

ISTORIJAT, SADAŠNJOST I BUDUĆNOST LABORATORIJA ZA OTKRIVANJE UROĐENIH METABOLIČKIH BOLESTI KLINIKE ZA DJEČIJE BOLESTI U TUZLI

Hystory, Present and Future of Laboratory for Detection of Congenital Metabolic Diseases of the Department of Pediatrics in Tuzla

Husref Tahirović i Alma Toromanović

Klinika za dječije bolesti Univerzitetsko-kliničkog centra u Tuzli

Revijalni članak

Sažetak

U radu je opisan istorijat, sadašnjost i budućnost Laboratorija za otkrivanje urođenih metaboličkih bolesti Klinike za dječije bolesti u Tuzli. Istaknut je značaj uvođenja neonatalnog skrininga u Federaciji Bosne i Hercegovine na fenilketonuriju i kongenitalnu primarnu hipotireozu, saradnje sa sličnim laboratorijima u svijetu i važnost planiranja uvođenja skrininga na kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju u skorijoj budućnosti. U daljnjem tekstu navedeni su tekući naučnoistraživački projekti i publikovani radovi.

Ključne riječi: laboratorij, urođene metaboličke bolesti.

Review article

Summary

The history, the present and the future of the Laboratory for the detection of congenital metabolic diseases at the Department of Pediatrics, University Hospital Tuzla are reviewed. The importance of implementation of neonatal screening of primary congenital hypothyroidism and fenilketonuria, cooperation with similar laboratories in the world and starting within a short time a screening programme for congenital adrenal hyperplasia is emphasized. In addition, a brief account of the running research programmes and of the published papers is given.

Key words: laboratory, congenital metabolic diseases.

ISTORIJAT

Laboratorij za otkrivanje urođenih metaboličkih bolesti Klinike za dječije bolesti u Tuzli otvoren je 31. oktobra 1999. godine. Bilo je to u prisustvu gosp. Hansa Košnika, predstavnika Vlade SR Njemačke, koja je donirala sredstva za nabavku opreme, gospodina Selima Bešlagića, gradonačelnika Tuzle, koji je pomenutu donaciju usmjerio ka Klinici za dječije bolesti u Tuzli, doc. dr. Fariza Gavrankapetanovića, zamjenika ministra Ministarstva zdravstva Vlade Federacije Bosne i Hercegovine, koji je tom prilikom naglasio “da aktiviranje aparata i pokretanje laboratorije predstavlja značajan napredak za našu medicinu, jer se na taj način priključujemo naprednom svijetu”, predstavnika menadžmenta UKC Tuzla

i zaposlenika Klinike za dječije bolesti u Tuzli (Slika 1).

U sljedeća dva mjeseca educiran je kadar za određivanje neonatalnog TSH u Laboratoriju za otkrivanje urođenih metaboličkih bolesti Klinike za dječije bolesti u Zagrebu. Istovremeno, prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije i Internacionalnog vijeća za kontrolu jednog deficita, izrađen je vlastiti kompjuterski program za praćenje stanja jednog deficita na osnovu rezultata neonatalnog TSH.

Prvog januara 2000. godine, fluorometrijskom metodom (Delfia), započeto je određivanje neonatalnog TSH. Istovremeno započeto je i pohranjivanje nalaza TSH u kompjutersku bazu podataka, što će kasnije biti od koristi u procjeni stanja jednog deficita na području u kojem



Slika 1. Gosp. Hans Košnik, gosp. Selim Bešlagić, doc. dr. Fariz Gavrankapetanović, prof. dr. Teufik Tulumović na Klinici za dječije bolesti u povodu otvaranja “Laboratorija za otkrivanje urođenih metaboličkih bolesti”

se primjenjuje skrining. Određivanje fenilalanina fluorometrijskom metodom započeto je 19.10.2001. godine, a selektivni skrining na deficit tetrahydrobiopterina (BH4) 13.04.2004. godine, određivanjem metabolita pterina u urinu (biopterin i neopterin) i aktivnosti enzima dihidropteridin reduktaze iz uzorka krvi na osušenom filter-papiru.

