

**REVIEW ARTIKEL**  
**MUTASI PADA PENYAKIT PHENYLKETONURIA (PKU)**  
**MUTATION ON PHENYLKETONURIA DISEASE(PKU)**

**Rani Rubiyanti**

Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Tasikmalaya  
Jl. Cilolohan No. 35 Telp. (0265) 340186 Fax. (0265) 338939 Tasikmalaya  
46115

[rani.rubiyanti@yahoo.co.id](mailto:rani.rubiyanti@yahoo.co.id)

Diserahkan 16/10/2018, diterima 23/02/2019

**Abstrak**

Phenylketonuria (PKU) merupakan salah satu penyakit yang disebabkan oleh adanya gangguan genetik karena ketidakmampuan metabolisme suatu enzim fenilalanin hidroksilase (PAH). Enzim ini tidak dapat bekerja karena adanya mutasi pada kromosom 12. Gen yang mempengaruhi penyakit fenilketonuria diketahui mencapai ratusan gen. Terdapat mutasi yang mempengaruhi dalam pengobatan menggunakan saptopterin, yaitu dua mutasi digolongkan sebagai mutasi yang memiliki respon, yaitu V245A dan E390G. Empat mutasi digolongkan sebagai mutasi potensial yaitu F39L, D415N, R158Q, dan I65T dan tiga mutasi tidak konsisten yaitu Y414C, L48S, dan R261Q. Mutasi ini dapat terjadi pada manusia berasal dari ras manapun.

**Kata Kunci :** Phenylketonuria, Fenilalanin Hidroksilase, Mutasi Kromosom

**Abstract**

*Phenylketonuria (PKU) is a disease caused by genetic disorders due to the inability of the metabolism of a phenylalanine hydroxylase (PAH) enzyme. This enzyme cannot work because of a mutation on the 12th chromosome. Genes that affect phenylketonuria disease are known to reach hundreds of genes. There are mutations that affect treatment using saptopterin, two mutations are classified as mutations that have a response, namely V245A and E390G. Four mutations are classified as potential mutations, namely F39L, D415N, R158Q, and I65T and three inconsistent mutations namely Y414C, L48S, and R261Q. This mutation can occur in humans from any race.*

**Keyword :** Phenylketonuria, Fenilalanin Hidroksilase, Chromosome Mutation

**Pendahuluan**

Enzim atau biokatalisator adalah katalisator organik yang dihasilkan oleh

sel. Enzim sangat penting dalam kehidupan, karena semua metabolisme dikatalisis oleh enzim. Jika tidak ada

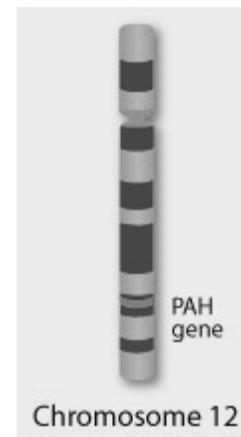
enzim, atau aktifitas enzim terganggu maka reaksi metabolisme akan terhambat hingga pertumbuhan sel akan terganggu. Maka, ketika kekurangan atau kelebihan enzim serta aktifitas enzim yang terganggu dapat menimbulkan penyakit pada manusia. Salah satu contoh penyakitnya adalah phenylketonuria (Afriansyah, 2007).

Phenylketonuria (PKU) adalah gangguan genetik yang ditandai oleh kekurangan atau masalah dengan aktifitas spesifik dari enzim fenilalanin hidroksilase (PAH), yang diperlukan untuk metabolisme phenylalanin asam amino pada asam amino tirosin. Jika tidak diobati, phenylalanin menumpuk dan dapat mengakibatkan masalah-masalah neurologis, termasuk keterbelakangan mental dan kejang (Afriansyah, 2007).

#### *Penyakit Phenylketonuria*

Phenylketonuria atau PKU ialah suatu penyakit yang disebabkan karena seseorang tidak mampu merubah asam amino fenilalanin menjadi tirosin. Ketidakmampuan merubah asam amino fenilalanin menjadi tirosin disebabkan karena penderita tidak memiliki enzim fenilalanin hidroksilase (PAH) yang berfungsi merubah asam amino

fenilalanin menjadi asam amino tirosin. Fenilalanin yang bersumber dari protein makanan akan terakumulasi dan menyebabkan kekurangan tirosin. Fenilalanin yang berlebihan dapat dimetabolisme menjadi phenylketones (Suryo, 2005).



