

TUGAS BOKIMIA

**GANGGUAN METABOLISME KARBOHIDRAT
GALAKTOSEMIA**



Oleh:

Sintha Restuningwiyani

Pembimbing:

Prof. drh. Aulani'am.DESS

**PROGRAM PASCA SARJANA ILMU BIOMEDIK
PROGRAM DOUBLE DEGREE ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2012**

BAB I

PENDAHULUAN

Galaktosemia adalah gangguan metabolisme karbohidrat yang diwariskan secara autosomal dan mempunyai insiden 1 dalam 60000. Galaktosemia merupakan gangguan metabolisme yang diturunkan secara genetik dan mempengaruhi kemampuan individu untuk memetabolisme galaktosa, kurangnya enzim yang bertanggung jawab dalam degradasi galaktosa. Galaktosemia yang diwariskan secara resesif autosomal, memberi arti seorang anak harus mewarisi satu gen yang abnormal dari setiap orang tua sampai bermanifestasi menjadi penyakit. Anak dengan heterozigot adalah pembawa, karena mereka mewarisi satu gen normal dan hanya satu gen abnormal.¹

Laktosa dalam makanan dipecah oleh enzim laktase menjadi glukosa dan galaktosa. Pada individu dengan galaktosemia, enzim yang dibutuhkan untuk metabolisme lebih lanjut dari galaktosa berkurang atau hilang sama sekali, sehingga jumlah galaktosa 1-fosfat meningkat tinggi dalam berbagai jaringan dan dapat terjadi, hepatomegali, sirosis, gagal ginjal, katarak, kerusakan otak, dan kegagalan ovarium. Tanpa pengobatan, kematian pada bayi dengan galaktosemia adalah sekitar 75%. Diagnosis dibuat saat skrining bayi secara rutin untuk deteksi dini galaktosemia di Amerika Serikat. Bayi yang terkena galaktosemia memiliki gejala lesu, diare, muntah, dan ikterik. Pada bayi dengan riwayat galaktosemia, dokter dapat melakukan pemeriksaan sebelum kelahiran dengan mengambil sampel cairan ketuban (amniosentesis) atau dari (chorionic villus) plasenta. Sebuah tes galaktosemia dilakukan dengan mengambil sampel darah dari tumit bayi atau tes urine untuk memeriksa tiga enzim yang diperlukan untuk mengubah galaktosa menjadi glukosa.²

Diagnosis dini galaktosemia pada bayi baru lahir sangat penting dalam melakukan tatalaksana dan manajemen lebih lanjut, terkait dengan diet pasien. Penatalaksanaan yang cepat dan tepat akan menentukan prognosis pasien selanjutnya.

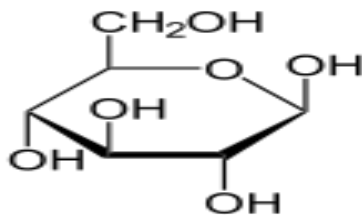
BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 KARBOHIDRAT ^{3,4}

Fungsi dari karbohidrat adalah sebagai zat pembangun dan sumber energi. Gula merupakan salah satu bentuk karbohidrat. Jumlah karbohidrat di bumi lebih banyak daripada jumlah biomolekul yang lain

Monosakarida

Tipe karbohidrat yang paling sederhana adalah monosakarida, yang terdiri dari atom karbon, hidrogen, dan oksigen, kebanyakan dengan perbandingan 1:2:1 (formula umumnya $C_nH_{2n}O_n$, dimana n paling kecil adalah 3). Glukosa, adalah salah satu karbohidrat yang paling penting, dan merupakan contoh dari monosakarida. Sedangkan fruktosa adalah gula yang biasanya ditemukan dalam buah-buahan. Beberapa karbohidrat (terutama setelah kondensasi menjadi oligo- dan polisakarida) memiliki jumlah karbon yang relatif lebih rendah daripada H dan O. Monosakarida dapat dikelompokkan ke aldosa (mempunyai grup aldehida di akhir rantainya, contohnya glukosa) dan ketosa (mempunyai grup keton di rantainya, contohnya fruktosa).

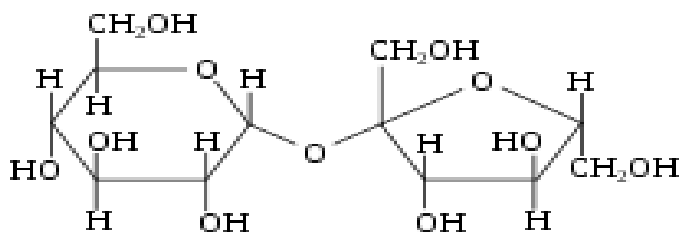


Gambar 1: Glukosa, atau juga dikenal dengan gula darah

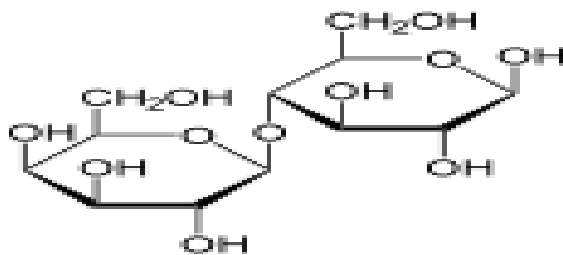
Disakarida

Dua monosakarida dapat bergabung menjadi satu melalui sintesis dehidrasi. Maka, akan dilepaskan satu atom hidrogen dan satu grup hidroksil (OH-). Atom hidrogen dan hidroksil akan bergabung dan membentuk molekul air (H-OH atau H_2O), dan disebut "dehidrasi". Molekul baru ini disebut "disakarida".

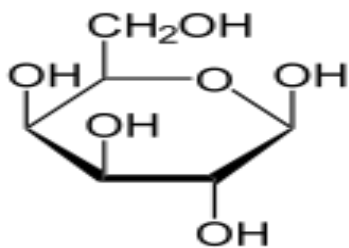
Dengan menggunakan satu molekul air untuk memecah satu molekul disakarida, maka akan memecah ikatan glikosidik pada disakarida, reaksi inilah yang disebut dengan *hidrolisis*. Jenis disakarida yang paling dikenal adalah sukrosa atau yang biasanya kita kenal dengan gula tebu. Satu molekul sukrosa terdiri dari satu molekul glukosa dan satu molekul fruktosa. Disakarida yang lain contohnya laktosa, terdiri dari satu molekul glukosa dan satu molekul galaktosa. Di dalam tubuh, dikenal adanya enzim laktase yang memecah laktosa menjadi glukosa dan galaktosa. Biasanya, pada orang berusia lanjut, produksi laktase semakin sedikit dan akibatnya adalah penyakit intoleransi laktosa.



Gambar2: Disakarida Sukrosa: gula tebu



Gambar 3: Lactose

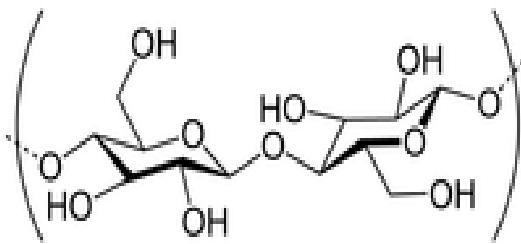


Gambar 4: Galactose

Oligosakarida atau Polisakarida

Beberapa (sekitar 3-6) monosakarida bergabung menjadi satu, disebut sebagai *oligosakarida* (*oligo-* artinya "sedikit"). Jika banyak monosakarida bergabung menjadi satu, maka akan disebut sebagai polisakarida. Monosakarida dapat bergabung membentuk satu rantai panjang, atau mungkin bercabang-cabang. 2 jenis polisakarida yang paling dikenal adalah selulosa dan glikogen, dua-duanya terdiri dari monomer glukosa.

