

Tugas BIOKIMIA

Galaktosemia



Oleh:

dr. Dian Kurniasari

Pembimbing:

Prof.drh,Aulani'am

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

2012

PENDAHULUAN

Inborn errors of metabolism (IEM) merupakan gangguan metabolisme bawaan dari sekelompok grup dengan kecacatan (defek) pada gen tunggal nya sehingga terjadi hambatan atau blokade jalur metabolisme yang akan menyebabkan akumulasi substrat yang jalurnya dihambat atau akan terjadi kekurangan jumlah produk yang dihasilkan. Pada IEM akan terjadi pewarisan gen secara autosom resesif atau X-linked resesif. Klasifikasi dari IEM yaitu:

- Asidemia organik, yang disebabkan oleh metabolisme protein, lemak atau karbohidrat yang tidak normal dan ditandai dengan asidosis metabolisme dengan ketosis serta sering terjadi peningkatan laktat dan hiperamonemia derajat ringan hingga sedang. Contoh dari asidemia organik antara lain methylmalonic atau asidemia propionik, defisiensi karboksilasi multipel. Tanda utama dari kelompok ini yaitu muntah, tanda ensefalopati, neutropenia dan trombositopenia.
- Defek pada oksidasi asam amino, dikenal juga dengan defek beta-oksidadase, merupakan tipe gangguan asam organik yang memiliki karakteristik berupa hipoketotik hipoglikemia, hiperamonemia dan kardiomiopati serta dapat juga terjadi sindrom Reye. Contoh defek pada oksidasi asam amino antara lain : defisiensi acyl-CoA dehidrogenase rantai pendek, sedang dan rantai panjang. Defisiensi pada acyl-CoA dehidrogenase rantai sedang (Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency = MCAD) merupakan bentuk IEM yang paling sering dijumpai.
- Asidosis laktat primer, sering muncul bersamaan dengan asidosis laktat berat. Contoh dari asidosis laktat primer antara lain : piruvat dehidrogenase, piruvat karboksilase dan defisiensi sitokrom oksidase.
- Aminoasidopati, merupakan kelompok kelainan yang sangat heterogen. Contoh dari aminoasidopati antara lain fenilketonuria, tirosinemia herediter, hiperglisinemia non ketotik, *maple syrup urine disease* (MSUD) dan homosistinuria.
- Defek pada siklus urea, dihasilkan dari ketidakmampuan untuk mendetoksifikasi nitrogen dan dikarakterisasikan sebagai hiperamonemia berat dan alkalosis respiratorik dengan onset muncul setelah umur 24 jam. Contoh defek pada siklus urea antara lain : sitrulinemia, defisiensi ornitin transcarbamilase dan arginosuksinit asiduria.
- Gangguan metabolisme karbohidrat, merupakan sekelompok kelainan heterogen yang disebabkan oleh ketidakmampuan untuk memetabolisme gula spesifik, sintesis glukosa

abnormalitas, atau kelainan glukoneogenesis. Gangguan metabolisme karbohidrat dapat muncul dengan hipoglikemia, hepatosplenomegali, asidosis laktat atau ketosis. Contoh dari gangguan metabolisme karbohidrat antara lain : galaktosemia, intoleran fruktosa herediter, defisiensi fruktosa 1,6-difosfat dan penyakit penyimpanan glikogen.

- Gangguan penyimpanan lisosomal, disebabkan oleh akumulasi glikoprotein, glikolipid, atau glikosaminoglikan didalam lisosom pada berbagai jaringan. Gangguan ini biasanya muncul di kemudian hari pada bayi, tidak memiliki abnormalitas laboratorium yang spesifik, tampak adanya tekstur wajah yang kasar dan neurodegenerasi serta menunjukkan proses degeneratif yang bersifat progresif.

GALAKTOSEMIA

Galaktosemia merupakan salah satu inborn errors metabolisme pada karbohidrat yang dapat bersifat fatal serta mengancam jiwa selama periode bayi baru lahir. Galaktosemia merupakan kelainan genetik yang jarang ditemui dan merupakan kelainan genetik yang diturunkan secara autosom resesif, artinya seorang anak harus mewarisi satu gen yang mengalami defek dari masing-masing orangtua agar manifestasi dari kelainan ini muncul. Galaktosemia pertama kali dideskripsikan di Jerman oleh von Reuss dan dikutip oleh George pada tahun 1908 dan oleh Goppert pada tahun 1971, serta pertama kali dideskripsikan di Amerika Serikat oleh Mason dan Turner pada tahun 1935. Pada tahun 1953 Kalckar mengidentifikasi galaktosemia sebagai akibat dari defek pada metabolisme karbohidrat. Galaktosemia sering disebut juga sebagai diabetes galaktosa, galaktosuria esensial, galaktosemia kongenital, galaktosis, dan galaktemia.