Neonatalni skrining započet je u Tuzlanskom kantonu tj. u porodilištu Ginekološko-akušerske klinike UKC u Tuzli, Opće bolnice "Dr. Mustafa Beganović" u Gračanici i Doma zdravlja u

Gradačcu. Kasnije, skrining je implementiran u porodilištu Brčko Distrikta, a zatim i u druga porodilišta FBiH (Tabela 1). Usluge skrininga u Tuzlanskom kantonu i Brčko Distriktu bile su za pacijente besplatne, dok su u ostalim porodilištima uslugu plaćali roditelji.

Prvo dijete s kongenitalnom primarnom (KPH) hipotireozom otkriveno je 3.12.2000. godine (Slika 2). Liječenje je započeto odmah, a danas je to četverogodišnja djevojčica sa normalnim somatskim i psihomotornim razvojem (Slika 3).

Tabela 1

*Implementacija neonatalnog skrininga
u kantonima/županijama FBiH i Brčko Distriktu*

Kanton/Županija	Porodilište	Datum
Unsko-sanski	Kantonalne bolnice "Dr. Irfan Ljubijankić" Bihać	20.04.2003.
	Doma zdravlja Bužim	01.10.2003.
	Doma zdravlja Sanski Most	01.10.2003
	Doma zdravlja Velika Kladuša	01.10.2003.
	Doma zdravlja Cazin	01.10.2003.
	Doma zdravlja Bosanska Krupa	01.10.2003.
Veležupa Posavska	Županijske bolnice Orašje	24.02.2005.
Tuzlanski	Ginekološko-akušerske klinike UKC u Tuzli	01.01.2000.
	Medicinskog centra u Gradačcu	01.01.2000.
	Opće bolnice "Dr. Mustafa Beganović" Gračanica	01.01.2000.
Zeničko-dobojski	Kantonalne bolnice Zenica	07.03.2005.
	Doma zdravlja sa stacionarom Žepče	01.03.2005.
	Opće bolnice Tešanj	01.03.2005.
	Doma zdravlja sa poliklinikom Kakanj	01.03.2005.
	Doma zdravlja sa poliklinikom Visoko	18.03.2005.
	Doma zdravlja Zavidovići	02.02.2005.
Bosansko-podrinjski	Kantonalne bolnice Goražde	12.10.2000.

Nastavak tabele 1

Kanton/Županija	Porodilište	Datum
Srednjobosanski	Kantonalne bolnice Travnik	15.05.2000.
	Hrvatska bolnica "Dr. fra. M. Nikolić" Nova Bila	22.09.2004.
	Doma zdravlja Bugojno	25.05.2000.
	Doma zdravlja Fojnica	16.08.2000.
	Opće bolnice Jajce	25.01.2001.
	Doma zdravlja Gornji Vakuf	29.09.2000.
	Doma zdravlja Prozor-Rama	11.01.2005.
	Doma zdravlja Donji Vakuf	14.11.2004.
Hercegovačko-neretvanski	Kliničke bolnice Mostar	14.11.2000.
	RMC "Dr. Safet Mujić" Mostar	06.11.2000.
	Opšte bolnice Konjic	01.03.2005.
	Doma zdravlja Čapljina	28.10.2003.
Zapadno-hercegovački	Doma zdravlja Ljubuški	01.03.2005.
Sarajevski	Opće bolnice Sarajevo	-
	Kliničke bolnice Univerziteta u Sarajevu Sarajevo	-
Hercegbosanski	Županijske bolnice "Dr. fra. Mihovil Sučić" Livno	01.03.2005.
	Doma zdravlja "Tomislavgrad" Tomislavgrad	01.03.2005.
Brčko Distrikt	Pododjeljenje za bolničku zdravstvenu zaštitu	14.06.2002.



Slika 2. Prvo dijete s kongenitalnom primarnom hipotireozom otkriveno neonatalnim skriningom u FBiH



*Slika 3. Ista djevojčica
(sa slike 2) 4 godine kasnije*



*Slika 5. Dvanaestomjesečna
djevojčica sa slike 4 s fenilketonurijom
otkrivena neonatalnim skriningom*

Prvo dijete s fenilketonurijom (PKU) otkriveno je 5.3.2004. godine (Slika 4), liječenje je započeto odmah, a danas je to djevojčica od 12 mjeseci također urednog somatskog i psihomotornog razvoja (Slika 5).



