

Decide the future of Indonesian children

# Tentukan **Masa Depan** **Anak** Indonesia



**K-LAB**

## **Tes Skrining** **Bayi Baru Lahir**

**Penyakit Metabolik Bawaan**

# Skrining Bayi Baru Lahir

## Pentingnya NST

Penderita penyakit ini biasanya tidak menimbulkan gejala selama periode baru lahir, dan bayi mungkin tampak sehat. Namun gejalanya akan semakin memburuk seiring pertumbuhan bayi dan menyusui berlanjut, metabolit dalam tubuh akan menumpuk, dan jika pengobatan ditunda akan terjadi kecacatan intelektual, keterlambatan perkembangan, bahkan kematian.

Penting untuk mendiagnosis dan mengobatinya sejak dini karena pengobatan sejak dini dapat mengarah pada tumbuh kembang anak yang sehat.

### Tes yang Tersedia Saat Ini

- TSH Neonatus (Hipotiroid Kongenital)
- 17-OH Progesteron Neonatus (Hiperplasia Adrenal Kongenital)
- Neonatal Phenylalanine (PKU)
- Galactose Neonatal
- G6PD Neonatus (Defisiensi G6PD)

### Pilihan Tes Masa Depan

- 58 tes skrining untuk kelainan metabolisme bawaan; sebagai pemeriksaan dasar termasuk organis acid disorder (kelainan asam organik) amino acid disorder (kelainan asam amino) dan fatty acid disorder (kelainan asam lemak)
- G6PD Neonatus (Defisiensi G6PD) Pemeriksaan secara terpisah



Pengambilan Darah dari Tumit

Tanggal Tes : **Senin - Jumat**

Tanggal Hasil : **Tanggal Tes + 7 Hari**

# Jenis Pemeriksaan Skrining Kelainan Metabolisme Bawaan pada Bayi Baru Lahir

Kategori	No.	Nama Pemeriksaan
Glucose Metabolism	1	Galaktosemia (Galactosemia)
Endocrine Disease	2	Hiperplasia adrenal bawaan (Congenital adrenal hyperplasia)
	3	Hipotiroidi bawaan (Congenital hypothyroidism)
Organic Acid Metabolism	4	Penyakit asam propionat dalam darah (Propionic Acidemia, PA)
	5	Penyakit asam metilmalonat dalam darah (Methylmalonic Acidemia, MMA)
	6	Penyakit asam metilmalonat dalam darah yang berespons terhadap Vit. B12 (Methylmalonic Acidemia, Vit. B12 responsive (Cbl A, B))
	7	Penyakit asam metilmalonat dalam urin disertai homosistinuria (Methylmalonic Aciduria with Homocystinuria (Cbl C, D))
	8	Asam malonat dalam urin (Malonic Aciduria, MAL)
	9	Defisiensi dehidrogenase isobutiril CoA (Isobutyryl CoA Dehydrogenase (IBD) Deficiency)
	10	Asam etilmalonat dalam urin (Ethylmalonic Aciduria, EMA)
	11	Asam isovalerat dalam urin (Isovaleric Acidemia, IVA)
	12	Defisiensi dehidrogenase 2-metil-butiril CoA (2-Methylbutyryl CoA Dehydrogenase (SBCAD) Deficiency)
	13	Defisiensi karboksilase 3-metil-krotonil CoA (3-Methylcrotonyl CoA Carboxylase (3-MCC) Deficiency)
	14	Defisiensi ganda karboksilase (Multiple Carboxylase Deficiency, MCD)
	15	Asam 3-metilglutakonat dalam urin (3-Methylglutaconic Aciduria, MGA)
	16	Defisiensi liase 3-hidroksi-3-metil glutaril CoA (3-Hydroxy-3-Methyl Glutaryl CoA (HMG-CoA) Lyase Deficiency)
	17	Defisiensi B-ketotiolase (B-Ketothiolase (BKT) Deficiency)
	18	Defisiensi dehidrogenase 2-metil-3-hidroksibutiril CoA (2-Methyl-3-Hydroxybutyryl CoA Dehydrogenase (MHBD) Deficiency)
	19	Asam glutarat dalam urin, tipe I (Glutaric Aciduria Type I, GA I)

Kategori	No.	Nama Pemeriksaan
Fatty Acid Metabolism	20	Carnitine Uptake Deficiency (CUD)
	21	Carnitine Palmitoyl Transferase Type I Deficiency (CPT I)
	22	Short Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (SCAD)
	23	Short Chain Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency
	24	Medium Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (MCAD)
	25	Medium Chain Ketoacyl CoA Thiolase Deficiency (MCAT)
	26	Multiple Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (MADD, GA II)
	27	2,4-Dienoyl CoA Reductase Deficiency (DE RED)
	28	Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (VLCAD)
	29	Carnitine:Acylcarnitine Translocase Deficiency (CACTD)
	30	Carnitine Palmitoyl Transferase Type II Deficiency (CPT II)
	31	Long Chain Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHAD)
	32	Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiency (TFPD)
Amino Acid Metabolism	33	Phenylketonuria (PKU)
	34	Benign Hyperphenylalaninemia
	35	Defects of Biopterin Cofactor Biosynthesis
	36	Defects of Biopterin Cofactor Regeneration
	37	Tyrosinemia Type I
	38	Tyrosinemia Type II
	39	Tyrosinemia Type III
	40	Neonatal Tyrosinemia
	41	Maple Syrup Urine Disease (MSUD)
	42	Maple Syrup Urine Disease (MSUD)
	43	Hypervalinemia
	44	Homocystinuria
	45	Hypermethioninemia
	46	Citrullinemia Type I
	47	Citrullinemia Type II (Citrin deficiency)
	48	Argininosuccinic Aciduria
	49	Pyruvate carboxylase deficiency
	50	Argininemia
	51	Hyperornithinemia+Hyperammonemia+Homocitrullinuria (HHH)
	52	Hyperornithinemia
	53	Hyperprolinemia Type I
	54	Hyperprolinemia Type II
	55	Non-Ketotic Hyperglycinemia
	56	Histidinemia
Peroxisomal Disorder	57	X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD)
Purine metabolism disorder	58	Adenosine deaminase severe combined immunodeficiency (ADA-SCID)