- *Selulosa* dibuat oleh tumbuhan dan merupakan komponen penting yang membentuk dinding sel. Manusia tidak bisa mensintesa dan mencerna selulosa.
- *Glikogen*, atau nama lainnya adalah glukosa dalam otot, digunakan oleh manusia dan hewan sebagai sumber energi.



Gambar3: Oligosakarida atau polisakarida

Glukosa merupakan sumber energi utama bagi makhluk hidup. Polisakarida akan dipecah menjadi monomer-monomernya (fosforilase glikogen akan membuang residu glukosa dari glikogen), sedangkan disakarida seperti laktosa atau sukrosa akan dipecah menjadi 2 komponen monosakaridanya.

GALAKTOSA^{4,5}

Galaktosa adalah sebuah monosakarida hasil pemecahan dari laktosa. Hidrolisis laktosa menjadi glukosa dan galaktosa dikatalisis oleh enzim laktase dan β -galaktosidase. Enzim ini diketahui diproduksi oleh operon lac pada penelitian menggunakan *Escherichia coli*. Metabolisme galaktosa akan mengubah galaktosa menjadi glukosa yang dilakukan oleh tiga enzim utama. Enzim tersebut adalah: galactokinase (GALK), galaktosa-1-fosfat uridyltransferase (Galt), dan

UDP-galaktosa-4'-epimerase (Gale). Galactosa, dimetabolisme dari gula susu, lactosa (disakarida dari glukosa dan galaktosa), memasuki glikolisis dan berubah menjadi glukosa-1-phosphat (G1P)

2.2. GALAKTOSEMIA⁵

Galaktosemia adalah suatu penyakit autosomal resesif yang diturunkan berupa gangguan metabolisme galaktosa yang disebabkan oleh defisiensi enzim yang terlibat dalam metabolisme galaktosa untuk dikonversi ke glukosa. Enzyme itu adalah galaktokinase(GALK), galaktose-1-phosphate uridyltransferas(GALT), dan uridin-diphosphate galactose-4' epimerase(GALE). Galaktosa adalah jenis gula sederhana yang merupakan hasil pemecahan dari laktosa. Galaktosemia adalah kelainan metabolik genetik yang mempengaruhi kemampuan individu untuk memetabolisme galaktosa. Galaktosemia salah satunya disebabkan oleh tidak adanya atau defisiensi berat enzim galaktosa-1-fosfat uridiltransferasa (Gal-1-PUT). Enzim ini penting untuk mengubah galaktosa menjadi glukosa, karena laktosa yang merupakan gula utama susu adalah disakarida yang mengandung glukosa dan galaktosa. Bayi dengan kondisi ini secara cepat menderita galaktosemia jika disusui baik dengan ASI atau susu formula sapi. Metabolik yang terbentuk dan berbahaya adalah galaktosa-1-fosfat.

Galaktosemia biasanya pertama kali terdeteksi melalui pemeriksaan bayi baru lahir. Anak dengan galaktosemia bisa mengalami efek ireversibel atau bahkan mati dalam beberapa hari setelah lahir, hal ini menjadi penting untuk tidak menunda melakukan pemeriksaan gangguan metabolisme pada bayi baru lahir. Galaktosemia dapat dideteksi melalui Neonatal Birth Screening sebelum konsumsi galaktosa pada susu formula atau ASI. Enzim untuk metabolisme galaktose rentan terhadap kerusakan, jika analisa sampel ditunda atau terkena suhu tinggi maka kerusakan enzim ini bisa terjadi. Galaktosa diubah menjadi glukosa oleh aksi tiga enzim. Ada 3 jenis galaktosemia, yaitu tipe 1, 2 dan 3.

Type	Diseases Database	OMIM	Gene	Locus	Enzyme	Name
Type 1	5056	230400	<i>GALT</i>	9p13	galactose-1-phosphate uridyl transferase	classic galactosemia
Type 2	29829	230200	<i>GALK1</i>	17q24	galactokinase	galactokinase deficiency
Type 3	29842	230350	<i>GALE</i>	1p36-p35	UDP galactose-4-epimerase	UDP-Galactose-4-epimerase deficiency

Galaktosemia klasik, disebabkan kurangnya dua enzim utama dalam metabolisme galaktosa, yaitu enzim galaktosa-1-phosphat uridil transferase dan enzim galactokinase, disebut juga galaktosa intolerans sehingga pasien sering mengalami muntah dan diare saat minum susu. Kurangan enzim UDP-galactose-4-epimerase juga akan mempengaruhi sel darah merah dan putih. Satu-satunya pengobatan untuk galaktosemia klasik adalah menghilangkan laktosa dan galaktosa melalui diet, namun beberapa individu yang sudah didiagnosis dini dan dilakukan diet terbatas masih mengalami komplikasi seperti kesulitan berbicara, kesulitan belajar, gangguan neurologis (misalnya tremor, dll), dan kegagalan ovarium pada pasien wanita. Bayi dengan galaktosemia klasik tidak dapat minum ASI, karena adanya laktosa dalam ASI manusia sehingga mereka mendapat susu formula berbasis kedelai. Galaktosemia kadang memiliki kemiripan dengan intoleransi laktosa, tetapi galaktosemia adalah kondisi yang lebih serius. Individu dengan intoleransi dikarenakan kekurangan enzim lactase, dan pasien sering mengalami sakit perut setelah menelan produk susu, tetapi tidak ada efek jangka panjang. Sebaliknya, individu dengan galactosemia dapat mengalami kerusakan permanen pada tubuh mereka. Komplikasi jangka panjang dari galaktosemia meliputi: defisit dalam kemampuan bicara, dismetri ataksia, hilangnya kepadatan tulang, ovarium prematur, dan katarak.

Defisiensi Galaktosemia tranferase sering terjadi pada periode neonatal. Tanda dan gejala klinis awal dari galaktosemia adalah gejala gagal hati serta kerusakan ginjal, bayi cenderung mengalami muntah, hipoglikemia, Ikterus, perdarahan, asidosis, gejala gagal tumbuh, kenaikan berat badan terganggu akibat kesulitan makan, dan hyperbilirubinemia terkonjugasi yang memanjang, hipotonia selama beberapa hari pertama setelah lahir dan pada urin penderita terdapat galaktosa, bukan glukosa. Oleh karena itu diagnosis dapat ditegakkan dengan mencari zat dalam urine (galaktosa) menggunakan clinitest, sedangkan pemeriksaan glukosa dalam urine negatif. Penatalaksanaan pada pasien adalah pemberian susu formula bebas laktosa, yang harus diberikan segera setelah ada diagnosis dugaan. Terapi ini menghasilkan koreksi abnormalitas secara cepat. Kondisi bisa menjadi fatal jika diet membatasi laktosa/ galaktosa tidak diketahui. Komplikasi meliputi katarak, cedera otak ringan, sirosis hepatis, ataxia, kesulitan bicara, retardasi mental, dan kegagalan perkembangan ovarium. Makanan yang mengandung galaktosa dan laktosa adalah buah-buahan, sayuran, kacang polong, daging segar, daging olahan, dan daging sandwich, susu, dan produk susu lainnya.^{4,5}

