



Hubungan Omega-3 dan tingkat keparahan COVID-19

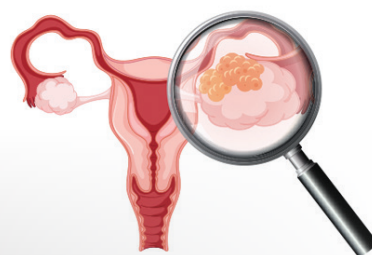
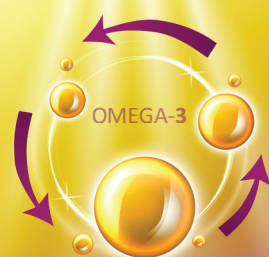
1

Aplikasi Pemeriksaan BRCA1/2 Somatik pada Terapi Target

3

Aplikasi Analisis Profil Acylcarnitine untuk Inborn Error Metabolism (IEM)

5



INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 5/2021

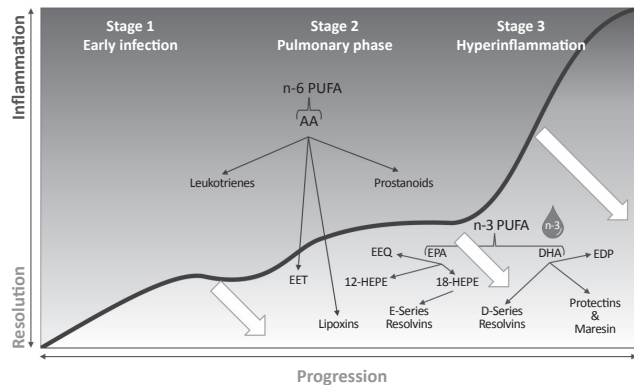
HUBUNGAN OMEGA-3 DAN TINGKAT KEPARAHAN COVID-19

PENDAHULUAN

COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan karena adanya sindrom pernafasan akut yang parah akibat infeksi coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Kondisi berat dan kematian karena COVID-19 dimediasi oleh peningkatan secara cepat kadar sitokin inflamasi termasuk TNF-alpha, IL-1B, dan IL-6 yang mengarah ke badai sitokin. Oleh karena itu, pencegahan keparahan dari infeksi COVID-19 dapat dilakukan dengan minimalisasi pelepasan sitokin (1). Saat Pandemi COVID-19 ini, hubungan antara nutrisi yang sehat dengan COVID-19 menjadi hal yang diperhatikan karena nutrisi yang baik akan menunjang pengaturan sistem imun yang baik. Salah satu nutrisi penting yang memiliki fungsi dalam meregulasi inflamasi akut maupun kronis adalah Omega-3, dimana Omega-3 merupakan prekursor metabolik dari *specialized pro-resolving lipid mediators* (SPMs) yang dapat membantu meningkatkan resolusi keseimbangan inflamasi. Omega-3 juga berperan dalam membatasi tingkat dan durasi periode inflamasi kritis sehingga kecukupan nutrisi yang adekuat terutama nilai Indeks Omega-3 (IO3) yang optimal diperlukan untuk berfungsinya sistem imun secara baik dan mengurangi efek dari inflamasi yang disebabkan COVID-19 (2,3).

OMEGA-3 DAN INFLAMASI

Omega-3 adalah asam lemak tak jenuh ganda atau *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) yang memiliki lebih dari satu ikatan karbon rangkap, didalamnya termasuk *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA). Omega-3 ini merupakan nutrisi penting yang didapatkan dari makanan seperti sarden, salmon, tuna, ikan halibut, dan makanan laut lainnya seperti ganggang dan krill. PUFA disimpan dalam membran fosfolipid yang berperan dalam pemeliharaan struktur membran sel, fluiditas sel, pensinyalan dan interaksi antar sel (4). Omega-3 memiliki banyak aktivitas biologis secara langsung dan tidak langsung dalam memodulasi respons inflamasi dan pelepasan sitokin. Konsentrasi Omega-3 yang tinggi di dalam darah dikaitkan dengan kadar sitokin inflamasi yang lebih rendah, selain itu intervensi menggunakan Omega-3 dapat mengurangi tingkat inflamasi di dalam tubuh (3). Pada pasien COVID-19, badai sitokin yang terjadi merupakan inflamasi sistemik yang tidak terkendali akibat peningkatan kadar sitokin inflamasi yang dipicu oleh SARS CoV-2, hal ini ditunjukkan dengan peningkatan dari interleukin (IL)-1B, IL-6, dan *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) (5). Metabolit dari Omega-3 memainkan peran penting dalam sintesis berbagai mediator inflamasi seperti prostaglandin (PG), leukotrien (LT), tromboksan (TX), protectins, dan protein *resolving* yang mampu mengurangi hiperinflamasi seperti yang digambarkan pada gambar 1 (3,5,6).



Gambar 1. Peran Omega-3 dalam resolusi fungsional dari inflamasi dalam menekan progresivitas dari COVID-19 (5).