# Hal Yang **Harus Diperhatikan** pada Pengambilan Darah

## ● Waktu Pengambilan Darah

# 1

Bagi bayi baru lahir yang sehat, waktu ideal untuk pengambilan darah adalah setelah 48 jam dalam 7 hari, biasanya tes ini dilakukan sebelum bayi dipulangkan dari rumah sakit. Bila tes dilakukan pada saat bayi kekurangan ASI, bisa saja terjadi hasil negatif palsu atau tidak akurat. Sebaliknya, karena meningkatnya TSH segera setelah lahir, darah yang dikumpulkan sebelum 48 jam tidak menunjukkan bukti akan adanya hasil positif yang salah.

Perlu dilakukan tes ulang pada usia 2 minggu bila pengambilan darah terlalu cepat, karena hal tersebut akan memberikan hasil negatif yang salah atau tidak akurat.

## ● Metode Pengambilan Darah

# 2

1. Pastikan desinfeksi dengan alkohol 70% karena hasil TSH mungkin positif palsu bila desinfeksi dengan betadin.
2. Setelah jarum ditusukkan, hapus tetes darah pertama dengan kasa steril sampai keluar tetes kedua yang besar. Tunggu.
3. Tetesan darah yang besar dikontakkan satu kali sehingga cukup terserap pada bagian belakang kertas saring.
4. Setelah darah diambil, naikan kaki bayi di atas tubuhnya dan tekan tempat tusukan dengan kasa steril hingga darah berhenti mengalir.



Lokasi pengambilan darah

## ● Pengeringan Dan Penyimpanan

# 3

1. Keringkan dengan baik diatas permukaan rata selama sedikitnya 2-3 jam pada tempat yg bersih dan jauh dari sinar matahari langsung atau tempat panas.
  2. Saat kertas saring sudah kering keseluruhannya, masukkan ke kantong plastik tersendiri dan masukkan ke lemari es
- \* Tes ini dapat memperlihatkan status metabolisme secara akurat jika pasien sedang menyusui. Puasa atau pola makan yang buruk dapat memberikan hasil negatif palsu. Waktu pengambilan darah adalah 2 jam setelah pemberian makan atau sesaat sebelum pemberian makan berikutnya.

### Sesuai

\* Menyerap merata di bagian depan dan belakang



Bagian depan



Bagian belakang

### Tidak Sesuai

\* Diduga terjadi dilusi (darah encer dan berlumuran):  
Mungkin dapat terjadi karena tercampur dengan cairan jaringan atau faktor lainnya

Jika ada hasil negatif palsu ► perlu dilakukan tes lanjutan

- \* Jika darah berkabut/keruh (perlu konfirmasi kadar Hb)
- \* Kasus pada anak dengan berat badan kurang/lebih dari 2.5kg (berat badan normal)



\* Volume darah tidak cukup



Bagian depan



Bagian belakang

\* Penggumpalan darah (darah tidak terserap secara merata pada kertas saring) bagian depan dan belakang



Bagian depan



Bagian belakang

\* Jika darah diserap menggunakan alat lain seperti tabung kapiler, bagian depan dan bagian belakang tidak terserap secara merata, sehingga volume sampel tidak mencukupi.



Bagian depan



Bagian belakang

# Penghargaan SCL neonatal Congenital Metabolic Abnormalities

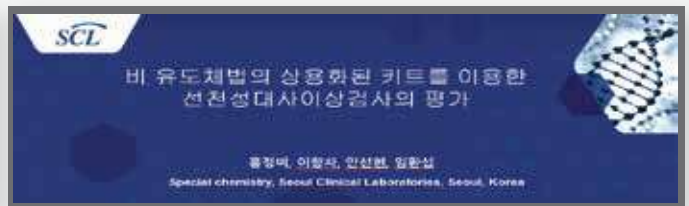
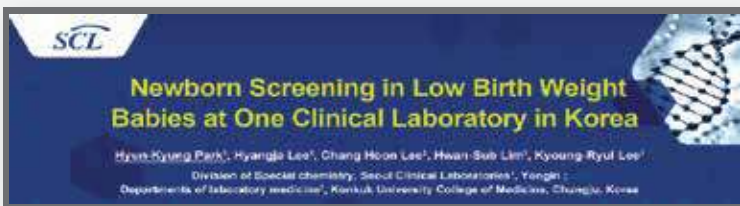
Kinerja Tes yang Sangat Berkualitas

## Asosiasi Pasien ALD Memberikan Plakat Penghargaan Berturut-turut kepada SCL



Pada tahun 2016 dan 2017, SCL menerima piagam penghargaan dari Asosiasi Pasien ALD sebagai pengakuan atas kontribusinya yang selalu mendukung kegiatan secara terus menerus, seperti memberikan hasil tes yang akurat dan cepat ketika pasien diduga mengidap penyakit ALD, serta mengembangkan metode pemeriksaan dan mensponsori pedoman diet.

