

Pengenalan Miopati Mitokondria

Santosa, Soenarto*, Suyanto Hadi**

Peserta Program Pendidikan Spesialis I, * Guru Besar, ** Kepala Sub Bagian Rematologi
Bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ Rumah Sakit Dr Kariadi Semarang

ABSTRAK

Mitokondria adalah rangkaian organela yang unik karena memiliki DNA tersendiri yang disebut DNA mitokondria dengan sifat-sifat yang spesifik.

Miopati mitokondria menampilkan berbagai sindrom dengan karakteristik patologi, histokimia dan biokimia yang berbeda-beda yang terjadi sebagai akibat kelainan pada mitokondria. Sindrom ini sering mengenai multisistem dengan berbagai gejala dan tanda dari sistem organ yang terkena. Terdapat nama-nama yang eksotik sindrom ini seperti *CPEO (chronic progressive external ophthalmoplegia)*, *MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)*, *MERRF (myoclonic epilepsy with ragged-red fibers)*, *MNGIE (myoneurogastrointestinal encephalopathy)*, *NARP (neurogenic weakness, ataxia, retinitis pigmentation)*.

Fungsi utama mitokondria adalah memproduksi energi kimia dalam bentuk molekul ATP yang akan dipergunakan sel-sel tubuh. Bila komponen kunci rantai respirasi dalam mitokondria hilang atau rusak maka akan terjadi proses berkelanjutan yang tidak terkendali. Beberapa sindrom mitokondrial dapat disebabkan oleh berbagai perubahan tingkat molekuler yang dapat berupa mutasi dan delesi dari DNA mitokondria.

Terapi yang paling umum adalah pemberian zat untuk merangsang aktivitas enzim transport elektron sisa atau memberikan asektor elektron buatan. Terapi gen menjadi terapi baru dalam pengobatan kelainan-kelainan mitokondria di masa mendatang.

PENDAHULUAN

Miopati adalah istilah umum untuk penyakit-penyakit yang mengenai otot. Istilah **miopati mitokondria** berarti berbagai sindrom dengan karakteristik patologi, histokimia dan biokimia yang berbeda-beda. Sindrom ini sering timbul pada multisistem dengan berbagai gejala dan tanda dari sistem organ yang terkena. Miopati mitokondria secara khas disebabkan kelainan pada rantai respirasi atau rantai transpor elektron mitokondria.^{1,2,4}

Mitokondrion (jamak – mitokondria: Inggris- *mitochondrion, mitochondria*) adalah kompartemen sel atau organel tempat proses konversi energi dalam bentuk molekul ATP (*adenosine triphosphate*) yang dibutuhkan berbagai aktivitas fungsi sel. Mitokondria adalah suatu rangkaian organela unik yang mengandung DNA sendiri.^{4,5}

Pengetahuan tentang mitokondria mengantar kita ke cakrawala baru yaitu *mitochondrial medicine* sebagai dampak kemajuan pesat dalam dekade delapan puluhan dan sembilan puluhan dalam pengenalan kita mengenai mutasi DNA mitokondria (mtDNA); yang mendasari sekelompok kelainan neuromuskular dengan struktur dan fungsi mitokondria abnormal. Kelainan neuromuskular ini merupakan kelompok gejala penyakit, yang pada waktu lalu dinamai *mitochondrial myopathies* atau *cytopathies*. Dan pengetahuan neuromuskular tersebut masih merupakan yang terlengkap tentang kelainan mitokondria. Sebagai penyakit yang pada hakekatnya merupakan kelainan gen tunggal, menunjukkan adanya hubungan antara mutasi dan ekspresi fenotip sebagai cacat biokimia serta manifestasi klinis.^{1,6}

Pada makalah ini akan dibahas mengenai miopati mitokondria sebagai suatu manifestasi klinis dari kelainan mitokondria.

MITOKONDRIA SEBAGAI ORGANEL TRANSDUKSI ENERGI

Mitochondria berasal dari kata Yunani *mito* yang berarti benang, dan *chondrion* yang berarti seperti granula (butiran-butiran), sehingga dapat diartikan sebagai organel dengan rangkaian butir-butir yang tersusun seperti benang. Mitochondria merupakan organel yang unik karena memiliki DNA tersendiri dengan sifat-sifat yang spesifik pula.^{4,7}

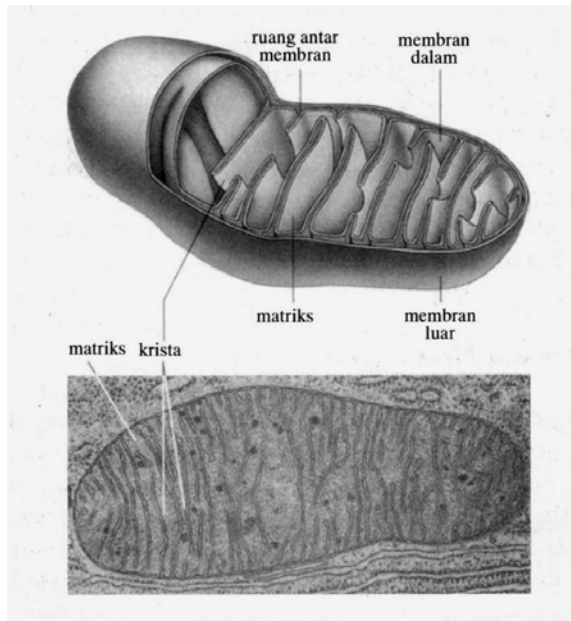
1. Struktur Mitochondria

Mitochondria merupakan organel berupa kantung yang diselaputi oleh dua membran, yaitu membran luar dan membran dalam; sehingga mitochondria memiliki dua kompartemen, yaitu ruang antar membran (*intermembrane space*) dan matriks (*matrix*) mitochondria yang diselubungi langsung oleh membran dalam.^{1,8}

