

FORUM DIAGNOSTICUM

PRODIA DIAGNOSTICS EDUCATIONAL SERVICES

ISSN 0854-7173 | No. 5/2022



PEMANFAATAN PEMERIKSAAN ASAM AMINO, ASILKARNITIN DAN ASAM ORGANIK UNTUK SKRINING KELAINAN METABOLISME BAWAAN PADA NEONATUS

Bena Zaira

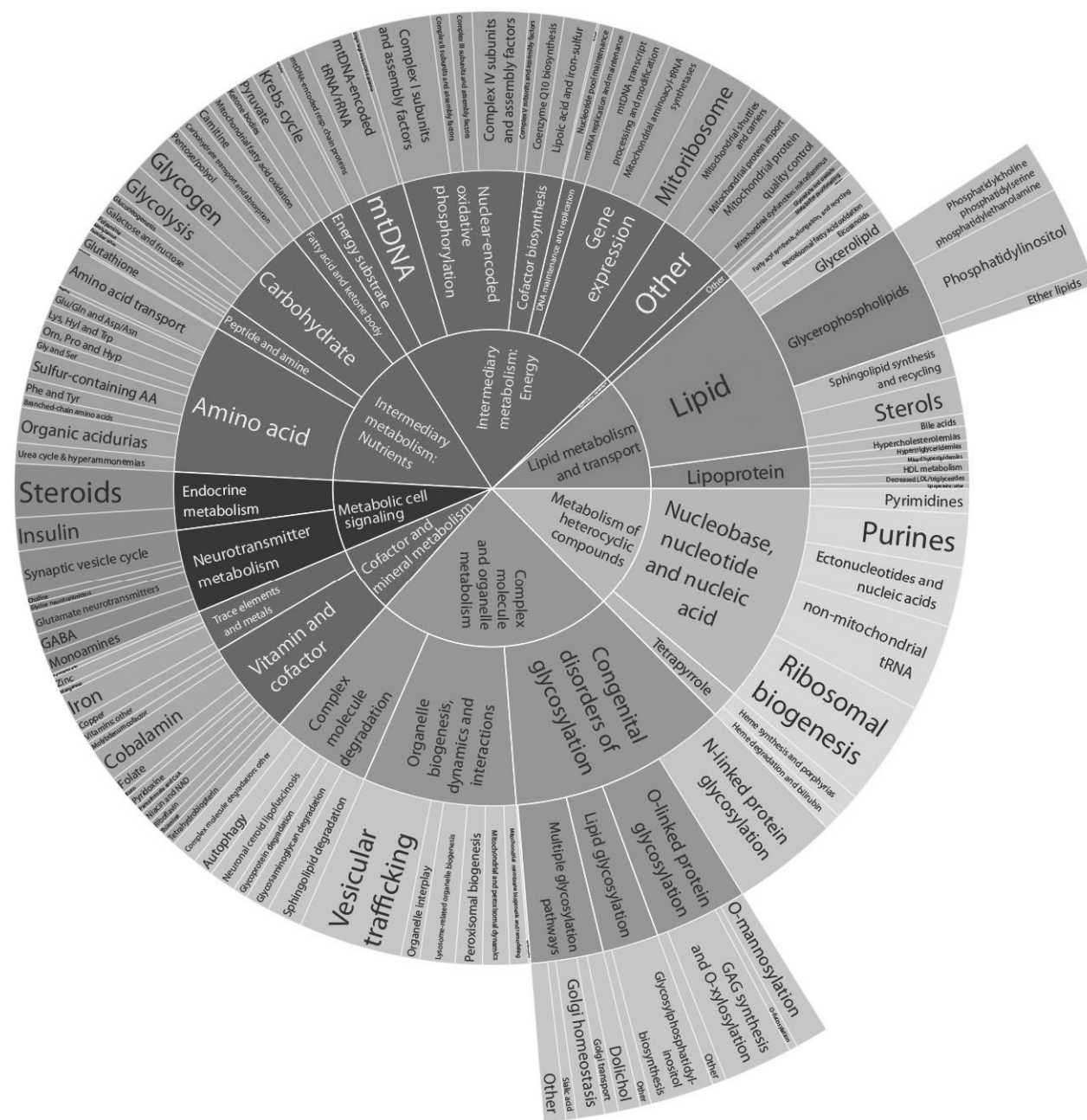


PENDAHULUAN

Kelainan metabolisme bawaan merupakan kondisi kelainan metabolisme yang dapat muncul sebelum manifestasi klinis muncul atau dikenali sehingga keterlambatan diagnosis dari kondisi ini dapat merugikan seperti terjadinya dekompensasi metabolik akut, cedera neurologis progresif, retardasi mental bahkan kematian. Skrining bayi baru lahir memberikan manfaat yang penting dalam menyaring semua bayi baru lahir untuk data melihat kondisi yang terkait dengan serangkaian kelainan metabolisme bawaan tertentu (1,2).

KELAINAN METABOLISME BAWAAN

Kelainan Metabolisme Bawaan atau yang dikenal juga dengan beberapa istilah seperti Penyakit metabolisme bawaan/ *Inborn error disorder* atau yang juga umum disebut dengan *Inborn Errors of Metabolism* (IEMs) adalah kelainan genetik umumnya resesif autosomal yang diturunkan dan dihasilkan dari defek enzim pada jalur biokimia dan metabolisme yang memengaruhi metabolisme protein, lemak, karbohidrat atau kelainan fungsi organel yang muncul sebagai kondisi medis rumit yang melibatkan beberapa sistem organ manusia. Kondisi tersebut melibatkan kompleksitas besar dari patofisiologi yang mendasari, pemeriksaan biokimia, dan analisis molekuler, dan memiliki pilihan terapi yang rumit untuk manajemen (3).



Gambar 1. Bagam Sunburst yang menggambarkan sifat hierarkis Klasifikasi Internasional Kelainan Metabolik Turunan. Ukuran setiap bagian grafik berbanding lurus dengan jumlah kelainan pada kelompok tersebut (4).

Berdasarkan “*International Classification of Inborn Metabolic Disorders*” (ICIMD) “Kelainan Metabolik Turunan” ICIMD mencakup 1.450 kelainan yang dibagi dalam 24 kategori yang terdiri dari 124 kelompok yang disebabkan oleh penyebab genetik primer baik dari materi genetik yang diwariskan dari orang tua atau muncul *de novo*, dimana dalam sebagian besar kasus, sifat-sifat ini juga merupakan bawaan sejak lahir (Gambar 1). Terdapat 13 kategori pertama terdiri dari kelainan metabolisme perantara yang terdiri dari:

1. Kelainan metabolisme asam amino
2. Kelainan metabolisme peptida dan amina
3. Kelainan metabolisme karbohidrat
4. Kelainan metabolisme asam lemak dan keton tubuh
5. Kelainan metabolisme substrat energi
6. Kelainan terkait DNA mitokondria
7. Kelainan fosforilasi oksidatif yang dikodekan oleh nuklir
8. Kelainan biosintesis kofaktor mitokondria
9. Kelainan pemeliharaan dan replikasi DNA mitokondria