## Aktivitas Akademik dan Penghargaan SCL



## Jenis Pemeriksaan Skrining

---

### **Galaktosemia :**

Gangguan metabolisme galaktosa pada ASI disertai penimbunan galaktosa pada hati dan limpa serta menyebabkan kelainan pada otak atau hati. Gejalanya meliputi anoreksia, muntah, dan gangguan pertumbuhan dalam waktu 1 sampai 2 minggu setelah mulainya laktasi, yang diikuti oleh keterlambatan perkembangan mental dan motorik, gangguan hati, katarak, pembesaran hati, serta ikterus. Galaktosemia memerlukan pengobatan seumur hidup tetapi anak dapat tumbuh secara normal bila diberi formula khusus dan diet khusus.

### **Congenital Adrenal hyperplasia; CAH**

Kelenjar adrenal terletak di atas ginjal dan sangat penting agar tubuh kita dapat menghasilkan hormon steroid. Hiperplasia adrenal kongenital (congenital adrenal hyperplasia (CAH) timbul karena adanya kekurangan enzim yang terlibat pada produksi hormon adrenal akibat kelainan genetik. Terdapat penimbunan prekursor hormon, dan terjadinya gangguan keseimbangan hormon menyebabkan gangguan perkembangan seksual pada fetus, yang berakibat genitalia eksterna yang ambigu. Selain itu, terdapat kelainan pigmentasi dan kehilangan garam. Bila diberikan suplementasi hormon, penderita dapat menjalani kehidupan yang normal.

### **Congenital hypothyroidism; CH**

Hormon tiroid merupakan hormon yang bersifat esensial untuk perkembangan tubuh yang normal pada fase pertumbuhan. Hormon tiroid secara khusus mempunyai efek penting pada sistem saraf, sehingga insufisiensi hormon ini akan berakibat penurunan inteligensi akibat perkembangan otak yang buruk pada masa dini. Gejala meliputi edema, wajah bengkak (bloating), kehilangan nafsu makan, dan muntah dalam waktu satu minggu setelah lahir. Gejala ikterus, hernia tali pusat, dan bercak kulit timbul kira-kira 1 bulan setelah lahir. Dengan pemberian suplemen hormon tiroid setiap hari, penderita dapat menjalani hidup normal tanpa kemunduran intelektual.

### **Propionic Acidemia (PA)**

Disfungsi jalur asam propionat dan asam metilmalonat menyebabkan efek toksik yang selektif terhadap sel endotel pada ganglia basal. Kerusakan pada sel endotel dapat menyebabkan gejala kejang. Hipoksia terjadi akibat disfungsi ganglia basal, karena penurunan fungsi hipokampus yang terkait hipoksia. Propionacidemia akibat defisiensi propionil CoA karboksilase merupakan gangguan resesif autosom akibat mutasi gen PCCA yang terletak pada lengan panjang kromosom 13 (13q32) dan gen PCCB yang terletak pada lengan panjang kromosom 3 (3q21-q22).

Gejala propionic acidemia meliputi hal berikut:

- Muntah setelah menyusu yang terjadi sejak periode neonatal, berkurangnya nafsu makan, keterlambatan perkembangan, dan gangguan pertumbuhan.
- Bila terlambat didiagnosis, kesadaran akan hilang, terdapat dehidrasi berat dan peningkatan derajat keasaman darah.
- Mungkin terjadi pendarahan akibat berkurangnya jumlah trombosit, dan terdapat penurunan jumlah sel darah putih sehingga tubuh terpapar infeksi bakteri.
- Infark pada ganglia basal dapat menyebabkan gejala, misalnya hipotonia otot, otot menjadi kaku, timbul gerak yang tiba-tiba, dan demensia.
- Propionic acidemia mungkin tidak terdiagnosis pada periode neonatal dan mungkin baru terdiagnosis setelah masa bayi akibat keterlambatan perkembangan atau gangguan intelektual.
- Bila tidak diobati, timbul kerusakan otak yang dapat berakibat kemunduran intelektual, kejang, dan kematian.



## **Methylmalonic Acidemia (MMA)/Methylmalonic Acidemia, Vit.B12 responsive (Cbl A,B) /Methylmalonic Aciduria with Homocystinuria (Cbl C,D)**

MMA merupakan kelompok kelainan yang heterogen yang disebabkan oleh defisiensi primer enzim metilmalonilCoA mutase (methylmalonylCoA mutase), atau oleh gangguan pemrosesan atau transpor vitamin B12 (defisiensi cobalamin A, B, C, D, F, J, atau X; defisiensi transcobalamin II, defek pada reseptor transcobalamin, defisiensi faktor intrinsik), yang berakibat peningkatan kadar metabolit metilmalonat dan peningkatan kadar C3.

Baik pada PA maupun pada MMA, penimbunan abnormal asam organik dapat menghasilkan toksisitas berat dalam waktu beberapa hari setelah lahir.

