

Sindrom MELAS: Kelainan Genetik Mitokondria

M. Fathurrahman Zain¹, Kevin Jeremia Purba¹, Delisa Mutiara Nabila¹, Takhfa Nur Asyifa¹, Rani Himayani²

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Penyakit Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes (MELAS) adalah kelainan genetik bawaan mitokondria. Mitokondria paternal hanya ada di *tailpiece* sperma akibat mutasi pada tRNA pada gen mitokondria MTTL1. MELAS merupakan penyakit mitokondria yang paling umum dengan prevalensi kejadian 1 dari 4000. Sindrom MELAS adalah penyakit multi-organ dengan manifestasi yang luas termasuk stroke-likes episodes, demensia, epilepsi, laktat asidosis, miopati, sakit kepala berulang, gangguan pendengaran, diabetes, dan perawakan pendek. Individu dengan sindrom MELAS sering hadir dengan lebih dari satu manifestasi klinis awal. Penegakkan diagnostik MELAS dapat memakai kriteria diagnostik Hirano's untuk MELAS. Kriteria diagnostik Hirano's harus mencakup kejadian berikut: (1) tanda-tanda ensefalopati, seringkali dengan demensia dan kejang, (2) *stroke-like episode* pada usia muda, dan (3) hasil pemeriksaan yang menunjukkan adanya disfungsi mitokondria seperti asidosis laktat atau RRF pada biopsi otot. Penatalaksanaan untuk sindrom MELAS tidak ada yang khusus namun Sebagian besar untuk tatalaksana MELAS bersifat simtomatik dan melibatkan multidisiplin seperti ahli saraf, ahli jantung, ahli endokrin, ahli audiologi, dokter mata, terapi fisik dan okupasi dan psikologi mengingat sindrom MELAS ini dapat menyebabkan disfungsi dari beberapa organ.

Kata Kunci: Kelainan genetik, MELAS, Tatalaksana

MELAS Syndrome: Mitochondrial Genetic Disorders

Abstract

MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) is an inherited mitochondrial genetic disorder. Paternal mitochondria are present only in the sperm tailpiece due to a mutation in the tRNA in the mitochondrial gene MTTL1. MELAS is the most common mitochondrial disease with an incidence prevalence of 1 in 4000. MELAS syndrome is a multi-organ disease with a wide variety of manifestations including stroke-like episodes, dementia, epilepsy, lactic acidosis, myopathy, recurrent headaches, hearing loss, diabetes, and short stature. Individuals with the MELAS syndrome often present with more than one initial clinical manifestation. The diagnosis can be made with Hirano's criteria for MELAS. The diagnostic criteria for MELAS must include the following events: (1) signs of encephalopathy, often with dementia and seizures, (2) episodes similiar to stroke (stroke-like episodes) in young age, and (3) biochemical evidence of mitochondrial dysfunction such as lactic acidosis or RRF in muscle biopsy. There is no specific treatment for MELAS syndrome, but most of the treatment for MELAS is symptomatic and involves multidiscipline such as neurologists, cardiologists, endocrinologists, audiologists, ophthalmologists, physical and occupational therapy and psychology, considering that MELAS syndrome can cause dysfunction of several organ.

Keywords: Genetic disorder, MELAS, Treatment

Korespondensi: Muhamad Fathurrahman Zain, alamat Jl. Prof. Dr. ir. Soemantri Brodjonegoro, Gedung meneng, Bandar Lampung, HP 083800598047, e-mail mfathur55@gmail.com.

Pendahuluan

Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes (MELAS) merupakan kelainan genetik bawaan mitokondria akibat mutasi pada tRNA pada genmitokondria MTTL1.¹ MELAS merupakan salah satu penyakit mitokondria paling umum dengan angka kejadian 1:4000.³ Penyakit ini merupakan penyakit multi-organ dengan manifestasi yang luas termasuk *stroke-like episodes*, demensia,

epilepsi, laktat asidosis, miopati, sakit kepala berulang, gangguan pendengaran, diabetes, dan perawakan pendek.²

