

**PERANAN *GROWTH HORMONE* DAN
INSULINE-LIKE GROWTH FACTOR-I PADA
PAYUDARA DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM**



3258

Disusun Oleh :

FARIDA

110.2003.094

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat

untuk mencapai gelar Dokter Muslim

Pada

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI

J A K A R T A

APRIL 2010

PERNYATAAN PERSETUJUAN

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

Jakarta, April 2010

Komisi Penguji Skripsi,



(Dr. Hj. Sri Hastuti, Mkes)

Penguji Bidang Medik,



(Dr. Hj. Salmi Nazir, Sp.PA)

Penguji Agama,



(Dra. Hj. Siti Nur Riani, M.Ag)

PERANAN *GROWTH HORMONE* DAN *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I* PADA PAYUDARA DITINJAU DARI ILMU KEDOKTERAN DAN ISLAM

ABSTRAK

Adanya peranan dari *Growth Hormone* (GH) dan *Insuline-Like Growth Factor-I* (IGF-I) sebagai pemicu timbulnya lesi-lesi prekanker dan kanker payudara telah ditemukan pada penelitian melalui tikus. Hal ini juga menjadi pendorong ditelitinya pada manusia. Sehingga ditemukanlah fakta bahwa GH dan IGF-I merupakan mitogen terkuat untuk sel kanker payudara

Tujuan umum dari penulisan skripsi ini adalah untuk mengetahui peranan GH dan IGF-I ditinjau dari perspektif kedokteran dan Islam. Tujuan khususnya adalah untuk mengetahui tinjauan ilmu kedokteran mengenai pengaruh dan mekanisme GH dan IGF-I pada stroma, kelenjar payudara dan terjadinya lesi-lesi prekanker serta mengetahui pandangan Islam mengenai GH dan IGF-I pada payudara.

GH dan IGF-I merupakan suatu hormon pengatur pertumbuhan, metabolisme, perkembangan dan pertahanan hidup. Stimulasi berlebih dari GH dan IGF-I memicu terjadinya hiperproliferasi dan penurunan apoptosis pada sel-sel kelenjar payudara. Hal ini menciptakan terjadinya tumbuhnya sel-sel abnormal sebagai lesi awal hiperplasia payudara dan dapat berkembang menjadi kanker payudara.

Islam memandang pembentukan GH dan IGF-I sebagai *sunnatullah* di mana GH dan IGF-I yang menjadi penyebab timbulnya lesi-lesi prekanker terjadi karena kehendak Allah SWT yang diawali oleh adanya ketidakseimbangan berupa meningkatnya kadar GH baik yang berasal dari endogen maupun dari eksogen antara lain pemakaiannya sebagai terapi anti aging.

Kedokteran dan Islam sejalan bahwa terjadinya lesi prekanker dan kanker payudara adalah kehendak Allah SWT dan ditunjang oleh faktor manusianya yang lalai dengan kesehatannya. GH dan IGF-I sebagai hormon fungsional yang dihasilkan dalam tubuh manusia merupakan kesempurnaan dari ciptaan Allah SWT yang jika keseimbangan regulasinya terganggu akan menciptakan penyakit kanker payudara bagi manusia. Kepada para pakar kesehatan diharapkan untuk mengadakan penelitian mendalam tentang peranan GH dan IGF-I sebagai pemicu terjadinya kanker payudara.

KATA PENGANTAR



Alhamdulillahirabbil'alamin. Segala puji dan sepenuh syukur penulis haturkan hanya pada Allah swt, *Rabbul I'zzati, Ilah* sekalian alam, penguasa atas hidup setiap hamba-hambaNya khususnya atas segala kemudahan dan izin-Nya untuk penulis menyelesaikan skripsi yang berjudul “PERANAN GROWTH HORMONE DAN INSULINE-LIKE GROWTH FACTOR-I PADA PAYUDARA”. Skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan mencapai gelar Dokter Muslim di Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi.

Melalui tulisan ini, perkenankanlah penulis untuk menyampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu, terutama:

1. Prof. Dr. Hj. Qomariyah, MS, PKK, AIFM, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi.
2. Dr. Hj. Sri Hastuti, Mkes sebagai Ketua Komisi Penguji yang telah meluangkan waktunya untuk menguji skripsi ini.
3. Dr. Hj. Salmi Nazir, Sp.PA, selaku Pembimbing Medis yang telah memberikan penulis kesempatan dan meluangkan waktu di tengah kesibukan, dan dengan sabar membimbing dan mengarahkan penulis dalam penulisan skripsi ini.
4. Dra. Hj. Siti Nur Riani, M.Ag, selaku Pembimbing Agama yang dengan sabar telah membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini. Semoga Allah SWT

selalu melimpahkan rahmat dan menetapkan hidayah-Nya sebagai nikmat tertinggi kepada Ibu.