Omega-3 juga meningkatkan fungsi makrofag melalui sekresi sitokin dan kemokin, meningkatkan kemampuan fagositosis, dan mengaktifkan makrofag melalui proses polarisasi. Selain itu Omega-3 juga diketahui mampu menurunkan regulasi dari *Nuclear Factor- κ Beta* (NF- κ B) yang merupakan faktor transkripsi pensinyalan sel untuk memulai respon inflamasi oleh sistem imun bawaan. Dalam peranannya sebagai antivirus, Omega-3 meningkatkan respon antivirus dengan menginduksi interferon (IFN) yang mampu menghambat replikasi virus, kemudian melemahkan respon antivirus pada sel T CD8 sehingga berpotensi digunakan untuk memodulasi respon sitokin terhadap infeksi virus (3,6).

PEMERIKSAAN OMEGA-3

Kekurangan Omega-3 sangat penting untuk dipertahankan didalam tubuh, karena kekurangan Omega-3 dapat mengubah komposisi membran sel, dimana setiap sel membutuhkan lapisan ganda dari lipid untuk menjalankan fungsi dengan baik dalam memfasilitasi respons fisiologis dan mempertahankan fluiditas (3). Konsentrasi Omega-3 harus dipertahankan dalam jumlah yang adekuat untuk resolusi inflamasi dan menekan perberatan atau progresivitas dari COVID-19. Konsentrasi Omega-3 dapat diketahui melalui pengukuran IO3. Dalam kasus kardiovaskular, IO3 ini telah secara independen berkaitan dengan kejadian fatal dan non-fatal dari penyakit kardiovaskular, dimana risikonya dapat distratifikasikan berdasarkan kategori IO3 yaitu risiko tinggi bila IO3 dibawah 4%, risiko *intermediate* di antara >4% sampai <8% dan risiko rendah bila IO3 diatas >8% (7). Pada pasien COVID-19 sebuah penelitian di tahun 2021, memaparkan hubungan IO3 dengan risiko penggunaan ventilator dan tingkat kematian pada pasien COVID-19. Pasien dengan COVID-19 menunjukkan IO3 yang rendah dibawah nilai 3,57% memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejadian kritis berat 3.1 kali dari pasien yang memiliki IO3 lebih tinggi. Kemudian pasien yang memiliki IO3 lebih dari 4,51% memiliki risiko lebih rendah untuk menggunakan

ventilator mekanik dan akan mereduksi risiko kematian dengan OR 0,195 seperti yang disajikan pada Tabel 1 (8).

Tabel 1. Hubungan risiko penggunaan ventilasi mekanik dan kematian dengan nilai IO3 pada pasien COVID-19 (8).

	OR	C.I.	<i>p</i> *
Risk of MV for the lowest O3I quartile (<3.57%) compared to higher quartiles	1.348	0.925-1.964	0.183
Risk of death for the lowest O3I quartile (<3.57%) compared to higher quartiles	3.111	1.261-7.676	0.032
Reduction in the risk of MV for the highest O3I quartile (>4.51%) compared to lowest quartile	0.257	0.083-0.791	0.026
Reduction in the risk of death for the highest O3I quartile (>4.51%) compared to the lowest quartile	0.195	0.024-1.605	0.165

OR: Odds ratio; C.I.: Confidence interval; MV: mechanical ventilation; O3I: Omega-3 Index; *p**: *p*-value of Chi² Fisher's exact test (two-sided).

Konsentrasi Omega-3 dalam darah dapat bervariasi tergantung dari gaya hidup (seperti konsumsi ikan-ikanan), letak geografis dan juga adanya variasi genetik yang memengaruhi sebagian besar dari metabolisme Omega-3 di dalam tubuh. Adanya gen *Fatty Acid Denaturase* (FADS) pada kromosom 11q12.2-3 menjadi penentu utama dalam efisiensi metabolisme dari Omega-3 ini, apabila terdapat variasi genetik pada gen FADS ini akan menyebabkan kecenderungan kadar Omega-3 menjadi rendah yang dapat menyebabkan efek anti inflamasi menurun (9,10).

Pemenuhan Omega-3 yang adekuat diperlukan dengan pertimbangan adanya variasi genetik dan pengukuran konsentrasi Omega-3 didalam darah. Pengukuran konsentrasi Omega-3 di dalam darah dapat menggunakan sampel plasma ataupun serum. Utilisasi yang dapat disajikan dalam pengukuran konsentrasi Omega-3 adalah dengan menghitung IO3 yang merupakan persentase asam lemak yang terdiri dari asam eicosapentaenoic (EPA)+ asam docosahexaenoic (DHA), rasio EPA/AA (asam arakidonat), kuantifikasi EPA, dan kuantifikasi DHA dengan menggunakan metode yang saat ini di rekomendasikan yaitu *Gas Chromatography* yang dipadukan dengan *Mass Spectrometry*. Selain “Indeks Omega-3”, beberapa hal yang dapat dijadikan utilitas klinis dari pemeriksaan Omega-3 adalah rasio perbandingan dari Omega 6/Omega 3 yang memberikan informasi perbandingan secara total dari jumlah Omega-6 dan Omega-3. Rasio ini dapat digunakan untuk melihat status kecukupan profil omega terutama pada kondisi non suplementasi. Disisi lain, adanya nilai rasio AA/EPA yang menunjukkan perbandingan lebih spesifik dari konsentrasi AA dan EPA dapat menggambarkan kondisi status Omega-3 dimana hal ini bermakna sebagai pemantauan suplementasi (11).

