

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 5/2023

HUBUNGAN STATUS VITAMIN D DENGAN RISIKO *SPEECH DELAY* PADA ANAK

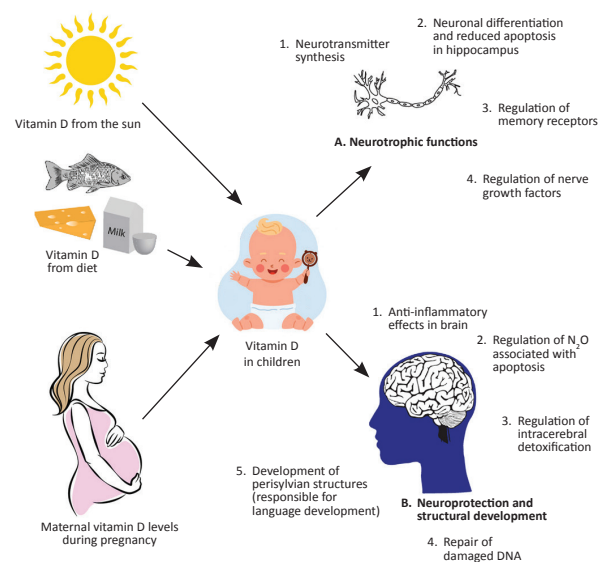
PENDAHULUAN

Periode 1000 hari pertama kehidupan merupakan periode emas pertumbuhan dan perkembangan otak anak yang optimal. Dalam masa ini terjadi peristiwa penting yang berkaitan dengan perkembangan kognitif anak termasuk dari keterampilan motorik, bicara dan perilaku. Faktor penting yang memengaruhi hal tersebut yakni faktor gizi mikro dan makro, kekurangan zat gizi penting seperti salah satunya Vitamin D dapat berkaitan dengan perkembangan yang optimal pada 1000 hari pertama kehidupan tersebut, dimana Vitamin D sebagai salah satu mikronutrien yang meningkatkan fungsi perkembangan saraf dan otak (1). Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara defisiensi Vitamin D ini dengan keterlambatan dalam berbicara yang sering dikenal dengan *speech delay* (1,2). Berdasarkan hasil survei nutrisi dari Asia Tenggara (*South East Asian Nutrition Survey* (SEANUT)) melaporkan bahwa 40-50% anak usia 6 bulan sampai 12 tahun mengalami defisiensi Vitamin D, diasumsikan hanya sekitar 5% anak Indonesia yang memiliki status Vitamin D normal dengan nilai $\geq 75 \text{ nmol/L}$ (3). Sehingga sangat penting untuk dapat mengetahui keterkaitan status

Vitamin D dengan risiko perkembangan otak anak terutama untuk mengoptimalkan perkembangan bahasa pada anak.

VITAMIN D DAN PERKEMBANGAN OTAK

Vitamin D memiliki peranan dalam neurokognisi seperti perlindungan sistem saraf (neuroprotektif), modulasi stres oksidatif, meregulasi keseimbangan kalsium, dan



Gambar 1. Faktor-faktor yang memengaruhi status vitamin D pada anak-anak dan potensi peran vitamin D dalam perkembangan otak (4).

menghambat proses inflamasi (anti-inflamasi). Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa Vitamin D penting untuk diferensiasi saraf dan mengurangi apoptosis di area hipokampus, yaitu area yang terlibat dalam bahasa dan memori seperti pada Gambar 1 (4,7).

HUBUNGAN KECUKUPAN VITAMIN D DAN *SPEECH DELAY*

Terdapat enam penelitian yang melibatkan 4.128 pasangan ibu dan anak, empat dari enam studi tersebut menunjukkan adanya korelasi antara status Vitamin D 25(OH) ibu terhadap peningkatan perkembangan bahasa pada anaknya. Sebuah penelitian juga dilakukan di Amerika yang melibatkan 1.020 pasangan ibu dan anak, melaporkan bahwa status Vitamin D 25(OH) ibu di atas ≥ 75 nmol/L berkorelasi positif dengan bahasa reseptif pada anak usia dua tahun (4). Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan terhadap 886 pasangan ibu-anak di Vietnam, melaporkan bahwa bayi berusia enam bulan yang lahir dari wanita dengan status Vitamin D 25(OH) $< 37,5$ nmol/L memiliki skor perkembangan bahasa yang lebih rendah jika dibandingkan dengan yang memiliki status Vitamin D 25(OH) ≥ 75 nmol/L (5).