5. Bapak dan ibu dosen yang telah memberikan ilmu pada saat masa pendidikan, semoga Allah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya
6. Kepala dan Staff perpustakaan Universitas Yarsi yang telah membantu penulis dalam mencari buku referensi dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Kedua Orang Tua tercinta, bapak Muntoha dan ibu Mursilah, yang selalu memberikan dukungan dan cinta yang luar biasa dan membuat saya mengerti akan hidup, dan memotivasi saya untuk lebih maju dan kuat dalam setiap kata dan doanya.
8. Kakak-kakakku, M. Nasir, Syaefrudin, Ali Murtado dan Arif Rahman, terima kasih atas dorongan dan dukungannya selama ini. Jangan pernah menyerah dalam menjalani kehidupan ini, mari lakukan yang terbaik dalam menyongsong hari depan yang lebih baik.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik untuk perbaikan di masa depan.

Akhir kata penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis sendiri khususnya, serta civitas akademika Universitas Yarsi dan masyarakat umumnya.

Jakarta, April 2010

(Penulis)

DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN.....	i
ABSTRAK.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. LATAR BELAKANG.....	1
1.2. PERMASALAHAN.....	2
1.3. TUJUAN.....	2
1.4. MANFAAT.....	3
BAB II PERANAN <i>GROWTH HORMONE</i> DAN <i>INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I</i> DITINJAU DARI SISI KEDOKTERAN	
2. 1. Growth Hormone (GH) dan Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I)	4
2. 1. 1. Definisi dan fungsi GH dan IGF-I.....	4
2. 1. 2. Manfaat lain GH dan IGF-I.....	6
2. 1. 3. Dosis GH.....	7
2. 1. 4. Efek samping dan kontra indikasi GH.....	7
2. 2. Peranan GH dan IGF-I pada stroma dan kelenjar payudara.....	8
2. 3. Peranan GH dan IGF-I pada terjadinya lesi prekanker.....	10
2. 3. 1. Mekanisme GH dan IGF-I pada terjadinya lesi prekanker.....	10
2. 3. 2. Jenis-jenis lesi prekanker dan kanker payudara.....	12
2. 3. 3. Insiden dan etiologi kanker payudara.....	14
2. 4. Penghambat GH dan IGF-I.....	16

BAB III PERANAN *GROWTH HORMONE* DAN *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I* DITINJAU DARI SISI ISLAM

- 3. 1. Pandangan Islam terhadap kesehatan dan kanker payudara.....18
- 3. 2. Pandangan Islam terhadap GH dan IGF-I pada payudara.....25
- 3.3. Pandangan Islam terhadap GH dan IGF-I pada terjadinya lesi-lesi pre-kanker.....26

BAB IV KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG PERANAN *GROWTH HORMONE* DAN *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I* PADA PAYUDARA.....32

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

- 5.1. KESIMPULAN.....34
- 5.2. SARAN.....35

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Fungsi GH dan IGF-I.....	5
Gambar 2.	Peranan GH dan IGF-I dalam perkembangan payudara.....	9
Gambar 3.	Mekanisme GH dan IGF-I pada terjadinya lesi prekanker.....	11
Gambar 4.	Beragam molekul yang memicu lesi prekanker.....	12
Gambar 5.	Histopatologi Ca Duktal Invasif dan Ca Meduler Atipik.....	14
Gambar 6.	Histopatologi jaringan payudara yang diberi somatostatin.....	17

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Baru-baru ini beberapa observasi klinis dan penelitian di Amerika Serikat eksperimental menunjukkan bahwa hormon hipofisis termasuk *Growth Hormone* (GH) dan *Insulin-Like Growth Factor-I* (IGF-I) memainkan peranan terjadinya kanker payudara pada manusia. Mereka menganalisis 48 kanker payudara manusia dengan menggunakan *reverse transcription polymerase chain reaction*, *immunohistochemistry*, dan teknik *Western blotting* untuk mengukur kadar reseptor GH. Dalam 17 kasus ini, jaringan payudara normal juga diteliti. Hal ini membuktikan bahwa *growth hormone receptor* (GHR) terdapat pada kanker payudara manusia dan meningkat regulasinya dibanding jaringan payudara yang normal. Pada penemuan ini, bersamaan dengan observasi mereka terhadap GHR pada kanker payudara sel stroma dan pada laporan sebelumnya produksi lokal GH pada kanker payudara menemukan bahwa jalur GHR terlibat dalam peningkatan kanker payudara manusia, kemungkinan melalui mekanisme autokrin dan parakrin. Penelitian pada tikus juga membuktikan bahwa adanya IGF-I yang berlebihan dapat memicu terjadinya lesi prekanker dan kanker pada payudara (Medhin, 2001).

