

## RUJUKAN

1. Abbing, Roscam. D.C., **Civil Liability in Connection with Hospital Treatment; Position of Nurses**, BPHN, Departement Kehakiman, Jakarta, Agustus 1986.
2. Black, H.C., **Black's Law Dictionary**, fifth edition, St. Paul Minn., West Publishing Co., 1979.
3. **Dorland's Illustrated Medical Dictionary**, twenty fifth edition, W.B. Saunders Co., 1974.
4. Gonzales, Thomas, et.al., **Legal Medicine Pathology and Toxicology**, Appleton-Century-Crofts, Inc, New York, 1954.
5. King, J.H., Jr, **The Law of Medical Malpractice in a Nutshell**, second edition, West Publishing Co., St. Paul Minn., 1986.
6. Leenen, H.J.J. w.b. van der Mijn & J.M.M. Meijer, **Medische beroepsuitoefening en beroepsaansprakelijkheid**. Deventer : Kluwer, 1972.
7. Leenen, H.J.J., **Gezondheidszorg en Recht, een gezondheidsrechtelijke Studie**; Samsom Uitgeverij aan den Rijn, Brussel, 1981.
8. **Medical Progress, Telling the Truth Can Hurt**, vol. 14, No. 9, 1987.
9. Mijn van der, W.B. **Issues of Health Law**; Tim Pengkajian Hukum Kesehatan, BPHN; PERHUKI; IDI, Jakarta, tanpa tahun.
10. Moris, R.C., and Allan R. Moritz, **Doctor, Patient and The Law**; The C.V. Mosby Co., St. Louis, 1971.
11. **Pengurus Besar Persatuan Dokter Gigi Indonesia, Kode Etik Kedokteran Gigi Indonesia**, Jakarta, 1982.
12. Regan; **Doctor and Patient and the Law**, C.V. Mosby Company, St. Louis, 1950.
13. Seear J, **Law and Ethics in Dentistry**, John Wright & Sons Ltd., Bristol, 1975.
14. Soekanto Soerjono dan Herkutanto, **Pengantar Hukum Kesehatan**; C.V. Remadja Karya, Bandung, 1987.

## THALASSEMIA

Oleh : Drs. Putut Tjahyo Widodo \*)

### PENDAHULUAN

Thalassemia adalah penyakit darah bawaan yang menyebabkan sel darah merah (eritrosit) pecah. Penyakit Thalassemia yang sering juga disebut Cooley's Anemia ini sangat berbahaya dan terdapat pada bayi dan anak-anak. Thalassemia merupakan kelainan genetik yang ditentukan oleh suatu mutasi autosomal resesif dan ditandai dengan berkurangnya atau tidak adanya sama sekali sintesa rantai hemoglobin, sehingga hanya mempunyai kemampuan sedikit untuk mengikat oksigen. Thalassemia berbeda dengan anemia sel sabit karena proteinnya adalah normal. Pada para pasien Thalassemia rantai-rantai hemoglobin normal, tetapi terlalu sedikit diproduksi untuk menopang fungsi normal. Bisa terjadi terdapat defisiensi pada rantai  $\alpha$  maupun  $\beta$ . Pada beberapa kasus rantai  $\gamma$  fetal terus disintesa, tetapi tidak dalam jumlah yang cukup untuk mengimbangi protein dewasa. Para ilmuwan menduga bahwa mutasi itu menyebabkan suatu reduksi dalam pembentukan molekul-molekul ARNd bagi produksi protein-protein hemoglobin.

### DAERAH PENYEBARAN THALASSEMIA DI DUNIA'

Thalassemia banyak terdapat di negara di sekitar Laut Tengah (Italia, Yunani, Turki, pantai utara benua Afrika), di Timur Tengah (Libia, Irak, Afganistan, Iran, Pakistan), India Utara, Muangthai, Laos, Vietnam, Kamboja dan sekitar khatulistiwa (Indonesia dan Afrika Tengah). Perkiraan timbulnya di antara kelahiran yang hidup adalah satu dalam 400 kelahiran terutama di antara beberapa populasi di Mediteran.

\*) Lettu Pol., Kaurtu Set Disdokes Polri.