Angka insiden galaktosemia di populasi sangat bervariasi, yaitu 1 kasus per 40.000-60.000 orang di Amerika Serikat, 1 kasus per 70.000 orang di Inggris dan 1 kasus per 20.000 orang di Irlandia. Galaktosemia merupakan kasus yang sering dijumpai di antara populasi wisatawan Irlandia. Di Asia kasus dari galaktosemia lebih jarang ditemukan. Di Indonesia sendiri belum ada data mengenai angka insiden dari kasus galaktosemia.

Galaktosemia dibagi menjadi 3 tipe, yaitu :

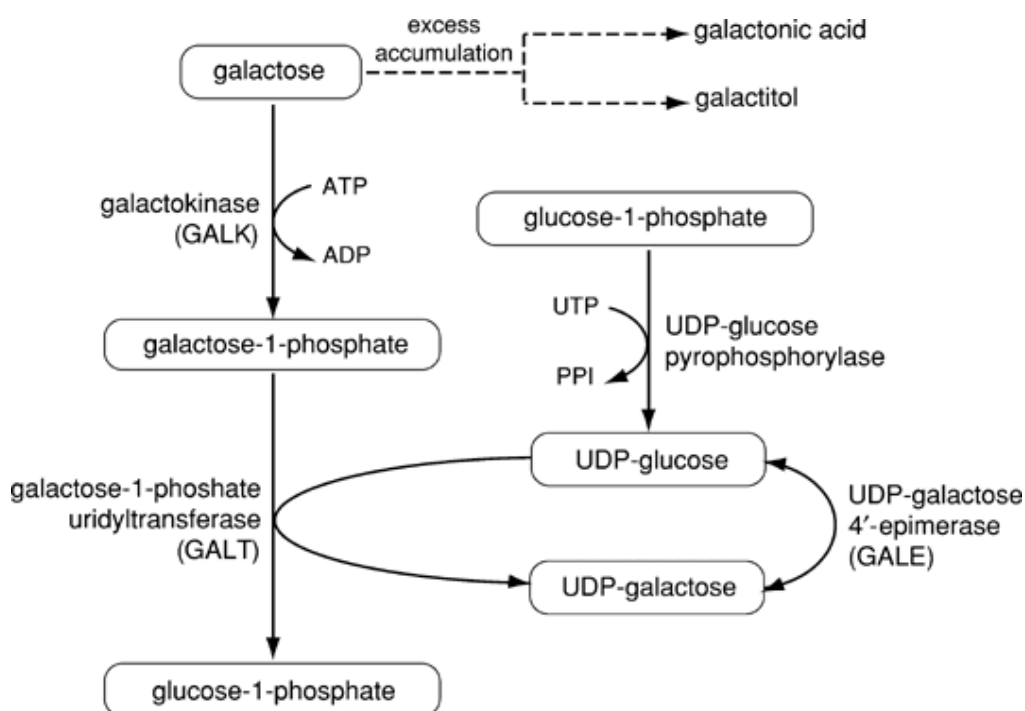
1. Tipe 1 (Galaktosemia klasik), merupakan kasus yang paling sering terjadi dan merupakan bentuk kasus yang sangat berat. Hal ini disebabkan karena defisiensi galaktosa-1 fosfat uridil transferase (GALT)
2. Tipe 2 (defisiensi galaktokinase), disebabkan karena defisiensi galaktosa kinase (GALK/GALK1)
3. Tipe 3 (defisiensi galaktosa epimerase), disebabkan karena defisiensi galaktosa-6-fosfat epimerase (GALE)