Penelitian *cross-sectional* yang menarik juga dilakukan pada 205 bayi berusia 6 sampai 8 bulan di Bangladesh, hasil penelitian ini menggambarkan hubungan positif antara status Vitamin D 25(OH) > 50 nmol/L pada anak-anak dan perkembangan bahasa lebih baik dibandingkan dengan status Vitamin D 25(OH) yang dibawah 50 nmol/L (6).

PEMERIKSAAN STATUS VITAMIN D

Di dalam tubuh, penanda metabolik utama yang dapat digunakan untuk penilaian status Vitamin D adalah menggunakan metabolit yang terhidroksilasi. Metabolit tersebut dalam bentuk Vitamin D 25-OH Total yang merupakan gabungan dari 25-OHD3 dan 25-OHD2. Pengukuran secara total ini merupakan bentuk Vitamin D yang tepat untuk menggambarkan status vitamin D karena memiliki waktu paruh yang panjang (2-3 minggu) dan mewakili dari asupan dan sintesis kulit. Selain itu jenis sampel yang disarankan berupa sampel serum, dimana konsentrasinya di dalam serum ini menunjukkan respon yang signifikan terhadap perubahan konsentrasi vitamin selama adanya sinar matahari, perubahan musim dan juga

dengan adanya suplementasi Vitamin D (7). Berdasarkan PPK IDAI Vitamin D, skrining status kecukupan vitamin D menggunakan pemeriksaan 25-OH Vitamin D, yang dapat dilakukan sejak usia diatas 1 tahun. Target status Vitamin D 25-OH yang harus dicapai adalah minimal di nilai (75 nmol/L), apabila nilai yang diketahui kurang dari nilai tersebut maka pemberian terapi dilakukan selama 6 minggu, selanjutnya monitoring kembali setelah 3 bulan terapi, dan pemeriksaan ulangan dilakukan setiap 6 bulan setelah terapi (8).

PENUTUP

Vitamin D mempunyai peran penting yang berkaitan dengan fungsi perkembangan saraf dan otak, dimana adanya hubungan antara defisiensi Vitamin D ini dengan keterlambatan dalam berbicara yang sering dikenal dengan *speech delay*. Pemenuhan kecukupan status Vitamin D dan juga pemantauan status Vitamin D ini dapat membantu dalam respon kognitif terhadap pengembangan berbahasa pada anak.

Siska Darmayanti

Referensi:

1. Juwita F, Gumilang L, Risan NA, Dhamayanti M. The Association of Vitamin D and Neurodevelopmental Status Among 2 Years Old Infants. *Glob. Pediatr. Health.* 2021;8:1-7
2. Schwarzenberg SJ, Georgieff MK, COMMITTEE ON NUTRITION. Advocacy for Improving Nutrition in the First 1000 Days to Support Childhood Development and Adult Health. *Pediatrics.* 2018;141(2):e20173716.
3. Bee Koon Poh, Nipa Rojroongwasinkul, Bao Khanh Le Nguyen, Sandjaja, Abd Talib Ruzita, Uruwan Yamborisut, et al. 25-hydroxy-vitamin D demography and the risk of vitamin D insufficiency in the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS). *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(3).
4. Mutua A, Mogire R, Elliott A, Williams T, Webb E, Abubakar A, et al. Effects of vitamin D deficiency on neurobehavioural outcomes in children: a systematic review. *Wellcome Open Res.* 2020;5:28.
5. Hanieh S, Ha TT, Simpson JA, Thuy TT, Khuong NC, Thoang DD, et al. Maternal Vitamin D Status and Infant Outcomes in Rural Vietnam: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE.* 2014;9(6):e99005.
6. Tofail F, Islam MM, Mahfuz M, Ashraful Alam Md, Aktar S, Haque R, et al. Association of vitamin D nutrition with neuro-developmental outcome of infants of slums in Bangladesh. *PLoS ONE.* 2019;14(9):e0221805.