Gambar 1. Peta yang menunjukkan distribusi dari penyakit Thalassemia. Penyakit darah ini kebanyakan terdapat di daerah sekitar Laut Tengah dan khatulistiwa.

### JENIS - JENIS THALASSEMIA

Thalassemia dibedakan atas Thalassemia  $\alpha$ , Thalassemia  $\beta$  dan Thalassemia  $\delta\beta$ .

#### 1. Thalassemia $\alpha$

Sering dijumpai pada penduduk Asia, terutama disebabkan adanya delesi gen  $\alpha$ . Pada individu normal terdapat 4 gen  $\alpha$  setiap sepasang kromosom, yaitu 2 gen pada kromosom paternal (berasal dari ayah) dan 2 gen pada kromosom maternal. Delesi dapat terjadi pada 1 gen, 2 gen, 3 gen atau 4 gen. Banyaknya delesi gen  $\alpha$  menentukan derajat keparahan keadaan penderita.

#### 2. Thalassemia $\beta$

Biasanya dibedakan lagi menjadi Thalassemia  $\beta^0$  dan Thalassemia  $\beta^+$ . Pada Thalassemia  $\beta^0$ , rantai  $\beta$  tidak ditemukan sama sekali, sedang pada

Thalassemia  $\beta^+$  rantai  $\beta$  disintesa dalam jumlah kecil. Mekanisme terjadinya Thalassemia  $\beta$  masih kurang jelas dibanding dengan terjadinya Thalassemia  $\alpha$ . Pada Thalassemia  $\beta^+$  kelainan yang terjadi adalah pada pemrosesan prekursor ARNd, sedang pada Thalassemia  $\beta^0$  kelainan yang terjadi lebih kompleks. Pada Thalassemia  $\beta$  tidak ditemukan adanya delesi gen  $\beta$ , sehingga dapat diperkirakan bahwa jumlah ARNd berkurang pada waktu dikeluarkan dari nukleus menuju sitoplasma, disebabkan adanya kerusakan selama pemrosesan ARNd atau ARNd yang terbentuk tidak stabil.

Thalassemia yang heterozigotik mengakibatkan anemia ringan dan biasanya tidak memerlukan pengobatan. Dalam keadaan homozigotik terjadi anemia yang berat dan memerlukan transfusi darah. Pada Thalassemia  $\beta^0$  yang homozigotik sama sekali tidak ditemukan adanya Hb-A sedang pada Thalassemia  $\beta^+$  homozigotik Hb-A ditemukan dalam jumlah sedikit sekali.

### 3. Thalassemia $\beta\delta$

Disebut juga Thalassemia F, terjadi penekanan produksi rantai  $\delta$ , pada Thalassemia  $\beta$  dalam keadaan heterozigotik ditemukan Hb-A dalam jumlah sedikit dan banyak Hb-F. Pada keadaan homozigotik hanya ditemukan Hb-F saja dan penderita mengalami anemia yang agak berat.

## TINJAUAN GENETIK THALASSEMIA

Hemoglobin manusia dikode oleh dua kumpulan gen, yaitu gen-gen serupa  $\alpha$  pada lengan pendek kromosom nomor 10 dan kumpulan serupa pada lengan pendek dari kromosom nomor 11. T. MANIATIS dkk. di Harvard University menerapkan teknik rekayasa genetika pada analisa basa-basa molekuler berbagai tipe Thalassemia  $\beta$ . Mereka menganalisa dampak mutasi Thalassemia pada eksperimen gen  $\beta$ -globin dalam sel-sel darah merah pasien Thalassemia. Di antara alela mutan yang diteliti, suatu substansi S  $\rightarrow$  G ditemukan berjarak 87 pasangan basa jauhnya dari rangkaian gen  $\beta$ -hemoglobin. Mutasi noktah ini disangka terletak pada tempat promotor bagi transkripsi normal. Tiga mutasi lain yang ditemukan juga merupakan perubahan-perubahan basa tunggal (G  $\rightarrow$  A; G  $\rightarrow$  S; dan T  $\rightarrow$  S) pada intron pertama dari gen  $\beta$ -hemoglobin. Mutasi-mutasi ini rupanya mengurangi (mereduksi) atau menginaktifkan penggabungan atau eksisi (penghilangan) normal dari intron. Mutasi yang ke lima adalah suatu substansi S  $\rightarrow$  G pada intron yang ke dua, yang menghasilkan pembentukan ARN- $\beta$ -globin abnormal yang mengandung sebuah ekson ekstra.

