

Ambarwati * dan Novilia Susianawati **

* Prodi Kesehatan Lingkungan FIK UMS

** Mahasiswa S2 Biologi Sekolah Pasca Sarjana UGM



ABSTRAK

Sehat merupakan nikmat Allah yang sering dilupakan manusia. Meskipun dalam islam orang yang sakit dan sabar menjalaninya, akan berguguran dosa-dosanya, namun manusia juga wajib berikhtiyar untuk penyembuhan penyakitnya. Manusia merupakan makhluk yang paling tinggi derajatnya jika dibandingkan makhluk lain. Hal ini disebabkan manusia memiliki akal. Dengan akalnya manusia mampu mempelajari apa yang ada di alam dan dapat mencari alternatif untuk mengatasi semua masalah yang dihadapinya, termasuk masalah dalam pengobatan penyakit. Kemajuan teknologi dalam pengobatan, termasuk rekayasa genetika dan terapi gen merupakan kemajuan pesat dalam bidang pengobatan yang mampu dicapai manusia dengan akalnya. Diharapkan kemajuan ini dapat berguna untuk kemaslahatan umat manusia.

Kata kunci : *pengobatan penyakit, rekayasa genetika, terapi gen*

PENDAHULUAN

Sehat merupakan nikmat yang sangat berharga, namun baru kita rasakan ketika kita sakit sehingga nikmat ini sering kita lupakan. Oleh karena itu Rasulullah saw mengingatkan kita dalam hadist riwayat Al-Hakim yang berbunyi : *“Jagalah 5 perkara sebelum datang 5 perkara, sehat sebelum sakit, muda sebelum tua, kaya sebelum miskin, lapang sebe-*

lum sempit dan hidup sebelum mati.”

Hadist ini mengisyaratkan pada kita agar kita memanfaatkan sebaik-baiknya nikmat sehat, muda, kaya, lapang dan hidup. Meskipun dalam islam orang yang sakit akan berguguran dosa-dosanya, namun manusia juga wajib berdoa dan berikhtiyar dengan berobat untuk mencari kesembuhan. Bukankah Allah telah berfirman dalam Al Quran surat Asy Syuara ayat 80 yang artinya *“Dan apabila aku sakit, Dialah yang*

menyembuhkan aku”.

Manusia sebagai makhluk yang paling tinggi derajatnya dibandingkan makhluk lain karena nikmat akalanya, diharapkan mampu menggunakan akalanya untuk kemaslahatan umat termasuk dalam bidang pengobatan untuk menemukan alternatif penyembuhan penyakit. Hal ini berkaitan dengan tugas manusia sebagai kholifah di muka bumi sebagaimana yang termuat di dalam QS. Al-Baqarah ayat 30 yang berbunyi Ingatlah ketika Tuhanmu berfirman kepada para malaikat: “Sesungguhnya Aku hendak menjadikan seorang khalifah di muka bumi”. Mereka berkata: “Mengapa Engkau hendak menjadikan (khalifah) di bumi itu orang yang akan membuat kerusakan padanya dan menumpahkan darah, padahal kami senantiasa bertasbih dengan memuji Engkau dan mensucikan Engkau?” Tuhan berfirman: “Sesungguhnya Aku mengetahui apa yang tidak kamu ketahui”.

Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi, termasuk dalam bidang pengobatan merupakan hasil karsa dan karya manusia yang dihasilkan dengan akalanya. Kemajuan pesat dalam bidang molekuler telah melahirkan beberapa alternatif baru dalam usaha pengobatan dan memberikan harapan baru bagi para penderita, bahkan untuk beberapa penyakit yang di masa lampau mustahil untuk diobati, misalnya penyakit keturunan. Rekayasa genetika dan terapi gen merupakan kemajuan teknologi yang cukup dapat memberikan harapan di

bidang pengobatan dimasa-masa mendatang.