PENUTUP

Omega-3 merupakan asam lemak rantai panjang, dimana didalamnya termasuk EPA dan DHA yang memiliki sifat anti-inflamasi yang dapat membantu mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat infeksi COVID-19. Identifikasi kecukupan



Omega-3 di dalam darah yang andal dapat membantu untuk penilaian risiko COVID-19 serta memberikan informasi dalam menstratifikasi risiko dan memperkirakan kerentanan populasi.

Siska Darmayanti

Rujukan:

1. Hathaway D, Pandav K, Patel M, Riva-Moscoso A, Singh BM, Patel A, et al. Omega 3 Fatty Acids and COVID-19: A Comprehensive Review. *Infect Chemother*. 2020;52(4):478-95.
2. So J, Wu D, Lichtenstein AH, Tai AK, Matthan NR, Maddipati KR, et al. EPA and DHA differentially modulate monocyte inflammatory response in subjects with chronic inflammation in part via plasma specialized pro-resolving lipid mediators: A randomized, double-blind, crossover study. *Atherosclerosis*. 2021;1;316:90-8.
3. Asher A, Tintle NL, Myers M, Lockshon L, Bacareza H, Harris WS. Blood Omega-3 fatty acids and death from COVID-19: A pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2021;166:102250.
4. Gammone MA, Riccioni G, Parrinello G, D'Orazio N. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Benefits and Endpoints in Sport. *Nutrients*. 2019;11(1):46.
5. Arnardottir H, Pawelzik S-C, Öhlund Wistbacka U, Artiach G, Hofmann R, Reinholdsson I, et al. Stimulating the Resolution of Inflammation Through Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in COVID-19: Rationale for the COVID-Omega-F Trial. *Front Physiol*. 2021;11:624657.
6. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and Omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021;143:1-9.
7. Bäck M, Hansson GK. Omega-3 fatty acids, cardiovascular risk, and the resolution of inflammation. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2019;33(2):1536-9.
8. Zapata B. R, Müller JM, Vásquez JE, Ravera F, Lago G, Cañón E, et al. Omega-3 Index and Clinical Outcomes of Severe COVID-19: Preliminary Results of a Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(15):7722.
9. Simopoulos AP. Genetic Variation, Diet, Inflammation, and the Risk for COVID-19. *Lifestyle Genomics*. 2021;2:1-6.
10. Kothapalli KSD, Park HG, Brenna JT. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway and genetics. implications for interindividual variability in prothrombotic, inflammatory conditions such as COVID-19. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2020;162:102183.
11. Harris WS, Luo J, Pottala JV, Espeland MA, Margolis KL, Manson JE, et al. Red Blood Cell Polyunsaturated Fatty Acids and Mortality in the Women's Health Initiative Memory Study. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):250-59.

APLIKASI PEMERIKSAAN BRCA1/2 SOMATIK PADA TERAPI TARGET

PENDAHULUAN

Kanker ovarium menempati urutan kelima penyumbang kematian akibat kanker pada wanita, lebih tinggi daripada kanker lain pada sistem reproduksi wanita. Pada kanker ovarium serosa tingkat tinggi, yang merupakan mayoritas dari kasus kanker ovarium epitelial, ditemukan mutasi pada BRCA1/2 baik mutasi *germline* maupun mutasi yang didapat (somatik). Mutasi *germline* pada BRCA1 dan BRCA2 telah diidentifikasi pada 13%-15% wanita yang didiagnosis dengan kanker ovarium, dan mutasi somatik ditemukan pada 7% lainnya. Terapi *poly ADP-ribose polymerase inhibitors* (PARPi) yang menargetkan mutasi BRCA1/2 telah tersedia untuk mengobati pasien dengan kanker ovarium serosa tingkat tinggi. Pengobatan tertarget ini ditujukan pada pasien yang akan merespons dengan pengujian menggunakan sekuensing (1,2).

Aplikasi pemeriksaan genetika dalam pengobatan kanker telah menjadi praktik standar dengan cepat. Melihat profil sekuensing genetika kanker memungkinkan ahli onkologi untuk mengidentifikasi somatik yang selanjutnya menentukan dan mengkaraktirasi fenotipe kanker. Sekuensing dapat mengungkap mutasi yang dapat menjadi penanda biologis dan prognostik yang relevan untuk membantu penyesuaian pengobatan (3).

