

**PERANAN ENZIM KASPASE 8 PADA PROGRAM KEMATIAN  
SEL KANKER KOLOREKTAL DITINJAU DARI KEDOKTERAN  
DAN ISLAM**



3015

Oleh :

**RISKIANA NINGSIH**

**NIM : 110. 1999.185**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat  
untuk mencapai gelar Dokter Muslim  
Pada**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI JAKARTA**

**MARET 2010**

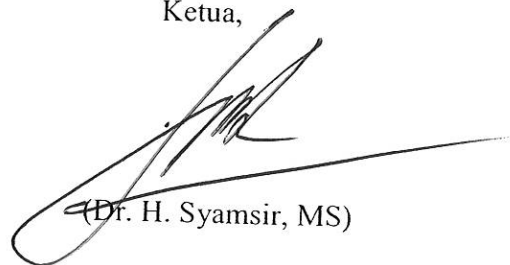
## PERYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi ini telah kami setujui untuk dipertahankan dihadapan komisi penguji skripsi, Fakultas Kedokteran UNIVERSITAS YARSI.

Jakarta, maret 2010

Komisi Penguji,

Ketua,



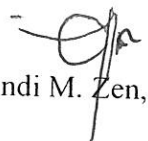
(Dr. H. Syamsir, MS)

Pembimbing Medik



(Harliansyah, PhD)

Pembimbing Agama



(H. Irwandi M. Zen, Lc, MA)

## ABSTRAK

### PERANAN ENZIM KASPASE 8 PADA PROGRAM KEMATIAN SEL KANKER KOLOREKTAL DITINJAU DARI SEGI KEDOKTERAN DAN ISLAM

Karsinoma kolorektal adalah suatu keganasan yang terjadi pada kolon, rektum, dan appendix. Karsinoma kolorektal biasanya berkembang sangat lambat bisa sampai beberapa tahun, sebelum karsinoma berkembang, biasanya diawali oleh terjadinya *noncancerous polyp*, yang kemudian berkembang menjadi karsinoma. Skripsi ini bertujuan untuk mengetahui peranan enzim kaspase 8 pada program kematian sel kanker kolorektal ditinjau dari segi kedokteran dan Islam dalam rangka meningkatkan derajat kesehatan masyarakat Indonesia. Enzim kaspase 8 adalah enzim protease yang mengandung sistein sebagai residu katalitik yang dapat memutus substrat spesifik pada residu asam aspartat, enzim ini dapat membantu menyingkirkan sel kanker melalui mekanisme apoptosis, Defek mekanisme apoptosis berperan dalam mencegah timbulnya kanker melalui instabilitas genetik dan akumulasi kelainan gen. Akibatnya *checkpoint* siklus sel tidak memenuhi mekanisme pengendalian siklus sel yang normal Pada dasarnya Islam sangat mendukung kemajuan pengobatan pada penyakit, apalagi jika pengobatan tersebut memberikan kemaslahatan bagi umat manusia. Penggunaan enzim kaspase 8 pada penyakit karsinoma kolorektal dilihat dari konsep mashlahah mursalah dalam agama Islam diperbolehkan, karena terapi enzim kaspase 8 ini memberikan manfaat dan tidak mendatangkan kemudharatan. Pengaruh enzim kaspase 8 pada penyakit karsinoma kolorektal sampai saat ini mempunyai lebih banyak manfaat dibandingkan dengan mudharatnya, karena itu dapat dipfirkan untuk digunakan sebagai terapi untuk penderita dengan penyakit karsinoma kolorektal yang sebelumnya dilakukan terapi dengan tindakan pembedahan mempunyai harapan untuk sembuh dari penyakit tersebut tanpa memerlukan tindakan invasif. Namun penelitian lebih lanjut senantiasa masih harus dilakukan untuk menilai lebih jauh lagi manfaat dan efek samping yang mungkin terjadi.

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul **PERANAN ENZIM KASPASE 8 PADA PROSES KEMATIAN SEL KANKER KOLOREKTAL DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM.**

Skripsi ini diajukan dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan untuk mencapai gelar Dokter Muslim dai Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi.

Pada kesempatan ini, perkenankanlah penulis menyampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang membantu, terutama :


1. Prof. Dr. Hj. Qomariyah, MS, PKK, AIFM, selaku Dekan FK Universitas YARSI
2. Bpk. Harliansyah, PhD, selaku Pembimbing Medis. Beliau dengan segala kesibukannya dan padatnya aktifitas, masih dapat meluangkan waktu untuk membimbing saya menyelesaikan skripsi ini.
3. Bpk. H. Irwandi M. Zen, Lc, MA selaku Pembimbing Agama yang telah membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini terutama dalam segi Agama Islam.
4. Ketua Komisi Penguji Dr. H. Syamsir, MS yang telah meluangkan waktu untuk menguji saya.
5. Perpustakaan Universitas YARSI Jakarta.

6. Kedua Orang Tua dan saudara-saudara saya yang telah memberikan semangat kepada saya.
7. Rekan-rekan terdekat saya di Universitas YARSI, yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu, terimakasih atas perhatian dan bantuannya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan dan jauh dari sempurna, oleh karena itu dengan senang hati penulis menerima saran dan kritik yang membangun.

Akhirnya, penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan Civitas Akademika Universitas YARSI serta masyarakat pada umumnya. Amin ya rabbal alamin.

Jakarta, Maret 2010



Penulis

## DAFTAR ISI

|   | Halaman |
|---|---------|
| PERNYATAAN PERSETUJUAN .....  | i       |
| ABSTRAK .....   | ii      |
| KATA PENGANTAR .....  | iii     |
| DAFTAR ISI .....  | v       |
| DAFTAR GAMBAR.....  | viii    |
| DAFTAR TABEL.....   | ix      |
| <b>BAB I PENDAHULUAN</b>  |         |
| 1.1. Latar Belakang .....   | 1       |
| 1.2. Permasalahan .....   | 6       |
| 1.3. Tujuan .....   | 6       |
| 1.4. Manfaat .....  | 7       |
| <b>BAB II PERANAN ENZIM KASPASE 8 PADA PROGRAM KEMATIAN<br/>SEL KANKER KOLOREKTAL DITINJAU DARI<br/>SEGI KEDOKTERAN</b> |         |
| 2.1. Kolon .....  | 8       |
| 2.1.1. Anatomi .....  | 8       |

|   |    |
|---|----|
| 2.1.2. Fisiologi .....  | 13 |
| 2.2. Karsinoma Kolorektal .....                               | 13 |
| 2.2.1. Etiologi .....   | 14 |
| 2.2.2. Klasifikasi.....                                       | 16 |
| 2.2.3. Gejala Klinik .....                                    | 19 |
| 2.2.4. Diagnosis .....  | 21 |
| 2.2.5. Pemeriksaan Penunjang.....                             | 21 |
| 2.2.6. Penatalaksanaan .....                                  | 24 |
| 2.3. Karsinogenesis .....                                     | 26 |
| 2.3.1. Patofisiologi.....                                     | 27 |
| 2.3.2. Proses Karsinogenesis .....                            | 28 |
| 2.3.3. Pencegahan Timbulnya Karsinogenesis.....               | 29 |
| 2.4. Apoptosis .....  | 29 |
| 2.4.1. Fungsi Apoptosis .....                                 | 31 |
| 2.4.2. Proses Apoptosis .....                                 | 34 |
| 2.4.3. Apoptosis dan Kesehatan .....                          | 36 |
| 2.4.4. Apoptosis dan Penyakit .....                           | 36 |
| 2.5. Enzim Kaspase .....                                      | 38 |
| 2.5.1. Fungsi Enzim Kaspase .....                             | 40 |
| 2.5.2. Peran Enzim Kaspase 8 Pada Disregulasi Apoptosis ..... | 41 |
| 2.5.3. Mekanisme Apoptosis Pada Terapi Kanker .....           | 44 |

**BAB III PERANAN ENZIM KASPASE 8 PADA PROGRAM KEMATIAN**

**SEL KANKER KOLOREKTAL DITINJAU DARI SEGI ISLAM**

|   |    |
|---|----|
| 3.1. Pandangan Islam Terhadap Kanker Kolorektal.....  | 46 |
| 3.2. Pandangan Islam Terhadap Penggunaan Enzim Kaspase 8 ..   | 51 |
| 3.3. Pandangan Islam Tentang Penggunaan Enzim Kaspase 8<br>Untuk Pengobatan Kanker Kolorektal ..... | 54 |

**BAB IV KAITAN PANDANGAN ANTARA KEDOKTERAN DAN ISLAM**

**TENTANG PENGGUNAAN ENZIM KASPASE 8 PADA  
PROGRAM KEMATIAN SEL KANKER KOLOREKTAL**

**BAB V KESIMPULAN DAN SARAN**

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 5.1. Kesimpulan ..... | 61 |
| 5.2. Saran .....      | 62 |

**DAFTAR PUSTAKA**



## DAFTAR GAMBAR

|          |  |    |
|----------|--|----|
| Gambar 1 | Pendarahan Kolon .....                               | 11 |
| Gambar 2 | Anatomi Kolon.....                                   | 12 |
| Gambar 3 | Stadium Karsinoma.....                               | 18 |
| Gambar 4 | Dua Jalur utama Proses Apoptosis.....                | 35 |
| Gambar 5 | Struktur Enzim Kaspase.....                          | 39 |
| Gambar 6 | Diagram Fungsi Enzim Kaspase.....                    | 40 |
| Gambar 7 | Fungsi Enzim Kaspase pada Disregulasi Apoptosis..... | 42 |
| Gambar 8 | Jalur Apoptosis.....                                 | 43 |

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Kanker adalah penyakit yang tidak mengenal status sosial serta dapat menyerang siapa saja sebagai akibat pertumbuhan sel yang tidak normal dari sel-sel di dalam jaringan tubuh. Sel-sel kanker dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya dan mengganggu fungsi selular sehingga dapat menimbulkan kematian sel. Hal ini sejalan dengan defenisi dari *American Cancer Society* yang mengatakan kanker sebagai kelompok penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal yang tidak terkendali (Kaplan *et al*, 1993).

Dari data WHO (2007) diketahui, setiap tahun jumlah penderita kanker di dunia bertambah menjadi 6,25 juta orang. Di Negara-negara maju, kanker merupakan penyebab kematian nomor dua setelah penyakit kardiovaskuler. Sepuluh tahun mendatang, diperkirakan 9 juta orang diseluruh dunia akan meninggal karena menderita kanker. Adapun jumlah pasien kanker di Indonesia mencapai 6% dari 200 juta lebih penduduk pada tahun 2005. Penderita karsinoma kolorektal pada tahun 2004 pada pria sebanyak 73,620 ribu orang dan pada wanita sebanyak 73,320 ribu orang menurut data *American cancer society* (ACS, 2004).

Telah terdapat 4 faktor penyebab kanker yaitu; faktor lingkungan yang terdiri dari bahan-bahan kimia berbahaya, penyinaran sinar ultra lembayung, sinar gamma

yang berlebihan, merokok dan polusi udara. Sedangkan faktor biologis terdiri dari infeksi virus, faktor hormon dan keturunan (genetis). Faktor bahan tambahan makanan seperti nitrosamin, bahan pengawet dan pewarna buatan (Havin & Thompson, 2008).

Angka kejadian kanker pada wanita dewasa yang sering dijumpai adalah: kanker payudara, paru dan bronkus, kolon dan rektum, korpus urinarius, ovarium, limfoma non hodgkins, melanoma, pankreas serta traktus urinarius. Adapun kanker pada pria yang sering ditemukan adalah: kanker prostat, paru dan bronkus, kolon dan rektum, traktus urinarius, melanoma, ginjal, leukemia, serta pankreas (ACS, 2004).

Secara umum, kanker kolorektal menempati urutan ketiga jenis kanker yang sering ditemukan pada pria dan wanita, serta menempati posisi nomor dua sebagai penyebab kematian terbesar akibat kanker (Havin & Tompson, 2008).

Kanker ditimbulkan oleh bahan-bahan karsinogen yang terjadi akibat paparan atau gangguan pada metabolisme tubuh. Karsinogenik dapat juga ditimbulkan akibat kebiasaan merokok, mengonsumsi makan makanan berkadar lemak tinggi maupun makanan siap saji yang menjadi bagian dari gaya hidup masyarakat moderen. Faktor inilah yang selanjutnya dapat memicu karsinoma kolorektal, walaupun mekanisme terjadinya belum diketahui secara pasti (Siegel *et al*, 2008).

Terdapat beberapa gejala umum penderita karsinoma kolorektal seperti berat badan yang terus menurun dan kelelahan yang tidak jelas sebabnya. Setelah berlangsung beberapa waktu, barulah timbul gejala-gejala lain yang berhubungan dengan keberadaan tumor dalam ukuran yang bermakna di dalam usus besar. Makin dekat lokasi tumor dengan anus, biasanya ditemukan gejala yang semakin banyak.

Gejala-gejala pada tumor usus besar terbagi kepada tiga bagian, yaitu gejala lokal, gejala umum, dan gejala penyebaran /metastasis (ACS, 2004).

Pertumbuhan neoplasma ganas umumnya berlangsung dalam 3 tahap yaitu; melalui tahap inisiasi, promosi dan progresi. Pada tahap inisiasi, sel terpapar bahan inisiator yang berlangsung secara cepat dan bersifat reversibel. Ditemukan pula mutasi pada DNA sel yang terpapar bahan karsinogen menjadi sel yang terinisiasi (*initiated cell*). Di dalam sel ini terjadi perubahan urutan nukleotida DNA dan proto-onkogen sehingga mengalami perubahan ekspresi gen membentuk protein abnormal, walaupun terlihat jaringan masih normal dengan populasi sel euploid (Tjahjono, 1998).

Tahap berikutnya adalah promosi di mana, paparan karsinogen yang sama atau bahan lain menyebabkan perubahan kromosom maupun DNA serta perubahan ekspresi protein akibat sel yang mengalami transformasi (*transformed cell*). Hasil akhir paparan ini berupa onkoprotein. Onkoprotein memicu pertumbuhan sel menjadi tidak normal, membelah diri dan tumbuh secara otonom serta tidak terkoordinasi dan tidak terkendali. Tahap promosi ini berlangsung cukup lama (10-30 tahun) serta bersifat tidak balik akibat paparan bahan promotor yang terus menerus. Promotor merupakan pemicu terhadap perubahan ekspresi informasi genetik. Perubahan ini ditandai dengan peningkatan sintesis DNA dan replikasi. Sel yang telah mengalami inisiasi dan transformasi selanjutnya akan menjadi sel karsinoma insitu. Populasi sel pada fase inisiasi masih berupa euploid, sedangkan pada karsinoma *in situ* berupa populasi euploid atau aneuploid (Tjahjono, 1998)

Pada tahap akhir yang berupa fase progresi terjadi perubahan fenotif sel kanker, dan pemeriksaan klinik telah teraba masa yang berupa benjolan. Pada tahap

ini, sel neoplasma juga mengadakan infiltrasi diantara sel jaringan sekitar dan mampu menyebar keseluruh tubuh /metastasis (Tjahjono, 1998).

Selama ini upaya pengobatan kanker, dilakukan dengan operasi, kemoterapi dan radio terapi. Terapi yang efeknya bersifat lokal ini diberikan secara eksternal maupun internal. Secara eksternal dilakukan menggunakan alat tertentu untuk menembakkan gelombang radioaktif ke arah sel-sel kanker, sedang secara internal dalam bentuk implant radioaktif yang disisipkan di area kanker, atau berupa obat telan/suntik. (Gustafsson *et al*, 2005).