Galaktosemia mempunyai gambaran klinis berupa aminoaciduria, hepatomegali, ascites. Hipoglikemia merupakan tanda yang paling jelas dari kelainan ini. Sedangkan gejala dari galaktosemia antara lain kejang, iritabel, letargi, susah makan, berat badan yang sulit naik, jaundice dan muntah. Septikemia (infeksi darah oleh bakteri E.coli) diduga penyebab dari gejala yang muncul. Galaktosemia tipe II menyebabkan masalah klinis yang lebih sedikit daripada galaktosemia tipe klasik. Bayi yang menderita galaktosemia tipe II akan menderita katarak dan juga komplikasi jangka panjang. Tanda dan gejala galaktosemia tipe II bervariasi

mulai dari yang ringan hingga berat dan dapat juga terjadi katarak, pertumbuhan dan perkembangan yang terhambat, ketidakmampuan intelektual, penyakit hati dan masalah pada ginjal. Bayi dengan galaktosemia yang terus diberi air susu ibu dapat (ASI) membuat gejala semakin berat dalam beberapa hari pertama setelah lahir.

Galaktosemia dapat menimbulkan komplikasi jangka panjang berupa kegagalan ovarium prematur dan gambaran neuropsikiatrik seperti gangguan fungsi kognitif, kesulitan belajar, perubahan perilaku seperti kecenderungan menarik diri dari lingkungan dan kesulitan berbicara, katarak, sirosis hati, retardasi mental, sepsitemia oleh bakteri E.coli, tremor dan fungsi motorik yang tidak dapat dikendalikan, ataksia, serta penurunan kepadatan mineral tulang.

METABOLISME NORMAL GALAKTOSA



Gambar 1. Metabolisme galaktosa

Galaktosa yang berasal dari metabolisme gula yang terkandung di dalam susu, laktosa (suatu disakarida dari glukosa dan galaktosa), akan mengalami fosforilasi oleh galaktokinase (GAL) menjadi galaktosa-1-fosfat. Epimerisasi dari galaktosa-1-fosfat menjadi glukosa-1-fosfat (G1P) membutuhkan transfer UDP dari uridin difosfoglukose (UDP-glukose) yang dikatalisa oleh galaktosa-1-fosfat uridil transferase. Hal ini menghasilkan UDP-galaktosa dan G1P. UDP-galaktosa di epimerisasi menjadi UDP-glukosa oleh UDP-galaktosa-4 epimerase.

UDP akan ditukar dengan fosfat menghasilkan glukosa-1-fosfat yang kemudian akan diubah menjadi G6P oleh fosfoglukose mutase.

PATOGENESIS GALAKTOSEMIA

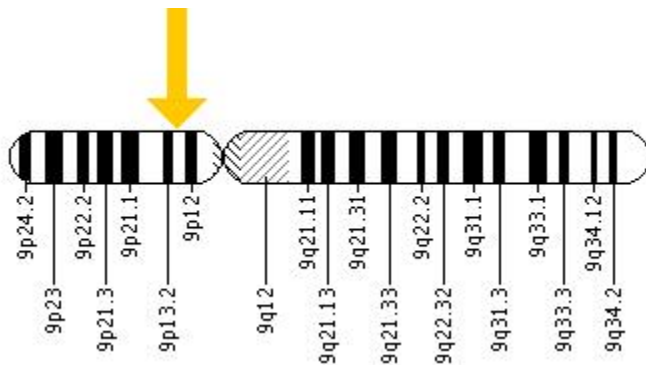
Galaktitol dan galaktosa-1-fosfat merupakan dua metabolit dari galaktosa. Galaktitol terdapat di dalam urin, lensa okuler dan jaringan lainnya serta dapat menyebabkan terjadinya katarak sedangkan galaktosa-1-fosfat akan menyebabkan gejala klinis lainnya. Nilai galaktitol pada urin lebih dari 78 mmol/mol kreatinin merupakan kondisi yang abnormal. Pada galaktosemia terjadi defisiensi enzim galaktosa uridil transferase (GALT) dan enzim ini dapat ditemukan pada eritrosit (sel darah merah) dan jaringan lainnya. Enzim GALT memiliki dua fungsi biokimia. Fungsi yang pertama yaitu mengubah UDP-glukosa menjadi glukosa-1-P. UMP-GALT intermediate akan dibentuk dan mengikat galaktosa-1-fosfat (gal-1-P) serta menghasilkan UDP-galaktosa. Keseluruhan reaksi ini akan membatasi tingkat produksi heksosa terhadap modifikasi post translasi dari glikoprotein dan glikolipid.