Tidak ada jalur katabolik untuk memetabolisme galaktosa, sehingga strategi yang digunakan adalah mengkonversi galaktosa menjadi glukosa metabolit. Galaktosa diubah menjadi glukosa 6-fosfat dalam empat langkah. Reaksi pertama melalui jalur glukosa galaktosa interkonversi yaitu fosforilasi galaktosa ke galaktosa 1-fosfat oleh galactokinase. Kemudian Galaktosa 1-fosfat mengakuisisi kelompok uridyl dari uridin difosfat glukosa (UDP-glukosa), merupakan perantara dalam sintesis hubungan glikolisis, produk dari reaksi ini, yang dikatalisis oleh galaktosa 1-fosfat transferase uridyl, yaitu UDP-galaktosa dan glukosa 1-fosfat. Pada bagian galaktosa, UDP-galaktosa di epimerisi menjadi glukosa. Konfigurasi dari gugus hidroksil pada 4 karbon terbalik dengan UDP-galaktosa 4-epimerase. Jumlah reaksi yang dikatalisis oleh galactokinase, para transferase, dan epimerase adalah: galaktosa + ATP → glukosa-1-P + ADP + H⁺.

Pada Metabolisme normal galaktosa terjadi sebagai berikut:

- Lactosa diubah menjadi glukosa dan galaktosa, dan diserap di usus halus.
- Galaktosa diambil dari RBC (mediasi carier), di fosforilasi ke Galaktose-1-phosphat (Gal-1-P) oleh Galaktokinase (GALK)
- Gal-1-P di konversi ke Glucosa-1-Phosphat (Glu-1P) menggunakan epimerasi dari UDP-Glukosa menjadi UDP-galaktosa oleh enzyme Galactose-1-Phosphate Uridyl Transferase (GALT). yaitu: $UDP\text{-Galactose} + Glu\text{-}1\text{-P} \rightarrow Gal\text{-}1\text{-P} + UDP\text{-Glucose}$
- Glu-1-P memproses glikolisis.
- UDP-Galactose di ubah kembali menjadi UDP-Glucose oleh Uridyl Diphosphate Galactose 4-Epimerase (GALE)

Akumulasi galactose menjadi galactitol

Pada pasien galactosemia, terjadi akumulasi substrat galaktosa untuk enzim yang mengkatalisis jalur polirol metabolisme karbohidrat. Reaksi pertama dari jalur ini adalah penurunan aldoses, jenis gula, termasuk galaktosa, gula menjadi alkohol. Data terbaru menunjukkan bahwa aldosa reduktase adalah enzim yang bertanggung jawab untuk tahap utama jalur ini. Oleh karena itu aldosa reduktase mengurangi galaktosa untuk membentuk gula alkohol nya, galactitol. Galactitol, tidak memiliki substrat yang cocok untuk enzim berikutnya dalam jalur polirol dehidrogenase. Jadi, galactitol terakumulasi dalam jaringan tubuh dan diekskresikan dalam urin pasien galactosemic. Akumulasi galactitol telah dikaitkan dengan banyak efek negatif dari galaktosemia, dan konsentrasi tinggi galactitol ditemukan pada orang dengan galaktosemia klasik (Galt defisiensi), defisiensi galactokinase, dan defisiensi epimerase.

Oxidasi menjadi galactonate

Akumulasi galaktosa juga dapat mengalami reaksi alternatif: oksidasi menjadi galactonate. Mekanisme pembentukan galactonate masih belum jelas. Namun, studi terbaru menunjukkan bahwa galaktosa dehidrogenase bertanggung jawab untuk mengubah galaktosa menjadi galactonolactone, yang kemudian secara spontan atau enzimatis mengkonversi ke galactonate. Setelah terbentuk,

galactonate dapat masuk jalur fosfat pentosa. Jadi, oksidasi menjadi galactonate berfungsi sebagai bentuk alternatif dari metabolisme galaktosa. Ini membuat jalur akumulasi oksidatif galactonate kurang berbahaya daripada akumulasi galactitol.

2.2.1. TIPE GALAKTOSEMIA³

Galaktosemia dapat disebabkan oleh defisiensi galctose-1-P-uridyl transferase (GALT)/classical galactosemia; defisiensi galactokinase (GALK); dan defisiensi UDP galactose-4-epimerase (GALE). Beberapa bayi dengan tingkat GALT rendah didiagnosis dengan bentuk galaktosemia yang disebut Duarte varian. Hampir semua kasus galaktosemia Duarte varian bersifat jinak, namun paling sering menyerang bayi selama tahun pertama kehidupan. Perkiraan insiden dari Galaktosemia, GALT (classical galactosemia) 1:60.000; Duarte variant galactosemia 1:16.000, GALK dan GALE dianggap langka. Defisiensi Transferase galaktosemia biasanya terjadi pada periode neonatal dengan gejala gagal tumbuh, sulit makan dan hiperbilirubinemia terkonjugasi berkepanjangan. Kondisi ini bisa berakibat fatal jika pembatasan diet laktosa / galaktosa tidak diketahui. Presentasi di kemudian hari mungkin menyebabkan sirosis hepatic, katarak, ataksia, cacat wicara, retardasi mental dan kegagalan ovarium prematur.

a. Classic Galactosemia

Peningkatan jumlah galaktosa dengan GALT rendah berisiko untuk mengalami galaktosemia klasik. Sementara itu galaktosa Total normal dengan GALT rendah berisiko untuk mengalami Duarte Variant, atau berisiko untuk galaktosemia klasik jika bayi mengonsumsi non-laktosa. Kekurangan GALT mengarah ke pembentukan Gal-1-P dan UDP-Glukosa. Bayi dengan galaktosemia klasik tidak memiliki aktivitas enzim GALT dan tidak mampu untuk mengoksidasi galaktosa menjadi CO₂. Dalam beberapa hari setelah meminum ASI atau susu formula yang mengandung laktosa, bayi akan mengalami komplikasi yang mengancam jiwa termasuk sulit makan, gagal tumbuh, hipoglikemia, kerusakan hepatoseluler, diatesis perdarahan, sakit kuning, dan hiperamonemia. Jika galaktosemia klasik tidak diobati, sepsis dengan *Escherichia coli*, syok, dan kematian dapat terjadi. Bayi yang bertahan hidup pada periode

neonatal dan terus minum susu yang mengandung galaktosa menyebabkan cacat intelektual dan tanda-tanda saluran kortikal dan serebelum. Jika diet rendah lactose/galactose diberikan selama tiga sampai sepuluh hari pertama kehidupan, gejala akan hilang dengan cepat dan prognosis yang baik untuk mencegah gagal hati, sepsis *Escherichia coli*, kematian neonatal, dan cacat intelektual.