BRCA1/2

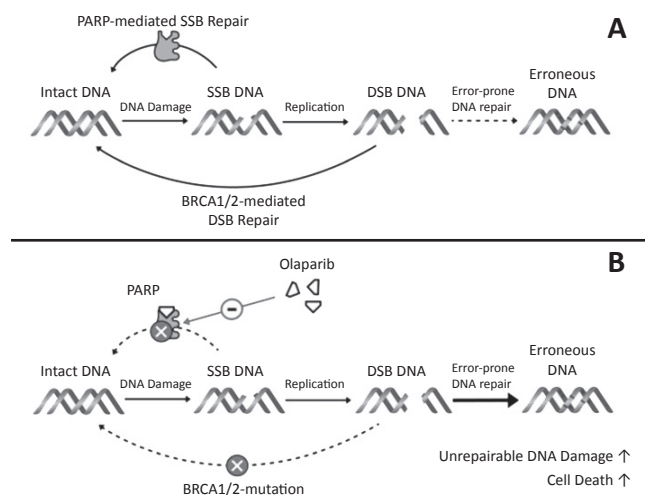
BRCA1 dan BRCA2 merupakan gen yang terletak pada dua kromosom berbeda (17q21 dan 13q12.3). Keduanya memiliki sekuens primer yang berbeda namun gangguan pada salah satu gen BRCA dapat menyebabkan efek patofisiologis yang serupa, terutama pada kanker. Setiap hari, DNA manusia terus-menerus rusak oleh faktor lingkungan dan faktor endogen, termasuk replikasi DNA itu sendiri, pembentukan radikal bebas dan paparan agen perusak DNA. BRCA1 dan BRCA2 disebut juga gen penekan tumor, karena keduanya berperan pada pemeliharaan stabilitas genom dan mengontrol pertumbuhan sel, serta memperbaiki DNA (4,5).

Daerah pada genom BRCA1 dan BRCA2 terdiri dari elemen DNA yang berulang dan sangat padat yang dapat berkontribusi pada ketidakstabilan genetik. Inaktivasi salah satu gen ini secara fundamental memengaruhi risiko dan perkembangan kanker. Alel dalam gen ini dapat menjadi nonaktif oleh beberapa mekanisme, yaitu mutasi *germline*,

mutasi somatik, dan *downregulation* epigenetik. Status mutasi somatik penting untuk diketahui karena tidak hanya mutasi *germline*, mutasi somatik juga diyakini sebagai prediktif pengobatan untuk respon terhadap PARPi. PARPi, Olaparib, telah disetujui untuk digunakan pada pasien dengan mutasi BRCA1/2 pada kanker Ovarium— terlepas dari status mutasinya, *germline* atau somatik (4,5).

MEKANISME KERJA OLAPARIB (PARPi)

Olaparib bekerja menghambat *poly ADP-ribose polymerase* (PARP) dengan cara menghambat perbaikan kerusakan DNA untai tunggal (*single-strand break* (SSB)). Hal ini akhirnya menyebabkan kematian sintesis pada sel kanker terkait BRCA. Mekanisme kerja yang terjadi dapat dilihat pada Gambar 1. Dalam kondisi normal, SSB dalam DNA diperbaiki dengan mekanisme yang dimediasi oleh PARP. Ketika SSB terus berada dalam DNA selama proses replikasi, maka dapat terjadi *double-strand break* (DSB) (Gambar 1A). Hal ini secara alami dapat diperbaiki oleh rekombinasi homolog yang dimediasi oleh BRCA 1/2 yang sering disebut sebagai mekanisme perbaikan bebas kesalahan. Pada kondisi kanker, Olaparib bekerja dengan menghambat mekanisme perbaikan bebas kesalahan yang dimediasi PARP dari SSB, sehingga mengakibatkan kematian sintesis pada sel kanker terkait BRCA karena DNA kemudian diperbaiki dengan mekanisme perbaikan yang lebih rawan kesalahan. Mekanisme perbaikan alternatif ini justru kewalahan dengan adanya sejumlah besar kerusakan DNA (Gambar 1B). Hal ini memicu penumpukan DSB, kesalahan DNA dan, akhirnya, kematian sel (6).



Gambar 1. Mekanisme Kerja Olaparib (6).