Ketika aktivitas enzim GALT berkurang maka akan terjadi gal-1-P, galaktosa dan galaktitol. Gal-1P akan berkompetisi dengan UTP-dependent glucose-1-P pyrophosphorylase untuk mengurangi produksi UDP-glukosa sehingga jumlah UDP-glu dan UDP-gal akan berkurang yang kemudian akan menyebabkan glikosilasi protein dan glikolipid yang abnormal. Galaktosa akan diubah menjadi galaktitol di dalam sel dan menghasilkan efek osmotik seperti pembengkakan serat lensa yang dapat menyebabkan katarak dan pembengkakan neuron yang dapat menyebabkan pseudotumor serebri.

Ditinjau dari segi molekuler, galaktosemia disebabkan oleh mutasi pada gen GALT pada galaktosemia tipe I, gen GALK1 pada tipe II dan gen GALE pada tipe III. Gen tersebut berfungsi dalam berbagai fungsi yang dibutuhkan untuk membuat enzim yang penting dalam proses metabolisme galaktosa. Galaktosa akan dipecah menjadi glukosa, bentuk gula sederhana lainnya dan molekul lainnya dengan keberadaan enzim tersebut sehingga tubuh dapat dengan mudah mengubah produk ini dan menggunakannya sebagai sumber energi.

Terdapat dua tipe mutasi pada gen GALT yaitu tipe pertama dimana terjadi eliminasi komplet dari aktifitas enzim yang dihasilkan oleh GALT yang disebut dengan galaktosemia klasik. Tipe kedua dari mutasi ini adalah mutasi pada gen GALT dimana terjadi reduksi dalam aktifitas enzim yang disebut dengan varian duarte galaktosemia. Varian duarte galaktosemia disebabkan oleh N314D. Homozigot dari N314D akan mengurangi aktifitas

GALT menjadi hanya 50% dan penderita varian duarte cenderung akan memiliki gambaran klinis galaktosemia yang lebih ringan. Lokasi



Gambar 2. Tanda panah menunjukkan lokasi gen GALT pada kromosom. Gen GALT terletak pada lengan pendek kromosom 9 pada posisi 13 (9p13). Lebih tepatnya lagi gen GALT terletak pada pasangan basa 34,646,634 dengan pasangan basa 34,650,573 pada kromosom 9.

DIAGNOSIS GALAKTOSEMIA

Diagnosis galaktosemia dapat dilakukan dengan cara melakukan pemeriksaan laboratorium:

1. Diagnosis prenatal dengan cara mengukur konsentras enzim galaktosa-1-fosfat uridil transferase.
Pada galaktosemia klasik aktifitas enzim GALT kurang dari 5% dari nilai kontrol dan nilai gal-1-P eritrosit lebih dari 10 mg/dl. Pada varian duarte galaktosemia, aktifitas enzim GALT biasanya 5% lebih tinggi dan sekitar 25% dari nilai kontrol.
2. Tes elektroforesis GALT isoelektrik merupakan diagnosis molekuler yang spesifik. Alel GALT yang paling sering terjadi pada ras kaukasian adalah mutasi pada Q188r sedangkan pada ras kulit hitam mutasi sering terjadi pada S1351.
3. Kultur darah pada infeksi bakteri (sepsis karena E.coli)
4. Pengukuran aktifitas galaktosa-1-fosfat uridil transferase pada eritrosit (sel darah merah).
5. Deteksi keton pada urin
6. Assay multipel enzim dari galaktosemia pada eritrosit menggunakan *ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Louis J Elsas. Galactosemia, Classic Galactosemia, *GALT* Deficiency, Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase Deficiency. Includes: Variant Galactosemias. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/>. Diakses 15 Maret 2012
2. Medical biochemistry page. Galactose Metabolism. Available at: <http://themedicalbiochemistrypage.org/non-glucose-sugar-metabolism.php>. Diakses 15 Maret 2012.
3. Saleem Uzma et al. Prevalence, Epidemiology and Clinical Study of Galactosemia. Available at : http://cpanel.japharmacy.com/master/panel/A/6%20Galactosemia_bashir%20sb_review.pdf . Diakses 15 Maret 2012
4. No name. Inborn Errors of Metabolism. Available at : http://www.ucsfbenioffchildrens.org/pdf/manuals/53_Metabolism.pdf . Diakses 15 Maret 2012.