

**HUBUNGAN ANTARA *TISSUE FACTOR* DAN ANGIOGENESIS PADA
NON SMALL CELL LUNG CANCER DITINJAU DARI
KEDOKTERAN DAN ISLAM**

3011



Disusun Oleh :

Tubagus Izzul Barr Yusuf

110.2003.274

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

PERNYATAAN PERSETUJUAN

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

Jakarta, Maret 2010

Ketua Komisi Penguji



Dr. Sumedi Sudarsono, MPH

Pembimbing Medik



Dr. Salmi Nasir, SpPA

Pembimbing Agama



Dra. Hj. Siti Nur Riani, MAg

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA *TISSUE FACTOR* DAN ANGIOGENESIS PADA

NON SMALL CELL LUNG CANCER DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM

Kanker paru merupakan pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali dalam jaringan paru dapat disebabkan oleh sejumlah karsinogen lingkungan, terutama asap rokok. Terdapat dua tipe utama kanker paru yaitu *Small cell carcinoma* (SCLC) atau kanker paru jenis karsinoma sel kecil dan *Non-small cell carcinoma* (NSCLC) yang terdiri dari adenokarsinoma, *squamous cell* dan *large cell* (kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil). Beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa ekspresi TF pada *small cell lung cancer* (SCLC) sangat mempengaruhi tingkat metastasis dan karakteristik pada kanker tersebut, yang pada akhirnya akan mempengaruhi prognosis penyakit.

Tujuan umum penulisan adalah untuk mengetahui tentang hubungan antara *tissue factor* dan angiogenesis pada *non small cel lung cancer* ditinjau dari Kedokteran dan Islam. Tujuan khusus yaitu mengetahui hubungan antara *tissue factor* dan *angiogenesis* pada *non small cel lung cancer*, pandangan Islam mengenai hubungan antara *tissue factor* dan *angiogenesis* pada *non small cel lung cancer* dan kaitan pandangan Kedokteran dan Islam tentang hubungan antara *tissue factor* dan angiogenesis pada *non small cel lung cancer*.

Pada dasarnya sel kanker dari jenis *non-small-cell lung carcinoma* memproduksi TF dengan berbagai tingkatan. *Tissue factor* yang dihasilkan selanjutnya mengubah sifat sel kanker dan mungkin juga terlibat dalam proses metastasis. *Tissue factor* juga akan meningkatkan VEGF (*Vascular endothelial growt factor*) sehingga akan menentukan prognosis kanker

Beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa ekspresi TF pada *small cell lung cancer* (SCLC) sangat mempengaruhi tingkat metastasis dan karakteristik pada kanker tersebut, yang pada akhirnya akan mempengaruhi prognosis penyakit. Hubungan antara TF dan angiogenesis pada SCLC hanya diketahui dari penelitian yang didasari oleh ilmu pengetahuan. Begitu besarnya peran Ilmu pengetahuan menyebabkan Islam mewajibkan umatnya untuk selalu menuntut ilmu pengetahuan.

Untuk kalangan medis di Indonesia dapat memulai menaruh perhatian pada masalah kanker paru dengan memberikan penjelasan kepada para pasien dengan sejelas-jelasnya dan selalu mengikuti perkembangan informasi yang terkait dengan masalah penyakit tersebut

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Segala puji hanya milik Allah SWT semata, karena atas berkat dan karuniaNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini yang berjudul “HUBUNGAN ANTARA *TISSUE FACTOR* DAN ANGIOGENESIS PADA NON SMALL CELL LUNG CANCER DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM”. Skripsi ini diajukan dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan untuk mencapai gelar Dokter Muslim dari Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Jakarta.

Berbagai kendala yang penulis hadapi sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari adanya bantuan dan dukungan dari banyak pihak. Atas bantuan yang diberikan, baik bantuan moril maupun materil, maka penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Qomariyah, MS, PKK, AIFM, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi.
2. Dr. Wan Nedra, SpA, sebagai wakil dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi
3. Dr. Sumedi Sudarsono, MPH, sebagai Ketua Komisi Penguji yang telah meluangkan waktunya untuk menguji skripsi ini

4. Dr. Salmy Nasir, SpPA, selaku pembimbing medis yang telah memberikan kesempatan dan meluangkan sedikit waktu di tengah kesibukannya, yang dengan sabar membimbing penulis dalam pembuatan skripsi ini.
5. Dra. Hj. Siti Nur Riani, MAg, selaku pembimbing Agama yang dengan sabar telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Kepala dan karyawan perpustakaan Universitas Yarsi.
7. Kedua orang tua penulis, yang telah memberikan segala motivasi dan dukungannya.
8. Teman-teman angkatan 2003, terima kasih atas semua dukungan dan motivasi yang telah diberikan.
9. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah mendukung dan membantu tersusunnya skripsi ini.

Namun apapun hasilnya, segala daya upaya dalam pengoptimalan penulisan skripsi ini sepenuhnya terbatas pada kemampuan dan wawasan berpikir penulis, yang pada akhirnya penulis sadar bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Dengan demikian sangat terbuka bagi adanya kritik ataupun saran-saran dari semua pihak yang penulis hormati.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih dan semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang membacanya.

Jakarta, Maret 2010

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PERSETUJUAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR.....	viii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Permasalahan	3
1.3 Tujuan	4
1.3.1 Tujuan umum.....	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat.....	4
BAB II HUBUNGAN ANTARA <i>TISSUE FACTOR</i> DAN ANGIOGENESIS PADA <i>NON SMALL CELL LUNG CANCER</i> DITINJAU DARI KEDOKTERAN.....	6
2.1 KANKER PARU	6
2.1.1 Anatomi dan Fisiologi Paru-paru.....	6
2.1.2 Etiologi.....	9
2.1.3 Epidemiologi.....	11
2.1.4 Manifestasi Klinis	12
2.1.5 Diagnosis	14
2.1.6 Patologi	15
2.1.7 Klasifikasi	16
2.1.8 Penatalaksanaan.....	20
2.1.9 Pencegahan	21
2.2 HUBUNGAN <i>TISSUE FACTOR</i> DAN ANGIOGENESIS PADA <i>NON SMALL CELL LUNG CANCER</i>	22

BAB III HUBUNGAN ANTARA <i>TISSUE FACTOR</i> DAN ANGIOGENESIS PADA <i>NON SMALL CELL LUNG CANCER</i> DITINJAU DARI ISLAM.....	26
3.1 KANKER PARU DITINJAU DARI ISLAM.....	26
3.2 PENATALAKSANAAN KANKER PARU DITINJAU DARI ISLAM	35
3.3 HUBUNGAN ANTARA <i>TISSUE FACTOR</i> DAN ANGIOGENESIS PADA <i>NON SMALL CELL LUNG CANCER</i> DITINJAU DARI ISLAM.....	43
 BAB IV KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG HUBUNGAN ANTARA <i>TISSUE FACTOR</i> DAN ANGIOGENESIS PADA <i>NON SMALL CELL LUNG CANCER</i>...	 48
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	 50
5.1 Kesimpulan	50
5.2 Saran	51
 DAFTAR PUSTAKA	

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Judul	Halaman
1.	Anatomi paru-paru	7
2.	Peristiwa Angiogenesis	23

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker paru merupakan pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali dalam jaringan paru dapat disebabkan oleh sejumlah karsinogen lingkungan, terutama asap rokok. Menurut *World Health Organization* (WHO), kanker paru merupakan penyebab kematian utama dalam kelompok kanker baik pada pria maupun wanita (John dkk, 2007).

Kanker paru dapat disebabkan berbagai faktor, antara lain asap rokok dan perubahan genetik. Merokok adalah penyebab utama terjadinya kanker paru pada 80-90% kasus kanker paru meskipun hanya 10-15% perokok terserang kanker paru. Asap rokok telah terbukti merupakan penyebab utama timbulnya kanker paru, baik pada perokok aktif maupun pasif. Angka kesakitan dan kematian akibat kanker paru meningkat sebanding dengan jumlah rokok yang dihisap setiap hari, usia saat mulai merokok, dalamnya hisapan, lama kebiasaan merokok dan tingginya zat-zat karsinogen dalam tar pada asap rokok. Zat-zat karsinogen tersebut antara lain naftilamin, pirena, toluidin, dibenzacridin, kadmium, benzo[a]pirena, vinilklorida, dan polonium-210. Selain itu asap rokok diketahui mengandung lebih dari 20 jenis karsinogen terutama tobacco-specific nitrosamine 4 – (methylnitrosamino) -1 – (3-pyridyl) -1- butanon (NKK). Zat karsinogenik tersebut dapat menyebabkan perubahan sel-sel epitel bronkus ke arah keganasan (Collins dkk, 2007).

Terdapat dua tipe utama kanker paru yaitu *Small cell carcinoma* (SCLC) atau kanker paru jenis karsinoma sel kecil dan *Non-small cell carcinoma* (NSCLC) yang

terdiri dari adenokarsinoma, *squamous cell* dan *large cell* (kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil). NSCLC adalah tipe yang paling umum dari kanker paru, mencakup 75 – 80% dari semua kasus. Membedakan NSCLC and SCLC sangatlah penting karena kedua tipe kanker ini memerlukan terapi yang berbeda. Adenokarsinoma yang mencakup 40% kanker paru, lebih banyak muncul pada wanita. Squamous cell karsinoma lebih jarang dijumpai, dan mencakup 25% dari kasus kanker paru serta paling banyak terjadi pada pria dan orang tua. Tipe kanker paru yang paling jarang adalah kanker paru *large cell*, yang mencakup 10% kanker paru, tumbuh lebih cepat dibanding tipe lain serta menyebar cepat dalam paru (Collins dkk, 2007).

Sebagian besar kasus kanker paru dapat didiagnosis dari gejala yang muncul, dikaitkan dengan kejadian primer, metastasis atau praneoplastik. Tingkat insidensi kanker paru jenis SCLC mencapai 25% dari kejadian kanker paru, yang mempunyai karakteristik metastasis awal dan sensitif terhadap kemoterapi dan radioterapi. Sedangkan kasus NSCLC terjadi pada 15% pasien yang terdiagnosis kanker paru (Frederic dan Grannis, 2004).

Tissue factor (TF) adalah inisiator fisiologis proses pembekuan darah. Selain fungsi tersebut, TF juga diduga berperan dalam regulasi pertumbuhan tumor dan angiogenesis terutama pada kanker paru jenis *non small cell*. Beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa ekspresi TF pada *small cell lung cancer* (SCLC) sangat mempengaruhi tingkat metastasis dan karakteristik pada kanker tersebut, yang pada akhirnya akan mempengaruhi prognosis penyakit (Koomagi dan Volm, 1998).

Penyakit dalam pandangan Islam merupakan cobaan yang diberikan Allah SWT kepada hambaNya untuk menguji keimanannya. Ketika seseorang sakit di sana terkandung pahala, ampunan dan akan mengingatkan orang sakit kepada Allah SWT.

Allah SWT menciptakan cobaan antara lain untuk mengingatkan manusia terhadap rahmat-rahmat yang telah diberikan-Nya. Allah SWT memberikan penyakit agar setiap manusia dapat menyadari bahwa selama ini dia telah diberi rahmat sehat yang begitu banyak. Namun kesehatan yang dimilikinya itu sering kali diabaikan, padahal kesehatan mempunyai harga yang sangat bernilai (Gibran, 2007).

Islam menganjurkan umatnya untuk menjaga kesehatan, karena kesehatan merupakan nikmat dari Allah SWT yang harus disyukuri. Salah satu cara yang dapat dilakukan dalam menjaga kesehatan adalah melalui perubahan gaya hidup. Dari berbagai penelitian diketahui bahwa merokok merupakan gaya hidup tidak sehat yang diketahui berperan sebagai faktor risiko terjadinya kanker paru. Islam sebenarnya telah mengharamkan rokok, walaupun hal tersebut masih menjadi perdebatan di kalangan Ulama. Terlepas dari berbagai perbedaan pendapat tentang hukum merokok menurut Islam, satu hal yang dapat diambil dari sini adalah pada dasarnya sesuatu yang dilarang oleh Islam pastilah ada hikmah tersendiri dari pelarangan tersebut bagi manusia.

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dibahas tentang “Hubungan antara *tissue factor* dan angiogenesis pada *non small cel lung cancer* ditinjau dari Kedokteran dan Islam”.

1.2. Permasalahan

1. Bagaimanakah hubungan antara *tissue factor* dan *angiogenesis* pada *non small cel lung cancer*?
2. Bagaimanakah pandangan Islam mengenai hubungan antara *tissue factor* dan angiogenesis pada *non small cel lung cancer*?

3. Bagaimanakah kaitan pandangan Kedokteran dan Islam tentang hubungan antara *tissue factor* dan angiogenesis pada *non small cel lung cancer*?

1.3. Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui tentang hubungan antara *tissue factor* dan *angiogenesis* pada *non small cel lung cancer* ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui hubungan antara *tissue factor* dan *angiogenesis* pada *non small cel lung cancer*
2. Mengetahui pandangan Islam mengenai hubungan antara *tissue factor* dan angiogenesis pada *non small cel lung cancer*
3. Mengetahui kaitan pandangan Kedokteran dan Islam tentang hubungan antara *tissue factor* dan angiogenesis pada *non small cel lung cancer*

1.4 Manfaat

1. Bagi penulis

Untuk memenuhi persyaratan kelulusan sebagai dokter muslim fakultas kedokteran Universitas YARSI dan lebih memahami mengenai hubungan antara *tissue factor* dan angiogenesis pada *non small cel lung cancer* ditinjau dari Kedokteran dan Islam serta dapat memahami cara menulis karya ilmiah yang baik dan benar.