Immunoterapi, tidak beda dengan imunisasi pada umumnya, immunoterapi bertujuan untuk meningkatkan kekebalan tubuh guna melawan sel-sel kanker. Terapi gen dilakukan dengan beberapa cara: (1) mengganti gen yang rusak atau hilang, (2) menghentikan kerja gen yang bertanggung jawab terhadap pembentukan sel kanker, (3) menambahkan gen yang membuat sel kanker lebih mudah dideteksi dan dihancurkan oleh sistem kekebalan tubuh, kemoterapi, maupun radioterapi, dan (4) menghentikan kerja gen yang memicu pembuatan pembuluh darah baru di jaringan kanker sehingga sel-sel kankernya mati. Pada dasarnya yang disebut pengobatan alternatif dapat digolongkan ke dalam salah satu jenis pengobatan di atas, tetapi karena riset medis yang belum memadai menyebabkan pengobatan tradisional ini kurang diakui kalangan kedokteran (Gustafsson *et al*, 2004).

Dalam tubuh manusia terdapat ratusan ribu sel yang diproduksi setiap detik melalui proses mitosis. Selain itu dalam jumlah yang sama sel dapat mati karena proses apoptosis. Hal ini untuk menjaga homeostasis dan fungsi khusus seperti aktivitas dan regulasi sel imun. Kesalahan regulasi apoptosis dapat menyebabkan berbagai penyakit seperti kanker, penyakit auto imun, infeksi yang menetap,

apoptosis yang berlebihan, AIDS, dan iskemi (Penwarden & Brigle, 2004).

Kesalahan pada mekanisme kematian sel menyebabkan mutasi gen yang berpengaruh langsung atau tidak langsung pada berbagai proses seperti inisiasi, mediasi atau eksekusi apoptosis (Mallauer *et al*, 2001).

Apoptosis di bagi atas dua bagian yaitu proses ekstrinsik dan intrinsik, proses ekstrinsik bertanggung jawab untuk menghilangkan sel yang tidak diinginkan saat sel berkembang yang dilakukan oleh enzim kaspase 8 dan kaspase 10, sedangkan proses intrinsik bertanggung jawab menghilangkan sel yang tidak diinginkan yang sudah terbentuk melalui kaspase 9 dan kaspase 2 (Salvesen & Fuentes, 2003).

Pada proses ekstrinsik terjadi penggabungan (ligasi) antara reseptor sel dengan bahan karsinogen yang mengaktivasi prokaspase 8 menjadi kaspase 8 dan selanjutnya akan mengaktivasi kaspase 3,6,7 untuk menginduksi protein serta mitokondria mempengaruhi proses intrinsik (Penwarden & Brigle, 2004).

Kaspase adalah enzim protease yang mengandung sistein sebagai residu katalitik yang memutus substrat spesifik pada residu asam aspartat, kaspase dalam sel dalam keadaan inaktif berbentuk Zymogen. Struktur kaspase berupa rantai polipeptida berukuran 32-55 kDa, yang terbagi menjadi tiga domain, domain pertama berukuran 17-21 kDa merupakan domain sentral yang merupakan subunit katalitik terbesar (active side), domain kedua berukuran 10-13 kDa merupakan domain terminal yang merupakan subunit katalitik terkecil, domain ketiga berukuran 3-24 kDa merupakan prodomain terminal yang disebut *death domain* (Bhat *et al*, 2008).

Dari ulasan singkat diatas, maka penulis mencoba untuk mengulas secara ilmiah bagaimana peranan enzim kaspase 8 pada program kematian sel kanker kolorektal.

## **1.2. Permasalahan**

Dari ulasan diatas maka permasalahan yang timbul adalah:

1. Apa pengaruh enzim kaspase 8 dalam proses kematian sel kanker kolorektal.
2. Bagaimana proses terjadinya kanker kolorektal.
3. Bagaimana pandangan Islam tentang manfaat enzim kaspase 8 pada program kematian sel kanker kolorektal.

## **1.3. Tujuan**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui peranan enzim kaspase 8 pada program kematian sel kanker kolorektal ditinjau dari segi kedokteran dan Islam.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui pengaruh enzim kaspase 8 dalam proses kematian sel kanker kolorektal.
2. Untuk mengetahui proses terjadinya kanker kolorektal.
3. Untuk mengetahui pandangan Islam tentang manfaat enzim kaspase 8 pada program kematian sel kanker kolorektal.

#### **1.4. Manfaat**

##### **1. Bagi Penulis**

Untuk memenuhi persyaratan mencapai gelar dokter dan lebih memahami peranan enzim kaspase 8 pada program kematian sel kanker kolorektal ditinjau dari kedokteran dan Islam.

##### **2. Bagi Universitas YARSI**

Diharapkan skripsi ini dapat membuka wawasan dan pengetahuan serta menjadi bahan masukan bagi civitas akademika mengenai peranan enzim kaspase 8 pada program kematian sel kanker kolorektal ditinjau dari kedokteran dan Islam.

##### **3. Bagi Masyarakat**

Diharapkan skripsi ini dapat menambah pengetahuan masyarakat luas sehingga dapat lebih memahami mengenai peranan enzim kaspase 8 pada program kematian sel kanker kolorektal ditinjau dari kedokteran dan Islam.



## BAB II

### PERANAN ENZIM KASPASE 8 PADA PROGRAM KEMATIAN SEL KANKER KOLOREKTAL DI TINJAU DARI SEGI KEDOKTERAN

#### 2.1. Kolon

Kolon adalah bagian dari sistem digestif, tempat penyimpanan dari materi-materi yang tidak terpakai. Secara fisiologis kolon berfungsi menyerap air dan menyimpan sari-sari makanan sementara. Organ ini juga dapat menjadi tempat berbagai proses penyakit, Salah satu penyakit tersebut adalah karsinoma, karsinoma merupakan gabungan dari beberapa gejala penyakit yang berbeda yang mempengaruhi sel dasar tubuh. Kanker terjadi melalui pertumbuhan sel yang abnormal dan membelah tanpa terkontrol. (Appleton & Lange, 1996)

##### 2.1.1. Anatomi

Berdasarkan struktur anatominya kolon terdiri dari: Saekum dan kolon assenden, Kolon transversum, Kolon desenden, Kolon sigmoid serta appendix (Appleton & Lange, 1996).

Sekum, kolon asendens, dan bagian kanan kolon tranversum diperdarahi oleh cabang arteri mesenterika superior yang terdiri dari arteri ileokolika. Arteri kolika dekstra, dan arteri kolika media. kolon transversum bagian kiri, kolon desendens, kolon sigmoid. dan sebagian besar rektum diperdarahi oleh arteri mesenterika inferior melalui arteri kolika sinistra,

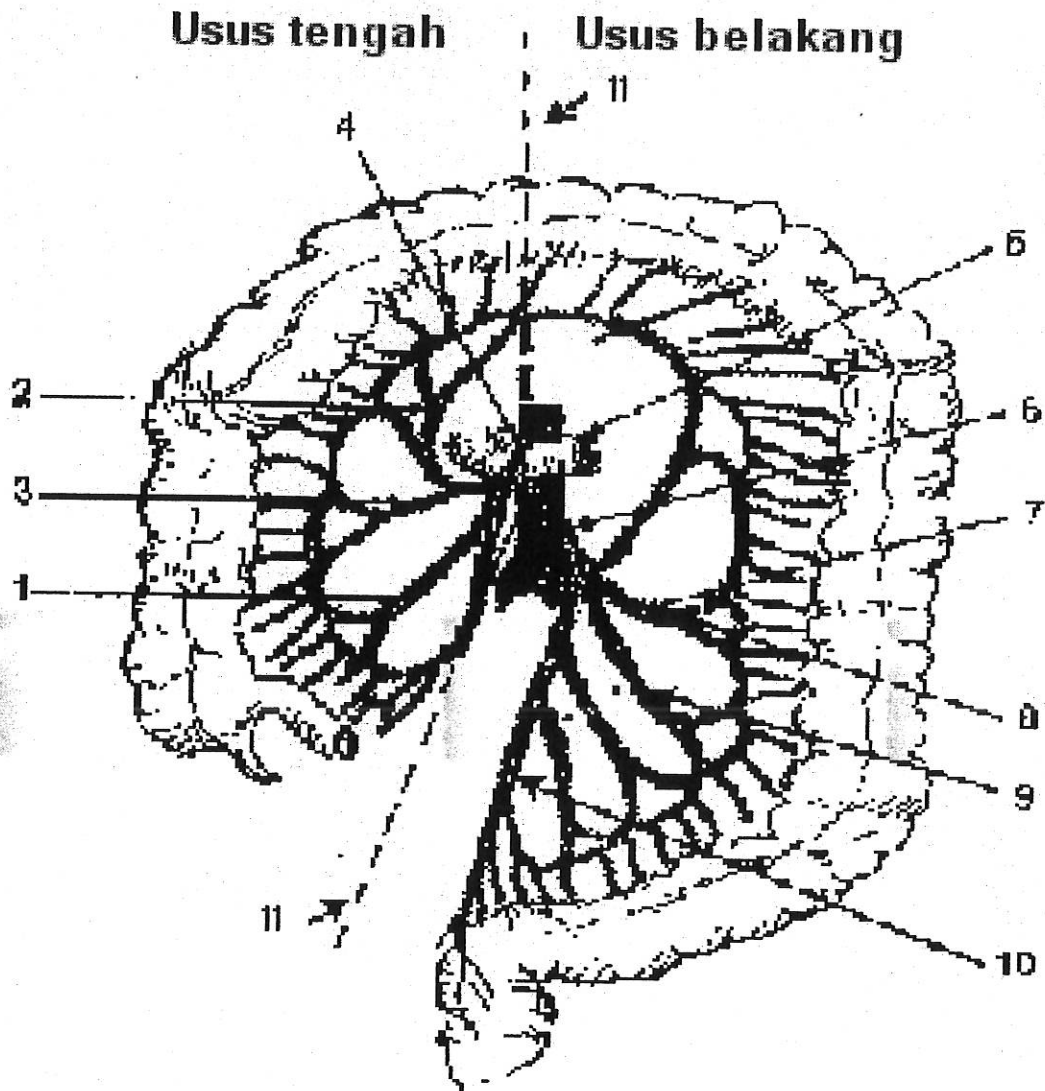
arteri sigmoid, dan arteri hemoroidalis superior (seperti ditunjukkan pada Gambar 1) (Sjamsuhidajat & Wim De Jong, 1997).

Pembuluh vena kolon berjalan paralel dengan arterinya. Aliran darah vena yang menuju kolon ascendens dan kolon transversum disalurkan oleh vena mesenterika superior, adapun aliran darah ke kolon descendens, sigmoid dan rektum disalurkan melalui vena mesenterika inferior. Kedua vena mesenterika superior dan vena mesenterika inferior bermuara ke dalam vena porta, tepi vena mesenterika inferior melalui vena lienalis. Aliran vena dari kanalis analis menuju ke vena kava inferior. Oleh karena itu, penyebaran metastasis yang berasal dari keganasan rektum dan anus dapat ditemukan di paru, sedangkan yang berasal dari kolon ditemukan di hati (Sjamsuhidajat & Wim De Jong, 1997).

Aliran limfe kolon sejalan dengan aliran darahnya. Hal ini penting diketahui sehubungan dengan penyebaran keganasan dan kepentingannya dalam reseksi keganasan kolon. Sumber aliran limfe terdapat pada muskularis. Oleh karena itu, selama keganasan kolon belum mencapai lapisan muskularis mukosa, kemungkinan besar belum terjadi metastasis (Sjamsuhidajat & Wim De Jong, 1997).

Kolon dipersarafi oleh serabut simpatis yang berasal dari nervus splanchnikus dan plexus presakralis serta serabut parasimpatis yang berasal dari nervus vagus. Karena distribusi persarafan usus tengah dan usus belakang, nyeri alih pada kedua bagian kolon kiri dan kanan berbeda. Lesi pada kolon bagian kanan yang berasal dari usus tengah terasa mula-mula pada epigastrium atau di atas pusat. Nyeri dari lesi pada kolon descendens atau

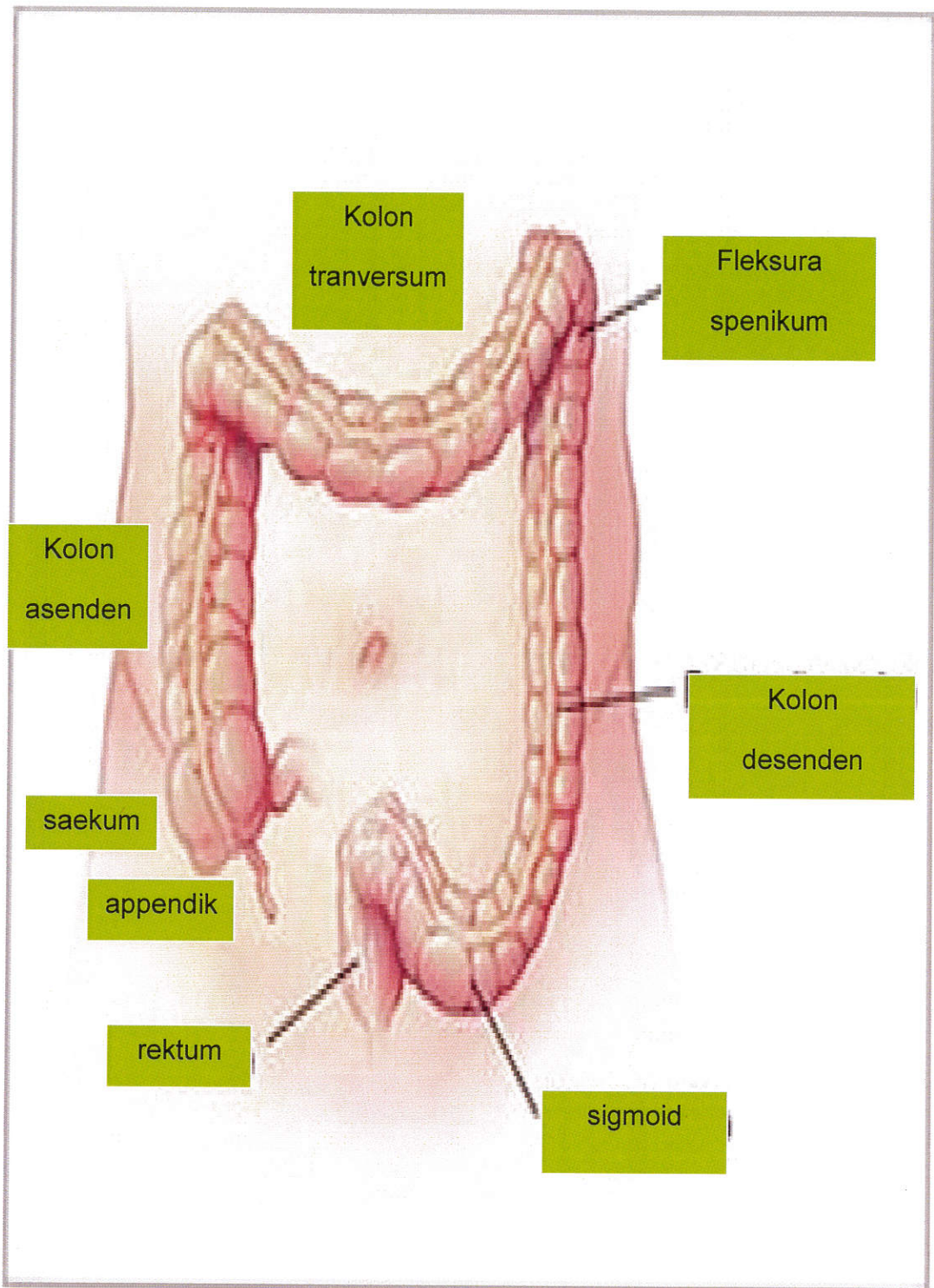
sigmoid yang berasal dan usus belakang terasa mula-mula di hipogastrium atau dibawah pusat (Sjamsuhidajat & Wim De Jong, 1997).