7. Gáll Z, Székely O. Role of Vitamin D in Cognitive Dysfunction: New Molecular Concepts and Discrepancies between Animal and Human Findings. *Nutrients*. 2021; 13(11):3672
8. Panduan Praktik Klinis Vitamin D, IDAI, 2018;1:3-5

HLA-B27 SEBAGAI FAKTOR RISIKO DARI ANKYLOSING SPONDYLITIS

PENDAHULUAN

Korelasi antara *Human Leukocyte Antigen-B27* (HLA-B27) dengan *ankylosing spondylitis* (AS) sudah diketahui sejak tahun 1970an. Meskipun alel ini cukup umum pada populasi global, alel ini secara signifikan berkontribusi terhadap kerentanan perkembangan sekelompok penyakit reumatologi yang dikenal dengan istilah spondyloarthritis (SpA), meskipun mekanismenya belum diketahui secara pasti. Penyakit lainnya yang berasosiasi dengan HLA-B27 adalah *acute anterior uveitis*. Dengan frekuensi yang lebih rendah, adanya HLA-B27 berkorelasi dengan *inflammatory bowel disease* (IBD), arthritis psoriatik, dan arthritis reaktif. Deteksi HLA-B27 disertai dengan pengamatan klinis dapat mendukung penilaian risiko SpA pada pasien (1).

EPIDEMIOLOGI

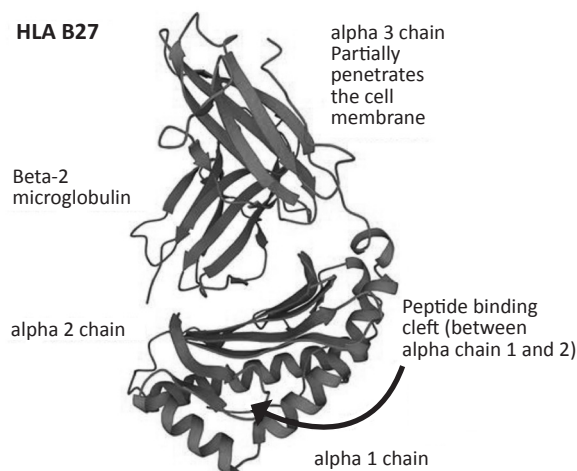
Keberadaan alel HLA-B27 bervariasi bergantung pada letak geografis suatu wilayah. Di Amerika Serikat, prevalensi alel diperkirakan 6-8%. Sekitar 0.5-1% dari populasi di Amerika mengalami *axial spondyloarthritis*. Pria memiliki prevalensi lebih tinggi pada penyakit ini. Onset penyakit ini biasanya dimulai dari usia 20 hingga 40 tahun. Lebih dari 100 sub tipe HLA-B27 sudah diidentifikasi dan memiliki asosiasi yang bervariasi dengan SpA. HLA-B27 berkontribusi hampir 30% dari penurunan penyakit AS. Alel ini dapat memprediksi onset AS hingga tiga tahun sebelum penyakit terjadi (2).

Prevalensi HLA-B27 pada AS diperkirakan lebih dari 90%, sedangkan penyakit lainnya seperti arthritis psoriatik dan IBD, memiliki prevalensi kurang dari 50%. Arthritis reaktif, mirip dengan arthritis psoriatik, menyerang pria dan wanita secara setara, dan seperti AS, penyakit ini merupakan penyakit pada orang dewasa muda. *Acute anterior uveitis* merupakan manifestasi extra-artikular dan dapat memengaruhi lebih dari 20% pasien dengan SpA (2).

HLA-B27

Major histocompatibility complex (MHC) dibagi menjadi 3 subgrup yaitu MHC kelas I (A, B dan C), kelas II (JLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ dan HLA-DR) dan MHC kelas III. Di antara 224 gen yang ada pada MHC manusia, terdapat 2 tipe gen yang menyandi protein MHC kelas I dan kelas II. Gen-gen tersebut adalah gen yang bersifat polimorfik dan menyandi 19.000 HLA kelas I. HLA-B27 merupakan anggota dari HLA kelas I famili MHC. HLA-B27 diekspresikan pada inti sel dan pada platelet. Struktur HLA-B27 berbeda dengan struktur HLA lainnya, dimana memiliki 6 “kantung” (Gambar 1) (3).

Jika sel terinfeksi oleh virus ataupun bakteri, fragmen protein yang dikenal sebagai peptide, yaitu suatu polimer yang terdiri dari 8-10 asam amino akan ditransportasikan ke permukaan sel dimana peptide tersebut berikatan dengan molekul HLA kelas I, dan akan menstimulasi sel T CD-8 positif untuk melindungi sel. Dengan demikian, fungsi fisiologis dari HLA-B27 adalah melindungi tubuh dari infeksi, misalnya infeksi terhadap *human immunodeficiency virus* (HIV) ataupun virus hepatitis (3).