Jika diagnosis galaktosemia tidak ditegakkan, sebagian bayi yang diobati dengan antibiotik intravena dan Pembatasan asupan laktosa akan menunjukkan kekambuhan, episodik ikterus dan pendarahan dari hemostasis diubah bersamaan dengan pengenalan laktosa. Jika pengobatan ditunda, komplikasi seperti kecacatan intelektual dan keterbelakangan pertumbuhan akan terjadi. Bahkan dengan terapi awal dan memadai, hasil jangka panjang pada anak-anak yang lebih tua dan orang dewasa dengan galaktosemia klasik dapat menyebabkan katarak, cacat bicara, pertumbuhan yang buruk, fungsi intelektual rendah, defisit neurologis (terutama temuan ekstrapiramidal dengan ataksia), dan insufisiensi dini ovarium (POI) [Schweitzer-Krantz 2003]. Hasil dan “beban penyakit” dapat diprediksi berdasarkan tingkat aktivitas enzim GALT, genotipe GALT, usia di mana kontrol terapi berhasil dicapai, dan sesuai dengan pembatasan diet laktosa.

Hasil analisis formal untuk POI dan dyspraxia lisan menemukan tes napas 13CO_2 menjadi parameter prognosis yang paling sensitif dan spesifik [Guerrero et al, 2000, Webb dkk tahun 2003, Barbouth et al 2006]. Rincian berikut merupakan hasil survey retrospektif cross-sectional dari 270 individu dengan galaktosemia klasik, yang dilaporkan oleh Waggoner dkk [1990].

1. Perkembangan intelektual

Dari 177 orang setidaknya pada usia enam tahun dan tidak memiliki penyebab medis yang jelas untuk keterlambatan perkembangan lain selain galaktosemia, 45% digambarkan sebagai perkembangan tertunda. Nilai IQ rata-rata individu sebuah kelompok sedikit menurun (4-7 poin) dengan bertambahnya usia. Studi individu Belanda di berbagai usia menggunakan kuesioner kualitas hidup di bawah normal menunjukkan hasil kognitif [Bosch et al 2004b].

2. Permasalahan bicara

Dilaporkan pada 56% (136/243) dari individu berusia tiga tahun atau lebih. Lebih dari 90% dari individu memiliki masalah bicara digambarkan sebagai memiliki kosakata tertunda dan masalah artikulasi, juga disebut “dyspraxia lisan”. Sebuah analisis, baru-baru ini menemukan masalah bicara yang lebih formal di 44% dari individu; 38% memiliki diagnosis spesifik dari perkembangan lisan dyspraxia [Robertson & Singh 2000, Webb et al 2003]. Hasil dari perkembangan dan skor IQ diamati pada individu dengan gangguan bicara dalam kelompok secara signifikan lebih rendah dibandingkan individu dengan ucapan normal, namun beberapa individu dengan masalah berbicara menunjukkan hasil kisaran rata-rata.

3.Fungsi motorik

Di antara individu dengan usia lebih dari lima tahun, 18% memiliki motorik tremor dan masalah dengan koordinasi, gerak, dan keseimbangan. Ataksia berat diamati dalam dua remaja

4.Fungsi gonad

Dari 47 anak perempuan dan wanita, 81% memiliki tanda-tanda insufisiensi dini ovarium (POI). POI dapat bermanifestasi sebagai ruam kulit pada kadar estrogen yang telah habis. Usia rata-rata saat menarche berusia 14 tahun dengan kisaran dari 10 sampai 18 tahun. Delapan dari 34 wanita di atas usia 17 tahun (termasuk dua dengan “gonad beruntun”) telah amenore primer. Kebanyakan wanita mengalami oligomenore dan amenore sekunder dalam beberapa tahun menarche. Hanya lima dari 17 wanita di atas usia 22 tahun telah menstruasi yang normal. Dua, yang melahirkan pada usia 18 dan 26 tahun, tidak pernah mengalami periode menstruasi yang normal.

5.Pertumbuhan

Dalam banyak individu, pertumbuhan sangat tertunda pada masa kanak-kanak dan awal remaja, ketika pubertas sempat tertunda dan pertumbuhan terus berlanjut sampai akhir masa remaja, tinggi badan dewasa berhenti berada dalam

kisaran normal. Penurunan tinggi badan lebih dari tinggi badan orang tua rata-rata terkait dengan penurunan IGF-I [Panis et al 2007].

6.Katarak

Telah dilaporkan 30% dari 314 individu. Hampir setengah katarak digambarkan sebagai “mild” “transient,” atau “neonatal” dan diobati dengan diet, hanya delapan lainnya diobati melalui pembedahan. Pengobatan diet mulai pada usia rata-rata 77 hari bagi mereka dengan katarak dibanding dengan 20 hari untuk mereka yang tidak katarak. Namun, salah satu dari delapan orang yang membutuhkan operasi katarak adalah bayi yang telah dirawat sejak lahir.

6.Hubungan antara pengobatan dan hasil

Ditemukan insiden keterlambatan perkembangan antara individu-individu yang tidak diobati sampai setelah usia dua bulan. Namun, skor IQ tidak berkorelasi dengan usia ketika pengobatan dimulai. Efek pengobatan dini pada pasien satu kandung yang menderita galaktosemia adalah saudara kandung yang lebih tua didiagnosis dan dirawat setelah gejala klinis terjadi atau hasil skrining bayi yang baru lahir telah dilaporkan, sedangkan saudara kandung yang lebih muda diobati dalam waktu dua hari kelahiran. Meskipun saudara kandung yang lebih muda diobati dini dan hanya satu gejala neonatal dikembangkan, perbedaan skor IQ di antara saudara kandung secara statistik tidak signifikan, dan kemampuan bicara dan fungsi ovarium dari saudara kandung yang lebih muda tidak lebih baik daripada saudara kandung mereka yang lebih tua.

7.Pembatasan susu dalam diet ibu selama kehamilan.

Dilaporkan selama 21 dari 38 bayi yang dirawat sejak lahir. Hasil jangka panjang dari 21 tidak lebih baik dibandingkan dengan 17 individu yang asupan susu ibu tidak dibatasi selama kehamilan. Tidak ada perbedaan yang signifikan dapat diamati dalam tingkat komplikasi antara individu dengan aktivitas enzim residu dan mereka yang tidak aktivitas enzim diukur, kecuali bahwa individu dengan beberapa aktivitas enzim cenderung menjadi lebih tinggi untuk usia mereka.

8. Individu dengan / tanpa komplikasi neurologis

Tidak ada perbedaan yang diamati dalam pengobatan atau faktor biokimia antara 56 orang yang memiliki kecerdasan, berbicara, dan fungsi motor yang normal dengan 25 individu yang perkembangannya tertunda dan memiliki masalah bicara dan motorik.

9. Hubungan komplikasi

Keterlambatan perkembangan dan skor IQ rendah dikaitkan dengan masalah bicara, masalah motorik, dan pertumbuhan tertunda, tapi tidak dengan fungsi ovarium yang abnormal.

