

**CARBOHIDRATE METABOLIC DISORDER**

**GLYCOGEN STORAGE DISEASE TIPE 1a**



**Oleh:**

**Esti Purwaningrum, dr**

**Dosen:**

**Prof. drh. Aulani,am, DESS**

**PROGRAM STUDI BIOMEDIK (S2)**

**PROGRAM PASCASARJANA FAKULTAS KEDOKTERAN**

**KELAS DOUBLE DEGREE ILMU KESEHATAN ANAK**

**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**MALANG**

**2012**

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Pada tahun 1929, von Gierke pertama kali mendeskripsikan Glycogen Storage Disease tipe 1 dari otopsi 2 anak yang livernya membesar dan terdiri dari sejumlah besar glikogen. Ia juga menemui hal yang sama pada ginjalnya.<sup>1</sup>

Pada tahun 1952 Cori melaporkan 6 pasien yang sama. 2 dari pasien mempunyai kekurangan glukosa-6-fosfatase dari liver, dimana 4 yang lain mempunyai aktivitas enzim yang normal. Ia menyimpulkan bahwa defek pada enzim liver ini menyebabkan kelainan yang heterogen. Misteri pada pasien dengan gejala ini tetap tidak terpecahkan sampai tahun 1978 saat Narisawa et al menemukan adanya defek pada transpor dari enzim.<sup>1</sup>

Berdasarkan deskripsi klinis dari penyakit, tipe 1 diklasifikasikan Cori sebagai Glycogen Storage Disease tipe 1a, dimana terdapat defek pada enzim. Sedangkan yang disebabkan defek pada transpor intraselular disebut Glycogen Storage Disease tipe 1b.

Glycogen storage disease diperkirakan terdapat 1 kasus dalam 20.000-25.0000 kelahiran. Glycogen storage disease tipe 1 merupakan kasus terbanyak, yaitu 80% dibandingkan tipe lain, dan merupakan penyebab mortalitas utama karena efek hipogikemi yang ditimbulkan pada bayi baru lahir.<sup>1</sup>

Karena Glycogen Storage Disease tipe 1 merupakan salah satu penyebab kematian pada bayi baru lahir, maka perlu dipelajari lebih lanjut, mengingat di Indonesia belum banyak studi yang membahas Glycogen Storage Disease tipe 1.<sup>1</sup>

### **1.2 Tujuan**

Mendeskripsikan Glycogen Storage Disease terutama dari kajian etiologi secara biomolekuler

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Definisi Glycogen Storage Disease tipe 1a**

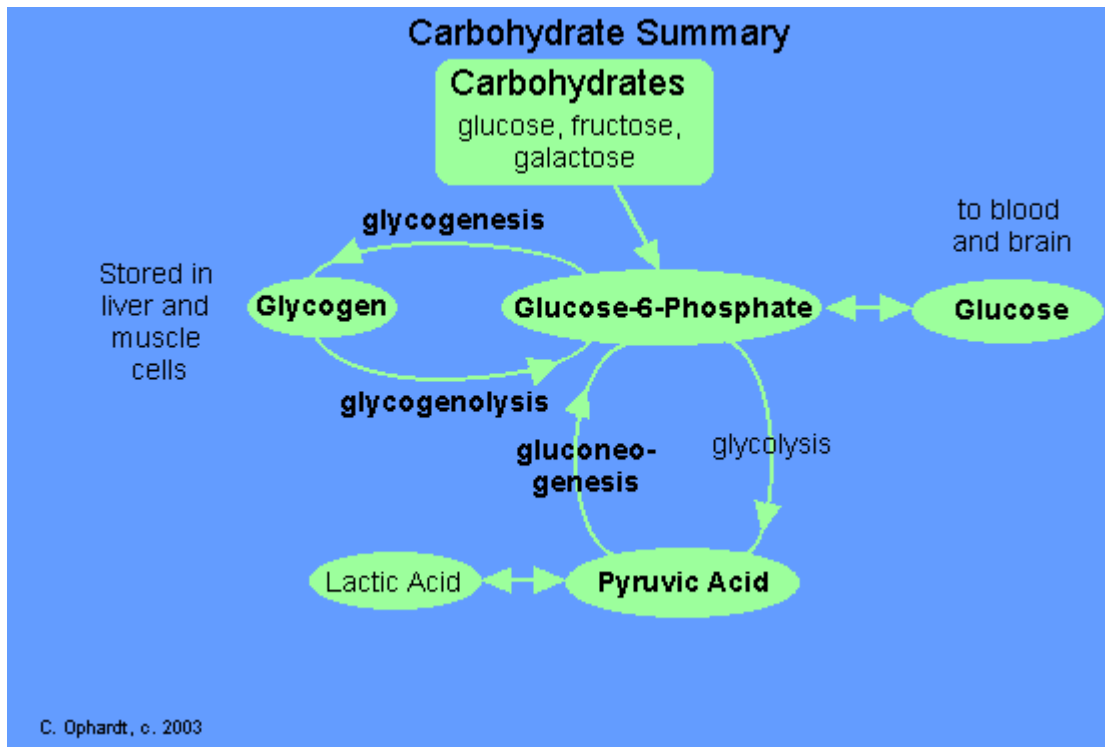
Glycogen Storage Disease tipe 1a (GSD 1a) adalah kelainan metabolisme yang diturunkan secara autosomal resesif, karena mutasi pada gen G6PC pada kromosom 17q21, yang mengkode enzim glukosa-6-fosfatase, sehingga bermanifestasi pada kekurangan enzim tersebut. Kekurangan enzim ini menyebabkan pembentukan glukosa melalui jalur glikogenolisis dan glukoneogenesis terganggu, sehingga menyebabkan hipoglikemia. Gangguan pemecahan glikogen menyebabkan peningkatan penyimpanan glikogen di liver dan ginjal, sehingga terjadi pembesaran pada kedua organ tersebut. Gangguan keseimbangan glukosa darah mengakibatkan hiperlipidemia, retardasi pertumbuhan, hiperurisemia, dan laktat acidemia. Komplikasi jangka panjang dapat berupa gout, adenoma liver dengan resiko terjadi keganasan, osteoporosis, disfungsi platelet, hipertensi pulmonal dan gagal ginjal.<sup>2</sup>