*Slika 4. Prvo dijete
s fenilketonurijom otkriveno
neonatalnim skriningom u FBiH*

Eksterna kontrola kvaliteta rada za neonatalni TSH (četiri puta godišnje) započeta je 17. 08. 2000. godine u referentnom centru Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie, Bonn, Deutschland, a za fenilalanin (šest puta godišnje) 27. 05. 2004. godine u Laboratoriju Gemeinschaftspraxis Dr. Kramer und Kollegen, Geesthacht, Deutschland.

U toku rada ukazala se potreba za ostvarivanjem stručne i naučne saradnje sa ekspertima neonatalnog skrininga i njihovim institucijama. Ovom prilikom ističemo njihova imena i koristimo priliku da im se najtoplije zahvalimo. To su:

- Prim. dr. Vladimir Sarnavka, Laboratorij za otkrivanje urođenih metaboličkih bolesti Klinike za dječije bole-

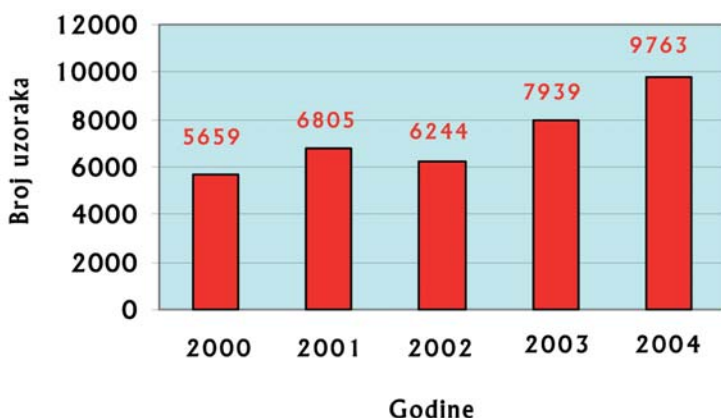
sti Kliničkog bolničkog centra Rebro, Zagreb;

- Prof. dr. François Delange, Department of Pediatrics, University Hospital Bruxelles, Belgija;
- Prof. dr. Thomas Foley, Children's Hospital of Pittsburgh, USA;
- Prof. dr. Toni Torresani, Department of Endocrinology, University Children's Hospital, Zürich, Switzerland;
- Prof. dr. Nenad Blau, Division of Clinical Chemistry and Biochemistry; University Children's Hospital, Zürich, Switzerland;
- Prof. dr. Ciril Kržišnik i dr. Mojca Zerjav Tanšek, Klinika za dječije bolesti, Ljubljana, Slovenija;
- Dr. med. Ursula Sander i prof. dr. med. Johannes Sander, Screening - Labor, Hannover, Deutschland i
- Prof. Jean-Louis Dhondt, Laboratoire Hospital Saint - Philibert, Lomme, France.

Želimo istaknuti da se dosadašnja saradnja ogledala prvenstveno u stručnoj pomoći navedenih pojedinaca i njihovih institucija, a danas se već realizira u naučnoistraživačkim projektima.

Od 1.1.2000. godine, kada je neonatalni skrining započeo, pa do 31. 12. 2004. godine broj testirane novorođenčadi na KPH i PKU se stalno povećavao (Slika 6), iako su u nekim porodilištima uslugu plaćali roditelji. U navedenom periodu ukupno smo testirali 36410 novorođenčadi.

Obuhvaćenost novorođenčadi u 2004. godini u porodilištima u kojim se radi skrining prikazana je na Slici 7. Visok procenat obuhvaćenosti (iznad 95%) uglavnom je zabilježen u porodilištima gdje je usluga testiranja gledano s aspekta roditelja bila besplatna, dok je u porodilištima gdje su uslugu testiranja plaćali roditelji, obuhvaćenost bila znatno manja. Otkrivena su dva slučaja PKU, dva slučaja hiperfenilalaninemije, pet slučajeva