Gambar 1. Struktur HLA-B27 (3)

ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS)

Ankylosing spondylitis (AS) merupakan penyakit reumatik yang diturunkan dan secara khas menyebabkan inflamasi kronis pada tulang belakang dan sendi sakroiliaka, bahkan pada beberapa pasien berpengaruh juga terhadap sendi *peripheral*, uvea anterior dan organ lainnya. Distribusi

AS secara global berkorelasi dengan HLA-B27, meskipun mekanismenya belum diketahui secara pasti (4).

Sebagai salah satu penyakit autoimun, AS terjadi karena adanya interaksi antara latar belakang genetik dan faktor lingkungan. Hingga saat ini, faktor-faktor yang diyakini berkontribusi dalam perkembangan penyakit AS diantaranya adalah faktor genetik, reaksi imun, infeksi mikroba dan abnormalitas endokrin (4).

Faktor genetik dinilai sebagai faktor krusial dalam perkembangan AS. Korelasi antara faktor genetik dan AS diketahui sejak penyakit ini dikonfirmasi ada dalam satu keluarga pada tahun 1961. Studi pada individu kembar menunjukkan adanya konkordansi genetik yang lebih tinggi pada kembar monozigot (63%) dibandingkan kembar dizigot (23%). Salah satu faktor genetik yang penting pada AS adalah MHC kelas I alel HLA-B27 yang ditemukan pada tahun 1973. Meskipun patomekanismenya belum diketahui secara pasti, HLA-B27 diketahui berasosiasi dengan AS pada berbagai populasi di dunia. Penelitian Reveille pada tahun 2011 menunjukkan bahwa 90%-95% pasien AS adalah HLA-B27 positif, sedangkan 1%-2% populasi yang positif HLA-B27 mengalami AS. Angka ini juga dapat bertambah hingga 15%-20% pada individu dengan keluarga yang memiliki AS (4).

HLA B-27 DAN ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS)

Ada beberapa hipotesis bagaimana menjelaskan peran HLA-B 27 pada AS namun tidak ada yang terbukti secara pasti. Dua diantaranya adalah: (1) kekeliruan pelipatan molekul HLA-B27 di dalam sel dan (2) *histocompatibility* (HC) bebas dari homodimer HLA-B27 membentuk molekul mirip MHC kelas II baru yang dapat merangsang respon imun bawaan dan adaptif. Hipotesis ketiga didasarkan pada asumsi bahwa peptida artritis yang berasal dari mikroba disajikan oleh HLA-B27 untuk menstimulasi sel T CD8+ yang selanjutnya berinteraksi dengan *self-peptide* yang terikat HLA-B27 (5).

Genome Wide Association Study (GWAS) telah mengonfirmasi hubungan genetik yang kuat antara polimorfisme *endoplasmic reticulum aminopeptidase 1* (ERAP1) pada pasien HLA-B27 positif dengan AS, namun tidak pada pasien HLA-B27-negatif. Protein ERAP terlibat dalam pemangkasan peptida dalam retikulum endoplasma yang kemudian menentukan urutan asam amino protein tersebut sebelum diangkut ke permukaan

sel. Fakta bahwa sub tipe HLA-B27 yang berasosiasi dengan AS hanya berbeda satu atau dua asam amino dengan sub tipe yang tidak berasosiasi mendukung hipotesis ini. Varian ERAP1 berkontribusi terhadap patogenesis penyakit dengan memproduksi peptida yang disajikan oleh HLA B27 (5).

DETEKSI HLA-B27

HLA-B27 dapat dideteksi dengan berbagai metode dengan sensitivitas dan spesifisitas yang sama, termasuk sitotoksitas dependen komplemen (CDC) klasik, metode genotipe berbasis DNA dan *flowcytometry*. Secara biaya, metode yang paling murah untuk deteksi HLA-B27 adalah *flowcytometry* dibandingkan kedua metode lainnya. Berbagai perusahaan mengembangkan berbagai antibodi monoklonal anti-HLA-B27 untuk digunakan dalam *flowcytometry*. Oleh karena itu, dalam beberapa tahun terakhir, deteksi HLA-B27 pada limfosit darah tepi menggunakan antibodi monoklonal HLA-B27 dengan teknik *flowcytometric* diadopsi secara luas di laboratorium diagnostik. Selain itu, dibandingkan dengan teknik lainnya, metode ini sederhana, hemat biaya, dan membutuhkan waktu penyelesaian yang singkat, namun pada beberapa kasus, metode *flowcytometry* memberikan hasil yang inkonklusif. Deteksi HLA-B27 dengan metode PCR memberikan hasil yang lebih definitif, meskipun biaya yang dibutuhkan lebih tinggi dan waktu tunggu hasil lebih lama dibandingkan menggunakan metode *flowcytometry* (6).