**Gambar. 1 : Pendarahan Polon**

a.ileokolika (1), a.kolika dekstra (2), a.kolika media (3), a.mesenterika superior (4), duodenum bagian horisontal (5), a.mesenterika inferior (6), a. kolika sinistra (7), bifurkasi aorta (8) a.sigmoidea (9), a.rektalis superior (10), batas antara usus tengah dan usus belakang

(Sumber : Sjamsuhidajat, 1997).



**Gambar 2. Anatomi Kolon**

Sumber: (Gustafsson , 2005)

### 2.1.2. Fisiologi

Fungsi usus besar adalah menyerap air, vitamin, dan elektrolit, ekskresi mucus, serta menyimpan feses, dan kemudian mendorongnya keluar. Dari 700-1000 ml cairan usus halus yang diterima oleh kolon, hanya 150-200 ml yang dikeluarkan sebagai feses setiap harinya (Bhat *et al*, 2008).

Udara terbawa sewaktu makan, minum, atau menelan saliva, mengakibatkan Oksigen dan CO<sub>2</sub> terserap di usus, sedangkan nitrogen bersama dengan gas hasil pencernaan dan peragian lainnya dikeluarkan sebagai flatus. Jumlah gas dalam usus mencapai 500 ml sehari. Pada saat terjadi infeksi usus, produksi gas meningkat dan bila mendapat obstruksi usus gas akan tertimbun di saluran cerna yang menimbulkan flatulensi (Sjamsuhidajat & Wim De Jong, 1997).

## 2. 2. Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal adalah suatu penyakit keganasan yang terjadi pada kolon, rektum, dan appendix, sebelum karsinoma berkembang, biasanya diawali oleh terjadinya *noncancerous polyp*. yang kemudian berkembang menjadi karsinoma. Polip merupakan pertumbuhan jaringan yang terjadi pada kolon atau rektum. Jenis polip yang berkembang menjadi karsinoma disebut *adenomatous polyps* atau adenoma (Siegel *et al*, 2008).

Sekitar 70-75% karsinoma kolon dan rektum terletak pada rektum dan sigmoid. Keadaan ini sesuai dengan lokasi polip colitis ulserasi, dan colitis amuba kronik. Karsinoma kolorektal biasanya berkembang sangat lambat bisa sampai beberapa tahun (Sjamsuhidajat & Wim De Jong, 1997)

### 2.2.1. Etiologi

Banyak penelitian yang menjelaskan bahwa etiologi kanker kolon rektum bersifat multifaktor dan model dua tahap karsinogenesis tampak dapat diterapkan. Yang pertama menggambarkan bahwa karsinoma kolon berkembang melalui stadium polip adenomatosa karsinoma non invasif. Yang kedua mempertahankan bahwa perubahan displastik baru timbul dalam mukosa kolon dan membawa ke stadium lebih lanjut menjadi kanker non invasif dan invasif (Appleton & Lange, 1996).

Virus dianggap sebagai dasar terjadinya karsinogenesis seperti sitomegalo virus dalam jaringan kolon ganas. Kemungkinan lain mencakup berbagai metabolit protein, yang mencakup agen seperti amonia, fenol, yang mudah menguap atau triptopan, serta senyawa Nitrogen, yang terbentuk selama proses pengolahan atau penyimpanan bahan makanan. (Appleton & Lange, 1996).

Diet zat makanan yang mengandung serat telah dilaporkan sebagai faktor pokok yang bertanggung jawab untuk timbulnya karsinoma kolorektal pada orang Afrika asli. Hipotesisnya adalah bahwa diet serat berhubungan waktu transit yang lebih pendek, sehingga hanya menyebabkan kontak pendek dari karsinogen dengan mukosa. Penurunan waktu transit juga mengurangi kerja bakteri dalam isi kolon (Appleton & Lange, 1996).

Berbagai polip kolon dapat berdegenerasi maligna dan setiap polip kolon harus dicurigai. Normalnya kromosom sehat mengontrol pertumbuhan dari sel. Jika kromosomnya rusak, pertumbuhan sel menjadi tidak terkontrol,

tumbuh polip. Polip kolon menunjukkan jinak, bila bertahun-tahun polip kolon jinak dapat menjadi kanker (Mallauer *et al*, 2001).

Kolitis ulseratif kronik karena inflamasi. Resiko kanker kolon sangat tinggi untuk pasien dengan riwayat colitis ulseratif kronik dalam jangka waktu yang lama. Resiko dari kanker kolon sangat jelas terjadi setelah 10 tahun menderita colitis (Siegel *et al*, 2008).

Sifat flora bakteri usus dapat ditentukan dengan diet, dan bahwa diet juga memberikan substrat bagi perubahan yang diinduksi bakteri apapun pada isi usus normal menjadi karsinogen. (M. Copeland, 1995).

Dengan terus meningkatnya riset biomarker, pengaruh atas genetika telah diperlihatkan terhubung sangat dekat dengan perkembangan kanker kolon. Penyakit turun temurun ini pertama-tama telah diamati pada pasien dengan polip adenomatous keluarga atau *familial adenomatous polyposis (FAP)*(Appleton & Lange, 1996).

- **Lain-lain**

Faktor penyinaran yang berlebihan oleh sinar ultra violet menyebabkan efek berupa mutasi genetik sehingga memicu kanker. (Tjahjono, 1998).

Merokok juga dapat meningkatkan resiko terjadinya karsinoma kolorektal, menurut penelitian mengatakan resiko karsinoma kolorektal akan meningkat jika merokok lebih dari 25 batang sehari, begitu pula jika mengkonsumsi alkohol lebih dari satu gelas alkohol juga dapat meningkatkan resiko karsinoma kolorektal (Penwarden & Brigle, 2004).



### 2.2.2. Klasifikasi

Secara makroskopik terdapat tiga tipe karsinoma kolorektal. Yaitu tipe polipoid atau vegetatif yang tumbuh menonjol ke dalam lumen usus, berbentuk bunga kol dan ditemukan terutama di sekum dan kolon ascendens. Tipe skirus mengakibatkan penyempitan sehingga terjadi stenosis dan gejala obstruksi, terutama ditemukan pada kolon descendens, sigmoid dan rectum. Bentuk lainnya tipe ulseratif terjadi karena nekrosis di bagian sentral pada rektum. Pada tahap lanjut, sebagian besar karsinoma kolon mengalami ulserasi dan menjadi tukak maligna (Sjamsuhidajat & Wim De Jong, 1997).

Derajat keganasan karsinoma kolon dan rectum berdasarkan gambaran hidrologik dibagi menurut klasifikasi Dukes. Klasifikasi Dukes dibagi berdasarkan dalamnya infiltrasi karsinoma di dinding usus.

**Tabel 1 : Klasifikasi derajat keganasan karsinoma menurut Dukes**

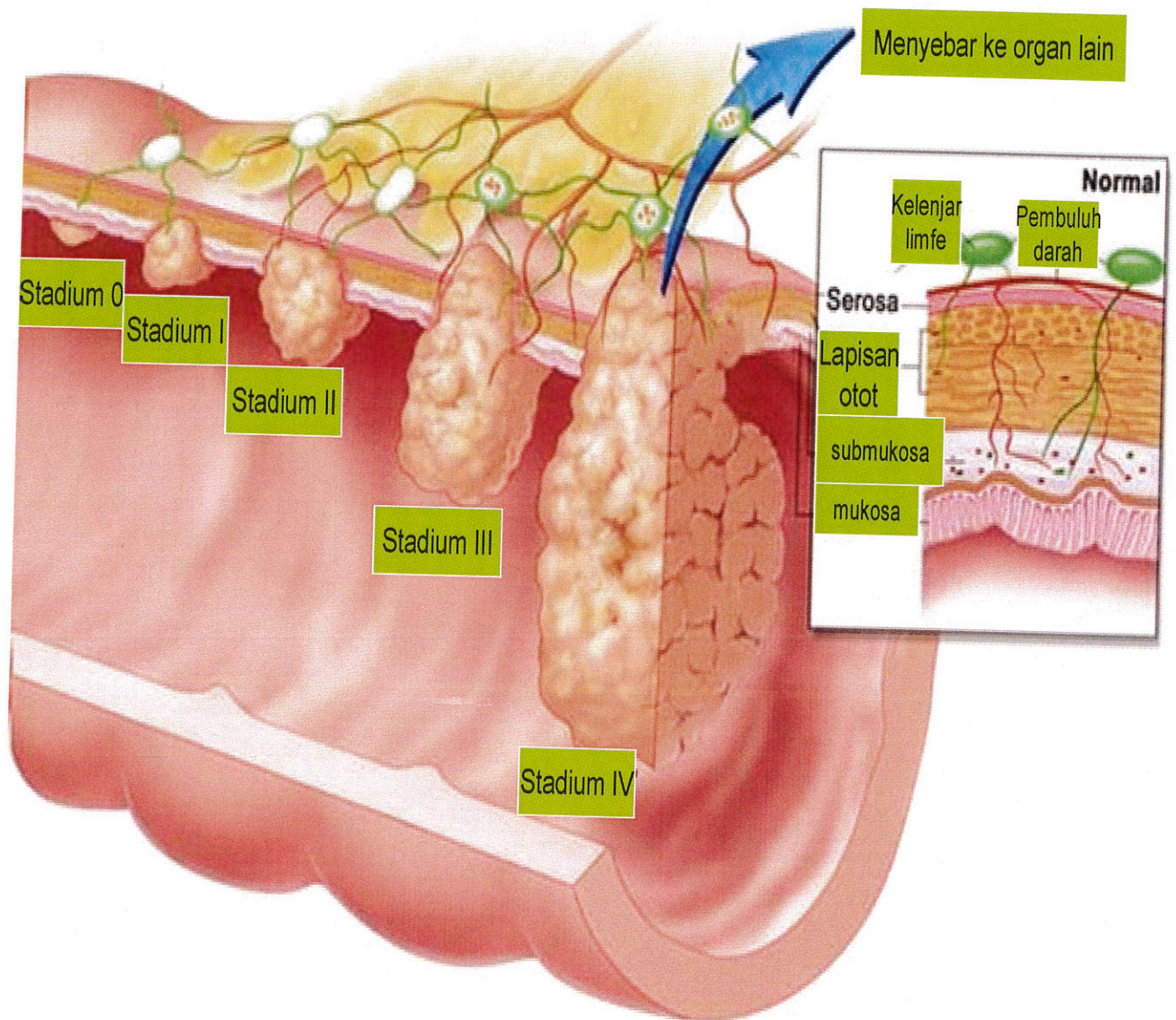
| Dukes | Dalamnya Infiltrasi                         | Prognosis hidup setelah 5 tahun |
|-------|---|---------------------------------|
| A     | Terbatas di dinding usus                    | 97%                             |
| B     | Menembus lapisan muskularis                 | 80%                             |
| C     | Metastasis Kelenjar Limf                    |                                 |
| C1    | → Beberapa Kelenjar Limf dekat tumor primer | 65%                             |
| C2    | → Dalam Kelenjar Limf jauh                  | 35%                             |
| D     | Metastasis jauh                             | <5%                             |

(Sumber : Sjamsuhidajat, 1997).

**Tabel 2 : Derajat karsinoma berdasarkan indeks Tumor/Nodul/Metastasis (TNM)**

| Stadium   | Keterangan   |
|-----------|--|
| Stadium 1 | T1 : Terbatas pada mukosa/submukosa.<br>T2 : Menembus otot.  |
| Stadium 2 | T3 : Menembus otot, dinding kolon dan rektum<br>T4 : Menginvasi jaringan sekitar                                       |
| Stadium 3 | N1 : Menginvasi 1-3 kelenjar limfe.<br>N2 : Menginvasi lebih dari 3 kelenjar limfe.<br>N3 : Menginvasi pembuluh darah. |
| Stadium 4 | Metastasis jauh  |

(Sumber : Sjamsuhidajat, 1997).



**Gambar 3. Stadium Karsinoma Kolorektal**

Sumber : (Siegel *et al*, 2008)

### 2.2.3. Gejala klinik

### 2.2.3. Gejala klinik

Secara umum gejala karsinoma kolorektal tidak jelas, seperti berat badan menurun, kelelahan yang tidak jelas sebabnya. Setelah berlangsung beberapa waktu barulah muncul gejala lain yang berhubungan dengan keberadaan karsinoma yang berukuran bermakna di usus besar. Makin dekat lokasi tumor dengan anus biasanya gejalanya makin banyak. Gejala karsinoma kolorektal, gejala tersebut terbagi tiga, yaitu gejala lokal, gejala umum, dan gejala penyebaran (metastasis) (Gustafsson *et al*, 2005).

#### 1. Gejala Lokal :

- Perubahan kebiasaan buang air
  - Perubahan konsistensi buang air, berkurang (konstipasi) atau bertambah (diare).
  - Sensasi seperti belum selesai buang air, (masih ingin tapi sudah tidak bisa keluar) dan perubahan diameter serta ukuran kotoran (feses).  
Keduanya adalah ciri khas dari karsinoma kolorektal
  - Perubahan wujud fisik kotoran atau feses
    - Feses bercampur darah
    - Feses bercampur lendir
    - Feses berwarna kehitaman, biasanya berhubungan dengan terjadinya perdarahan di saluran pencernaan bagian atas

- Timbul rasa nyeri disertai mual dan muntah saat buang air besar sebagai akibat sumbatan saluran pembuangan kotoran oleh massa tumor.
- Adanya benjolan pada perut yang mungkin dirasakan oleh penderita.
- Timbulnya gejala-gejala lainnya di sekitar lokasi tumor, karena kanker dapat tumbuh mengenai organ dan jaringan sekitar tumor tersebut, seperti kandung kemih (timbul darah pada air seni, timbul gelembung udara), vagina (keputihan yang berbau, muncul lendir berlebihan). Gejala-gejala ini terjadi belakangan, sehingga semakin besar tumor dan semakin luas penyebarannya (Siegel *et al*, 2008).

## **2. Gejala Umum:**

Gejala umum pada kanker kolorektal adalah: Berat badan turun tanpa sebab yang jelas, Hilangnya nafsu makan, Anemia sehingga pasien tampak pucat, serta sering merasa lelah (Siegel *et al*, 2008).

## **3. Gejala Penyebaran (metastasis):**

Penyebaran karsinoma kolorektal tergantung stadiumnya, karsinoma yang belum menginvasi dinding kolon atau rektum disebut karsinoma *in situ*. Tingkat invasi karsinoma kolorektal dibagi menjadi tiga bagian; yaitu invasi pertama (invasi local) karsinoma berkembang pada dinding kolon dan rektum, tapi belum menembus dinding kolon dan rektum serta belum menginvasi jaringan sekitar. Invasi kedua (invasi regional) karsinoma menyebar menembus dinding kolon dan rektum serta menginvasi jaringan sekitar, atau menyebar ke kelenjar limfe sekitar. Invasi ketiga (invasi ke jaringan yang jauh) menginvasi

organ tubuh lain yang jauh dari lokasi karsinoma kolorektal seperti hati dan paru (Siegel *et al*, 2008).