Seseorang yang memiliki Riwayat keluarga terkena MELAS akan mempunyai faktor resiko terkena sindrom MELAS lebih besar karena disebabkan oleh varian pathogen dalam mtDNA yang diwariskan dari ibu.⁵ Penegakkan diagnosis dapat ditegakkan apabila terdapat minimal dua dari kriteria berikut: perkembangan

psikomotor awal normal, nyeri kepala berulang, dan episode muntah rekuren.⁴

Penatalaksanaan untuk sindrom MELAS tidak ada yang khusus namun Sebagian besar untuk tatalaksana MELAS bersifat simtomatik dan melibatkan multidisiplin seperti ahli saraf, ahli jantung, ahli endokrin, ahli audiologi, dokter mata, terapi fisik dan okupasi dan psikologi mengingat sindrom MELAS ini dapat menyebabkan disfungsi dari beberapa organ.¹

Isi

Etiologi

MELAS merupakan singkatan dari *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes* adalah kelainan genetik bawaan mitokondria. Mitokondria paternal hanya ada di tailpiece sperma. Akibatnya, mereka hilang selama pembuahan dan gangguan mitokondria termasuk MELAS diturunkan secara maternal.¹ Dalam beberapa kasus yang terbilang jarang, MELAS dapat terjadi akibat mutasi sporadis tanpa riwayat keluarga. Kelainan genetik yang terjadi pada mitokondria merupakan hasil mutasi yang menyebabkan gangguan fungsi mitokondria, termasuk fosforilasi oksidatif dan produksi energi. Pada sindrom MELAS, mutasi pada tRNA (RNA transfer) diyakini menyebabkan gangguan penyusunan protein menjadi rantai pernapasan yang kompleks, meskipun mekanisme pastinya belum dijelaskan. Mitokondria adalah penghasil energi berupa ATP (adenisin trifosfat). Setiap gangguan mitokondria akan mempengaruhi organ tubuh yang paling aktif secara metabolik terutama otak dan otot.³

Banyak jenis dari mutasi tRNA yang berbeda dapat menyebabkan MELAS. Mutasi yang paling umum adalah pada gen mitokondria MTTL1. Mutasi pasangan basa tunggal, m.3243A>G, ditemukan pada 80% pasien, dan mutasi umum kedua, m.3271T>C, ditemukan pada 10% pasien.^{4,5} Namun, banyak gen lain yang diidentifikasi dengan sindrom fenotipik serupa seperti POLG dan BCS1L.

Gejala neurologis MELAS diyakini sebagai akibat dari kombinasi gangguan produksi energi mitokondria, angiopati mikrovaskular, dan defisiensi oksida nitrat, yang dapat menyebabkan gangguan vasodilatasi serebral.⁶

Epidemiologi

MELAS adalah salah satu penyakit mitokondria yang paling umum, dengan prevalensi kejadian 1 dari 4000. Kedua jenis kelamin sama-sama terpengaruh, tetapi hanya wanita yang dapat menurunkan kondisi ini karena mitokondria dibawa di bagian ekor sel sperma dan oleh karena itu terlepas dari zigot selama pembuahan.³ Masa kanak-kanak adalah usia onset yang khas yang terjadi pada 65-76% individu dengan muncul manifestasi klinis pada atau sebelum usia 20 tahun. Hanya 5-8% dari individu yang muncul manifestasi sebelum usia 2 tahun dan 1-6% setelah usia 40 tahun.¹

Faktor Resiko

Seseorang yang memiliki anggota keluarga dengan riwayat MELAS syndrome memiliki risiko untuk mengalami kondisi yang sama. MELAS disebabkan oleh varian patogen dalam mtDNA dan diwariskan dari ibu. Seorang ibu yang terkena penyakit MELAS dapat bersifat carier sehingga tidak menimbulkan gejala apapun.⁸ Mutasi mtDNA pada penderita sindrom MELAS bervariasi tetapi yang paling umum adalah m.3243ANG. pada pemeriksaan analisis DNA ditemukan m.3243ANG pada sekitar 80% pasien dengan manifestasi klinis sindrom MELAS. Mutasi ini ditemukan pertama kali pada tahun 1990 dengan adanya transisi adenin menjadi guanin pada posisi 3243 mtDNA (m.3243ANG) dalam gen penyandi MT-TL1 tRNA^{Leu}(UUR) pada penderita sindrom MELAS.¹