PENUTUP

Diagnosis dini SpA penting dalam skrining penyakit lain seperti uveitis anterior, konsolidasi paru, penyakit ginjal, dan lain-lain, dimana HLA-B27 akan menjadi faktor predisposisi. Hal ini terutama lebih membantu dalam diagnosis SpA pada individu muda sebelum munculnya perubahan radiologis. Deteksi HLA-B27 juga berguna untuk skrining kerabat yang mungkin memiliki antigen HLA-B27 dan berisiko terkena SpA. Metode yang digunakan untuk deteksi HLA-B27 dapat disesuaikan dengan kebutuhan dari pasien dan juga sudut pandang klinisi. Prodia akan menyediakan pemeriksaan untuk deteksi HLA-B27 dengan dengan 2 metode, yaitu PCR dan *flowcytometry* untuk saling melengkapi kekurangan dari masing-masing metode dan memfasilitasi kebutuhan klinisi.

Gianni Yosephine

Referensi:

1. Parameswaran P, Lucke M. HLA-B27 Syndromes. (Updated 2023 Jul 4). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 Jan.
2. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, Dubreuil M, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jan;71(1):2-29.
3. Braun J, Sieper J. Fifty years after the discovery of the association of HLA B27 with ankylosing spondylitis. *RMD Open*. 2023 Aug;9(3)
4. Zhu, W., He, X., Cheng, K. et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res*. 2019; 7, 22
5. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:359-67.
6. N P, Shanmugam SG, Devi SS, Chinambedu Dandapani MP, S R, D'Cruze L. Detection of Human Leukocyte Antigen B27 by Flowcytometry in Patients With Suspected Ankylosing Spondylitis in a Tertiary Care Centre. *Cureus*. 2021 Feb 25;13(2):e13560.

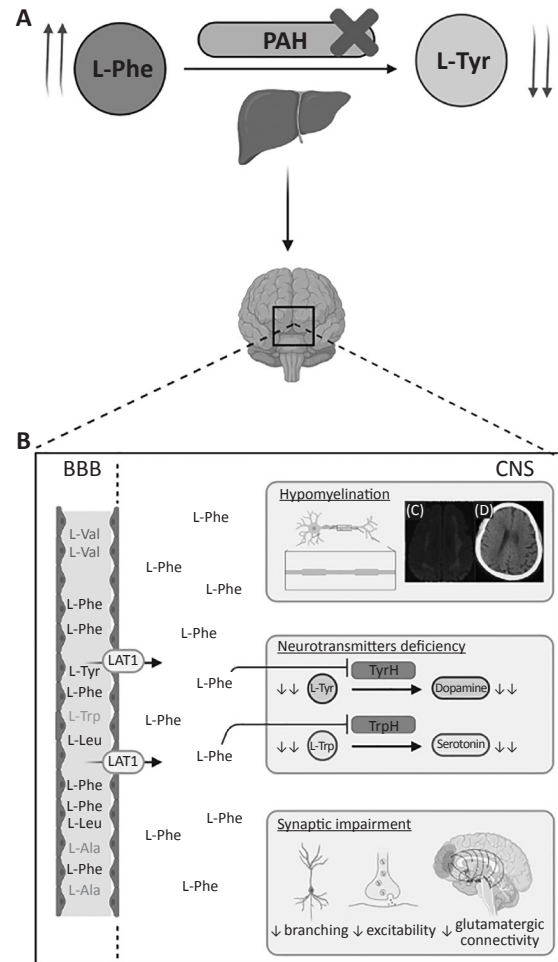
SKRINING FENILKETONURIA PADA BAYI BARU LAHIR

PENDAHULUAN

Fenilketonuria atau *Phenylketonuria* (PKU) adalah kelainan bawaan autosomal resesif metabolisme fenilalanin atau *Phenylalanine* (Phe) akibat defisiensi fenilalanin hidroksilase (PAH). Sebagian besar bentuk PKU dan hyperphenylalaninaemia (HPA) disebabkan oleh mutasi gen PAH pada kromosom 12q23.2. PKU yang tidak diobati dikaitkan dengan fenotipe abnormal yang meliputi kegagalan pertumbuhan, pigmentasi kulit yang buruk, mikrosefali, kejang, keterlambatan perkembangan global, dan gangguan intelektual yang berat (1). Dalam hal ini, pemeriksaan skrining pada bayi baru lahir sangat diperlukan untuk intervensi diet sedini mungkin agar anak-anak yang lahir dengan PKU ini dapat menjalani kehidupan yang relatif normal.

