

MEDICINSKE SESTRE - VAŽAN ČIMBENIK U PROVOĐENJU NOVOROĐENAČKOG PROBIRA

IVA BILANDŽIJA KUŠ, ANA ŠKARIČIĆ, IVANA KRIŽIĆ,
KORANA LIPOVAC, KSENIJA FUMIĆ*

Prošlo je pet godina od proširenja novorođenačkog probira u Republici Hrvatskoj na osam rijetkih bolesti. U proteklom smo razdoblju nastojali optimirati organizaciju i provođenje ovoga složenog programa. Međutim, uskoro su pred nama novi izazovi zbog proširenja novorođenačkog probira koji uključuju i metode molekularne dijagnostike. Cilj je ovog članka upozoriti na važnu ulogu medicinskih sestara svih profila u zadovoljavanju svih kriterija kvalitete nužnih za provođenje ovoga preventivnog programa zdravstvene zaštite.

Deskriptori: NOVOROĐENAČKI PROBIR, SUHA KAP KRV I NA FILTARSKOM PAPIRU, MEDICINSKE SESTRE

Uvod

Što smo naučili iz dosadašnjeg provođenja proširenoga novorođenačkog probira u Republici Hrvatskoj? Uvođenjem proširenoga novorođenačkog probira u Republici Hrvatskoj (RH) 2017. godine metodom tandemske spektrometrije masa na dodatnih šest bolesti (nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca, nedostatak 3-OH-acil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca (izoliran ili kao dio manjka trifunkcionalnog proteina), nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze vrlo dugih lanaca, nedostatak karnitinskog nosača, izovalerijanska acidurija i glutarna acidurija tipa I, uz ranije uvrštenu fenilketonuriju i konatalnu hipotireozu (TSH). U svrhu poboljšanja rada ovako složenog programa,

u kojem sudjeluju dionici svih medicinskih profila, odjel za laboratorijsku dijagnostiku nasljednih metaboličkih bolesti i novorođenački probir napravio je brojne promjene u svim fazama laboratorijskog procesa: predanalitičkim postupcima, analitičkom dijelu i postupcima nakon pozitivnog probira. Optimizacija radnog procesa, evaluacija postupnika za bolesti uvrštene u novorođenački probir, optimiziranje graničnih vrijednosti te analiza dostupnih podataka i izrada raznih izvještaja, rezultirali su poboljšanjima programa probira kako bi se dovoljno rano postavila dijagnoza i na vrijeme započela potrebna terapija i praćenje pacijenata (1).

U razdoblju od listopada 2017. do prosinca 2022. godine u novorođenačkom probiru otkriveno je i od posljedica bolesti spašeno 220 djece. No prednosti od novorođenačkog probira nemaju samo novorođenčad, nego i cijela obitelj pa su tako temeljem rezultata novorođenačkog probira otkrivene majke novorođenčadi koje nisu

*Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku
Kliničkoga bolničkog centra i Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:
E-mail: iva.bilandzija@kbc-zagreb.hr

znale za svoju bolest (otkrivene majke s manjkom karnitinskog nosača i glutarnom acidurijom tipa 1) te bolesna braća i sestre u presimptomatskoj fazi (2).

Kako testovi probira nisu dijagnostički testovi, već samo upućuju na novorođenčad koja mogu imati određen metabolički poremećaj, svaku postavljenu sumnju na određenu bolest u probiru treba potvrditi odgovarajućim potvrdnim testovima. Godine 2022. uveden je genski panel kojim se otkrivaju mutacije u genima za bolesti uvrštene u nacionalni program novorođenčakog probira RH. Genski panel služi kao potvrdni test nakon pozitivnog probira, ali ima i ulogu drugostupanjskog testa u slučajevima kada druge analize nisu dostupne.