10. Perbedaan gender

Wanita memiliki penurunan skor IQ rata-rata setelah usia sepuluh tahun. Pada wanita pemberian vitamin D3 (cholecalciferol) dosis 1000 IU/hari dapat mencegah penurunan mineralisasi tulang. Tidak jelas bagaimana mencegah efek sekunder kronis seperti hipogonadisme, hipergonadotropik pada wanita, ataksia, dan keterlambatan pertumbuhan.

b. Defisiensi Galactokinase (GALK)

Harus dipertimbangkan pada individu yang memiliki katarak, peningkatan konsentrasi plasma dari galaktosa, dan peningkatan ekskresi urin galactitol, tetapi klinik terlihat sehat. Orang-orang ini memiliki enzim aktivitas GALT normal dan gal-1-P tidak terakumulasi. Katarak disebabkan oleh akumulasi galaktosa dalam serat lensa dan pengurangan terhadap galactitol, alkohol impermeant. Hal ini menyebabkan peningkatan osmolalitas intraseluler dan pembengkakan dengan hilangnya plasma membran potensial dan kematian sel redoks konsekuen. Deteksi berkurangnya aktivitas enzim GALK merupakan diagnostik. Mutasi pada GALK1 merupakan penyebabnya [Kolosha et al, 2000, Hunter et al 2001]. Prevalensi kekurangan GALK tidak diketahui, tetapi mungkin kurang dari 1:100.000.

Kekurangan GALK mengarah ke pembentukan galaktosa yang dapat dikonversi ke galactitol beracun.

c. Defisiensi UDP-galaktosa 4-epimerase (GALE)

GALE dapat dilihat pada individu yang memiliki penyakit hati, tuli sensorineural, gagal tumbuh, dan peningkatan RBC galaktosafosfat tapi aktivitas enzim GALT normal. Peningkatan RBC gal-1-P dan aktivitas enzim GALT normal pada bayi baru lahir yang sehat juga berhubungan dengan defisiensi GALE. Deteksi berkurangnya aktivitas enzim GALE merupakan diagnostik. Mutasi pada GALE merupakan penyebabnya. Defisiensi Gale memiliki kejadian diperkirakan 1:23,000 di Jepang dan tidak diketahui prevalensi pada populasi lain.[5] Kekurangan GALE menyebabkan pembentukan Ga-IP dan UDP-galaktosa tidak dapat dikonvert kembali ke UDP-Glukosa. Individu dengan bentuk varian dari galaktosemia memiliki beberapa aspek galaktosemia klasik, termasuk katarak dini, cacat intelektual ringan dengan ataksia, dan keterbelakangan pertumbuhan. Selain itu mereka mungkin mengalami bicara dyspraxic, dan pada wanita mungkin mengalami amenore atau menopause dini.

2.2.2. DIAGNOSIS⁴

a. Gejala

Bayi yang terkena galaktosemia biasanya lahir dengan gejala lemas, diare muntah, gagal tumbuh, dan ikterus. Jika terdiagnosis bayi terkena galaktosemia klasik bisa mengalami gangguan pencernaan, gagal untuk menaikkan berat badan hiperamonemia kuning, sepsis, dan shock pada periode baru lahir. Katarak ada dalam sekitar 10% bayi. Keterbelakangan mental dan pertumbuhan fisik tertunda terjadi pada beberapa bayi yang bertahan hidup tidak diobati.

b. Uji Laboratorium

Diagnosis galaktosemia melalui atau tes urine yang memeriksa akumulasi galaktosa dan galaktos 1-P atau tes darah (dari tumit bayi) yang memeriksa enzim GALT.

Aktifitas enzim galaktosafosfat uridyltransferase (GALT)

Enzym GALT memiliki fungsi Bimolekular. Terlebih dahulu mengubah UDP-glukosa menjadi glukosa. Perantara pembentukan UMP-GALT dan reaksi kedua mengikat galaktosafosfat dan melepaskan UDP-galaktosa. Reaksi keseluruhan adalah kecepatan-membatasi produksi heksosa uridylylated untuk modifikasi pasca-translasi dari glikoprotein dan glikolipid. Ketika aktivitas enzim GALT tidak mencukupi, gal-1-P, galaktosa, dan penumpukan galactitol, Gal bersaing dengan UTP-dependent glucose-1-P pyrophosphorylase untuk mengurangi produksi UDP-glukosa, dengan demikian, UDP-glutathione dan UDP-gal berkurang, sehingga protein glikosilasi dan glikolipid abnormal. Galaktosa diubah menjadi galactitol dalam sel dan menghasilkan efek osmotik seperti pembengkakan dari serat lensa yang dapat menyebabkan katarak dan pembengkakan neuron yang dapat menghasilkan pseudotumor cerebri. Dalam klasik galaktosemia, aktivitas enzim GALT kurang dari 5% dari nilai kontrol dan gal-1-P eritrosit lebih tinggi dari 10 mg / dL; Pada Duarte varian, aktivitas enzim GALT biasanya lebih tinggi 5% dan mendekati 25% dari nilai kontrol; Dalam GALK dan GALE terjadi Peningkatan galaktosa total dengan aktivitas enzim GALT normal.

Tes Biokimia

Diperlukan untuk diagnosis dan pemantauan terapi, sebagai berikut:

- Konsentrasi eritrosit galaktosafosfat Metabolisme prekursor ini diblokir dalam urutan reaksi aktivitas enzim GALT . Konsentrasi fosfat galaktosa eritrosit melebihi 2 mg / dL dapat digunakan untuk memantau efektivitas terapi. Dalam galaktosemia klasik, gal-1-P mengalami peningkatan antara 2 dan 5 mg / dL meskipun telah diterapi.
- Galactitol. Sebuah produk dari sebuah jalur alternatif untuk metabolisme galaktosa, penumpukan galactitol dapat diukur dalam urin. penumpukan galactitol lebih besar dari 78 mmol/ mol kreatinin dalam urin adalah abnormal. Korelasi dengan langkah-langkah lainnya mungkin tidak sempurna.

- Oksidasi tubuh Total galaktosa ^{13}C untuk $^{13}\text{CO}_2$. Penghilangan napas kurang dari 5% dari galaktosa ^{13}C sebagai $^{13}\text{CO}_2$ setelah dua jam pemberian ^{13}C -D galaktosa mendefinisikan keparahan fenotipe metabolit [Berry et al, 2000]. Seperti pengujian yang digunakan dalam protokol penelitian Tahap II [Guerrero et al, 2000, Webb dkk 2003] dan mungkin menjadi berguna sebagai pengobatan awal untuk galaktosemia sebelum bayi keluar dari ruang bayi. [Barbouth et al 2007].

GC/MS metode pengenceran isotop

Pengukuran eksperimental penumpukan galactitol dan galactonate dalam urin yang dibuat dengan metode GC/MS pengenceran isotop [Yager et al 2006]. Catatan: Bayi yang baru lahir dengan hasil yang dipertanyakan pada skrining bayi yang baru lahir harus terus diobati dengan susu formula kedelai sambil menunggu konfirmasi hasil pengujian yang pasti.

2.2.3. Terapi Galaktosemia Klasik²

Pencegahan manifestasi utama. Dalam setiap “screen-positif” bayi baru lahir untuk intervensi galaktosemia segera beri diet standar perawatan sementara diagnosa sedang berlangsung. Jika aktivitas enzim GALT kurang dari 10% dari aktivitas kontrol dan sel darah merah (RBC gal-1-P) gal-1-P lebih tinggi dari 10 mg/hari; pembatasan asupan galaktosa dilanjutkan dan semua produk susu formula diganti dengan yang mengandung sukrosa, fruktosa, dan non-galaktosa polycarbohydrates tanpa laktosa bioavailable. Manajemen diet menjadi kurang penting setelah masa bayi dan anak usia dini, itu diperdebatkan apakah konsumsi galaktosa harus dibatasi pada bayi dan anak-anak dengan kontrol aktivitas enzim GALT 5% sampai 25% dan dengan aktivitas enzim GALT genotipe seperti p.Asn314Asp / p.Gln188Arg.