Mutasi pada kelainan ini memengaruhi fungsi tRNA mitokondria, mengganggu proses global sintesis protein intramitokondria. Separuh pasien dengan sindrom MELAS mungkin memiliki defisiensi kompleks I atau kompleks I + IV. Hubungan yang erat terlihat antara MELAS dan

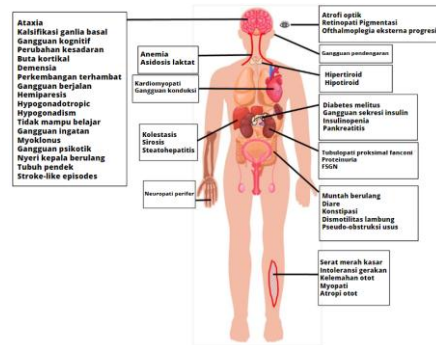
defisiensi kompleks I. Sintesis protein yang menurun pada akhirnya dapat menyebabkan penurunan yang diamati dalam aktivitas rantai pernapasan dengan berkurangnya terjemahan gen kaya UUG seperti ND6 (komponen kompleks I). Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa mutasi 3243 ANG menghasilkan gabungan defek rantai pernapasan yang berat pada myoblast dengan hampir tidak adanya keterkaitan kompleks I, IV, V, dan sedikit penurunan keterkaitan kompleks III. Defek pada hubungan keterkaitan ini terjadi meskipun ada sedikit penurunan pada tingkat sintesis protein mitokondria. Translasi beberapa polipeptoda menurun dan bukti adanya kesalahan penggabungan asam amino ditemukan pada penelitian.¹⁰

Manifestasi Klinis

Sindrom MELAS adalah penyakit multi-organ dengan manifestasi yang luas termasuk stroke-likes episodes, demensia, epilepsi, laktat asidosis, miopati, sakit kepala berulang, gangguan pendengaran, diabetes, dan perawakan pendek.¹ Organ yang dipengaruhi oleh sindrom MELAS meliputi berbagai organ, termasuk neurologis (saraf pusat dan perifer, psikiatrik, oftalmologis, otologis) dan non-neurologis (jantung, pencernaan, endokrin, ginjal, hematologis, dan otot) sistem. Paru-paru, lambung, dan kulit lebih jarang terkena. Otak dan otot selalu rusak parah oleh disfungsi mitokondria (Gambar 1).¹²

a. Manifestasi Neurologi

Stroke-like episodes adalah salah satu tanda kardinal sindrom MELAS yang terjadi pada 84-99% individu yang terkena. Gejala ini muncul secara klinis dengan afasia sebagian reversibel, kehilangan penglihatan kortikal, kelemahan motorik, sakit kepala, perubahan status mental, dan kejang dengan akumulasi defisit neurologis yang progresif. Demensia terjadi pada 40-90% individu yang terkena. Disfungsi neurologis yang mendasari dan akumulasi cedera kortikal karena stroke-like episodes berkontribusi pada demensia yang memengaruhi fungsi kecerdasan, bahasa, persepsi, perhatian, dan memori.²



Gambar 1. Manifestasi klinis sindrom MELAS (Fan et al, 2021)

Epilepsi adalah manifestasi neurologis umum lainnya yang terjadi pada 71-96% individu dengan sindrom MELAS.² Epilepsi pada sindrom MELAS bersifat heterogen. Kejang mungkin mengaktifkan satu atau lebih *stroke-like episodes*, hal ini diduga dimediasi oleh aktivitas bangkitan.¹⁶

Sakit kepala berulang terjadi pada 54-91% individu dengan sindrom MELAS. Sakit kepala bersifat migrain dalam bentuk serangan berulang dan sakit kepala berdenyut juga disertai gejala mual dan muntah merupakan tipikal pada individu dengan sindrom MELAS yang dapat *memicu stroke-like episodes*.¹

Gangguan pendengaran sensorineural terjadi pada 71-77% individu dengan sindrom MELAS biasanya ringan, progresif, dan seringkali menjadi manifestasi klinis awal.¹ Neuropati perifer merupakan manifestasi umum lainnya dari sindrom MELAS yang terjadi pada 22-77% individu yang terkena. Neuropati pada sindrom MELAS biasanya berupa polineuropati kronis dan progresif, sensorimotorik, dan distal.¹