Godine 2017. uspješno je završena prva faza informatizacije sustava (otvaranje službene e-adrese, nprobir@kbc-zagreb.hr i implementacija novorođenčakog laboratorijskog informacijskog sustava), čime se poboljšala razina sigurnosti i ukupna kvaliteta funkcioniranja nacionalnog programa. Druga faza informatizacije podrazumijeva povezivanje novorođenčakog laboratorijskog sustava sa sustavom e-novorođenčeta, čime bi nam bila omogućena potpuna identifikacija pacijenata, praćenje sljedivosti uzoraka i točan izračun pokrivenosti novorođenčakog probira u RH.

Indikatori kvalitete u provođenju novorođenčakog probira

Kako bismo mogli kontinuirano pratiti i neprekidno poboljšavati provođenje novorođenčakog probira u Odjelu za laboratorijsku dijagnostiku nasljednih metaboličkih bolesti i novorođenčakog probira odabrali smo nekoliko uobičajenih indikatora za praćenje kvalitete rada sustava. Indikatori kvalitete koje pratimo jesu: vrijeme uzimanja uzoraka, vrijeme od uzimanja uzorka do dolaska u laboratorij, vrijeme od rođenja djeteta do potpunih rezultata novorođenčakog probira, broj neprihvatljivih

uzoraka za analizu te zadovoljavanje analitičkih kriterija prihvatljivosti (unutarnja i vanjska procjena kontrole kvalitete).

Vrijeme uzimanja uzoraka

Za uspješno provođenje proširenoga novorođenčakog probira od velike je važnosti osigurati odgovarajuće i pravodobno prikupljanje uzoraka iz rodilišta u RH. Preporučeno vrijeme uzimanja uzoraka za sve bolesti koje se probiru iz uzoraka suhe kapi krvi na filtarskom papiru jest između 48 i 72 sata djetetova života. To je vrijeme kada očekujemo porast karakterističnih analita za bolesti uvrštene u program probira, ali i jedan od parametara koji je ključan za korištenje poslijeanalitičkih postupnika (3).

Osim standardnog uzimanja uzoraka svoj donošenju djetetu, potrebno je napomenuti da za nedonoščad (porodajna masa <1800 grama i/ili gestacijska dob <32 tjedna) treba uzeti tri kartice (4, 5). Prva kartica uzima se između 48 i 72 sata starosti, druga kartica s dva tjedna starosti, a treća s četiri tjedna starosti. Svaku 2. i 3. karticu potrebno je obilježiti napomenom "2. kartica" ili "3. kartica" (1). U tu svrhu dostupne su posebne naljepnice u žutoj, odnosno crvenoj boji koje je potrebno nalijepiti na kartice.

Radi lakšeg praćenja statusa pacijenta za svu novorođenčad za koju se traži ponovljeno uzimanje uzoraka (npr. 2. kartica zbog povišenog TSH ili 2. kartica zbog lošeg vađenja) karticu je potrebno odgovarajuće obilježiti napomenama zbog kojih se kartica šalje ("2. put TSH" ili "2. put loše vađeno"). Navedene nam informacije pomažu kako bismo na vrijeme prepoznali o kojem se uzorku suhe kapi krvi radi i pri upisu pravilno zaveli kartice u sustav. Posebnu pažnju potrebno je obratiti na djecu koja su otpuštena iz rodilišta prije 48 sati djetetova života i djecu koja su rođena kod kuće. U tim slučajevima ključnu ulogu imaju patronažne medicinske sestre koje

moraju biti informirane o važnosti pravilnog uzimanja uzoraka za novorođenčakog probir (1).

Vrijeme od uzimanja uzorka do dolaska u laboratorij

Nakon uzimanja uzoraka za novorođenčakog probir karticu je potrebno odgovarajuće posušiti (minimalno četiri sata, optimalno preko noći) i poslati prvoga radnog dana, bez odgađanja (neovisno o broju kartica) u Odjel za laboratorijsku dijagnostiku nasljednih metaboličkih bolesti i novorođenčakog probir (4).