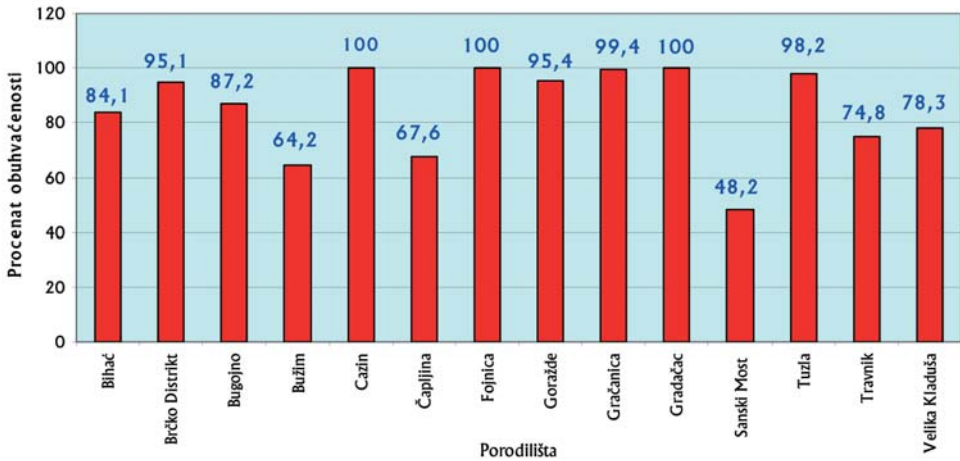
Slika 6. Broj urađenih uzoraka neonatalnog skrininga na KPH i PKU od 2000. do 2004. godine

KPH, od toga četiri trajna (tri slučaja disgenезe i jedan slučaj dishormonogenезe) i jedan tranzitorni oblik bolesti.

Početkom 2004. godine na zahtjev Ministarstva zdravstva Vlade Federacije BiH uradili smo projekt "Implementacija

"Poštovani,

Obavještavam Vas da smo od Federalnog ministarstva zdravstva dobili akt u kojem se navodi da Univerzitetско-клинички центар Тuzla ispunjava uvjete u



Slika 7. Obuhvaćenost novorođenčadi neonatalnim skriningom u 2004. godini u porodilištima u kojima se vrši skrining

neonatalnog skrininga na KPH i PKU na području FBiH". Komisija Ministarstva zdravstva vlade FBiH 12. 8. 2004. godine posjetila je Kliniku za dječije bolesti sa ciljem da provjeri da li ispunjavamo uvjete u pogledu kadra, opreme i prostora za obavljanje djelatnosti testiranja novorođenčadi na fenilketonuriju i hipotireozu.

SADAŠNJOST

Nekoliko mjeseci kasnije, 19. 01. 2005. godine, dobili smo dopis Zavoda zdravstvenog osiguranja i reosiguranja Federacije Bosne i Hercegovine sljedećeg sadržaja:

pogledu kadra, opreme i prostora za obavljanje djelatnosti testiranja novorođenčadi na fenilketonuriju i hipotireozu, te da za provođenje ovog programa ZZORFBiH može zaključiti ugovor sa UKC Tuzla...

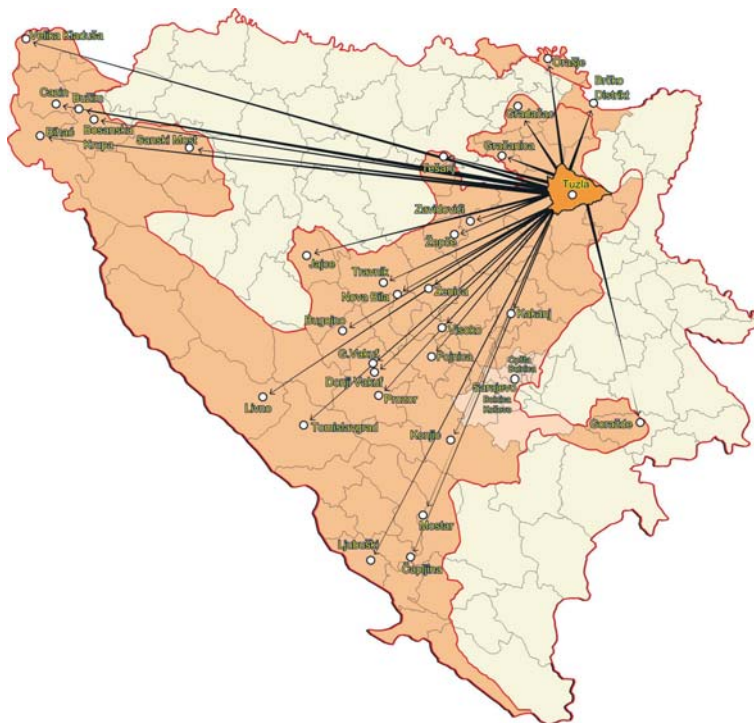
Program koji je sačinila Klinika za dječije bolesti UKC Tuzla i koji nam je dostavljen na saglasnost, detaljno smo razmotrili i u cijelosti prihvatamo sadržaj zdravstvenih usluga uključenih u ovaj program, kao i predložene cijene pojedinih zdravstvenih usluga..."