### Genetika Thalassemia $\beta^+$

Penderita Thalassemia  $\beta^+$  mengalami mutasi rantai hemoglobin  $\beta$  dan analisa urutan pengungkapan bahwa ADN- $\beta$ -globin berbeda dengan tipe normal yaitu terdapat pada hanya satu posisi transisi dari G  $\rightarrow$  A yang terjadi di dalam intron kecil suatu gen. A baru menciptakan pasangan AG dan ini dikelilingi oleh nukleotida yang sama yang terletak pada pertemuan sambungan 3' alami intron ini. Dengan kata lain, mutasi telah menciptakan pertemuan sambungan 3' baru di tengah-tengah intron kecil. Oleh sebab itu transkripsi dari gen ini disambungkan pada pertemuan baru yang tidak benar, dan bahwa mRNA yang disambung secara abnormal tidak dapat diterjemahkan dengan benar, sebagai hasilnya jumlah total sintesis  $\beta$ -globin sangat kurang.

### Genetika Thalassemia $\beta^0$

Thalassemia  $\beta^0$  disebabkan oleh mutasi titik dalam kodon asam amino nomor 17 atau dalam kodon asam amino nomor 39. Dalam kedua hal itu mutasinya menghasilkan kodon translasi terminasi mRNA globin-nonsens tidak dapat ditranslasikan atau sangat tidak stabil. Macam-macam Thalassemia  $\beta^0$  telah ditemukan disebabkan karena penghapusan atau penyerapan dalam rangkaian pengkodean  $\beta$ -globin, hal ini mengakibatkan suatu pergeseran dalam kerangka pembacaan. Berbeda dengan Thalassemia  $\beta^+$ , Thalassemia  $\beta^0$  mengalami mutasi gen yaitu transversi A  $\rightarrow$  T sehingga kodon AAG yang menspesifikasi Lisin pada asam amino nomor 17 rantai  $\beta$ -globin diubah menjadi TAG atau UAG baru.

*\* Meskipun puji tidak menyenangkan tetapi manusia selalu menyukainya, kalaupun celan tidak merugikan tetapi selalu orang membencinya.*

Tabel : 1.

Mutasi-mutasi Pada Thalassemia $\beta$

<i>Klas Mutasi</i>	<i>Tipe (<math>\beta^0</math> atau <math>\beta^+</math>)</i>	<i>Asal Usul Etnik</i>
1. Mutasi nonsens		
Kodon 17	$\beta^0$	Cina
Kodon 39	$\beta^0$	Mediterranea
2. Mutasi Pergeseran Kerangka		
- 2 pada kodon 8	$\beta^0$	Turki
- 1 pada kodon 16	$\beta^0$	India
- 1 pada kodon 44	$\beta^0$	Kurdi
- 4 pada kodon 41/42	$\beta^0$	India
+ 1 pada kodon 8/9	$\beta^0$	India
3. Substitusi tempat sambungan		
Intron 1, posisi 1 : G $\rightarrow$ A	$\beta^0$	Mediterranea
Intron 2, posisi 1 : G $\rightarrow$ A	$\beta^0$	Mediterranea
4. Substitusi konsensus		
Intron 1, posisi 5 : G $\rightarrow$ C	$\beta^+$	India
Intron 1, posisi 6 : T $\rightarrow$ C	$\beta^+$	Mediterranea
5. Substitusi bagian dalam intron		
Intron 1, posisi 110	$\beta^+$	Mediterranea
Intron 2, posisi 705	$\beta^+$	Mediterranea ?
Intron 2, posisi 745	$\beta^+$	Mediterranea
6. Mutasi transkripsi		
- 87 C $\rightarrow$ G	$\beta^+$	Mediterranea
- 28 -	?	Kurdi
7. Substitusi daerah pengkode yang berpengaruh pada pemrosesan RNA		
Kodon 26 : G $\rightarrow$ A	$\beta^+$	Asia Tenggara
Kodon 24 : T $\rightarrow$ A	$\beta^+$	Bangsa kulit hitam