APLIKASI KLINIS

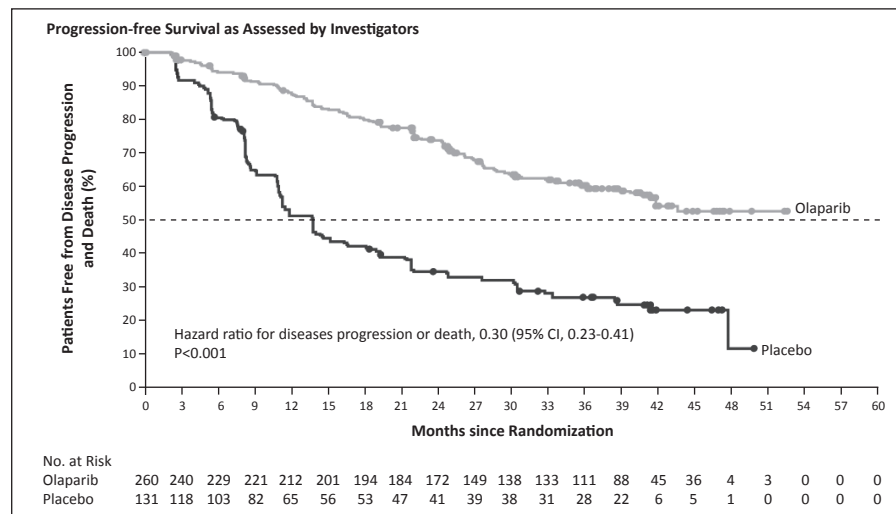
Mutasi BRCA1 dan BRCA2 saat ini dianggap sebagai penanda ketidakstabilan genom yang paling relevan secara klinis serta dapat ditargetkan secara terapeutik, terutama pada kanker ovarium epitel. Rekomendasi *American Society of*

Clinical Oncology (ASCO) tahun 2020 mengatakan bahwa semua wanita yang didiagnosis dengan kanker ovarium epitel harus menjalani tes genetik *germline* untuk BRCA1/2 dan gen kerentanan kanker ovarium lainnya. Pada wanita yang tidak membawa varian *germline* patogenik atau *likely* patogenik, pengujian tumor somatik untuk BRCA1/2 harus dilakukan. Wanita yang teridentifikasi membawa varian patogenik atau *likely* patogenik BRCA1/2, baik *germline* atau somatik harus ditawarkan terapi yang disetujui oleh FDA, yaitu PARPi (1,5).

Uji klinis SOLO1 mengevaluasi keefektifan Olaparib sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan ovarium epitelial lanjut yang baru didiagnosis, tuba falopi, atau kanker peritoneal primer dengan mutasi pada BRCA1, BRCA2, atau keduanya (BRCA1/2) yang telah lengkap menerima kemoterapi berbasis platinum. Kebanyakan wanita dengan kanker ovarium stadium lanjut yang baru didiagnosis mengalami kekambuhan dalam waktu 3 tahun setelah pengobatan standar dengan pembedahan dan kemoterapi berbasis platinum. Sebanyak 391 pasien kanker ovarium diikutsertakan dalam penelitian skala besar ini dan diikuti perkembangan penyakitnya selama 2 tahun (1,7).

Hasil primer dari studi ini (Gambar 2) menunjukkan tingkat bebas dari progresi penyakit dan dari kematian selama 3 tahun sebesar 60% pada kelompok Olaparib dibandingkan 27% pada kelompok plasebo (*Hazard ratio for disease progression or death*, 0.30; 95% *confidence interval* [CI], 0.23 to 0.41; $P < 0.001$). Analisis lanjutan dengan Kaplan-Meier memperkirakan tingkat bebas dari progresi penyakit dan dari kematian adalah 88% pada kelompok Olaparib dibandingkan 51% pada kelompok plasebo pada tahun pertama. Kemudian pada tahun kedua adalah 74% pada kelompok Olaparib dibandingkan 35% pada kelompok plasebo. Dan pada tahun keempat adalah 53% pada kelompok Olaparib dibandingkan 11% pada kelompok plasebo. Hasil ini konsisten dengan manfaat Olaparib sehubungan dengan kelangsungan hidup bebas dari perkembangan penyakit. Analisis sensitivitas kelangsungan hidup juga dilakukan dan didapatkan hasil bahwa pada kelompok Olaparib rata-rata kelangsungan hidup bebas dari perkembangan penyakit adalah sekitar 36 bulan lebih lama daripada pada kelompok plasebo (7).

Analisis lanjutan subgrup SOLO1 yang dilakukan oleh Disilvestro, dkk tahun 2020 menunjukkan hasil risiko progresi penyakit atau kematian berkurang dengan terapi Olaparib dibanding plasebo sebanyak 59% (HR, 0.41; 95% CI, 0.30 to 0.56) untuk pasien dengan mutasi BRCA1 dan 80% (HR, 0.20; 95% CI, 0.10 to 0.37) untuk pasien dengan mutasi BRCA2. Berdasarkan hasil positif dari SOLO1, FDA menyetujui Olaparib untuk terapi lini pertama kanker ovarium (8).