#### **2.2.4. Diagnosis**

Diagnosis karsinoma kolorektal ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, colok dubur, dan rektosigmoideskopi atau foto kolon dengan kontras ganda. Pemeriksaan ini sebaiknya dilakukan setiap tiga tahun untuk usia di atas 45 tahun. Kepastian diagnosis ditentukan berdasarkan pemeriksaan patologi anatomi. Pemeriksaan tambahan ditujukan pada jalan kemih untuk kemungkinan tekanan ureter kiri, atau infiltrasi ke kandung kemih, serta hati dan paru untuk metastasis. (Sjamsuhidajat & Wim de Jong, 1997)

#### **2.2.5. Pemeriksaan Penunjang**

Ketika kanker kolon dicurigai, *colonoscopy* adalah studi diagnostik pilihan. Yang menyediakan akses untuk menguji keseluruhan kolon, dapat dilakukan polypectomy untuk tujuan pengobatan dan biopsi pada lesi kolon. Alternatif prosedur diagnostik adalah *double-contrast enema barium* (BE) dan *proctosigmoidoscopy*. Dengan BE, kanker kolon dapat muncul seperti apple-core lesion, dengan stuktur mucosal yang tidak teratur, suatu lesi polypoid, atau kerusakan yang luas (Appleton & Lange, 1996).

Jika suatu hasil diagnosa kanker kolon dibuat, pasien dievaluasi untuk operabilitas dan reseksibilitas. Operabilitas ditentukan oleh kondisi *cardiopulmonary*. Riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik dan studi

laboratorium seperti jumlah sel darah lengkap, fungsi ginjal, dan gula darah akan sebagai penilaian yang layak dari kondisi medis umum pasien. (Appleton & Lange, 1996).

Tes fungsi liver, serum alkaline phosphatase, serum gamma-guatamyl transferase (SGGT), SGOT, SGPT, dan LDH, telah ditunjukkan untuk menilai kemungkinan adanya metastasis hepatic. Penanda Tumor seperti CEA, CA 19-9 dan CA-50 telah digunakan dalam merawat penderita kanker kolorektal. CT scans tidaklah secara rutin dilakukan pre operatif. Pengembangan immunoscintigraphy diarahkan lebih spesifik yang gambaran tumor yang lebih sensitive. glycoprotein, TAG 72, telah ditemukan untuk target antigen yang berguna pada kanker kolorektal (Appleton & Lange, 1996).

- ***Enema Barium***

Pemeriksaan enema barium kolom penuh telah dilaporkan gagal mengidentifikasi seperlima sampai seperempat dari seluruh kanker kolon dan dua perlima dari semua lesi polipoid. Tetapi enema barium kontras udara akan mendeteksi hampir semua lesi kolon dengan diameter minimum lima mm dan harus dipertimbangkan sebagai tindakan radiologi terpilih. Kontraindikasi mencakup penyakit usus peradangan parah akut, kecurigaan perforasi dan biopsi dinding usus belakangan ini (M.Copeland, 1995).

- ***Kolonoskopi***

Kolonoskopi suatu enema barium kontras udara sering digunakan, dan lesi dapat dideteksi dan dibiopsi atau dieksisi atau keduanya. Dua teknik ini saling melengkapi dan cukup bermanfaat. keterbatasan mencakup kegagalan

mencapai atau memeriksa fleksura koli sinistra secara lengkap (10 persen), fleksura koli dekstra (15 persen) atau sekum (20 persen). Pasien asimtomatik dengan darah samar terdokumentasi baik di dalam tinja dan pasien simtomatik harus menjalani pemeriksaan kolonoskopi seluruh kolon, bahkan pasien dengan gambaran sigmoidoskopi normal dan enema barium normal atau samar-samar (M.Copeland, 1995).

- ***Tes Lain***

Teknik sitologi pada tinja telah berkembang baik dan tepat. Tetapi keperluan akan bilas dan penyiapan feses yang teliti dan memakan waktu telah membatasi pemakaiannya serta akan terus demikian. Kadar antigen karsinoembrionik (CEA) pembedah sering berkolrelasi dengan beban tumor dan prognosis, tetapi manfaat informasi ini tetap akan ditentukan. Tes konvensional seperti hitung darah lengkap, panel biokimia darah, foto toraks, sidik hati dan dalam kasus tertentu, pielogram intravena, memberikan informasi tentang luas penyakit yang memerlukan intervensi bedah yang tepat. Tes biokimia, imunologi dan radiologi lain mempunyai nilai tak pasti dalam kebanyakan kasus (Sjamsuhidajat & Wim De Jong, 1997).

- ***Tes untuk darah feses***

Tes penyaring terbaik pada subyek asimtomatik adalah penggunaan kertas yang diimpregnasi guaiak darah samar. Penting agar pasien mendapat diet tinggi serat bebas daging merah sekurang-kurangnya selama 48 jam. Keuntungan tes ini mencakup biaya yang murah, kemudahan melakukannya dan angka positif palsu relatif rendah (1 persen) ( M.Copeland, 1995).



- ***Proktosigmoidoskopi***

Merupakan bantuan diagnostik yang penting dalam pengawasan lesi yang terlihat dalam tes lain pada pasien asimtomatik. Tetapi manfaatnya rendah dalam pasien asimtomatik, karena hasil survei prospektif menunjukkan hanya sekitar satu kanker dalam setiap 667 pasien yang diperiksa. Polip telah dilaporkan dalam 4 sampai 9 persen pasien di atas usia 40 tahun (M.Copeland, 1995).

#### **2.2.6. Penatalaksanaan**

Satu-satunya kemungkinan terapi kuratif ialah tindakan bedah. Tujuan utama tindakan bedah ialah memperlancar saluran cerna, baik bersifat kuratif maupun nonkuratif. Kemotetapi dan radiasi bersifat paliatif dan tidak memberikan manfaat kuratif. Tindakan bedah terdiri atas reseksi luas karsinoma primer dan kelenjar limfe regional (Sjamsuhidajat & Wim De Jong, 1997).

Bila sudah ada metastasis jauh, tumor primer akan direseksi juga dengan maksud mencegah obstruksi, perdarahan, anemia, inkontinensia, fistel, dan nyeri. Pada karsinoma rektum, teknik pembedahan yang dipilih tergantung dan letaknya, khususnya jarak batas bawah karsinoma dan anus. Sedapat mungkin anus dengan sfingter ekstern dan sfingter intern akan dipertahankan untuk menghindari anus preternaturalis (Sjamsuhidajat & Wim De jong, 1997).

Goresan di tengah abdominal memungkinkan explorasi penuh dan perluasan lebih lanjut. Tingkat reseksi ditentukan oleh lokasi kanker kolon utama, seperti halnya ada atau tidaknya invasi ke dalam struktur yang bersebelahan dan metastasis yang jauh. Walaupun tidak adanya invasi kolon ke dalam organ atau metastasis, reseksi kolon adalah pengobatan pilihan yang utama (Appleton & Lange, 1996).

Reseksi kolon yang terdiri beberapa bagian untuk kanker meliputi ligasi dari vaskuler pedicle yang utama, dengan pembedahan dari tangkai getah bening mesenterik agar terbebas dari karsinoma (Appleton & Lange, 1996).

Laparoskopi intervensi pembedahan pada kanker kolon adalah suatu pengembangan terbaru di dalam perawatan. Tingkat kematian operatif untuk pembedahan kanker kolon pada kasus tertentu adalah 5% atau kurang. Reseksi kolon dengan tujuan sembuh membawa tingkat kematian lebih rendah dari pada reseksi paliatif (Appleton & Lange, 1996).

Cara lain yang dapat digunakan atas indikasi dan seleksi khusus ialah fulgerasi (koagulasi listrik). Pada cara ini tidak dapat dilakukan pemeriksaan histopatologik. Cara ini kadang digunakan pada penderita yang beresiko tinggi untuk pembedahan. Koagulasi dengan laser digunakan sebagai terapi paliatif, Sedangkan radioterapi, kemoterapi, dan imunoterapi digunakan sebagai terapi adjuvan (Sjamsuhidajat & Wim De jong, 1997).

Reseksi tumor secara paliatif dilakukan untuk mencegah atau mengatasi obstruksi atau menghentikan perdarahan supaya kualitas hidup penderita lebih baik. Jika tumor tidak dapat diangkat, dapat dilakukan bedah pintas atau anus preternaturalis. Pada metastasis hati yang tidak lebih dari dua atau tiga nodul dapat dipertimbangkan eksisi metastasis. Pemberian sitostatik melalui arteri hepatica, yaitu perfusi secara selektif, kadang lagi disertai terapi embolisasi, dapat berhasil penghambatan pertumbuhan sel ganas. Selain menghindari makanan kaya zat karsinogenik juga harus mengkonsumsi makanan bersifat antikarsinogen untuk mengurangi resiko terkena kanker kolon (Sjamsuhidajat & Wim De Jong, 1997).

Pengobatan lain yang dewasa ini mulai digunakan pada penatalaksanaan karsinoma kolorektal adalah dengan menggunakan enzim kaspase 8 (ACS, 2009).

### **2.3. Karsinogenesis**

Karsinogenesis adalah suatu proses terjadinya kanker melalui mekanisme multistap yang menunjukkan perubahan genetik dan menyebabkan transformasi progresif sel normal menjadi sel malignan (ganas). Karsinogenesis melibatkan inisiasi, promosi, progresi, dan metastasis. Pada tahap perkembangan (progression), terjadi instabilitas genetik yang menyebabkan perubahan-perubahan mutagenik dan epigenetik (Sardjono, 1989).

Proses ini akan menghasilkan klon baru sel-sel tumor yang memiliki aktivitas proliferasi, bersifat invasif (menyerang) dan potensi metastatiknya meningkat (Sardjono, 1989).

Pada tahap inisiasi, perubahan terjadi pada aspek sitogenetik sebuah sel normal yang menyebabkan terbentuknya sel termodifikasi atau abnormal. Proses transformasi sel normal ini akibat efek genotoksik dari suatu agen yang bersifat karsinogenik. Pada tahap promosi sebagai efek epigenetik dari suatu agen, sel abnormal ini akan terinduksi untuk melakukan pembelahan atau proliferasi secara aktif dan membentuk suatu klon atau kumpulan sel yang tidak normal (Sardjono, 1989).

### 2.3.1. Patofisiologi

Karsinogenesis kimiawi merupakan suatu proses multistadium. Sebagian besar karsinogen sebenarnya tidak reaktif prokarsinogen atau karsinogen (*proximate*), namun di dalam tubuh diubah menjadi karsinogen awal (*primary*) atau menjadi karsinogen akhir (*ultimate*). Sitokrom P, suatu monooksidase dependen retikulum endoplasmik sering mengubah karsinogen *proximate* menjadi *intermediated* efisien elektron yang reaktif (*electrophils*). *Intermediate* (zat perantara) yang reaktif ini dapat berinteraksi dengan pusat-pusat di DNA yang kaya elektron (*nucleophilic*) untuk menimbulkan mutasi. Interaksi antara karsinogen akhir dengan DNA semacam ini dalam suatu sel diduga merupakan tahap awal terjadinya karsinogenesis kimiawi. DNA sel dapat pulih kembali bila mekanisme perbaikannya normal, namun bila tidak sel yang mengalami perubahan dapat tumbuh menjadi tumor yang akhirnya nampak secara klinis. Ko-karsinogen (*promoter*) sendiri bukan karsinogen.

*Promoter* berperan mempermudah pertumbuhan dan perkembangan sel tumor *dormant* atau *latent*. Waktu yang diperlukan untuk terjadinya tumor dari fase awal tergantung pada adanya *promoter* tersebut dan untuk kebanyakan tumor pada manusia periode laten berkisar dari 15 sampai 45 tahun (Hall, 2000).

### 2.3.2. Proses Karsinogenesis

Interaksi awal antara suatu karsinogen dengan sel tujuan mungkin berlangsung singkat dan irreversibel. Tahap ini disebut tahap inisiasi, sedangkan tahap-tahap berikutnya belum jelas, hanya ada dua buah hipotesa yang menerangkannya sebagai berikut:

#### **Hipotesa I**

Hipotesa pertama ini menerangkan bahwa tahap inisiasi yang menimbulkan suatu sel kanker dan tahap-tahap berikutnya tergantung dari kemampuan pertumbuhan spesies seluler tersebut. Hal ini berarti bahwa proses karsinogenesis merupakan proses perkembangan atau evolusi dari suatu sel kanker (Hall, 2000).

#### **Hipotesa II**

Hipotesa kedua ini menerangkan bahwa tahap inisiasi menyebabkan suatu perubahan pada sel nonneoplastik sehingga bersifat dapat mengalami evolusi menjadi suatu sel kanker. Hal ini berarti bahwa proses karsinogenesis merupakan proses perkembangan atau evolusi menjadi suatu sel kanker (Hall, 2000).

### **2.3.3. Pencegahan Timbulnya Karsinogenesis**

Eratnya kaitan nutrisi dengan kanker, merujuk pada studi perpindahan penduduk (migrasi) dari wilayah diet lemak rendah ke wilayah diet lemak tinggi. Wanita Jepang atau Eropa Timur yang bermigrasi ke Amerika atau Australia, beresiko terkena kanker payudara sama tingginya dengan wanita setempat dari generasi yang sama. Risiko ini bukan cuma pada penyakit kanker payudara, melainkan juga pada kanker usus besar, dan prostat. Karena itu, tidak mengkonsumsi makanan dengan kadar lemak tinggi, diyakini berpengaruh besar dalam mencegah proses karsinogenesis terutama pada tahap inisiasi menjadi tahap promosi. Sementara pada tahap promosi, bahan karsinogen dari luar seperti nutrisi, obat-obatan, hormonal dan alkohol, berperan sangat besar menuju tahap lebih lanjut, yaitu tahap progresi atau sering disebut sebagai pra kanker (Sardjono, 1989).

Mengkonsumsi makanan berserat seperti buah-buahan, sayuran, gandum, padi-padian, juga terbukti dapat mencegah terjadinya kanker usus besar. Bahkan, konsumsi makanan berserat akan menurunkan sirkulasi hormon estradiol, sehingga mencegah terjadinya kanker payudara. Sementara penambahan nutrisi vitamin A, vitamin C, betakaroten dan diet rendah lemak, akan bermanfaat dalam mencegah terjadinya sel kanker (Sardjono, 1989).

### **2.4. Apoptosis**

Apoptosis adalah mekanisme kematian sel termasuk embriogenesis, penurunan fungsi sel normal dan kelainan diferensiasi patologi. Bagian unik

dari protease yaitu *kaspases* (*cysteine-containing aspartate-specific proteases*), muncul sebagai peran utama dalam inisiasi dan eksekusi proses apoptotik (Köhler *et al.*, 1999).

Apoptosis berasal dari bahasa Yunani *apo*= "dari" dan *ptosis* = "jatuh" adalah mekanisme biologi yang merupakan salah satu jenis kematian sel terprogram. Apoptosis digunakan oleh organisme multisel untuk membuang sel yang sudah tidak diperlukan oleh tubuh. Apoptosis berbeda dengan nekrosis. Apoptosis pada umumnya berlangsung seumur hidup dan bersifat menguntungkan bagi tubuh, sedangkan nekrosis adalah kematian sel yang disebabkan oleh kerusakan sel secara akut. (Gustafsson *et al.*, 2004).