PA dan MMA dapat timbul secara akut pada neonatus, dengan gejala letargi, muntah, ketoasidosis metabolik, hiperamonemia, dan hipoglikemia. Sering terjadi komplikasi jangka panjang; pengobatan dini mungkin dapat bersifat menolong jiwa penderita (lifesaving) dan pengobatan jangka panjang adalah esensial. Beberapa bentuk MMA dapat diobati dengan vitamin B12 dengan hasil baik. Defisiensi succinate-CoA ligase merupakan gangguan neurometabolik yang langka.

### **Malonic Aciduria (MAL)**

Malonic acidemia dapat timbul secara akut pada periode neonatal dengan gangguan pernafasan, kejang, hipoglikemia, asidosis metabolik dan letargi. Yang lebih sering terjadi ialah timbulnya malonic acidemia pada masa bayi atau pada masa kanak-kanak lanjut (later childhood) dengan keterlambatan perkembangan, kejang, gagal tumbuh dengan baik, hipotonia, hipoglikemia, asidosis metabolik, dan kardiomiopati. Pengobatan bersifat suportif dan ditujukan untuk mendorong pertumbuhan dan perkembangan yang normal.

### **Isobutyryl CoA Dehydrogenase (IBD) Deficiency**

Defisiensi Isobutyryl CoA Dehydrogenase (IBD) sangat jarang terjadi dan tidak banyak diketahui mengenai efeknya. Hingga kini, gejalanya hanya dilaporkan pada beberapa anak.

### **Ethylmalonic Aciduria (EMA)**

Tanpa enzim Isobutyryl CoA Dehydrogenase, asam amino dan asam lemak tertentu tidak dapat digunakan dengan baik.

### **Isovaleric Acidemia (IVA)**

IVA dan SBCAD merupakan gangguan asam organik akibat defek pada metabolisme leucine (defisiensi isovaleryl-CoA dehydrogenase pada IVA) atau defisiensi isoleucine (acyl-CoA dehydrogenase rantai pendek/rantai cabang pada SBCAD). Pada kedua keadaan ini terjadi penimbunan metabolit spesifik yang menimbulkan toksisitas, khususnya pada IVA.

### **2-Methylbutyryl CoA Dehydrogenase (SBCAD) Deficiency**

Isovaleric acidemia timbul pada neonatus dengan letargi, kurang mau menyusu, muntah, bau "kaki berkeringat" ("sweaty feet" odor), ketoasidosis metabolik, hiperamonemia, hipoglikemia, dan neutropenia. Dapat pula terjadi varian yang lebih ringan tanpa sakit neonatal. Pengobatan harus dimulai di bawah bimbingan seorang spesialis dan meliputi menghindari puasa, pembatasan protein dan suplementasi L-carnitine. Prognosis IVA dengan terapi yang tepat adalah baik. Kebanyakan pasien SBCAD yang diidentifikasi melalui skrining neonatal akan tetap tanpa gejala.



### **3-Methylcrotonyl CoA Carboxylase(3-MCC) Deficiency**

Peningkatan C5-OH dikaitkan dengan kelompok gangguan asam organik yang disebabkan oleh defisiensi sebuah enzim yang terlibat katabolisme asam amino berantai cabang. Pada kebanyakan kelainan tersebut terdapat penimbunan metabolit yang secara potensial bersifat toksik, dengan penampilan klinik yang bervariasi. Masing-masing kelainan tersebut disebabkan oleh defisiensi enzim yang relevan. Di antara kelainan tersebut yang paling umum adalah defisiensi MCC.

Defisiensi HMG dan defisiensi HCS dapat berpresentasi secara akut pada periode neonatal.

Defisiensi MCC adalah yang paling umum di antara kelainan ini dan kebanyakan individu dengan diagnosis ini akan tetap tanpa gejala.

### **Multiple Carboxylase Deficiency(MCD) / 3-Methylglutaconic Aciduria(MGA) / 3-Hydroxy-3-Methyl Glutaryl CoA(HMG-CoA) Lyase Deficiency / B-Ketothiolase(BKT) Deficiency**

Neonatus dengan defisiensi HMG dan defisiensi HCS dapat bermanifestasi secara akut dengan gangguan menyusui, hipotonia, letargi, dan kejang; hal yang esensial ialah menghindari puasa pada neonatus ini. Ciri klinis bervariasi pada kelainan lainnya dan dapat mencakup episode hipoglikemia, letargi, dan hipotonia yang terjadi selama masa bayi dan/atau kanak-kanak. MGA meliputi kelompok kelainan yang heterogen yang terkait dengan penurunan fungsi mitokondria. Kelainan mitokondria yang terkait MT-ATP6 pernah dihubungkan dengan sindroma Leigh, yang merupakan suatu kelainan neurodegeneratif.

Tersedia pengobatan yang khas untuk masing-masing kelainan.