2. Bagi Universitas YARSI

Diharapkan skripsi ini dapat menambah wawasan pengetahuan serta menjadi bahan masukan bagi civitas akademika mengenai hubungan antara *tissue factor* dan angiogenesis pada *non small cel lung cancer* ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

3. Bagi masyarakat

Diharapkan skripsi ini dapat menambah pengetahuan masyarakat sehingga dapat lebih memahami tentang hubungan antara *tissue factor* dan angiogenesis pada *non small cel lung cancer* ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

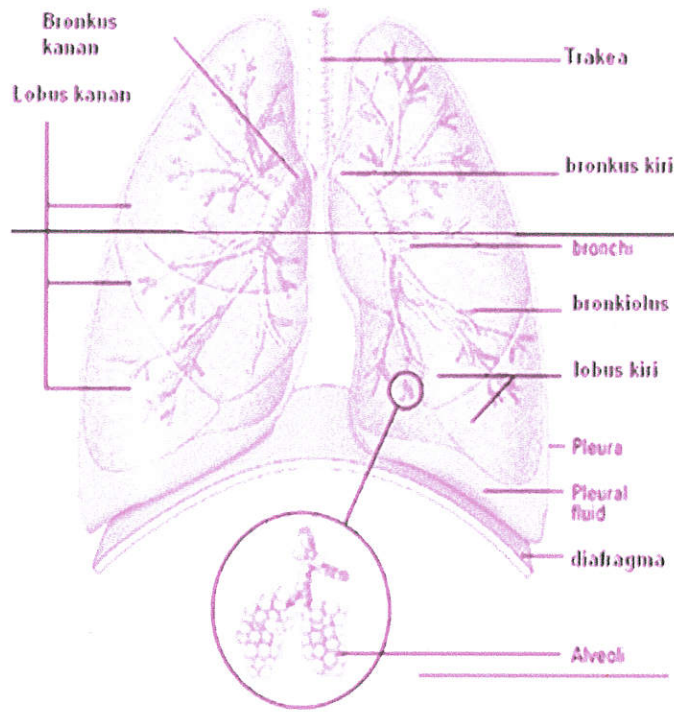
BAB II

HUBUNGAN ANTARA *TISSUE FACTOR* DAN ANGIOGENESIS PADA *NON SMALL CELL LUNG CANCER* DITINJAU DARI KEDOKTERAN

2.1 KANKER PARU

2.1.1 Anatomi dan Fisiologi Paru-paru

Paru-paru terletak sedemikian rupa sehingga setiap paru-paru berada di samping mediastinum. Oleh karenanya, masing-masing paru-paru dipisahkan satu sama lain oleh jantung dan pembuluh-pembuluh besar serta struktur-struktur lain dalam mediastinum. Masing-masing paru-paru berbentuk konus dan diliputi oleh pleura viseralis. Paru-paru terbenam bebas dalam rongga pleuranya sendiri, dan hanya dilekatkan ke mediastinum oleh radiks pulmonalis. Masing-masing paru-paru mempunyai apeks yang tumpul, menjorok ke atas dan masuk ke leher sekitar 2,5 cm di atas klavikula. Di pertengahan permukaan medial, terdapat hilus pulmonalis, suatu lekukan tempat masuknya bronkus, pembuluh darah dan saraf ke paru-paru untuk membentuk radiks pulmonalis (*American Thoracic Society, 2009*).



Gambar 1. Anatomi paru-paru

Sumber: *American Thoracic Society*, 2009

Paru-paru kanan sedikit lebih besar dari paru-paru kiri dan dibagi oleh fisura oblikua dan fisura horisontalis menjadi tiga lobus, yaitu lobus superior, medius dan inferior. Sedangkan paru-paru kiri dibagi oleh fisura oblikua menjadi dua lobus, yaitu lobus superior dan inferior. Setiap bronkus lobaris, yang berjalan ke lobus paru-paru, mempercabangkan bronkus segmentalis. Setiap bronkus segmentalis yang masuk ke lobus paru-paru secara struktural dan fungsional adalah independen, dan dinamakan segmen bronkopulmonalis. Segmen ini berbentuk piramid, mempunyai apeks yang mengarah ke radiks pulmonalis dan basisnya mengarah ke permukaan paru-paru. Tiap segmen dikelilingi oleh jaringan ikat, dan selain bronkus juga diisi oleh arteri, vena, pembuluh limfe dan saraf otonom (Barbry dkk, 2006; Paula dkk, 2007).

Asinus adalah unit respiratori fungsional dasar, meliputi semua struktur dari bronkhioles respiratorius sampai ke alveolus. Dalam paru-paru manusia, terdapat

kira-kira 130.000 asini, yang masing-masing terdiri dari tiga bronkiolus respiratorius, tiga duktus alveolaris dan 17 sakus alveolaris (Reet dan Manfred, 1998; Lora dkk, 2003).

Alveolus adalah kantong udara terminal yang berhubungan erat dengan jejaring kaya pembuluh darah. Ukurannya bervariasi, tergantung lokasi anatomisnya, semakin negatif tekanan intrapleura di apeks, ukuran alveolus akan semakin besar. Ada dua tipe sel epitel alveolus. Tipe I berukuran besar, datar dan berbentuk skuamosa, bertanggung jawab untuk pertukaran udara. Sedangkan tipe II, yaitu pneumosit granular, tidak ikut serta dalam pertukaran udara. Sel-sel tipe II inilah yang memproduksi surfaktan, yang melapisi alveolus dan mencegah kolapnya alveolus (Stephen dkk, 2007; Lora dkk, 2003).

Sirkulasi pulmonal memiliki aliran yang tinggi dengan tekanan yang rendah (kira-kira 50 mmHg). Paru-paru dapat menampung sampai 20% volume darah total tubuh, walaupun hanya 10% dari volume tersebut yang tertampung dalam kapiler. Sebagai respon terhadap aktivitas, terjadi peningkatan sirkulasi pulmonal. Yang paling penting dari sistem ventilasi paru-paru adalah upaya terus menerus untuk memperbarui udara dalam area pertukaran gas paru-paru. Antara alveoli dan pembuluh kapiler paru-paru terjadi difusi gas yang terjadi berdasarkan prinsip perbedaan tekanan parsial gas yang bersangkutan (Barbry dkk, 2006).

Sebagian udara yang dihirup oleh seseorang tidak pernah sampai pada daerah pertukaran gas, tetapi tetap berada dalam saluran napas di mana pada tempat ini tidak terjadi pertukaran gas, seperti pada hidung, faring dan trakea. Udara ini disebut udara ruang rugi, sebab tidak berguna dalam proses pertukaran gas. Pada waktu ekspirasi, yang pertama kali dikeluarkan adalah udara ruang rugi, sebelum udara di alveoli

sampai ke udara luar. Oleh karena itu, ruang rugi merupakan kerugian dari gas ekspirasi paru-paru. Ruang rugi dibedakan lagi menjadi ruang rugi anatomik dan ruang rugi fisiologik. Ruang rugi anatomik meliputi volume seluruh ruang sistem pernapasan selain alveoli dan daerah pertukaran gas lain yang berkaitan erat. Kadang-kadang, sebagian alveoli sendiri tidak berfungsi atau hanya sebagian berfungsi karena tidak adanya atau buruknya aliran darah yang melewati kapiler paru-paru yang berdekatan. Oleh karena itu, dari segi fungsional, alveoli ini harus juga dianggap sebagai ruang rugi dan disebut sebagai ruang rugi fisiologis (Eric dkk, 2006; Barbry dkk, 2006).

2.1.2 Etiologi

Kebanyakan kanker paru disebabkan oleh karsinogen dan tumor promoters yang masuk melalui merokok sigaret. Prevalensi merokok di Amerika Serikat adalah 28% untuk pria dan 25% untuk wanita, berusia 18 tahun keatas; 38% murid SMU senior merokok. Risiko relatif terjadinya kanker paru meningkat sekitar 13 kali lipat dengan merokok aktif dan sekitar 1,5 kali lipat pada perokok pasif yang terpajan asap rokok dalam jangka waktu yang lama. Prevalensi perokok di Indonesia Pada tahun 2001 adalah 62,2% dari pria dewasa dibandingkan dengan 1,3% pada wanita dilaporkan merokok secara teratur (Reet dan Manfred, 1998; Eric dkk, 2006).

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), yang juga berkaitan dengan merokok, memiliki peningkatan lebih tinggi risiko terjadinya kanker paru. Tingkat kematian dari kanker paru berkaitan dengan jumlah total (seringkali disebut dengan “bungkus rokok-tahun”) rokok yang dihisap, oleh karenanya risikonya meningkat 60 sampai 70 kali lipat pada pria yang merokok dua bungkus sehari selama 20 tahun jika dibandingkan dengan yang tidak merokok. Sebaliknya, kemungkinan terjadinya

kanker paru menurun dengan berhenti merokok namun tidak akan turun sampai seperti pada yang tidak merokok. peningkatan kanker paru pada wanita juga berkaitan dengan peningkatan merokok sigaret. Wanita memiliki risiko relatif yang lebih besar pada setiap pajanan daripada pria (1,5 kali lebih tinggi), dan wanita dengan kanker paru lebih banyak daripada pria yang tidak pernah merokok. Perbedaan berdasarkan jenis kelamin ini kemungkinan dikarenakan kerentanan terhadap tembakau yang lebih tinggi pada wanita. Usaha untuk membuat orang berhenti merokok adalah wajib. Namun demikian, berhenti merokok adalah sangat sulit, karena kebiasaan merokok mencerminkan adiksi yang kuat terhadap nikotin. Adiksi pada merokok adalah biologis dan psikososial. Metode yang berbeda tersedia untuk membantu memotivasi perokok menghentikan kebiasaannya termasuk konseling, terapi perilaku, pengganti nikotin (permen karet, plester, *spray* sublingual, inhaler), dan antidepresan (bupropion). Namun demikian, metode ini hanya berhasil pada 20 sampai 25% individu dalam satu tahun. Mencegah orang untuk mulai merokok mungkin lebih efektif, suatu usaha yang perlu dilakukan terutama pada anak-anak (Stephen dkk, 2007; Bilello dkk, 2002).

Penelitian genetis molekuler menunjukkan didapatinya sel kanker paru pada sejumlah lesi genetis, termasuk aktivasi onkogen dominan dan inaktivasi supresor tumor atau onkogen resesif. Kenyataannya, sel kanker paru mungkin harus terkumpul dalam jumlah besar (mungkin 20) untuk lesi tersebut. Untuk onkogen yang dominan, ini termasuk titikmutasi pada daerah pengkode pada keluarga ras onkogen (terutama gen K-ras pada adenocarcinoma paru); amplifikasi, penyusunan ulang, dan/atau hilangnya pengendalian transkripsional pada keluarga onkogen *myc* (c-, N-, dan L-*myc*; perubahan pada *c-myc* ditemukan pada NSCLC, sedangkan perubahan pada seluruh anggota keluarga *myc* ditemukan pada SCLC); dan over ekspresi dari gen bcl-

2, Her-2/neu, dan gen telomerase. Mutasi tumor pada gen ras dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada kanker paru NSCLC, sedangkan amplifikasi c-myc dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada SCLC (Eric dkk, 2006; Ouellette dkk, 1998)

2.1.3 Epidemiologi

Kanker paru merupakan penyebab kematian utama akibat kanker pada pria dan wanita. Selama 50 tahun terakhir terdapat peningkatan insidensi penyakit paru yang mengejutkan. *American Cancer Society* pada tahun 2007 memperkirakan bahwa terdapat 1.500.000 kasus baru dalam tahun 1987 dan 136.000 meninggal. Prevalensi kanker paru di negara maju sangat tinggi, di USA tahun 1993 dilaporkan 173.000/tahun, di Inggris 40.000/tahun, sedangkan di Indonesia menduduki peringkat empat kanker terbanyak. Di RS Kanker Dharmais Jakarta tahun 1998 tumor paru menduduki urutan ke tiga sesudah kanker payudara dan leher rahim. Karena sistem pencatatan kita yang belum baik, prevalensi pastinya belum diketahui tetapi klinik tumor dan paru di rumah sakit merasakan benar peningkatannya. Sebagian besar kanker paru mengenai pria (65 %), *life time risk* 1:13 dan pada wanita 1:20. Pada pria lebih besar prevalensinya disebabkan faktor merokok yang lebih banyak pada pria. Insiden puncak kanker paru terjadi antara usia 55 – 65 tahun (Soemantri, 1997).

Risiko berkembangnya kanker paru diperluas dengan jumlah rokok yang dihisap, jumlah tahun merokok, dan penggunaan rokok kretek (non-filter). Sebaliknya, risiko kanker paru menurun dengan penghentian merokok. Hanya 15% kanker paru tidak berhubungan dengan merokok, dan mayoritas daripadanya adalah adenokarsinoma (Ouellette dkk, 1998; Bilello dkk, 2002).

Sembilan puluh persen pasien dengan kanker paru dari seluruh jenis histologis adalah pada perokok ataupun mantan perokok. Setiap tahunnya 171.900 kasus baru kanker paru, >50% timbul pada mantan perokok. Dengan peningkatan keberhasilan usaha berhenti merokok, jumlah mantan perokok akan semakin bertambah, dan individu semacam ini merupakan kandidat untuk deteksi awal dan usaha kemopreventif *efforts*. Sejauh ini bentuk tersering dari kanker paru yang timbul pada bukan perokok seumur hidup, pada wanita, dan pada pasien muda (<45 tahun) adalah adenocarcinoma (Stephen dkk, 2007; Skaug dkk, 2007).

2.1.4 Manifestasi Klinis

Kanker paru memberikan gejala yang disebabkan oleh pertumbuhan tumor lokal, invasi atau obstruksi struktur sekitarnya, pertumbuhan pada nodus regional melalui penyebaran limfatik, pertumbuhan pada tempat metastasis jauh setelah penyebaran hematogen, dan efek dari produk-produk tumor (*paraneoplastic syndromes*), meskipun lima sampai 15% dari pasien dengan kanker paru telah teridentifikasi ketika gejala klinis belum muncul, sebagai hasil dari foto torak pada pemeriksaan rutin. Pertumbuhan sentral atau endobronkial dari tumor primer dapat menyebabkan batuk, hemoptisis, *wheezing* dan stridor, dispnea, dan pneumonitis paska obstruksi (demam dan batuk produktif) (Jonathan dkk, 1995).