Varian galaktosemia (defisiensi GALK dan GALE)

Kesepakatan belum dicapai pada apakah individu dengan bentuk varian dari galaktosemia sisa aktivitas enzim GALT kisaran 5% -20% dari aktivitas kontrol harus dibatasi untuk konsumsi galaktosa selama masa bayi dan anak usia dini.

penumpukan gal-1-P-1- Lanjutan dapat menyebabkan gejala sisa seperti katarak, ataksia, ucapan dyspraxic, defisit kognitif, dan POI.

Pencegahan komplikasi sekunder

Pemberian Suplemen kalsium pada 750 mg / hari pada neonatus dan >1200 mg/hari pada anak-anak serta vitamin D3 (cholecalciferol) dosis 1000 IU/hari dapat mencegah penurunan mineralisasi tulang. Tidak jelas bagaimana mencegah efek sekunder kronis seperti hipogonadisme hipergonadotropik pada wanita, ataksia, dan keterlambatan pertumbuhan.

Pengawasan

Pemantauan rutin untuk akumulasi analit beracun (misalnya, RBC gal-1-P gal-1-PP dan penumpukan galactitol urine); pemeriksaan ophthalmologic; evaluasi perkembangan rutin; penilaian berbicara dan terapi wicara awal untuk dyspraxia verbal intervensi klinis yang tepat.

2.3. TINJAUAN MOLEKULER GALAKTOSEMIA^{6,7}

Pemetaan gen menggunakan penemuan transduksi khusus telah digunakan untuk mendapatkan pemahaman yang lebih baik dari kelainan genetik yang terlibat dalam galaktosemia. Galaktosemia sekarang dipahami terjadi karena kumpulan mutasi genetik. Galaktosemia klasik adalah kelainan autosomal resesif yang disebabkan oleh kurangnya enzim galaktosa 1-fosfat uridyltransferase (Galt). Meskipun galaktosemia bisa mematikan karena efek hepatotoksik pada neonatal, hal ini dapat dicegah dengan skrining pada bayi baru lahir dan dilakukan pembatasan galaktosa, tetapi hasil jangka panjang pada pasien dengan usia lebih tua dengan galaktosemia tetap bermasalah. Pada sekuensing gen Galt, lebih dari 130 mutasi pada gen Galt telah dikaitkan dengan kekurangan Galt. Dua mutasi umum, Q188R dan K285N, ditemukan pada lebih dari 70% dari alel G pada populasi kulit putih dan berkaitan dengan galaktosemia klasik dan gangguan fungsi Galt. Pada populasi kulit hitam, S135L untuk 62% dari alel menyebabkan galaktosemia. Varian Duarte galaktosemia disebabkan oleh kelainan gen N314D. Homozigositas untuk N314D mengurangi aktivitas Galt sampai 50%.

Saat ini identifikasi mutasi baru dalam galaktosa-1-fosfat transferase uridyl (Galt) gen sudah dapat dilakukan. Aktivitas enzim Galt dan isoform ditemukan dalam eritrosit. Jika fenotipe dipisahkan dalam pola autosomal resesif, mutasi umum dapat dideteksi dengan multipleks PCR dan digestions endonuklease. Jika alel mutan tidak ada, 11 ekson gen Galt diamplifikasi dengan PCR, dan variasi dari urutan nukleotida yang normal diidentifikasi oleh SSCP. Daerah yang dicurigai (s) dianalisis oleh sekuensing DNA langsung.

Pada sebuah review dijelaskan telah dilakukan identifikasi mutan 86, Galt alel yang mengurangi aktivitas eritrosit Galt. Dalam review makalah ini, menggunakan strategi yang efisien untuk mengidentifikasi dan mengeksplorasi fenotipe tambahan Galt biokimia dan kandidat mutasi untuk aktivitas enzim yang terganggu pada gen Galt, dalam sebuah penelitian retrospektif menggunakan pasien yang diketahui menderita galaktosemia klasik dan varian. Probands diperoleh dari bayi baru lahir, dilakukan program skrining dari dokter yang merawat. Aktivitas Galt dan isoform dianalisis dalam eritrosit dari probands dan orang tua pasien. Jika aktivitas eritrosit Galt telah rusak, dengan Pola Mendel kita saring Galt gen untuk Q188R umum dan mutasi N314D dengan menggunakan metode PCR multipleks baru. Menggunakan silsilah analisis bersama dengan biokimia dan mutasi skrining, kami mengidentifikasi 86 non-Q188R, enzim yang merusak, dan mutan alel. Kemudian diperkuat dengan 11 ekson dari Galt gen dengan intron-spesifik, dan primer oligonukleotida.

Pada penelitian diatas ditemukan 75 SSCPs abnormal, dari yang 75 SSCPs abnormal, 41 telah diurutkan, dan diubah urutan nukleotidanya. Dua belas mutasi baru ditemukan, sedangkan sisanya telah dijelaskan sebelumnya. Satu mutasi baru menggantikan muatan negatif aspartat (E) pada ekson 7 pada kodon 203 dengan positif lisin (K) (E203K). Dalam heterozigot, terganggu aktivitas Galt. Mutasi E203K diproduksi isoform unik-banding pada pola isoelektrik. Satu pasien memiliki aktivitas normal Galt, memiliki delapan isoform band, dan membawa mutasi E203K/N314D di cis dengan yang ketiga N314D, kodon perubahan terdapat pada alel trans Galt nya. Pengamatan ini mendukung hipotesis bahwa perubahan kodon dapat melengkapi satu sama lain dalam kondisi fase tertentu.

Tujuh puluh lima dari genom Galt memiliki SSCP dengan pola abnormal, dari 41 sekuensing, ditemukan mutasi baru 12 dan 21 mutasi langka. Di antara kelompok 12 mutasi baru, fenotipe ditemukan pada anak baru lahir dari proband galaktosemia klasik. Ia mewarisi dua mutasi di cis (N314D-E203K) dari ayahnya, dengan aktivitas Galt mendekati normal, dan mutasi Galt tambahan di site-akseptor dari intron C (SPI) dari ibu. Seorang dengan E203K mutasi positif menciptakan pola isoform-banding yang unik. Seorang adik (saudara kandung) tanpa gejala dengan Galt gen tiga mutasi (E203K-N314D/N314D) dengan delapan isoform berbeda, tetapi dia memiliki Galt eritrosit yang dengan aktivitas normal. Kami menyimpulkan bahwa dari silsilah, biokimia, SSCP, dan Galt dengan analisis gen yang efisien untuk mengidentifikasi mutasi baru perubahan kodon menghasilkan intraallelic komplementasi ketika dalam cis.