Gambar 2. Estimasi Kaplan Maier pada Hasil Penelitian SOLO1 (7)

PENUTUP

Terapi target bagi pasien kanker Ovarium terus berkembang. PARPi, yaitu Olaparib yang menargetkan mutasi BRCA1/2 kini tersedia untuk mengobati pasien dengan kanker ovarium serosa tingkat tinggi. Terapi target ini lebih tepat ditujukan pada pasien yang akan merespons terhadap pengobatan ini, yaitu yang memiliki mutasi BRCA1/2, baik *germline* maupun somatik. Aplikasi pemeriksaan genetika untuk mengidentifikasi mutasi somatik BRCA1/2 kini dapat dilakukan dengan menggunakan *Next Generation Sequencing* (NGS) pada sampel jaringan tumor.

Rina Triana

Rujukan:

1. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38:1222-45.
2. Eoh KJ, Kim HM, Lee J, Kim S, Kim SW, Kim YT, et al. Mutation landscape of germline and somatic BRCA1/2 in patients with high-grade serous ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2020;20(1):204.
3. Vlessis K, Purington N, Chun N, Haraldsdottir S, Ford JM. Germline Testing for Patients With BRCA1/2 Mutations on Somatic Tumor Testing. *JNCI Cancer Spectrum*. 2020; 4(1): pkz095.
4. Girolimetti G, Perrone AM, Santini D, Barbieri E, Guerra F, Ferrari S, et al. BRCA-Associated Ovarian Cancer: From Molecular Genetics to Risk Management. *Biomed Res Int*. 2014;2014:787143.
5. Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1449-55.
6. Gouloze SC, Cohen AF, Rissmann R. Olaparib. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;81(1): 171-3.

7. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-2505.
8. DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(30): 3528-37,

APLIKASI ANALISIS PROFIL ACYLCARNITINE UNTUK INBORN ERROR METABOLISM (IEM)

PENDAHULUAN

Inborn error metabolism (IEM) atau kelainan metabolisme bawaan adalah suatu kelainan heterogen yang diturunkan atau terjadi sebagai akibat dari mutasi gen. Kelainan ini melibatkan kegagalan jalur metabolisme yang terlibat dalam proses pemecahan atau penyimpanan karbohidrat, asam lemak dan protein. Prevalensi kejadian IEM sebesar 1 dari 2500 kelahiran, yang dapat terjadi pada rentang usia berapa pun, oleh karena itu kesadaran kelainan metabolisme bawaan pada dasarnya disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengkode protein yang berfungsi dalam metabolisme. Sebagian besar diwariskan sebagai resesif autosomal namun sangat jarang diwariskan sebagai autosomal dominan dan *Linked-X*. Adanya faktor lingkungan, epigenetik, mikrobioma dan adanya gen tambahan berpotensi memodifikasi faktor etiologi pada IEM (1,2).



PATOGENESIS INBORN ERROR METABOLISM (IEM)

Pada IEM terjadi gangguan metabolisme karbohidrat, metabolisme protein, oksidasi asam lemak atau penyimpanan glikogen. Di dalam tubuh, zat makanan dipecah menjadi glukosa sebagai sumber energi utama tubuh dan produk metabolisme lainnya yang akhirnya diekskresikan. Kelebihan glukosa akan disimpan sebagai glikogen di hati dan otot untuk digunakan saat dibutuhkan, yaitu ketika tidak ada asupan glukosa dari makanan. Ketika tubuh membutuhkan glukosa maka tubuh akan menggunakan simpanan glikogen tersebut. Ketika simpanan glikogen habis maka tubuh akan membuat glukosa baru dari asam amino (glukoneogenesis) dan akhirnya akan mengoksidasi asam lemak untuk membuat substrat bagi siklus Krebs (1).

Asam lemak merupakan sumber energi yang penting dalam periode stres katabolik yang berkaitan dengan peningkatan aktivitas otot, atau puasa, di mana sebanyak 80% energi untuk jantung, otot rangka, dan hati diperoleh dari asam lemak. Asam lemak memainkan peran penting dalam neonatus karena cadangan glikogen terbatas dan tingkat metabolisme yang tinggi. Oksidasi asam lemak menghasilkan asetil-KoA, yang memasok energi ke jaringan lain ketika simpanan glikogen habis. Asam lemak rantai pendek dan rantai sedang diangkut langsung ke sitosol dan mitokondria. Asam lemak rantai panjang dikonjugasi menjadi karnitin dan diangkut melintasi membran mitokondria dan dilepaskan sebagai asil-KoA untuk digunakan dalam jalur oksidasi. Pada kelainan metabolisme yang melibatkan *acylcarnitine* terjadi gangguan oksidasi asam lemak (3).

Gangguan oksidasi asam lemak atau *Fatty Acid Oxidation Disorders* (FAOD) adalah kesalahan metabolisme bawaan karena adanya gangguan, baik pada saat oksidasi mitokondria atau transportasi asam lemak menggunakan jalur transportasi karnitin. Mutasi pada gen yang mengekspresikan enzim atau protein transpor yang terlibat dalam jalur katabolik ini menyebabkan FAOD yang secara biokimia ditandai dengan akumulasi asam lemak dan turunan *acylcarnitine*. Gangguan oksidasi asam lemak mitokondria terdiri dari 4 kelompok:

1. Gangguan masuknya asam lemak rantai panjang ke dalam mitokondria
2. Gangguan oksidasi intramitokondria asam lemak rantai panjang yang mempengaruhi enzim terikat membran
3. Gangguan oksidasi asam lemak rantai pendek dan medium yang mempengaruhi matriks enzim mitokondria
4. Gangguan transfer elektron ke rantai pernapasan oksidasi mitokondria (3).