10. Kelainan ekspresi gen mitokondria
11. Kelainan lain dari fungsi mitokondria
12. Kelainan perbaikan/pengoreksian metabolit
13. Macam-macam kelainan metabolisme perantara
14. Kelainan metabolisme lipid
15. Kelainan metabolisme lipoprotein
16. Kelainan metabolisme nukleobasa, nukleotida dan asam nukleat
17. Kelainan metabolisme tetrapirrol
18. Kelainan glikosilasi kongenital
19. Kelainan biogenesis, dinamika dan interaksi organel
20. Kelainan degradasi molekul kompleks
21. Kelainan metabolisme vitamin dan kofaktor
22. Kelainan *trace element* dan logam
23. Kelainan neurotransmitter
24. Kelainan metabolisme endokrin

EPIDEMIOLOGI KELAINAN METABOLISME BAWAAN

Kelainan metabolisme bawaan terjadi pada 1 dari 2500 kelahiran. Karena heterogenitasnya, kelainan yang berbeda memiliki epidemiologi, presentasi, dan heritabilitas yang berbeda. Misalnya, kelainan mitokondria diturunkan dari ibu ke 100% keturunannya, sementara kelainan lain mungkin memiliki penetrasi variabel atau terkait jenis kelamin. Gangguan tersebut dapat menyebabkan disfungsi lengkap dari enzim yang terlibat, atau mungkin sebagian atau tidak lengkap. Meskipun skrining kelahiran neonatal berusaha mengidentifikasi banyak kelainan metabolisme bawaan sejak dini, negara bagian yang berbeda dan bahkan rumah sakit yang berbeda memiliki panel yang berbeda untuk menyaringnya. Skrining neonatus dapat mengidentifikasi 8 hingga 50 penyakit yang berbeda, tetapi sayangnya, ada ribuan penyakit. Selain itu, skrining mungkin negatif palsu pada anak-anak yang diuji terlalu dini setelah lahir (sebelum mereka memiliki waktu untuk mengumpulkan metabolit diagnostik yang terukur) atau pada mereka yang telah menerima transfusi. Karena semua faktor ini, meskipun profesional medis sering berpikir tentang kelainan metabolisme bawaan sebagai penyakit pada

periode neonatal, 50% dari semua kelainan bawaan terjadi di luar periode neonatal, dan beberapa tidak didiagnosis sampai dewasa (7).

PATOFISIOLOGI KELAINAN METABOLISME BAWAAN

Kelainan bawaan disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengkode protein yang berfungsi dalam metabolisme. Sebagian besar diwariskan sebagai resesif autosomal, dan terkadang terkait-X. Faktor lainnya yang terlibat dan berpotensi memodifikasi dalam etiologi IEMs ini, yaitu dari faktor lingkungan, epigenetik, dan mikrobioma serta gen tambahan. Kondisi tersebut menyebabkan defek enzim pada jalur biokimia dan metabolisme yang mempengaruhi metabolisme protein, lemak, karbohidrat atau gangguan fungsi organel yang muncul sebagai kondisi medis rumit yang melibatkan beberapa sistem organ manusia (4,5,6).

Ada banyak IEM yang berbeda, dalam jalur metabolisme yang beragam. Patologi yang dimanifestasikan untuk setiap IEM dapat sangat bervariasi dan bahkan dapat bervariasi secara signifikan dari pasien ke pasien untuk IEM yang sama. Sebagian besar kelainan ini menyebabkan hilangnya aktivitas enzim dan kondisi ini hanya bermanifestasi jika kedua salinannya terganggu. Dalam IEM, penurunan aktivitas enzim memiliki dua konsekuensi yang berpotensi membahayakan: (1) enzim tidak dapat membuat produknya, dan (2) substrat enzim akan terakumulasi. Jika patologi IEM disebabkan oleh kekurangan produk, dapat diasumsikan bahwa terapeutik yang mungkin memiliki manfaat adalah melengkapi produk itu sendiri.

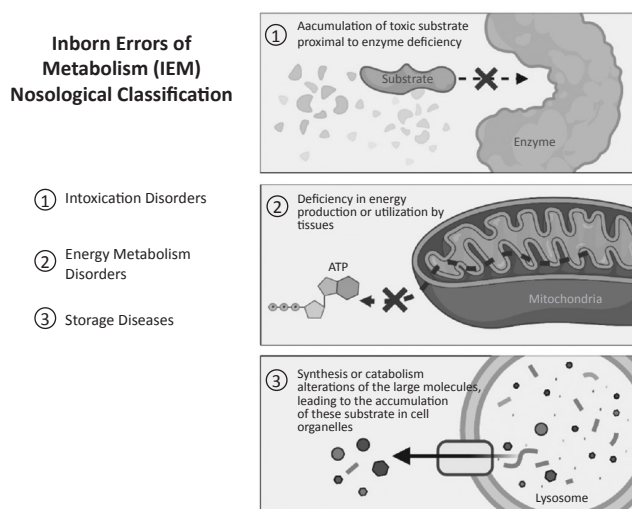
Kategorisasi IEM dapat dengan mudah dibuat berdasarkan jaringan metabolisme yang terpengaruh: kelainan oksidasi asam lemak, kelainan metabolisme protein/asam amino, kelainan metabolisme karbohidrat, penyakit penyimpanan lisosom, kelainan peroksisomal, dan penyakit mitokondria (8).

Secara tradisional IEMs dikategorikan sebagai kelainan metabolisme karbohidrat, metabolisme asam amino, metabolisme asam organik, atau penyakit penyimpanan lisosom. Namun, secara diagnostik kelainan metabolisme ini dapat dibagi menjadi lima kelompok sebagai berikut (9):

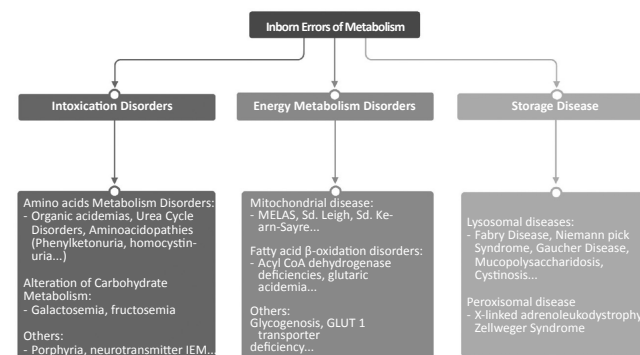
- Kelainan metabolisme energi: gangguan rantai pernapasan, piruvat dehidrogenase, GLUT1, oksidasi asam lemak, dan kofaktor kunci seperti transfer elektron flavoprotein, tiamin, biotin, riboflavin, vitamin E dan koenzim Q1
- Sindrom intoksikasi: porfiria, defek siklus urea, homosistinuria, asiduria organik, dan asidopati amino
- Kelainan penyimpanan lipid: gangguan penyimpanan lisosom (penyakit Krabe, leukodistrofi metakromatik, penyakit NIEMsann-Pick tipe C, penyakit Fabry dan penyakit Gaucher), gangguan peroksisom (adrenomyeloneuropathy, penyakit Refsum, gangguan metabolisme asam pristanat, gangguan biogenesis peroksisom), penyakit Tangier dan xanthomatosis serebrotendinosa;
- Metal-storage diseases* atau penyakit gangguan penyimpan logam (seperti besi, tembaga dan mangan); dan
- Defek metabolisme neurotransmitter (serotonin, dopamin dan glisin).