### **Glutaric Aciduria Type I (GA I)**

Neonatus dengan glutaric aciduria type I (GA I) secara tipikal tidak menunjukkan gejala akut tetapi mungkin bersifat makrosefalik (macrocephalic), kebanyakan kasus sering timbul pada masa kanak-kanak lanjut. Jarang anak-anak tersebut tampil dengan paralisis serebral kronik tanpa krisis metabolisme akut yang nyata. Pengobatan yang dimulai sebelum timbul gejala (presimptomatik) dapat mencegah timbulnya gejala neurlogik yang ireversibel. Pengobatannya meliputi diet rendah lisin, suplementasi karnitin, dan pengobatan darurat selama adanya penyakit interkuren dengan tujuan mencegah terjadinya katabolisme. Kasus GA I yang timbul lambat (late onset) dan tidak diobati dapat bermanifestasi dengan kelainan neurologi lainnya yang tidak spesifik, termasuk sakit kepala, vertigo, demensia dan ataksia. Meskipun diberikan pengobatan, semua penderita GA I dapat berisiko tinggi untuk manifestasi tambahan (mis. penyakit ginjal). Seorang anak dengan GA I yang tampil dengan makrosefali dan hematoma subdural, secara fenotip dapat menyerupai sindroma bayi tergoncang (shaken baby syndrome).

### **Carnitine Uptake Deficiency (CUD)**

Defek ambilan karnitin (Carnitine Uptake Defect, CUD) merupakan kelainan oksidasi asam lemak (fatty acid oxidation [FAO] disorder) yang disebabkan oleh defek pada pembawa karnitin (carnitine transporter) pada membran sel. Hal ini berakibat penurunan kadar karnitin bebas di dalam sel dan peningkatan ekskresi karnitin di dalam urin. Defisiensi karnitin yang timbul akan mengganggu transpor asam lemak rantai panjang ke dalam mitokondria, dengan akibat penurunan produksi energi, terutama pada jaringan dengan kebutuhan energi yang tinggi (otot skelet dan otot jantung). FAO terjadi pada puasa yang berkelanjutan dan/atau periode kebutuhan energi yang meningkat (demam, stres) setelah cadangan glikogen berkurang dan produksi energi semakin banyak mengandalkan metabolisme lemak.

### **Carnitine Palmitoyl Transferase Type I Deficiency (CPT I)**

Defisiensi CPT I dapat menunjukkan manifestasi yang bervariasi. Ciri manifestasi yang umum berupa hipoglikemia hipoketosis yang kritikal, menuju letargi, hepatomegali, dan kejang, yang biasanya dipresipitasi oleh puasa atau sakit mendadak, walaupun penampilan ini jarang terjadi pada neonatus.

### **Short Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (SCAD)**

Defisiensi SCAD mengganggu oksidasi asam lemak pada tingkat asam lemak rantai pendek, yang berakibat peningkatan C4 acylcarnitine (sebagai butirilcarnitin).

### **Short Chain Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (SCHAD)**

Neonatus dengan defisiensi SCHAD biasanya bersifat asimtomatik, walaupun mungkin terdapat hipoglikemia dan hiperinsulinisme. Hipoglikemia berat dan hiperinsulinisme berat dapat timbul lebih lanjut. Pernah dilaporkan adanya kematian mendadak pada bayi.

### **Medium Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (MCAD)**

Defisiensi MCAD biasanya bersifat asimtomatik pada neonatus, meskipun dapat tampil secara akut dengan hipoglikemia berat dan asidosis metabolik, khususnya bila produksi ASI tidak mencukupi. Penyakit ini menimbulkan muntah, asupan oral yang buruk, dan puasa berkepanjangan, yang dapat menyebabkan letargi dan hipoglikemia hipoketosis dengan angka kematian yang tinggi, kecuali bila segera diobati. Defisiensi MCAD merupakan penyebab kematian mendadak yang signifikan. Manifestasinya pada periode neonatal dapat terjadi dengan penurunan asupan kalori, yang sering terkait dengan kekurangan ASI.

### **Medium Chain Ketoacyl CoA Thiolase Deficiency (MCAT)**

Defisiensi ketoasil CoA tiolase rantai sedang (Medium Chain Ketoacyl CoA Thiolase Deficiency, MCAT)

### **Multiple Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (MADD, GA II)**

GA-2 pada neonatus

Beberapa bayi memperlihatkan gejala pertama GA-2 tidak lama setelah lahir. Pernafasan yang cepat dan tonus otot yang lemah sering terjadi 1 sampai 2 hari setelah lahir. Episode krisis metabolik juga sering tampil pada saat ini. Banyak bayi dengan GA-2 mengeluarkan bau yang mirip bau "kaki berkeringat" ("sweaty feet"). Banyak neonatus dengan GA-2 akan meninggal akibat masalah jantung dalam waktu beberapa bulan pertama kehidupan.

### **Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (VLCAD)**

Pada neonatus, defisiensi VLCAD dapat berpresentasi secara akut dan terkait dengan angka kematian yang tinggi, kecuali bila segera diobati, walaupun ada juga varian yang lebih ringan. Ciri defisiensi VLCAD pada bayi meliputi

hepatomegali, kardiomiopati dan aritmia, letargi, hipoglikemia hipoketosis, dan gagal tumbuh dengan baik. Kelainan ini dapat diobati.

## **Carnitine:Acylcarnitine Translocase Deficiency (CACTD)**

Pada bentuk neonatal defisiensi CPT II, neonatus menderita sakit berat dengan hipoglikemia yang menonjol, asidosis metabolik, aritmia jantung, kardiomiopati, penyakit hati, dan dismorfia fasial (facial dysmorphism) disertai anomali pada ginjal dan otak. Bayi demikian jarang bertahan hidup. Penderita bentuk defisiensi CPT II yang lebih umum yaitu bentuk muskular berawal lambat (later-onset muscular form), berpresentasi pada masa remaja atau masa dewasa dengan kelemahan otot, intoleransi gerak badan (exercise intolerance), dan rabdomiolisis. Defisiensi CACT bermanifestasi serupa dengan defisiensi CPT II bentuk neonatal.