Vrijeme od rođenja djeteta do potpunih rezultata novorođenčakog probira

Prema dosada prikupljenim i obrađenim podacima u 2020. godini, prosječno vrijeme od rođenja djeteta do potpunih rezultata novorođenčakog probira iznosilo je između tri i 10 dana, a za 2021. godinu između jedan i 8 dana. Kako bi se skratilo vrijeme od rođenja djeteta do rezultata analize, za djelatnike laboratorija uveden je dvosmjenski rad i rad subotom, što je omogućilo skraćivanje vremena od primitka uzoraka do provođenja analize od pet na četiri dana.

Broj neprihvatljivih uzoraka za analizu

Minimalne kriterije prihvatljivosti kvalitete uzorka pratimo kroz broj nesukladnosti. Zbog toga se izrađuju mjesečni izvještaji o nesukladnosti u kojima se navodi broj i vrsta nesukladnosti po rodilištima. Minimalni kriteriji prihvatljivosti uzorka jesu: potpuno ispunjeni svi traženi podaci na kartici, uzorak uzet između 48 i 72 sata života, ispunjena minimalno tri iscrtana kruga s obje strane filtarskog papira (krv mora probiti na drugu stranu kartice kroz filtarski papir), neoštećen i potpuno posušen filtarski papir (6). Kada primimo

karticu koja ne zadovoljava minimalne kriterije prihvatljivosti kvalitete uzorka odmah obavještavamo rodilište e-porukom i tražimo novi uzorak suhe kapi krvi ili nadopunu administrativnih podataka na kartici. Obradom podataka u razdoblju od siječnja 2017. do siječnja 2019. godine imali smo 3% loše vađenih kartica zbog čega je za tu djecu bilo odgođeno provođenje novorođenčakog probira što može imati ozbiljne posljedice po zdravlje novorođenčeta. U razdoblju od siječnja 2020. godine do siječnja 2022. godine imali smo oko 1,7% neprihvatljivih uzoraka, dok smo u protekloj godini, od siječnja 2022. do siječnja 2023. imali samo 0,8% neprihvatljivih uzoraka. To nam pokazuje da su svi dionici novorođenčakog probira, a posebno medicinske sestre svih profila, svjesni važnosti kvalitete uzorka suhe kapi krvi. Nepravilno uzet uzorak krvi može odgoditi vrijeme postavljanja dijagnoze i dovesti do lažno negativnih rezultata probira.

Kontrola kvalitete analitičkog dijela procesa

U svakodnevnom radu provodimo unutarnju kontrolu kvalitete koja nam služi za praćenje rada analitičkog dijela procesa. Nekoliko puta godišnje sudjelujemo u šest različitih programa kontrole kvalitete neovisnih inozemnih organizatora, odnosno godišnje obradimo oko 50 uzoraka vanjske procjene kontrole kvalitete. Minimalni kriterij prihvatljivosti rezultata vanjske procjene kontrole kvalitete iznosi 90%, što smo u dosadašnjem radu uvijek uspješno zadovoljavali.

Svi navedeni kriteriji prihvatljivosti služe nam kako bismo obradom podataka mogli zaključiti koja su to područja koja bismo zajedničkim radom mogli poboljšati. Najvažniji kriterij za uspješno provođenje novorođenčakog probira dobar je uzorak suhe kapi krvi. Dobar uzorak suhe kapi krvi osigurava da djeca s rijetkim, ali po život opasnim stanjima budu na vrijeme

otkrivena i spašena od mogućih posljedica. Iscrpne upute za pravilno uzimanje uzoraka nalaze se na poledini svake kartice za novorođenački probir kao i na edukacijskim plakatima poslanim svakom rodilištu (Upute za uzorkovanje krvi za novorođenački probir).

Cilj Nacionalnoga programa novorođenačkog probira jest pratiti rezultate probira, usvajati nova iskustva, sustavno informirati javnost o prednostima provođenja novorođenačkog probira, osigurati relevantno dijagnostičko i terapijsko praćenje, procjenjivati i unaprjeđivati sustav osiguranja kvalitete te kontinuirano proširivati programe novim bolestima.