**Tabel 3 : Perbedaan apoptosis dan nekrosis**

| <b>Gambaran</b>             | <b>Apoptosis</b>                         | <b>Nekrosis</b>                        |
|-----------------------------|--|--|
| <b>Penyebab</b>             | Fisiologi dan Patologi                   | Patologi                               |
| <b>Keterlibatan</b>         | Satu sel                                 | Sekelompok sel                         |
| <b>Proses biokimia</b>      | Energi oleh DNA                          | Homeostasis                            |
| <b>Keutuhan sel membran</b> | Diperbaiki                               | Lisis                                  |
| <b>Morfologi</b>            | Sel mengkerut dan pecah                  | Hilang                                 |
| <b>Proses peradangan</b>    | Tidak ada                                | Sering                                 |
| <b>Proses kematian sel</b>  | Diserap atau fagositosis sel tetangganya | Diserap oleh netropil PMN dan makropag |

Sumber : Gustafsson *et al.*, 2004).

### 2.4.1. Fungsi apoptosis

- **Hubungan dengan kerusakan sel atau infeksi**

Apoptosis dapat terjadi misalnya ketika sel mengalami kerusakan yang sudah tidak dapat diperbaiki lagi. Keputusan untuk melakukan apoptosis berasal dari sel itu sendiri, dari jaringan yang mengelilinginya, atau dari sel yang berasal dari sistem imun (Gustafsson *et al*, 2004).

Bila sel kehilangan kemampuan untuk melakukan apoptosis (misalnya karena mutasi), atau bila inisiatif untuk melakukan apoptosis dihambat (oleh virus), sel yang rusak dapat terus membelah tanpa terbatas, yang akhirnya menjadi kanker. Sebagai contoh, salah satu hal yang dilakukan oleh virus papilloma manusia (HPV) saat melakukan pembajakan sistem genetik sel adalah menggunakan gen *E6* yang mendegradasi protein gen *p53*. Padahal protein gen *p53* berperan sangat penting pada mekanisme apoptosis. (Gustafsson *et al*, 2004).

- **Sebagai respon stress atau kerusakan DNA**

Kondisi yang mengakibatkan sel mengalami stress, misalnya kelaparan, atau kerusakan DNA akibat racun atau paparan terhadap ultraviolet atau radiasi (misalnya radiasi gamma atau sinar X), dapat menyebabkan sel memulai proses apoptosis (Gustafsson *et al*, 2004).



- **Sebagai upaya menjaga kestabilan jumlah sel**

Pada organisme dewasa, jumlah sel dalam suatu organ atau jaringan harus bersifat konstan pada *range* tertentu. Sel darah dan kulit, misalnya, selalu diperbarui dengan pembelahan diri sel-sel progenitornya, tetapi pembelahan diri tersebut harus dikompensasikan dengan kematian sel yang tua (Gustafsson *et al*, 2004).

Diperkirakan 50-70 milyar sel mati setiap harinya karena apoptosis pada manusia dewasa. Dalam satu tahun, jumlah pembelahan sel dan kematian yang terjadi pada tubuh seseorang mencapai kurang lebih sama dengan berat badan orang tersebut (Gustafsson *et al*, 2004).

Keseimbangan (homeostasis) tercapai ketika kecepatan mitosis sel pada jaringan sama dengan kematian sel. Bila keseimbangan ini terganggu, salah satu dari hal berikut ini akan terjadi:

1. Bila kecepatan pembelahan sel lebih tinggi daripada kecepatan kematian sel, akan terbentuk tumor.
2. Bila kecepatan pembelahan sel lebih rendah daripada kecepatan kematian sel, akan terjadi penyakit karena kekurangan sel.

Kedua keadaan tersebut dapat bersifat fatal atau sangat merusak.

- **Sebagai bagian dari pertumbuhan**

Kematian sel terprogram merupakan bagian penting pada perkembangan jaringan tumbuhan dan metazoa (organisme multisel). Sel yang mengalami apoptosis mengkerut dan inti selnya mengecil,

sehingga sel tersebut dapat dengan mudah difagositosis. Proses fagositosis memungkinkan komponen-komponen sel yang tersisa digunakan kembali oleh makrofag atau sel-sel yang berada di sekitarnya (Gustafsson *et al*, 2004).

- **Regulasi sistem imun**

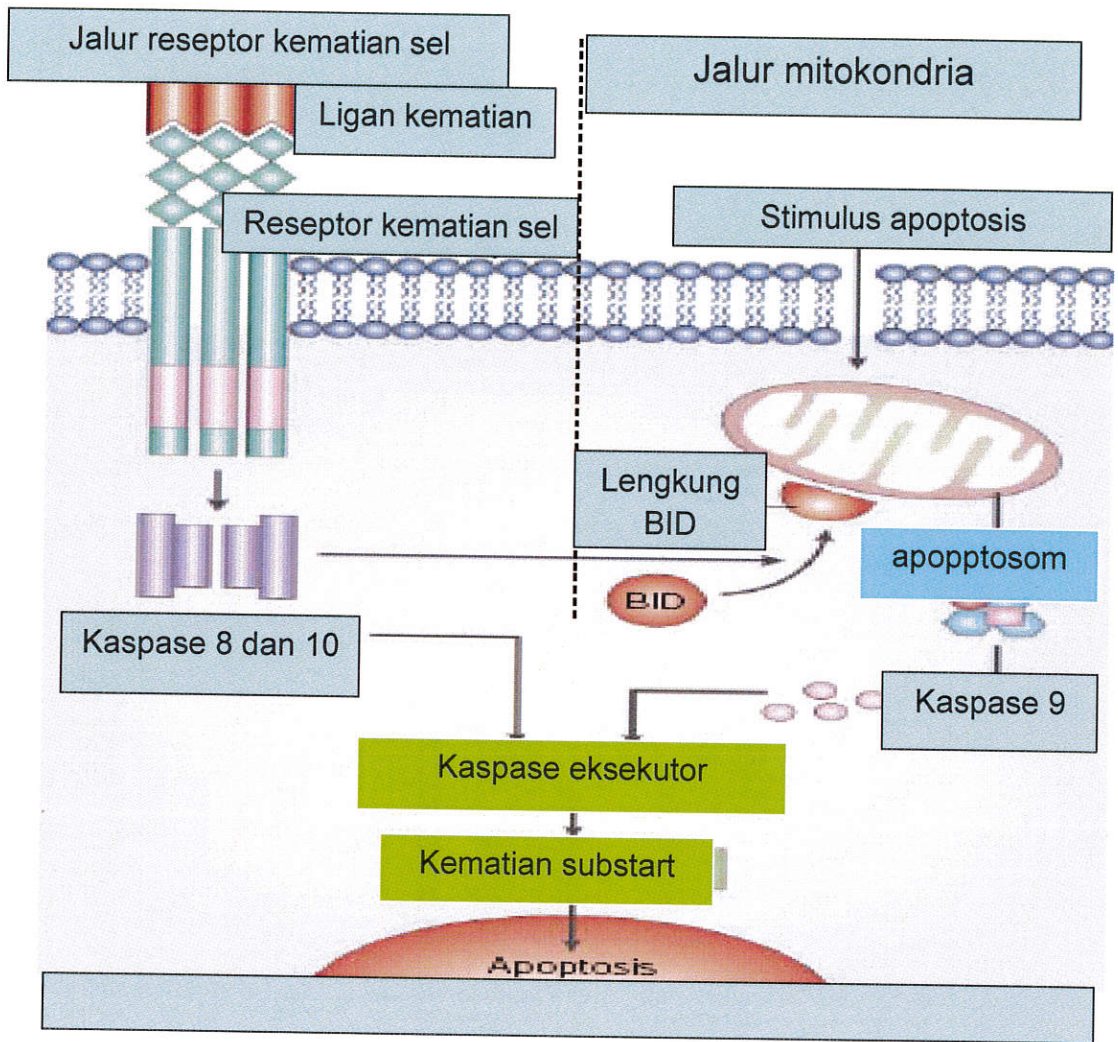
Sel B dan sel T adalah pelaku utama pertahanan tubuh terhadap zat asing yang dapat menginfeksi tubuh, maupun terhadap sel-sel dari tubuh sendiri yang mengalami perubahan menjadi ganas. Dalam melakukan tugasnya, sel B dan T harus memiliki kemampuan untuk membedakan antara "milik sendiri" (*self*) dari "milik asing" (*non-self*), dan antara antigen "sehat" dan "tidak sehat". (Antigen adalah bagian protein yang dapat berkomplemen secara tepat dengan reseptor unik yang dimiliki sel B dan T pada membran selnya) (Gustafsson *et al*, 2004).

"Sel T pembunuh" (*killer T cells*) menjadi aktif saat terpapar potongan-potongan protein yang tidak sempurna (misalnya karena mutasi), atau terpapar antigen asing karena adanya infeksi virus. Setelah sel T menjadi aktif, sel-sel tersebut bermigrasi keluar dari *lymph node*, menemukan dan mengenali sel-sel yang tidak sempurna atau terinfeksi, dan membuat sel-sel tersebut melakukan kematian sel terprogram (Gustafsson *et al*, 2004).

### 2.4.2. Proses apoptosis

Secara morfologi sel yang mengalami apoptosis menunjukkan morfologi unik yang dapat dilihat menggunakan mikroskop:

1. Sel terlihat membulat. Hal itu terjadi karena struktur protein yang menyusun *cytoskeleton* mengalami pemotongan oleh peptidase yang dikenal sebagai kaspase. Kaspase diaktivasi oleh mekanisme sel itu sendiri.
2. Kromatin mengalami degradasi awal dan kondensasi.
3. Kromatin mengalami kondensasi lebih lanjut dan membentuk potongan-potongan padat pada membran inti.
4. Membran inti terbelah-belah dan DNA yang berada didalamnya terpotong-potong.
5. Sel mengalami fagositosis, atau
6. Sel pecah menjadi beberapa bagian yang disebut badan apoptosis, yang kemudian difagositosis (Köhler *et al*, 1999).



**Gambar 4 : Dua Jalur Utama Proses Apoptosis**

Sumber : (Siegel *et al* , 2002)

### 2.4.3. Apoptosis dan Kesehatan

Sebagaimana dikatakan sebelumnya, proses apoptosis ini merupakan mekanisme yang sangat dibutuhkan oleh tubuh dalam menunjang kehidupannya sehari-hari, dan ini sangat berhubungan erat dengan kesehatannya. Segala proses mekanisme sel termasuk penggantian sel rusak dengan sel-sel baru yang sehat dan berfungsi efektif ditentukan oleh apoptosis sehingga bila proses ini berjalan dengan semestinya, maka makhluk hidup akan dapat terhindar dari sebagian besar gangguan atau penyakit, walaupun mekanisme timbulnya penyakit tak hanya ditentukan oleh proses ini saja di dalam tubuh kita, namun paling tidak satu sisi etiologinya sudah bisa terjelaskan (Köhler *et al*, 1999).

Keseimbangan *apoptosis* sendiri dipandang para ahli bergantung dari perbandingannya dengan kecepatan pembelahan sel (mitosis). Suatu keadaan homeostasis atau seimbang mereka nilai dari keseimbangan *apoptosis* dengan mitosis ini, namun lagi, sangat banyak faktor yang turut menentukan perjalanan kedua mekanisme ini dalam pengaturan fungsi sel-sel dalam sistem imun tubuh. Seperti faktor luar misalnya trauma, gangguan nutrisi atau zat-zat toksik yang sulit kita hindari sehari-hari, yang ikut berperan dalam menyebabkan kematian sel di luar mekanisme apoptosis (Köhler *et al*, 1999).

### 2.4.4. Apoptosis dan Penyakit

Dalam proses timbulnya penyakit sendiri, secara sekilas telah disebutkan bahwa apoptosis berfungsi untuk membuang sel-sel tubuh yang

rusak dan tak berfungsi lagi. Ada banyak penyebab kerusakan sel yang terjadi sebanyak miliaran buah ini setiap hari, mulai dari zat-zat tertentu hingga infeksi mikroorganisme yang merusak sel itu sendiri. Sel-sel yang sudah rusak ini sama sekali tak ada gunanya untuk dipertahankan di dalam tubuh dan sangat perlu untuk segera dibuang atau diganti dengan sel-sel baru (Svensson *et al*, 2000).

Sel-sel yang mengalami kerusakan permanen pada DNA-nya, yang terus menerus dipertahankan di dalam tubuh akan menyebabkan gangguan terutama pada penyakit-penyakit autoimun dan juga berperan dalam proses mutasi sel yang akhirnya dapat mengakibatkan kanker (Köhler *et al*, 1999).

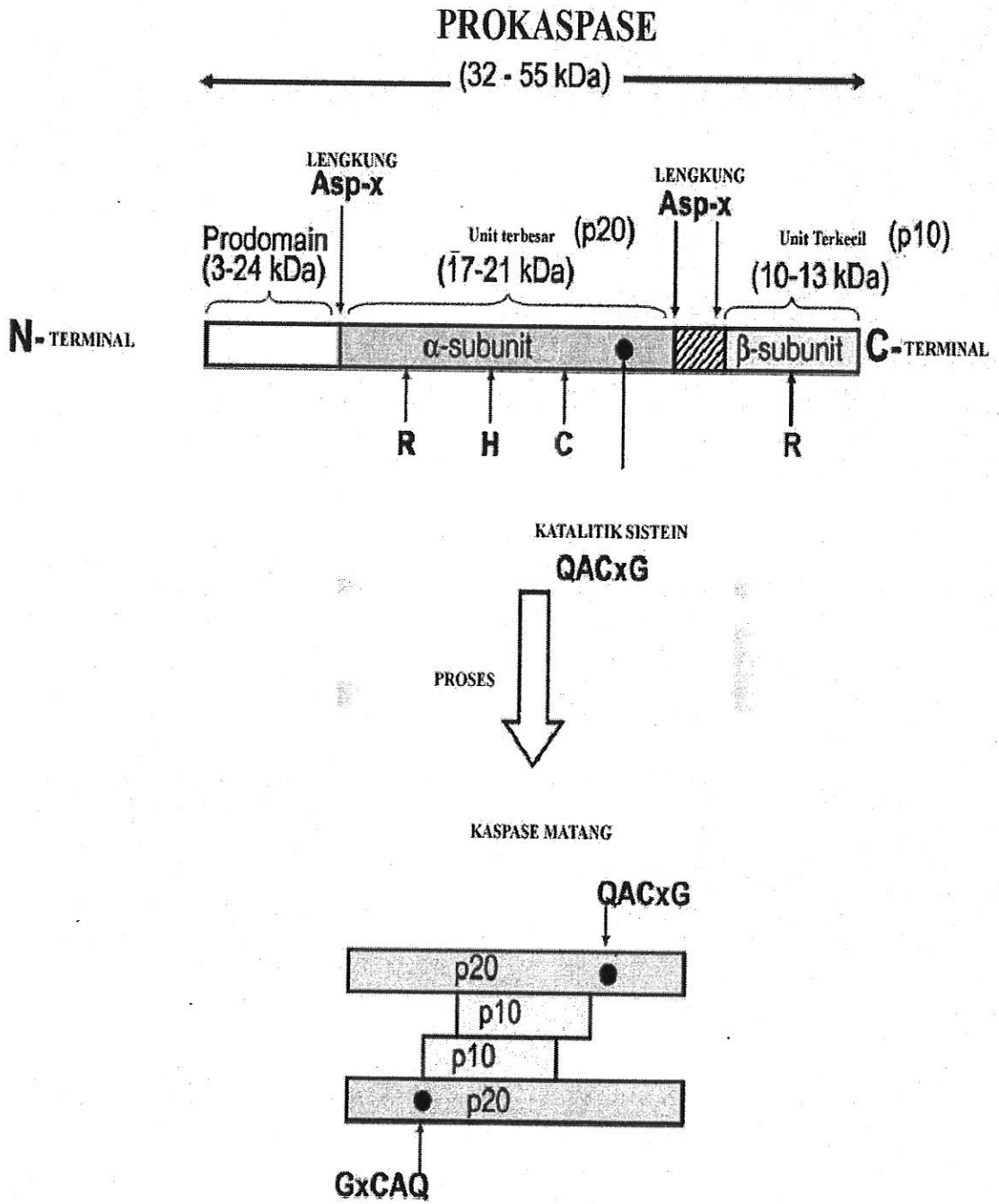
Kecepatan apoptosis sendiri mempengaruhi beberapa bentuk penyakit yang bisa timbul. Dari beberapa penelitian berdasar keseimbangan homeostatik apoptosis dan mitosis tadi, disebutkan bahwa bila kecepatan mitosis melebihi apoptosis, problem kesehatan yang dapat muncul adalah perkembangan tumor, begitu pula bila mitosis jauh lebih rendah dari apoptosis, kekurangan sel-sel tubuh akan juga bisa mengakibatkan gangguan (Köhler *et al*, 1999).