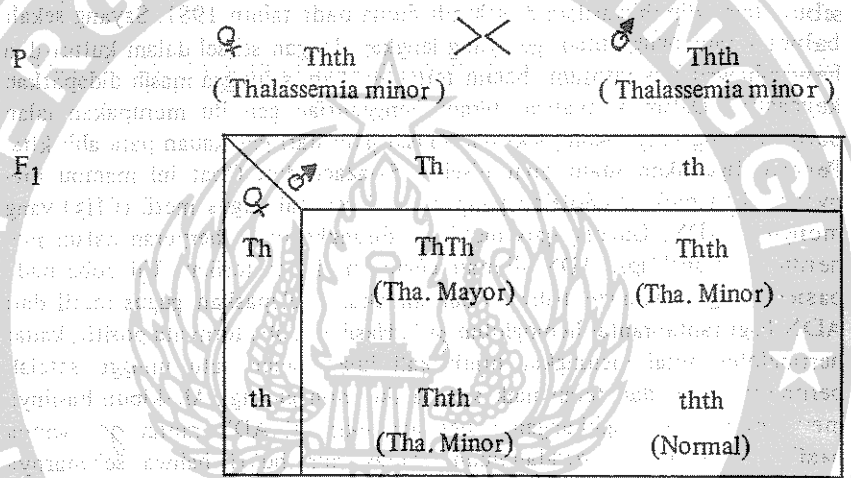
### UPAYA CARA PENYEMBUHAN.

Kemungkinan penyakit-penyakit genetik pada saatnya akan dapat disembuhkan dengan transplantasi gen. Satu-satunya percobaan sampai sekian jauh, usaha penyembuhan Thalassemia  $\beta$ , dengan membuang beberapa sel sumsum tulang mereka, kemudian mentransfeksikan mereka dengan gen globin  $\beta$  manusia normal, dan mentransplantasikan kembali ke sumsum tersebut, telah dipublikasikan di seluruh dunia pada tahun 1981. Sayang sekali bahwa terapi penggantian gen yang lengkap dengan sel-sel dalam kultur dan hewan-hewan laboratorium belum terlaksanakan, sehingga masih didapatkan kegagalan. Dalam kenyataan terapi penggantian gen itu merupakan jalan panjang yang sangat kompleks dan masih jauh dari jangkauan para ahli kita. Pernah digunakan suatu obat disebut 5-azacitidin. Obat ini mampu menyingkirkan molekul-molekul yang dikenal sebagai gugus metil ( $\text{CH}_3$ ) yang mengikat ADN. Gugus-gugus metil ini disangka turut berperan dalam menentukan transkripsi ADN di mana gugus metil ini terikat. Uji coba pada pasien dengan harapan bahwa obat ini akan melepaskan gugus metil dari ADN bagi rantai-rantai hemoglobin  $\gamma$ . Hasil uji coba ternyata positif, kadar hemoglobin fetal meningkat tujuh kali lipat dalam satu minggu setelah pemberian obat dan tetap naik selama dua minggu lagi. Meskipun hasilnya memperlihatkan penghilangan penekanan ekspresi ADN rantai  $\gamma$  semua hasil ini merupakan pendahuluan. Tidak ada bukti bahwa sebenarnya 5-azacitidin yang menyebabkan penghilangan penekanan transkripsi ADN rantai  $\gamma$ . Juga 5-azacitidin diketahui sebagai karsinogen pada hewan. Dampak jangka panjang yang mungkin timbul pada manusia masih harus diteliti.

### THALASSEMIA DI INDONESIA.

Di bagian kesehatan anak pada Rumah Sakit Tjipto Mangunkoesoemo Jakarta pernah dijumpai dua orang anak penderita Thalassemia minor, yaitu anak perempuan berumur 7 tahun dan anak laki-laki umur 5 tahun. Pada tahun 1978 di Rumah Sakit itu dijumpai lagi penyakit tersebut yang diderita oleh seorang anak perempuan dari pasangan suami-istri yang masih satu "eyang" (orang tuanya kakak beradik) yang merupakan anak pertama. Anak ke tiga seorang laki-laki ternyata juga diketahui menderita penyakit yang sama. Anak ke dua telah meninggal pada umur 5 bulan karena serangan jantung, tapi sayangnya golongan darahnya belum sempat diperiksa.