## **Long Chain Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHAD)**

Defisiensi LCHAD dan defisiensi TFP dapat bermanifestasi secara akut dan bila demikian terkait dengan angka kematian yang tinggi, kecuali bila segera diobati. Ciri khas meliputi hepatomegali, kardiomiopati, letargi, hipoglikemia hipoketosis, peningkatan transaminase hati, peningkatan kreatin fosfokinase (creatine phosphokinase, CPK), lactic acidosis, dan gagal tumbuh dengan baik. Dapat terjadi rabdomiolisis yang merupakan komplikasi berat dan kadang-kadang fatal. Terdapat pula varian yang lebih ringan. Perlu diingat bahwa pengobatan cefotaxime pada bayi atau ibu dapat memberikan hasil pemeriksaan laboratorium yang berbeda.

## **Phenylketonuria (PKU)**

Peningkatan kadar fenilalanin terjadi akibat defisiensi enzim fenilalanin hidroksilase (PAH) yang mengubah fenilalanin asal protein dalam diet menjadi tirosin. Hiperfenilalaninemia dapat juga terjadi akibat defisiensi tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>), yaitu kofaktor untuk PAH dan enzim hidroksilase lainnya yang merupakan bagian dari jalur pterin. Neonatus dengan PKU bersifat asimtomatik. Bila tidak diobati, PKU menghasilkan keterlambatan perkembangan yang ireversibel, hiperaktivitas, ciri serupa autisme, dan kejang. Gejala tersebut dapat dicegah dengan pengobatan. Defek pterin menyebabkan penyakit neurologi yang berat (keterlambatan perkembangan/kejang) dan membutuhkan pengobatan spesifik. PKU pada ibu yang tidak diobati dapat menyebabkan anak lahir dengan defek teratogen (teratogenic birth defects), misalnya malformasi jantung, mikrosefali, dan pembatasan pertumbuhan pada neonatus.

## **Benign Hyperphenylalaninemia**

Hiperfenilalaninemia benigne (Benign hyperphenylalaninemia, H-PHE) merupakan bentuk ringan fenilketonuria. Terdapat berbagai bentuk hiperfenilalaninemia, yang semuanya di dalam tubuh menimbulkan kadar tinggi sebuah asam amino yang disebut fenilalanin.

## **Defects of Biopterin Cofactor Biosynthesis**

Defek biopterin pada regenerasi kofaktor merupakan keadaan yang diturunkan (genetik) yang meningkatkan kadar sebuah zat yang disebut fenilalanin di dalam darah. Tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>), yaitu jenis biopterin tertentu, merupakan kofaktor yang membantu enzim tertentu dalam pemrosesan fenilalanin dan zat kimiawi penting pada otak. Defek biopterin pada regenerasi kofaktor terjadi bila tubuh tidak mampu mengadakan daur ulang atau regenerasi senyawa BH<sub>4</sub>.

## **Defects of Biopterin Cofactor Regeneration**

Defek biopterin pada regenerasi kofaktor merupakan salah satu kelompok kelainan yang disebut defisiensi tetrahidrobiopterin. Kelainan lain pada kelompok ini disebut defek biopterin pada biosintesis kofaktor, yang terjadi bila BH<sub>4</sub> tidak terbentuk dengan baik. Terdapat 2 enzim dalam tubuh yang membantu daur ulang BH<sub>4</sub>. Pada defek biopterin dalam regenerasi kofaktor, salah satu di antara kedua enzim tersebut tidak bekerja dengan baik. Keadaan ini akan menjadi lebih berat atau lebih ringan, bergantung kepada enzim mana yang tidak bekerja dengan baik. Tanpa BH<sub>4</sub> yang fungsional, proses yang membutuhkan kofaktor ini tidak dapat melakukan pekerjaan yang penting di dalam tubuh.

## **Tyrosinemia Type I, Type II, Type III**

Peningkatan kadar tirosin dapat disebabkan oleh defek yang diturunkan pada metabolisme tirosin, atau defek pada jalur konversi tirosin (dari protein asal diet) menjadi senyawa lain yang bersifat integral untuk metabolisme.

Tirosinemia tipe I (defisiensi fumarilasetoasetat hidrolase) akan disertai peningkatan suksinilaseton dan hasil tambahan lainnya yang toksik, yang merusak hati dan ginjal. Tirosinemia tipe II dan III (berturut-turut defisiensi tirosin aminotransferase dan defisiensi 4-hidroksifenilpiruvat dioksigenase), keduanya menimbulkan peningkatan kadar tirosin plasma, tetapi tidak memiliki hasil tambahan toksik, seperti yang terlihat pada tirosinemia tipe I.

Tirosinemia tipe I merupakan bentuk berat yang paling umum, tetapi biasanya bersifat asimtomatik pada neonatus. Bila tidak diobati, kelainan ini akan menyebabkan pasien gagal tumbuh dengan baik serta mengalami penyakit hati dan gagal ginjal pada tahun pertama kehidupan. Pengobatan dengan nitisinon (NTBC) bersama restriksi fenilalanin dan tirosin dalam diet biasanya dapat mencegah timbulnya ciri tersebut.