#### **2.1 Patogenesis Glycogen Storage Disease tipe 1a**

##### **2.1.1 Biosintesis Glukosa**

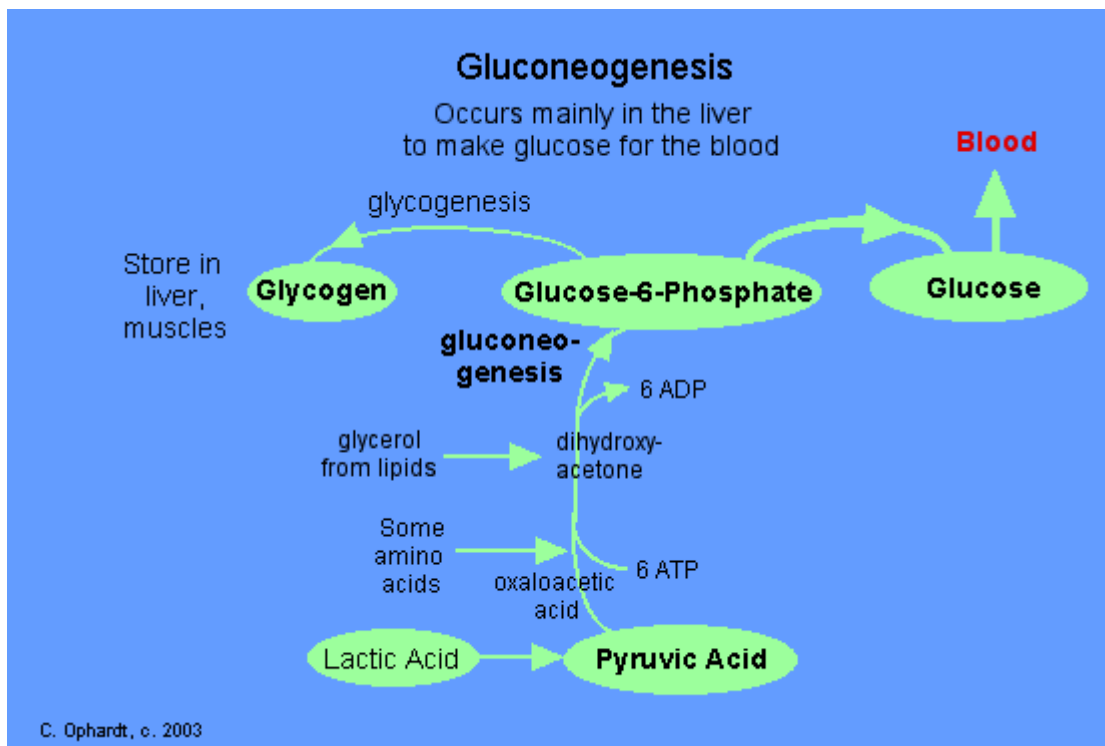
###### **Glikogenolisis**

Pada glikogenolisis, glikogen yang disimpan di liver dan otot akan diubah menjadi glukosa-1-fosfat, kemudian menjadi glukosa-6-fosfat. Enzim glukosa-6-fosfatase menghidrolisa glukosa-6-fosfat menjadi glukosa dan fosfat. Glukosa didistribusikan keluar dari sel melalui transporter glukosa membran protein.<sup>3</sup>