Selain itu, secara klasifikasi nosologikal, sub tipe utama IEMs terbagi menjadi tiga kelompok besar dan berdasarkan gejalanya seperti yang digambarkan pada Gambar 2 & 3. Pembagian tiga kelompok sub tipe tersebut sebagai berikut:

- Kelainan intoksikasi: Akumulasi senyawa toksik proksimal dari metabolisme penyumbatan bertanggung jawab atas gejala pada gangguan ini. Biasanya, pasien berganti-ganti antara periode bebas gejala dan dekompensasi akut yang dipicu oleh faktor spesifik untuk setiap penyakit (11).
- Kelainan metabolisme energi: Gangguan yang disebabkan oleh gangguan salah satu produksi atau pemanfaatan energi oleh jaringan termasuk dalam kategori ini (12,13).
- Kelainan penyimpanan: Gangguan yang disebabkan oleh perubahan sintesis atau katabolisme molekul besar, yang menyebabkan akumulasi substrat di organel sel, mengakibatkan kerusakan lisosom atau peroksisom, yang akhirnya mengakibatkan disfungsi sel dan kematian sel. Subkelompok ini jarang menyebabkan penyakit akut dekompensasi yang memerlukan penanganan segera dengan pengecualian stroke pada pasien dengan penyakit Fabry atau insufisiensi adrenal akut dalam kasus *X-linked adrenoleukodystrophy* (14,15,16).



Gambar 2. Kelainan bawaan metabolisme dari klasifikasi nosologis (10).



Gambar 3. Klasifikasi IEMs Berdasarkan Gejala(10)

PEMERIKSAAN LABORATORIUM SKRINING DAN DIAGNOSIS KELAINAN METABOLISME BAWAAN

IEMs sebagian besar muncul di hari-hari pertama kehidupan, pada saat baru lahir seringkali tampak sehat sehingga keterlambatan diagnosis dapat mengakibatkan gangguan kesehatan. Pemeriksaan laboratorium mampu mendeteksi metabolit yang terkait dengan kondisi IEMs seperti yang digambarkan pada tabel 1. Pada IEM, gejala pada bayi baru lahir biasanya tidak spesifik, seperti lesu, makan yang buruk, muntah, pernapasan abnormal, kejang, dan/atau hipotonia. Meskipun tanda-tanda ini juga merupakan salah satu tanda infeksi yang umum, IEMs harus dipertimbangkan dalam diagnosis banding. Temuan tambahan yang harus menimbulkan kekhawatiran tentang kemungkinan gangguan IEMs adalah asidosis metabolik, hipoglikemia yang tidak dapat dijelaskan, disfungsi hati konstitusional, dan ensefalopati. Semua bayi baru lahir dievaluasi untuk gejala ini harus

memiliki konsentrasi amonia dan urin tes keton dilakukan di tambahan untuk evaluasi untuk kemungkinan infeksi atau sepsis. Jika asidosis menjadi perhatian (yaitu, pH urin rendah, tingkat pernapasan abnormal), darah konfirmasi pengukuran gas harus dilakukan, bahkan jika oksimetri nadi normal. Jika salah satu dari tes ini adalah abnormal atau jika bayi baru lahir tidak merespons antibiotik seperti yang diharapkan, gangguan IEMs seharusnya dipertimbangkan (17).

Beberapa dari sekian banyak tes yang dapat dilakukan untuk mengetahui kondisi kelainan metabolisme bawaan adalah tes asam amino, asilkarnitin dan asam organik.

Asam Amino Sebagai Penanda Kelainan Metabolisme Asam Amino

Asam amino (AA) berfungsi sebagai element penyusun utama dan sebagai sumber energi untuk perbaikan sel, kelangsungan hidup, regenerasi dan pertumbuhan. Setiap asam amino memiliki gugus amino, asam karboksilat, dan struktur karbon yang unik. Manusia memanfaatkan 21 asam amino yang berbeda. Sebagian besar asam amino tersebut dapat disintesis secara endogen namun terdapat 9 jenis asam amino utama yang penting untuk metabolisme. Selain perannya sebagai bahan penyusun protein, asam amino adalah sumber energi utama (ketogenik, glukogenik atau keduanya), merupakan bahan penyusun intermediet siklus Krebs (alias TCA) dan metabolit lainnya, dan didaur ulang sesuai kebutuhan Tabel 2 (19,20).

Gangguan asam amino adalah sekelompok kelainan metabolisme bawaan dengan presentasi klinis dan biokimia yang sangat bervariasi. Pemahaman mengenai konsep kunci dari cacat gen tunggal yang mengarah ke disfungsi enzim tunggal dan mengarah ke toksisitas dengan prekursor di jalur metabolisme sangat penting untuk menghubungkan genetika dan kelainan metabolisme dan mengembangkan pendekatan skrining dan pengobatan. Manifestasi klinis umumnya terdiri dari gejala neurologis yang parah, keterlambatan pertumbuhan dan perkembangan. Analisis konsentrasi

Tabel 1. Pengujian Laboratorium Metabolik terkait kecurigaan Inborn Errors Metabolisme (18).

Test	Significance	Examples of inborn errors of metabolism associated with abnormal values
Urine		
Ketones	Sign of ketosis	Ketouria found in organic acidemias, hypoketotic hypoglycemia in fatty acid oxidation disorders
Organic acids	Elevated organic acids in urine especially when patients is in a fasting or catabolic state	Amino acidopathies, organic acidemias, fatty acid oxidation disorders
Blood		
Electrolytes, creatine kinase, creatinine	Acid-base analysis	Anion gap in organic acidemias (i.e., methylmalonic acidemia and propionic acidemia)
Creatine kinase	Cardiomyopathy	Fatty acid oxidation disorders, organic acidemias, mitochondrial disorders, glycogen storage disorders
	Liver disease	
Coagulation studies, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase		Fatty acid oxidation disorders, tyrosinemia type I, mitochondrial defects, hereditary fructose intolerance
Glucose	Hypoglycemia	Glycogen storage diseases and fatty acid oxidation disorders
Ammonia	Elevated levels cause encephalopathy	Urea cycle disorders, organic acidemias
Arterial/venous gas (pH, bicarbonate, CO ₂)	pH, acid base analysis	Acidosis (organic acidemias), elevated pH (occasionally in urea cycle disorders)
Acylcarnitines	Quantifies carbon chains esterified to carnitine	Organic acidemias and fatty acid oxidation disorders
Amino acids	Elevated amino acid levels	Maple syrup urine disease, phenylketonuria, tyrosinemia type 1, some urea cycle disorders, elevated glycine in organic acidemias
Lactate	Hypoxia and tissue perfusion problems	Mitochondrial disorders, pyruvate dehydrogenase or carboxylase deficiency, organic acidemias, glycogen storage diseases

Tabel 2. Contoh dari beberapa jenis kelainan metabolisme asam amino beserta rasio serta kondisi klinisnya (22-31).