Tirosinemia tipe II bersifat asimtomatik pada neonatus tetapi dapat menyebabkan hiperkeratosis pada kulit, ulkus kornea, dan dalam beberapa kasus, keterlambatan perkembangan bila tidak diadakan restriksi diet. Tirosinemia tipe III bersifat sangat langka dan dapat menampilkan ciri yang serupa dengan tirosinemia tipe II.

## **Maple Syrup Urine Disease (MSUD)**

MSUD pada neonatus bermanifestasi dengan intoleransi menyusu, gagal tumbuh dengan baik, muntah, letargi, dan bau maple syrup, terutama pada urin dan serum. Bila tidak diobati, keadaannya dengan cepat berlanjut kepada kejang, koma, edema otak, keterlambatan perkembangan yang ireversibel, dan mungkin kematian. Individu dengan bentuk varian MSUD mungkin tidak berpresentasi dengan gejala klinik sampai kepada masa bayi lanjut atau masa kanak-kanak tetapi tetap berisiko untuk mengalami dekompensasi metabolik yang berat. Hidroksiprolinemia merupakan keadaan yang bersifat benigne.

Pada MSUD, senyawa leusin, isoleusin, aloisoleusin, dan valin (yaitu asam amino berantai cabang) tidak dapat dimetabolisir melampaui bentuk intermedier asam keto alfa ( $\alpha$ -ketoacid intermediate) (akibat blokade pada jalur katabolisme yang digunakan secara bersama). Asam amino berantai cabang dan asam keto alfa berantai cabang tertimbun dan menghasilkan toksisitas berat, seringkali dalam 48 jam pertama kehidupan.

## **Hyperleucine-Isoleucinemia**

Hiperleusin-Isoleusinemia terkait dengan hipervalinemia, hiperleusin-isoleusinemia dan maple syrup urine disease, dan mempunyai gejala yang mencakup kejang. Suatu gen penting yang terkait dengan hiperleusin-isoleusinemia adalah BCAT2 (Branched Chain Amino Acid Transaminase 2).

## **Hypervalinemia**

Kelainan ini disebabkan oleh defisiensi enzim valin transaminase yang dibutuhkan pada perombakan (metabolisme) asam amino valin. Bayi dengan valinemia biasanya kurang nafsu makan, sering muntah, dan gagal tumbuh dengan baik. Juga terdapat tonus otot yang rendah (hipotonia) dan hiperaktivitas. Valinemia merupakan kelainan genetik resesif.

## **Homocystinuria**

Homocystinuria mengacu kepada sekelompok kelainan herediter yang berakibat peningkatan kadar homosistein dalam urin. Asam amino metionin yang berasal dari protein dalam makanan, secara normal dikonversi menjadi homosistein. Pada homocystinuria yang klasik, homosistein tidak dapat dikonversi menjadi sistationin (cystathionine). Akibatnya kadar homosistein dan prekursoranya, yaitu metionin, akan meningkat. Pada defisiensi MAT I/III dan hipermetioninemia lainnya, metionin meningkat tetapi kadar homosistein tetap normal atau hanya sedikit meningkat. Presentasi kelainan ini jarang terjadi pada periode neonatal.

## **Citrullinemia Type I**

Peningkatan kadar sitrulin dihasilkan oleh salah satu di antara beberapa defek yang mengenai siklus urea, yaitu jalur yang mengkonversi amonia menjadi urea. Selain peningkatan kadar sitrulin, keadaan ini terkait dengan hiperamonemia yang dapat bersifat berat dan mengancam nyawa.

Sitrulinemia dan argininosuccinic aciduria dapat berpresentasi secara akut pada periode neonatal, dengan hiperamonemia, kejang, gagal tumbuh dengan baik, letargi, dan koma. Tanda lanjut meliputi keterlambatan perkembangan tubuh dan disfungsi hati. Meskipun pengobatan dengan diet rendah protein untuk mencegah hiperamonemia membantu dalam optimisasi pertumbuhan dan perkembangan, hasilnya dapat bervariasi. Defisiensi sitrin dapat berpresentasi dengan penyakit hati kolestatik pada neonatus. Defisiensi piruvat karboksilase berakibat koma, kejang, dan keto-lactic acidosis yang mengancam nyawa.

## **Argininemia**

Argininemia adalah hasil defek hereditas arginase, yang merupakan enzim siklus urea yang membantu konversi amonia menjadi urea. Defisiensi arginase berakibat peningkatan kadar arginin dalam plasma dan pada beberapa kasus akan berakibat hiperamonemia. Jarang berpresentasi pada periode neonatal. Neonatus dengan argininemia biasanya bersifat asimtomatik tetapi dapat menghasilkan hiperamonemia yang ringan sampai sedang ketika diberikan protein dalam diet. Tanda lanjut mencakup keterlambatan perkembangan, kejang, dan spastisitas tungkai bawah. Jarang argininemia dapat menyebabkan penyakit neonatal yang berat sebagaimana yang terlihat pada gangguan siklus urea lainnya.