FENILKETONURIA PADA BAYI BARU LAHIR

Fenilketonuria (PKU) adalah kelainan metabolisme bawaan (IEM) yang paling umum disebabkan oleh mutasi *missense* pada gen penyandi fenilalanin hidroksilase (PAH) yang



Gambar 1. Patofisiologi Kondisi Fenilketonuria (2)

mengatalisis hidroksilasi fenilalanin (Phe) menghasilkan tirosin atau *tyrosine* (Tyr) (Gambar 1). PKU termasuk dalam kelas asam amino yang disebut “akumulasi toksik-KMB” di mana toksin yang bersirkulasi adalah asam amino atau metabolitnya. Mutasi pada suatu enzim, seperti fenilalanin hidroksilase (PAH), memang dapat bersifat resesif dalam pola pewarisannya karena seseorang harus mewarisi dua salinan alel yang bermutasi (homozigot resesif) untuk menunjukkan defisiensi enzimatis atau kelainan terkait, seperti fenilketonuria (PKU). Tetrahydrobiopterin (BH4) berikatan dengan domain katalitik PAH dan merupakan kofaktor untuk reaksi ini (2).

Pada PKU terdapat lebih dari 1000 mutasi dimana yang paling umum yaitu substitusi arginin (Arg) dengan triptofan (Trp) pada posisi 408 (yaitu, Arg408Trp). Mutasi pada PAH yang menyebabkan PKU umumnya disebabkan oleh berkurangnya aktivitas PAH atau berkurangnya ekspresi PAH yang mengakibatkan peningkatan kadar Phe dalam darah dan penurunan kadar Tyr. Mutasi Arg408Trp menghasilkan PKU “klasik” di mana kadar Phe darah lebih besar dari 1200

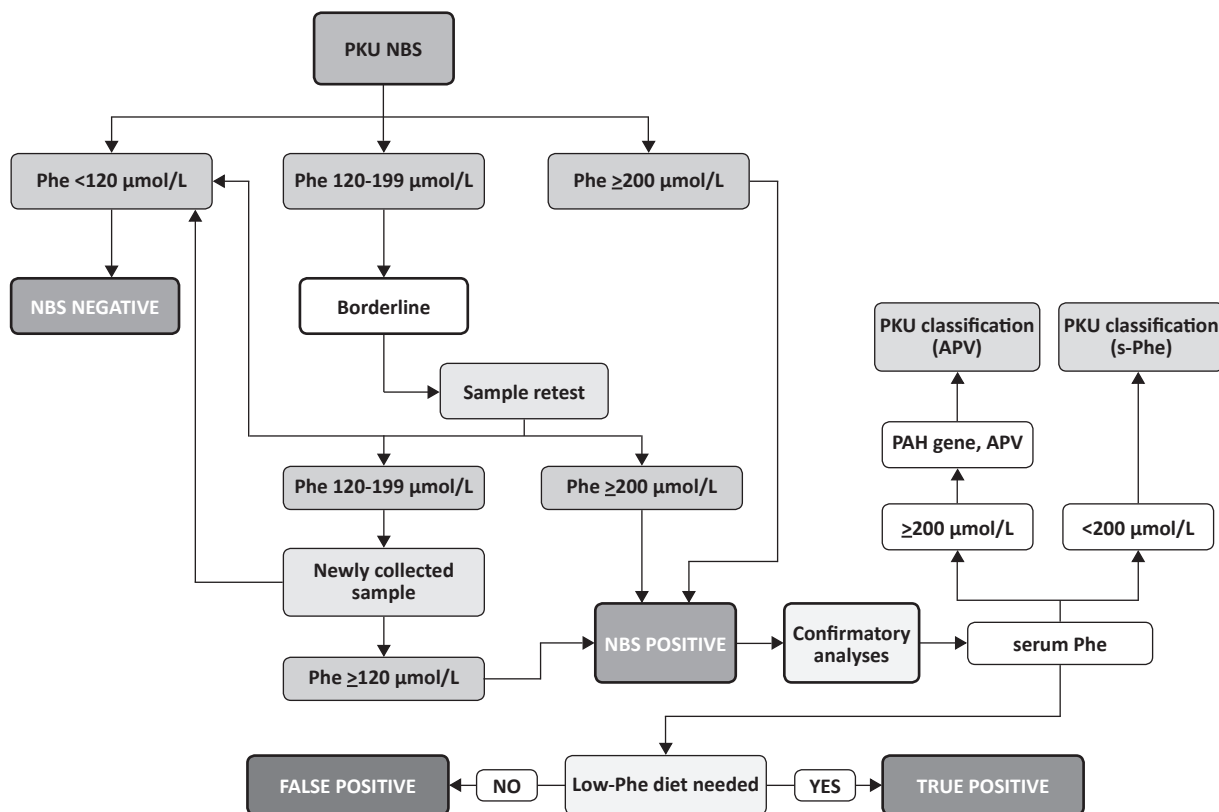
mikromolar. Konsentrasi Phe di dalam darah dengan rentang 600-1200 $\mu\text{mol/L}$ merupakan PKU ringan yang disebabkan oleh mutasi yang lebih ringan dibanding mutasi PKU klasik, dan hiperfenilalaninemia ringan dengan kadar Phe darah kurang dari 600 mikromolar. Phe adalah asam amino esensial, dan konversinya menjadi Tyr biasanya diatur dengan baik untuk memberikan konsentrasi yang cukup untuk sintesis protein juga mempertahankan konsentrasi yang cukup rendah agar tidak bersifat toksik (4).