### Glukoneogenesis

Glukoneogenesis adalah sintesa glukosa dari sumber non karbohidrat. Titik awal dari glukoneogenesis adalah asam piruvat, asam oksaloasetat dan dihidroksi aseton fosfat.



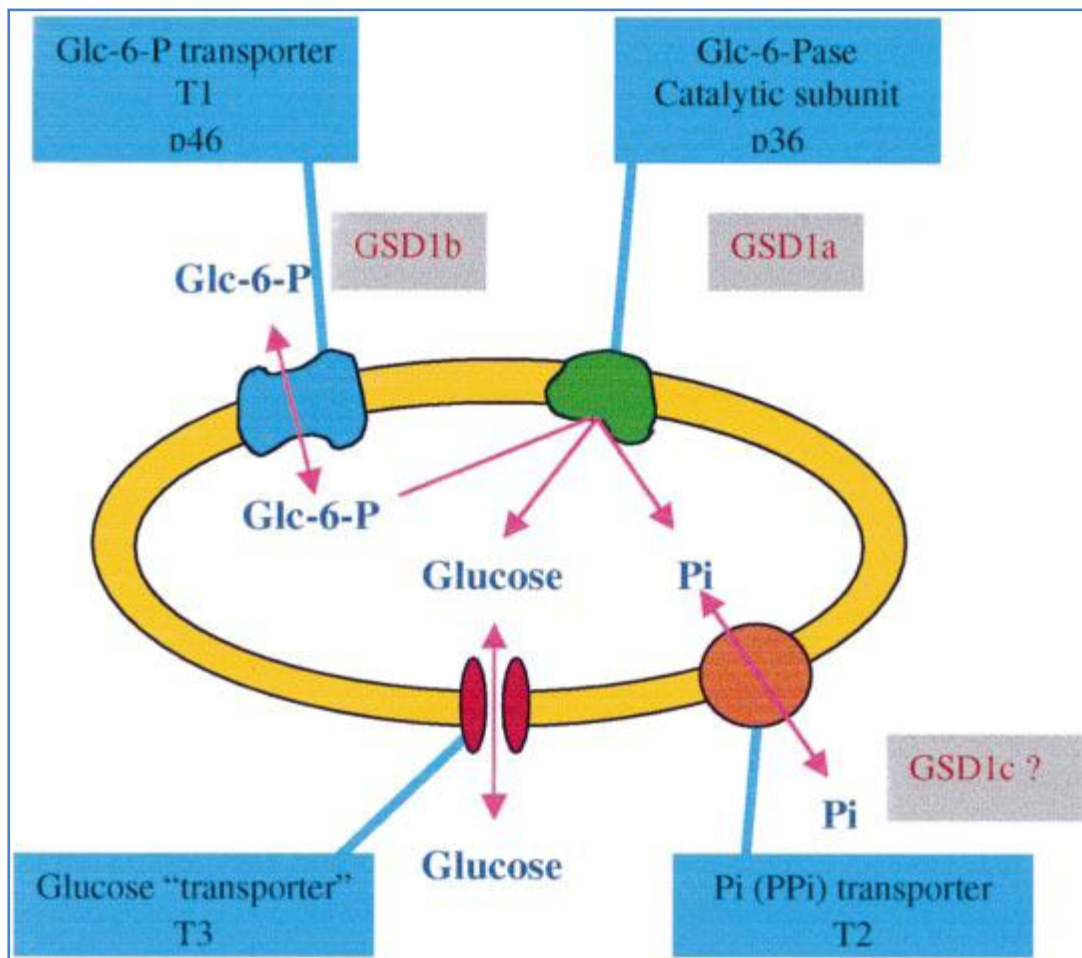
Asam laktat, beberapa asam amino dan gliserol dari lemak bisa diubah menjadi glukosa. Asam oksaloasetat disintesa dari asam piruvat pada tahap pertama. Asam oksaloasetat juga merupakan komposisi pertama untuk bereaksi dengan asetil CoA dalam siklus asam sitrat. Konsentrasi dari asetil CoA dan ATP menentukan metabolisme asam oksaloasetat. Jika konsentrasi asetil CoA rendah dan konsentrasi ATP tinggi maka akan terjadi glukoneogenesis.