Prof. ISKANDAR, ahli Thalassemia mengatakan bahwa bila seorang pria dan wanita menikah yang sama-sama membawa sifat Thalassemia minor (Thth) maka anak-anaknya yang dilahirkan 25% menderita Thalassemia mayor (ThTh), 50% pembawa sifat Thalassemia minor dan 25% lagi menjadi anak yang normal (thth). Untuk lebih jelasnya perkawinan tersebut dapat digambarkan sebagai berikut :



**PUSTAKA.**

ANNA C. PAI, Foundations of Genetic, McGraw – Hill, Inc. 1985,  
 (terjemah) Muchidin Apandi, penerbit Erlangga, Jakarta, 1987,  
 pp. 273, 274, 363.

GOODENOUGH, U. Genetic, 2nd Edition, CBS College Publ. 1984,  
 (terjemah) Soenartono Adisoemarto, Penerbit Erlangga, Jakarta, 1988,  
 pp. 258, 312.

SURYO, Genetika Manusia, Cetakan ke 2, Gadjah Mada University Press,  
 Yogyakarta, 1989, pp. 107 – 110.



USWATUN CHASANA, Thalassemia tanpa tranfusi darah mereka tak dapat hidup, *Majalah Kesehatan Populer* No. 7 Juli 1990, Penerbit Media Harapan Muda, Jakarta 1990, pp 69 – 71.

WATSON, J.D., dkk, *Recombinant DNA* (terjemah) Wisnu Gunarso, Penerbit Erlangga, Jakarta 1988, pp 246 – 262 – 263.

### DAFTAR ISTILAH :

Alela	: Sepasang gen sekawan yang menentukan suatu sifat
Autosom	: Sel tubuh
Delesi	: Kromosom yang kehilangan material genetiknya
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
Ekson	: Urutan gen penyela yang diekspresikan
Fetal	: Bersifat hidup
Gamet	: Sel benih fungsional
Gen	: Gugusan nukleotida yang menciри polipeptida tunggal
Heterozigot	: Sepasang gen yang berbeda
Homolog	: Identik
Homozigot	: Sepasang gen yang identik
Intron	: Urutan penyela yang tidak menyandi
Karsinogen	: Agen-agen yang menyebabkan sel-sel normal menjadi ganas
Kodon	: Rangkaian gen yang terdiri dari tiga basa pada RNAd
Letal	: Kematian pada saat embrionik dini
Mutasi	: Perubahan drastis informasi yang dilanjutkan dari induk ke keturunannya
RNA	: Ribonucleic Acid
Transfeksi	: Masuknya gen asing ke dalam kromosom sel
Transkripsi	: Proses peng-copy-an untaian RNA dari suatu acuan DNA
Translasi	: Proses penterjemahan sandi genetik
Transplantasi	: Pencangkokan
Transversi	: Mutasi karena basa purin diganti dengan basa primidin atau sebaliknya
Zigot	: Hasil pembuahan sel telur dengan sperma.

## BERITA KELUARGA

Telah selesai pendidikan spesialisasi pada tanggal 26 Februari 1991 :

1. Kapten Pol Dr. Herling Pangkerego, spesialisasi Orthopaedi.
2. Kapten Pol Dr. Joseph Siregar, spesialisasi Radiologi.
3. Kapten Pool Dr. Slamet Purnomo, spesialisasi Pathologi Forensik.

### Berita Duka Cita.

Telah meninggal dunia Brigadir Jendral Polisi Drs. R.E.L.J. Sahelangi, Purnawirawan, mantan Kadiskum Polri, ayah mertua dari sejawat Kapten Pol Dr. Joseph Siregar pada tanggal 19 Maret 1991 di Jakarta.

*\* Kalahkanlah musuh anda dengan perkataan lemah lembut, karena perkataan lemah lembut adalah anak kunci hati manusia. Kemarahan dan kekerasan tidak akan membawa kemenangan.*