Gambar 1. Kromosom 12, pengode enzim PAH

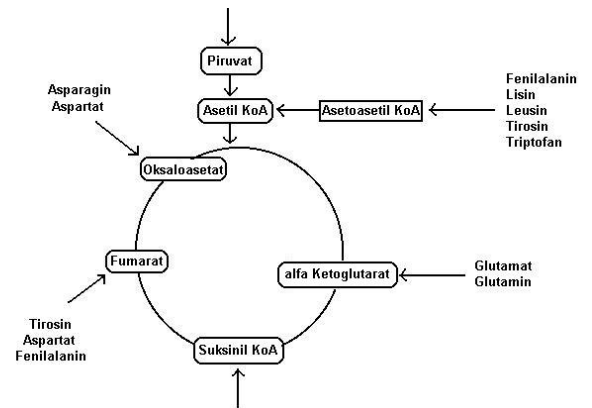
Phenylketonuria adalah kondisi dimana kerusakan metabolik yang mempengaruhi sistem tubuh dalam memecah protein. Phenylketonuria disebabkan karena gen pada kromosom 12 mengalami mutasi. Gen pengkode protein yang disebut PAH atau phenylalanin hydroxylase adalah sebuah enzim dalam liver. Enzim ini bertugas memecah asam amino fenilalanin menjadi produk lain yang dibutuhkan tubuh, yaitu tirosin. Pada saat gen ini termutasi, bentuk dari enzim PAH berubah dan menjadi tidak mampu untuk memecah fenilalanin dengan tepat. Fenilalanin yang tak dapat dipecah

tubuh akhirnya terakumulasi dalam aliran darah dan menjadi racun dalam otak. Sebagai akibat tidak terurainya fenilalanin menjadi tirosin, maka tertimbunlah fenilalanin dalam hati dan kelebihan akan masuk dalam peredaran darah serta diedarkan ke seluruh tubuh (Suryo, 2003).

Kelebihan fenilalanin dan asam fenilpiruvat dikeluarkan oleh ginjal bersama-sama dengan air kencing (urine). Urine orang yang mengidap fenilketonuria (biasanya disingkat dengan PKU, asal dari phenylketonuria) mengandung 300 –1000 mg fenilalanin per 100 ml, sedangkan pada orang normal hanya sekitar 30 mg fenilalanin per 100 ml. Plasma darah penderita PKU mengandung 15 – 65 mg fenilalanin per 100 ml, sedang pada orang normal hanya 1 – 2 mg fenilalanin per 100 ml. Pengadungan fenilalanin yang berlebihan dalam darah itu mengganggu perkembangan dan pekerjaan otak, karena itu penderita PKU mengalami kelemahan mental dan pigmentasi rambut biasanya berkurang (Suryo, 2005).

Berikut ini adalah Metabolisme fenilalanin dan tirosin pada manusia. Berbagai mutasi menghasilkan suatu blok (penghalang) pada pembentukan enzim, yang menyebabkan penyakit. Enzim-enzim yang diawasi oleh gen-gen

normal tercantum dengan akhiran ase. Penyakit yang timbul akibat kekurangan enzim tertentu disebutkan di dalam tanda kotak (Suryo, 2005).



**Gambar 2.** Metabolisme fenilalanin dan tirosin pada manusia (Suryo, 2005).

### Mutasi

Fenilalanin hidroksilase mengkatalisis hidroksilasi fenilalanin menjadi tirosin. Reaksi ini tergantung pada tetrahydrobiopterin (BH4), sebagai kofaktor, molekul oksigen, dan besi. Fenilketonuria adalah penyakit turunan akibat kesalahan metabolisme autosomal resesif yang diakibatkan kekurangan PAH (Zurfluh *et al.*, 2008.).

Dua isozim dari fenilalanin hidroksilase berasal di hati janin manusia (Barranger *et al.*, 1972). Isozim PAH juga terdapat di hati tikus (Kaufman *et al.*, 1975). Sebagian besar variasi ini menjelaskan bahwa enzim murni mengandung struktur polimer

yang berbeda dari subunit tunggal, yaitu, trimer atau tetramer; hewan heterozigot dengan varian polimorfisme dalam subunit gen PAH memproduksi protein dengan nilai yang sedikit berbeda; dan modifikasi pasca-translasi. Tidak ada bukti dan penelitian lainnya untuk mendukung keterlibatan lebih dari 1 lokus pengkodean apoenzyme PAH. Jadi, hanya PAH yang menjadi dasar sebab terjadinya penyakit fenilketonuria.

Kwok dkk. (1985) mengisolasi *full-length cDNA encoding PAH* dari *library* cDNA hati manusia. Protein yang diprediksi mengandung 452 asam amino dan 96% homologi pada tikus. Scriver (2007) menyatakan bahwa protein PAH mengandung domain regulasi, katalitik, dan tetramerization. Mereka menyimpulkan bahwa 452 asam amino monomer membentuk bentuk dimer dan tetrameric fungsional enzim. Dengan analisis Northern blot, Lichter-Konecki dkk. (1999) mendeteksi bahwa ekspresi tertinggi yaitu transkrip 2,5-kb PAH terdapat dalam hati manusia, diikuti oleh ginjal, pankreas, dan otak. Transkrip 4,6-kb juga terdeteksi di hati, ginjal, dan pankreas.