Manifestasi neurologis lainnya pada sindrom MELAS meliputi MELAS meliputi gangguan memori, ataksia, kalsifikasi ganglia basalis pada neuroimaging, dan peningkatan protein pada analisis CSF. Gangguan psikis yang dapat terjadi pada sindrom MELAS meliputi depresi, gangguan bipolar, kecemasan, psikosis, dan perubahan kepribadian.⁷

b. Manifestasi otot

Miopati adalah manifestasi yang menjadi salah satu tanda kardinal sindrom MELAS. Keterlambatan perkembangan motorik dilaporkan pada 23% anak yang terkena. Dari hasil pemeriksaan histologis jaringan menunjukkan serabut otot bervakuola yang tersebar dengan tepi yang jelas dengan pewarnaan hematoxylin & eosin (HE).¹

c. Laktat Asidosis

Laktat asidosis menjadi tanda kardinal yang terjadi pada 94% individu yang terkena sindrom MELAS. Laktat asidosis tidak terlalu spesifik pada MELAS karena dapat terjadi penyakit mitokondria lain, penyakit metabolik, dan penyakit sistemik.¹

d. Manifestasi Gastrointestinal

Komplikasi gastrointestinal terjadi pada 64-77% individu yang terkena. Gejala seperti muntah berulang, diare, konstipasi, dismotilitas lambung, dan pankreatitis dilaporkan pada sindrom MELAS. Gagal tumbuh juga terjadi pada 28% anak dengan sindrom MELAS.¹

e. Manifestasi Jantung

Kardiomiopati terjadi pada 18-30% individu dengan sindrom MELAS. Kardiomiopati dilatasi dan hipertrofi telah diamati pada sindrom MELAS, namun yang lebih khas adalah hipertrofi konsentris non-obstruktif. Kelainan konduksi jantung termasuk sindrom WolffParkonson-White telah dilaporkan pada 13-27% individu dengan sindrom MELAS.²

f. Manifestasi Endokrin

Diabetes terjadi pada 21-33% individu dengan sindrom MELAS dengan rata-rata usia yang terkena yaitu 38 tahun. Diabetes yang terjadi dapat bersifat tipe 1 atau tipe 2. hipotiroidisme, hipogonadisme, hipogonadotropik, dan hipoparatiroidis-me juga dilaporkan pada individu dengan sindrom MELAS.¹

Diagnosis

Untuk mendiagnosis sindrom MELAS, dapat memakai kriteria diagnostik Hirano's untuk MELAS. Kriteria diagnostik Hirano's harus mencakup kejadian berikut: (1)

tanda-tanda ensefalopati, seringkali dengan demensia dan kejang, (2) *stroke-like episode* pada usia muda, dan (3) hasil pemeriksaan yang menunjukkan adanya disfungsi mitokondria seperti asidosis laktat atau RRF pada biopsi otot. Diagnosis juga dapat didukung jika setidaknya terdapat dua dari gejala berikut : perkembangan yang normal, sakit kepala berulang dan muntah berulang (Tabel 1).¹¹ Penelitian terbaru oleh klinisi Jepang menyatakan kriteria diagnosis lain dalam menegakkan penyakit MELAS yaitu dengan kriteria definitif dengan minimal dua kriteria kategori A dan dua kriteria kategori B.⁸

Tabel 1. Kriteria dignostik Hirano's untuk MELAS (Hirano et al, 1992)

Kriteria pasti	Kriteria pendukung
Ensefalopati (dementia dan/ atau kejang)	Perkembangan yang normal
<i>Stroke-like episode</i> pada usia muda	Sakit kepala berulang
Tanda disfungsi mitokondria (asidosis laktat atau RRF pada biopsi otot)	Muntah berulang

Kategori A sendiri adalah gejala dari *stroke-like episodes* yang ditemukan, sedangkan kategori B adalah temuan dari disfungsi mitokondria (Tabel 2).¹¹

Tabel 2. Kriteria diagnostik Jepang untuk MELAS (Yatsuga et al, 2012)

Kategori A	Kategori B
Nyeri kepala dengan muntah	Kadar laktat plasma tinggi atau cairan serebrospinal tinggi
Kejang	Abnormalitas mitokondrial pada biopsi otot
Hemiplagia	Mutasi gen terkait MELAS
Buta kortikal	
Lesi fokal akut	