Membran luar

Membran luar mengandung protein transport yang disebut porin. Porin membentuk saluran yang berukuran relatif lebih besar di lapisan ganda lipid membran luar; sehingga membran luar dapat dianggap sebagai saringan yang memungkinkan lolosnya ion maupun molekul kecil berukuran 5 kDa atau kurang, termasuk protein berukuran kecil. Molekul-molekul tersebut bebas memasuki ruang antar membran, namun sebagian besar tidak melewati membran dalam yang bersifat impermeabel. Ini berarti bahwa dalam hal kandungan molekul kecil, di ruang antar membran bersifat ekuivalen dengan sitosol sedangkan di ruang matriks berbeda.⁸

Protein yang terletak pada membran luar meliputi berbagai enzim yang terlibat dalam biosintesis lipid mitochondria dan enzim-enzim yang mengubah substrat lipid menjadi bentuk lain untuk selanjutnya dimetabolisme di matriks mitochondria.⁸



Gambar 1. Struktur mitochondria

Keterangan: diagram struktur tiga dimensi mitochondria, bagian bawah adalah elektromikrograf mitochondria.

Membran dalam dan krista

Membran dalam dan matriks mitochondria terkait erat

dengan aktivitas utama mitochondria yaitu terlibat dalam siklus asam trikarboksilat, oksidasi asam lemak dan pembentukan energi. Rantai respirasi terdapat dalam membran dalam ini.^{8,9}

Ruang antar membran

Ruang antar membran adalah ruang yang berada di antara membran luar dan membran dalam mitochondria. Ruang ini mengandung sekitar 6% dari total protein mitochondria dan beberapa enzim yang bekerja menggunakan ATP (*adenosine triphosphate*) yang tengah melewati ruang tersebut untuk memfosforilasi nukleotida lain.⁸

Matriks

Sebagian besar (sekitar 67%) protein mitochondria dijumpai pada bagian matriks. Enzim-enzim yang dibutuhkan untuk proses oksidasi piruvat, asam lemak dan untuk menjalankan siklus asam trikarboksilat terdapat pada matriks ini.⁸

Rantai respirasi

Rantai respirasi dan inhibitorynya dapat dilihat pada **Tabel 1** yang juga merupakan ringkasan jalur metabolik mitochondria pada **gambar 2**. Semua kompleks ini berada di membran dalam dan mereka dapat dicapai oleh substrat baik yang berada pada membran maupun pada matriks. Telah diketahui pula berbagai inhibitor rantai respirasi dan efek kliniknya yang dapat dianggap sebagai pengetahuan awal dari *mitochondrial medicine*.^{5,8,9}

Tabel 1. Kompleks enzim respirasi mitochondria, subunit yang disintesa oleh mitochondria dan inhibitor rantai respirasi.⁵