Gen PAH terdiri dari 90 kb (Guttler dan Woo, 1986) dan 13 ekson (Konecki *et al.*, 1991). Scriver (2007) menyatakan bahwa urutan genom PAH dan gen yang mengapit terdiri dari 171

kb, yang mencakup sekitar 27 kb 5-prime UTR, dan urutan 3-prime poli (A) di ekson 13 mencakup sekitar 65 kb

Kaufman (1999) menggambarkan asal mula model kuantitatif metabolisme fenilalanin pada manusia. Model ini didasarkan pada sifat kinetik murni PAH manusia yang dikaitkan dengan tingkat transaminasi fenilalanin dan degradasi protein. Nilai dihitung dari konsentrasi keadaan tunak fenilalanin dalam darah, clearance fenilalanin dari darah setelah diberikan asam amino peroral, dan toleransi diet fenilalanin dari pasien fenilketonuria dan obligat heterozigot. Kaufman (1999) mengemukakan bahwa nilai ini dapat membantu dalam keputusan tentang tingkat pembatasan asupan fenilalanin yang diperlukan untuk mencapai hasil klinis yang memuaskan pada pasien dengan PKU ringan sampai sedang.

#### *Mutasi PAH (Phenylalanin Hidroxilasi)*

Mutasi PKU dikenali pada gen PAH dimana terjadi perubahan basa tunggal (GT menjadi AT) di canonical *5-prime splice* situs donor dari intron 12. Percobaan transfer gen dan ekspresi menunjukkan bahwa mutasi *splice* situs donor mengakibatkan metabolisme

abnormal PAH mRNA dan hilangnya aktivitas PAH (DiLella *et al.*, 1986).

Eisensmith dan Woo (1992) mereview mutasi dan polimorfisme pada gen PAH manusia. Sekitar 50 dari mutasi substitusi basa tunggal, termasuk 6 mutasi nonsense dan 8 mutasi splicing, dan selebihnya karena mutasi missense. Dari mutasi missense, ternyata 12 dihasilkan dari metilasi dan deaminasi yang sangat bersifat mutagen pada dinukleotida CpG. Mutasi berulang juga telah diamati di beberapa situs. Studi ekspresi *in vitro* menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara aktivitas PAH dengan keparahan penyakit.

Hoang dkk. (1996) menjelaskan Database Analisis Konsorsium Mutasi PAH yang diperoleh dari 81 peneliti di 26 negara. Database mencatat baik variasi penyakit ataupun polimorfisme alel. Para peneliti menyatakan bahwa pada 27 September 1995 database yang ada tercatat terdapat 248 alel di 798 wilayah yang berbeda (dengan haplotype polimorfik, wilayah geografis, dan penduduk). Pemastian probands sebagian besar melalui skrining bayi yang baru lahir dengan hyperphenylalaninemia.

*Pembahasan Pengaruh Mutasi Gen terhadap Pengobatan Fenilketonuria*

Setidaknya setengah dari pasien penderita fenilketonuria memiliki fenotip klinis yang ringan. Muntau dkk. (2002) membahas kemanjuran terapi tetrahydrobiopterin (Sapropterin) untuk pengobatan fenilketonuria ringan. Tetrahydrobiopterin secara signifikan menurunkan kadar fenilalanin darah pada 27 dari 31 pasien dengan hyperphenylalaninemia ringan (10 pasien) atau fenilketonuria ringan (21 pasien). Oksidasi fenilalanin secara signifikan terjadi peningkatan pada 23 dari 31 pasien tersebut. Sebaliknya, respon terhadap tetrahydrobiopterin pada 7 pasien dengan fenilketonuria klasik. Pengobatan jangka panjang dengan tetrahydrobiopterin di 5 anak terjadi peningkatan toleransi fenilalanin harian, yang memungkinkan mereka untuk menghentikan diet.

Tujuh mutasi digolongkan sebagai mutasi yang memiliki respon terhadap tetrahydrobiopterin, yaitu V245A dan E390G. Enam mutasi digolongkan sebagai mutasi potensial terkait dengan respon obat tetrahydrobiopterin, yaitu F39L, D415N, R158Q, dan I65T. Empat mutasi tidak konsisten terkait dengan respon, yaitu Y414C, L48S, dan

R261Q. Muntau dkk. (2002) menyimpulkan bahwa respon yang terjadi bisa tidak konsisten dikarenakan genotip masing-masing individu.