Mutasi gen terkait MELAS, dapat dideteksi dengan menggunakan pemeriksaan analisis DNA. Mutasi gen terkait MELAS yang paling umum adalah pada mtDNA yaitu pada mutasi posisi 3243 mtDNA (m.3243ANG) dalam gen penyandi MT-TL1 tRNA^{Leu}(UUR).¹ Gen tRNA^{Leu}(UUR)

(UUR), juga dikenal sebagai MT-TL1, berada antara nukleotida 3230 dan 3304 dan bertanggung jawab untuk decoding kodon UUR (R=A atau G). Mutasi A3243G mempengaruhi stabilitas struktur, metilasi, aminoasilasi, dan pengenalan kodon tRNA^{Leu}(UUR), lebih tajam daripada mutasi lain pada gen ini. Hal ini bisa mengurangi tingkat fungsional tRNA^{Leu}(UUR) yang berpartisipasi dalam proses sintesis protein mitokondria.¹¹ Manifestasi klinis disfungsi mitokondria mungkin disebabkan oleh mutasi mtDNA, termasuk mutasi titik atau penataan ulang kompleks mtDNA serta mutasi nuklir, yang menyebabkan penipisan atau penghapusan DNA mitokondria.¹⁵

Tatalaksana

Tidak ada manajemen khusus untuk merawat individu yang menderita sindrom MELAS. Sebagian besar manajemen MELAS bersifat simtomatik dan dalam manajemennya melibatkan multidisiplin seperti ahli saraf, ahli jantung, ahli endokrin, ahli audiologi, dokter mata, terapis fisik dan okupasi, dan psikologi mengingat sindrom MELAS ini dapat menyebabkan disfungsi pada beberapa organ.¹

Evaluasi komprehensif penting dilakukan untuk melihat keterlibatan organ-organ pada sindrom ini. Evaluasi ini direkomendasikan dilakukan setelah diagnosis, dapat berupa: pemeriksaan neurologis komprehensif dengan penilaian kognitif, MRI otak, pemeriksaan audiologi dan oftalmologi, penilaian pertumbuhan, ekokardiogram dan elektrokardiogram, skrining hipotiroid, dan skrining diabetes.¹

Penanganan komplikasi sindrom MELAS dapat dilakukan beberapa cara, pada gangguan pendengaran sensorineural dapat diobati dengan implan koklea.⁹ Antikonvulsan dapat diberikan pada pasien kejang dan analgesik dapat diberikan pada pasien sakit kepala migrain. Modifikasi diet dapat diterapkan pada pasien diabetes tanpa agen hipoglikemik oral, namun terapi insulin seringkali diperlukan.

Beberapa suplemen, termasuk antioksidan dan kofaktor dapat digunakan

pada sindrom MELAS. Kadar koenzim Q10 tidak menurun pada sindrom MELAS, tetapi pemberian koenzim Q10 dapat membantu meningkatkan produksi ATP di dalam mitokondria. Koenzim Q10 berperan dalam proses transfer elektron dari kompleks I dan II ke kompleks III ETC, selain itu juga koenzim Q10 dapat menstabilkan kompleks ETC. Beberapa laporan menyebutkan memberikan efek yang baik pada penggunaan dosis 4 mg/kgBB/hari.^{1,10}

Pada beberapa penelitian, penggunaan L-arginin menunjukkan hasil yang bermanfaat dalam pengobatan dan pencegahan episode mirip stroke. Infus L-arginin intravena selama fase akut telah terbukti memperbaiki gejala episode mirip stroke sedangkan pemberian suplemen L-arginin oral selama fase interiktal telah terbukti menurunkan frekuensi dan tingkat keparahan episode mirip stroke.¹ L-arginin diduga berperan dalam peningkatan ketersediaan NO yang menyebabkan peningkatan vasodilatasi intraserebral dan aliran darah.¹