REKAYASA GENETIKA

Menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia (2003) rekayasa genetika dapat diartikan sebagai ilmu dari cabang biologi yang berhubungan dengan prinsip keturunan dan variasi pada binatang dan tumbuhan jenis yang sama. Namun demikian dewasa ini rekayasa genetika tidak hanya berlaku pada hewan dan tumbuhan yang sejenis tetapi telah berkembang pada manusia dan lintas jenis. Dalam rekayasa genetika dapat diperoleh suatu sifat yang menguntungkan dari suatu organisme yang dapat ditransfer pada organisme lain. Sebagaimana telah diketahui bahwa gen merupakan pembawa sifat pada organisme, maka pemindahan suatu sifat dapat dilakukan dengan merekayasa gen-gen tertentu pada makhluk hidup tertentu. Teknik ini telah banyak dilakukan dan berhasil terutama di bidang pertanian. Contohnya diperolehnya kapas transgenik yang tahan hama, diperolehnya padi dengan kualitas unggul dan sebagainya.

Penemuan baru di bidang rekayasa genetika dan sangat berguna di bidang kesehatan adalah, keberhasilan produksi insulin manusia dengan teknik rekayasa genetika pada bakteri *E. coli*. Sebagaimana diketahui bahwa jumlah penderita Diabetes Melitus (DM) semakin hari semakin bertambah. Indonesia menempati urutan keenam di dunia sebagai

negara dengan jumlah penderita DM terbanyak setelah India, China, Uni Sovyet, Jepang, dan Brazil. Tercatat pada tahun 1995, jumlah penderita DM di Indonesia mencapai 5 juta dengan peningkatan sebanyak 230.000 pasien DM per tahunnya, sehingga pada tahun 2005 diperkirakan akan mencapai 12 juta penderita (Octa, 2006).

Diabetes Melitus merupakan penyakit dimana tubuh penderita tidak bisa secara otomatis mengendalikan tingkat gula (glukosa) dalam darahnya. Penderita diabetes tidak bisa memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup, sehingga terjadi kelebihan gula di dalam tubuh. Kelebihan gula yang kronis di dalam darah (hiperglikemia) ini menjadi racun bagi tubuh (Octa, 2006).

Diabetes Melitus dapat dibedakan dalam dua tipe yaitu :

1. Diabetes Mellitus Tipe I (IDDM/ *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* /tergantung insulin)
Yaitu kondisi defisiensi produksi insulin oleh pankreas. Hal ini disebabkan karena sel-sel beta dari pulau-pulau langerhans telah mengalami kerusakan, sehingga pankreas berhenti memproduksi insulin. Kerusakan sel beta tersebut dapat terjadi sejak kecil ataupun setelah dewasa. Kondisi ini hanya bisa diobati dengan pemberian insulin, sehingga tubuh perlu pasokan insulin dari luar.
2. Diabetes Mellitus Tipe II (NIDDM/ *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* / tidak tergantung insulin)

Diabetes melitus ini terjadi akibat ketidakmampuan tubuh untuk berespons dengan wajar terhadap aktivitas insulin yang dihasilkan pankreas (resistensi insulin), sehingga tidak tercapai kadar glukosa yang normal dalam darah. Biasanya orang yang terkena penyakit diabetes tipe ini adalah orang dewasa