Pey dkk. (2004) menganalisis kinetika dan kofaktor dari 7 mutasi PKU ringan, yaitu I65T, P244L, R261Q, V388M, dan Y414C. BH4 mencegah degradasi V388M dan protein Y414C dengan bertindak sebagai chaperon

kimia. Selain itu, di semua mutan, BH4 meningkat pada aktivitas PAH dan melindungi protein dari inaktivasi. Pey dkk. (2004) menyimpulkan bahwa respon terhadap terapi substitusi BH4 oleh mutasi PKU karena multifaktorial, salah satunya melibatkan chaperon kimia dan efek protektif.

Variasi alel gen PAH pada pasien dengan fenilketonuria adalah sebagai berikut:

ALLEL	DbSNP	KETERANGAN
ARG408TRP	rs5030858	Cacat ini disebabkan oleh transisi CGG-menjadi TGG di ekson 12, yang mengakibatkan asam amino substitusi (arg-to-trp) pada residu 408 (R408W) dari PAH (DiLella <i>et al.</i> 1987). Mutasi ini ditemukan di Bulgaria, Lithuania, and German timur (Kalaydjieva <i>et al.</i> 1991); Cina (Tsai <i>et al.</i> 1990); Poland (Jaruzelska <i>et al.</i> 1991);
LEU311PRO	rs62642936	Lichter-Konecki dkk. (1988) menemukan pola fragmen restriksi endonuklease MspI yang ditunjukkan oleh molekul kloning dan sekuensing DNA dengan transisi T-menjadi C di ekson 9, menjadikan adanya substitusi leu311-menjadi pro (L311P). Mutasi ini ditemukan di German.
GLU280LYS	rs62508698	Mutasi glu280-to-lys (E280K) dikaitkan dengan RFLP haplotype langka pada lokus PAH yang ditemukan di Eropa Selatan dan Afrika Utara (Lyonnet dkk. 1989). Okano dkk. (1990) menunjukkan mutasi E280K dalam hubungan dengan haplotipe 1 pada pasien di Denmark. Lyonnet dkk. (1989) menemukan mutasi ini berhubungan dengan haplotipe 38, yang mewakili sekitar 10% dari semua alel PKU di Afrika Utara. Mutasi melibatkan dinukleotida CpG.
ARG111TER	rs76296470	Wang <i>et al.</i> (1989) menjelaskan bahwa fenilketonuria terjadi pada individu Cina dan Kaukasia. Mereka mengidentifikasi mutasi pada kodon 111 di ekson 3 yang mengkonversi arginin menjadi kodon stop (R111X) dan mengakibatkan PKU.

ARG261GLN	rs5030849	mutasi missense (CG-menjadi CA dan CG-menjadi TG). Dan deaminasi kodon 261 (arg menjadi GLN , atau R261Q) dan kodon 252 (arg menjadi trp, atau R252W). Terjadi di Mediterania (Abadie dkk.1989)
ARG252TRP	rs5030847	transisi C-menjadi T di kodon 252, yang mengakibatkan substitusi triptofan menjadi arginin. Analisis vektor ekspresi yang mengandung cDNA mutan dan transfected ke sel mamalia mengungkapkan aktivitas enzim diabaikan dan tingkat tidak terdeteksi dari protein PAH immunoreactive.
EX3DEL	rs199475570	Avigad dkk. (1990) melaporkan bahwa terdapat delesi ekson ketiga gen PAH yang bertanggung jawab pada semua PKU etnik Yahudi Yaman.
ARG158GLN	rs5030843	Dworniczak dkk. (1989) mengidentifikasi transisi G-menjadi A dalam nukleotida 695 di ekson 5 dari PAH.
ARG243TER	rs5030846	Wang <i>et al.</i> (1989) menemukan adanya transisi C-menjadi T menyebabkan perubahan arg243 kodon stop (R243X). Dideteksi di negara Hungaria.
PRO281LEU	rs5030851	Aktivitas enzim tidak terlihat dan tidak terdeteksi. P281L mutasi ditemukan pada 20% dari haplotype 1 kromosom mutan dalam populasi Italia (Okano <i>et al.</i> , 1998).
TYR204CYS	rs62514927	Terjadi pada ekson 6 dari PAH, ditemukan di haplotype 4 (13%) dari 81 alel dari pasien Cina dengan fenilketonuria dan 1 (5%) dari 22 alel dari pasien Jepang dengan PKU (Wang <i>et al.</i> , 1989).
ARG243GLN	rs62508588	mutasi pada ekson 7 dari PAH ditemukan di haplotype 4 pada 19 (18%) dari 81 alel dari pasien Cina dengan fenilketonuria (Wang <i>et al.</i> , 1989).
TRP326TER	rs62514959	mutasi pada ekson 10 dari PAH ditemukan di haplotipe 4 pada pasien Cina (Wang <i>et al.</i> , 1989).
ARG413PRO	rs79931499	mutasi pada ekson 12 dari PAH ditemukan di haplotipe 4 pada pasien Cina (Wang <i>et al.</i> , 1989). Perubahan CGC menjadi CCC. Haplotype 4 adalah PAH haplotype dominan dalam populasi Asia Timur (Wang <i>et al.</i> , 1989).
IVS4AS, G-A, -1 -	-	Perubahan AG-menjadi AA pada intron 4 (IVS4) PAH dan ditemukan di haplotipe 4 di negara Cina (Wang <i>et al.</i> , 1989).
TYR356TER	rs62516095	mutasi pada ekson 11 dari PAH ditemukan di haplotype 4, 7, dan 9 pada pasien asal Cina. Mutasi Y356X ini mungkin