Analit / Rasio Analit	Kelainan	Penyakit	Klinis
PHE PHE/TYR	PKU Defect enzyme	- Pheylketonuria - Phenylalanine hydroxylase	- Retardasi mental - Konvulsi - Gangguan perilaku - Skin rash - Badan berbau apek
VAL LEU VAL/PHE	MSUD Defect enzyme	- Mapple Syrup Urinary Disease - Branched Chain Alpha Keto Acid Dehydrogenase	- Kurang berenergi - Tidak nafsu makan - Kehilangan berat badan - Urin berbau khas sirup mapple - Hipertonis - Kehilangan kesadaran - Keterlambatan perkembangan - Retardasi mental
MET MET/PHE MET/TYR	HCY Defect enzyme	- Homosistinuria - Cystathione Beta Synthase	- Fenomena trombotik - Osteoporosis - Dislokasi lensa mata - Keterbelakangan mental - Penyakit pembuluh darah iskemik
MET MET/PHE	MET Defect enzyme	- Hypermethioninemia - Methionine Adenosyltransferase	- Penyakit otot (miopati) dengan peningkatan aktivitas CK - Hipotonis - Keterlambatan perkembangan dan gangguan perilaku - Mikrosefali - Keterlambatan myelination - Masalah dengan pembekuan darah - Penyakit hati
CIT CIT/PHE	CIT Defect enzyme	- Citrullinemia Type I - Argininosuccinate Synthetase	- Kekurangan energi (kelesuan) - Tidak nafsu makan - Keterlambatan perkembangan - Muntah - Gangguan di hati - Kejang - Kehilangan kesadaran
CIT CIT/ARG	ASA Defect enzyme	- Argininosuccinic Acidemia - Argininosuccinate Lyase	- Kekurangan energi (kelesuan) - Tidak nafsu makan - Muntah - Kejang - Kehilangan kesadaran - Koma - Gangguan hati
TYR TYR/PHE	TYR-I Defect enzyme	- Tyrosinemia Type I - Fumarylacetoacetate hydrolase	- Kekurangan energi (kelesuan) - Tidak nafsu makan - Muntah - Kejang - Kehilangan kesadaran - kelainan neurologis - Kerusakan hati dan disfungsi tubulus ginjal
ARG ARG/ORN	ARG Defect enzyme	- Argininemia - Arginase	- Kekakuan kaki - keterlambatan perkembangan - Muntah - Hilang keseimbangan - Kejang - Retardasi mental - Tremor
GLY	NKH Defect enzyme	- Non-ketotic Hyperglycinemia atau - Glycine Encephalopathy - P-protein (GLDC gene) - H-protein (GCSH gene) - T-protein (AMT gene) - L-protein	- Tonus otot lemah - Lesu - kejang - Koma - Apnea



asam amino fisiologis adalah alat kunci dalam diagnosis dan manajemen klinis kelainan metabolisme asam amino bawaan sehingga bayi bisa mendapatkan pengobatan atau terapi lebih cepat (21,32).

Sebagai contoh, fenilketonuria (PKU) adalah IEM yang paling umum dan merupakan kelainan resesif autosomal yang disebabkan oleh hilangnya aktivitas fenilalanin hidroksilase (PAH), yang merupakan tahap awal dalam katabolisme fenilalanin. Pada gangguan ini, terdapat akumulasi besar produk sampingan fenilalanin dan fenilalanin terdeteksi dalam plasma, dan penyakit ini memiliki berbagai tingkat keparahan yang bergantung pada intervensi dini. Karena tubuh ibu mampu mengkatabolisme fenilalanin, bayi dengan PKU normal saat lahir, namun pengobatan harus dimulai saat lahir. Dalam kasus yang parah tanpa intervensi, gangguan perkembangan otak yang signifikan terjadi, dan gejala neurologis yang parah dan gangguan kognitif dapat terjadi [8, 33]. Ini semakin menyoroti pentingnya diagnosis dini. Selain itu, penyakit ini menunjukkan bahwa produk sampingan fenilalanin atau fenilalanin yang terbentuk di bawah konsentrasi tinggi adalah racun *de facto* pada tingkat yang terakumulasi dalam gangguan tersebut. Setiap IEM seperti PKU, di mana pengobatan melibatkan pembatasan diet substrat (atau prekursor substrat) dari enzim yang bermutasi, memberikan bukti bahwa substrat bertindak sebagai metabolit beracun (34).

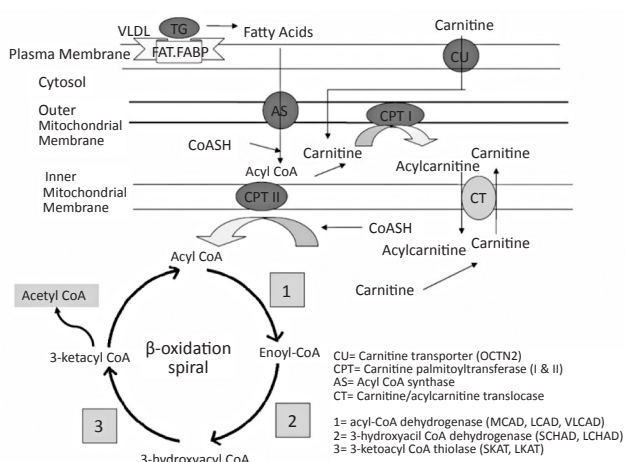
Tujuan pengobatan untuk gangguan asam amino adalah untuk menormalisasi ketidakseimbangan antara substrat dan produk hilirnya dan untuk menghindari akumulasi zat beracun. Pada saat yang sama, manajemen nutrisi harus memenuhi persyaratan diet dasar untuk pertumbuhan dan perkembangan normal. Meskipun untuk banyak pengobatan gangguan asam amino saat ini tidak menawarkan penyembuhan namun secara signifikan meningkatkan kualitas hidup terutama apabila deteksi dilakukan lebih dini (20).

Asilkartinin Sebagai Penanda Gangguan Oksidasi Asam Lemak dan Organik Asiduria

Lemak merupakan salah satu sumber energi saat kondisi diet, puasa berkepanjangan atau kondisi sakit yang membutuhkan tambahan energi yang dilepaskan dari penyimpanan di jaringan adiposa dalam bentuk asam lemak untuk selanjutnya dioksidasi di mitokondria. B-oksidasi asam lemak oksidasi merupakan sumber energi utama dalam mitokondria yang kemudian menghasilkan agen pereduksi flavin adenine dinucleotide (FADH₂) dan nicotinamide adenine dinucleotide (NADH⁺) untuk berfungsi sebagai donor elektron ke rantai pernapasan untuk fosforilasi oksidatif dan pembentukan ATP (35).

Pada skema jalur oksidasi mitokondria (Gambar 4) dimulai dengan penyerapan asam lemak dan karnitin ke dalam sel, transfer asam lemak dari sitosol ke mitokondria dan masuk ke siklus B-oksidasi. Asam lemak rantai menengah dan pendek diangkut langsung ke sitosol dan mitokondria, tetapi asam lemak rantai panjang dan karnitin diangkut oleh transporter membran plasma spesifik seperti transporter asam lemak (TAF), dan protein pengikat asam lemak atau *Fatty Acid Binding Protein* (FABP). Karnitin merupakan faktor kunci dalam memfasilitasi masuknya asam lemak rantai panjang ke dalam mitokondria yang diangkut ke dalam sel melalui transporter-nya yaitu *organic cation transporter 2* (OCTN2). Asil-KoA lemak teraktivasi diubah menjadi ester karnitin oleh *karnitin palmitoiltransferase I* (CPT I), ditransfer melintasi membran mitokondria oleh *karnitin-asilkarnitin translocase* (CACT), dan asil-KoA lemak dilarutkan oleh CPT II. Beberapa jenis kelainan metabolisme asam lemak beserta rasio serta kondisi klinisnya dijelaskan pada Tabel 3 (30,36).