Secara normal insulin dihasilkan oleh pankreas. Dalam keadaan sehat pankreas secara spontan akan memproduksi insulin saat gula dalam darah tinggi. Prosesnya sebagai berikut : jika gula darah rendah glukagon akan dibebaskan oleh sel alfa pankreas, kemudian hati akan melepaskan gula ke darah yang mengakibatkan kadar gula dalam darah normal. Sebaliknya jika gula dalam darah tinggi, insulin akan dibebaskan oleh sel beta pankreas, kemudian sel-sel lemak akan mengikat gula darah, yang mengakibatkan kadar gula dalam darah normal. Menurut Witarto, (2005) Insulin adalah hormon dari jenis protein yang tersusun dari 51 asam amino. Struktur insulin manusia terdiri dari dua rantai polipeptida yang dihubungkan oleh ikatan disulfida, yaitu polipeptida alfa dan beta. Poli-peptida alfa mengandung 21 asam amino sedang polipeptida beta mengandung 30 asam amino. Apabila urutan asam amino suatu polipeptida diketahui maka dengan menggunakan kode genetika dapat pula diketahui urutan nukleotida gena(DNA) yang mengkode-nya. Mengingat bahwa protein insulin cukup pendek maka gen yang meng-

kode insulin dapat disintesis secara kimiawi. Insulin berfungsi untuk mengontrol kadar gula dalam darah. Bila kadar gula dalam darah tinggi maka insulin akan membantu mengubah gula darah menjadi glikogen yang biasanya akan disimpan di otot sehingga kadar gula dalam darah normal.

Sebelum era rekayasa genetika, insulin yang diperlukan untuk mengobati penderita DM diperoleh dari hewan. Insulin yang dihasilkan oleh pankreas sapi atau babi digunakan untuk pengobatan DM pada manusia. Namun cara ini mempunyai kelemahan, yaitu terbatasnya insulin yang dapat diproduksi oleh pankreas, yang tidak sebanding dengan jumlah penderita DM yang membutuhkan insulin. Selain itu memungkinkan adanya efek samping karena insulin yang dihasilkan tidak sama persis dengan insulin manusia. Meskipun diketahui insulin yang dihasilkan oleh babi paling mirip dengan insulin manusia, namun perlu diingat bahwa dalam islam babi merupakan binatang yang haram sebagaimana firman Allah dalam Al Quran surat Al An'am ayat 145 yang artinya : *"Katakanlah : Tidaklah aku peroleh dalam wahyu yang diwahyukan kepadaku, sesuatu yang diharamkan bagi orang yang hendak memakannya, kecuali kalau makanan itu bangkai, atau darah yang mengalir atau daging babi ..."*. Penemuan teknik rekayasa genetika pada *E. coli* untuk menghasilkan insulin, jauh lebih menguntungkan karena yang dihasilkan adalah insulin

manusia sehingga tidak memberikan efek samping seperti halnya insulin hewan serta dapat dihasilkan banyak insulin dalam waktu yang relatif pendek. Hal ini dikarenakan waktu generasi *E. coli* yang cukup pendek, yaitu hanya 20 menit, sehingga setiap 20 menit, satu sel *E. coli* membelah menjadi 2 sel.

E. coli merupakan anggota bakteri. Selama ini bila kita mendengar kata bakteri, maka yang terbayang di benak kita adalah sesuatu yang merugikan saja, misalnya penyebab suatu penyakit. Padahal sebenarnya *E. coli* tidaklah demikian, bakteri ini dikenal sebagai mikrobia normal tubuh manusia. *E. coli* tidak bersifat pathogen selama berada dalam usus dan bahkan menurut Sujono (1998) bakteri ini bersimbiosis mutualisme dengan manusia. *E. coli* membantu membentuk vitamin-vitamin (terutama vitamin K) dan dapat menghambat terbentuknya gas H₂S, sementara *E. coli* juga mendapatkan makanan dari sisa-sisa metabolisme manusia. Fenomena ini sesuai dengan firman Allah dalam Al Quran surat Ali Imran ayat 191 yang artinya *"tidaklah Aku cipakan sesuatu dengan sia-sia"*.

Menurut Sebirng L, dkk (1999) langkah-langkah dalam rekayasa genetika untuk memproduksi insulin adalah sebagai berikut :

1. Masing-masing gen polipeptida alfa dan beta disintesis secara kimiawi.
2. Gen tersebut disisipkan pada plasmid *E. coli* yang direkayasa supaya memiliki operon laktosa, yaitu

promoter, operator, dan gen struktural 2 yang mengkode β -galaktosidase. Di samping itu, plasmid ini juga mengandung gen yang mengkode resistensi terhadap amfisilin yang berguna sebagai marker untuk menyeleksi sel yang mengandung plasmid.