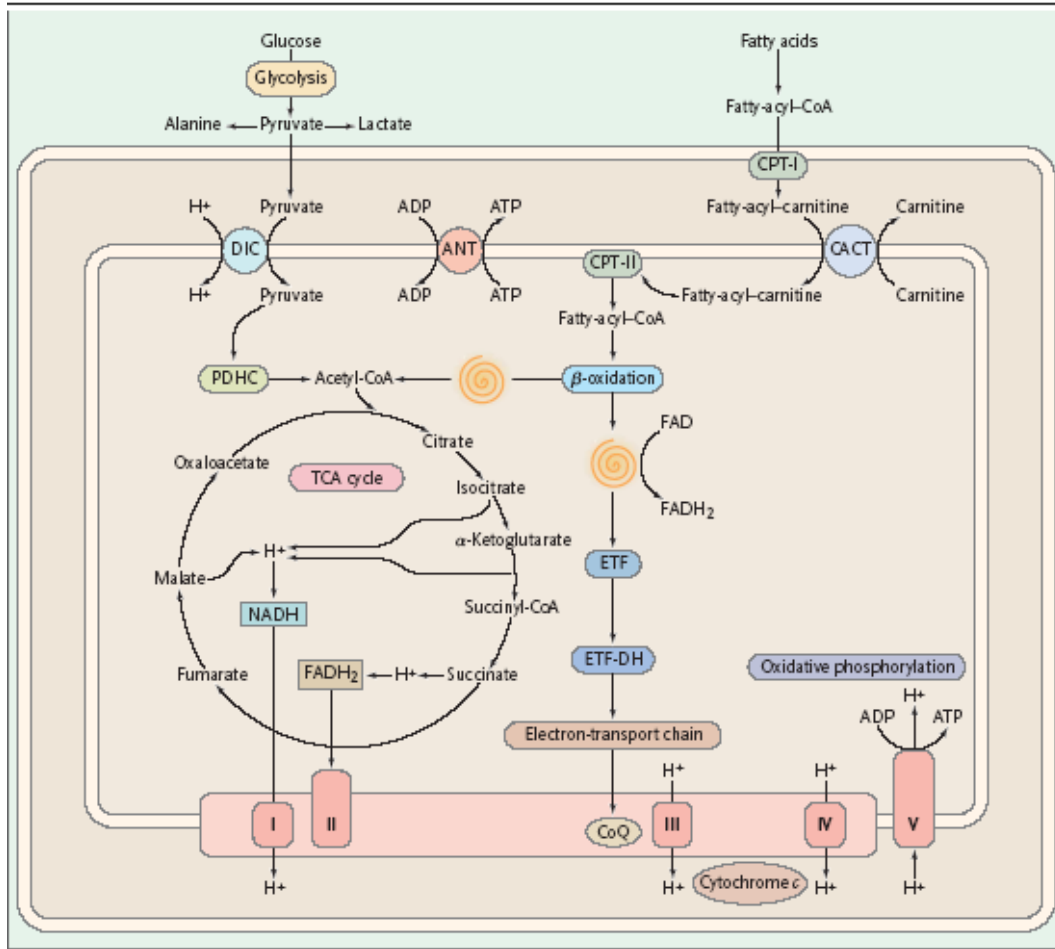
Kompleks	Aktivitas enzim	Jumlah Polipeptida (yang disintesis di mitochondria)	Pusat redoks	Inhibitor
I	<i>NADH-coQ reductase</i>	>45[7;ND1-4,4L,5,6]	8 FeS(3 pusat)	<i>Rotenone</i> <i>Ptericidine</i> <i>Amytal</i> <i>Malonate</i>
II	<i>succinate-coQ reductase</i>	4[tidak ada]	2 <i>Cytochrome b</i> <i>Cytochrome c1</i> 2FeS(1pusat)	<i>Antimycin A</i>
III	<i>CoQH2 Cytochrome c reductase</i>	7-8 [1; <i>cytochrome b</i>]	<i>Cytochrome a</i> <i>Cytochrome a3</i>	CO CN Oligomycin
IV	<i>Cytochrome c oxidase</i>	10 [3;CO I, COII,COIII]	2 Cu	
V	<i>ATP synthase</i>	10-16[2;ATP6,ATP8]	tidak relevan	

Keterangan: *NADH* : nicotinamide adenine dinucleotide; *CoQ*:coenzyme Q; *ATP* : adenosine triphosphate

2. Metabolisme mitochondria

Fungsi utama mitochondria adalah memproduksi energi kimia dalam bentuk ATP yang akan dipergunakan untuk aktivitas seluruh sel-sel tubuh manusia. Secara garis besar, reaksi pembentukan ATP yang berlangsung di mitochondria dapat dibagi menjadi 3 tahap:⁸

- Reaksi oksidasi piruvat (atau asam lemak) menjadi CO₂. Reaksi ini terkait dengan reduksi NAD⁺ dan FAD menjadi NADH dan FADH₂. Reaksi-reaksi ini berlangsung dalam ruang matriks mitochondria (lihat gambar 2).
- Transfer elektron dari NADH dan FADH₂ ke O₂. Rentetan reaksi ini berlangsung pada membran dalam dan terkait dengan pembentukan *proton motive force* atau gradien elektrokimia lintas membran dalam mitochondria.
- Pemanfaatan energi yang tersimpan dalam bentuk gradien elektrokimia untuk memproduksi ATP. Reaksi ini dikatalisis oleh kompleks enzim F₀-F₁ ATP sintetase yang berlokasi pada membran dalam.



Gambar 2. Jalur metabolik dalam mitokondria

Spiral menunjukkan reaksi β oksidasi yang menghasilkan pelepasan acetyl-coenzim A dan penurunan flavoprotein. ADP singkatan dari adenosine diphosphate, ATP adenosine triphosphate, ANT adenine nucleotide translocator, CACT carnitine-acyl carnitine translocase, CoQ coenzyme Q, CPT carnitine palmitoyltransferase, DIC dicarboxylate carrier, ETF electron-transfer flavoprotein. ETH-DH electron transfer dehydrogenase, FAD flavin adenine dinucleotide, FADH₂ berarti FAD₂, NADH nicotinamide adenine dinucleotide, PDHC pyruvate dehydrogenase complex, TCA tricarboxylic acid, angka romawi I s/d V menunjukkan kompleks I s/d V.

Dikutip dari DiMauro S, Schon E.A. Mitochondrial Respiratory-Chain Diseases. N Eng J Med. 2003;348:2658-68. <http://www.nejm.org>

3. GENETIKA MITOKONDRIA

DNA mitokondria manusia merupakan DNA sirkuler tertutup yang berada pada matriks mitokondria yang mengandung 37 gen, dan berukuran 16569 pasang basa. Dua puluh empat gen (24) diperlukan untuk translasi mtDNA [2 RNA ribosom (rRNAs) dan 22 RNA transfer (tRNA)] dan 13 mengkode subunit rantai respirasi, dengan perincian sebagai berikut: 7 subunit untuk kompleks I [ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5 DAN ND6 (ND singkatan dari NADH dehydrogenase)], 1 subunit untuk kompleks III (sitokrom b), 3 subunit untuk sitokrom oksidasi (COX1,II,III) serta 2 subunit untuk ATP sintetase. Sebagian rantai respirasi dikode oleh DNA nukleus. Genom DNA mitokondria manusia dapat dilihat pada **gambar 3**.