Pertumbuhan perifer dari tumor primer dapat menyebabkan nyeri dari keterlibatan pleura atau dinding dada, batuk, dispnea karena restriksi, dan gejala abses paru yang disebabkan oleh karena kavitas tumor. Penyebaran regional tumor di dalam toraks (oleh pertumbuhan lanjut atau oleh karena metastasis ke limfonodus regional) dapat menyebabkan obstruksi trachea, kompresi esophageal dengan dysphagia, paralisis nervus laringeus rekuren dengan suara serak, paralisis nervus

phrenikus dengan peninggian hemidiaphragma dan dyspnea, dan paralisis saraf simpatis dengan sindroma Horner (enophthalmos, ptosis, miosis, dan hilangnya keringat sebelah badan). Efusi pleura maligna seringkali menyebabkan dyspnea. Sindrom *Pancoast's* (atau tumor sulkus superior) disebabkan oleh perluasan lokal suatu tumor yang tumbuh di apeks paru dengan keterlibatan saraf servikal kedelapan dan saraf thorakika kesatu dan kedua, dengan nyeri bahu yang secara khas menjalar pada distribusi nervus ulnaris di lengan, seringkali dengan destruksi radiologis iga pertama dan kedua. seingkali sindrom Horner dan sindrom Pancoast's terjadi bersamaan (Bilello dkk, 2002; Teruaki dkk, 1998).

Gejala lain yang sering timbul akibat penyebaran regional adalah sindrom vena cava superior akibat obtruksi vaskuler; penyebaran pericardial dan kardial menyebabkan tamponade, aritmia, atau gagal jantung; obtruksi limfatik dengan akibat efusi pleura; dan penyebaran limfangitis menembus paru dengan hipoksemia dan dyspnea. Tambahan lagi, karsinoma bronkoalveolar dapat menyebar secara transbronkial, menyebabkan pertumbuhan tumor multipel di sepanjang permukaan alveolar dengan gangguan pertukaran gas, insufisiensi pernapasan, dyspnea, hipoksemia, dan produksi sputum (Jonathan dkk, 1995; Edward dkk, 2000).

Metastasis ekstra torakal ditemukan dari otopsi >50% pada pasien dengan karsinoma skuamosa, 80% pada pasien dengan adenocarcinoma dan LCA, dan 95% pasien dengan SCLC. Metastasis kanker paru dapat terjadi pada hampir seluruh sistem organ. Masalah klinis yang sering berkaitan dengan kanker paru metastatik termasuk metastasis ke otak dengan defisit neurologis; metastasis tulang dengan nyeri dan fraktur patologis; invasi sumsum tulang dengan sitopenia atau leukoerythroblastosis; metastasis ke hati menyebabkan disfungsi hati, obstruksi bilier dan nyeri; metastasis limfonodus pada daerah supraclavicular dan terkadang pada aksila dan inguinal; dan

sindrom kompresi medulla spinalis dari metastasis epidural atau tulang. Metastasis adrenal cukup sering namun jarang menyebabkan insufisiensi adrenal. Sindrom paraneoplastik sering terjadi pada pasien dengan kanker paru dan dapat merupakan hal yang menyebabkan pasien datang atau tanda dari rekurensi. Sindrom paraneoplastik dapat menyerupai metastasis dan, kecuali dapat dideteksi, menyebabkan pengobatan paliatif yang tidak tepat daripada pengobatan kuratif (Bilello dkk, 2002; Stephen dkk, 2007).

2.1.5 Diagnosis

Uji saring pada orang yang asimtomatik dengan risiko tinggi (pria >45 yang merokok >40 batang perhari) dengan cara sitologi sputum dan foto toraks tidak meningkatkan tingkat keberuntungan hidup. Meskipun 90% pasien kanker paru yang dideteksi melalui uji saring merupakan asimtomatis, tidak ada perbedaan yang ditemukan pada tingkat survival pada kelompok yang mengalami skrining dan tidak mengalami skrining. penggunaan *spiral computed tomography* (CT) dosis rendah pada paru mungkin lebih sensitif, terutama untuk lesi perifer. Namun demikian, tingkat positif palsu cukup tinggi (25% menunjukkan hasil abnormal, hanya 10% di antaranya yang benar-benar kanker), dan keuntungan survival untuk skrining masih belum terbukti (Buccheri dan Ferrigno, 2004).

Setelah tanda, gejala ataupun uji skrining mengacu ke arah kanker paru, suatu diagnosis jaringan harus dilakukan untuk menentukan diagnosis pasti. Jaringan tumor dapat diperoleh dengan cara biopsi bronchial atau transbronchial, spesimen operatif pada saat reseksi bedah definitif, biopsi percutaneous dari limfonodus yang membesar, massa jaringan lunak, lesi lisis tulang, sumsum tulang, efusi pleura, aspirasi jarum halus pada massa tumor, atau dari efusi pleura maligna. Dalam

kebanyakan kasus ahli patologi biasanya mampu membuat suatu diagnosis definitif dari kanker paru dengan pemeriksaan tersebut (Mancini, 2008; Edward dkk, 2000).

2.1.6 Patologi

Istilah kanker paru digunakan untuk tumor-tumor yang berasal dari epitel pernapasan (bronchus, bronchiolus, dan alveoli). Sedangkan mesothelioma, lymphoma, dan tumor stroma (sarcoma) termasuk dalam kanker paru epitelial. Empat jenis sel utama yang menyusun 88% dari seluruh neoplasma paru primer menurut klasifikasi *World Health Organization* yaitu karsinoma squamosa atau epidermoid, SCLC (disebut juga dengan *oat cell*), adenocarcinoma (termasuk bronchoalveolar), dan LCA (disebut juga dengan LCA). Sisanya antara lain karsinoma tak terdiferensiasi, carcinoids, tumor kelenjar bronkhial (termasuk adenoid *cystic carcinomas* dan *mucoepidermoid tumors*), dan jenis-jenis tumor yang jarang. Jenis sel yang berbeda memiliki riwayat alami yang berbeda dan respon terhadap terapi yang berbeda juga, sehingga diagnosis histologis yang benar oleh ahli patologi yang berpengalaman merupakan langkah pertama untuk pengobatan yang tepat (Edward dkk, 2000; Peter dkk 1994).

Keputusan pengobatan utama dibuat berdasarkan apakah suatu tumor diklasifikasikan sebagai suatu SCLC atau sebagai salah satu dari berbagai NSCLC (squamosa, adenocarcinoma, LCA, karsinoma bronchoalveolar, dan campuran diantaranya). Pada gambaran kliniknya, SCLC biasanya sudah menyebar sedemikian rupa sehingga pembedahan tidak kuratif, dan diterapi terutama dengan kemoterapi dengan atau tanpa radioterapi. Sebaliknya, NSCLC yang terlokalisir pada saat ditemukan dapat disembuhkan baik dengan pembedahan maupun radioterapi (Ouellette dkk, 1998; Julian dkk, 2008).

Pada bukan perokok dengan adenocarcinoma yang melibatkan paru, kemungkinan tempat primer lainnya harus dipertimbangkan. Squamosa dan SCLC biasanya timbul sebagai massa sentral dengan pertumbuhan endobronchial, sedangkan adenocarcinoma dan LCA cenderung timbul sebagai nodul atau massa perifer, seringkali dengan keterlibatan pleura. Kanker Squamosa dan LCA membentuk kavitas pada 10 sampai 20% kasus. *Bronchoalveolar carcinoma*, suatu bentuk dari adenocarcinoma timbul dari jalan napas perifer secara radiografis sebagai suatu massa tunggal; sebagai suatu lesi difus, multinodular; atau sebagai suatu infiltrat (Peter dkk, 1994).

2.1.7 Klasifikasi

Istilah karsinoma bronkial merupakan kanker paru umumnya. Kedua istilah tersebut berdasarkan kepada karsinoma epitelial manapun yang muncul pada cabang bronkopulmonal. Kanker paru secara luas dibagi kedalam dua kelompok utama berdasarkan terutama pada observasi mikroskop cahaya: NSCLC dan tumor neuroendokrin (karsinoid tipikal, karsinoid atipikal, karsinoma neuroendokrin sel-besar, dan SCLC) (Shikata dkk, 2001).

Istilah NSCLC digunakan untuk membedakan sekelompok tumor dari SCLC. Tumor pada kelompok NSCLC termasuk karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma (termasuk karsinoma bronkoalveolar), dan LCA. Walaupun dibedakan secara histologis, perilaku klinis dan pengobatannya sama. Dengan demikian dianggap sebagai suatu kelompok yang sama. Bagaimanapun, masing-masing tipe memiliki gambaran unik yang mempengaruhi gambaran dan temuan klinis (Thierry dkk, 2007).

Karsinoma sel skuamosa secara mikroskopis berbentuk bulat, nodular, lesi terisolasi dalam parenkim paru atau berada di endoluminal dan dalam percabangan bronkus. Nekrosis tumor yang ditandai dengan gambaran berupa kavitas yang lebar, adalah ciri khas dari tahap perburukan tumor. Nekrosis sentral sering dan dapat mengarah pada temuan radiografis pada kavitas (mungkin dengan sebuah *air-fluid level*). Kavitas seperti itu dapat terinfeksi, dengan akibat pembentukan abses. (Edward dkk, 2000; Verschakelen dkk, 2002).

Insiden adenokarsinoma telah meningkat pada beberapa dekade terakhir, dan saat ini diperkirakan 25-40% dari keseluruhan kanker paru. Adenokarsinoma muncul dengan frekuensi sama pada pria dan wanita. Perbedaannya dengan karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma sering berupa tumor perifer, karenanya adenokarsinoma sering ditemukan secara tidak sengaja pada radiografi dada rutin. Adenokarsinoma terutama berkembang di paru-paru bagian perifer, sering melibatkan pleura dan ditandai oleh gambaran mikroskopis berupa *glandlike structures*. Adenokarsinoma ditandai dengan metastasis jauh yang cepat dan adanya keterlibatan kelenjar getah bening di tingkat regional dan lokal (Verschakelen dkk, 2002; Mancini, 2008).

Karsinoma bronkoalveolar, relatif jarang (5% dari keseluruhan kanker paru) merupakan subtipe adenokarsinoma yang memiliki pola pertumbuhan unik yang dibedakan dari adenokarsinoma. Sel tumor bermultiplikasi dan mengisi ruang alveolar dibandingkan dengan menginvasi dan menghancurkan parenkim paru yang mudah menular. Untuk diklasifikasikan sebagai karsinoma bronkoalveolar murni, seharusnya tidak terlihat ada bukti destruksi di sekeliling parenkim paru. Karena pertumbuhannya yang di dalam alveoli. Sel tumor BAC dari satu tempat dapat menyebar secara aerogen ke bagian lain dari lobus yang sama di satu paru ataupun paru kontralateral.

Pola pertumbuhan ini dan tendensinya untuk menyebar dapat menunjukkan gambaran radiografi: nodul tunggal, nodul multipel (pada lobus tunggal ataupun lobus multipel), ataupun bentuk difus menyerupai pneumonia lobaris. Karena sel tumor mengisi ruang alveolar dan menyelubungi saluran napas kecil dibandingkan merusaknya, bronkogram udara dapat terlihat, tidak seperti karsinoma lainnya (Mancini, 2008).

Klasifikasi yang saat ini digunakan menurut NEC adalah sebagai berikut (*American Thoracic Society, 2009*):

GRADE I NEC	Karsinoid tipikal atau klasik
GRADE II NEC	Karsinoid atipikal
GRADE III NEC	Tipe sel-kecil atau tipe sel-besar

Grade I NEC (karsinoid tipikal atau klasik) merupakan NEC derajat rendah. Sebuah tumor epitelial terutama pada saluran napas sentral, walaupun 20% di perifer. Tumor tersebut muncul terutama pada pasien lebih muda. Grade II NEC (karsinoid atipikal) menjelaskan sekelompok tumor dengan derajat klinik yang agresif. Tidak seperti Grade I NEC, tumor-tumor ini secara etiologi dihubungkan dengan merokok dan lebih mungkin berlokasi perifer. Tumor-tumor ini memiliki potensi maligna lebih tinggi. Grade III NEC ditandai dengan tipe sel tumor berukuran besar terutama terjadi pada perokok berat. Tumor-tumor ini cenderung terlihat pada lapangan paru perifer dan tengah. Sifat neuroendokrinnya diungkapkan oleh pewarnaan imunohistokemikal positif untuk setidaknya satu *marker* neuroendokrin. Grade III NEC tipe SCLC merupakan NEC yang paling ganas, dan dilaporkan pada 25% keseluruhan kanker paru. Tumor-tumor ini berlokasi di sentral dan terdiri dari sel-sel kecil dengan diameter 10-20 μm yang memiliki sitoplasma kecil dan nukleus yang sangat gelap. Tumor ini juga memiliki angka mitosis yang cukup tinggi dan daerah nekrosis yang luas (*American Thoracic Society, 2009*).

Penentuan stadium terhadap tumor apapun adalah sebuah usaha untuk mengukur atau memperkirakan luasnya penyakit yang ada dan selanjutnya menggunakan informasi tersebut untuk membantu menentukan prognosis pasien. Penentuan stadium tumor epitel padat berdasarkan pada sistem penentuan stadium TNM. Secara singkat stadium kanker paru adalah (Ouellette dkk, 1998; Clifton, 1997):

– Stadium *occult*

Sel kanker yang teridentifikasi secara mikroskopis di dalam sekret paru pada berbagai kesempatan (atau berbagai kumpulan harian); tidak dapat dibedakan kanker primer pada paru

– Stadium 0 (Karsinoma in situ)

– Stadium IA

Tumor disekeliling paru atau pleura viseralis ≤ 3 cm timbul pada > 2 cm distal pada carina (T_1N_0)

– Stadium IB

Tumor disekeliling paru > 3 cm, atau tumor ukuran berapapun dengan keterlibatan pleura viseralis timbul pada > 2 cm distal pada carina (T_2N_0)

– Stadium IIA

Tumor ≤ 3 cm tidak meluas ke organ yang bersebelahan, dengan keterlibatan nodus limfatikus hilar dan peribronkial ipsilateral (T_1N_1)

– Stadium IIIA

Tumor menginvasi dinding dada, pleura atau perikardium, namun tidak melibatkan carina, nodus negatif (T_3N_0)

Penandaan nodus limfatikus sebagai N₁, N₂ atau N₃ membutuhkan kedekatan dengan peta nodus limfatikus mediastinal, yang menempatkan nodus limfatikus pada posisi seperti dijelaskan, dengan menggambarkan batas anatomi secara jelas. Tumor pada pasien tersebut khususnya diklasifikasikan ke dalam stadium klinis dan stadium patologis. Stadium klinis (cTNM) diturunkan dari penilaian seluruh data reseksi bedah pada tumor primer dan nodus limfatikus. Informasi stadium klinis yang demikian termasuk anamnesis dan pemeriksaan fisik, hasil tes radiografi, dan informasi biopsi diagnostik. Rencana terapi kemudian dihasilkan berdasarkan stadium klinis. Setelah reseksi bedah pada tumor dan nodus limfatikus, stadium patologis paska operasi ditentukan, memberikan informasi prognosis ke depannya (Verschakelen dkk, 2002; Clifton, 1997).

2.1.8 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan kanker paru dapat dilakukan dengan cara operasi, kemoterapi, radiasi atau kombinasi dari metode-metode tersebut. Keputusan mengenai jenis tindakan mana yang sesuai untuk individu tergantung pada lokasi, luas tumor dan keadaan umum pasien (Mark dkk, 2007). Pada pasien mungkin dapat dilakukan lebih dari satu tipe terapi. Pada kasus-kasus demikian, terapi yang ditambahkan untuk memperbesar efek-efek dari terapi primer dikenal sebagai *adjuvant therapy* (Jemi dan Arthur, 1996).

Pengangkatan tumor secara operasi umumnya dilakukan pada NSCLC grade I dan II atau kanker yang belum menyebar di luar paru. Tindakan operasi tidak mungkin dilakukan jika kanker terlalu dekat dengan trakea atau jika pasien mempunyai kondisi-kondisi serius lainnya seperti penyakit jantung atau paru yang berat. Operasi lebih jarang dilakukan pada SCLC karena tumor-tumor ini

kemungkinan kecil berlokasi pada satu area yang dapat diangkat (Daniel dkk, 2002; Verschakelen dkk, 2002).

Terapi radiasi dapat dilakukan pada kedua tipe NSCLC dan SCLC. Terapi radiasi diberikan sebagai tindakan kuratif, terapi paliatif atau sebagai terapi adjuvant pada tindakan operasi atau kemoterapi. Terapi radiasi dapat diberikan jika seseorang menolak tindakan operasi, jika tumor telah mengalami metastasis luas sehingga operasi tidak mungkin dilakukan, atau jika seseorang mempunyai kondisi-kondisi lain yang membuat mereka tidak bisa dilakukan operasi (William dkk, 1995).

Selain tindakan operasi dan radiasi, pilihan terapi lain adalah dengan kemoterapi. Kemoterapi dapat dilakukan pada kedua tipe kanker NSCLC dan SCLC. Kemoterapi merujuk pada pemberian obat-obat yang bertujuan menghentikan pertumbuhan sel-sel kanker dengan membasmi mereka atau mencegah mereka membelah. Kemoterapi dapat diberikan secara tunggal, sebagai suatu adjuvant pada terapi operasi, atau sebagai kombinasi dengan radioterapi (Jack dkk, 1994).

2.1.9 Pencegahan

Mencegah anak merokok dan membantu dewasa muda untuk berhenti merokok sepertinya merupakan pencegahan kanker paru yang paling efektif. Program pemberhentian merokok berhasil pada lima sampai 20% dari sukarelawan; keberhasilannya yang rendah adalah karena sifat dari adiksi terhadap nikotin. Kemoprevention adalah suatu pencegahan eksperimental untuk mengurangi risiko kanker paru; saat ini, tidak ada keuntungan yang terbukti untuk intervensi kemoprevention, dan setidaknya dua agen kemoprevention yang digunakan, vitamin E dan b-carotene, sebenarnya meningkatkan risiko kanker paru pada perokok berat (Moretti, 2009; Jack dkk, 1994).

2.2. HUBUNGAN *TISSUE FACTOR* DAN ANGIOGENESIS PADA *NON SMALL CELL LUNG CANCER*

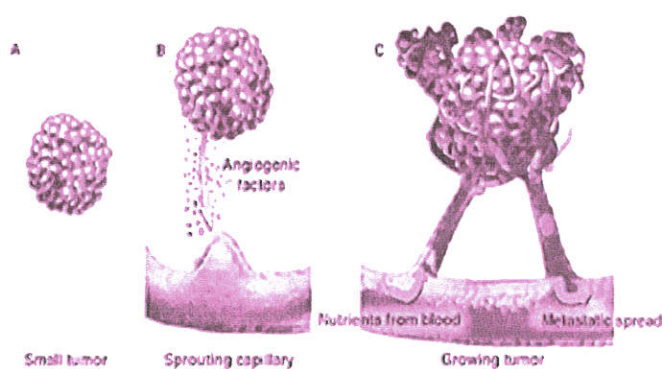
Kanker adalah penyakit yang berbahaya yang ditandai dengan proliferasi sel yang tidak terkontrol dan abnormal. Pertumbuhan kanker tergantung dari sel kanker dan lingkungan sekitar yang mendukung pertumbuhan kanker itu sendiri. Semua jenis kanker membutuhkan suplai darah dan oksigen yang cukup untuk mendukung perkembangannya. Oleh karena itu, sel kanker akan mengembangkan suatu sistem pada lingkungan di sekitarnya untuk mengarahkan pertumbuhan pembuluh darah yang telah ada menuju ke sel kanker itu sendiri, dan peristiwa ini kita sebut sebagai proses “angiogenesis” (Chloe dan Janusz, 2000).

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru yang terjadi secara normal dan sangat penting dalam proses pertumbuhan dan perkembangan. Angiogenesis juga terlibat dalam proses penyembuhan, seperti pembentukan jaringan baru setelah cedera. Akan tetapi, angiogenesis juga merupakan langkah yang sangat penting dalam karsinogenesis atau pertumbuhan sel kanker sehingga terjadi perkembangan sel kanker yang tidak terkendali dan bersifat ganas (Andrini dkk, 2007 ; Ouellette dkk, 1998).

Angiogenesis juga berkembang menjadi sesuatu yang bersifat patologis dan berhubungan dengan kanker, inflamasi, penyakit kulit dan penyakit mata. Kondisi patologi angiogenesis ini ditandai oleh pembentukan pembuluh darah baru dan penghancuran sel normal yang ada di sekitarnya. Berbeda dengan angiogenesis fisiologis, angiogenesis patologi ini dapat berlangsung lama sampai beberapa tahun dan biasanya berhubungan dengan beberapa gejala klinis. Angiogenesis patologi adalah pembentukan pembuluh darah baru yang tidak normal di mana tubuh akan

kehilangan kontrol dalam mengatur keseimbangan sekresi angiogenik stimulator dan inhibitor. Sel kanker akan memproduksi *angiogenics growth factor* yang menyimpang dalam jumlah yang banyak di mana efeknya akan kuat sekali dalam meniadakan efek angiogenics inhibitor. Sebagai akibatnya adalah terjadinya pembentukan pembuluh darah yang baru dengan sangat cepat dalam pola yang tidak terkontrol (Chloe dan Janusz, 2000).

Dalam peristiwa angiogenesis, sel kanker akan mengembangkan dua lingkungan utama, yaitu (1) kanker mikrovaskulatur dan (2) kanker mikroenvironment, di mana kedua lingkungan ini akan mendukung proses pembentukan pembuluh darah baru. Sebagai akibatnya adalah, terbentuknya pembuluh darah yang baru sebagai tempat untuk mengalirkan kebutuhan pasok oksigen, nutrisi dan faktor pertumbuhan serta sebagai tempat pembuangan sisa metabolisme dari sel kanker, sehingga akan mendukung pertumbuhan sel kanker yang progresif. Selain itu, pembuluh darah juga merupakan tempat untuk berpindahnya sel kanker dari tempat yang satu ke tempat yang lain (metastasis) (Ouellette dkk, 1998; Henri dkk, 2003).



Gambar 2.

(Sumber: Henri dkk, 2003).

Peristiwa Angiogenesis. (A) Sel kanker dengan ukuran diameter $<1\text{mm}$ mendapatkan pasokkan oksigen dan nutrisi dari host vaskulature. (B) Sel Kanker yang lebih besar membutuhkan jaringan aliran darah baru, sel kanker melepaskan faktor angiogenesis yang akan menstimulasi perpindahan, proliferasi dan pembentukan pembuluh darah

dari sel endotel yang terletak di dekat pembuluh yang telah ada. (C) Pembuluh darah mengalir langsung kepada sel kanker dari pembuluh darah utama untuk mendukung pertumbuhan sel kanker yang progresif

Tissue factor (TF) adalah inisiator dari ekstrinsik kaskade pembekuan darah. Beberapa studi baru-baru ini telah berhasil mengungkapkan adanya hubungan antara terjadinya metastasis dengan ekspresi TF pada beberapa sel kanker, terutama pada kanker paru jenis *non-small-cell lung cancer* (NSCLC). Meskipun TF telah ditemukan di beberapa jenis sel neoplastik tetapi ekspresinya dalam kanker paru-paru, terutama pada jenis NSCLC masih kontroversial. Pemeriksaan Immunohistokimia yang dilakukan oleh Callander dkk (1992) menunjukkan adanya ekspresi TF pada kanker paru jenis NSCLC. Sebaliknya penelitian yang dilakukan oleh Ornstein dkk (1991) justru menemukan bahwa ekspresi TF sangat jarang ditemukan kanker paru jenis NSCLC. Contrino dkk (1996) selanjutnya melaporkan bahwa kegagalan penelitian sebelumnya untuk membuktikan adanya ekspresi TF secara immunohistokimia bisa saja karena kesalahan teknis yang berhubungan dengan pemilihan teknik fiksasi jaringan (Jack dkk, 1994; Henri dkk, 2003).

Baru-baru ini, beberapa peneliti telah mengusulkan suatu hubungan kausal antara ekspresi TF dan metastasis tumor. Adamson dkk (1994) menunjukkan bahwa aktivitas prokoagulan yang dicirikan sebagai kompleks TFDFVIIa mencerminkan suatu fenotip ganas pada kasus manusia dan hewan percobaan dengan kanker prostat. Mueller dkk (1992) melaporkan bahwa sel melanoma jenis metastasis mempunyai ekspresi TF yang lebih tinggi daripada jenis melanoma nonmetastasis. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa penghambatan pada reseptor TF akan menghasilkan pengurangan jumlah sel melanoma yang signifikan pada binatang percobaan (Reet dan Manfred, 1998).

Sebuah penelitian imunohistokimia digunakan untuk menganalisis ekspresi TF dan angiogenesis pada non-sel kecil kanker paru-paru. Hubungan yang signifikan ditemukan antara ekspresi TF dengan *microvessel density* (MVD). Pada kanker paru tanpa ekspresi TF, MVD lebih rendah dibanding dengan kanker paru dengan ekspresi TF. Selain itu, hubungan yang signifikan antara ekspresi TF dengan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) telah ditemukan. *Tissue factor* juga berhubungan dengan resistensi karsinoma terhadap doksorubisin, yang diukur secara *in vitro*. Kanker paru tanpa ekspresi TF lebih resisten terhadap doksorubisin daripada kanker paru dengan ekspresi TF. Penelitian yang dilakukan oleh Kaplan-Meier menunjukkan bahwa harapan hidup pasien lebih panjang pada pasien dengan tumor tanpa ekspresi TF daripada pada pasien dengan tumor dengan ekspresi TF. Data ini menunjukkan bahwa TF berfungsi sebagai faktor angiogenik yang dapat digunakan sebagai penentu prognosis dan prediksi baru pada *non-small-cell lung carcinoma*. Kesimpulan dari beberapa penelitian tersebut adalah pada dasarnya sel kanker dari jenis *non-small-cell lung carcinoma* memproduksi TF dengan berbagai tingkatan. *Tissue factor* yang dihasilkan selanjutnya mengubah sifat sel kanker dan mungkin juga terlibat dalam proses metastasis. *Tissue factor* juga akan meningkatkan VEGF sehingga akan menentukan prognosis kanker (Jack dkk, 1994; Reet dan Manfred, 1998).

BAB III

HUBUNGAN ANTARA *TISSUE FACTOR* DAN ANGIOGENESIS PADA *NON SMALL CELL LUNG CANCER* DITINJAU DARI ISLAM

3.1 KANKER PARU DITINJAU DARI ISLAM

Kanker paru adalah pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali dalam jaringan paru yang dapat disebabkan oleh sejumlah karsinogen lingkungan, terutama asap rokok. Menurut *World Health Organization* (WHO), kanker paru merupakan penyebab kematian utama dalam kelompok kanker baik pada pria maupun wanita. Sebagian besar kanker paru berasal dari sel-sel di dalam paru-paru; tetapi kanker paru bisa juga berasal dari kanker di bagian tubuh lainnya yang menyebar ke paru-paru (Julian dkk, 2008).

Lebih dari 90% kanker paru berawal dari bronki (saluran udara besar yang masuk ke paru-paru), kanker ini disebut karsinoma bronkogenik, yang terdiri dari karsinoma sel skuamosa, karsinoma sel kecil, karsinoma sel besar dan adenokarsinoma. Karsinoma sel alveolar berasal dari alveoli di dalam paru-paru. Kanker ini bisa merupakan pertumbuhan tunggal, tetapi seringkali menyerang lebih dari satu daerah di paru-paru (Mancini, 2008).

Ada dua kategori utama kanker paru primer yaitu *non small cel carsinoma* (NSCLC) dan *small cell lung carcinoma* (SCLC). NSCLC hampir mendekati 80% dari semua kanker paru primer, menjadikannya jenis kanker paru yang paling banyak ditemukan sehari-hari. Sedangkan kanker paru sekunder atau kanker paru metastasis adalah sel-sel kanker yang menyebar ke paru dari bagian tubuh yang lain selain paru.

Karsinoma dan Sarkoma dapat mencapai paru melalui penyebaran pembuluh darah atau pembuluh limfe. Limfoma mediastinum dan karsinoma esofagus (terletak di mediastinum, yaitu daerah yang terletak di antara dua paru) dapat menginvasi langsung ke paru (Julian dkk, 2008).

Limfoma merupakan kanker dari sistem getah bening, yang bisa berasal dari paru-paru atau merupakan penyebaran dari organ lain. Banyak kanker yang berasal dari tempat lain menyebar ke paru-paru. Biasanya kanker ini berasal dari payudara, usus besar, prostat, ginjal, tiroid, lambung, leher rahim, rektum, buah zakar, tulang dan kulit. Gejala kanker paru-paru tergantung kepada jenis, lokasi dan cara penyebarannya. Biasanya gejala utama adalah batuk yang menetap. Penderita bronkitis kronis yang menderita kanker paru seringkali menyadari bahwa batuknya semakin memburuk. Dahak bisa mengandung darah. Jika kanker tumbuh ke dalam pembuluh darah di bawahnya, bisa menyebabkan perdarahan hebat (Mancini, 2008).

Kanker bisa menyebabkan bunyi mengi karena terjadi penyempitan saluran udara di dalam atau di sekitar tempat tumbuhnya kanker. Penyumbatan bronkus bisa menyebabkan kolaps pada bagian paru-paru yang merupakan percabangan dari bronkus tersebut, keadaan ini disebut atelektasis. Akibat lainnya adalah pneumonia dengan gejala berupa batuk, demam, nyeri dada dan sesak nafas. Jika tumor tumbuh ke dalam dinding dada, bisa menyebabkan nyeri dada yang menetap. Gejala yang timbul kemudian adalah hilangnya nafsu makan, penurunan berat badan dan kelemahan. Kanker paru seringkali menyebabkan penimbunan cairan di sekitar paru-paru (*efusi pleura*), sehingga penderita mengalami sesak nafas. Jika kanker menyebar di dalam paru-paru, bisa terjadi sesak nafas yang hebat, kadar oksigen darah yang rendah dan gagal jantung (Mancini, 2008).

Islam membagi sakit atau penyakit menjadi dua kelompok yaitu sakit fisik dan sakit mental. Dengan memperhatikan penyebab terjadinya penyakit dan gejala yang ditimbulkan serta akibat yang ditimbulkannya, maka kanker paru termasuk dalam penyakit fisik.

Sakit sebagai salah satu ciptaan Allah SWT yang ditimpakan kepada manusia juga pasti ada maksudnya. Salah satu hikmah yang Allah SWT berikan kepada hamba-Nya adalah melalui penyakit yang dideritanya yang berguna sebagai ujian dan cobaan untuk membuktikan siapa-siapa saja yang benar-benar beriman kepada-Nya (Zuhroni dkk, 2003). Hal ini sebagaimana dinyatakan dalam Firman Allah SWT :

أَمْ حَسِبْتُمْ أَنْ تُدْخِلُوا الْجَنَّةَ وَلَمَّا يَأْتِكُمْ مَثَلُ الَّذِينَ خَلَوْا مِنْ قَبْلِكُمْ مَسَّتْهُمُ الْبَأْسَاءُ
وَالضَّرَّاءُ وَزُلْزِلُوا حَتَّى يَقُولَ الرَّسُولُ وَالَّذِينَ ءَامَنُوا مَعَهُ مَتَى نَصُرُ اللَّهُ أَلاَ إِنَّ نَصْرَ اللَّهِ
قَرِيبٌ

Artinya :

"Apakah kamu mengira bahwa kamu akan masuk surga, padahal belum datang kepadamu (cobaan) sebagaimana halnya orang-orang terdahulu sebelum kamu? Mereka ditimpa oleh malapetaka dan kesengsaraan, serta diguncangkan (dengan bermacam-macam cobaan) sehingga berkatalah Rasul dan orang-orang yang beriman bersamanya: "Bilakah datangnya pertolongan Allah?" Ingatlah, sesungguhnya pertolongan Allah itu amat dekat. (Q.S. Al Baqarah (2): 214)

Dalam kehidupan ini, Allah SWT akan menguji hamba-hamba-Nya dengan kebaikan dan keburukan. Dia menguji manusia berupa kesehatan, agar mereka bersyukur dan mengetahui keutamaan Allah SWT serta kebaikan-Nya kepada mereka. Kemudian Allah SWT juga akan menguji manusia dengan keburukan seperti sakit dan miskin, agar mereka bersabar dan memohon perlindungan serta berdo'a kepada-Nya (Bangfad, 2008).

Amat banyak orang yang tidak memahami kenapa ia sakit, sehingga secara tidak sadar ia menganggap bahwa penyakit yang dideritanya tersebut sebagai malapetaka atau kutukan Allah yang dijatuhkan kepadanya. Tidak sedikit orang yang tatkala ditimpa penyakit menjadi putus asa, kehilangan pegangan, bahkan berburuk sangka kepada Allah SWT. Lalu timbul rasa tidak puas kepadaNya, merasa bahwa dengan sakitnya itu Allah bersikap tidak adil, sehingga ia tidak lagi menjalankan kewajiban-kewajibannya sebagai hamba Allah (Bangfad, 2008). Padahal di waktu sehat, ia selalu mengucapkan dalam shalatnya.

قُلْ إِنَّ صَلَاتِي وَنُسُكِي وَمَحْيَايَ وَمَمَاتِي لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ

Artinya :

"*Sesungguhnya shalat, ibadah, hidup dan matiku hanyalah untuk Allah, Tuhan semesta alam*" (Q.S. Al An'am(6) : 162)

Dalam pandangan Islam, penyakit merupakan cobaan yang diberikan Allah SWT kepada hambaNya untuk menguji keimanannya. Ketika seseorang sakit di sana terkandung pahala, ampunan dan akan mengingatkan orang sakit kepada Allah SWT (Zuhroni dkk, 2003). Sabda Rasulullah SAW :

وإن الله تعالى إذا أحب قوما ابتلاهم فمن رضي فله الرضا ومن سخط فله السخط

(رواه ابن ماجه و الترمذی)

Artinya :

"*Dan sesungguhnya bila Allah SWT mencintai suatu kaum, dicobanya dengan berbagai cobaan. Siapa yang ridha menerimanya, maka dia akan memperoleh keridhaan Allah. Dan barang siapa yang murka (tidak ridha) dia akan memperoleh kemurkaan Allah SWT*". (H.R. Ibnu Majah dan At Turmudzi)

Dalam hadits lain Rasulullah SAW bersabda :

عن ابي هريرة رضي الله عنه : عن النبي صلى الله عليه وسلم قال : ما يصيب المسلم من نصب ولا هم ولا حزن ولا أذى ولا غم حتى شوكه يشاكها إلا كفر الله بها خطاياهم (رواه البخاري و مسلم)

Artinya :

Dari Abu Hurairah r.a. Nabi Muhammad SAW. Bersabda : Tidaklah seorang muslim ditimpa musibah, kesusahan, kesedihan dan sebagainya, bahkan hingga duri yang mencucuk dikaknya, melainkan Allah akan menebus kesalahannya dengan cobaan tersebut. (H.R. Bukhari dan Muslim).

Termasuk keutamaan Allah SWT yang diberikan kepada kaum mukminin, Dia menjadikan penyakit yang menimpa seorang mukmin sebagai penghapus dosa dan kesalahan mereka. Sebagaimana tersebut dalam hadits dari Abdullah bin Mas'ud r.a, bahwasanya Rasulullah SAW bersabda:

لَا مَا مِنْ مُسْلِمٍ يُصِيبُهُ أَدَى مِنْ مَرَضٍ فَمَا سِوَاهُ إِلَّا كَمَا تَحْطُ الشَّجَرَةُ وَرَقَهَا
حَطَّ اللَّهُ بِهِ سَيِّئَاتِهِ

Artinya:

"Tidaklah seorang muslim ditimpa gangguan berupa sakit atau lainnya, melainkan Allah menggugurkan kesalahan-kesalahannya sebagaimana pohon menggugurkan daun-daunnya." (HR. Al-Bukhari dan Muslim).

Allah SWT menciptakan cobaan antara lain untuk mengingatkan manusia terhadap rahmat-rahmat yang telah diberikan-Nya. Allah SWT memberikan penyakit agar setiap manusia dapat menyadari bahwa selama ini dia telah diberi rahmat sehat yang begitu banyak. Namun kesehatan yang dimilikinya itu sering kali diabaikan, Padahal kesehatan mempunyai harga yang sangat bernilai (Gibran, 2007).

Sakit juga digunakan oleh Allah SWT untuk memperingatkan manusia atas segala dosa-dosa dan perbuatan jahatnya selama hidup di dunia. Kalau dahulu seorang insan yang banyak berbuat kesalahan tidak berfikir tentang dosa dan pahala, maka di

saat sakit biasanya manusia teringat akan dosa-dosanya sehingga ia berusaha untuk bertaubat dan memohon ampunan kepada Allah SWT (Gibran, 2007).

Menurut Islam, sikap pertama ketika seseorang tertimpa sakit tidak panik, melainkan bersabar, menerima sakit sebagai cobaan iman dan berusaha untuk mencari pengobatan (Qayyim, 2007). Allah SWT berfirman:

وَلَنَبْلُوَنَّكُمْ بِشَيْءٍ مِّنَ الْخَوْفِ وَالْجُوعِ وَنَقْصٍ مِّنَ الْأَمْوَالِ وَالْأَنْفُسِ وَالثَّمَرَاتِ وَنَشِيرِ
الصَّابِرِينَ ﴿١٥٦﴾ الَّذِينَ إِذَا أَصَابَتْهُمُ مُصِيبَةٌ قَالُوا إِنَّا لِلَّهِ وَإِنَّا إِلَيْهِ رَاجِعُونَ ﴿١٥٧﴾

Artinya:

“Dan sungguh akan Kami berikan cobaan kepadamu, dengan sedikit ketakutan, kelaparan, kekurangan harta, jiwa dan buah-buahan dan berikanlah berita gembira kepada orang-orang yang sabar, (yaitu) orang-orang yang apabila ditimpa musibah, mereka mengucapkan *innaa lillaahi wa innaa ilaihi raaji'uun*“. (Q.S Al Baqarah (2): 155-156).

Merokok merupakan penyebab utama dari sekitar 90% kasus kanker paru-paru pada pria dan sekitar 70% pada wanita. Semakin banyak rokok yang dihisap, semakin besar risiko untuk menderita kanker paru-paru. Hanya sebagian kecil kanker paru-paru (sekitar 10%-15% pada pria dan 5% pada wanita) yang disebabkan oleh zat yang ditemui atau terhirup di tempat bekerja. Bekerja dengan asbes, radiasi, arsen, kromat, nikel, klorometil eter, gas mustard dan pancaran oven arang bisa menyebabkan kanker paru-paru, meskipun biasanya hanya terjadi pada pekerja yang juga merokok. Peranan polusi udara sebagai penyebab kanker paru-paru masih belum jelas. Beberapa kasus terjadi karena adanya pemaparan oleh gas radon di rumah tangga. Kadang kanker paru (terutama adenokarsinoma dan karsinoma sel alveolar) terjadi pada orang yang paru-parunya telah memiliki jaringan parut karena penyakit paru-paru lainnya, seperti tuberkulosis dan fibrosis (Eric dkk, 2006).

Sejak awal abad XI Hijriyah atau sekitar 400 tahun yang lalu, rokok dikenal dan membudaya di berbagai belahan dunia Islam. Sejak itulah sampai sekarang hukum rokok gencar dibahas oleh para ulama di berbagai negeri, baik secara kolektif maupun pribadi. Perbedaan pendapat di antara mereka mengenai hukum rokok tidak dapat dihindari dan berakhir kontroversi. Itulah keragaman pendapat yang merupakan fatwa-fatwa yang selama ini telah banyak terbukukan. Sebagian di antara mereka menfatwakan *mubah* alias boleh, sebagian berfatwa makruh, sedangkan sebagian lainnya lebih cenderung menfatwakan haram. Pada dasarnya terdapat *nash* bersifat umum yang menjadi patokan hukum, yakni larangan melakukan segala sesuatu yang dapat membawa kerusakan, kemudaratatan atau kemafsadatan (Achmad, 2009). Firman Allah SWT:

وَأَنْفِقُوا فِي سَبِيلِ اللَّهِ وَلَا تُلْقُوا بِأَيْدِيكُمْ إِلَى التَّهْلُكَةِ وَأَحْسِنُوا إِنَّ اللَّهَ يُحِبُّ الْمُحْسِنِينَ ﴿١٩٥﴾

Artinya:

“Dan belanjakanlah (harta bendamu) di jalan Allah, dan janganlah kamu menjatuhkan dirimu sendiri ke dalam kebinasaan, dan berbuat baiklah, karena sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang berbuat baik (Al-Baqarah (2);195)

Bertolak dari *nash* di atas, ulama' sepakat mengenai segala sesuatu yang membawa mudarat adalah haram. Akan tetapi yang menjadi persoalan adalah apakah merokok itu membawa mudarat ataukah tidak, dan terdapat pula manfaat ataukah tidak. Dalam hal ini tercetus persepsi yang berbeda dalam meneliti dan mencermati substansi rokok dari aspek kemaslahatan dan kemafsadatan. Perbedaan persepsi ini memunculkan beberapa pendapat mengenai hukum merokok dengan berbagai argumennya. Seandainya semua sepakat, bahwa merokok tidak membawa mudarat atau membawa mudarat tetapi relatif kecil, maka semua akan sepakat dengan hukum

mubah atau makruh. Demikian pula seandainya semuanya sepakat, bahwa merokok membawa mudarat besar, maka akan sepakat pula dengan hukum haram (Achmad, 2009).

Membahas hukum merokok, para fuqaha berbeda pendapat menjadi tiga pendapat; yaitu merokok hukumnya haram, mubah, dan makruh. Merokok hukumnya haram; pendapat itu antara lain dipelopori oleh Ibnu Taimiyyah dan Abdul Aziz bin Abdullah bin Baz, dengan alasan rokok termasuk barang yang keji, membahayakan kesehatan, dan bisa menimbulkan penyakit saluran pernapasan, penyakit jantung, kanker, stroke, dan lain-lain. Merokok hukumnya mubah; di antara yang berpendapat ialah Syeh Imam Aly al-ajhury al-Maliky dan Syeh Imam Abdul Ghony al-Nablsy dan Syeh Imam Marrsquoiy bin Yusuf al-Karmy al-Maqdisy, alasannya adalah, yang berwenang menetapkan halal atau haram segala sesuatu adalah Allah SWT dan Rasul-Nya, padahal tidak ada *nash* Alquran dan hadis yang secara jelas menerangkan hukum merokok. Maka, hukum merokok dikembalikan kepada hukum asal. Rokok tidak memabukkan dan tidak melemaskan (tidak muskir dan tidak muftir), bahkan sebagian orang ada yang menjadi lebih bersemangat setelah merokok (Achmad, 2009).

Tiga pendapat di atas dapat berlaku secara general, dalam arti mubah, makruh dan haram itu bagi siapa pun orangnya. Namun bisa saja tiga macam hukum tersebut berlaku secara personal, dengan pengertian setiap person akan terkena hukum yang berbeda sesuai dengan apa yang diakibatkannya, baik terkait kondisi personnya atau kuantitas yang dikonsumsi. Tidak ada hadits mengenai tembakau dan tidak ada *atsar* (ucapan dan tindakan) dari seorang pun di antara para Sahabat Nabi SAW. Jelasnya, jika terdapat unsur-unsur yang membawa mudarat bagi seseorang pada akal atau badannya, maka hukumnya adalah haram (Achmad, 2009).

Tentang tembakau sebagian ulama menghukumi halal karena memandang bahwasanya tembakau tidaklah memabukkan, dan hakikatnya bukanlah benda yang memabukkan, di samping itu juga tidak membawa mudarat bagi setiap orang yang mengkonsumsi. Pada dasarnya semisal tembakau adalah halal, tetapi bisa jadi haram bagi orang yang memungkinkan terkena mudarat dan dampak negatifnya. Sedangkan sebagian ulama' lainnya menghukumi haram atau makruh karena memandang tembakau dapat mengurangi kesehatan, nafsu makan, dan menyebabkan organ-organ penting terjadi infeksi serta kurang stabil (Achmad, 2009).

Awalnya bagi seorang muslim untuk menjadi orang yang baik, karena sesuatu yang baik hanya layak untuk orang yang baik, dan Allah SWT adalah Maha Baik tidak menerima kecuali yang baik. Merokok diharamkan dalam Islam karena berbahaya bagi fisik dan mendatangkan bau yang tidak sedap, dan dari beberapa penelitian diketahui bahwa rokok merupakan faktor risiko utama terjadinya kanker paru yang sedangkan Islam adalah (agama) yang baik, tidak memerintahkan kecuali yang baik (Romli, 2008):

لا ضَرَرَ وَلَا ضِرَارَ

Artinya:

“Tidak boleh mencipta bahaya dan membalas dengan bahaya.” (H.R Ahmad dan Ibnu Majah)

Rokok diharamkan karena termasuk sesuatu yang buruk (*khabaits*), sedangkan Allah SWT berfirman:

وَيُحِلُّ لَهُمُ الطَّيِّبَاتِ وَيُحَرِّمُ عَلَيْهِمُ الْخَبِيثَاتِ

Artinya:

*“...Dia menghalalkan bagi mereka yang baik dan mengharamkan yang buruk”
(Q.S. Al A'raf (7) : 157)*

Kedokteran telah membuktikan bahwa rokok dapat membahayakan, jika membahayakan maka hukumnya haram (Romli, 2008). Sebuah fatwa tentang hukum rokok telah dikeluarkan dengan nomor: 1407, tanggal 9/11/1396 H, dari Panitia Tetap Lembaga Riset Ilmiah dan Fatwa di Riyadh, sebagai berikut: “Tidak diharamkan memperdagangkan rokok dan segala sesuatu yang diharamkan karena dia termasuk sesuatu yang buruk dan mendatangkan bahaya pada tubuh, rohani dan harta” (Shofwan, 2007). Berdasarkan beberapa uraian di atas maka hukum merokok hukumnya haram, begitu juga memperdagangkannya. Karena di dalamnya terdapat sesuatu yang membahayakan.

3.2 PENATALAKSANAAN KANKER PARU DITINJAU DARI ISLAM

Jika seseorang (terutama perokok) mengalami batuk yang menetap atau semakin memburuk atau gejala paru-paru lainnya, maka terdapat kemungkinan terjadinya kanker paru-paru. Kadang petunjuk awalnya berupa ditemukannya bayangan pada rontgen dada dari seseorang yang tidak menunjukkan gejala. Rontgen dada bisa menemukan sebagian besar tumor paru-paru, meskipun tidak semua bayangan yang terlihat merupakan kanker. Biasanya dilakukan pemeriksaan mikroskopik dari contoh jaringan, yang kadang berasal dari dahak penderita (sitologi dahak). Untuk mendapatkan jaringan yang diperlukan, dilakukan bronkoskopi (Eric dkk, 2006).

CT scan bisa menunjukkan bayangan kecil yang tidak tampak pada foto rontgen dada dan bisa menunjukkan adanya pembesaran kelenjar getah bening. Untuk mengetahui adanya penyebaran ke hati, kelenjar adrenal atau otak, dilakukan CT scan

perut dan otak. Penyebaran ke tulang bisa dilihat melalui skening tulang. Kadang dilakukan biopsi sumsum tulang, karena karsinoma sel kecil cenderung menyebar ke sumsum tulang. Penggolongan (stadium) kanker dilakukan berdasarkan ukuran tumor, penyebaran ke kelenjar getah bening di dekatnya, penyebaran ke organ lain. Stadium ini digunakan untuk menentukan jenis pengobatan yang akan dilakukan dan ramalan penyakit pada penderita (Jemi dan Arthur, 1996).

Tumor bronkial jinak biasanya diangkat melalui pembedahan karena bisa menyumbat bronki dan lama-lama bisa menjadi ganas. Kadang dilakukan pembedahan pada kanker selain karsinoma sel kecil yang belum menyebar. Sekitar 10-35% kanker bisa diangkat melalui pembedahan, tetapi pembedahan tidak selalu membawa kesembuhan. Sekitar 25-40% penderita tumor yang terisolasi dan tumbuh secara perlahan, memiliki harapan hidup sampai lima tahun setelah penyakitnya terdiagnosis. Penderita ini harus melakukan pemeriksaan rutin karena kanker paru-paru kambuh kembali pada 6-12% penderita yang telah menjalani pembedahan (Daniel dkk, 2002).

Sebelum pembedahan, dilakukan tes fungsi paru-paru untuk menentukan apakah paru-paru yang tersisa masih bisa menjalankan fungsinya dengan baik atau tidak. Jika hasilnya jelek, maka tidak mungkin dilakukan pembedahan. Pembedahan tidak perlu dilakukan jika kanker telah menyebar keluar paru-paru, kanker terlalu dekat dengan trakea, penderita memiliki keadaan yang serius (misalnya penyakit jantung atau penyakit paru-paru yang berat) (Daniel dkk, 2002).

Terapi penyinaran dilakukan pada penderita yang tidak dapat menjalani pembedahan karena mereka memiliki penyakit lain yang serius. Tujuan dari penyinaran adalah memperlambat pertumbuhan kanker, bukan untuk penyembuhan. Terapi penyinaran juga bisa mengurangi nyeri otot, sindroma vena kava superior dan

penekanan saraf tulang belakang. Tetapi terapi penyinaran bisa menyebabkan peradang paru-paru (pneumonitis karena penyinaran), dengan gejala berupa batuk, sesak nafas dan demam (Daniel dkk, 2002).

Pada saat terdiagnosis, karsinoma sel kecil hampir selalu telah menyebar ke bagian tubuh lainnya, sehingga tidak mungkin dilakukan pembedahan. Kanker ini diobati dengan kemoterapi, kadang disertai terapi penyinaran. Penderita kanker paru-paru banyak yang mengalami penurunan fungsi paru-paru. Untuk mengurangi gangguan pernafasan bisa diberikan terapi oksigen dan obat yang melebarkan saluran udara (bronkodilator) (Jemi dan Arthur, 1996).

Islam sangat menganjurkan umatnya yang sakit atau menderita penyakit untuk mencari pengobatan. Allah SWT memang Maha Penyembuh, hal itu tidak seorang muslim pun yang meragukannya. Mengenai cara dan metodenya, ini diserahkan kepada manusia yang telah diberi Allah berupa potensi akal untuk berfikir, dan diberi pengarahan oleh Rasulullah SAW dengan pengarahan yang benar. Oleh karena itu bila seseorang ditimpa penyakit diperintahkan untuk berusaha mencari obat supaya sembuh (Assegaf, 2007). Dari Usamah bin Syarik radhiallahu ‘anhu, bahwa beliau berkata: Aku pernah berada di samping Rasulullah SAW. Lalu datanglah serombongan Arab dusun. Mereka bertanya, “Wahai Rasulullah, bolehkah kami berobat?” Beliau menjawab:

نَعَمْ يَا عِبَادَ اللَّهِ، تَدَاوُوا فَإِنَّ اللَّهَ عَزَّ وَجَلَّ لَمْ يَضَعْ دَاءً إِلَّا وَضَعَ لَهُ
شِفَاءً غَيْرَ دَاءٍ وَاحِدٍ. قَالُوا: مَا هُوَ؟ قَالَ: الْهَرَمُ

Artinya:

Iya, wahai para hamba Allah, berobatlah. Sebab Allah Subhanahu wa Ta'ala tidaklah meletakkan sebuah penyakit melainkan meletakkan pula obatnya, kecuali satu

penyakit.” Mereka bertanya: “Penyakit apa itu?” Beliau menjawab: “Penyakit tua.” (H.R Abu Dawud dari Usamah bin Syuraik)

Metode pengobatan kedokteran pada umumnya memang hanya mengandalkan terapi fisik belaka, tanpa melihat pasien dari segi rohaniannya. Meskipun diakui bahwa kondisi psikis yang stabil sangat menunjang penyembuhan diri, terlebih lagi bagi orang yang menderita penyakit psikosomatik, yaitu penyakit fisik yang diakibatkan oleh stress psikis. Tetapi mungkin dikarenakan adanya beberapa kendala administratif atau misalnya adanya perbedaan agama antara dokter dengan pasiennya, menyebabkan pengobatan rohani ini menjadi sukar untuk dilaksanakan (Abdullah, 2004).

Selain menjalani pengobatan, penderita kanker paru hendaklah berdo'a kehadiran Allah SWT:

وَإِذَا سَأَلَكَ عِبَادِي عَنِّي فَإِنِّي قَرِيبٌ ۖ أُجِيبُ دَعْوَةَ الدَّاعِ إِذَا دَعَانِ ۖ فَلْيَسْتَجِيبُوا لِي وَلْيُؤْمِنُوا بِي لَعَلَّهُمْ يَرْشُدُونَ ﴿١٨٦﴾

Artinya:

“Dan apabila hamba-hamba-Ku bertanya kepadamu tentang Aku, Maka (jawablah), bahwasanya aku adalah dekat. aku mengabulkan permohonan orang yang berdo'a apabila ia memohon kepada-Ku, Maka hendaklah mereka itu memenuhi (segala perintah-Ku) dan hendaklah mereka beriman kepada-Ku, agar mereka selalu berada dalam kebenaran. (Q.S Al Baqarah (2); 186).

Dalam berdo'a itu hendaklah bersungguh-sungguh, sabda Rasulullah SAW: “Berdo'alah kepada Allah dan kalian (hendaklah) yakin akan dikabulkan, dan ketahuilah, bahwa Allah tidak mengabulkan do'a dari hati yang lalai dan bermain-main“. (HR At Tirmidzi).

Selain hal tersebut, saat berdo'a harus diiringi bertaubat, yaitu memohon ampun kepada Allah SWT, sebagaimana firman-Nya:

وَمَنْ يَعْمَلْ سُوءًا أَوْ يَظْلِمْ نَفْسَهُ ثُمَّ يَسْتَغْفِرِ اللَّهَ يَجِدِ اللَّهَ غَفُورًا رَحِيمًا ﴿١١٠﴾

Artinya:

“Dan barangsiapa yang mengerjakan kejahatan dan menganiaya dirinya, kemudian dia memohon ampun kepada Allah, niscaya dia mendapati Allah Maha Pengampun lagi Maha Penyayang“. (Q.S An Nisaa’(4) 110).

Sebagaimana Allah SWT menurunkan penyakit, Dia pun menurunkan obat bersama penyakit itu. Obat itupun menjadi rahmat dan keutamaan dari-Nya untuk seluruh umat manusia (Abdullah, 2004). Rasulullah SAW bersabda dalam hadits yang diriwayatkan oleh Abu Hurairah r.a:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ مِنْ دَاءٍ إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya:

"Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia turunkan untuk penyakit itu obatnya." (HR. Al-Bukhari)

Rasulullah SAW bersabda dalam hadits yang diriwayatkan oleh Jabir r.a:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرِيءٌ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya:

"Setiap penyakit ada obatnya. Maka bila obat itu mengenai penyakit akan sembuh dengan izin Allah Subhanahu wa Ta'ala." (HR. Muslim)

Memilih pengobatan, Islam dengan tegas melarang pengobatan dengan menggunakan sesuatu yang haram. Sabda Nabi Muhammad SAW:

إِنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ الدَّمَاءَ وَالِدَوَاءَ وَجَعَلَ لِكُلِّ دَامٍ دَوَاءً فَتَدَاوَوْا وَلَا تَدَاوَوْا بِحَرَامٍ

Artinya:

“Sesungguhnya Allah telah menurunkan penyakit dan obat, dan menjadikan untuk kamu bahwa setiap penyakit ada obatnya. Oleh karena itu berobatlah, tetapi jangan berobat dengan yang haram”. (H.R. Abu Dawud).

Penatalaksanaan kanker paru secara umum adalah operasi, radiasi, kemoterapi atau gabungan dari ketiganya tergantung dari stadium kanker. Islam memperbolehkan tindakan pembedahan. Dalil-dalil dari al-Qur'an dan as-sunnah secara tersirat menetapkan dibolehkannya operasi medis dengan syarat-syaratnya, dan bahwa tidak ada dosa atas seorang muslim melakukannya untuk meraih kesembuhan dari penyakit yang Allah ujikan kepadanya dengan izin Allah (Amiruddin, 2008). Firman Allah SWT:

مِنْ أَجْلِ ذَلِكَ كَتَبْنَا عَلَى بَنِي إِسْرَائِيلَ أَنَّهُ مَنْ قَتَلَ نَفْسًا بِغَيْرِ نَفْسٍ أَوْ فَسَادٍ فِي
الْأَرْضِ فَكَأَنَّمَا قَتَلَ النَّاسَ جَمِيعًا وَمَنْ أَحْيَاهَا فَكَأَنَّمَا أَحْيَا النَّاسَ جَمِيعًا

Artinya

“... bahwa barangsiapa yang membunuh seorang manusia, bukan karena orang itu (membunuh) orang lain, atau bukan kerana membuat kerosakan di muka bumi, maka seakan-akan dia telah membunuh manusia seluruhnya. Dan barangsiapa yang memelihara kehidupan seorang manusia, maka seolah-olah dia telah memelihara kehidupan manusia semuanya ...” (Q.S. Al-Maidah: 32).

Dalam ayat ini Allah memuji orang yang berusaha menghidupkan dan menyelamatkan jiwa dari kematian dan dalam banyak kasus operasi medis menjadi sebab terselamatkannya jiwa dari kematian yang hampir dipastikan. Tidak sedikit penyakit di mana kesembuhannya tercapai atas izin Allah setelah dilakukan operasi medis, tanpa operasi penyakit penderita akan memburuk dan membahayakannya, jika tim medis melakukannya dan penderita sembuh dengan izin Allah berarti mereka telah menyelamatkannya. Ini termasuk perbuatan yang dipuji berdasarkan ayat di atas (Mawardi, 2002).

Adapun dari sunnah maka ada beberapa hadits yang bisa dijadikan pijakan dalam menetapkan dibolehkannya operasi medis dan tindakan anestesia, di antaranya: Jabir bin Abdullah berkata, “*Rasulullah SAW mengirim seorang tabib kepada Ubay bin Kaab maka tabib tersebut memotong pembuluh darahnya dan menempelnya dengan besi panas*”. (HR. Muslim). Dalam hadits ini Nabi SAW menyetujui apa yang dilakukan oleh tabib tersebut terhadap Ubay bin Kaab, dan apa yang dilakukan oleh tabib tersebut adalah salah satu bentuk operasi medis yaitu pemotongan terhadap anggota tertentu. Kemudian dari sisi pertimbangan kebutuhan penderita kepada operasi yang tidak lepas dari dua kemungkinan yaitu menyelamatkan hidup dan menjaga kesehatan, pertimbangan yang dalam kondisi tertentu bisa mencapai tingkat darurat maka tidak ada alasan yang menolak operasi medis. Syariat Islam tidak melarang operasi medis secara mutlak dan tidak membolehkan secara mutlak, syariat meletakkan larangan pada tempatnya dan pembolehan pada tempatnya, masing-masing diberi hak dan kadarnya (Amiruddin, 2008).

Jika operasi medis memenuhi syarat-syarat yang diletakkan syariat maka dibolehkan karena dalam kondisi ini target yang diharapkan yaitu kesembuhan dengan izin Allah bisa diwujudkan, sebaliknya jika tim medis berpandangan bahwa operasi tidak bermanfaat, atau justru menambah penderitaan penderita maka dalam kondisi ini syariat melarangnya. Inilah syarat-syarat dibolehkannya operasi medis yang diletakkan oleh Fuqaha Islam dalam buku-buku mereka, syarat-syarat ini diambil dari dasar-dasar kaidah syariat (Mawardi, 2002).

1. Hendaknya operasi medis disyariatkan.
2. Hendaknya penderita membutuhkannya.
3. Hendaknya penderita mengizinkan.
4. Hendaknya tim medis menguasai.

5. Hendaknya peluang keberhasilan lebih besar.
6. Hendaknya tidak ada cara lain yang lebih minim mudharatnya.
7. Hendaknya operasi medis berakibat baik.
8. Hendaknya operasi tidak berakibat lebih buruk (Mawardi, 2002).

Islam mewajibkan kepada Dokter dan petugas kesehatan pada umumnya untuk melakukan tindakan yang tepat kepada pasien agar terhindar dari risiko yang lebih besar. Hal ini sesuai dengan prinsip dalam ajaran Islam:

﴿ لَا ضَرَرَ وَلَا ضِرَارَ ﴾ (رواه ابن ماجه واحمد)

Artinya:

“Jangan membuat mudharat pada diri sendiri dan pada orang lain”

Kesalahan dalam menentukan tindakan pengobatan akan berakibat yang kurang baik terhadap kondisi penyakit pasien sehingga mengharuskan tindakan tersebut harus dilakukan oleh dokter yang ahli. Rasulullah SAW bersabda:

عَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ قَالَ : قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ
إِذَا وُضِعَ الْأَمْرُ إِلَى غَيْرِ أَهْلِهِ فَانْتَظِرْ السَّاعَةَ (رواه البخاري)

Artinya:

Abu Hurairah berkata Nabi SAW bersabda “ Apabila sesuatu urusan diserahkan kepada orang yang bukan ahlinya maka tunggulah saat kehancurannya” (H.R. Bukhari)

3.3. HUBUNGAN ANTARA *TISSUE FACTOR* DAN ANGIOGENESIS PADA *NON SMALL CELL LUNG CANCER* DITINJAU DARI ISLAM

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru yang terjadi secara normal dan sangat penting dalam proses pertumbuhan dan perkembangan. Angiogenesis juga terlibat dalam proses penyembuhan, seperti pembentukan jaringan baru setelah cedera. Akan tetapi, angiogenesis juga merupakan proses yang sangat penting dalam karsinogenesis atau pertumbuhan sel kanker sehingga terjadi perkembangan sel kanker yang tidak terkendali dan bersifat ganas (Jemi dan Arthur, 1996).

Beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa ekspresi TF pada *non small cell lung cancer* (NSCLC) sangat mempengaruhi tingkat metastasis (penyebaran tumor) dan karakteristik pada kanker tersebut, yang pada akhirnya akan mempengaruhi prognosis penyakit. Pada dasarnya sel kanker dari jenis *non-small-cell lung carcinoma* memproduksi TF dengan berbagai tingkatan. *Tissue factor* yang dihasilkan selanjutnya akan mengubah sifat sel kanker dan mungkin juga terlibat dalam proses metastasis (William dkk, 1995).

Menurut Islam adanya TF pada NSCLC yang akan mempengaruhi metastasis dan prognosis merupakan *Sunnatullah* (ketetapan Allah SWT yang pasti berlaku pada makhluk-Nya). Beberapa penelitian menunjukkan adanya ekspresi TF pada kanker paru jenis NSCLC dan berhubungan dengan tingkat angiogenesisnya. Ekspresi TF pada kanker paru tersebut berlangsung dalam tubuh dengan sendirinya namun di balik itu sesungguhnya tidak lepas dari kekuasaan Allah. Firman Allah SWT:

تَبْرَكَ الَّذِي بِيَدِهِ الْمُلْكُ وَهُوَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ ﴿١﴾ الَّذِي خَلَقَ الْمَوْتَ وَالْحَيَاةَ
 لِيَبْلُوَكُمْ أَيُّكُمْ أَحْسَنُ عَمَلًا ۗ وَهُوَ الْعَزِيزُ الْغَفُورُ ﴿٢﴾ الَّذِي خَلَقَ سَبْعَ سَمَاوَاتٍ طِبَاقًا
 مَّا تَرَىٰ فِي خَلْقِ الرَّحْمَنِ مِن تَفَوتٍ ۗ فَارْجِعِ الْبَصَرَ هَلْ تَرَىٰ مِن فُطُورٍ ﴿٣﴾

Artinya:

“Maha suci Allah yang di tangan-Nyalah segala kerajaan, dan Dia Maha Kuasa atas segala sesuatu, yang menjadikan mati dan hidup, supaya Dia menguji kamu, siapa di antara kamu yang lebih baik amalnya. dan Dia Maha Perkasa lagi Maha Pengampun, yang telah menciptakan tujuh langit berlapis-lapis. kamu sekali-kali tidak melihat pada ciptaan Tuhan yang Maha Pemurah sesuatu yang tidak seimbang. Maka lihatlah berulang-ulang, Adakah kamu Lihat sesuatu yang tidak seimbang?” (Q.S. Al Mulk (67) 1-3).

Manusia dianjurkan untuk melakukan *tadabbur* untuk mengungkap rahasia alam, karakternya, keistimewaannya dan hakikatnya. Diperlukan kemauan untuk melakukan konservasi dan kemauan mengamati alam semesta. Al-Qur’an menganjurkan umat manusia untuk mendalami ilmu dan memikirkan ciptaan Allah serta ayat-ayat-Nya (Mahran dkk, 2005). Seperti tercantum dalam al-Qur’an:

وَفِي الْأَرْضِ آيَاتٌ لِّلْمُوقِنِينَ ﴿٢٠﴾

Artinya:

“Dan di bumi itu terdapat tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang yakin” (QS: Adz Dzariyaat (51) . 20).

وَفِي أَنفُسِكُمْ أَفَلَا تُبْصِرُونَ ﴿٢١﴾

Artinya:

“Dan juga pada dirimu sendiri maka apakah kamu tidak memperhatikan?” (QS Adz Dzariyaat (51) 21).

﴿٢٤﴾ أَفَلَا يَتَدَبَّرُونَ الْقُرْآنَ أَمْ عَلَى قُلُوبٍ أَقْفَالُهَا

Artinya:

“Maka apakah mereka tidak memperhatikan al-Qur ‘an ataukah hati mereka terkunci?...” (QS: Muhammad (47) :24).

Dalam ayat-ayat tersebut terdapat ajakan untuk berfikir (tafakkur), merenungkan (*tadabbur*), memperhatikan (*tabashshur*), memahami (*tafaqquh*) dan mengingatnya (*tadzakkur*) tentang alam semesta (Zuhroni, 2008). Hal ini senantiasa untuk membuktikan kekuasaan Allah. Sesuai dengan firman Allah:

يَتَأْتِيهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا إِذَا قِيلَ لَكُمْ تَفَسَّحُوا فِي الْمَجَالِسِ فَافْسَحُوا
يَفْسَحِ اللَّهُ لَكُمْ وَإِذَا قِيلَ انشُرُوا فَانشُرُوا يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ ءَامَنُوا
مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ ﴿١١﴾

Artinya:

“Hai orang-orang beriman apabila dikatakan kepadamu “Berlapang-lapanglah dalam majelis “, maka lapangkanlah niscaya Allah akan memberikan kelapangan untukmu. Dan apabila dikatakan: “Berdirilah kamu “, maka berdirilah, niscaya Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antara kamu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat. Dan Allah Maha Mengetahui apa yang kamu kerjakan” (QS: Al Mujaadilah (58): 11).

Al-Qur’an mengajak manusia untuk memperhatikan, melihat secara seksama dan memikirkan keagungan Allah untuk mengungkap rahasia alam (Mahran dkk, 2005). Hal ini sesuai dengan firman Allah:

﴿٢﴾ أَقْرَأْ بِأَسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ﴿١﴾ خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ ﴿٢﴾
﴿٣﴾ أَقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ﴿٤﴾ الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ﴿٥﴾
عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ﴿٥﴾

Artinya.

“Bacalah dengan (menyebut) nama Tuhanmu Yang menciptakan. Dia telah Menciptakan manusia dari segumpal darah. Bacalah, dan Tuhanmulah Yang Maha Pemurah. Yang mengajar (manusia) dengan perantara kalam. Dia mengajar kepada manusia apa yang tidak diketahuinya” (QS. Al ‘Alaq (96): 1-5).

Ayat-ayat tersebut menganjurkan kepada para peneliti untuk memperhatikan alam agar dapat menyingkap berbagai rahasia sehingga dapat memaparkan dengan jelas bagaimana Allah menciptakan segala sesuatu (Mahran dkk, 2005)

Salah satu upaya untuk mencari ilmu Allah adalah dengan melakukan penelitian. Ilmu yang didapat dan hasil penelitian disebut dengan ilmu alAusath atau ilmu kealaman. Berdasarkan dalil umum dan global ulama menetapkan bahwa menuntut ilmu adalah wajib (Zuhroni, 2008). Islam memberikan apresiasi yang sangat tinggi bagi para pencari ilmu, seperti pada hadits Nabi:

طَالِبُ الْعِلْمِ لِلَّهِ أَفْضَلُ عِنْدَ اللَّهِ مِنَ الْمُجَاهِدِ فِي سَبِيلِ

Artinya :

“Pencari ilmu karena Allah lebih utama di sisi Allah dibanding dengan mujahid di jalan Allah” (HR al-Dailami dan Anas).

Dalam melakukan penelitian harus selalu diawali dengan niat yang baik dan teliti semata-mata untuk mencari ilmu Allah, dalam pengerjaannya menjauhi dan perbuatan yang dilarang agama, serta dalam pelaksanaannya tidak sampai mengabaikan kewajiban agama (Zuhroni, 2008).

Al-Qur’an dan hadits Nabi mengisyaratkan agar manusia selalu mencari inovasi dalam bidang kesehatan dan kedokteran yang bersifat global dan bemilai sebagai anjuran untuk digali lebih jauh, mendalam, detail dan rinci. Namun

menyangkut bagaimana cara penelitian-penelitian itu dilakukan diserahkan kepada upaya manusia sendiri, karena hal itu merupakan urusan duniawi (Zuhroni, 2008). Kebahagiaan, kedamaian dan ketentraman hati senantiasa berawal dan ilmu pengetahuan. Hal tersebut terjadi karena ilmu mampu menembus sesuatu yang samar, menemukan sesuatu yang hilang dan menyingkap yang tersembunyi. Naluri dan jiwa manusia selalu ingin mengetahui hal-hal yang baru dan mengungkap sesuatu yang menarik (Al-Qarni, 2005). Untuk senantiasa bahagia, maka al Qur'an sangat menganjurkan setiap muslim untuk menuntut ilmu, menggali ilmu pengetahuan dan meraih berbagai manfaat dan ilmu pengetahuan. Seperti dijelaskan dalam firman Allah:

فَتَعَالَى اللَّهُ الْمَلِكُ الْحَقُّ وَلَا تَعْجَلْ بِالْقُرْآنِ مِنْ قَبْلِ أَنْ يُقْضَىٰ
إِلَيْكَ وَحْيُهُ وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا ﴿١١٤﴾

Artinya:

“Maka Maha Tinggi Allah Raja Yang sebenar-benarnya, dan janganlah kamu tergesa-gesa membaca Al-Quran sebelum disempurnakan mewahyukannya kepadamu, dan katakanlah : “Ya Tuhanku, tambahkanlah kepadaku ilmu pengetahuan” (QS: Thaahaa (20):114).

Kesimpulan dari beberapa uraian di atas adalah bahwa sel kanker dari jenis *non-small-cell lung carcinoma* memproduksi TF dengan berbagai tingkatan. *Tissue factor* yang dihasilkan selanjutnya mengubah sifat sel kanker dan mungkin juga terlibat dalam proses metastasis. *Tissue factor* juga akan meningkatkan VEGF sehingga akan menentukan prognosis kanker. Hal tersebut hanya diketahui dari penelitian yang didasari oleh ilmu pengetahuan. Begitu besarnya peran Ilmu pengetahuan menyebabkan Islam mewajibkan umatnya terutama kalangan Kedokteran dan ahli Patologi anatomi untuk menuntut ilmu pengetahuan tersebut.

BAB IV

KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG HUBUNGAN ANTARA *TISSUE FACTOR* DAN ANGIOGENESIS PADA *NON SMALL CELL LUNG CANCER*

Kanker paru merupakan pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali dalam jaringan paru dapat disebabkan oleh sejumlah karsinogen lingkungan, terutama asap rokok. Kanker paru memberikan gejala yang disebabkan oleh pertumbuhan tumor lokal, invasi atau obstruksi struktur sekitarnya, pertumbuhan pada nodus regional melalui penyebaran limfatik, pertumbuhan pada tempat metastasis jauh setelah penyebaran hematogen, dan efek dari produk-produk tumor. Islam membagi sakit atau penyakit menjadi dua kelompok yaitu sakit fisik dan sakit mental. Dengan memperhatikan penyebab terjadinya penyakit dan gejala yang ditimbulkan serta akibat yang ditimbulkannya, maka kanker paru termasuk dalam penyakit fisik. Dalam pandangan Islam, penyakit merupakan cobaan yang diberikan Allah SWT kepada hambaNya untuk menguji keimanannya. Ketika seseorang sakit di sana terkandung pahala, ampunan dan akan mengingatkan orang sakit kepada Allah SWT.

Kebanyakan kanker paru disebabkan oleh karsinogen dan tumor promoters yang masuk melalui merokok sigaret. Risiko relatif terjadinya kanker paru meningkat sekitar 13 kali lipat dengan merokok aktif dan sekitar 1,5 kali lipat pada perokok pasif yang terpajan asap rokok dalam jangka waktu yang lama. Dalam perspektif hukum Islam ulama berbeda pendapat tentang hukum merokok. Setelah memperhatikan

banyaknya *mudharat* yang ditimbulkan oleh rokok maka hukum merokok menurut Islam adalah haram, begitu juga memperdagangkannya. Karena di dalamnya terdapat sesuatu yang membahayakan.

Tissue factor (TF) adalah inisiator fisiologis proses pembekuan darah. Selain fungsi tersebut, TF juga diduga berperan dalam regulasi pertumbuhan tumor dan angiogenesis terutama pada kanker paru jenis *non small cell*. Beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa ekspresi TF pada *small cell lung cancer* (SCLC) sangat mempengaruhi tingkat metastasis dan karakteristik pada kanker tersebut, yang pada akhirnya akan mempengaruhi prognosis penyakit. Hubungan antara TF dan angiogenesis pada SCLC hanya diketahui dari penelitian yang didasari oleh ilmu pengetahuan. Begitu besarnya peran Ilmu pengetahuan menyebabkan Islam mewajibkan umatnya untuk menuntut ilmu pengetahuan.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

1. *Tissue factor* (TF) adalah inisiator dari ekstrinsik kaskade pembekuan darah. Beberapa studi baru-baru ini telah berhasil mengungkapkan adanya hubungan antara terjadinya metastasis dengan ekspresi TF pada beberapa sel kanker, terutama pada kanker paru jenis *non-small-cell lung cancer* (NSCLC). Kesimpulan dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa sel kanker dari jenis *non-small-cell lung carcinoma* memproduksi TF dengan berbagai tingkatan. *Tissue factor* yang dihasilkan selanjutnya mengubah sifat sel kanker dan mungkin juga terlibat dalam proses metastasis. *Tissue factor* juga akan meningkatkan VEGF sehingga akan menentukan prognosis kanker.
2. Menurut Islam hubungan antara TF dan angiogenesis pada NSCLC merupakan *Sunnatullah* (ketetapan Allah SWT yang pasti berlaku pada makhluk-Nya) dan adanya faktor dari perokok itu sendiri. Ekspresi TF pada kanker paru tersebut berlangsung dalam tubuh dengan sendirinya namun di balik itu sesungguhnya tidak lepas dari kekuasaan Allah. Beberapa penelitian menunjukkan adanya ekspresi TF pada kanker paru jenis NSCLC dan berhubungan dengan tingkat angiogenesisnya, semua ini diketahui melalui pengembangan ilmu pengetahuan yang sangat dimuliakan oleh Islam.
3. Kedokteran dan Islam sependapat bahwasanya hubungan antara TF dan angiogenesis pada NSCLC merupakan sesuatu yang penting untuk dipelajari

melalui ilmu pengetahuan demi mengembangkan pengobatan yang lebih efektif terhadap penderita kanker paru di masa mendatang.

5.2 Saran

1. Informasi tentang hubungan antara TF dan angiogenesis pada NSCLC masih belum banyak diketahui oleh masyarakat luas. Oleh karena itu diharapkan pada pihak media massa, baik media elektronik maupun media cetak agar dapat memberikan informasi mengenai hal ini secara jelas kepada masyarakat.
2. Kepada masyarakat diharapkan dapat menambah informasi mengenai hal-hal yang berhubungan dengan kanker paru termasuk cara mencegahnya dengan mengubah pola hidup sehat dan menghindari asap rokok sebagai faktor risiko utamanya.
3. Untuk kalangan medis di Indonesia dapat memulai menaruh perhatian pada masalah kanker paru dengan memberikan penjelasan kepada para pasien dengan sejelas-jelasnya dan selalu mengikuti perkembangan informasi yang terkait dengan masalah penyakit tersebut.
4. Kepada Ulama dan Dokter Muslim hendaknya memberikan saran kepada pasien mengenai pola hidup sehat untuk menghindari terjadinya kanker paru

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qur'an dan Terjemahnya, 1998. Departemen Agama Republik Indonesia. Karya Toha Putra. Semarang.
- American Thoracic Society, 2009. Anatomy and Function of the Normal Lung. <http://www.thoracic.org/>. Diakses: 02 Maret 2010
- Abdullah, 2009. Hukum imunisasi Menurut Islam. <http://www.evanda2.multiply.com>. Diakses: 22 februari 2009
- Achmad, 2009. Bahtsul Masail tentang Hukum Merokok. <http://my.opera.com/Achmad2/blog/>. Diakses: 02 Maret 2010
- Al-Qarni, 2005. La Tahzan Jangan bersedih. Qisthi press. Jakarta
- Amiruddin, 2008. Hakikat sabar dalam Islam. <http://www.ukimedia.wordpress.com>. Diakses: 15 Februari 2010.
- Andrini, Garcia, Blanco, 2007. Evaluation of angiogenesis with expression of VEGF and CD34 in human non small cell carcinoma. J exp. Clin. 26 (3);1-4
- Assegaf, 2007. Sabar Itu Adalah Keajaiban Seorang Mukmin. www.ibraassegaf.co.cc. Diakses: 02 Maret 2010
- Bangfad, 2008, Rasullulah SAW sebagai Nabi yang hidup. [Http://www.narasumberislam.blogspot.com](http://www.narasumberislam.blogspot.com). Diakses:09 Desember 2009.
- Barbry, Thomas, Bouhemad, Belaid, 2006. Transthoracic ultrasound approach of thoracic aorta in critically ill patients with lung consolidation. Journal of Critical Care. 21(2):203-208,
- Bilello, Susan, Murin, Matthay, 2002. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. Clinic in chest medicine. 23 (1); 1-25
- Buccheri dan Ferrigno, 2004. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. Eur Respir J. 24 (1):898-904
- Chloe dan Janusz, 2000. REGULATION OF TISSUE FACTOR AND ANGIOGENESIS RELATED GENES BY CHANGES IN CELL SHAPE. Henderson Research Centre in affiliation with McMaster University Henderson Research Centre, Rm 216, 711 Concession Street, Hamilton, Ontario L8V 4C3
- Clifton, 1997. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 37 (2):30-5

- Collins, Aines, Perkel, Robert, 2007. Lung Cancer: Diagnosis and Management. Afp. 75 (1): 1-7
- Daniel, Zhou, Goldwasser, Dahlberg, 2002. Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCI ALL Consortium Protocol 95-01. Blood 110 (2); 1607-1611
- Edward, Rossi, Harpole, Herndon, 2000. Correlation of Tumor Size and Survival in Patients With Stage IA Non-small Cell Lung Cancer. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 36 (1):1037-1044
- Eric, Blackwell, dan Jeffrey, 2006. Lung Cancer Epidemiology and Risk Factors. <http://www.health.am/>. Diakses: 02 Maret 2010
- Frederic dan Grannis, 2004. Lung Cancer Screening: Response to Jerome Reich. Chest 122 (1);329-337
- Gibran, 2008. Hakikat Sakit dan Obat dalam pandangan Islam. www.islamic-medicine.net. Diakses: 28 November 2009.
- Henri, Maikel, Peppelenbosch, Spek, 2003. Tissue factor signal transduction in angiogenesis. Carcinogenesis. 24 (6); 1009-1013
- Jack, Fossella, Ritsuko, Komaki, Bernadette, Ryan, 1994. A Randomized Trial Comparing Perioperative Chemotherapy and Surgery With Surgery Alone in Resectable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of the National Cancer Institute. 86 (9); 673-680
- Jemi dan Arthur, 1996. Diagnosis and Treatment of Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. The Oncologist.. 1 (4); 201-209
- John, Writer, Lynn, Richard, Glass, 2007. Lung Cancer. JAMA. 297 (9); 221-6
- Jonathan, Putnam, Walsh, Roth, Mountain, 1995. Survival in Early-Stage Non—Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg. 60:466-472
- Julian, Yang, Stephen, Cassivi, Schild, 2008. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. Nutr Clin Pract. 24(6):688-700
- Koomagi dan Volm, 1998. Tissue-factor expression in human non-small-cell lung carcinoma measured by immunohistochemistry: correlation between tissue factor and angiogenesis. Int J Cancer. 20;79(1):19-22.
- Lora, Biller, Diplomate, Dennis, Olsen, 2003. The Accessory Lung Lobe in Thoracic Disease: A Case Series and Anatomical Review. Journal of the American Animal Hospital Association. 39:452-458

- Mahran, Mubashir, 2005. Al-Quran bertutur tentang makanan dan obat-obatan. Mitra Pustaka. Yogyakarta.
- Mancini, 2008. Carcinoid Lung Tumors. <http://emedicine.medscape.com/>. Diakses: 02 Maret 2010
- Mark, Crowell, Hensing, Langer, Lilenbaum, 2007. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IV. Chest. 136:1112-1118;
- Mawardi, 2008. Hukum Operasi Dan Bedah Mayat Menurut Hukum Islam. <Http://www.scribd.com>. Diakses: 15 November 2009.
- Moretti, 2009. Prognostic Factors for Resected Non-Small Cell Lung Cancer with pN2 Status: Implications for Use of Postoperative Radiotherapy. The Oncologist 14: 1106-1115
- Ouellette, Desbiens, Emond, Beauchamp, 1998. Lung cancer in women compared with men: stage, treatment, and survival. Ann Thorac Surg. 66:1140-1143
- Paula, Miro, Fréchette, Deslauriers, 2007. Correlative Anatomy for Thoracic Inlet; Glottis and Subglottis; Trachea, Carina, and Main Bronchi; Lobes, Fissures, and Segments; Hilum and Pulmonary Vascular System; Bronchial Arteries and Lymphatics. Thoracic Surgery Clinics. 7 (4); 639-659
- Peter, Inskip, Marilyn, Stovall, Flannery, 1994. Lung Cancer Risk and Radiation Dose Among Women Treated for Breast Cancer. Journal of the National Cancer Institute. 86 (13); 983-988
- Qayyim I, 2007. Metode pengobatan nabi. <http://www.anwarkim.com/>. Diakses: 19 November 2009.
- Reet dan Manfred, 1998. Tissue-factor expression in human non-small-cell lung carcinoma measured by immunohistochemistry: Correlation between tissue factor and angiogenesis. Int. J. Cancer (Pred. Oncol.) 79:19-22
- Romli, 2008. Meluruskan ketabuan seks suami istri. <http://www.sevengen.multiply.com>. Diakses: 20 Agustus 2009
- Shikata, Ueda, Tsuchishima, Nonaka, Matsubara, 2001. Single primary lung cancer consisting of three cancer cell types (small cell carcinoma, adenocarcinoma, and squamous cell carcinoma) in which each had metastasized to different lymph nodes. The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 50 (5); 216-219
- Skaug, Geir, Eide, Gulsvik, 2007. Prevalence and Predictors of Symptoms in the Terminal Stage of Lung Cancer A Community Study. CHEST. 131 (2) 389-394

- Soemantri, 1997. Masalah Respiriologi Masa Kini dan Tantangannya di Masa Depan. Sub Bagian Pulmonologi Laboratorium/UPE Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung
- Shofwan, 2007. Maaf Dilarang Merokok. Fatwa. Vol.III/No.07.;28-9
- Stephen, Michael, Gould, Colice, 2007. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes. CHEST. 137 (1)
- Teruaki, Terashima, Tsuneyo, Takizawa, Takehiro, Watanabe, 1998. Clinical analysis of small-sized peripheral lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg .115:1015-1019
- Thierry, Glassberg, Cornett, Kogan, Anastassiou, 2007. Non-Small Cell Lung Cancer. <http://www.cancersupportivecare.com>. Diakses: 02 Maret 2010
- Verschakelen, Bogaert, Wever, 2002. Computed tomography in staging for lung cancer. Eur Respir J 19: 40S-48s
- William. Scott, Taylor, Johnson, Livingston, Komaki, 1995. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: Preliminary Results of a Phase III Trial in Regionally Advanced, Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of the National Cancer Institute. 87 (3); 198-205
- Zuhroni, Riani, Nazaruddin, 2003. Islam untuk disiplin ilmu kesehatan dan kedokteran 2 (fiqh kontemporer) : buku dasar pendidikan agama Islam pada perguruan tinggi umum jurusan/program studi kedokteran dan kesehatan 2. Departemen Agama, Direktorat Jenderal Kelembagaan Agama Islam. Jakarta; 55-63.