Izazovi proširenja novorođenačkog probira na SMA tipa 1

Spinalna mišićna atrofija (SMA) tipa 1, najčešći tip od svih SMA, autosomno je recesivna nasljedna bolest koju karakterizira izrazito progresivan prirodni tijek koji je često dovodio do smrti već u dojenačkoj dobi. Unazad nekoliko godina optimizam bolesnicima i njihovim obiteljima donijelo je nekoliko modificirajućih terapija čija pravodobna primjena mijenja prirodni tijek bolesti: nusirensen koji se primjenjuje lumbalnom punkcijom intratekualno, risdiplam koji se primjenjuje na usta i genska nadomjesna terapija za jednokratnu primjenu u venu. Bitno je naglasiti da je potonja terapija dostupna oboljelima i u našoj zemlji, ovisno o kriterijima za primjenu pojedinoga terapijskog pristupa te prisutnosti eventualnih kontraindikacija za pojedine terapije. Učinkovitost ovih terapijskih pristupa umnogome ovisi o dobi početka terapije kao i prije usvojenim stupnjevima motoričkog razvoja djeteta. Prema smjernicama Europskog društva za dječju neurologiju idealno bi bilo započeti s terapijom do 14. dana od postavljanja dijagnoze u novorođenačkom razdoblju (7). Sva dosadašnja iskustva u primjeni modificirajućih terapija upućuju da je kašnjenje

u postavljanju dijagnoze bitan čimbenik o kojem ovisi tijek i ishod liječenja (8). Zbog toga se provođenje novorođenačkog probira na SMA nametnulo kao neizbježna potreba u svim zemljama u kojima je dostupno liječenje. Uvrštanje SMA u nacionalne programe novorođenačkog probira opravdano je i sukladno novim europskim preporukama (9). U manjem broju zemalja SMA je već sastavni dio nacionalnoga programa novorođenačkog probira (10, 11). Međutim, veći broj europskih zemalja u nekoj je od faza provođenja pilot programa optimiranja procesa. Pritom se laboratoriji koriste različitim metodama molekularne biologije koje u oko 95% slučajeva otkrivaju bolesnike. Cilj je svih tih metoda otkriti nositelje homozigotne delecije gena SMN1 u presimptomatskoj fazi bolesti koji mogu klinički manifestirati sve tipove SMA.

Promjene koje donosi uvođenje SMA u novorođenački probir

Unazad godinu dana i RH se aktivno priprema za takav pristup novorođenačkom probiru. U tu svrhu prilagođen je izgled kartice za uzimanje kapljica krvi na filtarski papir (Slika 1).

Razlika od prethodne kartice odnosi se na neke administrativne podatke o djetetu. Međutim, najvažnija izmjena napisana je na stražnjoj strani: upute za uzimanje krvi, a odnosi se na potrebu pravilnog ispunjavanja svih četiriju iscrtanih krugova (ili minimalno tri kruga) s kapljicama krvi.

To je nužno zbog toga što se ista kartica koristi za određivanje analita različitim tehnologijama: spektrofotometrija, tandemska spektrometrija masa, metode molekularne biologije. Osim toga, dio uzorka krvi potrebno je sačuvati jer se kartice sukladno prihvaćenim preporukama za novorođenački probir moraju pohraniti u odgovarajućoj arhivi pet godina.

Slika 1.

Kartica s filtarskim papirom za uzimanje krvi za novorođenački probir - prednja strana.

S obzirom na to da se za analizu SMA koriste tehnologije molekularne biologije, odnosno analiza DNA novorođenčeta, od velike je važnosti sačuvati sterilnost uzorka. Uzorak se nikada ne bi smio dirati bez zaštitne opreme (rukavice, medicinske maske), potrebno je izbjegavati sve potencijalne izvore kontaminacije (kapanje krvi iz spremnika s antikoagulantom EDTA i heparinom) te, nakon odgovarajućeg sušenja, pohraniti u prozirnu foliju. Posušene kartice potrebno je slati u laboratorij svakoga radnog dana neovisno o broju rođene djece, što je iznimno važno za probir na SMA zbog pravodobnog postavljanja dijagnoze i što ranije započete terapije.