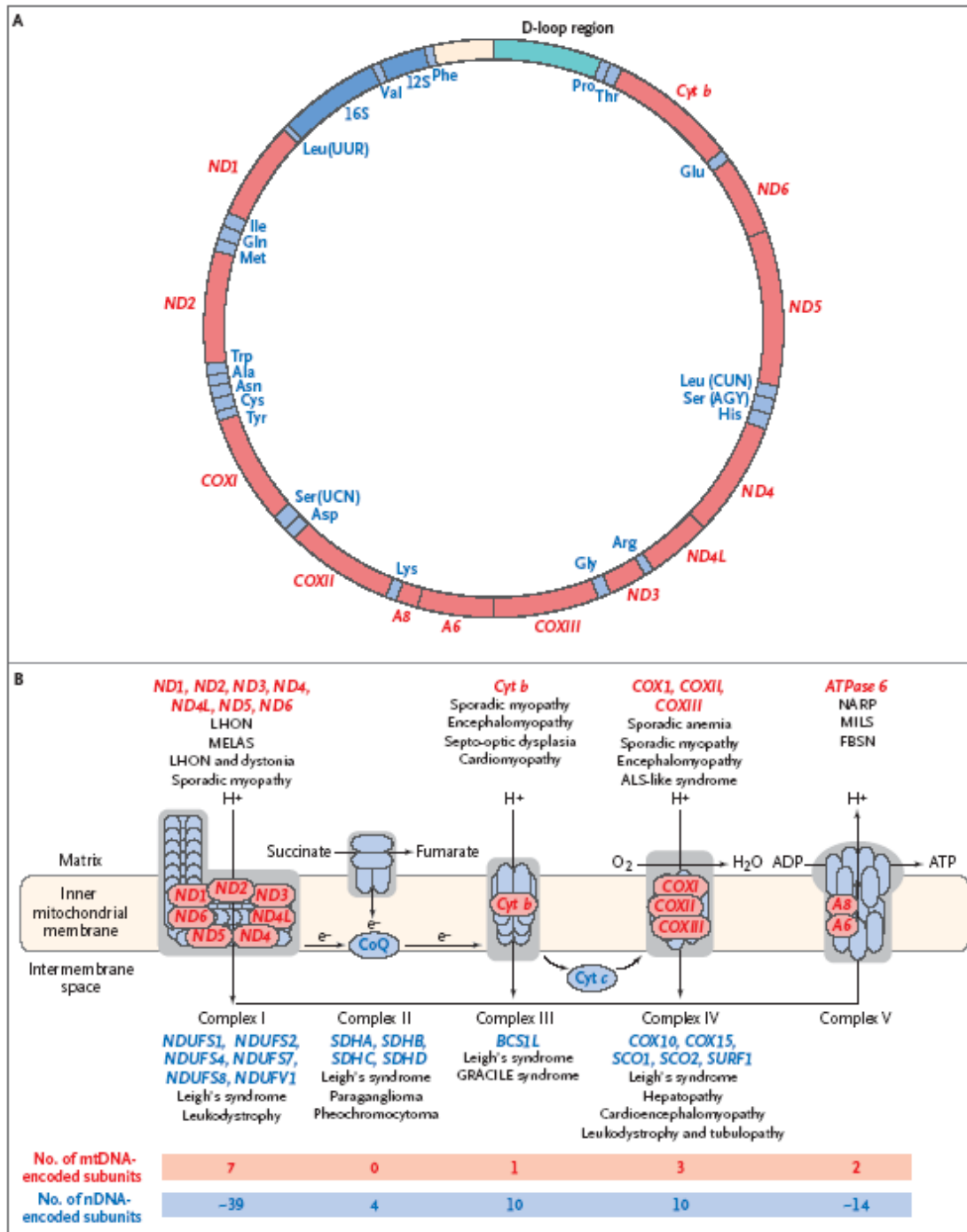
Genetika mitokondria berbeda dengan hukum Mendel

dalam 3 aspek utama: diturunkan dari ibu, heteroplasmia dan segregasi mitotik.^{2,8,9}

1. Diturunkan dari ibu

Secara hukum umum, semua DNA mitokondria dalam zigot berasal dari ovum. Sehingga seorang ibu membawa mutasi mtDNA pada semua anak-anaknya, tetapi hanya anak perempuannya yang akan memindahkan mutasi tersebut pada keturunannya. Bukti baru transmisi paternal mtDNA pada otot rangka (tetapi tidak pada jaringan lain) pada pasien dengan miopati mitokondria memberikan peringatan penting bahwa sifat mtDNA yang diturunkan dari ibu bukan merupakan hukum yang mutlak, tetapi tidak disangkal bahwa penyakit-penyakit yang berhubungan dengan mtDNA terutama diturunkan dari pihak ibu.^{9,10}

Gambar 3. Sebagian rantai respirasi dikode oleh DNA nukleus. Genom DNA mitokondria manusia