FAOD melibatkan jalur oksidasi di mitokondria yang dapat mempengaruhi fungsi transportasi asam lemak ke mitokondria atau jalur beta oksidasi dari asil-KoA baik rantai pendek, rantai menengah maupun rantai panjang. *Carnitine*

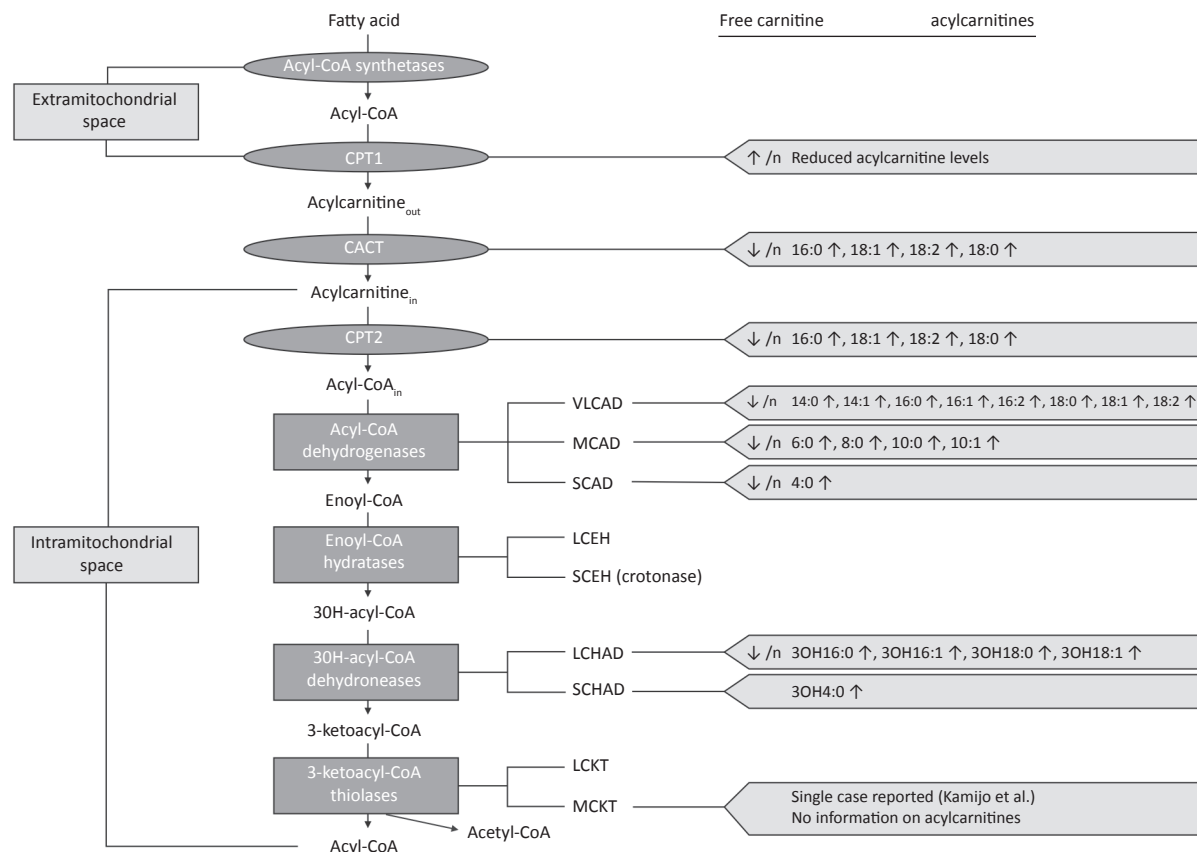
palmitoyltransferase I (CPT I), *carnitine-acylcarnitine translocase* (CACT) dan *carnitine palmitoyltransferase II* (CPT II) mewakili enzim yang berbeda dari siklus karnitin yang membantu mengangkut asam lemak rantai panjang melintasi membran mitokondria. Kekurangan salah satu enzim dapat menyebabkan gangguan dalam transportasi asam lemak melintasi membran mitokondria. *Very Long Chain Acylcarnitine Disorder* (VLCAD), *Medium Chain Acylcarnitine Disorder* (MCAD) dan *Short Chain Acylcarnitine Disorder* (SCAD) masing-masing bertanggung jawab untuk metabolisme asil-KoA dengan panjang rantai C12-18, C6-10 dan C4-6. Defisiensi lain dalam siklus oksidasi asam lemak dapat menyebabkan gejala klinis termasuk defisiensi protein fungsional, defisiensi dehidrogenase L3-hidroksil-CoA rantai panjang yang terisolasi, defisiensi L3-hidroksil-CoA dehidrogenase rantai menengah dan pendek, serta defisiensi 3-ketoasil-KoA rantai menengah (4).