			karena Crossover, konversi gen, atau mutasi berulang (Wang <i>et al.</i> , 1989).
GLY272TER	rs62514952		Svensson dkk. (1990) menganalisis terjadi transisi G-menjadi T pada gen PAH, menghasilkan (G272X) substitusi gly272-menjadi ter, dan penghapusan CTT leusin kodon 364.
3-BP DEL, CTT	rs786200861		delesi 3-bp CTT leusin kodon 364 dalam gen PAH heterozigot pada pasien dengan fenilketonuria klasik (Svensson dkk.1990)
SER273PHE	rs62514953		Melle <i>et al</i> (1991) menemukan transisi C-menjadi T pada kodon 273 PAH. Mutasi ini mengubah situs BamHI. Mutasi ini teridentifikasi pada pasien dari Perancis timur laut atau Belgia dan keduanya terjadi pada RFLP haplotype 7. Mutasi ini terletak di ekson 7, di mana jumlah terbesar dari genotipe mutan (7) telah diidentifikasi dalam PKU
IVS7DS, G-A, +1	rs5030852		Muntau (2002) menemukan mutasi baru pada pasien dari Italia G-menjadi A pada substitusi 5-prime <i>donor junction splice site</i> dari intron 7.
LEU255SER	rs62642930		Muntau (2002) menemukan bahwa 40% dari alel mutan PAH memiliki 1 dari 2 haplotipe yang belum terdeskripsikan sebelumnya. Ditemukan pada kulit hitam AS yang tinggal di Maryland.
1197A-T	-		Wang <i>et al</i> (1989) mengidentifikasi GTA (val) menjadi GTT (val) mutasi identik dalam kodon 399 gen PAH di Cina. Substitusi A-menjadi T di cDNA nukleotida 1197 gen PAH dianggap sebagai mutasi diam karena kedua wildtype (GUA) dan mutan (GUU) alel menyandikan residu valin pada kodon 399.
ALA259VAL	rs118203921		Labrune dkk. (1991) menunjukkan perubahan GCC-menjadi GTC di kodon 259, sehingga penggantian alanin oleh valin (A259V) ditemukan di negara Prancis.
TYR277AS	rs78655458		Labrune dkk. (1991) menunjukkan transversasi T-menjadi G pada nukleotida pertama kodon 277 (TAT menjadi GAT) mengubah tirosin menjadi asam aspartat (Y277D). Mutasi ditemukan pada pasien dari timur keturunan Perancis
3-BP DEL, ATC	rs62508727		Caillaud dkk. (1991) melaporkan 3-bp di-frame delesi mengakibatkan hilangnya isoleusin-94. Enzim mutan menunjukkan pengurangan afinitas fenilalanin.
PHE39LEU	rs62642926		-