Pemahaman terhadap mekanisme apoptosis ini selanjutnya sekarang lebih banyak diaplikasikan dalam membahas penatalaksanaan kanker, dan ini terlihat dari beberapa cara kerja obat antikanker yang diantaranya turut menginduksi apoptosis, namun jelas pengetahuan dibalik proses ini tidak hanya berguna untuk hal tersebut, karena tindakan pencegahan terhadap berbagai jenis penyakit juga berkaitan dengan sasaran pemeliharaan sel-sel

dalam tubuh kita, yang antara lain bisa tercapai dengan mengutamakan gaya hidup sehat, menghindari faktor-faktor luar yang bisa berakibat buruk bagi tubuh serta pemilihan suplemen yang sedikit banyaknya bisa berfungsi dalam memicu sistem imun tubuh ini (Köhler *et al*, 1999).

## 2.5. Enzim Kaspase

Kaspase adalah enzim protease yang mengandung sistein sebagai residu katalitik untuk memutus substrat spesifik pada residu asam aspartat, didalam sel kaspase berbentuk Zymogen. Struktur kaspase berupa rantai polipeptida berukuran 32-55 kDa, yang terbagi menjadi tiga domain, domain pertama berukuran 17-21 kDa yang merupakan domain sentral yang merupakan subunit katalitik terbesar (active side), dan domain kedua berukuran 10-13 kDa yang merupakan domain terminal yang merupakan subunit katalitik terkecil, domain ketiga berukuran 3-24 kDa yang merupakan prodomain terminal yang disebut *death domain* (Bhat *et al*, 2008).



**Gambar 5. Struktur Enzim Kaspase**

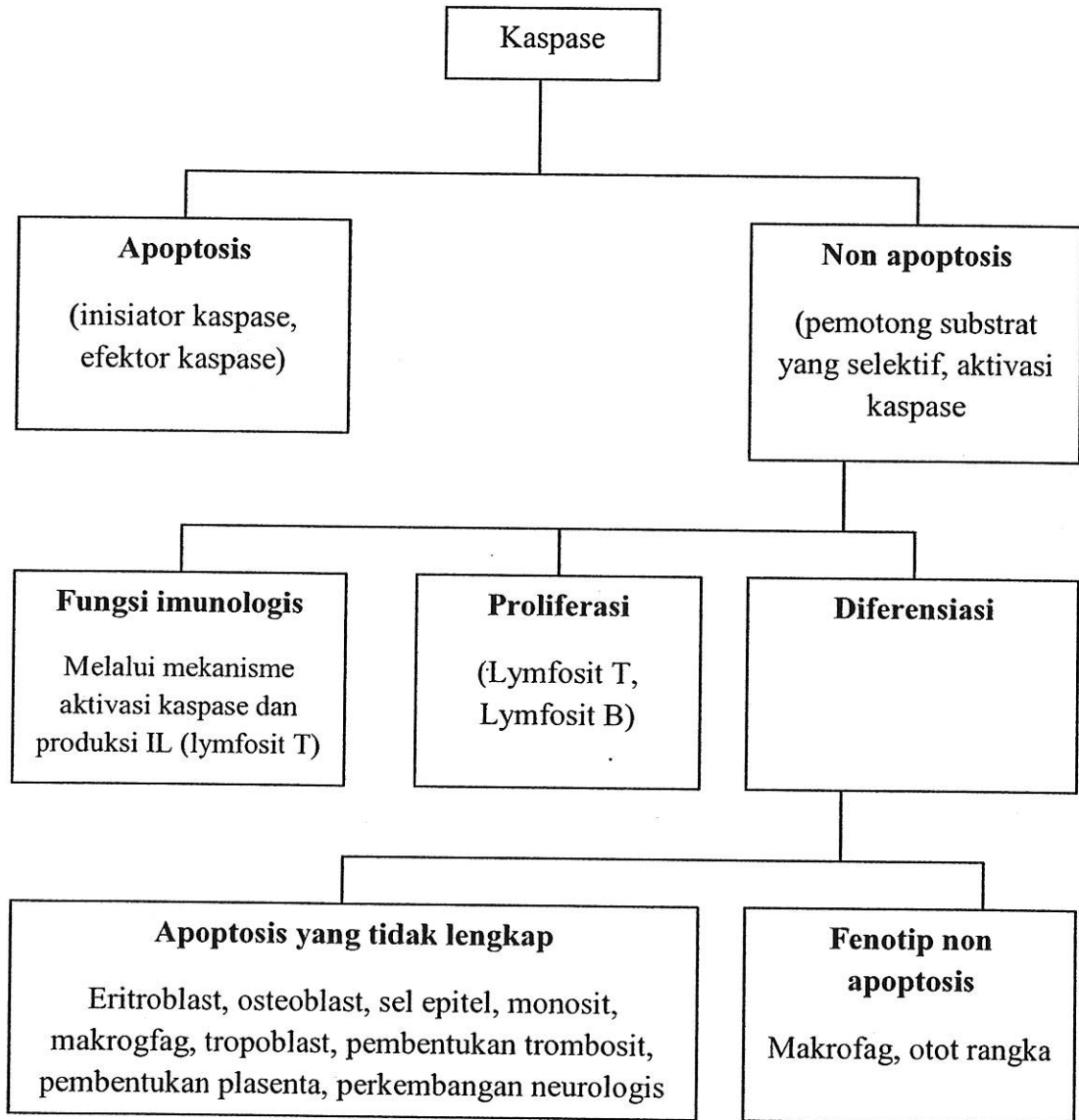
Sumber : (Bhat *et al*, 2008)



### 2.5.1. Fungsi Enzim Kaspase

Beberapa fungsi dari enzim kaspase dapat berupa:

- *Cytokine activators* (kaspase 1, 4 dan 5)
- *Apoptotic initiators* (kaspase 8 dan 9)
- *Apoptotic effectors* (kaspase 3, 6 dan 7) (Bhat *et All*, 2008).



**Gambar 6. Diagram Fungsi Enzim Kaspase**

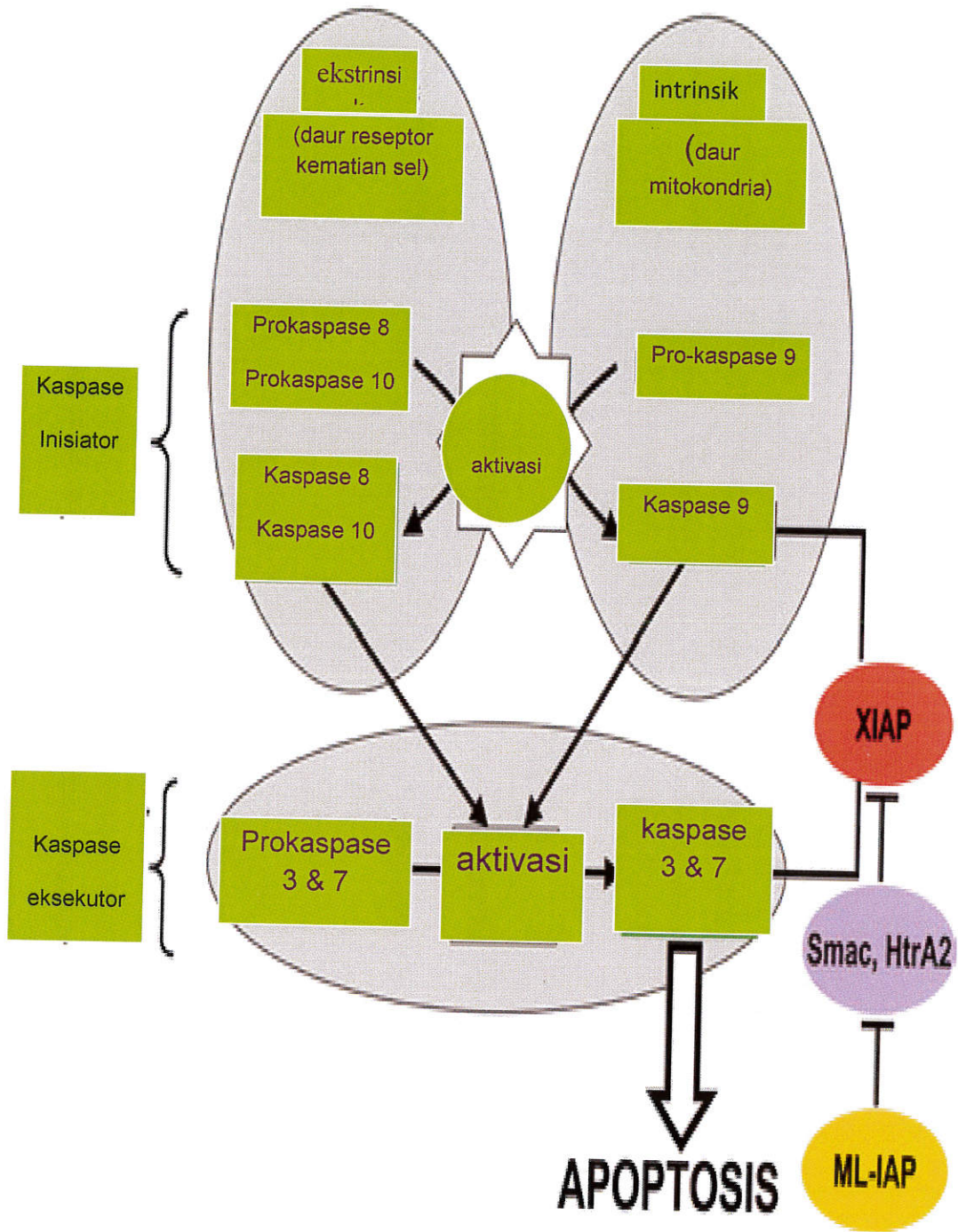
Sumber : (Bhat *et al*, 2008)

### 2.5.2. Peran Enzim Kaspase 8 Pada Disregulasi Apoptosis

Defek mekanisme apoptosis berperan dalam mencegah timbulnya kanker melalui instabilitas genetik dan akumulasi kelainan gen. Akibatnya *checkpoint* siklus sel tidak memenuhi mekanisme pengendalian siklus sel yang normal (Salvesen & Fuentes, 2004).

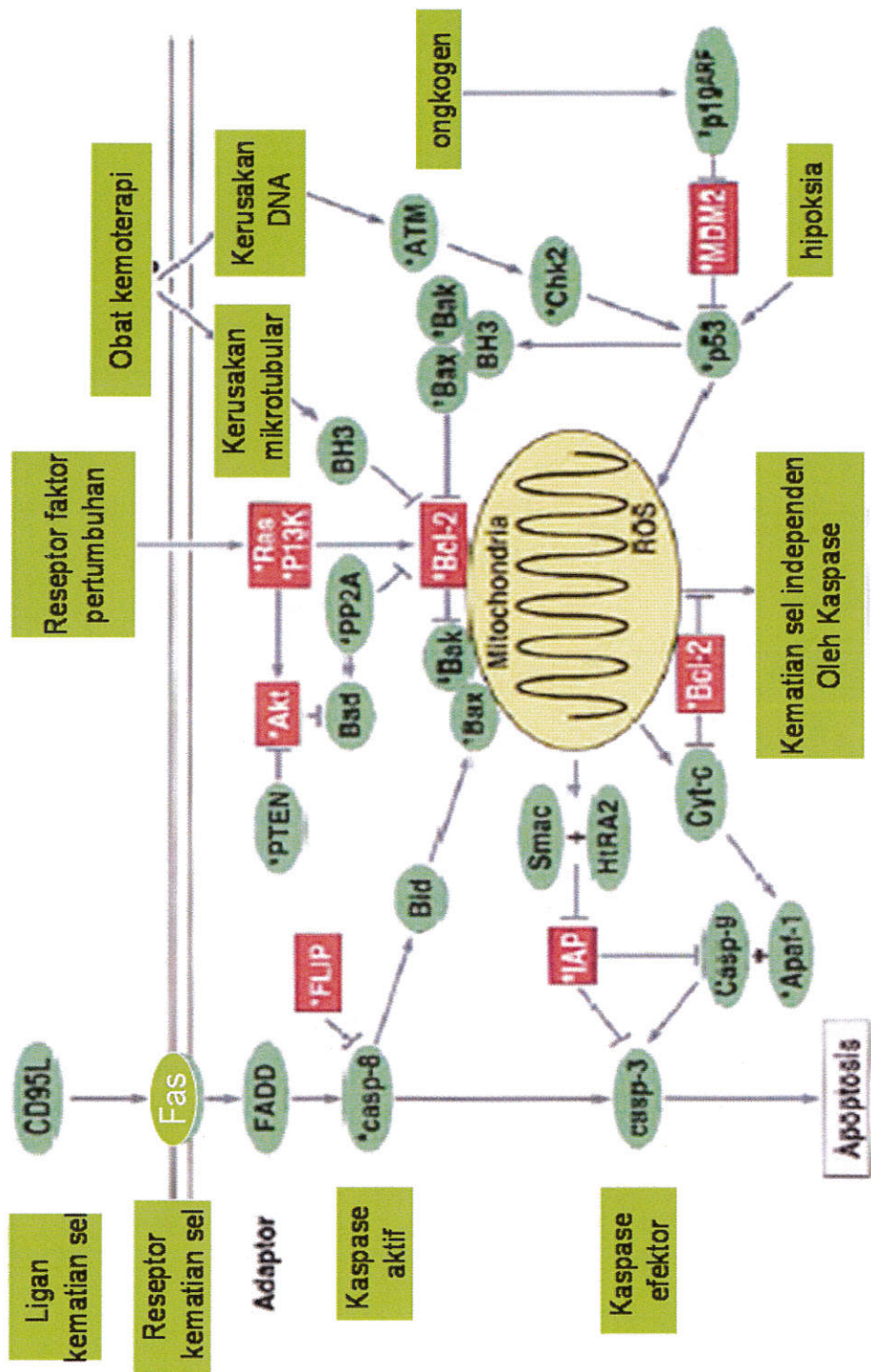
Disregulasi proses apoptosis juga terjadi pada karsinoma. Kaspase-1 bersama-sama kaspase-3 dan kaspase-8 memediasi apoptosis setelah terinduksi FAS pada karsinoma. Resistensi karsinoma terhadap apoptosis yang dimediasi oleh FAS mengakibatkan karsinoma dapat menghindari dari sistem imun pejamu dan memungkinkan tumor menempuh jalur alternatif untuk inflamasi dan angiogenesis (Salvesen & Fuentes, 2004).