## **Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria (HHH) syndrome/ Hyperornithinemia**

Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria (HHH) syndrome merupakan kelainan genetik pada metabolisme siklus urea yang dicirikan dengan onset neonatal dengan manifestasi berupa letargi, menyusu yang buruk, muntah dan takipnea atau, yang lebih sering, presentasi pada masa bayi, kanak-kanak, atau masa dewasa dengan defisit neurokognitif yang kronis, ensefalopati dan/atau defek koagulasi, atau disfungsi hati kronik lainnya. Sindroma defisiensi ornitin translokase merupakan penyakit genetik, yang berarti bahwa penyakit ini disebabkan oleh satu gen atau lebih dari satu gen yang tidak bekerja dengan baik. Penyakit HHH disebabkan oleh varian gen SLC25A15 yang menyebabkan penyakit (disease-causing variants).

## **Hyperprolinemia Type I**

Hiperprolinemia tipe I (HP-I) dicirikan oleh kadar prolin yang tinggi di dalam darah, yang dihasilkan oleh defisiensi enzim prolin oksidase, yang merupakan enzim kunci untuk perombakan (metabolisme) prolin. Seringkali tidak terdapat manifestasi klinik HP-I.

## **Hyperprolinemia Type II**

Hiperprolinemia II (HP-II) merupakan kelainan metabolik yang langka, yang terjadi akibat defisiensi enzim yang dikenal sebagai delta-pirulone-5-karboksilat (P-5-C) dehidrogenase. Kelainan ini menghasilkan manifestasi klinik yang lebih berat bila dibandingkan dengan yang terlihat pada HP-I, dan dapat terkait dengan retardasi mental ringan dan kejang. Hiperprolinemia tipe II dicirikan oleh kadar asam amino prolin yang sangat tinggi di dalam darah. Sering terjadi demam yang terkait dengan kejang dan mungkin terdapat retardasi mental ringan.

## **Non-Ketotic Hyperglycinemia**

Hiperglisinemia non-ketosis (Non-ketotic hyperglycinemia, NKH) merupakan kelainan metabolik genetik yang langka yang disebabkan oleh defek pada sistem enzim yang merombak asam amino glisin, sehingga berakibat penimbunan glisin pada jaringan dan cairan tubuh. Terdapat bentuk NKH yang klasik dan bentuk NKH varian. Bentuk NHK klasik selanjutnya dibagi lagi menjadi kelainan berat dan kelainan yang diperlemah (bentuk ringan).

Sistem enzim pembelahan glisin (glycine cleavage enzyme system) terdiri atas 4 protein, yaitu protein P yang disandi oleh gen GLDC, protein H yang disandi oleh gen GCSH, protein T yang disandi oleh gen AMT, dan protein L. NKH klasik disebabkan oleh mutasi pada GLDC atau AMT. Kebanyakan individu dengan NKH klasik mempunyai mutasi pada gen GLDC. Individu dengan defisiensi aktivitas enzim, tetapi tanpa mutasi pada GLDC atau AMT, mengalami NKH varian. NKH diturunkan secara autosom resesif.

## **Histidinemia**

Histidinemia merupakan kelainan metabolik hereditas yang langka yang dicirikan oleh defisiensi enzim histidase, yang diperlukan untuk metabolisme asam amino histidin. Dalam darah terdapat peningkatan kadar histidine. Kedalam urin diekskresikan jumlah histidin, asam piruvat imidazol, dan hasil metabolisme imidazol lainnya yang berlebihan. Histidinemia diturunkan dengan pola autosomal resesif.

## **X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD)**

X-ALD merupakan kelainan terangkai X (X-linked disorder) yang disebabkan oleh varian patogenik pada gen ABCD1 yang menghasilkan defek protein adrenoleukodistrofi (ALDP). Hal ini berakibat penimbunan abnormal asam lemak berantai sangat panjang di dalam tubuh, yang mengenai substansi alba susunan saraf dan korteks adrenal. Bentuk serebral X-ALD pada kanak-kanak bermanifestasi pada k.l. 1/3 pria yang terkena, paling sering pada usia 4-10 tahun. Gejala dan tanda dapat meliputi gangguan pemusatan perhatian dan hiperaktivitas (GPPH) [attention deficit hyperactivity disorder, ADHD], perubahan kognitif dan perubahan tingkah laku yang progresif, gangguan adrenal, dan kelainan MRI yang khas.

## **Adenosine deaminase severe combined immunodeficiency (ADA-SCID)**

Infusi imunoglobulin dan pemberian antibiotika sebagai profilaksis bersifat esensial untuk melindungi terhadap infeksi. Diare, gagal tumbuh dengan baik, otitis media, infeksi berat (pneumonia, meningitis dan/atau sepsis), dan infeksi oportunistik seringkali terjadi mulai pada 2-4 bulan pertama kehidupan pada individual SCID. Dapat terlihat infeksi jamur candida pada mulut (oral thrush).

Transplantasi sel hematopoietik asal sumsum tulang dapat bersifat kuratif, dan hasilnya paling baik bila dilakukan dalam 3 bulan pertama kehidupan atau sebelum terjadi infeksi. Terapi sulih enzim (enzyme replacement therapy) dan terapi gen eksperimental tersedia untuk beberapa genotip SCID. Bentuk SCID yang paling umum adalah XSCID (X-linked SCID), yang hanya terdapat pada orang laki-laki. Akan tetapi, bentuk SCID yang autosom resesif mengenai baik individu laki-laki maupun perempuan. Diagnosis gen spesifik adalah penting untuk mengarahkan pengobatan maupun memberikan konseling genetik.



**K-LAB**

customer service number : **0813-81367915**

Follow us on instagram :  **@lab\_klab**