SER349ARG	-	-	
IVS10AS, G- A, -11	rs5030855		Dworniczak dkk. (1991) mengidentifikasi transisi G-menjadi A pada 546 di intron 10 dari gen PAH,. Mutasi mengakibatkan penyisipan di-frame dari 9 nukleotida antara ekson 10 dan 11 dari mRNA. Frekuensi ini tinggi di Bulgaria, Italia, dan Turki,
LEU48SER	rs5030841		Konecki dkk. (1991) mendeteksi transisi basa yang mengakibatkan mutasi missense pasien asal Turki. Leu48-menjadi ser (L48S) dikaitkan dengan mutan haplotype 3 alel dan glu221-menjadi gly (E221G).
GLU221GLY	rs62514934		Ditemukan pada keadaan heterozigot Konecki dkk. (1991).
ARG261TER	rs5030850		Dworniczak dkk. (1991) menunjukkan CGA-menjadi TGA pada kodon 261 ekson 7 terjadi pada pasien Turki.
1-BP DEL, CODON 55	rs199475566		Eigel dkk. (1991) Delesi basa tunggal dalam kodon 55 (ekson 2) gen PAH. Mutasi mengubah reading frame sehingga sinyal stop (TAA) dihasilkan di kodon 60 gen PAH.
ARG408GLN	rs5030859		Eiken dkk. (1992) mengidentifikasi mutasi baru dalam ekson 12 dalam hubungan dengan haplotipe 12 alel di Norwegia.
PHE299CYS	rs62642933		Eiken dkk. (1992) menemukan bahwa semua mutan haplotype 8 kromosom membawa phe299-menjadi CYS (F299C) terjadi di Norwegia dan jarang terjadi di Eropa.
IVS7DS, T-A, +2	rs62514955		Wang <i>et al.</i> (1989) mengidentifikasi T-menjadi A pada intron 7 dan haplotype 7. Terjadi di negara Cina.
SER349PRO	rs62508646		Weinstein <i>et al.</i> (1993) mengidentifikasi mutasi S349P pada haplotype 4 di North Yahudi Afrika. Mutasi itu disebabkan oleh perubahan T-menjadi C di ekson 10 gen PAH. Dalam ekspresi vitro mutasi menunjukkan normal mRNA dengan hampir tidak ada aktivitas enzimatik.
VAL388MET	rs62516101		Takahashi <i>et al.</i> (1992) mengidentifikasi transisi G-menjadi A dari klon cDNA pada kodon 388 di ekson 11 menjadi metionin (V388M).
15-BP DEL, EX11	rs786200862		Jaruzelska dkk. (1991) menemukan 15-bp di-frame delesi pada ekson 11 gen PAH haplotype 4. Protein yang dihasilkan kurang 5 asam amino yang ditemukan di negara Polandia.
PRO244LEU	rs118203923		Desviat dkk. (1995) menemukan transisi C-menjadi T di kodon 244, menyebabkan substitusi dari prolin (CCT) menjadi leusin (CTT) (P244L). Mutasi terjadi pada haplotype 12 dan diwariskan dari ayah pasien asal Spanish.

MET1ILE	rs62514893	Eiken dkk. (1992) menunjukkan transisi G menjadi A mengubah kodon awal gen PAH dari ATG menjadi ATT. Transkripsi mRNA dari gen bermutasi ini tidak akan diterjemahkan.
IVS10AS, C-T, -3	rs62507344	Abadie dkk. (1993) menemukan delesi ekson 11 karena transisi C-menjadi T pada nukleotida pertama di Prancis.
SER359TER	rs5030854	Dianzani dkk. (1993) menemukan nonsense heterozigot C-menjadi G di ekson 11. Perubahan ini menyebabkan substitusi asam amino ser-menjadi 359 (S359X).
GLY46SER	rs74603784	Eiken dkk. (1991) menunjukkan mutasi gly46-menjadi ser (G46S) gen PAH (transisi G-menjadi A) pada cDNA 136. Mutasi G46S hadir di 17 dari 236 alel PKU Norwegia.
1-BP DEL, 1129T	rs62642941	Guldberg <i>et al.</i> (1994) menemukan bahwa 42% dari alel mutan diwakili oleh delesi mutasi 1-bp (1129delT). Delesi merubah kodon 376 (AAT, asn) dan 377 (TAC, tyr) dengan frameshift.
PRO407LEU	rs62644473	Studi DNA menunjukkan mutasi pro407 menjadi leu (P407L) karena transisi C menjadi T di kodon 407 (Guldberg <i>et al.</i> 1994)
ILE65THR	rs75193786	John <i>et al.</i> (1992) mengidentifikasi transisi T menjadi C pada kodon 65 gen PAH, mengakibatkan (I65T) substitusi ile65-to-thr. Mutasi tidak ditemukan di 116 kromosom normal. Analisis ekspresi dari mutasi I65T dalam sel COS menunjukkan penurunan 75% dari protein dan enzim immunoreactive.

---

### Kesimpulan

Dari uraian di atas, dapat disimpulkan bahwa Phenylketonuria (PKU) adalah gangguan genetik yang ditandai oleh kekurangan atau masalah dengan aktifitas spesifik dari enzim fenilalanin hidroksilase (PAH), yang diperlukan untuk metabolisme phenylalaninasam amino pada asam amino tirosin. Gen

yang mempengaruhi penyakit fenilketonuria diketahui mencapai ratusan gen. Namun dari gen-gen yang telah diteliti, terdapat mutasi yang mempengaruhi dalam pengobatan menggunakan saptopterin, yaitu dua mutasi digolongkan sebagai mutasi yang memiliki respon, yaitu V245A dan E390G. Empat mutasi