Eksresi kaspase-9 dan kaspase-8 juga memegang peran penting dalam menentukan kepekaan sel-sel karsinoma pada apoptosis. Resistensi terhadap apoptosis akibat defek intrinsik pada kaspase-9 juga ditemukan, sehingga diketahui bahwa defek kaspase-9 pada karsinoma dapat mengakibatkan hambatan aktivasi enzim dan gangguan interaksi dengan protein yang dilepaskan oleh mitokondria, sehingga menghambat perkembangan karsinoma (Salvesen & Fuentes, 2004).



**Gambar 7: Fungsi Enzim Kaspase Pada Disregulasi Apoptosis**

Sumber: (Salvesen & Fuentes, 2004).



Sumber: Havin & Thompson, 2002

Gambar 8: Jalur Apoptosis

### 2.5.3. Mekanisme Apoptosis Pada Terapi Kanker

Tujuan terapi kanker adalah membunuh sel kanker dan melindungi sel normal dari pengaruh bahan karsinogen. Salah satu upaya mengatasi masalah kanker adalah mengembalikan fungsi gen yang terganggu, yaitu mengembalikan fungsi apoptosis atau menginduksi apoptosis. Hingga saat ini kemoterapi maupun radiasi ditujukan untuk membunuh sel kanker melalui apoptosis, tetapi fungsi apoptosis pada kanker seringkali dapat terganggu, sehingga tidak jarang menyebabkan resistensi terhadap terapi. Karena itu pengetahuan rinci tentang jalur apoptosis dapat membantu kita untuk memberikan terapi yang lebih spesifik (Salvesen & Fuentes, 2004).

Berbagai penelitian menyangkut peran mekanisme apoptosis pada kanker termasuk karsinoma memberikan hasil yang menjanjikan untuk terapi di kemudian hari, misalnya pemberian obat yang merusak mitokondria. Pemberian cladribine (2-chloro-2'-deoxyadenosine) dan 2 chloroadenosine pada karsinoma dapat mengaktifkan kaskade apoptosis melalui jalur kaspase-2 dan kaspase-3 (Salvesen & Fuentes, 2004).

Penelitian lain menggunakan berbagai molekul sasaran sebagai biomarker dalam stratifikasi pengobatan pasien dan yang lain lagi menggunakan integrin sebagai sasaran untuk menghambat angiogenesis dan membunuh tumor. Para peneliti dalam penelitiannya menggunakan modulator apoptosis *erucylphosphocholine* (ErPC) dan *erucyl-phosphomocholine* (ErPC3) yang meningkatkan respons radiasi pada pasien dengan karsinoma. Kehilangan fungsi gen *p53* yang sering dijumpai pada berbagai jenis kanker, misalnya dapat menjadi salah satu pemikiran untuk memberikan substansi yang fungsinya mirip gen *p53*. Di masa mendatang ada kemungkinan terapi

lebih diarahkan untuk mengganti gen yang rusak melalui *suicide gene therapy* sehingga terapi pada kanker tidak lagi memerlukan tindakan pembedahan yang invasif (Salvesen & Fuentes , 2004).

## BAB III

### PERANAN ENZIM KASPASE 8 PADA PROGRAM KEMATIAN SEL KANKER KOLOREKTAL DITINJAU DARI SEGI ISLAM

#### 3.1. Pandangan Islam Terhadap Kanker Kolorektal

Seperti yang telah dibahas di bab sebelumnya, Karsinoma kolorektal adalah suatu keganasan yang terjadi pada kolon, rektum, dan appendix. Karsinoma kolorektal biasanya berkembang sangat lambat bisa sampai beberapa tahun, sebelum karsinoma berkembang, biasanya diawali oleh terjadinya *noncancerous polyp*. yang kemudian berkembang menjadi karsinoma. Polip sendiri adalah pertumbuhan jaringan yang terjadi pada kolon atau rektum. Jenis polip yang berkembang menjadi karsinoma disebut *adenomatous polyps* atau adenoma (Siegel *et al*, 2008).

Karsinoma ini mungkin disebabkan oleh virus yang memberikan akibat onkogen seperti sitomegalo virus dalam jaringan kolon ganas. Kemungkinan lain mencakup berbagai metabolit protein, yang mencakup agen seperti amonia, fenol, yang mudah menguap atau triptopan, serta senyawa Nitrogen, yang terbentuk selama proses pengolahan atau penyimpanan bahan makanan (Appleton & Lange, 1996).

Agama Islam sejalan dengan bidang kedokteran memandang karsinoma kolorektal sebagai suatu penyakit yang mendatangkan kerusakan dan kemudharatan sehingga karsinoma kolorektal ini harus dihilangkan. Hal ini sejalan dengan hadis Nabi :

﴿الضَّرَرُ يُزَالُ﴾

Artinya : “Kemudharatan harus dilenyapkan” ”(H.R. Ibnu Majah dan Ahmad)

Umumnya, satu-satunya tindakan kuratif yang dilakukan saat ini dalam penatalaksanaan karsinoma kolorektal adalah dengan tindakan bedah yang kadang ditambah dengan kemoterapi dan radiasi. Tujuan utama tindakan bedah ialah untuk menghilangkan semua jaringan yang telah terinvasi oleh sel tumor, sedangkan kemoterapi dan radiasi hanya bersifat paliatif dan tidak memberikan manfaat kuratif. Tindakan bedah yang umum dilakukan saat ini terdiri atas reseksi luas karsinoma primer dan kelenjar limf regional (Sjamsuhidajat & Wim De Jong, 1997).

Laparoskopi intervensi pembedahan pada kanker kolon adalah suatu pengembangan terbaru di dalam penatalaksanaan karsinoma kolon. (Appleton & Lange, 1996). Cara lain yang dapat digunakan atas indikasi dan seleksi khusus ialah fulgerasi (koagulasi listrik), namun pada cara ini tidak dapat dilakukan pemeriksaan histopatologik. Cara ini kadang dapat digunakan pada penderita yang beresiko tinggi untuk pembedahan. Koagulasi dengan laser



dapat digunakan sebagai terapi paliatif, Sedangkan radioterapi, kemoterapi, dan imunoterapi digunakan sebagai terapi adjuvan (Sjamsuhidajat & Wim De Jong, 1997).

Islam membolehkan terapi-terapi di atas dilakukan pada penderita karsinoma kolon, karena pada dasarnya prinsip hukum Islam adalah menghilangkan atau menjauhi yang memudharatkan, membahayakan atau yang merusak. Apabila terjadi efek samping negatif akibat penatalaksanaan terapi-terapi tersebut, tetapi jika kemashlahatannya tetap lebih besar dari pada mudharatnya, maka terapi masih dapat diperbolehkan. Namun jika kemudharatan yang didapat lebih besar daripada manfaatnya, maka terapi tidak diperbolehkan. Jadi efek-efek dari kemudharatan harus dihilangkan. Tidak dibenarkan memudharatkan diri sendiri dan atau orang lain (Qardlawi, 1996).

Seperti yang disebutkan dalam hadist nabi:

﴿لَا ضَرَرَ وَلَا ضِرَارَ﴾

Artinya :

*“Jangan membuat mudharat pada diri sendiri dan pada orang lain”* (H.R. Ibnu Majah dan Ahmad)

Allah SWT berfirman :

﴿ ... إِنَّ اللَّهَ لَا يُحِبُّ الْمُفْسِدِينَ ﴾

Artinya :

“...Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berbuat kerusakan”.

(Q.S. al-Qashash (28) : 77)

Kaidah Ushul Fiqih :

﴿ الضَّرُّ لَا يُرَأَى بِالضَّرِّ ﴾

Artinya :

“Kemudharatan itu tidak dapat dihilangkan dengan kemudharatan yang lain.”

﴿ دَرَاءُ الْمَقَاسِدِ مُقَدَّمٌ عَلَى جَلْبِ الْمَصَالِحِ ﴾

Artinya :

“Menolak kerusakan didahulukan daripada menarik kemaslahatan.”

﴿ إِذَا تَعَارَضَ مَفْسَدَانِ رُوعِيَّيْنِ أَكْبَرَهُمَا ضَرَرًا بَارْتِكَابِ أَحْتَمَاهُمَا ﴾

Artinya :

*“Apabila ada dua bahaya (risiko) yang berlawanan, maka harus dipelihara yang lebih berat kadar mudharatnya dengan melaksanakan yang lebih ringan kadar mudharatnya.”*

Lingkup sehat dalam ajaran Islam jauh lebih luas dibanding dengan rumusan WHO yang menyebutkan suatu keadaan jasmaniah, rohaniah dan sosial yang baik, tidak hanya tidak berpenyakit atau cacat. Menurut WHO seseorang dinamakan sehat bila memiliki tubuh jasmani yang tidak berpenyakit, mental yang baik, sosial yang baik dan spiritual yang baik. Namun sejak tahun 1984, WHO telah menyempurnakan definisi di atas dengan menambahkan satu unsur lagi, yaitu sehat spiritual atau agama sehingga menjadi sehat *bio-psiko-sosio-spiritual*. Definisi sehat menurut WHO : *Health is a state of complete physical, mental and social-being, not merely the absence of disease on infirmity*. Dengan menambahkan sehat spiritual, maka konsep sehat yang dirumuskan WHO dapat dianggap sejalan dengan sehat ukhrawi yang dimaksud dalam Islam (Suprayatmi, 2008).

Perhatian Islam terhadap masalah kedokteran secara khusus dapat pula dilihat dari penegasan Nabi, antara lain yang berhubungan dengan mencari dan memproduksi obat, mendeteksi penyakit dan belajar ilmu yang berhubungan dengan pengobatan. Semua ini tersirat dalam pernyataan Nabi bahwa Allah menurunkan penyakit juga sekaligus obatnya, ada yang mengetahuinya dan ada yang tidak (Zuhroni *et al*, 2008).

Hadist nabi :

﴿ مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً وَفِي رِوَايَةٍ: إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ دَوَاءً ﴾

*Artinya* : “Allah tidak menurunkan penyakit kecuali juga menurunkan obatnya”(HR. Al-Bukhāri dan Ibnu Mājah dari Abī Hurairah).

### 3.2. Pandangan Islam Terhadap Penggunaan Enzim Kaspase 8

Jika dibandingkan dengan cara pengobatan secara invasif, seperti laparotomi dan koagulasi listrik, penanganan karsinoma kolorektal dengan enzim kaspase 8 lebih akurat dan dapat meminimalisasi efek samping. Selain tidak menimbulkan kerusakan pada jaringan kulit, seperti pada pembedahan, sehingga tidak menimbulkan penolakan dari tubuh dan tidak berbahaya (Salvesen & Fuentes, 2004).

Kaspase adalah enzim protease yang mengandung sistein sebagai residu katalitik yang memutus substrat spesifik pada residu asam aspartat, kaspase

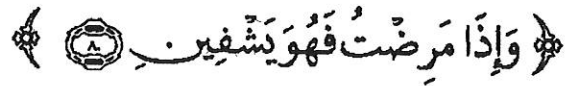
dalam sel dalam keadaan inaktif dalam bentuk Zymogen. Struktur kaspase berupa rantai polipeptida berukuran 32-55 kDa, yang terbagi menjadi tiga domain, domain pertama berukuran 17-21 kDa yang merupakan domain central yang merupakan subunit katalitik terbesar (active side), domain kedua berukuran 10-13 kDa yang merupakan domain terminal yang merupakan subunit katalitik terkecil, domain ketiga berukuran 3-24 kDa yang merupakan prodomain terminal yang disebut *death domain* (Bhat *et al*, 2008).

Penggunaan enzim kaspase 8 sebagai pengobatan karsinoma kolorektal didasarkan atas efeknya membunuh sel yang telah berubah tetapi tidak membunuh sel yang sehat dan berdiferensiasi, caranya dengan sebuah mekanisme yang serupa dengan apoptosis (Salvesen & Fuentes, 2004).

Eksresi dari enzim kaspase-9 dan kaspase-8 memegang peranan penting dalam menentukan kepekaan sel-sel karsinoma pada apoptosis, sehingga dapat mengakibatkan hambatan aktivasi enzim dan gangguan interaksi dengan protein yang dilepaskan oleh mitokhondria, sehingga menghambat perkembangan sel-sel karsinoma (Salvesen & Fuentes, 2004).

Perintah berobat dalam sejumlah hadis juga mencakup perintah untuk mempelajari ilmu pengobatan, mengamalkan serta memanfaatkan tenaga-tenaga pengobatan. Pesan dalam hadis di atas menekankan dan mengisyaratkan pencarian obat yang sebenarnya telah tersedia. Dapat pula dipahami bahwa proses penyembuhan terhadap suatu penyakit tidak semata berdasarkan hukum kausalitas atau atas bantuan ahli pengobatan, tetapi ditentukan oleh Allah, Maha Penyembuh yang sebenarnya (Zuhroni *et al*, 2008).

seperti disebutkan dalam al-Quran :



Artinya :

"Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku".(QS. Al-Syu'ara (26):80

Konteks perintah berobat di sini bersifat umum, tidak dipilah yang sifatnya modern atau tradisional dan dengan metode apa saja. Dapat pula dipahami bahwa anjuran berobat adalah mencakup semua spesialisasi medis dalam mengobati penyakit, penggunaan berbagai terapi dan metode alternatif pengobatan, baik dengan obat-obatan, operasi, penyinaran, fisioterapi, pijatan dan lain-lain maupun dengan metode tradisional atau alternatif. Perintah tersebut juga berarti anjuran untuk menggunakan obat yang sudah diakui berpengaruh pada proses penyembuhan, baik berdasarkan pada kebiasaan atau hasil penelitian ilmiah (Zuhroni *et al*, 2008).

Pernyataan 'Setiap penyakit ada obatnya' dalam hadis di atas menekankan agar mencari tahu obat suatu penyakit. *Al-amr* (perintah) dalam hadis ini juga memuat pesan bagi ilmuwan agar mencari inovasi baru dalam bidang pengobatan, melakukan penelitian dan eksperimen untuk mencari, menemukan dan menelitinya, termasuk membangun rasa optimistis untuk dapat menemukan obat-obat yang diperlukan. Di sisi lain menolak sikap pasrah dan menyerah tanpa ada usaha mengobati penyakitnya. Hadis di atas juga mengisyaratkan bahwa hanya sebagian obat yang sudah diketahui dan

masih banyak yang belum diketahui, sehingga diisyaratkan agar terus mencari dan mendalaminya lebih jauh lagi agar yang belum diketahui segera dapat diketahui atau ditemukan (Zuhroni *et al*, 2008)

### 3.3. Pandangan Islam Tentang Penggunaan Enzim Kaspase 8 Untuk Pengobatan Kanker Kolorektal

Pengobatan termasuk masalah yang bersifat netral dan fitrah, sebab semua manusia memandang bahwa pengobatan adalah kebutuhan pada saat sakit dan dengan berbagai cara akan dilakukan untuk mengobati sakitnya itu. Demikian pula ilmu kedokteran, menurut sementara kalangan dinyatakan bersifat netral dan universal. Namun demikian, dalam doktrin Islam, semua hal yang terkait dengan segi hidup dan kehidupan sebagaimana selalu diikrarkan dalam setiap menjalankan shalat dilakukan semata-mata untuk beribadah kepada-Nya dan mencari ridha Allah ( Suprayatmi, 2008)

Seperti yang dianjurkan dalam ayat al-Quran:

﴿ قُلْ إِنْ صَلَاتِي وَنُسُكِي وَمَحْيَايَ وَمَمَاتِي لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ ﴾

Artinya :

*"Katakanlah : 'Sesungguhnya shalatku, ibadahku, hidupku dan matiku hanyalah untuk Allah, Tuhan semesta alam.'"*(Q.S. Al-Anam (6):162)

Allah SWT berfirman :

﴿ وَمَا خَلَقْتُ الْجِنَّ وَالْإِنْسَ إِلَّا لِيَعْبُدُونِ ﴾

Artinya :

*"Dan Aku tidak menciptakan jin dan manusia melainkan supaya mereka menyembah-Ku". (Q.S. Al-Dzariyat (51):56)*

Hal terpenting dalam upaya menjadikan seluruh aspek kehidupan supaya menjadi ibadah, memenuhi persyaratan-persyaratan ibadah, yaitu tujuan melakukan kebaikan atau meninggalkan keburukan karena mencari ridha Allah atau perbuatan tersebut diperintahkan Allah dan rasulnya atau ada contoh dari Nabi. Syarat lainnya, niatnya baik, perbuatan tersebut dibolehkan dalam syarak, serta dalam pelaksanaannya tidak sampai mengabaikan kewajiban agama. Jika unsur-unsur tersebut terpenuhi maka termasuk ibadah (Sayyid, 2004).