Langkah awal dalam siklus oksidasi asam lemak adalah reaksi dehidrogenase asil-CoA yang dikatalisis oleh enzim homolog *flavoprotein-linked* (FAD) *medium-chain acyl CoA dehydrogenase* (MCAD), *Long-Chain acyl CoA Dehydrogenase* (LCAD), dan *Very-Long-Chain Acyl CoA Dehydrogenase* (VLCAD) dan mengarah pada pembentukan 2,3-enoyl-acyl-CoA. Langkah kedua adalah konversi 2,3-enoyl-acyl-CoA



Gambar 4. Skema Oksidasi Asam Lemak (36).

menjadi 3-hydroxyacyl-CoA yang dikatalisis oleh 2,3-enoyl-CoA hydratase. Langkah ketiga dari siklus adalah konversi 3-hidroksiasil-KoA menjadi 3-ketoasil-KoA yang dikatalisis oleh dua enzim homolog *short-chain L-3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase* (SCHAD) dan *long-chain L-3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase* (LCHAD) dan pada langkah terakhir, satu molekul asetil-KoA dikeluarkan dari 3-ketoasil-CoA oleh dua enzim homolog, *short chain 3-keto-asil-CoA thiolase* (SKAT) dan *long chain 3-keto-acyl-CoA thiolase* (LKAT), masing-masing. Untuk asam lemak rantai yang lebih panjang, tiga langkah terakhir dari jalur ini dikatalisis oleh *mitochondrial trifunctional protein* (MTP) yang terikat membran, kompleks hetero-oktamerik di mana subunit mengandung aktivitas LCHAD dan hidratase dan subunit berisi rantai panjang 3-ketoasil-KoA aktivitas tiolase. Hasil akhir dari setiap siklus α -oksidasi adalah produksi asil-CoA yang diperpendek yang memasuki kembali siklus β -oksidasi dalam matriks mitokondria dan satu molekul asetil-KoA. Asetil-KoA dapat digunakan untuk steroidogenesis, memasuki siklus Krebs atau diubah menjadi badan keton di hati oleh aksi *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthetase* (HMGCS2) dan *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase* (HMGCL). Dehidrogenase terkait FAD (MCAD, LCAD, dan VLCAD) menghasilkan elektron yang ditransfer ke ubiquinone melalui transfer elektron flavoprotein dan ETF dehidrogenase. Elektron dari *NADH-linked dehydrogenation* (SCHAD dan LCHAD) digeser ke kompleks 1 dalam rantai pernapasan yang akhirnya mengarah pada produksi energi sebagai ATP (36).

Gangguan oksidasi asam lemak atau Fatty Acid Oxidation Disorder (FAOD) adalah kelompok kelainan metabolisme resesif autosomal yang jarang terjadi yang disebabkan oleh varian gen untuk enzim dan protein yang terlibat dalam pengangkutan dan metabolisme asam lemak di mitokondria. Individu yang terkena FAOD tidak dapat mengubah asam lemak menjadi perantara siklus asam trikarboksilat seperti asetil-koenzim A, yang mengakibatkan penurunan adenosin trifosfat dan glukosa untuk digunakan sebagai energi dalam berbagai sistem organ yang membutuhkan energi tinggi. Tanda dan gejala dapat bermanifestasi pada bayi tetapi sering juga muncul pada remaja atau orang dewasa pada saat kebutuhan metabolisme meningkat, seperti puasa, stres fisiologis, dan olahraga berkepanjangan. Pasien FAOD memiliki spektrum klinis yang sangat heterogen. Presentasi klinis yang paling umum termasuk hipoglikemia hipoketotik, disfungsi hati, kardiomiopati, rhabdomiolisis, dan miopati tulang, serta neuropati perifer dan retinopati pada beberapa subtipe (37).

Salah satu FAOD yang umum terjadi adalah *Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency* (MCADD) yang merupakan gangguan resesif autosom dari oksidasi asam lemak. MCADD menyebabkan berkurangnya kemampuan untuk memecah asam lemak untuk memenuhi kebutuhan selama periode stres metabolik. Skrining bayi baru lahir untuk MCADD berdasarkan biomarker utama oktanoilkarnitin (C8)1 telah diperkenalkan di banyak negara. Biasanya, kondisi tersebut muncul bersama penyakit penyerta atau periode puasa, dengan gejala yang dapat mencakup hipoglikemia, muntah, dan ensefalopati. Kondisi ini menjadi ciri khas seorang anak yang sampai sekarang dianggap sehat namun kedepannya dapat menjadi. Diperkirakan hingga seperempat dari anak-anak yang sebelumnya tidak terdiagnosis meninggal selama episode akut awal, dengan 16% lebih lanjut bertahan hidup dengan kecacatan neurologis yang parah. Hasil klinis jangka pendek setelah diagnosis presimtomatik melalui skrining adalah baik, meskipun kematian dan dekompensasi serius mungkin masih terjadi (38).



Tabel 3. Contoh dari beberapa jenis kelainan metabolisme asam lemak serta kondisi klinisnya (30).

No.	Analit	Kelainan	Penyakit	Klinis
1	C0 Free Carnitine	Low Free Carnitine	Carnitine Uptake Defect (CUD)	- Kardiomiopati - miopati tulang - Penyakit liver - Kematian mendadak - Endokardial fibroelastosis
2	C0 Free Carnitine	High Free Carnitine	Carnitine Palmitoyl Transferase Ia (CPT I) Deficiency	- Gagal hati - Tubulopati ginjal - Kematian mendadak
3	C2 Acetyl	Low Acetyl	Carnitine Uptake Defect (CUD)	- Kardiomiopati - miopati tulang - Penyakit liver - Kematian mendadak - Endokardial fibroelastosis
4			Carnitine Palmitoyl Transferase II (CPT-II) Deficiency	- Gagal Hati - Ensefalopati - Miopati tulang - Kardiomiopati - Sistik ginjal
5	C3 Propionyl	Low Propionyl	Carnitine Uptake Defect (CUD)	- Kardiomiopati - miopati tulang - Penyakit liver - Kematian mendadak - Endokardial fibroelastosis
6		High Propionyl	Propionic Acidemia	- Gangguan pertumbuhan, - Cacat intelektual, - Kejang, - Lesi ganglia basal, - Pankreatitis - Kardiomiopati
7			Methylmalonic Acidemia	- Anoreksia - Gagal tumbuh - Hipotonia - Keterlambatan perkembangan - Gagal ginjal progresif - Gangguan kekebalan fungsional - Atrofi saraf optik - Kelainan hematologi
8	C4 Butyryl	High Butyryl	Short Chain Acyl-CoA Dehydrogenase (SCAD) Deficiency	- Makan yang buruk - Gagal tumbuh - Hipotonia - Kejang
9			Ethylmalonic encephalopathy (EE)	- Keterlambatan perkembangan - Cacat intelektual - Hipotonia /hipertonia - Spastisitas - Distonia - Kejang tonik-klonik - Kerusakan mikrovaskuler umum muntah - Kehilangan interaksi sosial - Kesulitan menelan - Kegagalan untuk berkembang





10 | PEMANFAATAN PEMERIKSAAN ASAM AMINO, ASILKARNITIN DAN ASAM ORGANIK
UNTUK SKRINING KELAINAN METABOLISME BAWAAN PADA NEONATUS