Gambar 3A menunjukkan genom mitokondria manusia. Gambar 3B menunjukkan subunit rantai respirasi yang dikode oleh DNA nukleus (nDNA) dan mtDNA. Dikutip dari DiMauro S, Schon E.A. Mitochondrial Respiratory-Chain Diseases. N Eng J Med. 2003;348:2658-68. <http://www.nejm.org>

2. Heteroplasmia dan efek ambang batas (*threshold effect*)

Terdapat ribuan molekul mtDNA dalam tiap sel, dan secara umum terdapat beberapa mutasi patogenik mtDNA, tetapi bukan semuanya. Sehingga sel dan jaringan tercampur mtDNA normal dan mutan, keadaan ini disebut heteroplasmia. Hetero-

plasmia juga terdapat pada tingkat organel yaitu mitokondrion dengan mtDNA normal dan mutan yang bercampur. Pada orang normal semua mtDNA adalah identik (homoplasmia). Tidaklah mengherankan bila dengan jumlah mtDNA minimal belum terjadi disfungsi oksidatif dan belum tampak tanda

klinis, ini yang disebut efek ambang batas. Tiap-tiap sel organ memiliki ambang batas tersendiri, tergantung metabolisme jaringan tersebut. Efek tersebut lebih rendah pada jaringan yang tergantung pada metabolisme oksidatif, seperti: otak, jantung, otot rangka, retina, tubulus ginjal, dan kelenjar endokrin.^{9,10,11}

3. Segregasi mitotik

Redistribusi acak organela saat pembelahan sel dapat mengubah proporsi mtDNA mutan yang diterima oleh sel anak perempuan, jika efek ambang patogenik dalam jaringan yang tidak terkena terlampaui, maka fenotip dapat juga berubah. Pada gangguan mtDNA sering berhubungannya dengan umur, jaringan yang terkena, dan variabilitas gambaran klinik.^{9,10}

Mutasi DNA mitokondria ternyata relatif tinggi. mtDNA secara alami dihadapkan pada faktor-faktor yang tidak menguntungkan (**Tabel 2**) seperti: (a) tingginya kadar spesies oksigen reaktif sebagai produk samping metabolisme oksidatif mitokondria, (b) terpaparnya mtDNA terhadap oksigen reaktif tersebut karena tidak adanya proteksi oleh nukleoprotein, yang berlainan dengan DNA inti sel dan (c) tidak adanya sistem *repair* DNA yang efektif di dalam organela ini.⁵

Tabel 2. Karakteristik mutasi pada DNA mitokondria

◆	Terjadi dengan laju tinggi <ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada mekanisme <i>repair</i> DNA yang efektif pada mitokondria • DNA mitokondria tidak memiliki proteksi nukleoprotein • Produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang tinggi di mitokondria
◆	Faktor-faktor mitokondria – adanya <i>hot spot</i> untuk mutasi – mutasi yang sama terjadi berkali-kali secara independen (seperti mutasi DM/ketuliaan/MELAS A3243G dan LHON G11778A)
◆	Faktor di inti sel menentukan fidelitas replikasi mtDNA
◆	Eksresi mutasi mtDNA poligenik – dipengaruhi oleh faktor pemodifikasi di inti sel, lingkungan sekuens mtDNA dan faktor lingkungan

Dikutip dari Sangkot M. Mitochondrial Medicine: Perspektif ke Depan. Dalam: Suryadi H, dkk. Ed. Mitochondrial Medicine. Lembaga Eijman. Jakarta. 2003. 1-17.

MANIFESTASI KLINIS MIOPATI MITOKONDRIA

Beberapa gangguan mitokondria hanya mengenai satu organ, tetapi kadang dapat mengenai berbagai sistem organ dan yang sering tampak gambaran menonjol adalah neurologis dan miopati. Terdapat beberapa klasifikasi klinis, tetapi tidak ada yang tepat sama karena sering tumpang tindih. Gangguan mitokondria terdapat pada umur dewasa atau akhir masa akil balik, ini yang membedakan dengan gangguan DNA nukleus, yang sering tampak pada masa kanak-kanak. Banyak pasien terdapat sekelompok gambaran klinis yang menjadi satu sindrom (**Tabel 3**).^{4,15}

Sebenarnya kelainan mitokondria dapat mengenai semua sel-sel organ tubuh, tetapi ada pula yang terjadi pada organ tertentu, ini tergantung efek ambang batas tiap-tiap organ tersebut. Gambaran klinis yang umum adalah kelemahan, miopati proksimal, intoleran terhadap latihan, cepat lelah, kramp otot, problem gastrointestinal, ptosis, paralisis otot mata (oftalmoplegia eksternal), degenerasi retina (retinitis pigmentosa) dengan penurunan kemampuan melihat, kejang, ataksi

(kehilangan keseimbangan dan koordinasi) dan keterlambatan belajar.^{11,12}

Penyakit-penyakit mitokondria berhubungan dengan berbagai manifestasi klinis (**Tabel 3**). Kadang terdapat abnormalitas biokimia dan kelainan pada otot rangka, tetapi miopati mungkin tidak tampak secara klinis. Secara umum, abnormalitas dapat dibagi dalam sindrom yang menyebabkan miopati ekstremitas dengan atau tanpa oftalmoplegia dan yang terutama manifestasi susunan saraf manusia. Dahulu pernah diungkapkan kelainan yang terutama mengenai otot dengan manifestasi intoleransi latihan, kelemahan otot dengan distribusi sekitar ekstremitas atau fascioscapulohumeral, atau disfungsi otot ekstra artikuler dengan atau tanpa keterlibatan mata dan ekstremitas. Pada kasus yang lain dilaporkan kasus dengan gejala hipermetabolisme, sangat menyukai garam, neuropati perifer yang menunjukkan heterogenitas yang ekstrim. Walaupun sebagian besar kasus terjadi pada bayi, beberapa kasus baru menimbulkan gejala setelah mencapai masa kanak-kanak dan baru diketahui setelah dewasa.⁴