Walaupun manusia mempunyai kemampuan dan pengetahuan untuk melakukan pengobatan terhadap karsinoma kolorektal, tidak serta merta membuat terapi dengan enzim kaspase 8 menjadi pilihan utama pada pengobatan karsinoma kolorektal, karena kadang ditemukan juga resistensi terhadap apoptosis akibat defek intrinsik pada enzim kaspase-9 Batasan-batasan itu adalah manfaat atau mudharat yang diperoleh dari penerapan pengobatan tersebut. Dalam menyikapi permasalahan bagaimana Islam memandang penggunaan enzim kaspase 8 pada penyakit karsinoma kolorektal, sebelumnya harus dipahami konsep mashlahah mursalah (Suprayatmi, 2008).



Secara bahasa mashlahah berarti kebaikan yang tidak terikat pada dalil atau nash al-quran dan sunnah. Menurut istilah hukum Islam adalah menetapkan hukum terhadap sesuatu persoalan ijtihadiyah atas pertimbangan kegunaan dan kemanfaatan yang sesuai dengan tujuan syariat. Definisi lain menyebutkan, mashlahah mursalah adalah menetapkan hukum yang tidak disebutkan sama sekali dalam al-quran dan sunnah atas pertimbangan menarik kebaikan dan menolak kerusakan dalam kehidupan masyarakat. Menurut para ulama, hukum dibuat semata-mata untuk keselamatan umum. Mashlahah (nilai kebaikan) yang dapat diterima adalah mashlahat yang sebenarnya bukan mengada-ada, mashlahah umum bukan mashlahah pribadi dan tidak boleh bertentangan dengan al-quran dan al-hadis. Mashlahah umum ini tak terhitung banyaknya dan senantiasa berubah seiring dengan perubahan zaman (Zuhroni *et al*, 2008).

Jika dicermati lebih dalam berdasarkan pengertian dari konsep mashlahah mursalah di atas, penggunaan enzim kaspase 8 untuk membunuh sel karsinoma kolorektal tidak dapat dikatakan telah mengurangi kekuasaan Allah atau merubah ciptaan Allah, karena pada dasarnya pengetahuan yang diperoleh manusia untuk menemukan terapi tersebut pastilah didapat atas izin Allah SWT (Suprayatmi, 2008).

Firman Allah menyebutkan :

وَأَنْ لَّيْسَ لِلْإِنْسَانِ إِلَّا مَا سَعَى ﴿٣٩﴾ وَأَنَّ سَعْيَهُ سَوْفَ يُرَى ﴿٤٠﴾

Artinya :

*"Dan bahwasannya seseorang manusia tiada memperoleh selain apa yang telah diusahakannya. Dan bahwasannya usahanya kelak akan diperlihatkannya."*

(Q.S. An-Najm (53) : 39-40)

Firman Allah SWT :

إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّى يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ ﴿١١﴾

Artinya :

*"Sesungguhnya Allah tidak akan merubah apa yang terdapat pada (keadaan) suatu kaum sampai mereka merubah apa yang terdapat dalam diri mereka."*

(Q.S. Ar-Rad (13):11)

Dari kedua ayat di atas, jelaslah bahwa manusia dianjurkan oleh Allah untuk berusaha seoptimal mungkin untuk merubah keadaan yang ada, dalam hal ini adalah penyakit, dengan menggunakan potensi yang ada pada dirinya sehingga terciptanya pengetahuan mengenai penggunaan enzim kaspase 8 pada pengobatan karsinoma kolorektal (Zuhroni *et al*, 2008).

Dan menurut penulis, penggunaan enzim kaspase 8 pada karsinoma kolorektal sampai saat ini mempunyai lebih banyak manfaat dibandingkan dengan mudharatnya, walaupun penelitian lebih lanjut senantiasa masih harus dilakukan untuk menilai lebih jauh lagi manfaat dan kemudharatannya. Dengan terapi ini, seseorang yang mengidap karsinoma kolorektal yang sebelumnya menggunakan terapi pembedahan mempunyai harapan untuk sembuh dari penyakit tersebut di masa yang akan datang tanpa harus menjalani operasi.

## **BAB IV**

### **KAITAN PANDANGAN ANTARA KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG PENGUNAAN ENZIM KASPASE 8 PADA PROGRAM KEMATIAN SEL PADA KANKER KOLOREKTAL**

Kedokteran dan agama Islam sependapat dalam hal :

1. Pada dasarnya Islam sangat mendukung kemajuan pengobatan pada penyakit, apalagi jika pengobatan tersebut memberikan kemaslahatan bagi umat khususnya dalam bidang kedokteran. Islam adalah agama yang tidak kaku, dapat menyesuaikan diri dengan kebutuhan hidup dan apa yang dianggap tidak etis di dalam suatu situasi tertentu dapat dianggap etis di dalam situasi lainnya atau pada waktu lainnya.
2. Penggunaan enzim kaspase 8 pada jalur kematian sel kanker diterapkan menjadi salah satu upaya dalam terapi karsinoma kolorektal, tentu saja hal ini dapat memberikan harapan bagi para penderita karsinoma kolorektal untuk sembuh dari penyakitnya tanpa memerlukan tindakan pembedahan atau kemoterapi.
3. Penggunaan terapi enzim kaspase 8 pada karsinoma kolorektal dilihat dari konsep mashlahah mursalah dalam agama Islam jelas diperbolehkan, karena terapi enzim kaspase 8 ini memberikan manfaat dan tidak mendatangkan kemudharatan. Jadi berdasarkan konsep ini maka dapat disimpulkan bahwa Islam

mbolehkan penggunaan pengobatan melalui enzim kaspase 8 pada karsinoma kolorektal karena proses penghambatannya memutus bagian protein tertentu yang terdapat didalam sel. Kehidupan sel kanker kolorektal yang cepat dan tidak terkontrol akan diatur sedemikian rupa sehingga sel kanker itu akan mengalami kematian yang terencana.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

1. Karsinoma kolorektal adalah suatu keganasan yang terjadi pada kolon, rektum, dan appendix. Karsinoma kolorektal biasanya berkembang sangat lambat bisa sampai beberapa tahun, sebelum karsinoma berkembang, biasanya diawali oleh terjadinya *noncancerous polyp*. yang kemudian berkembang menjadi karsinoma. Polip sendiri adalah pertumbuhan jaringan yang terjadi pada kolon atau rektum. Jenis polip yang berkembang menjadi karsinoma disebut *adenomatous polyp* atau adenoma.
2. Enzim kaspase 8 adalah enzim protease yang mengandung sistein sebagai residu katalitik yang dapat memutus substrat spesifik pada residu asam aspartat, enzim ini dapat melemahkan kehidupan sel kanker melalui mekanisme apoptosis. Apoptosis sendiri adalah suatu mekanisme yang berperan dalam program kematian sel dengan cara menghasilkan lingkungan yang tidak stabil baik secara genetik maupun yang menyebabkan *checkpoint* siklus sel tidak berjalan secara normal
3. Terapi penggunaan induksi enzim kaspase 8 pada penyakit karsinoma kolorektal sampai saat ini diduga mempunyai manfaat yang lebih dibandingkan dengan mudharatnya. Dengan terapi ini, seseorang penderita

karsinoma kolorektal yang sebelumnya diatasi secara pembedahan mempunyai harapan untuk sembuh dari penyakit tersebut tanpa memerlukan tindakan invasif di masa yang akan datang. Penggunaan terapi enzim kaspase 8 pada karsinoma kolorektal dilihat dari konsep mashlahah mursalah diperbolehkan, karena terapi ini memberikan manfaat dan tidak mendatangkan kemudharatan. Program kematian sel setelah diinduksi sehingga prokaspase 8 aktif dan berubah menjadi Kaspase 8 yang berperan dalam program kematian sel, Jadi dapat disimpulkan bahwa Islam membolehkan penggunaan terapi enzim kaspase 8 tersebut selama memberikan manfaat pada umat manusia, dan jika lebih lanjut banyak kemudharatannya maka penggunaan kaspase ini harus dihentikan atau tidak diperbolehkan lagi.

## **5.2. Saran**

1. Penggunaan enzim kaspase 8 untuk terapi pada karsinoma kolorektal, dimaksudkan untuk memudahkan terjadinya kematian sel kanker secara terencana. Hal ini dapat juga difikirkan terhadap jalur-jalur lain yang menginduksi terjadinya apoptosis.
2. Sikap bersabar dan jangan putus asa dalam menjalani pengobatan, termasuk upaya dalam menggunakan terapi dengan enzim kaspase 8, karena segala sesuatunya selalu membutuhkan proses yang terkadang memakan waktu, terlebih lagi pengobatan karsinoma kolorektal yang membutuhkan waktu yang lama dan biaya yang tidak sedikit.

3. Untuk kalangan medis di Indonesia mungkin dapat menaruh perhatian untuk mempelajari dan mengetahui secara mendalam masalah-masalah penyakit karsinoma kolorektal, serta memberikan penjelasan kepada para pasien dengan sejelas-jelasnya dan agar dapat mengetahui faktor-faktor apa saja yang menyebabkan terjadinya karsinoma kolorektal.
4. Diperlukannya pengawasan baik secara nasional maupun internasional dalam menetapkan prosedur standar dalam penerapan pengobatan terapi pada karsinoma kolorektal sehingga mencegah kemungkinan penyalahgunaan terapi oleh pihak-pihak tertentu yang tidak bertanggung jawab.



## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qur'an dan Terjemahnya. Departemen Agama Republik Indonesia. Penerbit PT. Karya Toha Putra. 1998. Semarang.
- American Cancer Society. 2009. Colorectal Cancer. Diagnosis and Prompt Treatment. <http://www.journccancercolon-rectal.org>. diakses tanggal 13 Februari 2010.
- Appleton & Lange, Maingot's Abdominal Operation, Tenth Edition, Zinner Vol I, Chapter 42, Tumor Of The Colon: 1281 – 1300.
- Colon Cancer Information on Causes, Symptoms, 2005. Test to Detect of the Colon and Rectum. Dalam <http://www.medicinenet.com>. Diakses 13 Februari 2010.
- Bhat Ganapathy K, Indrajit Chowdhury, Binu Tharakan. Caspases — An update, 2008. Department of Obstetrics and Gynecology, Morehouse School of Medicine, 720 Westview Drive, SW., Atlanta, GA 30310, USA Comparative Biochemistry and Physiology, Part B: 10–27.
- Gustafsson L., Hallgren O., Mossberg AK., Pettersson J., Fischer W., Aronson A., and Svanborg K. 2005. HAMLET Kills Tumor Cells by Apoptosis: Structure, Cellular Mechanisms, and Therapy. <http://jn.nutrition.org/cgi/content/full/135/5/1299>. Diakses pada tanggal 26 Februari 2010.
- Hall-michele de villiers, DSc, 2000. Carcinogenesis in colorectal cancer. *Clinics in Surgery* (15); 199-206. 655 Avenrle of the Americas. New York, NY. <http://content.nejm.org>. Diakses pada tanggal 24 Februari 2010.
- Havin Rathmell, JC and Thompson, CB, 2008. Pathways of apoptosis in lymphocyte development, homeostasis, and disease. *Cell* 109(Suppl): 97-107.
- Kaplan, Solomon, M, Belenghi, B, Delledonne, M, Menachem, E and Levine, A, 1993. The involvement of cysteine proteases and protease inhibitor genes in the regulation of programmed cell death in plants. *Plant Cell* 11(3): 431-444.
- Köhler C., Håkansson A., Svanborg C., Orrenius S., Zhivotovsky B. 1999. Protease Activation in Apoptosis Induced by MAL. <http://www.idealibrary.com>. Diakses pada tanggal 17 Februari 2010.
- Mullauer, L, Gruber, P, Sebinger, D, Buch, J, Wohlfart, S and Chott, A (2001). Mutations in apoptosis genes: a pathogenetic factor for human disease. *Mutat Res* 488(3): 211-31.

- M. Copeland III E, M.D. & I. Bland K, M.D., Buku Ajar Bedah Sobiston, Bagian I, Penerbit GEC, Jakarta 1995: 37 – 40.
- Penwarden, Linda, RN, MSN, AOCN and Brigle, Kevin PhD, ANP, 2004. Colorectal Cancer. Current Treatment and Future Directions. Oncology Nurse Practitioner, Massey Cancer Center at Virginia Commonwealth University. Richmond. Virginia.
- Qardlawi, Muhammad Yusuf. 1996. Halal dan Haram dalam Pandangan Islam. The Holy Koran Pub. House. Majalah Islah. Edisi 57/ tahun IV. Beirut. Lebanon: 34-35.
- R. Sjamsuhidajat dan Wim De Jong, Buku ajar ilmu bedah, Edisi revisi, Penerbit EGC, Jakarta 1997.: 646 – 663
- Salvesen Guy S. and Pablo Fuentes-Prior. The protein structures that shape caspase activity, specificity, 2004. Activation and inhibition Biochem. J. Printed in Great Britain: 384, 201–232.
- Sardjono O. Santoso. H. Dr., 1989. Efek Karsinogenik beberapa Pestisida dan Zat Warna Tertentu. Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Sayyid, Abdul Basith Muhammad. 2004. Rahasia Kesehatan Nabi. Penerjemah: M. Masnur Hamzah dan Fatullah Maksum. Penerbit Tiga Serangkai. Solo: 44, 55-66, 213-216.
- Siegel, Camilla KoÈ hler, Vladimir Gogvadze, Anders HaÊ kansson, Catharina Svanborg, Sten Orrenius and Boris Zhivotovsky, 2008. A folding variant of caspase enzym induces mitochondrial permeability transition in isolated mitochondria. Eur. J. Biochem. (268): 186-191.
- Suprayatmi M. Masalah dan Mursalah Dalam Pandangan Islam. <http://www.myquran.com>. Diakses tanggal 28 Mei 2008.
- Svensson M., Håkansson A., Mossberg AK., Linse S., and Svanborg C. 2000. Conversion of  $\alpha$ -laktalbumin to a Protein Inducing Apoptosis. <http://www.pnas.org>. Diakses pada tanggal 17 September 2009.
- Tjahjono, 1998. Deteksi Dini Kanker. Peran Pemeriksaan Sitologi dan Antisipasi Era Pasca Genom. Universitas Diponegoro. Semarang.
- Zuhroni, Riani, Nazaruddin. 2003. Perintah berobat dalam Islam. Islam untuk disiplin ilmu kesehatan dan kedokteran 2 (fiqih 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: 78-82.