No.	Analit	Kelainan	Penyakit	Klinis
10			Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase (MAD) Deficiency or Glutaric Acidemia Type II (GA-II)	anomali kongenital, dismorfik, risiko perkembangan kardiomiopati hipertrofik dan kematian mendadak
11	C5 Isovaleryl	High Isovaleryl	Isovaleric Acidemia (IVA)	Muntah dan asidosis berat selama awal kehidupan, dengan perkembangan selajunya menjadi lesu, kejang, koma, dan, pada akhirnya, kematian jika tidak ditangani dengan benar
12	C8 Octanoyl	High Octanoyl	Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase (MCAD) Deficiency	- Hipoglikemia - Ensefalopati hepatic - Kematian mendadak
13	C14 Myristoyl	High Myristoyl	Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase (MAD) Deficiency or Glutaric Acidemia Type II (GA-II)	- Anomali kongenital Dismorfik - Risiko perkembangan Kardiomiopati hipertrofik - Kematian mendadak
14			Carnitine Palmitoyl Transferase II (CPT-II) Deficiency	- Gagal Hati - Ensefalopati - Miopati tulang - Kardiomiopati - Sistik ginjal
15			Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase (VLCAD) Deficiency	- Gagal Hati - Ensefalopati - Miopati tulang - Kardiomiopati - Sistik ginjal
16			Carnitine/Acylcarnitine Translocase (CACT) Deficiency	- Gagal hati progresif kronik - Peningkatan NH2 persisten - Kardiomiopati hipertropik
17			Long Chain L-3-Hydroxy Dehydrogenase (LCHAD) Deficiency	- Keparahan jantung - Miopati tulang - Hipoglikemia - Asidosis - Hiper NH2 - Kematian mendadak - Peningkatan enzim liver - Retinopati
18			Mitochondrial Trifunctional Protein (TFP) Deficiency	- Keparahan jantung - Miopati tulang - Hipoglikemia - Asidosis - Hiper NH2 - Kematian mendadak - Peningkatan enzim liver - Retinopati
19	C16 Palmitoyl	Low Palmitoyl	Carnitine Palmitoyl Transferase Ia (CPT I) Deficiency	- Gagal hati - Tubulopati ginjal - Kematian mendadak





No.	Analit	Kelainan	Penyakit	Klinis
20		High Palmitoyl	Carnitine Uptake Defect (CUD)	- Kardiomiopati - miopati tulang - Penyakit liver - Kematian mendadak - Endokardial fibroelastosis
21			Carnitine Palmitoyl Transferase II (CPT-II) Deficiency	- Gagal Hati - Ensefalopati - Miopati tulang - Kardiomiopati - Sistik ginjal
21			Carnitine/Acylcarnitine Translocase (CACT) Deficiency	- Gagal hati progresif kronik - Peningkatan NH ₂ persisten - Kardiomiopati hipertropik

Meskipun ada upaya untuk mendeteksi FAOD melalui skrining bayi baru lahir dan mengelola pasien sejak dini, gejala awal dapat tiba-tiba dan serius, bahkan mengakibatkan kematian. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengidentifikasi dengan cepat dan akurat tanda dan gejala utama pasien dengan FAOD untuk mengelola dekomposisi metabolik dan mencegah penyakit penyerta yang serius (37).

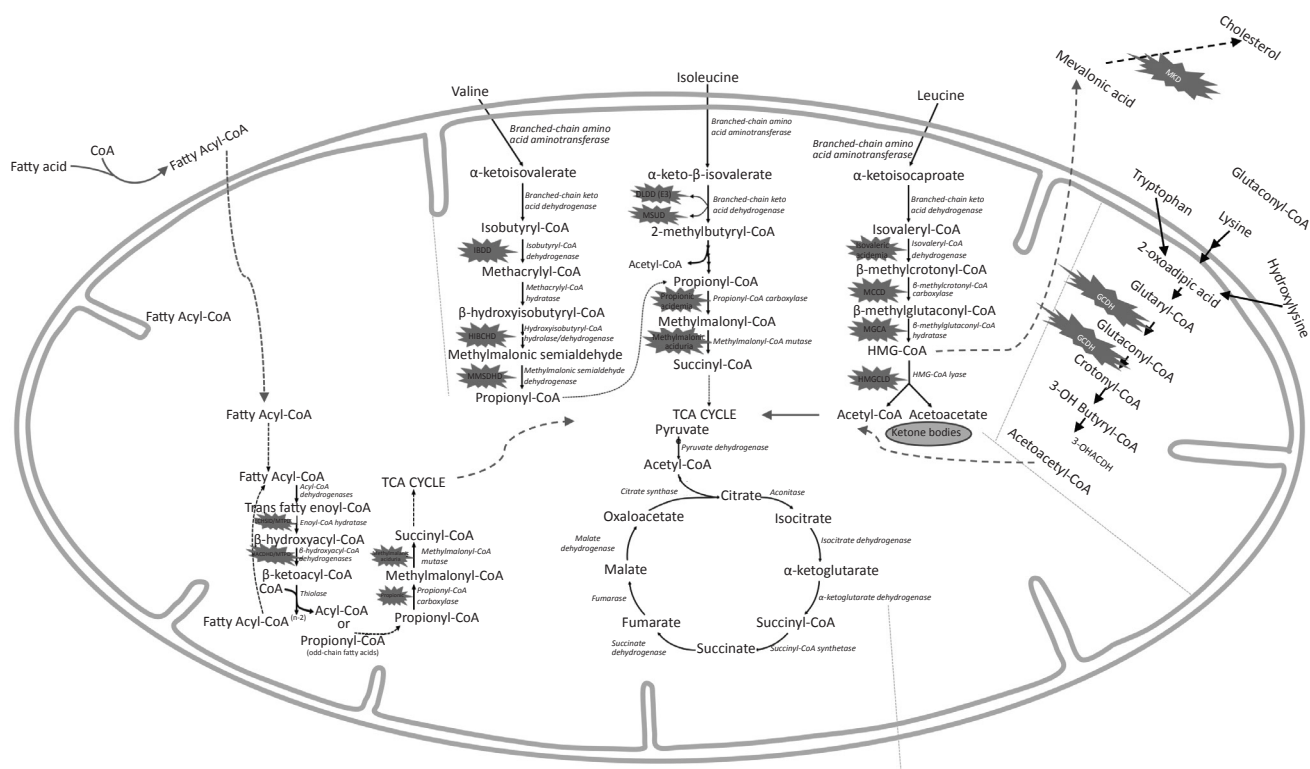
Asam Organik Urin Sebagai Penanda Gangguan Organik Asiduria

Organik asidemia, juga dikenal sebagai acidurias organik, adalah kelas kelainan metabolisme bawaan yang ditandai dengan akumulasi metabolit asam organik yang abnormal (dan biasanya beracun) dan peningkatan ekskresi asam organik dalam urin yang berasal dari kekurangan enzim tertentu dalam jalur pemecahan asam amino. Sebagian besar acidemia organik memiliki kondisi klinis yang jelas selama periode bayi baru lahir atau awal masa bayi, meskipun ada bentuk yang lebih ringan yang mungkin tidak muncul sampai remaja atau dewasa atau tidak mendapat perhatian medis sama sekali. Saat masa pertumbuhan, anak-anak yang mengalami kondisi tersebut mengalami episode asidosis metabolik yang mengancam jiwa yang ditandai dengan peningkatan anion gap. Tampilan gejala

ini mungkin sering disalahartikan sebagai sepsis dan, jika tidak dikenali, dikaitkan dengan kematian yang signifikan. Dekompensasi metabolik dapat terjadi selama episode peningkatan katabolisme, seperti penyakit penyerta, trauma, pembedahan, atau episode puasa yang berkepanjangan (39).