Kesalahan metabolisme bawaan adalah sekelompok kondisi heterogen yang sering menyebabkan kesulitan diagnostik karena memiliki berbagai kondisi. Berbagai kondisi tersebut seringkali tumpang tindih, sehingga membutuhkan “skrining metabolisme lini pertama” pada dugaan klinis penyakit metabolik, yang biasanya akan mencakup semua atau kombinasi dari berbagai pemeriksaan berikut: Pengukuran Amonia dan Laktat, Analisis Asam Organik ± Glikosaminoglikan, Analisis Asam Amino dan Analisis *Acylcarnitine* (5).

Sebagian besar IEM melibatkan kelainan pada enzim dan protein transpor dan dapat dibagi menjadi 2 kategori klinis yaitu kategori yang mencakup gangguan yang hanya melibatkan satu sistem fungsional (seperti sebagai sistem endokrin, sistem kekebalan, atau faktor koagulasi) atau kategori yang hanya mempengaruhi 1 organ atau sistem anatomi (seperti usus, tubulus ginjal, eritrosit, atau jaringan ikat) (6).

PEMERIKSAAN ACYLCARNITINE

Pemeriksaan *acylcarnitine* pada NBS Amino Acid & *Acylcarnitine* adalah kumpulan pemeriksaan untuk mengukur konsentrasi dan rasio 10 asam amino dengan tambahan 8 jenis *Acylcarnitine* yaitu *C0-Carnitine*, *C2-Acetylcarnitine*, *C3-Propionylcarnitine*, *C4-Butyrylcarnitine*, *C5-Isovalerylcarnitine*, *C8-Octanoylcarnitine*, *C14-Myristoylcarnitine*, dan *C16-Palmitoylcarnitine* yang dapat mendeteksi *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 *dried blood spot* (DBS) untuk mendeteksi kemungkinan keadaan IEM pada bayi baru lahir dengan metode *Liquid Chromatography - Mass*



Gambar 1. Acylcarnitine pada Kelainan Oksidasi Asam Lemak (4)

Spectrometry (LC-MS/MS). Panel NBS - Amino Acid & Acylcarnitine (LC-MS/MS) sesuai dengan *Newborn Screening Quality Assurance Program (NSQAP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*. Deteksi dini dan pengobatan pada bayi yang berisiko IEM sebelum timbulnya gejala dapat mencegah atau mengurangi kerusakan neurologis dan perkembangan penyakit lebih serius yang mempengaruhi tumbuh kembang di masa depan.

PENUTUP

Inborn error metabolism (IEM) atau kelainan metabolisme bawaan adalah kelainan heterogen yang diturunkan atau terjadi sebagai akibat dari mutasi gen yang melibatkan kelainan dan kegagalan jalur metabolisme. Pada kelainan metabolisme yang melibatkan *acylcarnitine* terjadi gangguan oksidasi asam lemak atau *Fatty Acid Oxidation Disorders* (FAODs) baik pada saat oksidasi mitokondria atau transportasi asam lemak menggunakan jalur transportasi karnitin. Deteksi dini pada bayi yang berisiko IEM sebelum timbulnya gejala dapat membantu keputusan terapi atau pengobatan lebih dini untuk mencegah atau mengurangi kerusakan neurologis dan perkembangan penyakit lebih serius yang mempengaruhi tumbuh kembang bayi di masa depan.

Bena Zaira

Rujukan:

- Jeanmonod R, Asuka E, Jeanmonod D. Inborn Errors Of Metabolism. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459183/>. [Updated 2021 Apr 3].
- Ferreira CR, Cassiman D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Mol Genet Metab.* 2019 Jun;127(2):117-21.
- Vishwanath VA. Fatty acid beta-oxidation disorders: A brief review. *Ann Neurosci.* 2016;23(1):51-55. doi:10.1159/000443556
- Wanders RJ, Visser G, Ferdinandusse S, Vaz FM, Houtkooper RH. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders: Laboratory Diagnosis, Pathogenesis, and the Complicated Route to Treatment. *J Lipid Atheroscler.* 2020 Sep;9(3):313-333. <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.3.313>
- Santra S, Hendriksz C. How to use acylcarnitine profiles to help diagnose inborn errors of metabolism. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010;95(5):151-156. doi:10.1136/adc.2009.174342
- Martins AM. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. *Sao Paulo Med J.* 1999;117(6):251-265. doi:10.1590/S1516-31801999000600006

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 5/2021

Redaksi Kehormatan

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

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm

Anggota Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.
Ardian Susanto, M.Farm.
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, 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

November 2021 - PR0004269