digolongkan sebagai mutasi potensial yaitu F39L, D415N, R158Q, dan I65T dan tiga mutasi tidak konsisten yaitu Y414C, L48S, dan R261Q.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Afriansyah, Nurfi. 2007. Informasi Makanan dan Gizi Tinjauan Terhadap Keamanan Konsumsi Pemanis Aspartam. Jakarta: Gizi Indonesia. 30(2)
- Abadie, V., Jaruzelska, J., Lyonnet, S., Millasseau, P., Berthelon, M., Rey, F., Munnich, A., Rey, J. 1993. *Illegitimate transcription of the phenylalanine hydroxylase gene in lymphocytes for identification of mutations in phenylketonuria.* Hum. Molec. Genet. 2: 31-34
- Avigad, S., Cohen, B. E., Woo, S. L. C., Shiloh, Y. 1987. *A specific deletion within the phenylalanine hydroxylase gene is common to most Yemenite Jewish phenylketonuria patients.* (Abstract) Am. J. Hum. Genet. 41: A205
- Barranger, J. A., Geiger, P. J., Arezino, A., Bessman, S. P. 1972. *Isozymes of phenylalanine hydroxylase.* Science 175: 903-905
- Caillaud, C., Lyonnet, S., Rey, F., Melle, D., Frebourg, T., Berthelon, M., Vilarinho, L., Vaz Osorio, R., Rey, J., Munnich, A. 1991. *A 3-base pair in-frame deletion of the phenylalanine hydroxylase gene results in a kinetic variant of phenylketonuria.* J. Biol. Chem. 266: 9351-9354
- Desviat, L. R., Perez, B., De Lucca, M., Cornejo, V., Schmidt, B., Ugarte, M. 1995. *Evidence in Latin America of recurrence of V388M, a phenylketonuria mutation with high in vitro residual activity.* Am. J. Hum. Genet. 57: 337-342
- Dworniczak, B., Aulehla-Scholz, C., Kalaydjieva, L., Bartholome, K., Grudza, K., Horst, J. 1991. *Aberrant splicing of phenylalanine hydroxylase mRNA: the major cause for phenylketonuria in parts of southern Europe.* Genomics 11: 242-246,
- Dianzani, I., Camaschella, C., Saglio, G., Ferrero, G. B., Ramus, S., Ponzone, A., Cotton, R. G. H. 1993. *Molecular analysis of contiguous exons of the phenylalanine hydroxylase gene: identification of a new PKU mutation.* J. Med. Genet. 30: 228-231

- DiLella, A. G., Kwok, S. C. M., Ledley, F. D., Marvit, J., Woo, S. L. C. 1986. *Molecular structure and polymorphic map of the human phenylalanine hydroxylase gene*. *Biochemistry* 25: 743-749
- Eisensmith, R. C., Woo, S. L. C. 1992. *Molecular basis of phenylketonuria and related hyperphenylalaninemias: mutations and polymorphisms in the human phenylalanine hydroxylase gene*. *Hum. Mutat.* 1: 13-23
- Eigel, A., Dworniczak, B., Kalaydjieva, L., Horst, J. 1991. *A frameshift mutation in exon 2 of the phenylalanine hydroxylase gene linked to RFLP haplotype 1*. *Hum. Genet.* 87: 739-741
- Eiken, H. G., Knappskog, P. M., Apold, J., Skjelkvale, L., Boman, H. 1992. *A de novo phenylketonuria mutation: ATG (met) to ATA (ile) in the start codon of the phenylalanine hydroxylase gene*. *Hum. Mutat.* 1: 388-391
- Guldberg, P., Henriksen, K. F., Thony, B., Blau, N., Guttler, F. 1994. *Molecular heterogeneity of nonphenylketonuria hyperphenylalaninemia in 25 Danish patients*. *Genomics* 21: 453-455
- Guttler, F., Woo, S. L. C. 1986. *Molecular genetics of PKU*. *J. Inher. Metab. Dis.* 9 (suppl. 1): 58-68
- Hoang, L., Byck, S., Prevost, L., Scriver, C. R. 1996. *PAH Mutation Analysis Consortium Database: a database for disease-producing and other allelic variation at the human PAH locus*. *Nucleic Acids Res.* 24: 127-131
- Jaruzelska, J., Henriksen, K. F., Guttler, F., Riess, O., Borski, K., Blin, N., Slomski, R. 1991. *The codon 408 mutation associated with haplotype 2 is predominant in Polish families with phenylketonuria*. *Hum. Genet.* 86: 247-250
- John, S. W. M., Rozen, R., Laframboise, R., Laberge, C., Scriver, C. R. 1992. *Five mutations at the PAH locus account for almost 90% of PKU mutations in French-Canadians from eastern Quebec*. *Hum. Mutat.* 1: 72-74
- Kaufman, S. 1999. *A model of human phenylalanine metabolism in normal subjects and in phenylketonuric patients*. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 96: 3160-3164, 1999. Note: Erratum: *Proc. Nat. Acad. Sci.* 96: 11687