Asam organik mengacu pada keluarga senyawa yang merupakan perantara dalam berbagai jalur metabolisme termasuk glikolisis dan metabolit siklus asam sitrat, oksidasi asam lemak, metabolit keton dan kofaktor, dan penanda detoksifikasi. Seringkali asam organik terdeteksi dalam urin dari individu yang secara klinis normal. Peningkatan konsentrasi asam organik urin menyebabkan asiduria organik, gangguan di mana beberapa jalur metabolisme dalam metabolisme asam organik diblokir. Analisis asam organik urin dapat menjadi tes kunci dalam penilaian pasien dengan kelainan genetik yang meragukan dari metabolisme asam organik dan sering digunakan dalam diagnosis individu dengan kemungkinan kelainan genetik metabolisme asam lemak mitokondria, kelainan asam amino dan kelainan fosforilasi oksidatif mitokondria (40).

Sebanyak 24% protein manusia bergantung pada *Branch Chain Amino Acid* (BCAA) esensial (leusin, isoleusin, dan valin) yang menyusun 3 dari 9 asam amino esensial yang



Gambar 5. Metabolisme Asam Organik (OA) (41).

diperoleh melalui makanan, dan bertanggung jawab atas 35-40% AA esensial dalam protein tubuh dan 14% dari total AA yang ditemukan di otot rangka. BCAA berbagi sistem transpor membran dan enzim yang sama untuk dua langkah pertama dalam katabolismenya, transaminasi ke masing-masing asam keto dan oksidasi ireversibel ke turunan koenzim A (CoA) yang terjadi di mitokondria. Terdapat berbagai enzim-enzim analog atau yang berbagi dengan jalur katabolik yang konvergen lainnya dikaitkan dengan karakteristik presentasi klinis pada OA dan IEM, dijelaskan pada Gambar 5 dan Tabel 4 (41).

Skrining, diagnosis dini dan pengobatan pada pasien IEMs yang tepat sangat penting untuk dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas, atau kerusakan neurologis yang tidak terobati (30). Salah satu metode yang saat ini dianggap sebagai teknologi baru yang penting untuk skrining neonatal dan diagnosis (IEMs) adalah metode spektrometri massa tandem (sering disingkat sebagai tandem MS atau MS/MS). Metode ini mampu deteksi dan kuantifikasi banyak IEMs dalam satu *Dry Blood Spot* (DBS) untuk sebagian besar asam amino, gangguan siklus urea, asam organik, dan

gangguan oksidasi asam lemak. Selain itu, MS/MS telah memperkenalkan konsep analisis metabolit ganda untuk mendeteksi berbagai kelainan metabolisme dalam satu proses analisis tunggal. Saat ini, MS/MS digunakan untuk skrining dan diagnosis IEMs pada bayi baru lahir dan bayi yang sakit di banyak laboratorium biokimia klinis di AS, Eropa, Australia, Jepang, dan negara lain (47).

Saat ini Prodia memiliki pemeriksaan asam Pemeriksaan NBS - Amino Acid & Acylcarnitine (LC-MS/MS) adalah kumpulan pemeriksaan untuk mengukur konsentrasi dan rasio 10 asam amino yaitu glycine, cytrulline, alanine, ornithine, arginine, valine, methionine, phenylalanine, tyrosine, leucine untuk mendeteksi 9 jenis kelainan metabolisme asam amino antara lain Fenilketonuria, Maple Syrup Urinary Disease, Homocystinuria, Hypermethioninemia, Citrullinemia Type 1, Argininosuccinic aciduria, Tyrosinemia type 1, Argininemia, Non-ketotic Hyperglycinemia dengan tambahan 8 jenis Acylcarnitine yaitu C0-Carnitine, C2-Acetylcarnitine, C3-Propionylcarnitine, C4-Butyrylcarnitine, C5-Isovalerylcarnitine, C8-Octanoylcarnitine, C14-Myristoylcarnitine, dan C16-Palmitoylcarnitine untuk

Tabel 4. Contoh dari beberapa jenis gangguan metabolisme asam organik serta kondisi klinisnya (42-46).

No.	Analit	Kelainan	Penyakit	Klinis
1	Asam Laktat	Asam Laktat Tinggi	Lactic Asidosis	- Hipoksia - Penyakit jantung - Infeksi - Kejang
2	Asam Piruvat	Asam Piruvat Tinggi	- Defisiensi Piruvat Dehidrogenase - Defisiensi Piruvat Karboksilase	- Keterbelakangan perkembangan - Gagal tumbuh - Hipotonia - Ataksia - Kejang - Kematian
3	Asam Suksinat	Asam 4-hidroksibutirat atau asam 4,5- dihidroksiheksanoik tinggi	Defiensi Succinic Semialdehid Dehidrogenase	- Terlambat bicara - Retardasi psikomotor - Ataksia - Hipotonia - Gangguan perilaku - Kejang
4	Asam 2-Ketoglutarat	Asam 2-Ketoglutarat Tinggi	Defiensi Alpha-ketoglutarate dehidrogenase	- Atropi otot rangka - Keterlambatan perkembangan - Ataksia - Hipertonia - Perawakan pendek - Hidrosefalus
5	Asam Fumarat	Asam Fumarat Tinggi	Fumaric Aciduria	- Kelesuan - Mikrosefali - Hipotonia
6	Asam Metylmalonic	Asam Metylmalonic Tinggi	Metylmalonic aciduria	- Gagal perkembangan - Tumbuh kembang buruk - Masalah makan - Keterlambatan perkembangan

deteksi Carnitine Uptake Defect (CUD), CPT1 *Deficiency* (dengan penurunan C16-Palmitoylcarnitine), Propionic Acidemia, Methylmalonic Acidemia, SCAD *Deficiency*, Isovaleric Acidemia, MCAD *Deficiency*, VLCAD *Deficiency*, dan CPTII *Deficiency* menggunakan sampel DBS untuk mendeteksi kemungkinan keadaan IEMs pada bayi baru lahir dengan metode *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry* (LC-MS/MS) sesuai dengan *Newborn Screening Quality Assurance Program* (NSQAP) *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).

PENUTUP

Kelainan Metabolisme Bawaan merupakan kelainan genetik yang diturunkan dan dihasilkan dari defek enzim pada jalur

biokimia dan metabolisme yang mempengaruhi metabolisme protein, lemak, karbohidrat atau gangguan fungsi organel yang muncul sebagai kondisi medis rumit yang melibatkan beberapa sistem organ manusia. Deteksi dini kelainan metabolisme bawaan (IEMs) yang merupakan sekelompok besar kelainan bawaan sangat penting, mengingat banyak yang merespons dengan baik terhadap terapi yang ditargetkan. Skrining bayi baru lahir berhasil menangkap sebagian pasien dengan heterogenitas dalam presentasi klinis yang seringkali membingungkan sehingga diharapkan deteksi dini sebelum timbulnya gejala dapat mencegah atau setidaknya, mengurangi kerusakan neurologis dan perkembangan yang serius serta memberikan prognosis yang lebih baik seiring bertambahnya usia.