3. Masing-masing gen alfa dan beta disisipkan ke dalam plasmid yang terpisah, yaitu pada bagian kanan gen z.
4. Plasmid tersebut lalu dimasukkan ke dalam sel *E. coli* untuk diekspresikan.
5. Ekspresi operon laktosa akan menyebabkan terbentuknya protein galaktosidase dan protein insulin yang saling berikatan hingga membentuk protein gabungan.
6. Selanjutnya protein gabungan ini dimurnikan lalu dipotong sehingga protein insulin terpisah dengan protein β -galaktosidase.
7. Dengan cara ini akan diperoleh polipeptida alfa maupun polipeptida beta insulin.
8. Akhirnya polipeptida alfa diikatkan dengan polipeptida beta secara oksidasi, sehingga diperoleh insulin yang utuh dan siap untuk digunakan.

TERAPI GEN

Jika rekayasa genetika sudah banyak diterapkan dan berhasil, maka terapi gen baru boleh dilakukan dalam skala penelitian dan para pakar memperkirakan masih sekitar tujuh sampai lima belas tahun lagi terapi gen baru dapat

teralisasi (Pray, 2004; Wang, et al., 2004). Namun demikian terapi gen cukup menjanjikan harapan bagi para penderita penyakit, terutama penyakit keturunan.

Terapi gen adalah teknik memperbaiki gen yang rusak atau cacat yang bertanggungjawab atas timbulnya penyakit tertentu (Moelyoprawiro, 2005). Edrus (2005) menyatakan bahwa terapi gen merupakan teknologi masa kini yang membolehkan gen-gen yang rusak diganti dengan gen-gen normal dimana kita menggunakan vektor untuk menyisipkan DNA yang diinginkan ke dalam sel dan disuntikkan ke dalam tubuh. Terapi gen dapat dilakukan secara *ex vivo* dan *in vivo*. Terapi ini pertama kali diperkenalkan pada tahun 1990 (Roberts, 2004). Selama ini pendekatan terapi gen yang berkembang adalah menambahkan gen-gen normal ke dalam sel yang mengalami ketidaknormalan. Pendekatan lain adalah melenyapkan gen abnormal dengan melakukan rekombinasi homolog. Pendekatan ketiga adalah mereparasi gen abnormal dengan cara mutasi balik selektif, sedemikian rupa sehingga akan mengembalikan fungsi gen tersebut. Selain pendekatan-pendekatan tersebut, ada pendekatan lain untuk terapi gen yaitu mengendalikan regulasi ekspresi gen abnormal tersebut (Holmes, 2003). Perkembangan terapi gen yang terkini untuk pengobatan penyakit lebih diarahkan pada gagasan mencegah diekspresikannya gen-gen yang jelek atau abnormal (*gene silen-*

cing). Untuk tujuan *gene silencing* atau membungkam ekspresi gen tersebut, maka penggunaan RNA (*RNA therapeutic*) lebih dimungkinkan dari pada penggunaan DNA (Adams, 2005). Telah dilaporkan dalam majalah Nature bulan Mei 2001 bahwa RNA dapat membungkam ekspresi gen dengan efektif (Elbashir, et al., 2001). Gagasan terapi gen dengan mereparasi mRNA, berarti menggunakan mekanisme regulasi sel itu sendiri, sehingga efek samping yang merugikan lebih dapat ditekan (Penman, 2002). Cara ini lebih baik dilakukan dari pada mengganti gen yang cacat.