Patofisiologi PKU terutama dikaitkan dengan peningkatan kadar Phe dan metabolitnya seperti asam keto, fenilpiruvat sehingga peningkatan kadar Phe darah dan penurunan kadar Tyr menjadi ciri PKU. Penurunan konsentrasi Tyr juga dapat memainkan peran yang merugikan karena asam amino tersebut merupakan prekursor penting dari 3 neurotransmitter katekolamin yaitu dopamin, norepinefrin, dan adrenalin. Tyr juga merupakan prekursor pigmen kulit, yaitu melanin. Penurunan Tyr dapat menyebabkan penurunan sintesis melanin dan kulit serta rambut yang terang. Mekanisme patofisiologi molekuler yang tepat terkait gangguan kognitif pada PKU belum sepenuhnya dipahami. Namun, dengan

adanya peningkatan stres oksidatif hal ini maka kemungkinan hasil tersebut adalah mekanisme yang mendasari degenerasi saraf pada PKU. Mekanisme lain untuk patofisiologi PKU meliputi perubahan metabolisme neurotransmitter, penurunan sintesis protein serebral dan energi (3). Bayi baru lahir dengan PKU dapat tampak normal saat lahir dengan tanda pertama muncul setelah beberapa bulan. Tanda-tanda ini bisa berupa terciumnya bau apek dari kulit dan urin, kulit cerah, eksim, kejang, tremor, dan hiperaktif (2).

SKRINING DAN DIAGNOSIS KONDISI FENILKETONURIA PADA BAYI BARU LAHIR

PKU biasanya terdeteksi saat lahir dengan tes skrining bayi baru lahir dan terapi diet dimulai dengan berkonsultasi dengan ahli diet dan ahli genetika/spesialis metabolisme. Namun, PKU yang ringan pada bayi baru lahir dapat tidak terdeteksi jika ibu selesai perawatan rumah sakit terlalu cepat atau jika bayi baru lahir tidak mengonsumsi protein apa pun. Tanda dan gejala penyakit yang menjadi lebih jelas apabila tidak ditangani seperti stunting, mikrosefali,



Gambar 2. Usulan Algoritma Diagnosis Fenilketonuria (7)

hipopigmentasi, gangguan perilaku (hiperaktif), kejang, dan bau apek pada kulit dan urin. Namun, anak-anak dengan PKU yang didiagnosis dan dirawat dengan tepat saat lahir cenderung tidak menunjukkan gejala-gejala tersebut. Perawatan jangka panjang berfokus pada kepatuhan terhadap terapi diet seumur hidup dengan asupan makanan yang mengandung fenilalanin sangat terbatas namun penuh nutrisi, pemantauan konsentrasi Phe dan Tyr dalam darah secara teratur dan menguji potensi gangguan kognitif secara berkala (4).

Analisis fenilalanin untuk deteksi fenilketonuria pada skrining bayi baru lahir akan sangat membantu menyelamatkan kualitas hidup bayi apabila diketahui memiliki kondisi PKU. Skrining bayi baru lahir untuk fenilketonuria dilakukan dengan analisis fenilalanin pada bercak darah kering atau *dry blood spot* (DBS). Setelah didiagnosis dengan metode definitif, kontrol diet pasien dilakukan dengan analisis berulang fenilalanin dalam darah vena atau DBS. Karena *venipuncture* memakan waktu, bersifat invasif, dan mungkin sering sulit dilakukan pada bayi baru lahir, penggunaan DBS untuk analisis fenilalanin menjadi metode pilihan untuk pemantauan diet pasien dengan PKU. Menggunakan lancet, sampel diambil dari darah kapiler tumit dengan kertas saring yang sesuai. Setelah dikumpulkan, kertas saring dengan DBS dikirim ke laboratorium untuk analisis fenilalanin (5).