Glukoneogenesis terjadi terutama di liver dan sebagian kecil di korteks ginjal. Glukoneogenesis juga terjadi di otak, otot rangka, otot jantung dan jaringan tubuh lain dalam jumlah yang lebih sedikit. Organ-organ tersebut adalah pemakai glukosa utama, sehingga secara konstan glukoneogenesis terjadi di liver untuk memenuhi kebutuhan glukosa.<sup>3</sup>

### **2.1.2 Mekanisme Defisiensi Glukosa-6-Fosfatase (G6Pase) menyebabkan Glycogen Storage Disease Tipe 1a**

G6Pase berdasarkan susunan asam aminonya, terdiri dari 357 asam amino dan terdiri dari 9 transmembran heliks, di mana titik N-terminus berada di retikulum endoplasma dan titik C-terminus berada di sitoplasma.<sup>4</sup>

Dari studi terhadap 350 penderita Glycogen Storage Disease, diperoleh hasil bahwa terjadi 60 mutasi. Sebagian besar mutasi adalah mutasi misense. Beberapa tidak dapat diidentifikasi. Hanya beberapa dari mutasi memiliki frekuensi yang signifikan. Mutasi misense yang berpengaruh pada sisi aktif (R83) transmembran heliks akan menghilangkan aktifitas enzimatisnya. Mutasi R83c yang homozigot menunjukkan adanya gangguan pada protein yang menstabilkan unit katalisa dari G6Pase.<sup>4</sup>

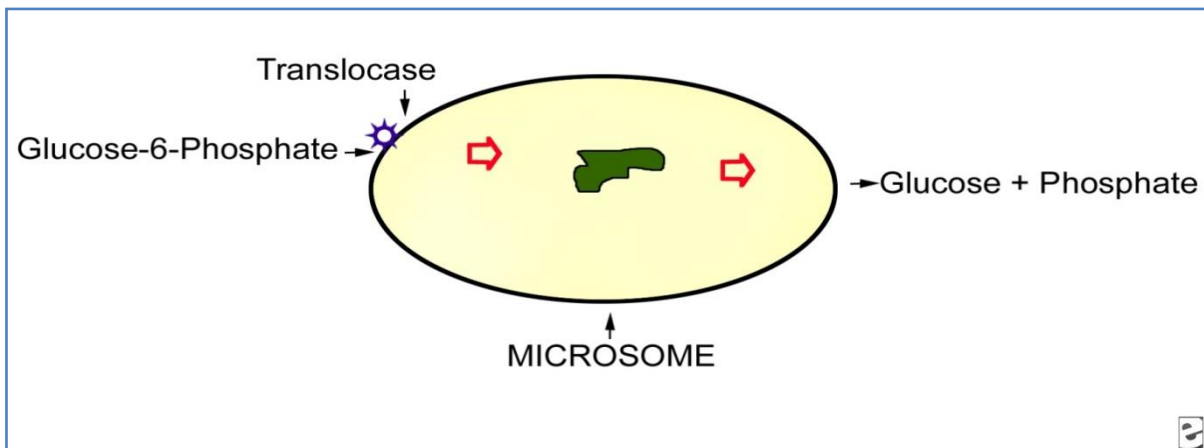


Arion et al (1975) mengajukan sebuah model yang dinamakan 'Model Transport Substrat' untuk menjelaskan aktivitas G6Pase. Berdasarkan model ini, G6Pase adalah sebuah enzim fosfatase yang aktivitas katalitiknya berada di lumen retikulum endoplasma. Perpindahan Glukosa-6-P (Glu-6-P) dari sitosol ke lumen retikulum endoplasma dibawa oleh transporter yang reversibel yang dinamakan Glukosa-6-Translokase (T1). Membran dari retikulum endoplasma juga diduga mempunyai struktur tempat keluarnya glukosa dan fosfat.<sup>5</sup>

Jika lumen dari retikulum endoplasma berhubungan dengan lumen dari mikrosom dan sitosolnya menghadap sisi eksternal dari mikrosom, model ini menjelaskan beberapa pengamatan :

- (1) G6Pase hampir spesifik untuk Glu-6-P pada mikrosom yang intak, tapi menjadi enzim yang memiliki spesifisitas yang luas pada mikrosom yang tidak intak. Pada eksperimen didapatkan manosa-6-fosfat yang merupakan epimer C2 dari Glu-6-P dihidrolisa dengan rata-rata 5% dari hidrolisa Glu-6-P pada mikrosom yang intak.