Sampai saat ini vektor yang paling umum dipakai adalah virus. Pada keadaan pathogen, yang terjadi adalah virus mampu menyisipkan gennya ke dalam sel manusia (Moelyoprawiro, 2005). Oleh para pakar kemampuan ini digunakan untuk penyembuhan dengan jalan memanipulasi genom virus, yaitu menghilangkan gen virus penyebab penyakit dan menyisipkan gen penyembuh yang diinginkan ke dalam genom virus tersebut. Vektor yang telah berisi gen penyembuh virus tadi diinjeksikan ke dalam sel target pasien (misalnya sel liver atau sel paru-paru). Kemudian virus akan memindahkan materi genetik yang berisi gen penyembuh ke dalam sel target. Dengan demikian, protein hasil produksi gen penyembuh tadi akan berfungsi normal dan mengembalikan sel target dalam keadaan normal. Beberapa contoh terapi gen untuk mengobati penyakit adalah sebagai berikut :

1. Penghasilan Enzim ADA

Contoh terbaik adalah penghasilan enzim Adenosina Deaminase (ADA) pada bayi. Ashanthi De Silva ialah kanak-kanak pertama yang dirawat dengan terapi gen. Dia mengidap penyakit kedefisienan Adenosina Deaminase (ADA) yang disebabkan mutasi tubuhnya tidak mampu membina enzim ADA, enzim ini diperlukan untuk perkembangan sel T (mempertahankan sistem keimunan), gen ADA terletak pada kromosom X. biasanya pengidap penyakit ini diberi suntikan enzim ADA atau pemindahan sumsum tulang, namun sistem ini memiliki kelemahan, yaitu suntikan enzim ADA tidak dapat memulihkan sistem keimunan penderita sedang pemindahan sumsum tulang perlu pendonor yang cocok. Teknologi DNA rekombinan memberi nafas baru untuk mengobati penyakit ini.

Ashanti yang berumur 4 tahun pada tahun 1990 menerima terapi gen. Salinan-salinan gen terklon untuk enzim ADA disisipkan ke dalam retrovirus lemah (sebagai vektor). Retrovirus ini dicampurkan dengan sel T Ashanthi, retrovirus kemudian menjangkiti sel T dan menyisipkan gen ADA ke dalam DNA sel T. setelah dilakukan penyaringan, sel T rekombinan tersebut diklonkan, sebagian sel T rekombinan tersebut disuntikkan ke Ashanti dan sebagian lagi disimpan dalam penyimpanan (sebagai simpanan). Ashanti disuntik berulang kali, dan ternyata setelah 5 tahun didapati sel T Ashanthi menun-

jukkan kehadiran gen ADA, diprediksikan satu milyar sel telah diberikan pada Ashanthi.

2. Pengobatan Hemofilia

Penderita hemofilia adalah manusia yang faktor VIII dalam darahnya jumlahnya sedikit. Jika orang normal memiliki jumlah faktor VIII dalam darahnya sebanyak 100 unit, maka penderita hemofilia ringan hanya memiliki sekitar 30 unit saja (6-30 persen), sedangkan penderita hemofili berat hanya memiliki faktor VIII dalam darahnya kurang dari 5 unit atau 1 persen saja. Akibatnya penderita tidak memiliki kemampuan dalam pembekuan darah. Terapi gen merupakan salah satu cara penyembuhan penyakit hemofilia dengan memperbaiki kerusakan genetik, yaitu melalui penggantian gen yang tidak rusak dan berfungsi normal. Penyembuhan melalui terapi gen ini tidak dapat secara permanen dan masih harus dilakukan secara berkala.

Menurut Moeslichan (2005), hingga saat ini terapi gen belum diterapkan pada penderita hemofilia Indonesia. Ditambahkannya bahwa di luar negeri studi terapi gen terus dikembangkan. Bahkan percobaan kepada binatangpun telah dilakukan. Sebuah kasus terapi gen yang dilakukan pada seekor anjing yang mengidap hemofilia dapat sembuh dalam waktu 30 hari. Namun, serangan hemofilia kembali terjadi setelah itu. Pada manusia penderita hemofili, masa penyembuhan setelah terapi gen, memakan

waktu dari satu hingga dua tahun.