- Konecki, D. S., Lichter-Konecki, U. 1991. *The phenylketonuria locus: current knowledge about alleles and mutations of the phenylalanine hydroxylase gene in various populations*. Hum. Genet. 87: 377-388
- Kalaydjieva, L., Dworniczak, B., Aulehla-Scholz, C., Devoto, M., Romeo, G., Sturhmann, M., Kucinkas, V., Yurgelyavicius, V., Horst, J. 1991. *Silent mutations in the phenylalanine hydroxylase gene as an aid to the diagnosis of phenylketonuria*. J. Med. Genet. 28: 686-690
- Kwok, S. C. M., Ledley, F. D., DiLella, A. G., Robson, K. J. H., Woo, S. L. C. 1985. *Nucleotide sequence of a full-length complementary DNA clone and amino acid sequence of human phenylalanine hydroxylase*. Biochemistry 24: 556-561
- Labrune, P., Melle, D., Rey, F., Berthelon, M., Caillaud, C., Rey, J., Munnich, A., Lyonnet, S. 1991. *Single-strand conformation polymorphism for detection of mutations and base substitutions in phenylketonuria*. Am. J. Hum. Genet. 48: 1115-1120
- Lyonnet, S., Caillaud, C., Rey, F., Berthelon, M., Frezal, J., Rey, J., Munnich, A. 1989. *Molecular genetics of phenylketonuria in Mediterranean countries: a mutation associated with partial phenylalanine hydroxylase deficiency*. Am. J. Hum. Genet. 44: 511-517
- Melle, D., Verelst, P., Rey, F., Berthelon, M., Francois, B., Munnich, A., Lyonnet, S. 1991. *Two distinct mutations at a single BamHI site in phenylketonuria*. J. Med. Genet. 28: 38-40
- Muntau, A. C., Roschinger, W., Habich, M., Demmelmair, H., Hoffmann, B., Sommerhoff, C. P., Roscher, A. A. 2002. *Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria*. New Eng. J. Med. 347: 2122-2132
- Okano, Y., Asada, M., Kang, Y., Nishi, Y., Hase, Y., Oura, T., Isshiki, G. 1998. *Molecular characterization of phenylketonuria in Japanese patients*. Hum. Genet. 103: 613-618
- Pey, A. L., Perez, B., Desviat, L. R., Martinez, M. A., Aguado, C., Erlandsen, H., Gamez, A., Stevens, R. C., Thorolfsson, M., Ugarte, M., Martinez, 2004. *A. Mechanisms underlying responsiveness to tetrahydrobiopterin in mild phenylketonuria mutations*. Hum. Mutat. 24: 388-399

- Scriver, C. R. 2007. *The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift*. Hum. Mutat. 28: 831-845
- Suryo. 2005. Genetika Manusia. Yogyakarta: UGM Pres
- Suryo. 2003. Genetika Strata I. Yogyakarta: UGM Press
- Svensson, E., Andersson, B., Hagenfeldt, L. 1990. *Two mutations within the coding sequence of the phenylalanine hydroxylase gene*. Hum. Genet. 85: 300-304
- Takahashi, K., Kure, S., Matsubara, Y., Narisawa, K. 1992. *Novel phenylketonuria mutation detected by analysis of ectopically transcribed phenylalanine hydroxylase mRNA from lymphoblast*. (Letter) Lancet 340: 1473
- Tsai, T.-F., Hsiao, K.-J., Su, T.-S. 1990. *Phenylketonuria mutation in Chinese haplotype 44 identical with haplotype 2 mutation in northern-European Caucasians*. Hum. Genet. 84: 409-411
- Wang, T., Okano, Y., Eisensmith, R., Huang, S.-Z., Zeng, Y.-T., Lo, W. H. Y., Woo, S. L. C. 1989. *Molecular genetics of phenylketonuria in Orientals: linkage disequilibrium between a termination mutation and haplotype 4 of the phenylalanine hydroxylase gene*. Am. J. Hum. Genet. 45: 675-680
- Weinstein, M., Eisensmith, R. C., Abadie, V., Avigad, S., Lyonnet, S., Schwartz, G., Munnich, A., Woo, S. L. C., Shiloh, Y. 1993. *A missense mutation, S349P, completely inactivates phenylalanine hydroxylase in North African Jews with phenylketonuria*. Hum. Genet. 90: 645-649
- Zurfluh, M. R., Zschocke, J., Lindner, M., Feillet, F., Chery, C., Burlina, A., Stevens, R. C., Thony, B., Blau, N. 2008. *Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency*. Hum. Mutat. 29: 167-175, 2008. Note: Erratum: Hum. Mutat. 29: 1079