, Wu SJ, Wu KF, Hsiao KJ. Neonatal screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Taiwan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30 Suppl: 72-74.