REFERENSI

1. Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010;95(2):40-46.
2. Pasquali M, Longo N. Newborn screening and inborn errors of metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C(1):1-2.
3. Agana M, Frueh J, Kamboj M, Patel DR, Kanungo S. Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):469.
4. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J; ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(1):164-177.
5. Ferreira CR, Cassiman D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Mol Genet Metab*. 2019;127(2):117-121.
6. Ferreira CR, Hoffmann GF, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. I. Movement disorders. *Mol Genet Metab*. 2019;127(1):28-30.
7. Jeanmonod R, Asuka E, Jeanmonod D. Inborn Errors Of Metabolism. (Updated 2022 Jul 18). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; 2022
8. Lee N, Kim D. Toxic Metabolites and Inborn Errors of Amino Acid Metabolism: What One Informs about the Other. *Metabolites*. 2022; 12(6):527
9. Sedel F. Inborn errors of metabolism in adult neurology. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169(Suppl 1):S63-S69.
10. Solares I, Heredia-Mena C, Castelbón FJ, et al. Diagnosis and Management of Inborn Errors of Metabolism in Adult Patients in the Emergency Department. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11):2148.
11. Zeltner NA, Huemer M, Baumgartner MR, Landolt MA. Quality of life, psychological adjustment, and adaptive functioning of patients with intoxication-type inborn errors of metabolism - a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:159.
12. Frazier AE, Thorburn DR, Compton AG. *Mitochondrial energy generation disorders: genes, mechanisms, and clues to pathology*. *J Biol Chem*. 2019;294(14):5386-5395.
13. Merritt JL 2nd, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):473.
14. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffet CJ. Lysosomal storage diseases (published correction appears in Nat Rev Dis Primers. 2018 Oct 18;4(1):36) (published correction appears in Nat Rev Dis Primers. 2019 May 17;5(1):34). *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):27.
15. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:30. Published 2010 Nov 22. doi:10.1186/1750-1172-5-30
16. Kemp S, Hufnagel IC, Linthorst GE, Wanders RJ, Engelen M. Adrenoleukodystrophy - neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(10):606-615. doi:10.1038/nrendo.2016.90
17. Kruszka P, Regier D. Inborn Errors of Metabolism: From Preconception to Adulthood. *Am Fam Physician*. 2019;99(1):25-32.
18. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum Metabolicum: Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism*. 3rd ed. <http://evm.health2media.com/#/detail-view/about/0/0>. Accessed August 31, 2018.
19. Sandlers, Y. . Amino Acids Profiling for the Diagnosis of Metabolic Disorders. In: Bobbarala, V. , Zaman, G. S. , Desa, M. N. M. , Akim, A. M. , editors. *Biochemical Testing - Clinical Correlation and Diagnosis* [Internet]. London: IntechOpen; 2019 [cited 2023 Jan 18]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/66048> doi: 10.5772/intechopen.84672
20. Aliu E, Kanungo S, Arnold GL. Amino acid disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):471.
21. Pharmacy180. Metabolic Defects in Amino Acid Metabolism. <https://www.pharmacy180.com/article/metabolic-defects-in-amino-acid-metabolism-1949/> (diakses tanggal 25 Oktober 2022)
22. Michelle Y. Spencer, MD University of Florida Neonatal Grand Rounds March 16, 2017. Published online 2017.
23. Nyhan WL, Haas R. Inborn Errors of Amino Acid Metabolism. Fifth Edition. Elsevier Inc.; 2015.
24. Blackburn PR, Gass JM, e Vairo FP, Farnhams KM, Atwal HK, Macklins S, Klee EW. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *The Application of Clinical Genetics* 2017:10 57-66.



25. Rao T, Radhakrishna K, Mohana Rao T, Guruprasad P, Ahmed K. Homocystinuria due to cystathionine beta synthase deficiency. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2008;74(4):375.
26. Vaidyanthan K, Gopalakrishnan S. Novel Biomarker for Inborn Errors of Metabolism in The Metabolomics Era. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* 2018; 55: 314-320
27. Nafees M, Muazzam M. Alkaptonuria: An Inborn Error of Amino Acid Metabolism. *Annals*. 2008; 14 (2).
28. Kamaraj B, Purohit R. Mutational Analysis of Oculocutaneous Albinism: A Compact Review. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International* 2014: 1-10.
29. National Urea Cycle Disorders Foundation. What kinds of disorders are there? 2009. Available at: www.nucdf.org/ucd.htm.
30. Sarker SK, Islam T, Biswas A, Bhuyan GS, Sultana R, Sultana N et al.. Age-Specific Cut-off Values of Amino Acids and Acylcarnitines for Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *BioMed Research International* 2019.
31. Shakya AK. Inborn Error Metabolism Advances in Biochemistry & Applications in Medicine. 2017;(October).
32. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376(9750):1417-27
33. Mainka, T.; Fischer, J.F.; Huebl, J.; Jung, A.; Lier, D.; Mosejova, A.; Skorvanek, M.; de Koning, T.J.; Kuhn, A.A.; Freisinger, P.; et al. The neurological and neuropsychiatric spectrum of adults with late-treated phenylketonuria. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2021, 89, 167-75.
34. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat*. 2016;37(6):508-15.
35. Merritt JL 2nd, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):473.
36. Shekhawat PS, Matern D, Strauss AW. Fetal fatty acid oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management. *Pediatr Res*. 2005;57(5 Pt 2):78R-86R.
37. Merritt, J.L., MacLeod, E., Jurecka, A. et al. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord* 21,2020; 479-93.
38. Oerton J, Khalid JM, Besley G, et al. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in England: Prevalence, predictive value and test validity based on 1.5 million screened babies. *J. Med. Screen*. 2011;18(4):173-81
39. Bodamer, OA. Organic acidemias: An overview and specific defects. <https://www.uptodate.com/contents/organic-acidemias-an-overview-and-specific-defects>
40. Keyfi F, Lukacs Z, Varasteh A. A Description of Reference Ranges for Organic Acids in Urine Samples from A Pediatric Population in Iran. *Rep Biochem Mol Biol*. 2017;6(1):40-50.
41. Ramsay J, Morton J, Norris M, Kanungo S. Organic acid disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):472.
42. Chakrapani A, Cleary MA, Wraith JE. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(3):F205-10.
43. De Meirleir L. Disorders of pyruvate metabolism. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1667-73.
44. Jones PM dan Rakheja. Quick Guide to Organic Acid Interpretation. *AACC Press*. 2017;2:101-8
45. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/617/alpha-ketoglutarate-dehydrogenase-deficiency>
46. Allegri G, Fernandes MJ, Scalco FB, et al. Fumaric aciduria: an overview and the first Brazilian case report. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(4):411-19.
47. Al Riyami S, Al Maney M, Joshi SN, Bayoumi R. Detection of Inborn Errors of Metabolism using Tandem Mass Spectrometry among High-risk Omani Patients. *Oman Med J*. 2012;27(6):482-85.

FORUM DIAGNOSTICUM

ISSN 0854-7173 | No. 5/2022

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.

Anggota Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si.
Amadea Risanggita Kinanthi, S.Si.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS

Januari 2023 - PR0005978