Teknologi tercanggih saat ini, spektrometri massa tandem (MS/MS), menjadi pilihan di hampir semua fasilitas NBS modern karena merupakan instrumen serbaguna yang terus berkembang dalam penerapannya tidak hanya untuk deteksi asam amino dan asilkarnitin tetapi untuk metabolit dan gangguan lain. Penggunaan MS/MS akan terus berkembang, bahkan dengan pengenalan dan perluasan metode skrining molekuler yang diantisipasi ke dalam program NBS (6). Berikut merupakan algoritma yang diusulkan untuk skrining dan konfirmasi diagnosis PKU (7).

Untuk skrining kondisi fenilketonuria pada bayi baru lahir, Prodia mengerjakan secara rutin Pemeriksaan NBS - Amino Acid & Acylcarnitine (LC-MS/MS) yang merupakan kumpulan pemeriksaan yang mengukur konsentrasi dan rasio 10 asam amino serta 8 jenis Acylcarnitine untuk mendeteksi 23 jenis kemungkinan kelainan metabolisme bawaan pada bayi baru lahir dengan metode *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry* (LC-MS/MS) dengan sistem kendali kualitas terakreditasi *Newborn Screening Quality Assurance Program* (NSQAP) dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).

PENUTUP

Fenilketonuria atau *phenylketonuria* (PKU) adalah gangguan metabolisme genetik di mana bayi dilahirkan tanpa enzim fenilalanin hidroksilase (PAH). Anak yang lahir dengan PKU tampak normal selama beberapa bulan pertama. Namun, jika tidak diobati, fenilalanin yang menumpuk di dalam darah akan menyebabkan kerusakan pada otak dan sistem saraf dan bersifat *irreversibel*. Skrining PKU pada bayi baru lahir saat ini telah dikembangkan dengan teknologi LC-MS/MS. Pengembangan metode LC-MS/MS menjawab tantangan mengenai banyaknya penyakit yang diperiksa, bagaimana cara mengonfirmasi diagnosis secara cepat dan akurat dan bagaimana menindaklanjuti pasien yang diidentifikasi melalui program NBS. Skrining ini bermanfaat untuk menyelamatkan jiwa bayi baru lahir dan mencegah perburukan kondisi anak di masa depan.

Bena Zaira

Referensi:

1. Sacharow S, Rajabi F, Levy H. Chapter 15 - Phenylketonuria. *Clin. DNA Var. Interpret.* 2021; p291-304
2. Borges AC, Broersen K, Leandro P, Fernandes TG. Engineering Organoids for in vitro Modeling of Phenylketonuria. *Front Mol Neurosci.* 2022;14:787242. Published 2022 Jan 10.
3. Stone WL, Basit H, Los E. Phenylketonuria. (Updated 2023 Feb 5). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535378/>
4. Keskin FN, Şahin TÖ, Capasso R, Ağagündüz D. Protein substitutions as new-generation pharmanutrition approach to managing phenylketonuria (published online ahead of print, 2022 Nov 1). *Clin Exp Pediatr.* 2022;10.3345/cep.2022.00584
5. Baird S, Clinton Frazee C 3rd, Garg U. Quantitation of Phenylalanine in Dried Blood Spot Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry for Monitoring of Patients with Phenylketonuria (PKU). *Methods Mol Biol.* 2022;2546:391-9.
6. Chace DH, Hannon WH. Technological Journey From Colorimetric to Tandem Mass Spectrometric Measurements in the Diagnostic Investigation for Phenylketonuria. *J. inborn errors metab. screen.* 2018;4.
7. Perko D, Repic Lampret B, Remec ZI, Zerjav Tansek M, Drole Torkar A, Krhin B, Bicek A, Oblak A, Battelino T, Groselj U. Optimizing the Phenylalanine Cut-Off Value in a Newborn Screening Program. *Genes.* 2022; 13(3):517

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 5/2023

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm

Anggota Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.
Bernadette Vania Lundina Arman S.Ked., M.A.
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si.
Amadea Risanggita Kinanthi, S.Si

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada, Tbk.
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS