

Galaktosemia Type 1

Definisi

Galaktosemia merupakan suatu penyakit bawaan di mana terjadi hambatan transformasi galaktosa menjadi glukosa. Peningkatan galaktosa ini dapat mencapai kadar yang bisa meracuni tubuh.

Deskripsi

Galaktosemia adalah penyakit langka namun berpotensi mengancam nyawa, sebagai akibat dari ketidakmampuan untuk memetabolisme galaktosa. "Metabolisme" mengacu pada semua reaksi kimia yang terjadi dalam organisme hidup. Sebuah jalur metabolisme adalah serangkaian reaksi di mana produk dari setiap langkah dalam seri sebelumnya adalah bahan awal untuk langkah berikutnya. Pada setiap reaksi dibutuhkan enzim sebagai bahan kimia yang membantu terjadinya reaksi tersebut. Kemampuan mereka untuk berfungsi tergantung pada struktur mereka, dan struktur mereka ditentukan oleh asam deoksiribonukleat (DNA) urutan gen yang mengkodekan mereka. Kesalahan metabolisme bawaan disebabkan oleh mutasi pada gen yang tidak memungkinkan enzim untuk berfungsi dengan baik.

Galaktosa berfungsi sebagai energi, harus diubah menjadi glukosa agar dapat memasuki jalur metabolisme lebih lanjut. Hal ini penting untuk bayi karena mereka mendapatkan sebagian besar energi dari susu, yang memiliki komposisi tinggi galaktosa. Setiap molekul laktosa, konstituen utama dari gula susu, terdiri dari sebuah molekul galaktosa dan molekul glukosa, dan galaktosa membentuk 20% dari sumber energi dari diet bayi umumnya.

Terdapat tiga enzim yang diperlukan untuk mengubah galaktosa menjadi glukosa. Masing-masing dari ketiga enzim tersebut dikodekan oleh gen terpisah. Jika salah satu enzim gagal berfungsi, terjadi galaktosemia. Jadi, ada tiga jenis galaktosemia dengan gen penanggungjawab yang berbeda.

- **Galaktosemia klasik** atau **galaktosemia** tipe I adalah bentuk paling umum dan memiliki kondisi paling parah dibanding yang lain. Hal ini disebabkan oleh kekurangan galaktosa-1-fosfat uridylyl transferase.
- **Galaktosemia** tipe II disebabkan oleh kekurangan galactokinase.
- **Galaktosemia** tipe III ini disebabkan oleh kekurangan UDP-galaktosa-4-epimerasi.

Galaktosemia klasik, juga disebut *galaktosemia tipe 1*, *galaktosa-1-fosfat defisiensi* atau kekurangan *uridylyltransferase Galt*, adalah autosomal resesif. Gangguan yang disebabkan oleh defisiensi enzim *galaktosa-1-fosfat uridylyltransferase (Galt)* yang terlibat dalam metabolisme galaktosa. Sebagai akibat dari cacat pada kedua salinan gen yang mengkode enzim galaktosa-1-fosfat uridyl transferase (Galt). Ada 30 mutasi yang berbeda yang dikenal dalam gen ini yang menyebabkan Galt tidak berfungsi.

Akumulasi galaktosa yang berlebihan dalam darah merupakan racun bagi tubuh dan dapat menyebabkan komplikasi serius. Bayi yang baru lahir dengan galaktosemia tipe I tampak normal saat lahir, tapi mulai menunjukkan gejala setelah diberikan susu pertama kali. Maka akan muncul gejala muntah, diare, lethargis, glukosa darah rendah, ikteric (tampak kuning pada kulit dan mata), pembesaran hepar, adanya proteinuria, resiko infeksi meningkat, terutama bakteri gram negatif. Katarak dapat muncul dalam beberapa hari setelah lahir

Epidemiologi

Insiden *galaktosemia klasik* adalah sekitar 1 per 30.000 kelahiran hidup untuk Kaukasia. Pada populasi lain tingkat kejadian berbeda. Prevalensi kejadian *Galaktosemia* pada pria dan wanita memiliki perbandingan yang sama. *Galaktosemia* yang paling sering didiagnosis pada masa bayi baru lahir. Karena di beberapa negara dilakukan *screening* pada semua bayi baru lahir. Selain dari tingkat kematian yang tinggi pada bayi baru lahir dengan sepsis yang disebabkan oleh **Escherichia Coli**, harapan hidup belum pernah dipelajari pada pasien dengan galaktosemia.

Genetika

Gen untuk *galaktosa-1-fosfat uridylyltransferase* (**Galt** gen) terletak pada lengan pendek kromosom 9, di daerah 9p13. Gen adalah sekitar 4 kb panjang dan memiliki 11 ekson dan intron 10. Promotor adalah GC. Signifikan korelasi genotip-fenotip telah dicatat. Lebih dari 130 mutasi pada gen **Galt** telah diidentifikasi pada bentuk klasik *galaktosemia*. Tidak ada fenotipe lainnya berhubungan dengan mutasi **Galt**. Sebagian besar mutasi ini sangat mengurangi atau menghilangkan aktivitas *galaktosa-1-fosfat uridylyltransferase*.

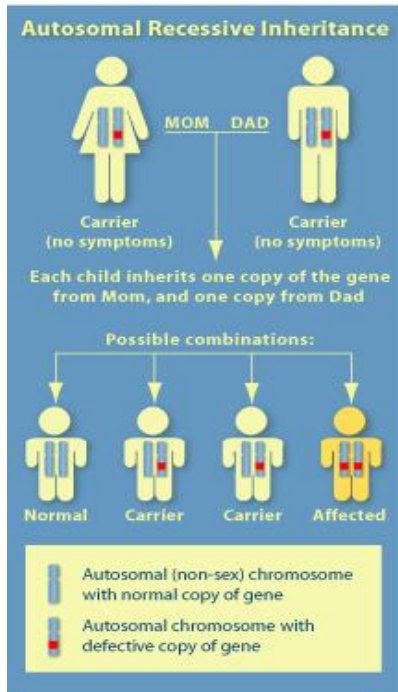
Kebanyakan perubahan pada gen **Galt** mengubah blok bangunan protein tunggal (asam amino) digunakan untuk membangun *galaktosa-1-fosfat uridylyltransferase*. Mutasi **Galt** paling umum di Kaukasia Eropa dan Amerika Utara menggantikan *glutamin asam amino* dengan *asam amino arginin* pada posisi 188 dalam enzim (ditulis sebagai Gln188Arg). Mutasi lain terjadi hampir secara eksklusif pada orang keturunan Afrika. Perubahan genetik pengganti yang *leusin asam amino* untuk *asam amino serin* pada posisi 135 (ditulis sebagai Ser135Leu).

Herediterability

Galaktosemia klasik diwariskan dalam autosomic secara resesif, yang berarti orang tua dari proband harus memiliki minimal satu mutasi pada gen **Galt**.

- Homozigot untuk alel (G) *galaktosemia klasik* (G / G) memiliki **Galt** aktivitas enzim kurang dari 5% dari nilai kontrol;

- Heterozigot untuk alel *galaktosemia klasik* dan alel (N) normal (G / N) memiliki Galt aktivitas enzim sekitar 50% dari nilai kontrol. Mereka disebut operator dan tidak memiliki gejala. Setiap anak dari dua orang tua pembawa akan memiliki kesempatan 25% untuk mengalami dampak, kesempatan 50% menjadi pembawa, dan kesempatan 25% dari mewarisi versi normal gen dari setiap orangtua.



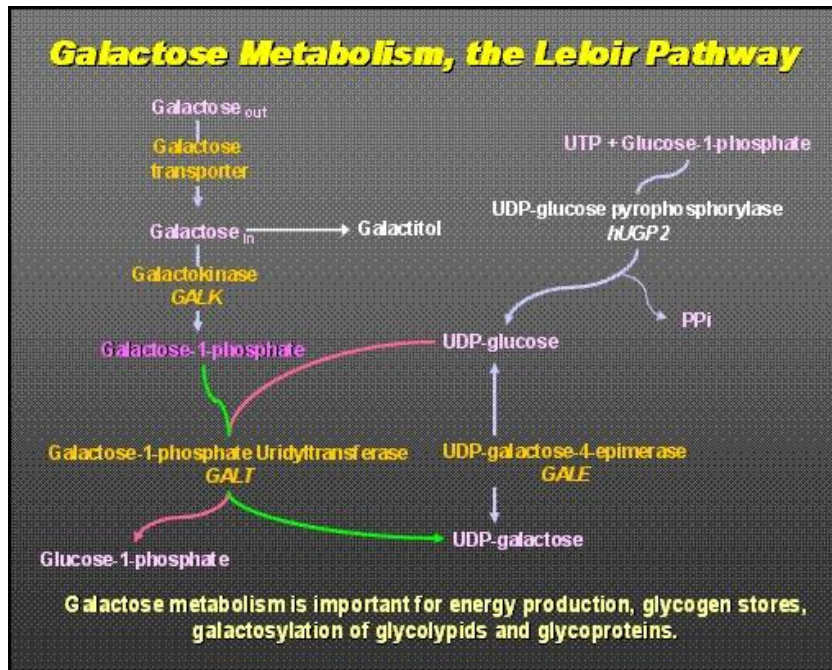
Biologi dan Fungsi Fisiologis galaktosa-1-FOSFAT URIDYLYLTRANSFERASE

Galaktosa-1-fosfat uridylyltransferase (Galt) adalah enzim bertanggung jawab untuk mengubah galaktosa menjadi glukosa. Enzim ini telah terbukti milik tiga serangkai histidin (HIT), yang berfungsi sebagai *hidrolisis nukleotida* atau *transferase* yang bertindak atas fosfor α -nukleotida. *Galaktosa-1-fosfat uridylyltransferase (Galt)* mengkatalisis langkah kedua dari jalur Leloir metabolisme galaktosa. *Galaktosa* adalah C-4 epimer glukosa. Hal ini ditemukan dalam produk susu dan gula bit. Hal ini juga disintesis oleh tubuh, di mana ia merupakan bagian dari glikolipid dan glikoprotein di beberapa jaringan. Jalur utama metabolisme *galaktosa* adalah jalur Leloir. Terdiri dari tahap terakhir proses mengubah β -D-*galaktosa* ke *glukosa UDP*. Pada tahap awal β -D-*galaktosa* yang epimerized untuk *aD-galaktosa* oleh *galaktosa mutarotase (Galm)*. Jalur Leloir kemudian melakukan konversi *aD-galaktosa* dengan *UDP-glukosa* melalui tiga enzim prinsip:

- Galactokinase (**GALK**): mengkatalisis *fosforilasi ATP-dependent* dari *aD-galaktosa* untuk menghasilkan galaktosa 1-fosfat.
- Galaktosa-1-fosfat uridylyltransferase (**Galt**): mengkatalisis transfer reversibel dari kelompok UMP dari *UDP-glukosa menjadi galaktosa 1-fosfat*, sehingga menghasilkan *glukosa 1-fosfat* dan *UDP-galaktosa*. Phosphoglucomutase 1 (PGMU) maka mengkatalisis pembentukan

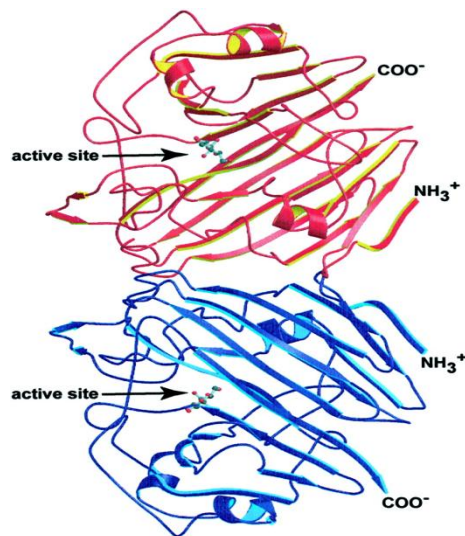
Glukosa-6-fosfat dari glukosa 1-fosfat. Hidrolisis Glukosa 6-fosfat untuk Glukosa dikatalisis oleh Glukosa-6-fosfatase, subunit katalitik (G6PT).

- UDP-galaktosa 4-epimerase (GALE): bertobat *UDP-galaktosa* dengan *UDP-glukosa* *UDP-glukosa* berpartisipasi dalam pembentukan Glikogen dikatalisis oleh dua enzim, glikogen sintase 2 (hepar) (GYS2) dan oleh glikogen sintase 1 (otot) (GYS1). Glikogen merupakan substrat dari satu reaksi pembentukan lebih 1-fosfat Glukosa dikatalisis oleh fosforilasa Glikogen.



Enzim dalam jalur Leloir, reaksi dikatalisis oleh *galaktosa-1-fosfat* hasil *uridylyltransferase* melalui perantara kovalen terikat. Menurut mekanisme yang diusulkan, *UDP-glukosa* mengikat enzim, enzim uridylylated menengah dihasilkan, dan *glukosa 1-fosfat* dilepaskan. Selanjutnya, *galaktosa 1-fosfat* berikatan dengan situs aktif dan bagian UMP ditransfer untuk menghasilkan *UDP-galaktosa*. Dalam enzim dari *E. coli*, -Nya 166 telah terbukti menjadi residu yang dimodifikasi sementara.

Struktur Kimia



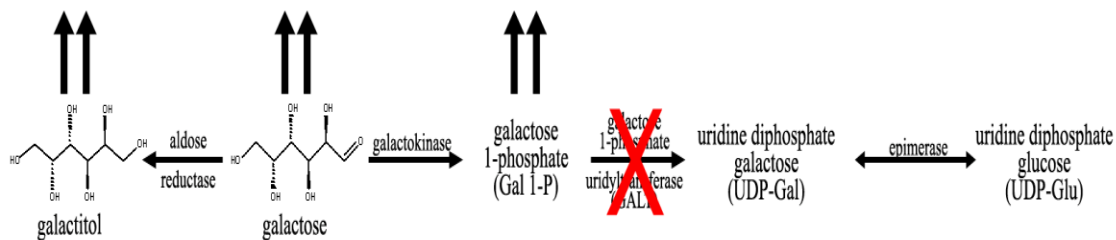
Struktur tiga dimensi enzim dari *E. coli* dijelaskan oleh Wedekind dkk. pada tahun 1995. Enzim adalah homodimer α . Setiap subunit enzim mengandung 348 residu asam amino dan tambahan satu Zink dan satu besi. Flip keseluruhan subunit telah disebut sebagai "setengah barel" dengan sembilan helai anti-paralel lembar β -diapit oleh-heliks. Besi ini melayani dalam kapasitas struktural dengan menjembatani dua β -helai dan sebuah α -heliks dekat subunit: subunit antarmuka dimer. Ion seng terletak di dalam $\sim 8 \text{ \AA}$ dari situs aktif dan tetrahedrally diikat oleh Cys-52, Cys-55, 115-Nya, dan-Nya 164. Atas dasar keberpihakan urutan asam amino, tampak bahwa dalam organisme yang lebih tinggi Cys-52 dan-Nya 115 tidak dilestarikan. Pada gambar di atas, dua subunit enzim dimer ditampilkan dalam warna merah dan biru dengan posisi dari logam ditunjukkan dengan bola terround. Situs aktif dalam model mengandung protein terikat UDP-glukosa. Untuk menjebak uridylyl-enzim menengah, kristal tunggal dari enzim aktif dipindahkan ke larutan yang mengandung UDP-glukosa dan pindah ke nilai pH berturut-turut lebih tinggi sampai dengan 7,1. Dengan kondisi tersebut, enzim aktif, tetapi tingkat asam-katalis hidrolisis dari menengah berkurang.

Penelitian ini mengungkapkan ikatan kovalen antara N dari-Nya 166 dan α -fosfor dari UMP. Selain itu menunjukkan bahwa rantai samping Gln-188 disediakan ikatan hidrogen penting bagi O2 dan O5' dari nukleotida. Dalam enzim manusia, mutasi glutamin ini untuk arginin adalah penyebab utama dari galaktosemia antara populasi Kaukasia. Perubahan ke residu arginin dapat mengakibatkan overstabilization dari antara enzim, sehingga mengorbankan reaksi selanjutnya dengan galaktosa 1-fosfat.

Dari suatu penelitian dikatakan situs aktif untuk uridylyltransferase dibentuk oleh residu asam amino disumbangkan oleh kedua subunit dari homodimer tersebut. Akomodasi dari glukosa dibandingkan gugus galaktosa ini dilakukan dengan gerakan sederhana dari dua rantai samping dan dengan perubahan sudut dihedral tulang punggung dari Val-314.

PATOGENESIS

Patogenesis galaktosemia klasik masih belum dipahami dengan baik. Hal ini menarik untuk mengangap bahwa manifestasi klinis adalah hasil langsung dari akumulasi galaktosa dalam berbagai jenis sel dan jaringan, menyebabkan gangguan sel / organ fungsi. Dalam galaktosemia klasik, galaktosa-1-fosfat aktivitas uridylyltransferase berkurang atau tidak ada, yang menyebabkan akumulasi galaktosa dan Gal-1-P.



Galaktosa dapat mengalami dua proses:

- Reduksi ke galactitol : pada pasien galactosemic, akumulasi galaktosa menjadi substrat untuk enzim yang mengkatalisis jalur polirol metabolisme karbohidrat. Reaksi pertama dari jalur ini adalah penurunan aldoses, jenis gula termasuk galaktosa, untuk gula alkohol. Data terakhir menunjukkan bagaimanapun, tidak ada substrat yang cocok untuk enzim berikutnya pada jalur polirol, polirol dehidrogenase. Dengan demikian, galactitol terakumulasi dalam jaringan tubuh dan diekskresikan dalam urin pasien galactosemic.
- Oksidasi untuk galactone : mekanisme pembentukan galactonate masih belum jelas. Namun, studi terbaru menunjukkan bahwa dehidrogenase galaktosa bertanggung jawab untuk mengubah galaktosa untuk galactonolactone, yang kemudian secara spontan atau enzimatik mengkonversi ke galactonate. Setelah terbentuk, galactonate dapat masuk ke jalur fosfat pentosa. Dengan demikian, oksidasi untuk galactonate berfungsi sebagai alternatif bentuk metabolisme galaktosa. Jalur oksidatif ini membuat galactonate akumulasi kurang berbahaya daripada galactitol akumulasi.

Meskipun di atas tingkat rata-rata galactitol dan galactonate diamati pada pasien dengan galaktosemia, belum dipahami apakah dan bagaimana mereka dapat menyebabkan kerusakan pada tubuh. Galactitol dan Galactonate memiliki konsentrasi yang tinggi di otak dan sel darah merah.

GEJALA DAN KOMPLIKASI

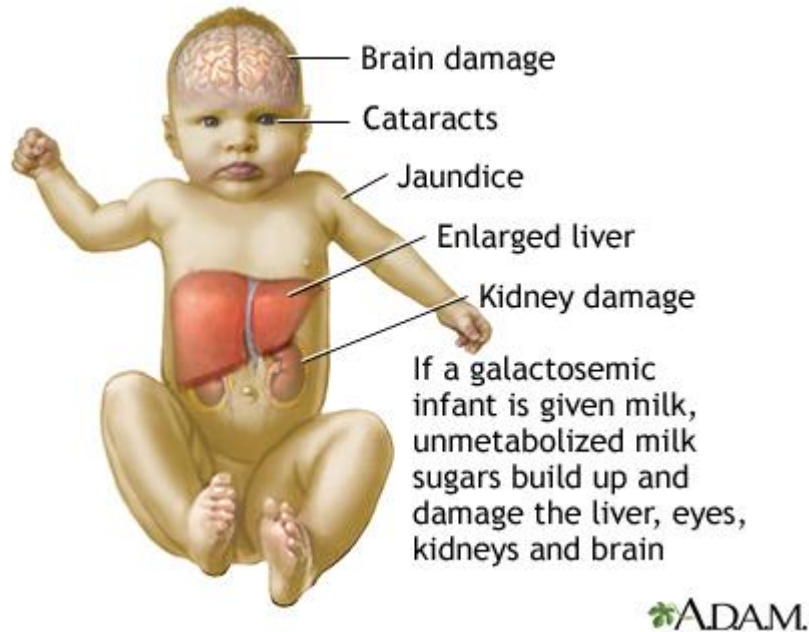
Temuan	Persen	Keterangan
Kerusakan Hepatocellular	89%	Ikterik , Hepatomegali, Tes fungsi hati abnormal , gangguan koagulasi, Ascites

Makanan intolerance	76%	Muntah, Diare, malas minum
Gagal tumbuh	29%	Kerusakan Hepatocellular
Kelesuan	16%	-
Kejang	1%	-
Keracunan darah	10%	Escherichia Coli, Klebsiella, Enterobacter, Staphylococcus, Streptococcus Beta-, Streptococcus Fecalis

Bayi dengan galaktosemia klasik tidak memiliki aktivitas enzim Galt dan tidak dapat mengubah galaktosa menjadi glukosa. Gejala klinis awal galaktosemia, yang biasanya dimulai dalam beberapa hari setelah menelan ASI atau susu formula yang mengandung laktosa, adalah:

Jika diet lactose-/galactose-restricted disediakan selama tiga sampai sepuluh hari pertama kehidupan, gejala akan menurun dengan cepat dan memiliki prognosis yang baik. Jika diagnosis galaktosemia tidak ditegakkan, bayi yang sebagian diobati dengan antibiotik intravena dan asupan laktosa menunjukkan kekambuhan dan penyakit kuning episodik dan perdarahan dari perunahan hemostasis. Jika galaktosemia klasik tidak diobati atau pengobatan tertunda, komplikasi jangka panjang dapat terjadi. Rincian berikut pada hasil jangka panjang dilaporkan oleh Waggoner et al [1990] sebagai hasil dari survei, retrospektif penampang 270 individu dengan galaktosemia klasik:

- Katarak
- Lethargis
- Gangguan emosi (lekas marah)
- Sirosis hepar
- Kerusakan ginjal
- Kesulitan bicara
- Keterbelakangan mental atau retardasi mental
- Gangguan Fungsi motorik : tremor, gangguan koordinasi, gangguan keseimbangan, gaya berjalan dan ataxia.
- Sepsis dengan Escherichia Coli
- Insufisiensi Ovarium Dini : adalah hilangnya fungsi ovarium sebelum usia 40.
- Gagal tumbuh
- Kematian



Diagnosa

Klinis Diagnosa

Kebanyakan bayi yang terkena terdeteksi melalui program skrining baru lahir, namun dokter perlu waspada terhadap tanda-tanda awal (malas minum, icteric neonatorum lama). Diharapkan dapat mengganti laktosa dari makanan dan memulai berbasis kedelai, terapi diet sambil menunggu hasil pemeriksaan dan / atau tes diagnostik.

Pengujian :

- **Tes Biokimia** : diperlukan untuk diagnosis dan pemantauan terapi meliputi:
 1. Eritrosit galaktosa-1-fosfat konsentrasi. Metabolisme prekursor ini diblokir dalam urutan reaksi Galt. Konsentrasi fosfat galaktosa-1-eritrosit melebihi 2 mg / dL dan dapat digunakan untuk memantau efektivitas terapi. Dalam galaktosemia klasik, gal-1-P tetap meningkat antara 2 dan 5 mg / dL meskipun telah terapi.
 2. Galactitol. Sebuah produk dari jalur alternatif untuk metabolisme galaktosa, galactitol dapat diukur dalam urin. Galactitol kemih lebih besar dari 78 mmol / mol kreatinin abnormal.
 3. Total tubuh oksidasi galaktosa ^{13}C untuk $^{13}\text{CO}_2$. Penghapusan napas kurang dari 5% dari galaktosa ^{13}C sebagai $^{13}\text{CO}_2$ dua jam setelah pemberian ^{13}C -D galaktosa mendefinisikan fenotipe metabolit parah. Pengujian tersebut digunakan dalam protokol penelitian Tahap II dan dapat menjadi berguna sebagai layar awal untuk galaktosemia sebelum pulang dari kamar bayi.
 4. GC/MS isotop metode pengenceran. Pengukuran eksperimental galactitol dan galactonate dalam urin yang dibuat oleh GC / MS metode isotop dilusi.

- Mengukur densitas mineral tulang : kepadatan mineral tulang berkurang (BMD) merupakan komplikasi yang dikenal pada wanita dengan galaktosemia klasik yang disebabkan oleh kegagalan ovarium prematur.
- Proton spektroskopi resonansi magnetik: edema otak dapat terjadi pada bayi dengan galaktosemia.

Newborn Screening

Galaktosemia dapat dideteksi di hampir 100% bayi di negara-negara yang menerapkan *screening* galaktosemia dalam program *Newborn Screening*. Dengan mengambil sedikit sampel darah dari tumit bayi baru lahir untuk dilakukan :

1. uji galaktosa-1-fosfat uridyltransferase (Galt) enzim
2. mengukur konsentras (RBC) gal-1-P dan galaktosa

Uji Molekul Genetik

Target analisis mutasi : analisis mutasi Galt (Gln188Arg, Ser135Leu, Lys285Asn, Leu195Pro, Tyr209Cys, Phe171Ser, 5kdel, c253-2A> G) tersedia secara klinis. Alel 5kdel adalah penghapusan kompleks yang melibatkan penghapusan 3163-nt dari promotor Galt dan 5' daerah gen bersama dengan penghapusan 2295-bp dari 3' gen . Penghapusan kompleks 5kdel terdeteksi oleh salah satu dari berbagai metode yang mendeteksi delesi (Southern blot analisis, PCR, ...)

Pengobatan

Galaktosemia tipe I diperlakukan dengan menghapus galaktosa dari diet. Karena galaktosa adalah produk pemecahan laktosa, konstituen utama dari gula susu, ini berarti semua susu dan makanan yang mengandung produk susu harus benar-benar dihilangkan. Makanan lain seperti kacang-kacangan, jeroan, dan daging olahan juga mengandung galaktosa yang cukup besar dan harus dihindari. Pil yang menggunakan laktosa sebagai pengisi juga harus dihindari. Soybased dan hidrolisat kasein berbasis formula yang direkomendasikan untuk bayi dengan galaktosemia.

Prognosa

Deteksi dini pada masa neonatus adalah kunci untuk gejala pengendali. Efek jangka panjang pada bayi yang tidak diobati termasuk parah keterbelakangan mental , sirosis hati, dan kematian. Sekitar 75% dari bayi yang tidak diobati meninggal dalam dua minggu pertama kehidupan. Di sisi lain, dengan pengobatan, proporsi yang signifikan dari orang dengan galaktosemia saya bisa menjalani kehidupan yang mendekati normal, meskipun pidato cacat, ketidakmampuan belajar, dan masalah perilaku yang umum. Sebuah studi 2004 menunjukkan bahwa anak-anak dan remaja dengan galaktosemia klasik sering memiliki kualitas hidup yang lebih rendah dari rekan-rekan tanpa penyakit, menunjukkan masalah dengan kognisi (berpikir dan keterampilan intelektual) dan fungsi

sosial. Selain itu, katarak akibat galaktosemia II dapat sepenuhnya dicegah dengan diet bebas galaktosa.

Pencegahan

Karena galaktosemia adalah penyakit genetik resesif, penyakit ini biasanya terdeteksi pada Newborn, karena sebagian besar orang tidak menyadari bahwa mereka adalah pembawa mutasi gen yang menyebabkan penyakit. Bagi pasangan dengan anak sebelumnya dengan galaktosemia, diagnosis pralahir tersedia untuk menentukan apakah kehamilan juga sama terpengaruh. Keluarga di mana seorang anak telah didiagnosis dengan galaktosemia dapat memiliki tes DNA yang dapat memungkinkan saudara jauh lainnya untuk menentukan status operator mereka. Calon orangtua kemudian dapat menggunakan informasi tersebut untuk melakukan perencanaan keluarga atau untuk mempersiapkan anak dengan keadaan khusus. Anak-anak lahir dengan galaktosemia harus diletakkan pada diet khusus segera, untuk mengurangi gejala dan komplikasi dari penyakit.

Tugas Biokimia

Defect Metabolisme Karbohidrat

Galactosemia Tipe 1



Oleh :

dr. Maria Rachmawati

Dosen Pembimbing :

Prof. drh. Aulani'am, DESS

**PROGRAM PASCASARJANA ILMU BIOMEDIK
DOUBLE DEGREE PROGRAM ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
RSU dr. SAIFUL ANWAR MALANG**

2012