Zaključak

Novorođenački probir složen je program za čije je uspješno funkcioniranje potreban dobro organiziran i usklađen rad svih dionika različitih medicinskih profila, odgovarajuća podrška državnih ustanova i suradnja roditelja. U proteklih pet godina proširenja probira metodom tandemske spektrometrije masa uvidjeli smo da je najvažniji kriterij za dobre rezultate probira kvalitetan uzorak suhe kapi krvi zbog čega veliku važnost u provođenju Nacionalnog programa imaju medicinske sestre svih

profila. Međutim, i dalje je potrebna kontinuirana izobrazba, a kako bismo mogli upozoriti i na vrijeme spriječiti moguće probleme. S obzirom na početak rekonstrukcije zagrebačkih rodilišta i proširenje programa probira na SMA za koju je bitno u što ranijoj životnoj dobi postaviti dijagnozu i započeti terapiju, svjesni smo da je izrazito zahtjevno osigurati sve uvjete za uspješno provođenje probira. Potreban je veliki trud na svim razinama kako bi novorođenački probir tekao neometano i uvjerenja smo da će suradnja među svim njegovim dionicima i dalje ostati uspješna.

Literatura

1. Bilandžija I, Barić I, Škaričić A, Zekušić M, Križić I, Petković Ramadža D, Žigman T, Fumić K. Program proširenoga novorođenačkog probira u Republici Hrvatskoj - zahtjevi i izazovi pravilnog uzimanja suhe kapi krvi, Paediatrica Croatica. Supplement (1330-724X) 62 (2018); 1; 10-14.
2. Lisa A Schimmenti, Eric A Crombez, Bernd C Schwahn i sur. Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency, Molecular Genetics and Metabolism 2007; 90 (4): 441-5.
3. Giancarlo la Marca, Mass Spectrometry in Clinical Chemistry: the case of Newborn Screening, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (2014).

4. Public Health England, Guidelines for Newborn Blood Spot Sampling (Internet), 2016 (March 31). Dostupno na: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/54481/Handbook_March_2016_v1.0.pdf.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (Internet), 2014 (October 23). Newborn Screening DVD | Informational Video. Dostupno na: https://www.youtube.com/watch?v=EnpByF_LgxA.
6. Roanna S. George and Stuart J. Moat, Effect of Dried Blood Spot Quality on Newborn Screening Analyte Concentrations and Recommendations for Minimum Acceptance Criteria for Sample Analysis, *Pediatric Clinical Chemistry*, 2016; 62 (3): 466-75.
7. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N i sur. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020; 28: 38-43.
8. Dangouloff T, Servais L. Cinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. 2019, *Ther Clin Risk Manag*. 2019; 2 (15): 1153-61.
9. European Alliance for Newborn Screening in SMA. Whitepaper - Spinal muscular atrophy: screen at birth, save lives. March 2021.
10. Boemer F, Caberg JH, Dideberg V, Dardanne D, Bours V, Hiligsmann M i sur. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *NMD* 2019; 29 (5): 343-9.
11. Vill K, Kölbel H, Schwartz O i sur. One year of newborn screening for SMA - results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis*. 2019; 6 (4): 503-15.

Summary

NURSES AND THEIR IMPORTANT ROLE IN IMPLEMENTATION OF NEWBORN SCREENING

Iva Bilandžija Kuš, Ana Škaričić, Ivana Križić, Korana Lipovac, Ksenija Fumić

Five years ago, the newborn screening in Croatia was expanded to include eight rare diseases. In this past period we have tried to optimize the organization and implementation of this complex program. Ahead of us are soon new challenges to further expand newborn screening and they involve molecular diagnostic methods. The aim of this paper is to point to a significant role of nurses of all practice profiles in meeting the criteria necessary to carry out this preventive health care program.

Descriptors: NEWBORN SCREENING, DRY BLOOD SPOT ON A FILTER PAPER, NURSES