Miopati mitokondria yang timbul saat dewasa paling banyak menyebabkan intoleransi latihan, kelemahan proksimal atau menyeluruh dan jarang terjadi mioglobinemia, yang dapat ditemukan pada umur 70-an. Kadar kreatinin kinase dapat normal atau meningkat, elektrofisiologi tidak menunjukkan kelainan. Gambaran khas terbanyak pada biopsi otot adalah peningkatan jumlah *red ragged fiber* dengan peningkatan aktivitas *succinate dehydrogenase* dan penurunan sitokrom oksidase. Dengan mikroskop elektron menunjukkan peningkatan jumlah mitokondria dan terdapat mitokondria dengan ukuran lebih besar atau penurunan jumlah mitokondria. Dengan pemeriksaan *Magnetic resonance spectroscopy* menunjukkan penurunan perbandingan fosfokreatinin terhadap fosfat inorganik.⁴

Tabel 3. Penyakit-penyakit mitokondria

Sindrom	Kelainan rantai respirasi
<i>Early onset</i>	
<i>Alper's (progressive infantile poliodystrophy)</i>	I,VI,PDC
<i>Leigh's (sub acute necrotizing encephalomyelopathy)</i>	I,IV,PDC
<i>Pearson's (bone marrow/pancreas syndrome)</i>	I
<i>Childhood or adult onset</i>	
<i>Kearns-Sayre syndrome</i>	I,II,III,IV,I+IV
<i>MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes)</i>	IV
<i>MERRF (myoclonic epilepsy with ragged-red fibers)</i>	I,I+IV
<i>MNGIE (myoneurogastrointestinal encephalopathy)</i>	IV
<i>Dementia, ataxia, deafnes, myopathy</i>	I,I-III
<i>NARP (neurogenik weakness, ataxia, retinitis pigmentation)</i>	III
<i>Proximal weakness and exercise intolerance</i>	
<i>Exercise intolerance and myoglobinuria</i>	

Ket: I-IV : kompleks sitokrom I-IV, PDC : *pyruvate dehydrogenase complex*. Dikutip dari Wortmann RL. Metabolic diseases of muscle, in: Koopman WJ, ed. Arthritis and Allied Conditions, 4th ed, volume two. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2416-2434.

Secara ringkas manifestasi kelainan mitokondria dapat dilihat pada **Tabel 4** di bawah ini.

Tabel 4. Sindrom Klinis Penyakit-penyakit mitokondria

Sindrom	Gambaran utama	Gambaran tambahan
Alper syndrome	Polidistrofi infantil yang progresif	
Pearson syndrome	Anemia sideroblastik pada anak-anak, Pansitopenia, Kegagalan eksokrin pankreas	Defek tubulus ginjal
Leigh syndrome	Ensefalopati relaps subakut, Tanda serebelar dan batang otak	Lusensia ganglia basalis, Riwayat penyakit keluarga dengan kelainan neurologis atau Leigh syndrome
CPEO	Oftalmoplegi eksternal, ptosis bilateral	Miopati proksimal ringan
Kearns-Sayre syndrome	Oftalmoplegi ptosis eksternal, Retinopati pigmentosum, Salah satu dari: <ul style="list-style-type: none"> • Protein LCS > 1 gr/l • Ataksia serebelar • Blok jantung 	Tuli bilateral, Miopati, Disfagia, Diabetes mellitus, Hipoparatiroidi, Demensia,
MELAS	Stroke like episode sebelum 40 tahun, Kejang dan/atau demensia, Ragged red fiber dan/atau asidosis laktat	Diabetes mellitus, Kardiomiopati (awal: hipertrofi, lanjut: dilatasi) Tuli bilateral, Retinopati pigmentosum, Ataksia serebelar
MERRF	Mioklonus, Kejang, Ataksia serebelar, Miopati	Demensia, Atrofi optik, Tuli bilateral, Neuropati perifer, Spastisitas, Lipomata multipel
MNGIE	Ensefalopati, neurogastrointestinal, Miopati, Tuli, Ataksia, Demensia	
NARP	Ataksia, Neuropati perifer, Kelemahan dan intoleransi latihan, Retinitis pigmentosum	Lusensia ganglia basalis, Abnormalitas, elektoretinogram, Neuropati sensorimotor

Keterangan: CPEO chronic progressive external ophthalmoplegia, MELAS mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MERRF myoclonic epilepsy with ragged-red fibers, MNGIE myoneurogastrointestinal encephalopathy, NARP neurogenic weakness, ataxia, retinitis pigmentation

Dikutip dari Chinnery P.F. Mitochondrial Disorder Overview (Mitochondrial Encephalomyopathies, Mitochondrial Myopathies, Oxidative Phosphorylation Disorder, Respiratory Chain Disorder). Genereviews. <http://www.genetest.org>