Selain koenzim Q10 dan L-arginin, penelitian lain menyebutkan idebenone, *dichloroacetate*, *cytochrome c*, macam-macam B vitamins, dan taurine dapat memberikan efek yang baik pada penderita sindrom MELAS.¹⁰ Terdapat obat-obat yang harus dihindari pada penderita sindrom MELAS, pemberian asam valproik pada penderita sindrom MELAS dapat memperburuk atau memicu terjadinya kejang. Obat-obat antiepilepsi lain yang harus dihindari karena dapat mempengaruhi metabolisme mitokondria, yaitu fenobarbital, pinus carbamazepine, phenytoin, oxcarbazepine, ethosuximide, zonisamide, topiramate, gabapentin dan vigabatrin.¹

Penggunaan metformin cenderung menyebabkan asidosis laktat, agen yang berpotensi toksik pada mitokondria harus dihindarkan termasuk aminoglikosida, linezolid, dan alkohol. Merokok dapat memperburuk disfungsi mitokondria, hal ini disebabkan rokok mengandung ratusan senyawa yang toksik dan beberapa dapat terakumulasi pada mitokondria. Kandungan rokok yang dapat mengganggu fungsi ETC

termasuk senyawa fenolik, aldehida, logam berat, karbonmonoksida, nikotin, dan senyawa aromatik.¹

Ringkasan

MELAS merupakan kelainan genetik yang diturunkan secara maternal akibat adanya gangguan pada mitokondria. Kelainan genetik yang terjadi pada mitokondria merupakan hasil mutasi yang menyebabkan gangguan fungsi mitokondria. Pada sindrom MELAS, mutasi pada tRNA (RNA transfer) diyakini menyebabkan gangguan penyusunan protein menjadi rantai pernapasan yang kompleks. Banyak jenis dari mutasi tRNA yang berbeda dapat menyebabkan MELAS. Mutasi yang paling umum adalah pada gen mitokondria MTTL1. Mutasi pasangan basa tunggal, m.3243A>G, ditemukan pada 80% pasien, dan mutasi umum kedua, m.3271T>C, ditemukan pada 10% pasien.^{3,4,5}

MELAS adalah salah satu penyakit mitokondria yang paling umum, dengan prevalensi kejadian 1 dari 4000. Kedua jenis kelamin sama-sama terpengaruh, tetapi hanya wanita yang dapat menurunkan kondisi ini. MELAS disebabkan oleh varian patogen dalam mtDNA dan diwariskan dari ibu. Seorang ibu yang terkena penyakit MELAS dapat bersifat karier sehingga tidak menimbulkan gejala apapun.³ MELAS memiliki manifestasi yang luas termasuk stroke-likes episodes, demensia, epilepsi, laktat asidosis, miopati, sakit kepala berulang, gangguan pendengaran, diabetes, dan perawakan pendek.¹ Organ yang dipengaruhi oleh sindrom MELAS meliputi berbagai organ, termasuk neurologis (saraf pusat dan perifer, psikiatrik, oftalmologis, otologis) dan non-neurologis (jantung, pencernaan, endokrin, ginjal, hematologis, dan otot) sistem. Paru-paru, lambung, dan kulit lebih jarang terkena. Otak dan otot selalu rusak parah oleh disfungsi mitokondria.¹²

Diagnosis sindrom MELAS, dapat memakai kriteria diagnostik Hirano's untuk MELAS.

Kriteria diagnostik Hirano's harus mencakup kejadian berikut: (1) tanda-tanda ensefalopati, seringkali dengan demensia dan kejang, (2) *stroke-like episode* pada usia muda, dan (3) hasil pemeriksaan yang menunjukkan adanya disfungsi mitokondria seperti asidosis laktat atau RRF pada biopsi otot.¹¹ Mutasi gen terkait MELAS, dapat dideteksi dengan menggunakan pemeriksaan analisis DNA. Tidak ada manajemen khusus untuk merawat individu yang menderita sindrom MELAS. Sebagian besar manajemen MELAS bersifat simtomatik dan dalam manajemennya melibatkan multidisiplin seperti ahli saraf, ahli jantung, ahli endokrin, ahli audiologi, dokter mata, terapis fisik dan okupasi, dan psikologi. Evaluasi komprehensif penting dilakukan untuk melihat keterlibatan organ-organ pada sindrom ini.¹ Beberapa suplemen, termasuk antioksidan dan kofaktor dapat digunakan pada sindrom MELAS yaitu koenzim Q10, L-arginin, idebenone, *dichloroacetate*, *cytochrome c*, macam-macam B vitamins, dan taurine.^{1,10}