Prinsip-prinsip terapi gen adalah gen yang akan dipindahkan itu harus diletakkan ke dalam sel yang akan berfungsi normal dan efektif. Untuk hemofilia gen harus diletakkan ke dalam sel yang akan menghantarkan protein faktor VIII atau faktor IX ke dalam peredaran darah. Saat ditransfer, gen tersebut harus berfungsi dalam sel dalam jangka waktu yang lama, demikian pula sel baru yang disebut *transduced cell*, harus pula bertahan lama. Program terapi gen terbagi dalam dua jenis. Pertama, pemindahan gen dilakukan di dalam tubuh pasien (*in vivo transfer*). Kedua, pemindahan gen dilakukan di luar tubuh pasien (*ex vivo transfer*). Terapi gen *in vivo transfer* bersandarkan pada kemampuan sel-sel untuk menyerap DNA. Peneliti berharap dapat memetakan gen yang berfungsi normal sehingga memungkinkan sel-sel menerimanya sesegera mungkin, misalnya melalui penyuntikan. Sedangkan *ex vivo transfer*, gen yang berfungsi normal disisipkan ke dalam sel di dalam laboratorium. Kemudian sel yang telah ditransferkan ke gen baru tadi di letakkan ke dalam tubuh pasien. Sel penderita dapat digunakan untuk pemindahan gen ini. Tentu kedua cara ini mempunyai kelebihan dan kekurangan. Kelebihan *in vivo transfer* adalah sangat sedikit membutuhkan manipulasi laboratorium dan dapat digunakan dalam skala besar. Sedangkan *ex vivo* lebih sarat dengan operasi pembedahan, seperti bagaimana mengangkat dan meletakkan kembali sel, karena mele-

takkan gen baru ke tubuh pasien tidaklah gampang menelan pil atau semudah menyuntikkannya ke dalam darah.

Risiko terapi gen adalah kemungkinan terjadinya *viral vector* yang akan beraksi layaknya virus dan akan menyebabkan infeksi. Namun demikian sejauh ini *viral vector* yang telah dilakukan investigasi tidak menyebabkan penyakit pada manusia. Penyembuhan penyakit hemofilia melalui terapi gen saat ini masih terus dilakukan. Percobaan terhadap anjing telah berhasil, demikian juga dengan manusia, percobaan terhadap dua penderita hemofilia pun telah dilakukan.

3. Pengobatan Thalassemia

Thalassemia merupakan suatu penyakit darah bawaan yang menyebabkan sel darah merah pecah (hemolisis), sel darah merah penderita mengandung sedikit hemoglobin dan sel darah putihnya meningkat jumlahnya (Supriyadi, dkk, 1992). Thalassemia merupakan penyakit keturunan yang paling banyak dijumpai di Indonesia dan Italia. 6 sampai 10% dari 100 orang Indonesia membawa gen penyakit ini. Jika dua orang yang sama-sama membawa gen ini menikah maka satu dari empat anak mereka akan menderita thalassemia berat.

Kelainan gen ini akan mengakibatkan kekurangan salah satu unsur pembentuk hemoglobin (Hb), sehingga produksi Hb berkurang. Terdapat tiga jenis thalassemia yaitu: mayor, intermediate dan karier. Pada thalassemia mayor, Hb sama sekali tidak diproduksi.

Akibatnya penderita akan mengalami anemia berat. Dalam hal ini jika penderita tidak diobati, maka bentuk tulang wajahnya akan berubah dan warna kulitnya menjadi hitam. Selama hidupnya penderita akan tergantung pada transfusi darah. Hal ini dapat berakibat fatal, karena efek samping dari transfuse darah yang terus menerus akan mengakibatkan kelebihan zat besi.

