

**HUBUNGAN VIRUS EPSTEIN BARR DENGAN
ADENOKARSINOMA GASTER DITINJAU
DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM**

2989



Disusun Oleh :

AYU STIVENNY AMELIA SYAHRIL

110.2001.050

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat

untuk mencapai gelar Dokter Muslim

Pada

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI

J A K A R T A

MARET 2010

ABSTRAK

HUBUNGAN VIRUS EPSTEIN BARR DENGAN ADENOKARSINOMA GASTER DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM

VEB pertama kali diidentifikasi pada tahun 1964 ketika Anthony Epstein dengan menggunakan mikroskop elektron dari seorang pasien yang diduga menderita Limfoma Burkitt. Virus Epstein Barr (VEB) memiliki kapsul dengan DNA inti yang dikelilingi oleh *icosahedral nucleocapsid* dan *tegument*. Virus Epstein Barr (VEB) adalah virus pertama pada manusia yang secara langsung terlibat dalam proses karsinogenesis. Virus Epstein Barr ditularkan secara per oral, umumnya ditularkan melalui saliva, menginfeksi epitel nasofaring dan limfosit B.

Tujuan umum penulisan skripsi ini adalah Mengetahui Hubungan Virus Epstein Barr dengan Adenokarsinoma Gaster menurut pandangan kedokteran dan Islam sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas, sedangkan tujuan khususnya adalah mengetahui perubahan-perubahan yang terjadi akibat infeksi Virus Epstein Barr pada gaster, mengetahui Virus Epstein Barr dengan Adenokarsinoma Gaster dari sudut pandang Ilmu Kedokteran, dan agama Islam, mengetahui kaitan pandangan kedokteran dan agama Islam mengenai Hubungan Epstein Barr Virus Dengan Adenokarsinoma Gaster.

Di Islam dikenal al-Baitar, seorang ilmuwan Muslim yang menemukan ramuan herbal untuk mengobati kanker bernama Hindiba. Sebagai manusia yang beragama, hidup harus mempunyai tujuan yang pasti, manusia diciptakan oleh Allah hidup di dunia untuk beribadah hal ini dijelaskan Allah dalam Al-Qur'an. Orang yang sakit disebabkan oleh infeksi Virus Epstein Barr akan mengalami *gangguan kesehatan yang serius, sehingga hal ini akan berpengaruh terhadap pola dan berbagai macam kegiatannya, disinilah akan dirasakan besarnya arti sehat bagi seseorang.*

Skripsi ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi penderita dan keluarga agar tidak putus asa dan mematuhi anjuran dokter. Untuk pemerintah dan tenaga ahli medis hendaknya dapat menyediakan sarana pelayanan kesehatan yang memadai. Dan bagi pemeluk agama Islam, dapat memberikan semangat bagi penderita adenokarsinoma gaster yang disebabkan infeksi Virus Epstein Barr.

PERNYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi ini telah kami setuju untuk dipertahankan di hadapan Komisi Penguji
Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.

Jakarta, Maret 2010

Komisi Penguji,

Ketua,



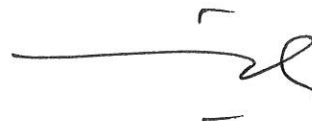
(Dr. Hj. Sri Hastuti, M. Kes)

Pembimbing Medik



(Dr. Salmi Nasir, Sp.PA)

Pembimbing Agama



(Drs. M. Arsyad, M.A)

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkah dan karunia-Nya sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **“HUBUNGAN VIRUS EPSTEIN BARR DENGAN ADENOKARSINOMA GASTER DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM”**

Adapun skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Muslim Fakultas Kedokteran Universitas YARSI. Terwujudnya skripsi ini adalah berkat bantuan dan dorongan berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. **Prof Dr. Hj. Qomariyah, MS, PKK, AIFM**, selaku Dekan FK YARSI
Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan hidayahNya kepada ibu
2. **Dr. Wan Nedra Komaruddin Sp.A.** Selaku Wakil Dekan I yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengerjakan judul skripsi ini.
3. **Dr. Insan Sosiawan, PhD.** Selaku Wakil Dekan II yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengajukan judul skripsi ini.

4. **Dr. Hj. Sri Hastuti, M. Kes**, selaku Dewan Pembimbing Skripsi dan selaku Komisi Penguji Skripsi Agama yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengerjakan judul skripsi ini dan menyelesaikan skripsi ini.
5. **Dr. Salmy Nasir, Sp.PA**, selaku Pembimbing medik yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan tugas ini.
6. **Drs. M.Arsyad, M.A**, selaku Pembimbing Agama yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan tugas ini
7. Pimpinan dan Staff Perpustakaan Universitas Yarsi Jakarta, yang telah membantu saya dalam mencari buku sebagai referensi dalam menyelesaikan skripsi Agama
8. Ayahanda tercinta **H.Syahril**, ibunda tercinta **Hj.Asnetty**, atas segala bimbingan dan doanya, sehingga penulis dapat menyelesaikan semua cita dan cintanya.
9. Kakak-kakakku tercinta, **Friana Asmely, Anthony Saputra, Ronald Hariyanto**, dan **Andre Tri Putra**, atas segala dukungan dan doanya selama ini.
10. **Syafrizal Ahmad Sharif**, atas segala kesabarannya menemani penulis dalam menyelesaikan tulisan ini.
11. Rekan-rekan seperjuangan di Civitas akademika fakultas kedokteran Universitas Yarsi, terutama dokter muda RS TK II M.Ridwan Meureksa, yang tidak dapat disebutkan namanya satu – persatu, terima kasih atas **bantuan dan dukungannya** selama ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun sehingga penyusunan ini dapat lebih baik sesuai dengan hasil yang diharapkan.

Akhir kata dengan mengucapkan *Alhamdulillah*, semoga Allah SWT selalu meridhoi kita semua dan tulisan ini dapat bermanfaat.

Jakarta, Maret 2010

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	
ABSTRAK	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Permasalahan	4
1.3. Tujuan	5
1.4. Manfaat	5
BAB II. HUBUNGAN VIRUS EPSTEIN BARR DENGAN ADENOKARSINOMA GASTER	
2.1. Virus Epstein Barr	7
2.1.1. Sejarah Virus Epstein Barr.....	7
2.1.2. Morfologi Virus Epstein Barr	8
2.1.3. Epidemiologi Virus Epstein Barr	10
2.2. Adenokarsinoma Gaster.....	12
2.2.1. Faktor Resiko Adenokarsinoma Gaster	13
2.2.2. Gejala Klinis Adenokarsinoma Gaster	14
2.2.3. Diagnosis Adenokarsinoma Gaster	16
2.2.4. Penatalaksanaan Adenokarsinoma Gaster.....	18

2.3.	Hubungan Virus Epstein Barr Dengan Adenokarsinoma Gaster..	21
2.3.1.	Patogenesis Virus Epstein Barr Terhadap Terjadinya Keganasan	21
2.3.2.	Patogenesis Virus Epstein Barr Dengan Adenokarsinoma Gaster	23

BAB III. HUBUNGAN VIRUS EPSTEIN – BARR DENGAN ADENOKARSINOMA GASTER DITINJAU DARI SUDUT ISLAM

3.1.	Virus Epstein Barr Menurut Islam	35
3.2.	Memelihara Kesehatan Menurut Islam	38
3.3.	Sejarah Kanker Dalam Islam	43
3.4.	Adenokarsinoma Gaster Dalam Pandangan Islam.....	48
3.5.	Hubungan Virus Epstein Barr Dengan Adenokarsinoma Gaster Dalam Pandangan Islam	53

BAB IV. KAITAN PANDANGAN ANTARA ILMU KEDOKTERAN DAN ISLAM MENGENAI HUBUNGAN EPSTEIN BARR VIRUS DENGAN ADENOKARSINOMA GASTER

55

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1	Kesimpulan	58
5.2	Saran	59

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Virus Epstein Barr	8
Gambar2. Epidemiologi Karsinoma Gaster Dengan Infeksi Virus Epstein Barr	10
Gambar 3. Deteksi DNA Virus Epstein Barr Pada Jaringan Biopsi Pasien Carsinoma Gaster dengan VEB Positif	24
Tabel 1. Efisiensi Infeksi Virus Epstein Barr (VEB) Terhadap Epitel Sel	29
Gambar5. Deteksi Virus Epstein Barr Virus (VEB) Pada Media G418 Resisten Terhadap Klon PGE-5 (A) Gambaran imunofluoresensi VEB <i>determined nuclear antigen (EBNA)</i> dengan VEB <i>seropositive human serum</i> . (B) Gambaran imunofluoresensi VEB <i>seronegative human serum</i> , yang dianggap sebagai control, (C) <i>Southern blot analysis</i> dari <i>G418 resistant terhadap PGE-5 klon</i>	32
Gambar 6. Karakteristik Pertumbuhan <i>neomycin resistance gene (Neo)</i> dan Virus Epstein Barr Yang Menginfeksi Klon PGE-5	33

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG.

Virus Epstein Barr (VEB) adalah virus pertama pada manusia yang secara langsung terlibat dalam proses karsinogenesis. Virus ini menginfeksi >90% populasi di dunia. Meskipun pada sebagian besar populasi, virus ini tidak menimbulkan keluhan klinis yang serius, tapi pada sebagian kecil populasi, virus ini akan berkembang menjadi tumor. Pada populasi *host* yang normal memberikan respon yang berbeda-beda terhadap Virus Epstein Barr (VEB) - tumor, hal ini dipengaruhi oleh faktor geografis, imunologis terhadap terjadinya kanker. Virus Epstein Barr (VEB) terbukti berperan penting dalam patogenesis limfoma Burkitt, penyakit Hodgkin, Non-Hodgkin limfoma, karsinoma nasofaring, dan limfoma, seperti pada angka kejadian leiomyosarkoma yang meningkat pada pasien-pasien dengan penurunan daya tahan tubuh. (Roizman, 2000)

Virus Epstein Barr (VEB) diperkirakan berperan dalam peningkatan angka keganasan pada lapisan epitel gaster dan payudara, meskipun hal ini masih diperdebatkan kebenarannya. Protein dari Virus Epstein Barr (VEB) bekerja menyerupai beberapa faktor, yaitu *growth factors*, *transcription factors*, dan *antiapoptotic factors*, sehingga pengaturan fungsi homeostatik pada tingkat seluler diambil oleh virus ini. Penemuan terbaru terapi antiviral, golongan *monoclonal antibodies* dan *VEB-specific CTLs* menunjukkan efek positif dalam pengobatan VEB dan gangguan yang disebabkan virus tersebut (Henle dan Henle, 1999)

Virus Epstein Barr ditularkan secara per oral, umumnya ditularkan melalui saliva, menginfeksi epitel nasofaring dan limfosit B. Kegagalan imunitas spesifik VEB dapat memberikan peran pada patogenesis tumor yang berkaitan dengan VEB dan juga pada penderita imunodefisiensi tanpa manifestasi klinik. (Wei dan Ooka, 2001)

Terjadinya kanker dapat berasal dari berbagai mutasi. Mutasi dapat terjadi akibat respons terhadap kerusakan yang ditimbulkan oleh faktor lingkungan, seperti zat kimia, radiasi, dan virus. Pada keadaan fisiologis proses pertumbuhan, pembelahan, dan diferensiasi sel diatur oleh gen yang disebut protoonkogen yang dapat berubah menjadi onkogen bila mengalami mutasi. Onkogen dapat menyebabkan kanker karena memicu pertumbuhan dan pembelahan sel secara patologis. (Fingerth dkk, 1999)

Gen yang produknya mempunyai fungsi penting dalam mengaktivasi *cell cycle check point* berfungsi memperpanjang waktu tertentu dalam siklus sel untuk memberi kesempatan perbaikan DNA. Gen yang mempunyai fungsi penting dalam *cell cycle check points*, yaitu p53. p53 hanya akan berfungsi baik bila normal. Pada umumnya defek pada p53 adalah *point mutation*, disfungsi gen p53 dapat terjadi akibat pengikatan p53 oleh onkogen virus. Bila hal ini terjadi maka sebagian besar fungsi p53 terganggu. Proses keganasan (malignansi) dapat terjadi karena perilaku sel yang abnormal akibat adanya mutasi gen. Mutasi gen, dalam hal ini terjadi pada gen p53, karena berkaitan dengan onkogen virus seperti VEB. (Rickinson dan Kieff, 2001)

Keganasan pada umumnya dapat terjadi melalui dua mekanisme yaitu, pertama pemendekan waktu siklus sel sehingga akan menghasilkan lebih banyak sel yang diproduksi dalam satuan waktu. Kedua, penurunan jumlah kematian sel akibat gangguan pada proses apoptosis. Gangguan pada berbagai protoonkogen yang merangsang sel menjalani dan gen penekan tumor (TSGs) yang menghambat penghentian proses tersebut. (Roizman, 2000)

Apakah VEB memainkan peran patogenik pada satu dari dua jenis tumor (*lymphoepithelioma-like gastric carcinoma* dan *undifferentiated nasopharyngeal carcinoma*), masih belum jelas mekanismenya. Berdasarkan kesamaan morfologi antara *lymphoepithelioma-like gastric carcinoma* dan *undifferentiated nasopharyngeal carcinomas*, telah diajukan bahwa pada *lymphoepithelioma-like gastric carcinoma*, penyebaran VEB berasal dari nasofaring ke lambung. Dalam hal kaitannya dengan adenokarsinoma gaster, VEB memasuki sel epitel gaster tanpa melalui reseptor spesifik. Telah diperkirakan bahwa ikatan partikel VEB dengan IgA antibody berasal dari sel B limfosit dan pengambilan partikel-partikel ini oleh sel epitel lambung. Atau melalui jalan lain, yaitu VEB dapat memasuki sel epitel lambung melalui reseptor lain selain CD21. (Roizman, 2000)

VEB menunjukkan pola laten adenokarsinoma lambung yang mencakup produksi BARTF-1, yang merupakan reseptor *human colony-stimulating factor 1*, dan *intracellular adhesion molecule 1*, dan tidak ditemukannya LMP-1. Meskipun banyak teori yang dikemukakan tentang peranan VEB sebagai *tumorigenesis* pada keganasan yang terjadi di lambung, tetapi keterlambatan terjadinya apoptosis pada karsinoma gaster dengan VEB positif (berhubungan dengan peningkatan BCL-2 dan p53 dalam darah) dan penurunan kemampuan sel untuk melakukan diferensiasi (berhubungan dengan penurunan dari ekspresi *E-cadherin*) (Wei dan Ooka, 2001)

Seorang penderita Adenokarsinoma Gaster yang disebabkan oleh Epstein Barr Virus membutuhkan penanganan yang terpadu dari berbagai pihak, yaitu dokter, keluarga dan masyarakat sehingga dapat memberikan penderita Adenokarsinoma Gaster yang disebabkan oleh Epstein Barr Virus kepercayaan diri dalam menghadapi penyakitnya, semangat untuk tetap berusaha untuk kesembuhannya, dan yakin akan hikmah yang terkandung dari setiap kejadian dalam hidupnya adalah semata-mata untuk semakin mendekatkan diri kepada Allah SWT.

Berdasarkan keadaan klinis yang kadang tidak cukup baik maka pada penderita Adenokarsinoma Gaster yang disebabkan oleh Virus Epstein Barr akan timbul berbagai permasalahan baik fisik maupun mental, sehingga apabila datang rasa putus asa, lelah, kecewa, karena “kesembuhan” tidak kunjung datang, maka ingatlah kembali kepada Allah SWT dan harus yakin bahwa setiap penyakit ada obatnya dan harus bertawakal diri kepada-Nya. Banyak ayat yang memberi petunjuk agar selalu terus berusaha dan tidak boleh lupa untuk selalu berdoa kepada Allah, sesungguhnya Allah SWT telah memberikan pedoman dan petunjuk dalam Al-Qur’an walaupun tidak terperinci, tetapi bila semua pedoman dan petunjuk Allah SWT dilaksanakan akan tercipta ketenangan, baik untuk yang sedang mendapat cobaan atau yang tidak.

1.2. PERMASALAHAN

1. Apakah perubahan-perubahan yang terjadi akibat infeksi Virus Epstein Barr pada gaster
2. Bagaimana Hubungan Virus Epstein Barr dengan Adenokarsinoma Gaster
3. Bagaimana pandangan agama Islam tentang Hubungan Virus Epstein Barr dengan Adenokarsinoma Gaster

4. Bagaimana kaitan pandangan agama Islam dan Kedokteran tentang Hubungan Virus Epstein Barr dengan Adenokarsinoma Gaster.

1.3. TUJUAN

1.3.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui tentang Hubungan Virus Epstein Barr dengan Adenokarsinoma Gaster menurut pandangan kedokteran dan Islam sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.

1.3.2 Tujuan Khusus.

1. Mengetahui perubahan-perubahan yang terjadi akibat infeksi Virus Epstein Barr pada gaster
2. Mengetahui Virus Epstein Barr dengan Adenokarsinoma Gaster dari sudut pandang Ilmu Kedokteran.
3. Mengetahui Hubungan Virus Epstein Barr Dengan Adenokarsinoma Gaster dari sudut pandang agama Islam.
4. Mengetahui kaitan pandangan kedokteran dan agama Islam mengenai Hubungan Virus Epstein Barr dengan Adenokarsinoma Gaster.

1.4. MANFAAT.

1. Bagi penulis

Untuk menambah pengetahuan mengenai perubahan-perubahan yang terjadi akibat infeksi Virus Epstein Barr pada gaster dan Hubungan Virus Epstein Barr dengan Adenokarsinoma Gaster dan pengetahuan tentang cara penulisan karya ilmiah yang baik dan benar.

2. Bagi Universitas YARSI

Diharapkan skripsi ini merupakan bahan masukan bagi civitas akademika Universitas YARSI mengenai perubahan-perubahan yang terjadi oleh infeksi Virus Epstein Barr pada gaster dan hubungan Virus Epstein Barr dengan Adenokarsinoma Gaster ditinjau dari kedokteran dan Islam

3. Bagi Masyarakat

Diharapkan skripsi ini dapat dijadikan sebagai suatu informasi mengenai perubahan-perubahan yang terjadi oleh infeksi Virus Epstein Barr pada gaster dan hubungan Virus Epstein Barr dengan Adenokarsinoma Gaster ditinjau dari kedokteran dan Islam.

BAB II

HUBUNGAN VIRUS EPSTEIN BARR DENGAN ADENOKARSINOMA GASTER

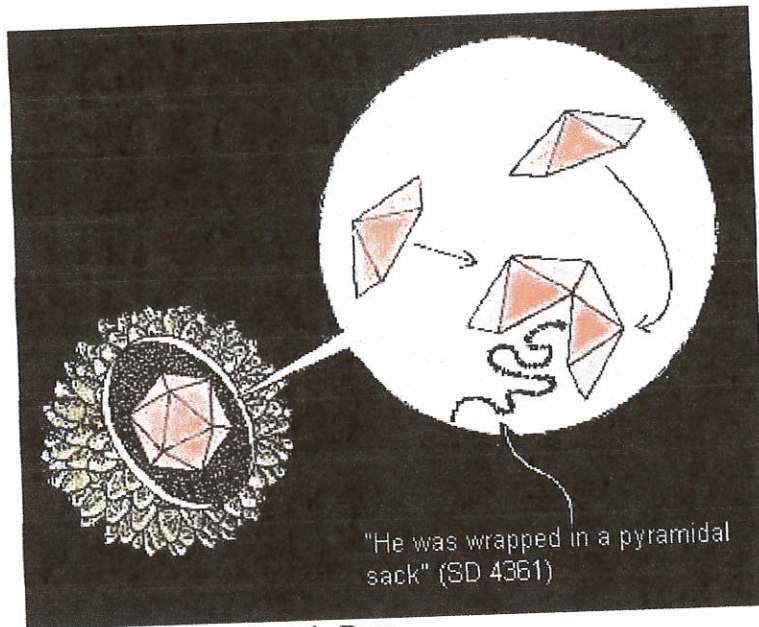
2.1. VIRUS EPSTEIN BARR

2.1.1. Sejarah Virus Epstein Barr

Pada tahun 1958, Denis Burkitt menemukan kanker yang menyerang anak-anak di Afrika. Burkitt menduga bahwa virus memiliki peranan penting terjadinya kanker tersebut, berdasarkan iklim dan kondisi geografis dimana kasus ditemukan. VEB pertama kali diidentifikasi pada tahun 1964 ketika Anthony Epstein dengan menggunakan mikroskop elektron dari seorang pasien yang diduga menderita Limfoma Burkitt. Kemudian, ditemukan bahwa serum dari pasien dengan limfoma yang di diagnosa sebagai limfoma Burkitt meningkat jauh titer antibody terhadap VEB dibandingkan kontrol tanpa limfoma. (Nishikawa dkk, 2004)

Dua subtipe VEB diketahui menginfeksi manusia : VEB-1 dan VEB -2. VEB-1 dan VEB-2 berbeda dalam susunan gen yang mengkode VEB *nuclear antigen* (EBNA-2, EBNA-3a, EBNA-3b, dan EBNA-3c). Kemampuan VEB-2 untuk mengubah sel B kurang baik dibandingkan VEB-1 in vitro, dan viabilitas VEB-2 pada jaringan lymphoblastoid kurang baik dibandingkan VEB-1. (Nishikawa dkk, 2004)

2.1.2. Morfologi Virus Epstein Barr



Gambar 1. Virus Epstein Barr
Sumber : www.google.com

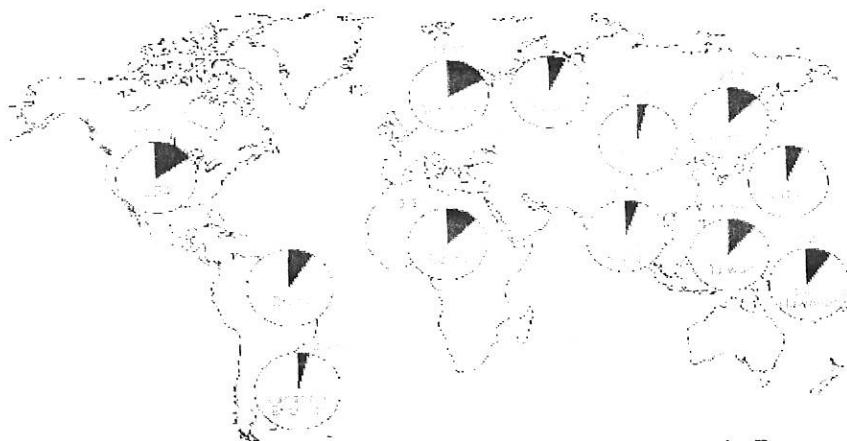
Virus Epstein Barr (VEB) adalah family dari herpes virus. Seperti family herpes virus yang lain, Virus Epstein Barr (VEB) memiliki kapsul dengan DNA inti yang dikelilingi oleh *icosahedral nucleocapsid* dan *tegument*. Yang termasuk ke dalam family herpes virus diantaranya adalah *herpes simplex I* dan *II*, *varicella-zoster virus (alpha virus subfamily)*, *cytomegalovirus*, *human herpes virus 6* dan *7 (beta herpes virus subfamily)*, *human herpesvirus 8*, dan *VEB (gamma herpes virus)*. Keganasan pada manusia dihubungkan dengan infeksi yang disebabkan oleh tumor manusia telah dihubungkan dengan manusia kedua herpes virus 8 (Sarkoma Kaposi, *primary effusion lymphoma*, dan *Castleman's disease*) dan *VEB* (Limfoma Burkitt, Karsinoma Nasofaring, Penyakit Hodgkin, dan Limfoma Non-Hodgkin). Meskipun herpes virus dapat ditemukan dimana saja, tetapi manusia adalah satu-satunya host untuk VEB. (Roizman, 2000)

Pada saat sekarang ini diketahui bahwa VEB menginfeksi >90% orang di seluruh dunia. Setelah terinfeksi oleh virus, individu tersebut akan menjadi *carrier* seumur hidupnya. VEB ditularkan melalui air liur. Selama periode infeksi akut, VEB terutama akan menginfeksi dan bereplikasi pada epitel skuamosa berlapis dari oropharynx. Periode ini diikuti dengan periode infeksi laten dari limfosit B (walaupun urutan kejadian infeksi apakah berawal epitel atau jaringan limfoid masih diperdebatkan). VEB menginfeksi sel B limfosit pada jaringan limfoid oropharyngeal, dan pada *host* yang normal, virus tetap ditemukan dalam sirkulasi sel B. Sifat B-lymphotropic dari VEB dibuktikan dengan kemampuan virus tetap hidup dalam limfosit B secara *in vitro*, yang kemudian dapat berkembang pada *lymphoblastoid cell*. Virus masuk ke dalam saliva selama fase infeksi primer, tetapi virus yang berasal dari oropharynx berpindah ke saliva membutuhkan waktu bertahun-tahun. Ketika virus sudah menginfeksi sel Limfosit B, maka reaktivasi virus dari fase laten dapat terjadi di seluruh lapisan mukosa yang memiliki sel limfosit B (misalnya pada cervix). (Bonenkamp dkk, 1999)

Infeksi primer VEB biasanya terjadi pada tahun pertama kehidupan dan biasanya asimtomatik pada kebanyakan Negara berkembang. Pada Negara maju, infeksi primer terjadi mundur sampai dengan akhir masa remaja atau dewasa. Selanjutnya VEB akan tetap ditemukan dalam tubuh manusia tanpa memberikan gejala klinis yang serius. Namun, pada individu tertentu, virus berperan dalam terjadinya keganasan. (Murray dan Young, 2002)

2.1.3. Epidemiologi Virus Epstein Barr

Seperti disebutkan diatas, hampir semua manusia di dunia memiliki antibody terhadap VEB dan infeksi biasanya terjadi pada masa kanak-kanak. VEB-1 dan VEB-2 berbeda dalam distribusi geografis. VEB-1 lebih sering ditemukan pada sebagian besar populasi. Angka prevalensi VEB-2 dan VEB-1 hampir sama di New Guinea, dan juga di Afrika. Afrika adalah daerah endemis limfoma Burkitt dan malaria, dan hampir pada sebagian besar kasus Limfoma Burkitt di Afrika disebabkan oleh VEB-2. Sebaliknya, 85% dari karsinoma nasofaring di Taiwan disebabkan oleh VEB-1. Pada pasien-pasien dengan *Immunocompromised* sering ditemukan kedua sub tipe VEB. Berdasarkan kemampuan transformasi dari VEB-2, pada data ini perlu kiranya untuk memasukkan pasien-pasien dengan *Immunocompromised* (HIV atau malaria) ke dalam kriteria eksklusi, untuk mengetahui secara pasti kemampuan VEB-2 dalam menginfeksi limfosit B dan menyebabkan transformasi sel. Pada pasien yang terinfeksi HIV heteroseksual, ditemukan kadar VEB-2 dalam darah, sedangkan pada pasien yang terinfeksi HIV homoseksual, ditemukan superinfeksi VEB-2 yang berkaitan dengan *Immunocompromised*. (Rickinson dan Kieff, 2001)



Gambar 2. Epidemiologi Karsinoma Gaster Dengan Infeksi Virus Epstein Barr
Sumber :Tashiro, 1998

Kebanyakan *undifferentiated nasopharyngeal carcinoma*, ditemukan dengan infiltrasi ke jaringan limfoid sekitarnya (*lymphoepithelioma*). Adenokarsinoma gaster memiliki kesamaan gambaran histologis dengan keganasan lain dengan angka kejadian yang lebih rendah seperti keganasan pada kelenjar liur, timus, paru-paru, dll, terutama terjadi di Cina dan Inuits. Keganasan ini dikenal sebagai *lymphoepithelioma-like carcinomas* atau keganasan dengan lymphoid stroma, dan pada kebanyakan kasus dengan VEB positif. (Pharoah dkk, 2001)

Hubungan antara karsinoma gaster dan VEB, pertama kali dilaporkan pada bentuk khusus dari karsinoma gaster. VEB DNA telah ditemukan pada 80% kasus karsinoma lambung tipe *lymphoepithelioma* yang diperiksa menggunakan PCR dan ISH. Pada penelitian lain, tahun 1999, Shibata-Weiss (dalam Mori S, 1999) melaporkan, pada pemeriksaan histologi sederhana ditemukan infeksi VEB pada adenokarsinoma lambung. Tertarik dengan peningkatan laporan kasus, yaitu sebanyak 69 dari 999 kasus karsinoma gaster di Jepang, dimana VEB positif menggunakan ISH terhadap VEB *encoded small RNAs* (EBERs). Dari semua kasus yang dilaporkan, hanya 8 kasus merupakan *lymphoepithelioma*, sedangkan sisanya memiliki gambaran khas adenokarsinoma. (Pharoah dkk, 2001)

Berbeda dengan limfoma Burkitt dan karsinoma nasofaringeal, yang endemik di Afrika dan Asia Tenggara, VEB positif pada karsinoma lambung bukan merupakan penyakit endemik di seluruh dunia. Namun, terdapat perbedaan angka kejadian karsinoma lambung diseluruh dunia, yaitu angka kejadian karsinoma lambung sebanyak 16-18% di Amerika Serikat dan Jerman, dan terendah sebanyak 4,3% di Cina. Tokunaga et al, tahun 1998 (dalam Tokunaga, 1998), meneliti insiden VEB positif pada pasien karsinoma lambung di Sembilan

kota di Jepang. Insiden tertinggi sebanyak 10,3% ditemukan di Okinawa, dimana angka mortalitas disebabkan karsinoma gaster paling rendah (15.8/105 populasi), dan insiden terendah sebanyak 3,1% ditemukan di Niigata, dimana angka mortalitas disebabkan karsinoma gaster paling tinggi (57.2/105). Penelitian ini menunjukkan angka mortalitas disebabkan penyakit ini. Di Jepang, karsinoma gaster lebih sering ditemukan pada laki-laki dibandingkan wanita, dan lebih tinggi pada laki-laki usia muda. VEB positif lebih sering ditemukan pada cardia (8,1%), corpus(10,6%), pilorus(12,5%), dan antrum (3,9%). Keterlibatan VEB pada bagian papiler dikenal sebagai tubular adenokarsinoma. Tidak ada perbedaan angka prevalensi VEB karsinoma usus dan karsinoma yang bersifat *diffuse*. (Mori dkk, 1999)

2.2. ADENOKARSINOMA GASTER

Meskipun telah terjadi penurunan angka insiden karsinoma lambung di dunia dalam setengah abad belakangan ini, namun berbagai laporan menyebutkan angka kematian akibat adenokarsinoma gaster masih menduduki urutan kedua terbanyak di dunia yakni mencapai 500.000 kematian setahun. Data di Inggris Raya menyebutkan insiden adenokarsinoma gaster ini berkisar 12.000 kasus per tahun, sedangkan angka kematiannya mencapai 10.000 kematian dalam setahun. Prognosa adenokarsinoma gaster masih buruk, yakni hanya sekitar 20% untuk harapan hidup 5 tahun. Data dari Amerika Serikat menyebutkan angka kematian 10 orang pria dalam 100.000 populasi. Namun demikian laporan dari sejumlah *centre* terkemuka di Jepang khususnya menyebutkan angka survival yang lebih tinggi mencapai 2 hingga 3 kali lipat lebih baik. Peningkatan angka harapan hidup ini disebabkan bertambahnya temuan kejadian adenokarsinoma gaster dini dan

perbaikan opsi penatalaksanaan terhadap karsinoma lambung. Di Indonesia insiden adenokarsinoma gaster belum tercatat secara nasional, hanya berdasarkan laporan dari beberapa *centre* yang tidak dapat menggambarkan angka kejadian secara nasional. (Bonenkamp dkk, 1999)

2.2.1. Faktor Resiko Adenokarsinoma Gaster

Studi komparatif antara Asia dan Barat menunjukkan perbedaan yang mencolok dalam insiden dan survival adenokarsinoma gaster, di mana diduga faktor etnis sebagai salah satu faktor risiko. Insiden di Jepang adalah yang tertinggi di dunia, lebih 40 kasus/100.000 penduduk, diikuti oleh Asia Timur, Amerika Selatan, dan Eropa Timur. Sementara Kanada, Eropa Utara, Afrika, dan Amerika Serikat memiliki insiden yang rendah, kurang 10 kasus/100.000 penduduk. Penelitian pada generasi pertama migran daerah insiden tinggi ke daerah insiden rendah masih menunjukkan risiko adenokarsinoma gaster yang tinggi sebagaimana daerah asal mereka, sedangkan generasi berikutnya didapati angka risiko yang lebih rendah. Hal ini menegaskan pengaruh lingkungan lebih besar dari faktor etnis. Beberapa faktor diet dan kebiasaan hidup juga telah diteliti, di antaranya diet tinggi garam, makanan yang diasap-asapi atau kurang dimasak mengandung nitrat dan nitrit serta amino sekunder diyakini sangat berkaitan dengan meningkatnya risiko adenokarsinoma gaster. Mengonsumsi makanan yang tinggi garam dan makanan yang dipanas-panaskan dalam jangka waktu lama akan menyebabkan atrofi gastritis dan perubahan dalam lingkungan lambung disusul terbentuknya kompleks karsinogenik N-nitroso. Sebaliknya diet buah-buahan dan sayur-sayuran mengurangi risiko terjadinya kanker. Hal ini dibuktikan oleh Haung dkk, tahun 1999 (dalam Bonenkamp, 1999) meneliti secara retrospektif terhadap penderita adenokarsinoma gaster di Jepang (877 kasus),

ditemukan bahwa mengkonsumsi sayuran dan buah-buahan mentah menurunkan risiko kematian adenokarsinoma gaster secara signifikan oleh karena efek dari antioksidan yang dikandungnya. (Rickinson dan Kieff, 2001)

Beberapa faktor risiko genetik telah dikenali di antaranya golongan darah A, anemia pernisiiosa, riwayat keluarga, HNPCC, infeksi Virus Epstein Barr, dan Syndrome Li-Fraumeni. Menghadapi risiko ini tidak banyak yang kita lakukan dan insiden lesi prekursor-nya (gastritis atropi, polip adenoma gaster) adalah rendah. Selain faktor *intake* makanan dan faktor genetik di atas, infeksi *Helicobacter pylori* saat ini diyakini juga berkaitan dengan adenokarsinoma gaster. Hal ini diakibatkan oleh karena timbulnya atropi mukosa lambung dan meningkatnya keasaman lambung menyebabkan pertumbuhan bakteri berlebihan. Selanjutnya terjadi metaplasia akibat langsung dari trauma oleh bakteri tersebut, kemungkinan diperparah oleh meningkatnya produksi kompleks nitrat dan N-nitroso. Faktor-faktor lain yang saat ini patut diduga berhubungan dengan adenokarsinoma gaster di antaranya adalah gastritis atropi kronis, gastropathy hyperthropic (*Metenier's disease*), polip lambung, status sosio-ekonomi yang rendah, dan obesitas (Toth dkk, 2002)

2.2.2. Gejala Klinis Adenokarsinoma Gaster

Gejala umum dari adenokarsinoma gaster di antaranya berupa nyeri di sekitar, lambung, penurunan berat badan, dan sulit makan. Gejala awal barangkali adalah berupa nyeri dada dan sulit menelan. Namun gejala ini juga merupakan simtom dari penyakit lain dan sangat sedikit populasi dengan gejala ini menderita adenokarsinoma gaster. Gejala dini lainnya adalah berupa gejala perasaan kenyang meski baru memakan makanan dalam jumlah yang sedikit. (Toth dkk, 2002)

Diagnosis adenokarsinoma gaster membutuhkan pemeriksaan histopatologi dari jaringan atau pemeriksaan sitologi dari lambung. Beberapa system klasifikasi telah dikemukakan oleh para ahli untuk membantu mendeskripsikan adenokarsinoma gaster baik melalui gambaran makroskopis (Borrmann) atau gambaran mikroskopis (klasifikasi Ming). Namun yang paling banyak digunakan adalah klasifikasi Lauren dan sistem WHO. Klasifikasi Lauren membagi adenokarsinoma gaster atas dua histopatologi: tipe intestinal dan diffusa. Sistem ini didasari atas susunan mikroskopis dan gambaran pertumbuhan. Tipe diffusa memiliki sel tumor yang tidak kohesif, menginfiltrasi jaringan stroma lambung dan sering menampilkan gambaran desmoplasia dan terjadinya peradangan mukosa. Tipe ini kurang dipengaruhi oleh lingkungan, insidennya akhir-akhir cenderung meningkat, mengenai usia muda dan memiliki prognosis yang buruk. Karsinoma ini tidak berkaitan dengan metaplasia intestinal, tidak terletak di antrum dan dapat muncul dari mutasi sel tunggal dalam kelenjar lambung yang normal. Sebaliknya tipe intestinal menunjukkan formasi kelenjar yang dapat dikenali, mulai dari diferensiasi baik hingga buruk, cenderung tumbuh membesar dibandingkan dengan infiltrasi dan diyakini terjadi akibat gastritis atrofi kronik. (Zur Hausen dkk, 2000)

Infeksi *H.pylori* dan gastritis autoimun adalah penyebab yang paling sering menciptakan lingkungan yang kondusif untuk peradangan lambung. Jika peradangan lambung terjadi, timbul atrofi mukosa lambung, diikuti metaplasia intestinal yang dapat menyebabkan displasia. Karsinoma didiagnosis manakala tumor menginvasi lamina propria atau hingga mukosa muskularis. Lebih dari 80% lesi displasi berkembang menjadi invasi. Klasifikasi Lauren terbukti bermanfaat dalam mengevaluasi karsinoma lambung khususnya yang terkait dengan insiden,

gambaran kliniko patologis, dan faktor prekursor. WHO telah mendefinisikan adenokarsinoma gaster sebagai berikut: tumor ganas epitel dari mukosa lambung dengan differensiasi kelenjar. Klasifikasi WHO mendasari adenokarsinoma gaster berdasarkan derajat kemiripan metaplasia jaringan intestinal dan terbagi atas 5 tipe: adenokarsinoma (intestinal dan diffusa), *papillary*, *tubuler*, *mucinous*, dan *signet-ring cell*. (Bonenkamp dkk, 1999)

Pemeriksaan fisik umumnya tidak memberikan informasi yang adekuat. Pasien dengan tumor lanjut dapat ditemukan adanya massa yang teraba di abdomen, cachexia, ascites, hepatomegali, dan edema tungkai bawah. *Seeding* peritoneal dapat melibatkan ovarium (tumor Krukenberg atau pelvic *cul-de-sac* (*Blumer's shelf*)). Metastasis dapat berupa pembesaran kelenjar getah bening supra klavikular (*Virchow's node*), kelenjar getah bening ketiak kiri (*Irish's node*) atau kelenjar getah bening periumbilikal (*Sister Mary-Joseph's node*). (Murray dan Young, 2002)

2.2.3. Diagnosis Adenokarsinoma Gaster

Saat ini endoskopi diyakini sebagai metode diagnosis yang sensitif dan spesifik pada adenokarsinoma gaster. Endoskopi memungkinkan visualisasi langsung lokasi tumor, ekstensi keterlibatan mukosa dan biopsi untuk diagnosis jaringan. Pemeriksaan lain adalah: endoskopi ultrasound (EUS) yang dapat menentukan *staging* tumor secara lebih akurat oleh karena dapat melihat kedalaman invasi tumor dan menilai perluasan ekstensi kelenjar getah bening perigastrika. Bahkan Willis dkk., meyakini EUS sebagai alat diagnosis yang paling dapat dipercaya untuk menegakkan *staging* karsinoma lambung dan menentukan reseptabilitasnya. (Pharoah dkk, 2001)

Pemeriksaan Barium enema gastrointestinal atas, meliputi instilasi cairan Barium ke dalam lambung dan kombinasi dari empat teknik: evaluasi barium, *double kontras*, gambaran mukosa lambung dan gambaran kompresi lambung. Prosedur ini memungkinkan ditandainya gambaran irregulitas mukosa. Halvorsen dkk, tahun 2000, menyarankan bahwa meskipun endoskopi telah menjadi metode yang terbaik dalam diagnosis adenokarsinoma gaster, namun menggabungkannya dengan pemeriksaan Barium *meal* dapat saling melengkapi dan memiliki ketepatan diagnostik yang sama. CT-Scan merupakan pemeriksaan yang sering dilakukan untuk *staging* adenokarsinoma gaster. Pemeriksaan ini mendeteksi metastasis hati, kelenjar getah bening regional dan jauh dan dapat memprediksi jaringan yang diinvasi secara langsung oleh tumor. Sensitivitas pemeriksaan ini adalah berkisar 88% menurut Kuntz dkk. Sebaliknya MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) memiliki manfaat yang terbatas dalam *staging* adenokarsinoma gaster khususnya jika dihubungkan dengan: kesulitan menilai artefak, harga yang relatif tinggi, waktu untuk pemeriksaan dan kurangnya zat kontras oral yang sesuai. Namun beberapa ahli malah menemukan bahwa MRI lebih sensitif dalam menilai faktor T dalam *staging* adenokarsinoma gaster. Namun demikian MRI unggul dalam menilai hati, tulang, dan penyebaran peritonium. Keunggulan nyata dari MRI adalah kemampuannya memberikan gambaran foto multiplanar, tidak terpapar radiasi dan dapat digunakan pada penderita yang sensitif terhadap kontras. (Toth dkk, 2002)

2.2.4. Penatalaksanaan Adenokarsinoma Gaster

Sejarah adenokarsinoma gaster agaknya mulai dikenal sejak 1600 tahun SM melalui tulisan George Ebers Papyrus. Tulisan Hippocrates pada abad ke-2 SM di Roma memunculkan istilah *cancer* dan karsinoma, yang berasal dari bahasa Yunani *karkinos* dan *karkinoma*. Pada masa itu pengetahuan anatomi manusia banyak mengutip tulisan Galen dengan bukunya yang terkenal tentang anatomi monyet yang diyakini menyerupai anatomi manusia. Buku Anatomi Galen ini setidaknya tetap dianut selama sepuluh abad, disebabkan adanya larangan autopsi tubuh manusia menurut otoritas agama. Pada masa itu menurut teori Hippocrates semua penyakit disebabkan oleh penyerapan empedu hitam dari usus ke dalam darah yang dapat diobati dengan obat pencahar, suntikan, dan membuang darah kotor. (Bonenkamp dkk, 1999)

Baru pada akhir milenium pertama, deskripsi adenokarsinoma gaster secara jelas dijumpai pada Ensiklopedia Avicenna. Avicenna adalah seorang pakar kedokteran Arab pada abad ke-11 yang menggabungkan pengetahuan kedokteran pada masa itu dan peradaban Islam tetapi tidak mengemukakan teori kedokteran yang berbeda dengan Hippocrates. Adalah J. Cruveilhier, pada tahun 1835 yang menjelaskan misteri kematian Napoleon Bonaparte, sang Emperor Prancis yang meninggal 1821 yang disebabkan oleh adenokarsinoma gaster. Hal ini dimungkinkan atas perintah sang raja kepada dokter pribadinya sesaat sebelum meninggal dengan ucapannya yang terkenal “...*I desire you open my body to examine my stomach and to make a detailed report which you will give to my son*”. Dua hari kemudian sang raja meninggal, tiga hari setelah itu jenazahnya diotopsi oleh delapan *Penatalaksanaan Bedah Terkini dari Karsinoma Lambung* dokter kerajaan. Dr. Antonmarchi, sang dokter kerajaan menulis: “...*the volume of*

the stomach was small, it's anterior surface seems to be normal but on the right side exists a close adhesion with the inferior face of the left liver. Near the small curvature there was a hard area, perforated in the center. The perforation was closed by the liver adesion. On opening the organ along its large curvature its capacity appeared filled with a considerable quantity of matters mixed with a liquid resembling the sediment of coffee". Berdasarkan laporan tersebut, Cruveilhier seorang ahli anatomi mendeskripsikan tentang ulkus dan adenokarsinoma gaster serta perjalanan penyakitnya yang dilaporkan oleh Bayle tahun 1839. Sedangkan operasi pertama adenokarsinoma gaster berupa reseksi lambung dilakukan oleh Jules Emile Pean, ahli bedah terkenal dari Perancis, pada tanggal 9 April 1879. Sayangnya penderita meninggal lima hari kemudian. Setahun kemudian Profesor Ludwig R. von Rydyger, melakukan operasi serupa, namun penderita meninggal pada malam harinya. Barulah setahun kemudian, 22 Januari 1881, Theodor Billroth, berhasil melakukan reseksi lambung. Pasiennya adalah seorang ibu rumah tangga, ibu dari delapan anak yang mengalami karsinoma pilorus dengan gejala obstruksi lambung dan dilakukan reseksi daerah antrum pylorus dan anastomose gastro-duodenostomy. (Toth dkk, 2002)

Operasi ini dikenal sebagai prosedur Billroth I dan masih populer hingga saat ini. Berselang enam tahun kemudian, pada tahun 1897, Karl Scahlatter melakukan operasi total gastrektomi pertama terhadap seorang wanita berusia 56 tahun yang menderita adenokarsinoma gaster. Rekonstruksi yang dilakukan berupa oesophago-jejunosomy. Setelah keberhasilan tersebut, operasi total gastrektomi dilakukan dengan berbagai teknik yang berbeda di seantero dunia hingga saat ini. Jutaan manusia telah didiagnosis menderita adenokarsinoma gaster dan menjalani tindakan operasi tidak memandang kaya maupun miskin,

warna kulit, dan jenis kelamin. Salah seorang pasien adenokarsinoma gaster yang terkenal adalah Paus John XXIII yang berasal dari Italia Utara, dengan riwayat keluarga menderita adenokarsinoma gaster. (Toth dkk, 2002)

Gejalanya dimulai dengan rasa mual dan diikuti muntah. Pada Oktober 1962, sewaktu kongres tahunan ahli bedah Itali di Roma, empat ahli bedah Itali, diundang ke Vatikan untuk mengobati Paus. Ahli bedah tersebut menganalisis *rontgen* film dan mendapati adanya adenokarsinoma gaster distal yang menutupi antrum. Pada pemeriksaan dijumpai massa tumor yang telah teraba di region hipokondrium kanan. Keempat ahli bedah tersebut berbeda pendapat dalam hal keputusan yang akan diambil. Satu dari mereka menganggap bahwa tumor sudah *inoperable* karena telah teraba, sedangkan yang lainnya menganggap tumor masih dapat diangkat namun faktor kegemukan dan usia menjadi pertimbangan. Akhirnya diputuskan Paus tidak menjalani operasi. Sang Paus menjalani sisa hidupnya selama beberapa bulan dan meninggal pada 2 Juni 1963 (Toth dkk, 2002)

Seiring dengan sejarah adenokarsinoma gaster di dunia belahan barat, sejak perkembangan serupa juga terjadi di Jepang, Cina dan Korea, dan Negara-negara Pasifik lainnya di mana adenokarsinoma gaster dikenal sebagai kanker pembunuh utama. Meskipun sejarahnya tidak dikenal secara luas, kemajuan penatalaksanaan karsinoma lambung di Jepang berbeda dengan dunia barat hingga saat ini yang tercermin dalam klasifikasi dan standar bedah yang dilakukan. (Pharoah dkk, 2001)

2.3. HUBUNGAN VIRUS EPSTEIN BARR DENGAN ADENOKARSINOMA GASTER

2.3.1. Patogenesis Virus Epstein Barr Terhadap Terjadinya Keganasan

Supaya bersifat sebagai onkogen, VEB harus memiliki kemampuan mempertahankan viral genome dalam sel, menghindari membunuh sel host, dan mencegah sel yang terinfeksi menjadi target untuk dihancurkan oleh system imun tubuh. Akhirnya, virus harus mampu mengendalikan control pertumbuhan di tingkat seluler. Untuk mempertahankan DNA virus dalam sel, VEB menginfeksi laten sel B limfosit. VEB genome dapat bertahan pada sel yang terinfeksi ini, baik sebagai *multicopy circular episome* pada sel host atau dalam bentuk DNA viral integrasi terhadap genome host. Dengan demikian, virus dapat melakukan transmisi pada saat sel B bereplikasi. Gen VEB laten, menstimulasi aktifasi phenotype pada sel B yang terinfeksi. Walaupun tidak terjadi perubahan pada sel tersebut, jika proses ini menjadi tidak terkendali, atau menyebabkan mutasi onkogenik, maka sel-sel tersebut bisa berubah sifat menjadi neoplastik. Pada individu normal, sel T sitotoksik memberikan respon terhadap protein virus, sehingga dapat mencegah ekspansi virus untuk mengaktifasi sel B. Melalui proses diferensiasi yang normal dari sel ini, VEB akhirnya dapat masuk ke dalam *resting B-cell memory*. Hanya EBNA-1 yang diekspresikan pada sel ini. ekspresi terhadap VEB *growth-promoting latent genes* tidak ditemukan, dan oleh karena itu maka sel ini tidak bersifat patogen. *Repertoire* yang terbatas pada produk gen juga menghambat proses replikasi dari virus. Karena respon sitotoksik terhadap EBNA-1 jarang terjadi, EBNA-1 mengekspresikan kemampuan limfosit dalam menghadapi respon imun. Hal inilah yang kemudian dikenal sebagai *viral reservoir*. Secara bergantian, sel-sel ini akan masuk ke dalam *lytic cycle* dimana

merupakan tempat virus bereplikasi dan hal ini dibarengi dengan penekanan pada sintesis protein host dan selanjutnya terjadi lisis atau kematian dari sel yang terinfeksi, pelepasan virions untuk menginfeksi lebih banyak sel. Dengan penekanan daya tahan tubuh, sel yang terinfeksi secara latent pada cairan tubuh bagian perifer atau secara bertahap terjadi peningkatan jumlah sel di orofaring yang mengalami infeksi. Pada akhirnya virus ini harus mampu bersifat sebagai onkogen dengan kemampuan mengatur aktifitas intraseluler, melalui pengaturan proses proliferasi sel. (Nishikawa dkk, 2004)

Bertahun-tahun setelah infeksi primer VEB, keganasan seperti Limfoma Burkitt, karsinoma nasofaring, dan *Hodgkin's disease* dapat ditemukan. Keganasan ini dapat berasal dari klon VEB terhadap sel yang diinfeksi. Peranan VEB pada terjadinya keganasan masih diperdebatkan. Karena VEB merupakan klon, maka tumor yang berkembang akibat infeksi virus ini bersifat murni. Namun, faktor-faktor lain memiliki peranan yang cukup penting, diantaranya kegagalan untuk mengenali imunitas spesifik, stimulasi proliferasi sel B terhadap infeksi yang lain, dan atau respon sekunder terhadap penyimpangan atau mutasi genetik. (Nishikawa dkk, 2004)

Terjadinya kanker dapat berasal dari berbagai mutasi. Mutasi dapat terjadi akibat respons terhadap kerusakan yang ditimbulkan oleh faktor lingkungan, seperti zat kimia, radiasi, dan virus. Pada keadaan fisiologis proses pertumbuhan, pembelahan, dan diferensiasi sel diatur oleh gen yang disebut protoonkogen yang dapat berubah menjadi onkogen bila mengalami mutasi. Onkogen dapat menyebabkan kanker karena memicu pertumbuhan dan pembelahan sel secara patologis. (Mori dkk, 1999)

Keganasan pada umumnya dapat terjadi melalui dua mekanisme yaitu, pertama pemendekan waktu siklus sel sehingga akan menghasilkan lebih banyak sel yang diproduksi dalam satuan waktu. Kedua, penurunan jumlah kematian sel akibat gangguan pada proses apoptosis. Gangguan pada berbagai protoonkogen yang merangsang sel menjalani dan gen penekan tumor (TSGs) yang menghambat penghentian proses siklus intraselular. (Henle dan Henle, 1999)

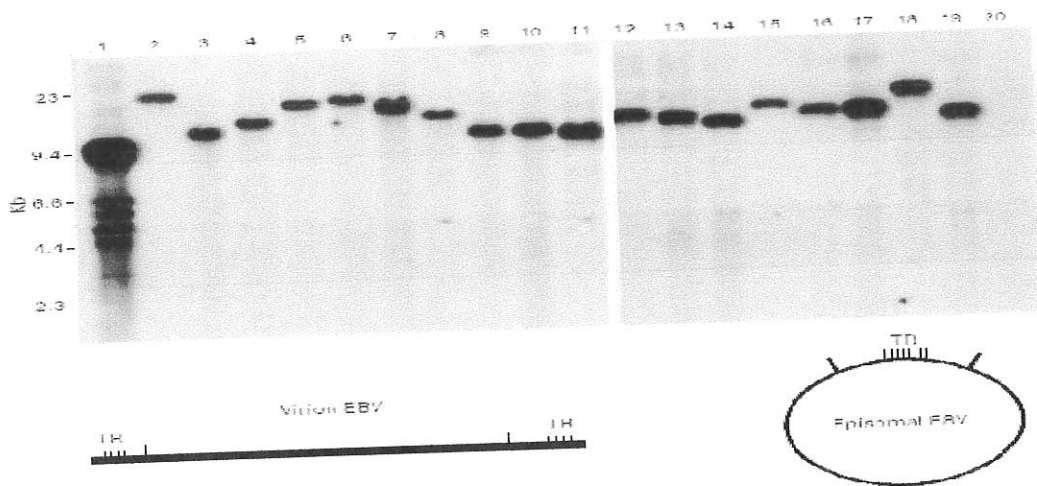
2.3.2. Patogenesis Virus Epstein Barr Dengan Adenokarsinoma Gaster

Apakah VEB memainkan peran patogenik pada satu dari dua jenis tumor (*lymphoepithelioma-like gastric carcinoma* dan *undifferentiated nasopharyngeal carcinomas*) yang masih belum khas mekanismenya. Berdasarkan kesamaan morfologi antara *lymphoepithelioma-like gastric carcinoma* dan *undifferentiated nasopharyngeal carcinomas*, telah diajukan bahwa pada *lymphoepithelioma-like gastric carcinoma*, penyebaran VEB berasal dari nasofaring ke lambung. Dalam hal kaitannya dengan adenokarsinoma gaster, VEB memasuki sel epitel gaster tanpa melalui resptor spesifik. Telah diperkirakan bahwa ikatan partikel VEB dengan IgA antibody berasal dari sel B limfosit dan pengambilan partikel-partikel ini oleh sel epitel lambung. Atau melalui jalan lain, yaitu VEB dapat memasuki sel epitel lambung melalui reseptor lain selain CD21. (Rickinson dan Kieff, 2001)

VEB menunjukkan pola latensi adenokarsinoma lambung yang mencakup produksi BARF-1, yang merupakan reseptor *human colony-stimulating factor 1*, dan *intracellular adhesion molecule 1*, dan tidak ditemukannya LMP-1. Meskipun banyak teori yang dikemukakan tentang peranan VEB sebagai *tumorigenesis* pada keganasan yang terjadi di lambung, tetapi keterlambatan terjadinya apoptosis pada adenokarsinoma gaster dengan VEB positif (berhubungan dengan peningkatan BCL-2 dan p53 dalam darah) dan penurunan

kemampuan sel untuk melakukan diferensiasi (berhubungan dengan penurunan dari ekspresi *E-cadherin*). (Fingerth dkk, 1999)

Peranan VEB pada *carcinoma cell* dan *non-neoplastic mucosa*



Gambar 3. Deteksi DNA Virus Epstein Barr Pada Jaringan Biopsi Pasien Carcinoma Gaster dengan VEB Positif
Sumber: Takada, 2000

VEB tidak diintegrasikan ke dalam DNA sel Karsinoma, tetapi dipertahankan sebagai plasmid. Jumlah terminal repeats (TRS) dari VEB positif pada karsinoma lambung selalu sama, oleh karena itu keganasan selalu berasal dari satu sel yang terinfeksi VEB. (Wei dan Ooka, 2001)

Bersamaan dengan data yang didapatkan bahwa 100% sel yang mengalami keganasan memiliki VEB positif, hal ini diperkirakan bahwa VEB memiliki peranan penting dalam terjadinya kanker. Dari enam jenis VEB *determined nuclear antigens* (EBNAs), hanya EBNA1 dilaporkan memiliki peran terhadap terjadinya keganasan di tingkat seluler, dan tiga dari *latent membrane proteins* (LMPs) LMP1 dan LMP2B tidak memiliki peranan terhadap terjadinya keganasan di tingkat seluler, walaupun pada beberapa kasus ditemukan peranan LMP2A dalam terjadinya keganasan di tingkat seluler. Selain itu, BARF0 dari BamHI-A dan EBERs memiliki peranan pada terjadinya keganasan di tingkat seluler. Pola

ekspresi genetik VEB pada karsinoma gaster sama dengan pola ekspresi genetik VEB pada limfoma Burkitt. (Takasaka dkk, 1999)

Pada mukosa lambung non-neoplastik, pada pemeriksaan menggunakan EBER ISH, sel yang terinfeksi VEB terlihat sebagai mukosa yang mengalami displasia berbatasan dengan daerah yang terkena keganasan, tetapi pada daerah ini tidak ditemukan sel limfosit, stroma cell yang masih normal, intestinal metaplasia, dan mukosa gaster normal. Berdasarkan data yang didapatkan, diperkirakan infeksi oleh VEB yang terjadi pada fase dysplasia, memberikan keuntungan tersendiri terhadap infeksi VEB. (Takasaka dkk, 1999)

Lebih jauh lagi, pada pemeriksaan menggunakan metode DNA ISH, didapatkan hasil bahwa *non-neoplastic gastric epithelium*, termasuk didalamnya intestinal metaplasia, sering terinfeksi oleh VEB, walaupun ekspresi dari EBER tidak ditemukan. Baru-baru ini, pada pasien dengan karsinoma hepatoselluler ditemukan EBER negatif, dengan VEB latent. Berdasarkan temuan ini, berbahaya bagi klinisi jika menjadikan EBER sebagai satu-satunya marker pada infeksi VEB, dan kemungkinan sel epitel gaster berperan sebagai reservoir dari VEB. (Henle dan Henle, 1999)

VEB specific immunity pada pasien dengan carcinoma

Pasien karsinoma gaster dengan VEB positive memiliki titer IgG yang tinggi terhadap VEB *capsid antigens* (VCAs) dan *early antigens* (EAs). IgA terhadap VCAs ditemukan pada 60% kasus, tetapi nilai diagnostik dari hasil ini rendah karena titer antibody yang ditemukan lebih rendah dibandingkan pada penderita karsinoma nasofaring. Diperlukan bukti yang kuat tentang peningkatan titer antiviral sebelum didiagnosa sebagai karsinoma gaster dengan VEB positif.

Penemuan ini sama pada semua keganasan yang disebabkan oleh VEB dan diperkirakan bahwa infeksi VEB terjadi sebelum terjadinya karsinoma gaster dengan VEB positif, walaupun VEB *specific cellular immunity* tidak sepenuhnya menurun. (Roizman, 2000)

Infeksi VEB yang berhubungan dengan adenokarsinoma gaster sering disertai dengan infiltrasi limfosit secara besar-besaran. Tumor menginfiltrasi limfosit umumnya pada *human leucocyte antigen (HLA)* kelas I yang berbatasan dengan CD8 *cytotoxic T lymphocytes (CTLs)*, yang berperan sebagai *autologous VEB immortalised cells*. Namun, belum diketahui sepenuhnya peranan VEB *antigenic peptides* pada molekul HLA, menggunakan sel fibroblast yang sengaja disuntikkan dengan virus rekombinan. Dari data ini didapatkan bahwa infeksi VEB menginduksi pengeluaran protein yang berakibat semakin kuatnya respon sel T terhadap infeksi, tetapi hal ini tidak terjadi pada VEB yang menginfeksi sel yang telah mengalami keganasan. (Mori dkk, 1999)

Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya keganasan karena VEB

Mutasi gen p53 dan *overexpression* adalah yang lazim ditemukan pada karsinoma gaster, dan hal ini bukan saja ditemukan pada daerah yang mengalami keganasan tetapi pada daerah yang mengalami *precancerous dysplasia* dan *metaplasia*. Hal ini menunjukkan peranan dari mutasi p53 terjadi lebih awal pada terjadinya keganasan pada lambung. Kadar p53 lebih tinggi pada karsinoma gaster dengan VEB positif dibandingkan karsinoma gaster dengan VEB negatif. Leung et al, tahun 2000 (dalam Roizman, 2000), melaporkan pada hampir semua kasus karsinoma gaster dengan VEB positif menunjukkan respon yang *weak-moderate*

terhadap protein p53, dan memperkirakan peran VEB dalam mekanisme non-mutasional p53 *overexpression*. (Roizman, 2000)

Jumlah sel apoptotik tumor pada pasien karsinoma gaster dengan VEB positif dibandingkan pada pasien karsinoma gaster dengan VEB negatif. Tingginya kadar bcl-2 diperkirakan berperan dalam melindungi sel tumor pada pasien karsinoma gaster dengan VEB positif dari proses apoptosis sel. (Bonenkamp dkk, 1999)

Infeksi oleh VEB menyebabkan terjadinya *chronic atrophic gastritis*, yang kemudian akan berkembang menjadi intestinal metaplasia, dan secara epidemiologi hal ini berhubungan dengan terjadinya karsinoma gaster. Karsinoma gaster dengan VEB negatif atau positif digambarkan dengan gambaran mukosa yang atrofi dan intestinal metaplasia. Hal ini menjelaskan bahwa infeksi VEB terjadi pada lapisan epitel yang telah mengalami atrofi, dan hal ini yang memungkinkan perkembangan kearah keganasan. Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan angka kejadian infeksi *H.pylori* pada pasien karsinoma gaster dengan VEB positif dan negatif. (Murray dan Young, 2002)

Setelah tindakan gastrektomi parsial dilakukan sebagai terapi pada keadaan penyakit yang lebih ringan, terjadi peningkatan angka keganasan dalam lambung. Hal ini biasanya terjadi pada jaringan lambung yang tersisa atau pada pylorus. Resiko terjadinya keganasan meningkat dengan meningkatnya interval pascaoperasi. Beberapa penelitian telah coba menjelaskan tentang peningkatan resiko terjadinya karsinoma gaster. Paparan yang terlalu lama dengan refluks empedu yang bersifat alkalis dan secret dari pancreas mestimulasi proliferasi sel-sel pada lapisan mukosa. Prevalensi keterlibatan VEB pada jaringan lambung

yang tersisa pasca gastrektomi, 27% lebih tinggi dibandingkan keganasan yang terjadi pada pasien yang tidak dilakukan gastrektomi. (Nishikawa dkk, 2004)

Penghapusan 30bp pada C-terminal LMP1 telah berakibat pada patogenesis karsinoma nasofaring karsinoma dan *Hodgkin's disease*. Namun, penghapusan ini tidak memiliki peran yang signifikan dalam terjadinya pathogenesis VEB dengan karsinoma gaster. Karena, penghapusan 30bp angka prevalensi yang tinggi pada populasi ini memberikan respon seperti pada populasi yang normal, tanpa kelainan. Hal ini juga terjadi pada EBNA1 dengan penghapusan pada C-terminal. (Zur Hausen dkk, 2000)

Tidak ditemukan sub tipe HLA spesifik pada pasien karsinoma gaster dengan VEB positif. EBNA3B adalah antigen utama yang menstimulus dikeluarkannya HLA-A11 CTL sebagai respon terhadap infeksi VEB yang terjadi. Mutasi yang terjadi pada HLA-11 epitopes dari EBNA3B adalah hal yang biasa ditemukan pada karsinoma gaster dengan VEB, tetapi hal ini tidak menunjukkan status dari HLA pasien. (Zur Hausen dkk, 2000)

Kami telah mendapatkan bukti yang kuat tentang infeksi langsung dari berbagai macam sel epitel manusia terhadap infeksi VEB secara *in vitro*. Infeksi terjadi menggunakan VEB rekombinan (Akata strain) sebagai gen penanda (*marker*), tetapi tanpa operasi tambahan lain, seperti pengenalan gen CD21. Sel-sel yang digunakan adalah 21 sel yang berasal dari keganasan yang terjadi pada tubuh manusia, termasuk didalamnya gaster, paru, dan usus besar, gambaran fibroblast normal, lima bentuk dari *non-human epithelial and fibroblast cell*. Infeksi terjadi melalui dua jalur, yaitu kontak langsung dengan virus dengan titer yang tinggi, yang kedua melalui *mixed culture* pada VEB rekombinan yang

memproduksi Akata sel. Setelah infeksi, sel-sel tersebut di kultur pada media yang mengandung G418 dan jenis VEB spesifik yang menginfeksi sel. Dari semua klon sel yang terinfeksi, hanya EBV, EBNA1, LMP2A, dan BARF0 yang secara terus-menerus memberikan respon terhadap infeksi ini. (Wei dan Ooka, 2001)

Cell line	Coculture *		Virus supernatant	
	EBNA1+ cells at days 3-5 (%)**	No. of EBV+ conversions/4 x 10 ⁶ initial cells	EBNA1+ cells at days 3-5 (%)**	No. of EBV+ conversions/4 x 10 ⁶ initial cells
MKN1	2.1	50	0	0
NL-GC-3	15.0	5320	0	6
MKN74	3.3	444	0	4
HuCC-T1	0.5	28	0	0
HepG2	17.8	255	1.5	0
Hep-2	0.6	214	0	0
HBC-1	2.6	63	0	0
LK-2	1.4	0	0	0
PC10	1.8	4	0	0
REHP-TC-M8	0.8	122	0	0
LC-1 sq	0.1	0	0	0
DLID-1	4.8	2765	0.2	32
LoVo	19.4	468	2.1	0
WHDr	0.1	0	0	0
CaR1	0.1	4	0.1	0
NCF-2	2.9	208	0	0
T24	0.7	122	0	0
293	3.3	1360	0	0
HeLa	0	0	0	0
A549	0	0	0	0
SMKT-R-3	0	0	0	0
MRC-7	0	0	0	0
CO5-7	0	0	0	0
BIK	0	0	0	0
Rat1	0	0	0	0
NIH 3T3	0	0	0	0
CHO-K	0	0	0	0

* The ratio of virus donors to recipients was 10 to 1.
 ** EBV encoded nuclear protein 1 (EBNA1) cyokeratin double positive cells.

Tabel 1. Efisiensi Infeksi Virus Epstein Barr (VEB) Terhadap Epitel Sel (Sumber: Takada, 2000)

Sixbey dan Yao telah melaporkan bahwa ditemukan jalur dimana IgA dalam darah diproses menjadi bentuk yang dapat disekresikan melalui sel epitel, VEB akan masuk ke dalam sel epitel yang akan membentuk ikatan dengan IgA antibody terhadap selubung protein. Fenomena ini dapat menjelaskan peranan VEB dalam terjadinya karsinoma nasofaring dan kemungkinan terjadinya karsinoma gaster, yang biasanya didahului dan disertai dengan penemuan IgA spesifik dalam serum penderita. Virus pertama akan menginfeksi sel B, kemudian akan bermigrasi ke dalam stroma atau ruang intraepithelial. (Mori dkk, 1999)

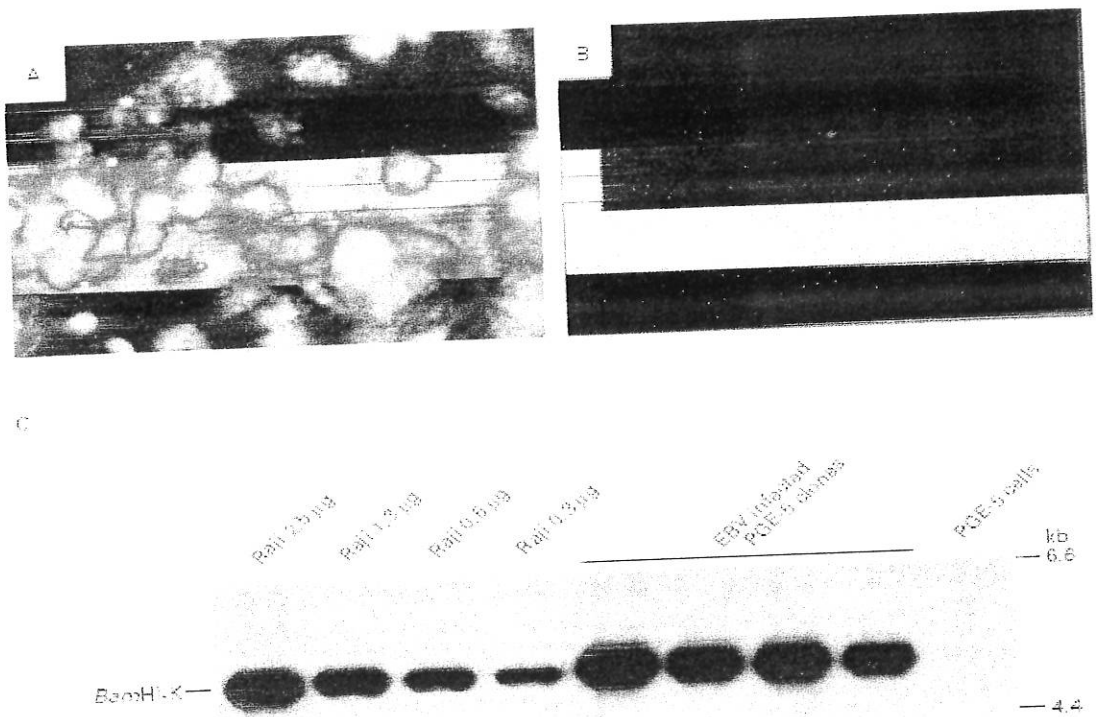
Dalam penelitian ini juga disebutkan bahwa sebagian besar sel epitel terinfeksi VEB dengan CD21 negatif, dan infeksi yang sudah terjadi tidak dapat dihambat dengan menggunakan *anti-CD21 monoclonal antibodies* (OKB7). Berdasarkan hasil yang didapatkan dapat disimpulkan bahwa infeksi VEB terhadap sel epitel memiliki reseptor lain selain CD21. Di sisi lain, Fingerroth et al melaporkan bahwa VEB dapat menginfeksi sel epitel manusia, 293, dan hal ini tergantung dari peranan CD21. Berdasarkan hasil ini, diperkirakan VEB menginfeksi sel epitel melalui lebih dari satu mekanisme infeksi. (Zur Hausen dkk, 2000)

Seperti pada karsinoma nasofaring, upaya untuk mengetahui peranan VEB positif pada karsinoma gaster tidak ditemukan. Namun, sel epitel dengan karsinoma gaster VEB positif yang ditransplantasikan pada *severe combined immunodeficient mice* (SCID) tikus (KT) telah ditemukan mekanismenya. Ditemukan VEB genom dan pola ekspresi gen VEB yang sama, seperti yang ditemukan pada jaringan tumor yang didapatkan melalui tehnik biopsy. Jadi, hanya EBERs dan Qp yang menstimulus sel untuk merespon terhadap infeksi yang terjadi. KT cell bisa dijadikan bahan untuk mempelajari peranan VEB dalam terjadinya karsinoma gaster secara *in vivo*. Dua sel epitel dengan VEB positif ditemukan pada lesi non-kanker pada lambung pada dua orang pasien dengan karsinoma gaster. Kedua sel tersebut mengekspresikan EBNA2 dan LMP1, dan secara spontan memproduksi virus yang siap menginfeksi tempat lain. Virus-virus ini memiliki sifat yang unik, yaitu mereka memiliki kemampuan untuk merubah sel B dan menstimulus EA pada VEB untuk menginfeksi *Raji cells*. Terlepas dari P3HR-1, EA menstimulus dibentuknya virus baru telah ditemukan pada karsinoma nasofaring-KT. (Henle dan Henle, 1999)

Peranan faktor pertumbuhan pada kelainan di lapisan epitel

VEB tetap hidup dalam sel B secara *in vitro*. EBNA2 dan LMP1 memiliki peranan penting dalam kemampuan hidup dari limfosit. Namun, molekul ini tidak ditemukan pada infeksi VEB yang berhubungan dengan karsinoma gaster, hal ini menjawab pertanyaan tentang peranan VEB dalam mekanisme ini. Disini juga dianalisa peranan dari *Akata Burkitt's lymphoma cell*, yang merupakan *type I* VEB *latency* secara *in vitro*, memperlihatkan bahwa VEB memainkan peranan penting dalam terjadinya keganasan dan resistensi terhadap proses apoptosis sel. Oleh karena itu, mungkin kiranya VEB memberikan kontribusi dalam terjadinya karsinoma gaster, seperti yang terjadi pada *Akata Burkitt's lymphoma cells*. (Murray dan Young, 2002)

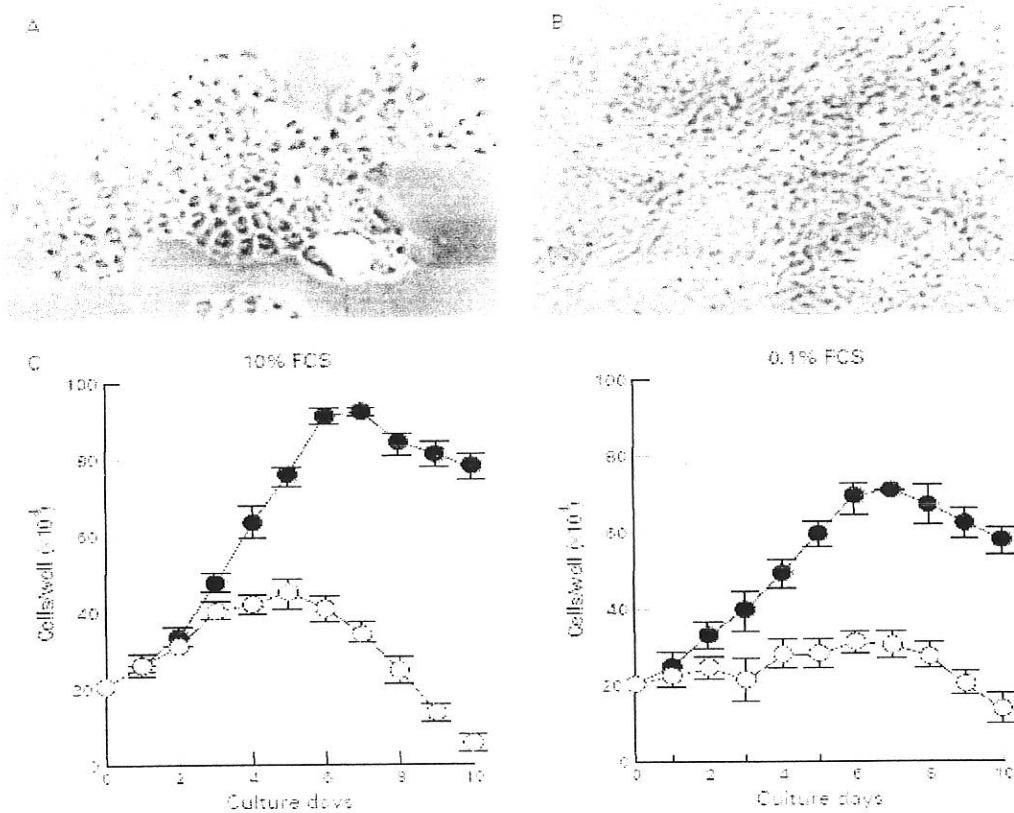
Pada penelitian dengan menggunakan metode menginfeksi lambung dengan sel yang telah terinfeksi VEB. Dua puluh satu mukosa gaster normal dikultur dengan menggunakan endoskopi biopsi yang telah diinfeksi oleh VEB, membawa *neomycin resistance gene* (Neo), dan sel yang diinfeksi telah diseleksi terlebih dahulu menggunakan G418. Hasilnya adalah EBNA (sampai dengan 0.2%) ditemukan pada tiga kultur, tiga hari setelah diinfeksi. Di samping itu, dari satu kultur, dapat diklon setidaknya untuk 300 generasi baru dari virus. Sel kon ini 100% memiliki EBNA positif dan hanya bereksresi terhadap EBNA1, EBER, BARF0, dan LMP2A, seperti yang ditemukan pada karsinoma gaster dengan VEB positif. VEB yang menginfeksi klon memiliki angka proliferasi sel yang lebih tinggi dan dan setidaknya pada dua *saturation density in 10% serum* dibandingkan dengan klon yang tidak diinfeksi dengan Neo-gen yang dianggap sebagai control, dan *malignant phenotype* disetujui sebagai bentuk koloni pada media agar. (Murray dan Young, 2002)



Gambar 5. Deteksi Virus Epstein Barr Virus (VEB) Pada Media G418 Resisten Terhadap Klon PGE-5 (A) Gambaran imunofluoresensi VEB *determined nuclear antigen (EBNA)* dengan VEB *seropositive human serum*. (B) Gambaran imunofluoresensi VEB *seronegative human serum*, yang dianggap sebagai control, (C) *Southern blot analysis* dari G418 resistant terhadap PGE-5 klon
 Sumber: Nishikawa dkk, 2004

Mukosa gaster yang normal akan mengalami kematian sel setelah mengalami *sub-culturing* setelah beberapa generasi, tetapi satu dari sel yang dikultur menggunakan VEB yang menginfeksi sel klon mampu mengalami *sub-culturing* sampai dengan 60 generasi tanpa infeksi VEB. Oleh karena itu, sel tidak sepenuhnya normal, tetapi sudah memiliki kelainan fungsional pada protein p53.

memiliki efek onkogenik, tetapi dapat memberikan kontribusi dalam terjadinya onkogenesis jika bersama-sama dengan p53 atau kelainan gen lain.



Gambar 6. Karakteristik Pertumbuhan *neomycin resistance gene (Neo)* dan Virus Epstein Barr Yang Menginfeksi Klon PGE-5
 Sumber: Nishikawa dkk, 2004

Berbeda dengan proliferasi sel akibat infeksi VEB tidak hanya ditemukan pada kultur tetapi juga pada sel dengan karsinoma gaster. NUGC3 menunjukkan perbedaan yang signifikan, dengan waktu pengadaan sel yang lebih pendek, angka *saturation density in 10% serum* yang lebih tinggi, dan proliferasi yang lebih tinggi pada media agar. Hasil ini sama dengan hasil yang didapatkan dari pemeriksaan kultur, hal ini menjelaskan bahwa ekspresi VEB terhadap karsinoma gaster dengan VEB positif memiliki kontribusi terhadap terjadinya keganasan. (Wei dan Ooka, 2001)

Jelas disini bahwa VEB berhubungan dengan beberapa kasus karsinoma gaster. Sejauh ini, penelitian yang dilakukan menitik-beratkan kepada kemampuan sel B untuk bertahan terhadap infeksi, dan disini terlihat peran penting dari LMP1 dan EBNA2 pada proses ini. Di sisi lain, pada karsinoma lambung, dengan jumlah gen EBV yang minimal, hanya sedikit yang diketahui, hal ini disebabkan keterbatasan pengetahuan tentang mekanisme secara *in vitro*. Ditemukan cara lain infeksi VEB terhadap sel epitel, yang menstimulasi ekspresi VEB secara *in vivo*. Dibandingkan dengan sel yang tidak terinfeksi, menunjukkan ekspresi yang terbatas pada VEB gen, yang sama ditemukan pada karsinoma gaster dengan VEB positif, mempercepat proliferasi ditingkat selular dan memprovokasi terjadinya keganasan di tingkat seluler. Jadi, kita dapat menyimpulkan bahwa VEB memiliki kontribusi terhadap perkembangan sel ke arah keganasan. (Fingerroth dkk, 1999)

BAB III

HUBUNGAN VIRUS EPSTEIN – BARR DENGAN ADENOKARSINOMA GASTER DITINJAU DARI SUDUT ISLAM

3.1 VIRUS EPSTEIN BARR MENURUT ISLAM

Virus Epstein Barr (VEB) adalah virus pertama pada manusia yang secara langsung terlibat dalam proses karsinogenesis. Virus Epstein Barr (VEB) diperkirakan berperan dalam peningkatan angka keganasan pada lapisan epitel gaster dan payudara, meskipun hal ini masih diperdebatkan kebenarannya. Protein dari Virus Epstein Barr (VEB) bekerja menyerupai beberapa faktor, yaitu *growth factors*, *transcription factors*, dan *antiapoptotic factors*, sehingga pengaturan fungsi homeostatic pada tingkat seluler diambil oleh virus ini. Virus Epstein Barr ditularkan secara per oral, umumnya ditularkan melalui saliva, menginfeksi epitel nasofaring dan limfosit B. Kegagalan imunitas spesifik VEB dapat memberikan peran pada patogenesis tumor yang berkaitan dengan VEB dan juga pada penderita imunodefisiensi tanpa manifestasi klinik. (Murray dan Young, 2002)

Apakah VEB memainkan peran patogenik pada satu dari dua jenis tumor (*lymphoepithelioma-like gastric carcinoma* dan *undifferentiated nasopharyngeal carcinoma*), masih belum jelas mekanismenya. Berdasarkan kesamaan morfologi antara *lymphoepithelioma-like gastric carcinoma* dan *undifferentiated nasopharyngeal carcinomas*, telah diajukan bahwa pada *lymphoepithelioma-like gastric carcinoma*, penyebaran VEB berasal dari nasofaring ke lambung. Dalam hal

kaitannya dengan adenokarsinoma gaster, VEB memasuki sel epitel gaster tanpa melalui reseptor spesifik. Telah diperkirakan bahwa ikatan partikel VEB dengan IgA antibody berasal dari sel B limfosit dan pengambilan partikel-partikel ini oleh sel epitel lambung. Atau melalui jalan lain, yaitu VEB dapat memasuki sel epitel lambung melalui reseptor lain selain CD21. (Roizman, 2000)

Pada pasien adenokarsinoma gaster yang disebabkan oleh Epstein Barr Virus, supaya bersifat sebagai onkogen, EBV harus memiliki kemampuan mempertahankan viral genome dalam sel, menghindari membunuh sel host, dan mencegah sel yang terinfeksi menjadi target untuk dihancurkan oleh system imun tubuh. Akhirnya, virus harus mampu mengendalikan control pertumbuhan di tingkat seluler. Untuk mempertahankan DNA virus dalam sel, EBV menginfeksi latent sel B limfosit. EBV genome dapat bertahan pada sel yang terinfeksi ini, baik sebagai *multicopy circular episome* pada sel host atau dalam bentuk DNA viral integrasi terhadap *genome host*. Dengan demikian, virus dapat melakukan transmisi pada saat sel B bereplikasi. Gen EBV latent, menstimulasi aktifasi phenotype pada sel B yang terinfeksi. Walaupun tidak terjadi perubahan pada sel tersebut, jika proses ini menjadi tidak terkendali, atau menyebabkan mutasi onkogenik, maka sel-sel tersebut bisa berubah sifat menjadi neoplastik. Pada individu normal, sel T sitotoksik memberikan respon terhadap protein virus, sehingga dapat mencegah ekspansi virus untuk mengaktifasi sel B. Melalui proses diferensiasi yang normal dari sel ini, EBV akhirnya dapat masuk ke dalam *resting B-cell memory*. Hanya EBNA-1 yang diekspresikan pada sel ini. ekspresi terhadap *EBV growth-promoting latent genes* tidak ditemukan, dan oleh karena itu maka sel ini tidak bersifat pathogen. *Repertoire* yang terbatas pada produk gen juga menghambat proses replikasi dari virus. Karena respon sitotoksik terhadap EBNA-1 jarang terjadi, EBNA-1 mengekspresikan kemampuan limfosit dalam

menghadapi respon imun. Hal inilah yang kemudian dikenal sebagai *viral reservoir*. Secara bergantian, sel-sel ini akan masuk ke dalam *lytic cycle* dimana merupakan tempat virus bereplikasi dan hal ini dibarengi dengan penekanan pada sintesis protein host dan selanjutnya terjadi lisis atau kematian dari sel yang terinfeksi, pelepasan virions untuk menginfeksi lebih banyak sel. Dengan penekanan daya tahan tubuh, sel yang terinfeksi secara latent pada cairan tubuh bagian perifer atau secara bertahap terjadi peningkatan jumlah sel di orofaring yang mengalami infeksi. Pada akhirnya virus ini harus mampu bersifat sebagai onkogen dengan kemampuan mengatur aktifitas intraseluler, melalui pengaturan proses proliferasi sel. (Nishikawa. 2004)

Melihat kemampuan patogenik yang disebabkan oleh infeksi Virus Epstein Barr ini, kita sebagai manusia hendaknya harus sadar bahwa hidup manusia bagaikan sebuah perjalanan yang diawali dengan kelahiran dan diakhiri dengan kematian. Sebagai manusia yang beragama, hidup harus mempunyai tujuan yang pasti. Karena manusia diciptakan oleh Allah bukan sekedar untuk hidup di dunia ini kemudian mati tanpa pertanggung jawaban, tetapi manusia diciptakan oleh Allah hidup di dunia untuk beribadah hal ini dijelaskan Allah dalam Al-Qur'an.

Firman Allah SWT :

أَفَحَسِبْتُمْ أَنَّمَا خَلَقْنَاكُمْ عَبَثًا وَأَنَّكُمْ إِلَيْنَا لَا تُرْجَعُونَ

Artinya : "Maka apakah kamu mengira, bahwa sesungguhnya Kami menciptakan kamu secara main-main (saja), dan bahwa kamu tidak akan dikembalikan kepada Kami? " (QS. Al-Mu'minun(23):115)

Berdasarkan firman Allah SWT di atas, maka dapat diambil kesimpulan bahwa Allah Maha Mengetahui tentang kejadian manusia, maka Allah mewajibkan manusia untuk beribadah sehingga manusia dapat bertaqwa kepada Allah dengan

segala permasalahan hidupnya, dan hidupnya lebih terjaga dari menyekutukan Allah. Tegasnya, manusia diwajibkan beribadah, agar manusia itu mencapai taqwa, termasuk di dalamnya orang yang sakit yang disebabkan infeksi Virus Epstein Barr.

Firman Allah dalam surat Al-Baqarah ayat 21 :

يَا أَيُّهَا النَّاسُ اعْبُدُوا رَبَّكُمُ الَّذِي خَلَقَكُمْ وَالَّذِينَ مِنْ قَبْلِكُمْ لَعَلَّكُمْ تَتَّقُونَ

Artinya : *“Hai manusia, sembahlah Tuhanmu Yang telah menciptakanmu dan orang-orang sebelum kamu, agar kamu bertaqwa “* (QS. Al-Baqarah(2):21)

Orang yang sakit disebabkan oleh infeksi Virus Epstein Barr akan mengalami gangguan kesehatan yang serius, sehingga hal ini akan berpengaruh terhadap pola dan berbagai macam kegiatannya, disinilah akan dirasakan besarnya arti sehat bagi seseorang. Sehingga kedudukan kesehatan menurut pandangan Islam merupakan hal pokok yang harus dimiliki dan dipertahankan oleh setiap orang.

3.2. MEMELIHARA KESEHATAN MENURUT ISLAM

Kesehatan merupakan karunia terbaik yang dilimpahkan Allah SWT kepada manusia karena tanpa itu manusia tidak dapat menjalankan hidupnya dengan baik dan juga tidak dapat menjalankan perintah Allah dengan baik pula. Menurut WHO (*World Health Organization*) sehat adalah suatu keadaan jasmaniah, rohaniah, dan social yang baik tidak hanya tidak berpenyakit atau cacat. Dadang Hawari melaporkan, bahwa sejak tahun 1984, WHO telah menyempurnakan defenisi di atas dengan menambah satu unsur lagi, yaitu sehat spiritual/agama sehingga menjadi sehat bio-psiko-sosio-spiritual. Maka yang dinamakan sehat bila seseorang memiliki tubuh

jasmani yang tidak berpenyakit, mental yang baik, social yang baik, dan spiritual atau iman yang baik dan benar. (Zuhroni dkk, 2003)

Menurut Islam dimensi kesehatan bukan hanya merupakan tiga hal fisik, mental, dan social saja yang sehat tetapi ditambahkan lagi dengan kesehatan spiritual atau iman. Dengan kata lain manusia baru dikatakan sehat apabila dokter menemukan kesehatan fisik, mental, social, dan spiritual. (Uddin, 1992)

Disamping itu, tidak ada sesuatu yang sangat bermanfaat bagi seorang mukmin dan muslim melainkan memiliki kesehatan yang sempurna. (Ghazali, 1999)

Bila kesehatan seseorang terganggu, maka akan terganggu pula produktifitas dan berbagai macam kegiatannya, oleh karena itu kesehatan sangatlah penting artinya bagi seseorang. Kedudukan kesehatan menurut pandangan Islam merupakan hal pokok yang harus dimiliki dan dipertahankan oleh setiap orang. Menurut Thohir (1989) menerangkan bahwa penyakit yang ada di muka bumi ini digolongkan kedalam dua kelompok besar, yaitu penyakit *Qolbun Maridh* atau penyakit hati/jiwa/mental dan penyakit fisik yang disebut *Jismun Maridh*. (Qardhawi, 1998)

1. Penyakit Hati (*Qolbun Maridh*)

Kalbu adalah sesuatu yang berada di dalam dada seseorang, yang menentukan baik buruknya tingkah laku seseorang, bila hatinya baik, maka tingkah lakunya baik, begitu juga sebaliknya.

2. Penyakit Fisik (*Jismun Maridh*)

Penyakit fisik adalah suatu keadaan kondisi tubuh seseorang dalam keadaan tidak normal, baik secara anatomis maupun fisiologis. Dari segi Islam, penyakit ini dapat dilihat dari dua sudut pandang, yaitu :

a. Sudut pandang tauhid

Musibah yang menimpa seseorang termasuk sakit, cacat adalah suatu ujian dari Allah SWT, atau merupakan siksaan dari Allah akibat perbuatannya yang dzalim.

- Sakit sebagai ujian dari Allah

Sebagaimana firman Allah :

وَلَنَبْلُوَنَّكُمْ بِشَيْءٍ مِّنَ الْخَوْفِ وَالْجُوعِ وَنَقْصٍ مِّنَ الْأَمْوَالِ
وَالْأَنْفُسِ وَالْثَّمَرَاتِ وَنَشِيرِ الصَّابِرِينَ ﴿١٥٥﴾

Artinya : “Dan akan Kami beri cobaan kepadamu, dengan sedikit ketakutan, kelaparan, kekurangan harta benda, jiwa, dan buah-buahan, dan beritakanlah kabar gembira pada orang-orang yang sabar” (QS. Al-Baqarah(2):155)

- Sakit sebagai siksaan dari Allah

Setiap perbuatan dzalim, pasti akan dibalas oleh Allah, baik secara langsung maupun tidak langsung. Siksaan hidup di dunia dapat berupa kehinaan, kesusahan, kesakitan, dan berbagai musibah.

Sesuai dengan janji Allah dalam surat Al-Baqarah :

فَأَنْزَلْنَا عَلَى الَّذِينَ ظَلَمُوا رِجْزًا مِّنَ السَّمَاءِ بِمَا كَانُوا يَفْسُقُونَ ﴿٥٩﴾

Artinya : “...maka Kami timpakan atas orang-orang yang dzalim itu siksaan dari langit untuk menyiksa orang yang aniaya itu, karena telah berulang kali berbuat fasik” (QS. Al-Baqarah(2):59)

b. Sudut pandang hukum sebab-akibat

Dalam Al-Qur'an dijelaskan bahwa adanya suatu kejadian merupakan akibat dari suatu sebab.

وَأَتَيْنَاهُ مِنْ كُلِّ شَيْءٍ سَبَبًا ﴿٨٤﴾

Artinya : “Dan Aku berikan kepadanya tiap-tiap sesuatu ada sebab” (QS. Al-Kahfi(18):84)

Apabila telah diketahui penyebabnya, maka analisislah penyebabnya.

فَاتَّبِعْ سَبَبًا ﴿٨٥﴾

Artinya : “Lalu ikuti (analisislah) sebab-sebab itu” (QS. Al-Kahfi(18):85)

Bedasarkan hukum sebab akibat, kadangkala penyakit dapat disebabkan oleh sikap manusia itu sendiri, misalnya salah makan, terlalu banyak makan, dalam arti gizi tidak seimbang, dsb.

Ajaran Islam menganjurkan untuk makan yang halal dan baik serta tidak berlebihan. Seperti yang diterangkan dalam firman Allah :

وَكُلُوا مِمَّا رَزَقَكُمُ اللَّهُ حَلَالًا طَيِّبًا ۗ وَاتَّقُوا اللَّهَ الَّذِي أَنْتُمْ بِهِءِ مُؤْمِنُونَ



Artinya : “Dan makanlah makanan yang halal lagi baik dari apa yang Allah telah rezkikan kepadamu, dan bertakwalah kepada Allah yang kamu beriman kepada-Nya” (QS. Al-Maidah(5):88)

﴿ يَا بَنِي آدَمَ خُذُوا زِينَتَكُمْ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوا وَاشْرَبُوا وَلَا تُسْرِفُوا ۚ إِنَّهُ لَا

يُحِبُّ الْمُسْرِفِينَ ﴿۳۱﴾

Artinya : “Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di setiap memasuki masjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan” (QS. Al-A’raf(7):31)

Islam memandang sakit dari dua sudut pandang, yaitu sudut pandang tauhid dan hukum sebab akibat. Dari sudut pandang tauhid, sakit dapat merupakan ujian dari Allah bagi orang yang beriman ataupun siksaan bagi orang yang dzalim. Dari sudut pandang sebab akibat, segala penyakit pasti ada sebabnya. Oleh karena itu, umat Islam dituntut untuk mencari penyebab dari penyakit dan menganalisa sebab tersebut sehingga mencari obat untuk penyakit tersebut.

Islam menganjurkan agar tiap muslim yang sakit untuk berobat secara teratur, yaitu dengan mengusahakan pengobatannya, memeriksakan diri pada ahlinya, jangan berputus asa, tidak berobat dengan yang diharamkan Allah, bersabar, bertawakal, berdoa dan berharap pada Allah akan kesembuhannya. Seorang muslim diwajibkan untuk tetap berdoa, sebab hanya Allah yang dapat menyembuhkan penyakitnya. (Qardhawi, 1998)

Anjuran berobat kepada ahlinya terdapat dalam Al-Qur'an :

فَسْأَلُوا أَهْلَ الذِّكْرِ إِنْ كُنْتُمْ لَا تَعْلَمُونَ ﴿٤٣﴾

Artinya : “.....Bertanyalah kepada ahlinya jika kamu tidak mengetahui”
(QS. An-Nahl(16):43)

Adapun anjuran tidak boleh berputus asa terdapat pada Al-Qur'an :

يٰۤاَيُّهَا الَّذِيْنَ اٰمَنُوْا لَا تَقْنَطُوْا مِنْ رَّوْحِ اللّٰهِ ۗ اِنَّهٗ لَا يَاقِيْسُ
مِنْ رَّوْحِ اللّٰهِ اِلَّا الْقَوْمُ الْكٰفِرُوْنَ ﴿٨٧﴾

Artinya : “...Janganlah kamu berputus asa dari rahmat Allah. Sesungguhnya tidak akan berputus asa dari pertolongan Allah kecuali orang kafir”
(QS. Yusuf(12):87)

3.3. SEJARAH KANKER DALAM ISLAM

Al-Baitar adalah seorang ahli botani (tetumbuhan) dan farmasi (obat-obatan) pada era kejayaan Islam. Kanker merupakan penyakit mematikan yang ditakuti umat manusia. Badan kesehatan dunia, WHO memperkirakan pada 2010, kanker akan menjadi penyakit penyebab kematian nomor wahid di dunia mengalahkan serangan

jantung. Menurut prediksi WHO, pada 2030, akan ada 75 juta orang yang terkena kanker di seluruh dunia. (SuaraMedia News. 2010)

Abu Muhammad Abdallah Ibn Ahmad Ibn al-Baitar Dhiya al-Din al-Malaqi, itulah nama lengkap ilmuwan Muslim legendaris yang biasa dipanggil al-Baitar. Ia adalah seorang ahli botani (tetumbuhan) dan farmasi (obat-obatan) pada era kejayaan Islam. Terlahir pada akhir abad ke-12 M di kota Malaga (Spanyol), Ibnu Al-Baitar menghabiskan masa kecilnya di tanah Andalusia tersebut. Minatnya pada tumbuh-tumbuhan sudah tertanam semenjak kecil. Beranjak dewasa, dia pun belajar banyak mengenai ilmu botani kepada Abu al-Abbas al-Nabati yang pada masa itu merupakan ahli botani terkemuka. Sumbangsih utama Al-Baitar adalah Kitab *al-Jami fi al-Adwiya al-Mufrada*. Buku ini sangat populer dan merupakan kitab paling terkemuka mengenai tumbuhan dan kaitannya dengan ilmu pengobatan Arab. Kitab ini menjadi rujukan para ahli tumbuhan dan obat-obatan hingga abad ke-16. Ensiklopedia tumbuhan yang ada dalam kitab ini mencakup 1.400 *item*, terbanyak adalah tumbuhan obat dan sayur mayur termasuk 200 tumbuhan yang sebelumnya tidak diketahui jenisnya. Kitab tersebut pun dirujuk oleh 150 penulis, kebanyakan asal Arab, dan dikutip oleh lebih dari 20 ilmuwan Yunani sebelum diterjemahkan ke bahasa Latin serta dipublikasikan tahun 1758. Karya fenomenal kedua Al-Baitar adalah Kitab *al-Mughni fi al-Adwiya al-Mufrada* yakni ensiklopedia obat-obatan. (SuaraMedia News. 2010)

Obat bius masuk dalam daftar obat terapeutik. Ditambah pula dengan 20 bab tentang beragam khasiat tanaman yang bermanfaat bagi tubuh manusia. Pada masalah pembedahan yang dibahas dalam kitab ini, Al-Baitar banyak dikutip sebagai ahli bedah Muslim ternama, Abul Qasim Zahrawi. Selain bahasa Arab, Baitar pun kerap memberikan nama Latin dan Yunani kepada tumbuhan, serta memberikan transfer

pengetahuan. Kontribusi Al-Baitar tersebut merupakan hasil observasi, penelitian serta pengklasifikasian selama bertahun-tahun. Dan karyanya tersebut di kemudian hari amat mempengaruhi perkembangan ilmu botani dan kedokteran baik di Eropa maupun Asia. Meski karyanya yang lain Kitab Al-Jamibarū diterjemahkan dan dipublikasikan ke dalam bahasa asing, namun banyak ilmuwan telah lama mempelajari bahasan-bahasan dalam kitab ini dan memanfaatkannya bagi kepentingan umat manusia. (SuaraMedia News. 2010)

Sejatinya, kanker bukanlah penyakit baru. Di era kejayaan peradaban Islam, para dokter Muslim telah mampu mendiagnosis dan mengobati penyakit kanker. Tak hanya itu, dokter Muslim, seperti Ibnu Sina dan al-Baitar pun telah menemukan obat untuk menyembuhkan penyakit yang mematikan itu. Al-Baitar, seorang ilmuwan Muslim abad ke-12 M yang berhasil menemukan ramuan herbal untuk mengobati kanker bernama Hindiba. Ramuan Hindiba yang ditemukan al-Baitar itu mengandung zat anti-kanker yang juga bisa menyembuhkan tumor dan gangguan-gangguan neoplastic. (SuaraMedia News. 2010)

Kepala Departemen Sejarah dan Etika, Universitas Istanbul, Turki, Prof Nil Sari dalam karyanya *Hindiba: A Drug for Cancer Treatment in Muslim Heritage*, telah membuktikan khasiat dan kebenaran ramuan herbal Hindiba yang ditemukan al-Baitar itu. Ia dan sejumlah dokter lainnya telah melakukan pengujian secara ilmiah dan bahkan telah mematenkan Hindiba yang ditemukan al-Baitar. Menurut Prof Nil Sari, Hindiba telah dikenal para ahli pengobatan (pharmacologis) Muslim, serta herbalis di dunia Islam. Umat Muslim telah menggunakan ramuan untuk menyembuhkan kanker jauh sebelum dokter di dunia Barat menemukannya, ungkap Prof Nil Sari. (SuaraMedia News. 2010)

Setelah melakukan pengujian secara ilmiah, Prof Nil Sari menyimpulkan bahwa, Hindiba memiliki kekuatan untuk mengobati berbagai penyakit. Hindiba dapat membersihkan hambatan yang terdapat pada saluran-saluran kecil di dalam tubuh, khususnya dalam sistem pencernaan. Tapi domain yang paling spektakuler adalah kekuatannya yang dapat menyembuhkan tumor ungkapnya. Untuk melacak khasiat dan ramuan Hindiba, Prof Nil Sari pun melakukan penelitian terhadap literatur pengobatan masa lalu. Ia melacak dua *masterpiece* ilmuwan Muslim, yakni Ibnu Sina lewat *Canon of Medicine* serta ensiklopedia tanaman yang ditulis al-Baitar. (SuaraMedia News. 2010)

Ketika al-Baitar melihat teks lama secara lebih dekat, kami melihat adanya kebenaran yang sedikit sekali kami ketahui tentang ramuan tanaman (herbal) di masa lalu, ungkapnya. Dalam teks peninggalan kejayaan Islam itu dijelaskan bahwa Hindiba dan berbagai jenis herbal lainnya dibagi menjadi dua kelompok utama, yakni herbal yang diolah dan herbal yang tak diolah. Menurut teks pengobatan kuno, kemampuan pengobatan kanker dengan menggunakan Hindiba didasarkan atas pertimbangan teoritis pengobatan, yakni efek obat-obatan medis beroperasi sesuai dengan sifat dari konstituen. Menurut Prof Nil, konstituen yang dihasilkan dari dekomposisi akan memiliki efek yang disebut energi. Potensi kualitas panas dan dingin dalam sifat obat akan keluar sebagai hasil dekomposisi dalam tubuh. Komponen aktif dan komponen alami yang panas akan segera bereaksi. Akan tersebar melalui jaringan secara efektif. Konstituen panas bereaksi sebelum konstituen dingin dan membersihkan hambatan dalam saluran-saluran kecil pada bagian tubuh dan memperlancar penyebaran konstituen dingin. Kemudian, unsur dingin itu datang dan mulai berfungsi menjalankan fungsinya. (Baiquni, 1996)

Dalam risalah kedokteran berbahasa Arab, peninggalan era keemasan Islam, disebutkan bahwa semua jenis pembengkakan seperti kutil atau benjolan telah menyebabkan gangguan pada saluran. Sedangkan kanker digambarkan sebagai massa yang keras. Diidentifikasi sebagai pembengkakan yang keras, kanker berkembang dari kecil kemudian menjadi besar ditambah dengan rasa sakit. (Baiquni, 1996)

Mengutip catatan Ibnu Sina dalam *Canon of Medicine*, Prof Nil Sari mengungkapkan, tumor atau kanker, bila di biarkan akan semakin bertambah ukurannya. Sehingga kanker itu akan menyebar dan merusak. Akarnya dapat menyusup di antara elemen jaringan tubuh. Prof Nil Sari menemukan gambaran serupa tentang kanker dalam manuskrip pengobatan di era Usmani. Menurut Ibnu Sina, tumor digolongkan menjadi dua, yakni tumor panas dan dingin. Tumor yang berwarna dan terasa hangat saat disentuh biasanya disebut tumor panas, sementara tumor yang tidak berwarna dan terasa hangat disebut tumor dingin. Ibnu Sina menyebut kanker sebagai bentuk tumor yang berada di antara tumor dingin. Khasiat Hindiba diteliti Prof Nil Sari dengan menyajikan data yang mendalam mengenai latar belakang teori percobaan *invivo* dan *invitro* dengan sari herbal dari Turki. Ia memulai dari filsafat Turki Usmani, yang berakar dari pengobatan Islam. Dalam karyanya ini, disebutkan bahwa obat *Cichorium intybus L* dan *Crocus sativus L* diidentifikasi sebagai alternatif tanaman yang identik satu sama lain yang merupakan komponen aktif untuk pengobatan kanker. (Abdushshamad, 2003)

Prof Nil Sari dan rekannya Dr Hanzade Dogan mencampurkan *C intybus L* dan kunyit (saffron) dari Safranbolu, seperti yang dijelaskan teks pengobatan lama. Yang lebih menarik adalah hasil penelitian laboratorium kami yang menunjuk kan bahwa dari ekstrak *C intybus L* yang ditemukan menjadi paling aktif pada kanker usus besar, ujar Prof Nil Sari. Menurut dia, Hindiba terbukti sangat efektif mengobati

kanker. Sayangnya, kata dia, pada zaman dahulu, Hindiba lebih banyak disarankan sebagai obat untuk perawatan tumor. Hal itu terungkap dalam kitab Ibnu al-Baitar. Menurut al-Baitar, jika ramuan Hindiba dipanaskan, dan busanya diambil dan disaring kemudian diminum akan bermanfaat untuk menyembuhkan tumor. (SuaraMedia News. 2010)

3.4. ADENOKARSINOMA GASTER DALAM PANDANGAN ISLAM

Sejarah adenokarsinoma gaster agaknya mulai dikenal sejak 1600 tahun SM melalui tulisan George Ebers Papyrus. Tulisan Hippocrates pada abad ke-2 SM di Roma memunculkan istilah *cancer* dan karsinoma, yang berasal dari bahasa Yunani *karkinos* dan *karkinoma*. Pada masa itu pengetahuan anatomi manusia banyak mengutip tulisan Galen dengan bukunya yang terkenal tentang anatomi monyet yang diyakini menyerupai anatomi manusia. Baru pada akhir milenium pertama, deskripsi adenokarsinoma gaster secara jelas dijumpai pada Ensiklopedia Avicenna. Avicenna adalah seorang pakar kedokteran Arab pada abad ke-11 yang menggabungkan pengetahuan kedokteran pada masa itu dan peradaban Islam tetapi tidak mengemukakan teori kedokteran yang berbeda dengan Hippocrates. (Toth, 2002)

Gejala umum dari adenokarsinoma gaster di antaranya berupa nyeri di sekitar, lambung, penurunan berat badan, dan sulit makan. Gejala awal barangkali adalah berupa nyeri dada dan sulit menelan. Namun gejala ini juga merupakan simtom dari penyakit lain dan sangat sedikit populasi dengan gejala ini menderita adenokarsinoma gaster. Gejala dini lainnya adalah berupa gejala perasaan kenyang meski baru memakan makanan dalam jumlah yang sedikit. (Toth, 2002)

Diagnosis adenokarsinoma gaster membutuhkan pemeriksaan histopatologi dari jaringan atau pemeriksaan sitologi dari lambung. Beberapa system klasifikasi telah dikemukakan oleh para ahli untuk membantu mendeskripsikan adenokarsinoma gaster baik melalui gambaran makroskopis (Borrmann) atau gambaran mikroskopis (klasifikasi Ming). Namun yang paling banyak digunakan adalah klasifikasi Lauren dan sistem WHO. (Murray dan Young, 2002)

Perkembangan teknologi mempermudah manusia dalam berbagai hal termasuk dalam hal mendiagnosa. Semula untuk mendiagnosa penyakit Adenokarsinoma Gaster secara dini sangatlah sulit karena mengingat penyakit ini merupakan suatu keganasan yang menyerang jaringan lunak dari organ lambung yang disebabkan oleh proliferasi satu sel yang terinfeksi Epstein Barr Virus, sehingga hampir sulit memprediksi kerusakan yang ditimbulkan dan dari sifat genetik mana kerusakan tersebut bersumber, namun dengan ditemukannya teknologi seperti alat pembaca DNA virus Epstein Barr, pemeriksaan *EBV spesific immunity*, pemeriksaan immunofluoresensi EBV, dan sebagainya semuanya memberikan kemudahan dan mempercepat penegakkan diagnosa dari adenokarsinoma gaster yang disebabkan oleh Epstein Barr Virus ini. (Rickinson dan Kieff, 2001)

Bagi orang mukmin, dengan munculnya penemuan-penemuan teknologi yang memberikan kemudahan bagi manusia, hal ini dapat menumbuhkan rasa syukur dan dapat mengenal dan mengagungkan Allah dalam berbagai ciptaan-Nya dengan melalui sikap peningkatan kualitas pengabdian kepada Allah, untuk memperoleh kesenangan dan kebahagiaan di dunia dalam mencari bekal kebahagiaan di akhirat nanti. (Rochmah, 2003)

Namun ternyata, tidak semua orang dapat menikmati pemanfaatan kemajuan dari alat-alat penegak diagnosa seperti ini yang diciptakan manusia melalui akal yang diberikan Allah SWT. Kadangkala ada sebagian orang tidak dapat didiagnosa secara pasti dan terdapat kesalahan dalam pembacaan yang dilakukan oleh alat pembantu penegak diagnosa ini sehingga menimbulkan kekecewaan dan gangguan baik terhadap pasien maupun terhadap keluarga dari pasien tersebut.

Hal ini harus diketahui secara benar oleh pasien maupun keluarganya, sehingga dapat menentukan dengan benar tindakan selanjutnya, baik dari segi medis maupun mental. Disinilah peranan dokter sebagai orang yang ahli dibidang kedokteran dapat memberikan masukan, pemeriksaan, diagnostik, dan terapi yang tepat sehingga pasien dapat mencapai kualitas hidup yang lebih baik. Disisi lain, agama juga berperan penting dalam memberikan kekuatan moril baik terhadap pasien maupun keluarganya, sehingga cobaan yang dihadapi dapat diterima dengan berlapang dada, dan tentunya tidak lupa untuk berusaha dan terus berdoa. Tuntunan yang dilakukan baik oleh dokter ataupun pemuka agama ditujukan terhadap pasien dan keluarganya sehingga baik pasien maupun keluarganya tidak mengalami kebingungan dan penyesalan akan keadaan yang dihadapinya (Qardhawi, 1998).

Rasulullah SAW bersabda:

لَا ضَرَرَ وَلَا ضِرَارَ

Artinya : *“Tidak boleh memudharatkan dan membuat mudharat”* (HR Al-Hakim)

Maksud hadits di atas ialah bilamana pasien atau keluarganya telah mengetahui bahwa di dalam keluarganya ada yang menderita adenokarsinoma gaster, maka orang tersebut harus memeriksakan diri ke dokter dan meminta anjuran dan

mematuhi nasehatnya, sehingga tidak menimbulkan kemudharatan dan penyesalan dimasa mendatang. Selain ayat di atas, dalilnya juga terdapat dalam ayat lain :

وَلَا تُلْقُوا بِأَيْدِيكُمْ إِلَى التَّهْلُكَةِ...

Artinya : *"Dan janganlah kamu menjatuhkan dirimu sendiri ke dalam kebinasaan"*
(QS.Al-Baqarah (2): 195)

Sudah menjadi semacam kesepakatan bahwa menjaga agar tetap sehat dan tidak terkena penyakit adalah lebih baik daripada mengobati, untuk itu sejak dini diupayakan agar orang tetap sehat. Menjaga kesehatan sewaktu sehat adalah lebih baik daripada meminum obat saat sakit.

Apabila usaha pencegahan agar tidak terjadi Adenokarsinoma Gaster sudah dilakukan tetapi tetap terjadi juga kelainan tersebut, maka dalam ajaran Islam dianjurkan untuk berobat kepada dokter atau yang ahli dalam bidangnya dan mengikuti nasihatnya.

Sebagaimana sabda Nabi Muhammad SAW :

الْحَزْمُ أَنْ تُشَاوِرَ دَا رَأَى ثُمَّ تُطِيعُهُ

Artinya : *"Perbuatan yang baik ialah bertanya kepada orang yang ahli dan sesudah itu mengerjakan nasehatnya"* (HR. Abu Daud)

Bila sudah berobat dan berserah diri kepada Allah, hendaklah bersabar dan berharap semoga Allah memberikan kesembuhan. Dokter yang melaksanakan dan menjadi pusat konsultasi bagi pasien maupun keluarganya menurut Islam hendaklah mempunyai sifat sabar, tanggung jawab, teliti dalam memeriksa, mendiagnosis, dan melakukan terapi terhadap Adenokarsinoma Gaster ini.

Melihat sebegitu menakutkannya Adenokarsinoma Gaster ini, kadang pasien merasa putus asa untuk berusaha guna mendapatkan kesembuhannya, padahal Islam mewajibkan setiap umatnya untuk selalu berusaha, dalam hal ini untuk berobat, karena setiap penyakit yang diturunkan oleh Allah pasti ada obatnya, kecuali satu penyakit yaitu penyakit tua. Hal ini sejalan dengan hadits Nabi saw.:

عَنْ أُسَامَةَ بْنِ شَرِيكَ قَالَ: كُنْتُ عِنْدَ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ وَجَاءَتِ الْأَعْرَابُ فَقَالُوا يَا رَسُولَ اللَّهِ أَنْتَ دَاوَى؟ فَقَالَ: نَعَمْ يَا عِبَادَ اللَّهِ تَدَاوَوْا فَإِنَّ اللَّهَ لَمْ يَضَعْ دَاءً إِلَّا وَضَعَ لَهُ شِفَاءً غَيْرَ دَاءٍ وَاحِدٍ • قَالُوا مَا هُوَ قَالَ الْهَرَمُ (رواه احمد)

Artinya : “Dari Usamah bin Syarik berkata : pada waktu saya berada bersama Rasulullah SAW datanglah beberapa orang Badui (pegunungan) lalu mereka bertanya “Ya Rasulullah apakah kita mesti berobat ?” jawab beliau “Ya wahai hamba Allah, berobatlah kamu, karena Allah tidak menurunkan penyakit melainkan Dia menurunkan juga obatnya, kecuali satu penyakit” mereka bertanya lagi “ penyakit apakah itu?” jawab beliau “Tua” (HR. Ahmad)

Pasien yang menderita Adenokarsinoma Gaster yang disebabkan oleh Epstein Barr Viruss seringkali berpengaruh pula terhadap keluarganya, lingkungannya dan semua yang terkait dengannya. Hal-hal tersebut dapat muncul setelah pasien didiagnosis Adenokarsinoma gaster, selama dalam perawatan, pengobatan, rehabilitasi maupun saat menghadapi stadium terminal. Bagi keluarga, dimana anggota keluarganya menderita Adenokarsinoma Gaster yang disebabkan oleh Epstein Barr Viruss, janganlah merasa kecewa atas takdir yang menimpa diri mereka. Sakit yang menimpa anggota keluarga merupakan merupakan merupakan ujian dan ladang amal bagi mereka, terutama jika mereka bisa menerima ujian ini dengan penuh kesabaran dan keikhlasan. Apabila mereka dapat menghadapi ujian ini dengan baik dan mampu mengatasi cobaan yang berat, maka Allah akan memberikan pahala sesuai dengan amal dan ibadah yang dikerjakan, dan akan diberikan jalan terbaik.

Seorang ilmuwan di bidang kedokteran berpendapat bahwa dokter hanya mengobati, tetapi Tuhan yang menyembuhkan. Pendapat ilmuwan tersebut sesuai dengan hadits Nabi Muhammad SAW :

إِنَّ اللَّهَ لَمْ يَنْزِلْ دَاءً إِلَّا لَأَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً فَنَدَا وَوَا

Artinya : “*Sesungguhnya Allah tidak akan menurunkan penyakit, melainkan Dia telah menurunkan itu penyembuhnya, maka berobatlah kamu*” (Al-Nasai dan Al-Hakim)

3.5 HUBUNGAN VIRUS EPSTEIN – BARR DENGAN ADENOKARSINOMA GASTER DALAM PANDANGAN ISLAM

Seorang penderita Adenokarsinoma Gaster yang disebabkan oleh Virus Epstein Barr membutuhkan penanganan yang terpadu dari berbagai pihak, yaitu dokter, keluarga dan masyarakat sehingga dapat memberikan penderita penyakit tersebut kepercayaan diri dalam menghadapi penyakitnya, semangat untuk tetap berusaha untuk kesembuhannya, dan yakin akan hikmah yang terkandung dari setiap kejadian dalam hidupnya adalah semata-mata untuk semakin mendekatkan diri kepada Allah SWT.

Allah SWT berfirman dalam surat Al-Baqarah ayat 269:

يُؤْتِي الْحِكْمَةَ مَنْ يَشَاءُ وَمَنْ يُؤْتَ الْحِكْمَةَ فَقَدْ أُوتِيَ خَيْرًا كَثِيرًا وَمَا يَذَّكَّرُ إِلَّا أُولُو الْأَلْبَابِ

Artinya : “*Allah memberikan hikmah pada siapa yang dikehendaki-Nya. Dan barang siapa yang diberi hikmah, sungguh telah diberi kebajikan yang banyak. Dan tidak ada yang dapat mengambil pelajaran kecuali orang-orang yang berakal* “ (QS. Al-Baqarah(2):269)

Meskipun harapan kesembuhannya kecil, keluarga maupun pasien dengan adenokarsinoma gaster yang disebabkan infeksi Virus Epstein Barr, tidak boleh bersikap putus asa. Karena Allah SWT tidak memberi cobaan kepada umat-Nya, tanpa ada hikmah yang terkandung didalamnya.

Berdasarkan keadaan klinis yang kadang tidak cukup baik maka pada penderita Adenokarsinoma Gaster yang disebabkan oleh Epstein Barr Viruss akan timbul berbagai permasalahan baik fisik maupun mental, sehingga apabila datang rasa putus asa, lelah, kecewa, karena “kesembuhan” tidak kunjung datang, ingatlah kembali kepada Allah SWT dan harus yakin bahwa setiap penyakit ada obatnya dan harus bertawakal diri kepada-Nya. Banyak ayat yang memberi petunjuk agar selalu terus berusaha dan tidak boleh lupa untuk selalu berdoa kepada Allah, sesungguhnya Allah SWT telah memberikan pedoman dan petunjuk dalam Al-Qur’an walaupun tidak terperinci, tetapi bila semua pedoman dan petunjuk Allah SWT dilaksanakan akan tercipta ketenangan, baik untuk yang sedang mendapat cobaan atau yang tidak.

Sesuai firman Allah SWT dalam Al-Qur’an surat Al-Baqarah ayat 153 :

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا اسْتَعِينُوا بِالصَّبْرِ وَالصَّلَاةِ إِنَّ اللَّهَ مَعَ الصَّابِرِينَ

Artinya : “ Wahai orang-orang yang beriman, mintalah pertolongan dengan sabar dan shalat, sesungguhnya Allah beserta orang-orang yang sabar “
(QS. Al-Baqarah(2):153)

Sesuai dengan firman Allah SWT di atas maka bila penyakit Adenokarsinoma Gaster yang disebabkan oleh Epstein Barr Virus ini belum juga sembuh, di samping bersabar, bertawakal terus berobat, jangan putus asa, karena pengobatan merupakan sarana kesembuhan yang menyembuhkan adalah Allah SWT.

BAB IV

KAITAN PANDANGAN ANTARA

ILMU KEDOKTERAN DAN ISLAM MENGENAI

HUBUNGAN EPSTEIN BARR VIRUS DENGAN

ADENOKARSINOMA GASTER

Menurut Ilmu Kedokteran Adenokarsinoma Gaster yang disebabkan oleh infeksi Virus Epstein Barr terjadi melalui kemampuan Virus Epstein Barr untuk mempertahankan viral genome dalam sel, menghindari membunuh sel host, dan mencegah sel yang terinfeksi menjadi target untuk dihancurkan oleh system imun tubuh. Akhirnya, virus harus mampu mengendalikan control pertumbuhan di tingkat seluler. Untuk mempertahankan DNA virus dalam sel, VEB menginfeksi laten sel B limfosit. Dengan demikian, virus dapat melakukan transmisi pada saat sel B bereplikasi. Gen VEB laten, menstimulasi aktifasi phenotype pada sel B yang terinfeksi. Peranan VEB pada terjadinya keganasan masih diperdebatkan. Karena VEB merupakan klon, maka tumor yang berkembang akibat infeksi virus ini bersifat murni. Namun, faktor-faktor lain memiliki peranan yang cukup penting, diantaranya kegagalan untuk mengenali imunitas spesifik, stimulasi proliferasi sel B terhadap infeksi yang lain, dan atau respon sekunder terhadap penyimpangan atau mutasi genetik. Penyebaran VEB berasal dari nasofaring ke lambung, dalam hal kaitannya dengan adenokarsinoma gaster, VEB memasuki sel epitel gaster tanpa melalui resptor spesifik. Telah diperkirakan bahwa ikatan partikel VEB dengan IgA antibody berasal dari sel B limfosit dan pengambilan partikel-partikel ini oleh sel epitel lambung. Atau melalui jalan lain, yaitu VEB dapat memasuki sel epitel lambung melalui reseptor lain selain CD21. VEB menunjukkan pola latensi

adenokarsinoma lambung yang mencakup produksi BART-1, yang merupakan reseptor *human colony-stimulating factor 1*, dan *intracellular adhesion molecule 1*, dan tidak ditemukannya LMP-1. Meskipun banyak teori yang dikemukakan tentang peranan VEB sebagai *tumorigenesis* pada keganasan yang terjadi di lambung, tetapi keterlambatan terjadinya apoptosis pada adenokarsinoma gaster dengan VEB positif (berhubungan dengan peningkatan BCL-2 dan p53 dalam darah) dan penurunan kemampuan sel untuk melakukan diferensiasi (berhubungan dengan penurunan dari ekspresi *E-cadherin*).

Di Islam, Adenokarsinoma Gaster yang disebabkan Virus Epstein Barr ini dimaknai sebagai cobaan dari Allah, baik kepada penderita Adenokarsinoma Gaster yang disebabkan Virus Epstein Barr ini, maupun terhadap keluarganya. Penemuan teori mekanisme dan teori perjalanan serta cara penegakkan diagnose dari Adenokarsinoma Gaster yang disebabkan Virus Epstein Barr ini. Disinilah peranan dokter sebagai orang yang ahli dibidang kedokteran dapat memberikan masukan, pemeriksaan, diagnostik, dan terapi yang tepat sehingga pasien dapat mencapai kualitas hidup yang lebih baik. Disisi lain, agama juga berperan penting dalam memberikan kekuatan moril baik terhadap pasien maupun keluarganya, sehingga cobaan yang dihadapi dapat diterima dengan berlapang dada, dan tentunya tidak lupa untuk berusaha dan terus berdoa. Tuntunan yang dilakukan baik oleh dokter ataupun pemuka agama ditujukan terhadap pasien dan keluarganya sehingga baik pasien maupun keluarganya tidak mengalami kebingungan dan penyesalan akan keadaan yang dihadapinya.

Seorang penderita Adenokarsinoma Gaster yang disebabkan oleh Epstein Barr Virus membutuhkan penanganan yang terpadu dari berbagai pihak, yaitu dokter, keluarga dan masyarakat sehingga dapat memberikan penderita Adenokarsinoma Gaster yang disebabkan oleh Epstein Barr Virus, kepercayaan diri dalam menghadapi penyakitnya, semangat untuk tetap berusaha untuk kesembuhannya, dan yakin akan hikmah yang terkandung dari setiap kejadian dalam hidupnya adalah semata-mata untuk semakin mendekatkan diri kepada Allah SWT. Meskipun harapan kesembuhannya kecil, keluarga maupun pasien dengan adenokarsinoma gaster yang disebabkan infeksi Virus Epstein Barr, tidak boleh bersikap putus asa. Karena Allah SWT tidak memberi cobaan kepada umat-Nya, tanpa ada hikmah yang terkandung di dalamnya.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Perubahan pada gaster akibat infeksi Virus Epstein Barr dapat dilihat dengan terjadinya kekacauan fungsi hemostatic di tingkat seluler gaster, akibat kontrol di tingkat seluler gaster di ambil alih oleh VEB yang bekerja menyerupai *growth factors*, *transcription factors*, dan *antiapoptotic factors*. Pada keadaan tertentu, kekacauan fungsi hemostatic ini dapat berakibat terjadinya mutasi sel-sel epitel gaster, yang pada akhirnya dapat berakibat terjadinya keganasan.
2. Virus Epstein Barr dapat menyebabkan adenokarsinoma gaster melalui mekanisme atrofi mukosa lambung dan meningkatnya asam lambung, sehingga menyebabkan pertumbuhan virus yang berlebihan.
3. Islam memandang kemampuan patogenik yang disebabkan oleh infeksi Virus Epstein sehingga dapat menyebabkan terjadinya adenokarsinoma gaster ini, sebagai suatu cara agar manusia sadar bahwa hidup manusia bagaikan sebuah perjalanan yang diawali dengan kelahiran dan diakhiri dengan kematian. Kita sebagai makhluk Allah SWT harus menyakini bahwa Allah Maha Mengetahui tentang kejadian manusia, termasuk didalamnya orang yang menderita sakit adenokarsinoma gaster yang disebabkan infeksi Virus Epstein Barr, sehingga Allah mewajibkan manusia untuk beribadah sehingga manusia dapat bertaqwa kepada Allah dengan segala permasalahan hidupnya, dan hidupnya lebih terjaga dari menyekutukan Allah. Selain itu di Islam juga dikenal Al-Baitar, seorang ilmuwan Muslim abad ke-12 M yang berhasil menemukan

ramuan herbal untuk mengobati kanker bernama Hindiba, sehingga jelas sekali bahwa hukum berobat bagi seorang muslim adalah wajib.

4. Islam dan Kedokteran mempunyai keterkaitan yang cukup penting dalam menangani seorang penderita Adenokarsinoma Gaster yang disebabkan oleh Virus Epstein Barr Virus ini, karena orang dengan penyakit ini membutuhkan penanganan yang terpadu dari berbagai pihak, yaitu dokter, keluarga dan masyarakat, termasuk di dalamnya pemuka agama (ustadz, kyai, dll), sehingga dapat memberikan penderita penyakit tersebut kepercayaan diri dalam menghadapi penyakitnya, semangat untuk tetap berusaha untuk kesembuhannya, dan yakin akan hikmah yang terkandung dari setiap kejadian dalam hidupnya adalah semata-mata untuk semakin mendekatkan diri kepada Allah SWT. Meskipun harapan kesembuhannya kecil, keluarga maupun pasien dengan adenokarsinoma gaster yang disebabkan infeksi Virus Epstein Barr, tidak boleh bersikap putus asa. Karena Allah SWT tidak memberi cobaan kepada umat-Nya, tanpa ada hikmah yang terkandung didalamnya.

5.2 Saran

1. Bagi keluarga atau penderita yang mengalami penyakit adenokarsinoma gaster yang disebabkan infeksi Virus Epstein Barr ini hendaknya harus mematuhi anjuran yang diberikan dokter agar keluarga dan penderita ini dapat menerima kelainan-kelainan yang disebabkan oleh adenokarsinoma gaster yang disebabkan infeksi Virus Epstein Barr. Meskipun harapan kesembuhannya kecil, keluarga maupun pasien dengan adenokarsinoma gaster yang disebabkan infeksi Virus Epstein Barr, tidak boleh bersikap putus

asa, harus tetap berusaha dengan selalu mematuhi aturan dokter, dan anjuran pengobatan yang dianjurkan dokter.

2. Bagi para tenaga ahli medis, hendaknya dapat menyediakan sarana pelayanan kesehatan yang memadai untuk mendiagnosa dan melakukan tindakan pengobatan untuk para keluarga dan pasien yang dicurigai menderita adenokarsinoma gaster yang disebabkan infeksi Virus Epstein Barr ini. Pusat pelayanan kesehatan tersebut sebaiknya menyediakan kontak pertolongan dan kontak informasi untuk mempermudah penderita dan keluarga dalam hal mengetahui secara rinci tentang gejala-gejala apa saja yang mungkin timbul diakibatkan adenokarsinoma gaster yang disebabkan infeksi Virus Epstein Barr.
3. Kepada pemerintah penulis berharap pemerintah memberikan perhatian yang besar kepada para penderita adenokarsinoma gaster yang disebabkan infeksi Virus Epstein Barr, untuk menyediakan pusat perawatan ataupun pusat konsultasi karena para penderita dan keluarga yang salah satu keluarganya menderita kelainan ini. Hal ini disebabkan baik penderita, maupun keluarga akan mengalami guncangan setelah menerima kenyataan ini
4. Bagi pemeluk agama Islam, diharapkan skripsi yang berjudul Hubungan Virus Epstein Barr dengan Adenokarsinoma Gaster ini, dapat memberikan semangat bagi penderita Adenokarsinoma Gaster ini untuk selalu berobat, karena tuntunan Islam kepada setiap umatnya untuk selalu berusaha dalam keadaan sakit sekalipun.

DAFTAR PUSTAKA

- Al Qur'an dan Terjemahnya (2004) Departemen Agama Republik Indonesia, Jakarta
- Abdushshamad KM (2003) Mukjizat Ilmiah dalam Al-Qur'an. Cetakan II. Penerbit Akbar Media Eka Sarana, Jakarta. hal 20-1
- Baiquni A (1996) Al-Qur'an dan Ilmu Pengetahuan Kealaman. Cetakan I. Penerbit PT Dana Bhakti Prima Yasa, Yogyakarta. Hal 66-7
- Bonenkamp J.J., Hermans J., Sasako M., van de Velde C.J (1999). Extended lymphnode dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. N Engl J Med 340: 908–14
- Fingerroth JD, Diamond ME, Sage DR, *et al* (1999). CD21- dependent infection of an epithelial cell line, 293, by Epstein-Barr virus. J Virol 73:2115–25
- Henle G., and Henle W (1999). Seroepidemiology of the virus. *In*: M. A. Epstein, and B. G. Achong (eds.), The Epstein-Barr Virus, Berlin: Springer-Verlag, pp. 297–320.
- <http://www.SuaraMediaNews.com> Diakses pada tanggal 24 Februari– 4 Maret 2010
- Mori S, Itoh T, Tokunaga M (1999). Deletions and single-base mutations within the carboxy-terminal region of the latent membrane protein 1 oncogene in Epstein-Barr virusrelated gastric cancers of Southern Japan. J Med Virol 57:152–8
- Murray P. G., and Young L. S (2002). The role of the Epstein-Barr virus in human disease. *Front Biosci.*, 7d: 519–540
- Nishikawa J, Imai S, Oda T (2004). Epstein-Barr virus promotes epithelial cell growth in the absence of EBNA2 and LMP1 expression. J Virol 73:1286–92
- Pharoah P., Guilford P., Caldas C (2001). Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* ; 121: 1348–53. 23
- Qardhawi Y (1998) Pembentukan Akal Ilmiah dalam Al-Qur'an, Al-Qur'an Berbicara tentang Akal dan Ilmu Pengetahuan. Gema Insani Press, Jakarta. hal 277-87
- Qardhawi Y (1999) Halal dan Haram dalam Islam, Pustaka Islamiyah PTE LTD, Singapore, hal 141
- Rickinson, A. B., and Kieff E (2001). Epstein-Barr virus. *In*: B. N. Fields, D. M. Knipe, and P. M. Howley (eds.) Fields Virology, Ed. 4, Vol. 2, Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, pp. 2575–2629

- Rifa'i (2002) Pedoman Shalat dan Doa. Lintas Media, Jombang. Hal 143-44
- Rochmah (2003) Islam untuk disiplin ilmu teknologi. Departemen Agama RI, Jakarta. Hal 34-8
- Roizman, B (2000). Herpesviridae: a brief introduction. *In*: B. N. Fields, and D. M. Knipe (eds.), *Virology*, Ed. 2, Version 2. New York: Raven Press, 1787-1794
- Sasako M., McCulloch P., Kinoshita T., Maruyama K (2000). New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. Br J Surg 82: 346-51
- Takada K (2000). Epstein-Barr Virus and Gastric Carcinoma. *J Clin Pathol*: Mol Pathol 53 :255-261
- Takasaka N, Tajima M, Okinaga K (1998). Productive infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-genomepositive epithelial cell lines (GT38 and GT39) derived from gastric tissues. *Virology* ;247:152-9
- Tashiro Y, Arikawa J, Itoh T (1998). Clinico-pathological findings of Epstein-Barr virus-related gastric cancer. *In*: Osato T, Takada K, Tokunaga M, eds. *Epstein-Barr virus and human cancer*. Japanese Cancer Association Gann Monograph on Cancer Research No. 45. Basel: Karger, :87-97
- Tokunaga M, Uemura Y, Tokudome T (1998). Epstein-Barr virus related gastric cancer in Japan: a molecular pathoepidemiological study. Acta Pathol Jpn 43 :574-81
- Toth E., Sjolund K., Thorsson O (2002). Evaluation of gastric acid secretion at endoscopy with a modified congo red test. Gastrointest Endosc 56: 254-9.
- Wei MX, Ooka T (2001). A transforming function of the BARF1 gene encoded by Epstein-Barr virus. EMBO J 8 : 2897-903
- Zur Hausen A, Brink AATP, Craanen ME (2000). Uniquetranscription pattern of Epstein-Barr virus (EBV) in EBVcarrying gastric adenocarcinomas: expression of the transforming BARF1 gene. Cancer Res 60 : 2745-8.