Za nešto više od mjesec dana uveden je neonatalni skrining u sva porodilišta FBiH, izuzev porodilišta Opće bolnice i porodilišta Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu (Slika 8),

tj. od 1. marta 2005. godine stvoreni su optimalni uslovi da svako novorođenče u porodilištima implementiranog skrininga bude testirano na KPH i PKU.

NAUČNOISTRAŽIVAČKI RAD

Pored stručnog rada, u Laboratoriju za otkrivanje urođenih metaboličkih



Slika 8. Porodilišta u FBiH u kojima je uveden neonatalni skrining na KPH i PKU

BUDUĆNOST

Od 2005. do 2006. godine planiramo započeti program neonatalnog skrininga na fenilketonuriju i hipotireozu i u drugim dijelovima BiH i uraditi pilot istraživanje neonatalnog skrininga na kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju (KAH), te na osnovu dobijenih rezultata utvrditi da li je opravdano provoditi neonatalni skrining na KAH u FBiH.

bolesti posebna pažnja posvećena je naučnoistraživačkom radu. U tom smislu samostalno, ili u saradnji sa drugim istraživačkim institucijama, kontinuirano se realizuju sljedeći projekti:

1. Incidenca kongenitalne primarne hipotireoze, fenilketonurije i hiperfenilalaninemije u FBiH
2. Incidenca kongenitalne adrenalne hiperplazije u FBiH - Pilot istraživanje

3. Neonatalni TSH u procjeni stanja jednog deficita u FBiH
4. Incidenca deficita BH4 - u saradnju sa Division of Clinical Chemistry and Biochemistry; University Children's Hospital, Zürich, Switzerland
5. Genetika kongenitalne hipotireoze - u saradnji sa Klinikom za dječije bolesti iz Ljubljane, u okviru Istraživačkog projekta "Genetics of Congenital hypothyroidism" - MESPE (Middle European Society for Pediatric Endocrinology).

PUBLIKOVANI I SAOPŠTENI RADOVI

Rezultate rada Laboratorija do sada smo publikovali ili saopštili u sljedećim radovima:

1. Tahirović H, Toromanović A. Neonatalni TSH skrining na kongenitalni hipotireoidizam kao indikator jednog deficita i njegove kontrole. Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine. Posebna izdanja, Knjiga XCI, 2002;1:55-63.
2. Toromanović A. Skrining novorođenčadi na nasljedne metaboličke bolesti: rezultati i perspektive. Knjiga apstrakata. Drugi kongres pedijatar

Bosne i Hercegovine sa međunarodnim učešćem, Sarajevo: 2002.

3. Tahirović H, Toromanović A. Rano otkrivanje kongenitalnog hipotireoidizma i fenilketonurije. Klinika za dječije bolesti, Publikacija broj 5, 2005:1-8.
4. Tahirović H, Toromanović A. Istorijat, sadašnjost i budućnost "Laboratorija za otkrivanje urođenih metaboličkih bolesti" Klinike za dječije bolesti u Tuzli. Prvi stručni sastanak pedijatar regiona sjeveroistočne Bosne i Hercegovine. Klinika za dječije bolesti u Tuzli, mart 2005. godine.
5. Toromanović A, Tahirović H. Fenilketonurija. Prvi stručni sastanak pedijatar regiona sjeveroistočne Bosne i Hercegovine. Klinika za dječije bolesti u Tuzli, mart 2005. godine.
6. Tahirović H, Toromanović A. Kongenitalna primarna hipotireoza. Prvi stručni sastanak pedijatar regiona sjeveroistočne Bosne i Hercegovine. Klinika za dječije bolesti u Tuzli, mart 2005. godine.

LITERATURA

1. Dokumentacija Klinike za dječije bolesti Tuzla.
2. Bilten Univerzitetskog kliničkog centra Tuzla 1999;5(21):7.