Terapi gen merupakan harapan baru bagi penderita thalassemia di masa mendatang. Terapi dilakukan dengan menggantikan sel tunas yang rusak pada sumsum tulang penderita dengan sel tunas dari donor yang sehat. Hal ini sudah diujicobakan pada mencit.

KESIMPULAN

1. Rekayasa genetika dan terapi gen merupakan hasil kemajuan iptek yang dapat memberikan harapan baru bagi para penderita penyakit yang di masa lampau mustahil untuk disembuhkan, misalnya penyakit keturunan.
2. Rekayasa genetika telah banyak dilakukan dan berhasil terutama di bidang pertanian, sedangkan di bidang kesehatan telah berhasil diproduksi insulin dengan rekayasa genetika pada *E. coli*.
3. Meskipun terapi gen belum diijinkan diterapkan pada manusia dan masih dalam skala penelitian, namun di masa mendatang terapi gen merupakan harapan besar dalam dunia pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adams, A. 2005. *RNA therapeutic Center Clinical Trials*. The Scientist, January 17 Molecular Biology Reviews 67 (4): 657-685.
- Departemen Agama RI, 1971. *Al Quran dan Terjemahnya*. Jakarta, Departemen Agama.
- Edrus, N., 2005. *Pengenalan Teknologi Rekombinan*. Diakses :18 Mei 2006. <http://www.edutraining.cc/pendidikan/semester2/Teknologi.htm>.
- Elbashir, S.M., et al. 2001. *Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells*. Nature 411: 494-498.
- Holmes, B. 2003. *Gene therapy may switch off 'Huntington's'*. NewScientist.com 10.35 13 March 2003.
- Moelyoprawiro, S, 2005. *Peran Biologi dalam Kesehatan*. Disampaikan dalam Seminar Nasional dan Kongres Biologi XIII. Yogyakarta, UGM.
- Moeslichan, 2005. *Terapi Gen Bagi Penderita Hemofili*. Diakses : 27 November 2005. <http://www.tempo.co.id/kliniknet/artikel/18042001>.
- Octa, 2006. *Diabetes Melitus*. Pusat Promosi Kesehatan Dep. Kes. RI. Diakses : 17 Mei 2006. <http://www.promosikesehatan.com/artikel.php?nid=136>
- Penman, D., 2002. *Subtle Gene Therapy Tackles Blood Disorder*. New Scientist.com 16:26 11 October 2002.
- Pray, L.A., 2004. *Viroid, Viruses, and RNA silencing*. The scientist 18 (16):23.
- Roberts, J.P., 2004. *Gene therapy's Fall and Rise (Again)*. The Scientist 18 (18): 22-24.
- Sembiring, L., Nastiti, S. J., dan Suharni, T. T., 1999. *Mikrobiologi Umum*. Yogyakarta, UGM.
- Sujono, R. B., 1998. *Enterobacteriaceae*. Surakarta, FK UNS
- Supriyadi, Bambang, Drajad, A. R., Sumariito, Nurantini, Y., dan Probosunu, N., 1992. *Modul Biologi*. Yogyakarta, Primagama.
- Tim Penyusun Kamus Pusat Pembinaan dan Pengembangan Bahasa, 2003. *Kamus Besar Bahasa Indonesia*, Edisi kedua. Jakarta, Balai Pustaka.

Wang, M.B. et al., 2004. *On the Role of RNA Silencing in the Pathogenicity and Evolution of Viroids and Viral Satellite*. Proc Nati Acad Sci 101: 3275-3280.

Witarto, A.B., 2005. *Diabetes, Inspirator Kemajuan Iptek*. Pusat Penelitian Bioteknologi - LIPI. Diakses 17 Mei 2006. <http://www.beritaiptek.com/zberita-beritaiptek-2005-01-20-Diabetes, Inspirator -Kemajuan-Iptek.shtml>