ETIOLOGI

Dalam tiap-tiap sel, mitokondria dapat disamakan dengan mesin mobil. Mesin biologi yang kecil ini mengkombinasikan makanan yang kita makan dengan oksigen untuk memproduksi energi bagi kelangsungan hidup. Energi yang dibentuk oleh mitokondria disimpan dalam bentuk zat kimia yang disebut *adenosine triphosphate* (ATP).^{12,14}

Selain memproduksi energi seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, mitokondria juga terlibat dalam berbagai aktivitas yang penting seperti memproduksi hormon steroid dan membangun blok DNA. Adanya defek pada bagian mitokondria yang disebut *rantai respirasi* atau rantai transport

elektron akan menyebabkan miopati mitokondria yang melibatkan otot, dan bila melibatkan otak disebut ensefalomiopati mitokondria. Proses yang terjadi tersebut menimbulkan gangguan suplai energi, timbunan sekunder produk toksik seperti radikal bebas dan asidosis laktat, atau kombinasi dari kedua keadaan tersebut.¹¹

Bila komponen kunci rantai respirasi dalam mitokondria hilang atau terjadi kerusakan maka akan terjadi proses yang saling berkelanjutan. Peristiwa tersebut dapat terjadi dalam dua tahap yaitu; (a) Yang pertama terjadi adalah tidak terbentuk elektron. ATP tidak terbentuk secara efisien dan sel kehilangan energi untuk melakukan fungsi normal. (b) Kedua, semua dari tahap-tahap sesudahnya menjadi terhenti, selanjutnya sering menimbulkan bahan kimia abnormal yang akan memproduksi bahan toksik. Produk tersebut adalah radikal bebas dan metabolik yang berlebihan seperti asam laktat yang dalam jumlah besar akan membahayakan.¹¹

Radikal bebas adalah molekul reaktif yang dapat merusak DNA dan membran sel melalui jalur oksidasi. Normalnya, rantai respirasi mitokondria membuat radikal bebas dalam jumlah yang rendah selama proses pembuatan ATP. Bila terdapat malfungsi pada rantai respirasi, maka produksi radikal bebas meningkat. Radikal bebas ini kemudian menyebabkan kerusakan lebih lanjut mtDNA, yang akan mengakibatkan “*vicious cycle*” timbulnya kerusakan dan produksi radikal bebas. Tidak jelas berapa besar peranan pembentukan radikal bebas ini dapat menyebabkan atau memperburuk keadaan sehingga terjadi gejala-gejala penyakit mitokondria.¹¹

Telah dilaporkan defek aktivitas enzim rantai respirasi dan mutasi spesifik gen *cytochrome b* yang dibuktikan dengan pemeriksaan biopsi, test biokimia dan molekuler pada pasien-pasien dengan miopati mitokondria.¹³

Beberapa sindrom penyakit-penyakit mitokondria dapat disebabkan oleh berbagai perubahan dalam tingkat molekuler. **Mutasi** dapat terjadi pada DNA inti dan DNA mitokondria (mtDNA). *Kearns-sayre syndrome*, *Pearson’s syndrome* dan *chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO)* berhubungan dengan berbagai defek yang mengenai kompleks rantai respirasi mtDNA. *Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke like (MELAS) syndrome* dan *myoclonus epilepsy, ragged red fiber disease (MERRF)* disebabkan mutasi tunggal gen mtDNA. **Delesi multipel** telah dilaporkan pada lebih tiga kasus miopati familial dan miopati mitokondria awitan lambat pada orang tua. Mutasi lokus tunggal gen nukleus yang mengkode protein pada kompleks I dan IV menyebabkan sindrom miopati ekstremitas murni dan asidosis laktat fulminan pada bayi. Delesi mtDNA dapat menyebabkan miopati pada anak-anak (lihat tabel 3 dan gambar 6).^{4,10}

Sindrom mitokondria yang didapat mungkin terjadi antara lain miopati mitokondria akibat keracunan terapi zidofudine (AZT) pada pasien dengan HIV, miopati yang diinduksi *clofibrate* dan defisiensi selenium. Keracunan CN (sianida) CO juga merupakan kelainan rantai respirasi mitokondria yang sering terjadi. Abnormalitas mitokondria dapat juga terjadi sebagai akibat proses penuan dan pada otot pasien-pasien dengan polimiositis, miositis “*inclusion bodies*” dan reumatika polimialgia.^{1,4,5}

memberikan aseptor elektron buatan. Strategi *metabolic by pass* dengan vitamin C dan menadion terbukti berhasil secara bermakna untuk pasien dengan defisiensi kompleks respirasi III. Kedua vitamin ini adalah akseptor elektron dengan potensi elektrik yang tepat, sehingga memungkinkan rantai respirasi berjalan kembali.^{1,6} Pemberian riboflavin oral bermanfaat untuk pasien dengan defisiensi kompleks I dan /atau kompleks II.¹⁵