Galaktosa-1-fosfat uridyl transferase (Galt [EC2.7.7.12]) mengkatalisis produksi glukosa-1-fosfat dan uridyldiphosphate (UDP)-galaktosa dari galaktosa-1-fosfat dan UDP-glukosa (Leloir 1957). Reaksi ini penting dalam konversi galaktosa menjadi energi di sebagian besar organisme, termasuk manusia, di mana penurunannya mengarah pada penyakit galaktosemia penyakit (Segal 1989). Pada manusia, Galt sulit untuk diisolasi dan dikarakterisasi tetapi diperkirakan berfungsi sebagai dimer terdiri dari subunit dari 43 kD (Frey dkk 1982;. Anderson et al 1983.). Galt memiliki khas isoform jika dianalisis dengan elektroforesis, dan beberapa varian telah didefinisikan (Ng et al 1973;. Kuhn dkk. 1974; Kelley et al. 1983; Shin dkk. 1987; Sparkes dkk. 1987; Kelley dan Segal 1989). Dalam galaktosemia klasik (G / G), homozigot tidak memiliki aktivitas dan heterozigot (G / N) memiliki 50% aktivitas Galt dengan band-band isoform berbeda dengan menggunakan isoelektrik fokus (Elsas et al. 1994). Pada Duarte galaktosemia, homozigot yang (D / D) memiliki 50% aktivitas normal dalam darah merah sel, dan heterozigot (D / N) memiliki aktivitas 75 dari normal. Gen Galt kloning dan sekuensing awalnya diteliti dari *Escherichia coli* (Lemaire dan Mueller-Hill 1986) dan ragi (Tajima et al. 1985).

Dengan menggunakan urutan asam amino identitas antar spesies, sebuah Galt manusia cDNA diklon (Reichardt dan Berg 1988) dan disequencing (Flach et al. 1990). Baru-baru ini, dilakukan Galt gen kloning dan sepenuhnya diurutkan (Leslie dkk. 1992). Dengan urutan normal di tangan, beberapa kelompok mulai menggunakan sequencing langsung PCR yang diamplifikasi cDNA atau genom DNA untuk mengidentifikasi mutasi kandidat dalam gen Galt pasien galactosemic. Sebagai contoh, mutasi Q188R, yang merupakan pengganti arginin untuk glutamin pada kodon 188 di ekson 6, memiliki prevalensi 70% di Kaukasia dengan galaktosemia et (Leslie al 1992.; Elsas dkk. 1993, dan di tekan). Alel Q188R dikaitkan dengan tidak adanya aktivitas dalam eritrosit manusia atau lymphoblasts (Fridovich-Keil dan kesenangan dgn ribut-Robertson 1993). 630 alel mutan dari genom Galt adalah transisi A-to-G di bp 2744 dari ekson 10, yang menghasilkandalam penggantian terhadap sebuah asam aspartat (D), untuk asparagin sebuah (N) pada kodon 314 (N314D) (Reichardt et al. 1992a). Variasi N314D memiliki konkordansi luar biasa dengan fenotip alel Duarte (Leslie et al. 1992; Elsas dkk. 1994). Mutasi N314D sering terjadi dan memiliki prevalensi sekitar 5,9%, yang sesuai dengan estimasi awal dari populasi frekuensi fenotipe alel Duarte yang (Mellman et al 1968;. Beutler 1973; Fox 1987).

Keadaan klinis, biokimia, dan tehnik molekuler yang dijelaskan dalam riview dalam makalah ini efektif dalam mengidentifikasi mutasi baru pada gen Galt manusia.

- Pertama, bayi yang baru lahir dalam populasi di Georgia disurvei untuk deteksi galaktosemia, dengan 0% - 25% dari aktivitas eritrosit Galt digunakan sebagai ambang untuk pengujian positif (Elsas et al., dalam pers). Dalam jumlah penduduk > 1,5 juta bayi baru lahir diskriming, 1/40.000 memiliki klasik G / G galaktosemia, dan 1/11.500 mengalami "varian" pengurangan aktivitas Galt.
- Kedua, analisa enzimatik sederhana dan elektroforesis digunakan secara rutin untuk mengkonfirmasi skrining dan untuk mendeteksi varian fenotipe biokimia. Parameter biokimia digunakan sebagai genetik discriminan dalam analisis silsilah, pola penurunan gen tunggal dalam memproduksi aktivitas gangguan Galt menjadi jelas.

- Ketiga, Q188R dan mutasi N314D dihitung pada sebagian besar alel G dan D di populasi AS, dengan multiplex PCR dan analisis enzim restriksi, menunjukkan adanya atau tidak adanya mutasi baru. Kehadiran satu mutasi yang dikenal (misalnya, N314D), bahkan dalam kondisi homozigot, tidak menyingkirkan adanya perubahan kodon tambahan, seperti diilustrasikan oleh keluarga yang disajikan pada gambar berikut. Dalam keluarga ini, keluarga dengan fenotip G / G dan pola isoform-banding yang unik terlihat pada saudara dan orang tua menyebabkan penemuan mutasi E203K.

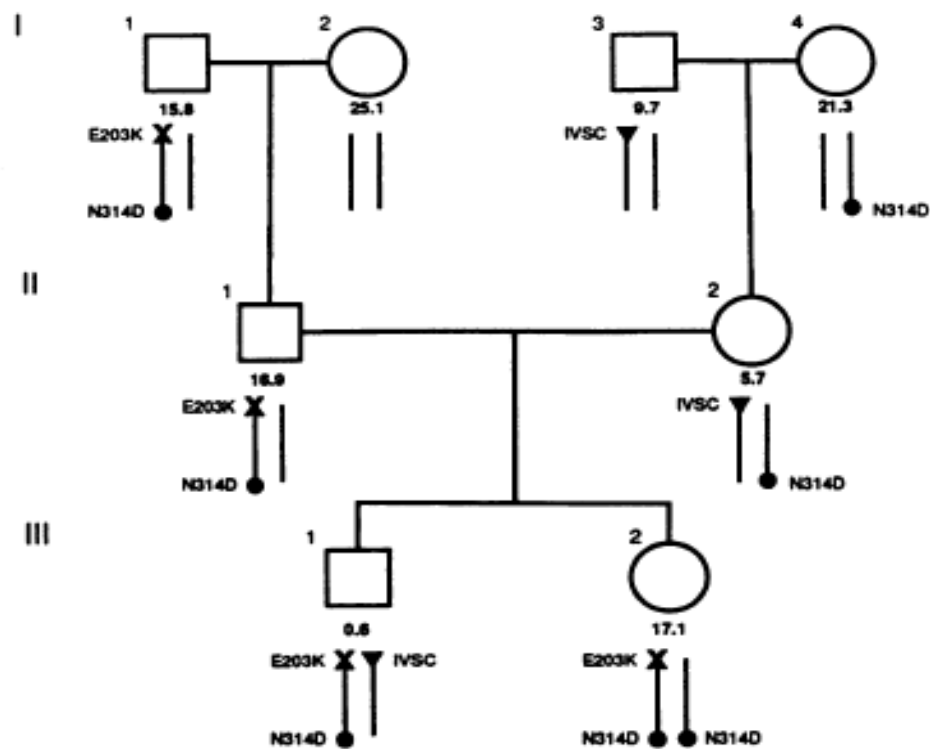


Figure 2 Summary of pedigree analysis, biochemical phenotypes and molecular genotypes in pedigree Bro. Phase of mutations is deduced from segregation of N314D and E203K mutations in informative meioses.