Terdapat obat-obat yang harus dihindari pada penderita sindrom MELAS, pemberian asam valproik pada penderita sindrom MELAS dapat memperburuk atau memicu terjadinya kejang. Obat-obat antiepilepsi lain yang harus dihindari karena dapat mempengaruhi metabolisme mitokondria, yaitu fenobarbital, pinus carbamazepine, phenytoin, oxcarbazepine, ethosuximide, zonisamide, topiramate, gabapentin dan vigabatrin.¹

Simpulan

MELAS merupakan penyakit kelainan genetik akibat adanya transisi adenin menjadi guanin pada posisi 3243 mtDNA dan juga fungsi tRNA mitokondria yang terganggu sehingga mempengaruhi proses global sintesis protein intra-mitokondria. Penanganan pada sindrom MELAS ini bersifat simtomatis tergantung gejala dan dapat diberikan beberapa suplemen seperti antioksidan dan kofaktor yang dapat membantu meningkatkan produksi ATP di dalam mitokondria.

Daftar Pustaka

1. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015;116(1-2), 4–12.
2. S. DiMauro, M. Hirano, MELAS, in: R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger, et al., (Eds.), *GeneReviews®*, University of Washington, Seattle, 2013 [Internet].
3. Pia S, Lui F. Melas Syndrome. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. 2021.
4. Ikeda T, Osaka H, Shimbo H, Tajika M, Yamazaki M, Ueda A, Murayama K, Yamagata T. Mitochondrial DNA 3243A>T mutation in a patient with MELAS syndrome. *Hum Genome Var*. 2018;5:25.
5. Niedermayr K, Pölzl G, Scholl-Bürgi S, Fauth C, Schweigmann U, Haberlandt E, Albrecht U, Zlomy M, Sperl W, Mayr JA, Karall D. Mitochondrial DNA mutation "m.3243A>G"-Heterogeneous clinical picture for cardiologists ("m.3243A>G": A phenotypic chameleon). *Congenit Heart Dis*. 2018;13(5):671-677.
6. Koga Y, Povalko N, Inoue E, Nakamura H, Ishii A, Suzuki Y, Yoneda M, Kanda F, Kubota M, Okada H, Fujii K. Therapeutic regimen of L-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research. *J Neurol*. 2018;265(12):2861-2874.
7. Anglin RE, Garside SL, Tarnopolsky MA, Mazurek MF, & Rosebush PI. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *The Journal of clinical psychiatry*, 2012;73(4), 506–512.
8. El-Hattab, A. W., Almannai, M., & Scaglia, F. 2001. MELAS. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle.
9. Scarpelli M, Zappini F, Filosto M, Russignan A, Tonin P, Tomelleri G. 2012. Mitochondrial sensorineural hearing loss: a retrospective study and a description of cochlear implantation in a MELAS patient, *Genet. Res. Int*. 287432.
10. Kent TA. MELAS - Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like Episodes Overview of MELAS [internet]. Medscape; 2021 [disitasi tanggal 28 desember 2022] Tersedia dari <https://emedicine.medscape.com/article/1162238-overview?reg=1#showall>
11. Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CSK, Silvado CES, Scola RH. When should MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) Be The Diagnosis?. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(11):959-967
12. Fan HC, Lee HF, Yue CT, Chi CS. Clinical Characteristics of Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes. *Life*. 2021; 11(111): 1-25.
13. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, Defendini R, Pavlakis SG, DeVivo DC et al.. Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord*.1992;2(2):125-35. doi:10.1016/0960-8966(92)90045-8
14. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T et al.. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(5):619-24. doi:10.1016/j.bbagen.2011.03.015
15. Alston CL., Rocha MC, Lax NZ, Turnbull DM, Taylor RW. The genetics and pathology of mitochondrial disease. *J. Pathol*. 2017, 241, 236–250.
16. Ng, Y.S.; Bindoff, L.A.; Gorman, G.S.; Horvath, R.; Klopstock, T.; Mancuso, M.; Martikainen, M.H.; McFarland, R.; Nesbitt, V.; Pitceathly, R.D.S.; et al. Consensus-based statements for the

management of mitochondrial stroke-like episodes. Wellcome Open Res. 2019, 4, 201