Sedangkan pada mikrosom yang diberi detergen, rata-rata hidrolisa manosa-6-fosfat sama dengan Glu-6-fosfat. Berdasarkan model Arion, hal ini berdasarkan fakta bahwa trasporter Glu-6-P tidak mampu membawa manosa-6-fosfat. Dengan demikian, aktivitas manosa-6-fosfatase bisa digunakan untuk menentukan derajat integritas dari membran.



- (2) Aktifitas G6Pase sebagian laten pada mikrosom intact, dengan detergen bisa meningkatkan konsentrasinya 2 kali lipat mengindikasikan bahwa transporter kurang cepat membawa Glu-6-p ke dalam membran mikrosom.
- (3) Beberapa reagen tiol menginhibisi aktivitas G6pase lebih banyak pada membran intact. Beberapa inhibitor sedikit berpengaruh pada transporter glu-6-p daripada aktivitas hidrolisanya.
- (4) Aktivasi energi dari G6Pase kurang lebih 40% lebih tinggi pada mikrosom intact, mengindikasikan adanya tahap tambahan (transport substrat) pada mikrosom intact.
- (5) Studi sitokimia menunjukkan presipitat fosfat terbentuk di dalam retikulum endoplasma sisi katalisa berada di dalam lumen endoplasma retikulum.<sup>4</sup>

Pada eksperimen menggunakan liver menunjukkan bahwa glu-6-p memasuki mikrosom liver, dan yang terakumulasi di dalam mikrosom adalah glukosa dan fosfat dalam konsentrasi yang sama dengan G6Pase, menunjukkan bahwa aktifitas G6Pase di lumen mikrosom dan akumulasi dari glukosa dan fosfat dalam mikrosom akan rendah pada defisiensi G6Pase. Hal ini juga memunculkan interpretasi bahwa Glu-6-P tidak bisa masuk mikrosom tanpa dihidrolisa. Banhegyi et al. menyatakan bahwa ukuran dari kutub glu-6-p intramikrosom berhubungan dengan aktivitas G6Pase menunjukkan bahwa kutub intramikrosom ini secara metabolik adalah aktif.<sup>4</sup>

Dengan teknik filtrasi didapatkan jumlah glukosa dan fosfat intravesikel adalah 10% dari jumlah glu-6-p yang masuk, menunjukkan bahwa glukosa dan fosfat secara cepat keluar dari vesikel melalui mekanisme transport. Glukosa dan fosfat berada lebih lama pada beberapa vesikel yang kemungkinan memiliki sedikit membran transport.<sup>4</sup>

Dengan teknik inkubasi, 80% dari fosfat tetap berada di dalam vesikel setelah 5 menit dari inkubasi saat hidrolisa glu-6-p sudah berlangsung. Pada beberapa eksperimen juga menunjukkan kompleks fosfat mencegah pengeluaran yang cepat dari fosfat.<sup>5</sup>



### **BAB III**

#### **KESIMPULAN**

Dari tinjauan mengenai Glycogen Storage Disease Tipe 1a dapat disimpulkan bahwa :

- Glycogen storage disease tipe 1a disebabkan oleh kelainan genetik yang bersifat autosomal resesif pada gen yang mengkode Glukosa-6-Fosfatase.
- Defisiensi enzim Glukosa-6-Fosfatase menyebabkan gangguan pemecahan glikogen di liver yang menyebabkan hipoglikemia.
- Glukosa-6-fosfat dibawa masuk ke lumen retikulum endoplasma oleh transporter glukosa-6-fosfat.
- Glukosa-6-fosfatase menghidrolisa glukosa-6-fosfat menjadi glukosa dan fosfat di dalam lumen retikulum endoplasma melalui subunit katalisanya.
- Glukosa dan fosfat keluar dari retikulum endoplasma melalui mekanisme transport.

## DAFTAR PUSTAKA

1. <http://emedicine.medscape.com/article/949937-overview#showall>
2. <http://www.medindia.net/patients/patientinfo/von-gierke-disease.htm>
3. <http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/604glycogenesis.html>
4. Glycogenesis type I or von Gierke's disease.  
<http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-glycogenesis1.pdf>
5. Biochem. J. (2002) 362, 513±532 Review Article the Glucose-6-Phospatase System