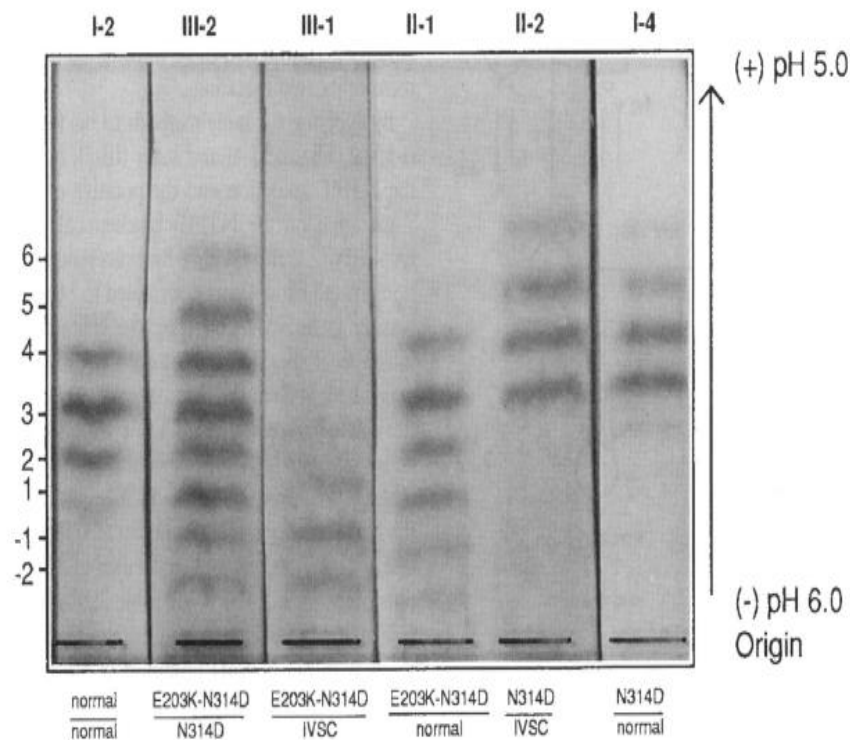


Figure 3 Isoelectric focusing gels of erythrocyte GALT from members of pedigree Bro. Members of the pedigree are indicated by Roman numerals for generation and Arabic numbers for position, as depicted in fig. 2. Origins of the gels are aligned with band number indicated to the left and the individuals' molecular genotypes below each lane.

S

Table 3

Biochemical Phenotypes and Molecular Genotypes in Pedigree Bro

PATIENT	BIOCHEMICAL PHENOTYPE			MOLECULAR GENOTYPE	
	RBC Gal-1-P ^a	GALT ^b	Isozyme ^c	Allele 1	Allele 2
III-1 (Proband)	46.4	.6	New (G/G)	E203K-N314D	IVSC
III-2	17.1	D/D	E203K-N314D	N314D
II-1	16.9	New (G/N)	E203K-N314D	Normal
II-20	5.7	D/G	N314D	IVSC
I-1	15.8	New (G/N)	E203K-N314D	Normal
I-2	25.1	N/N	Normal	Normal
I-3	9.7	G/N	Normal	IVSC
I-4	21.3	D/N	N314D	Normal
Normal	<1	17-45	N/N	Normal	Normal

^a Concentration of erythrocyte galactose-1-phosphate in mg/deciliter.

^b Activity of erythrocyte galactose-1-P-uridylyltransferase in $\mu\text{mol/g Hb/h}$.

^c Biochemical phenotype based on pedigree, enzyme, and isoelectric focusing analyses.

- Keempat, SSCP screening dan sequencing langsung dari ekson yang abnormal efisien dalam mengidentifikasi mutasi kandidat yang bersangkutan.

Beberapa fenotipe dan molekuler genotipe hadir dalam silsilah yang sama, dikombinasikan dengan pendekatan genetika, biokimia, dan molekuler bisa didefinisikan fase alel mutan dan adanya satu atau lebih intragenik mutasi pada individu yang sama, serta memberikan petunjuk kepada individu atau gabungan efek dari aktivitas enzim Galt (gambar 4 dan tabel 1). Skrining gen Galt untuk perubahan dalam urutan nukleotida cukup efisien bila menggunakan SSCP. Dari 86 "G alel" yang diteliti, 75 positif dengan skrining SSCP. Gen Galt memiliki 11 ekson dan memungkinkan pemutaran simultan semua ekson tersebut. Ekson dengan panjang antara 49 dan 206 bp, yang memungkinkan amplifikasi kuat dari donor-akseptor sebagai daerah coding, dengan skrining simultan dari beberapa individu per gel. Semua pola SSCP pada penelitian kami mengubah urutan nukleotida yang langsung terdeteksi oleh Sekuensing DNA. Dari jumlah tersebut, 41 perubahan diidentifikasi dengan sekuensing langsung, 39 berkorelasi dengan gangguan fungsional eritrosit Galt enzim.

BAB III

PENUTUP

Galaktosemia dapat disebabkan oleh defisiensi galactose-1-P-uridyl transferase (GALT)/classical galactosemia; defisiensi galactokinase (GALK); dan defisiensi UDP galactose-4-epimerase (GALE). Galaktosemia yang diwariskan secara resesif autosomal, memberi arti seorang anak harus mewarisi satu gen yang abnormal dari setiap orang tua sampai bermanifestasi menjadi penyakit. Anak dengan heterozigot adalah pembawa, karena mereka mewarisi satu gen normal dan hanya satu gen abnormal. Tanpa pengobatan, kematian pada bayi dengan galaktosemia adalah sekitar 75%.

Perlu dibuat skrining bayi secara rutin untuk deteksi dini galaktosemia. Bayi dengan galaktosemia memiliki gejala lesu, diare, muntah, dan ikterik. Sebuah tes galaktosemia dilakukan dengan mengambil sampel darah dari tumit bayi atau tes urine untuk memeriksa tiga enzim yang diperlukan untuk mengubah galaktosa menjadi glukosa. Diagnosis dini galaktosemia pada bayi baru lahir sangat penting dalam melakukan tatalaksana dan manajemen lebih lanjut, terkait dengan diet pasien. Penetalaksanaan yang cepat dan tepat akan menentukan prognosis pasien selanjutnya. Pemetaan gen menggunakan penemuan transduksi khusus telah digunakan untuk mendapatkan pemahaman yang lebih baik dari kelainan genetik yang terlibat dalam galaktosemia. Galaktosemia sekarang dipahami terjadi karena kumpulan mutasi genetic

DAFTAR PUSTAKA

1. [^ Galactosemia](#) The University of Utah, Genetics Science Learning Center. 2008 in <http://en.wikipedia.org/wiki/Galactosemia>
2. <http://novyana.wordpress.com/2010/01/26/galaktosemia/>
3. <http://dokmud.wordpress.com/2011/10/17/galaktosemia/>
4. <http://www.scribd.com/doc/82998685/tugas-makalah-biokimia>
5. Pigman, Ward; Horton, D. (1972). "Chapter 1: Stereochemistry of the Monosaccharides". In Pigman and Horton. *The Carbohydrates: Chemistry and Biochemistry Vol 1A* (2nd ed.). San Diego: Academic Press. pp. 1–67. in <http://en.wikipedia.org/wiki/Carbohydrate>
6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. the molekuler biologi of galaktosemia
7. Elsas et all. Galactosemia: a Srategy to identify new biochemical phenotypes and molekuler genotype. Review. Atlanta. 1995