Sekarang ini mulai dipakai agen metabolik seperti Coenzim Q₁₀ (ubiquinon), yang merupakan komponen penting dalam rantai transport elektron yang dapat meningkatkan produksi ATP dan berperan sebagai anti oksidan. Obat lain yang digunakan adalah *L-carnitine*, vitamin K, *nicotinamide*, *creatine*. Latihan aerobik dengan intensitas sedang dapat juga bermanfaat pada beberapa pasien dengan miopati mitokondria. Walaupun bukti efikasinya masih terbatas, terapi ini telah digunakan.^{1,4}

Pemberian infus *triacylglycerol* ternyata tidak memberikan perbedaan bermakna dibanding glukosa. Terapi gen menjadi harapan baru dalam pengobatan kelainan - kelainan mitokondria di masa mendatang.^{6,21,22}

KEPUSTAKAAN

1. Beal MF, Martin JB. Nutritional and Metabolic Disease of the Nervous Sistem in: Fauci A.S, Brunwald E, Isselbacher K.J. et all, ed. Harrison's Principle of Internal Medicine 14th. McGraw-Hill. New York. 1998; 2: 2451-2457.
2. Mendell JR et al. Disease of Muscle in: Fauci A.S, Brunwald E, Isselbacher K.J. et all, ed. Harrison's Principle of Internal Medicine 15th. McGraw-Hill. New York. 2001; 2 : 2536-2540.
3. Wortmann RL. Myopathic Diseases. Buletin on the Rheumatic Disease. 2004; 51: 1-6.
4. Wortmann RL. Metabolic diseases of muscle, in: Koopman WJ, ed. Arthritis and Allied Conditons, 4th ed , volume two. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2001: 2416-2434.
5. Sangkot M. Mitochondrial Medicine: Perspektif ke Depan. Dalam: Suryadi H, dkk. Ed. Mitochondrial Medicine. Lembaga Eijman. Jakarta. 2003. 1-17.
6. M. Sangkot. Kelaian Mitokondria, Diagnosis dan Pengobatan. Dalam: Suryadi H, dkk. Ed. Mitochondrial Medicine. Lembaga Eijman. Jakarta. 2003. 71-89.
7. Dorland W.A.N. Kamus Kedokteran Dorland Edisi 29. EGC. Jakarta; 2002 : 442,1363.
8. Artika I.M, Struktur, Fungsi, dan Biogenesis. Mitokondria. Dalam: Suryadi H, dkk. Ed. Mitochondrial Medicine. Lembaga Eijman. Jakarta. 2003. 19-51.
9. DiMauro S, Schon E.A. Mitochondrial Respiratory-Chain Diseases. N Eng J Med. 2003 ; 348 : 2658-68. <http://www.nejm.org>
10. John DR, Disease Caused by Genetic Defect of Mitochondria, in : Fauci A.S, Brunwald E, Isselbacher K.J. et all, ed. Harrison's Principle of Internal Medicine 15th. McGraw-Hill. New York. 2001; 1: 2451-2457.
11. Hesterlee S. Mitochondrial Disease in Perspective Symptoms, Diagnosis and Hope for The Future. http://www.mitoresearch.org/Quest_6_5.htm
12. Hesterlee S. Mitochondrial Myopathy: An Energy Crisis in The Cells. http://www.mitoresearch.org/Quest_6_4a.htm
13. Flaherty KR, Wald J, Weisman IM, et al. Unexplained Exertional Limitation, Characterization of Patien with a Mitochondrial Myopathy. Am J Respir Crit Care Med. 2001 ; 164 : 425-452. <http://www.atsjournal.org>
14. Griggs RC, Karpati G. Muscle Pain, Fatigue, and Mitochondriopathies. N Engl J Med.1999 ; 341 : 1076-1078. <http://www.nejm.org>
15. Chinnery P.F. Mitochondrial Disorder Overview (Mitochondrial Encephalomyopathies, Mitochondrial Myopathies, Oxydative Phosphorylation Disorder, Respiratory Chain Disorder). Genereviews. <http://www.genetest.org>
16. Jhons D.R. Mitochondrial DNA and Disease. <http://www.nejm.org>
17. Wang L, Saada A, Eriksson S. Kinetic Properties of Mutant Human Thymidine Kinase 2 Suggest a Mechanism for Mitochondrial DNA Depletion Myopathy. The Journal of Biological Chemistry. 2003 ; 278 : 6963-6968. <http://www.cjb.org>
18. Roef MJ, Kalhan SC, Reijngond D EL et al. Lactate Disposal via Guconeogenesis Is Increased During Exercise in Patient with Mitochondrial Myopathy Due Complex I Deficiency. Pediatric Research. 2001 : 592-597.
19. Wredenburg A, Wibom R, Graft C, et al. Increased Mitochondrial Mass in Mitochondrial Myopathy Mice. PNAS. 2002 ; 99 : 15066-71. <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.232591499>.
20. Yonemura K, Hasegawa Y, Kimura K, et al. Diffusion-Weighted Mr Imaging In A Case Of Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Strokeliike Episodes. American Journal Neuroradiology. 2001 ; 22 : 269-272.
21. Roef MJ, Meer KD, Reijngoud DJ. Et al . Triacylglycerol infusion improve exercise endurance in patients with mitochondrial myopathy due to complex I deficiency. American Journal Nutrition. 2002 ; 75 : 237-44.
22. Taivalsalo T, Fu K, Johns T, et al. Gene shifting: a novel therapy for mitochondrial myopathy. Human Molekular Genetik. 1999 ; 8 : 047-1052.