Kanker payudara merupakan kanker yang tumbuh di dalam saluran dan kelenjar payudara. Saat ini, sekitar 1 sampai 10 wanita menderita kanker payudara selama masa hidupnya. Dan kanker payudara menyebabkan kematian akibat kanker sebesar 20% pada wanita (Robbins, 1999).

GH dan IGF merupakan suatu hormon yang berfungsi untuk proses pertumbuhan, perkembangan, metabolisme dan pertahanan hidup. Saat ini GH dalam ilmu kedokteran digunakan sebagai terapi anti aging yang mengoptimalkan kualitas hidup, mengupayakan umur panjang serta mencegah penyakit yang berhubungan dengan aging. Penerapannya masih kontroversial karena GH dan IGF-I yang berlebihan dapat memicu timbulnya lesi-lesi prekanker (Klatz, 1999).

Allah menciptakan manusia dengan segala kesempurnaan. Di antaranya terdapatnya hormon GH dan IGF-I sebagai hormon yang berfungsi untuk pertumbuhan, perkembangan, metabolisme dan pertahanan hidup pada manusia.

Allah menciptakan semua atas dasar keseimbangan, termasuk GH dan IGF-I. Jika terjadi ketidakseimbangan pada hormon tersebut akan mengakibatkan gangguan kesehatan pada manusia.

1.2 Permasalahan

Berdasarkan latar belakang tersebut maka terdapat permasalahan yaitu :

1. Bagaimana peranan GH dan IGF-I pada stroma dan kelenjar.
2. Bagaimana mekanisme GH dan IGF-I pada terjadinya lesi-lesi prekanker.
3. Bagaimana pandangan Islam mengenai peranan GH dan IGF-I pada payudara.

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui peranan GH dan IGF-I pada payudara ditinjau dari perspektif kedokteran dan Islam.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui tinjauan ilmu kedokteran mengenai pengaruh GH dan IGF-I pada stroma dan kelenjar.
2. Mengetahui mekanisme GH dan IGF-I pada terjadinya lesi-lesi prekanker.
3. Mengetahui pandangan Islam mengenai peranan GH dan IGF-I pada payudara.

1.4 Manfaat

1. Bagi pribadi

Untuk menambah pengetahuan yang berkaitan dengan peranan GH dan IGF-I pada payudara, baik dalam perspektif ilmu kedokteran maupun menurut Islam. Melalui tulisan ini juga diharapkan dapat memenuhi salah satu persyaratan untuk meraih gelar dokter pada Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi.

2. Bagi Universitas Yarsi

Melalui skripsi ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi seluruh civitas akademika mengenai peranan GH dan IGF-I pada payudara yang ditinjau dari perspektif kedokteran dan Islam.

3. Bagi Masyarakat

Skripsi ini diharapkan juga dapat bermanfaat bagi masyarakat dalam memahami peranan GH dan IGF-I pada payudara baik ditinjau dari kedokteran maupun Islam.

BAB II

PERANAN *GROWTH HORMONE* DAN *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I* PADA PAYUDARA DITINJAU DARI KEDOKTERAN

2.1. *Growth Hormone* (GH) dan *Insulin-Like Growth Factor-I* (IGF-I)

2.1.1. Definisi dan fungsi GH dan IGF-I

GH pertama kali ditemukan pada tahun 1920. GH atau somatotropin adalah polipeptida rantai tunggal dengan 191 asam amino yang diproduksi oleh sel somatotropik yang menempati 50% dari bagian anterior kelenjar hipofisis (Suherman, 1993).

GH atau somatotropin mempunyai pengaruh metabolik utama, baik pada anak-anak maupun orang dewasa. Pada anak-anak, hormon ini diperlukan untuk pertumbuhan somatik. Pada orang dewasa hormon ini berfungsi mempertahankan ukuran orang dewasa normal dan juga berperan dalam pengaturan sintesis protein dan pembuangan zat makanan. GH memproduksi faktor pertumbuhan-1 mirip insulin (IGF-I) yang memerantarai efek perangsang-pertumbuhan. Tanpa IGF-I, GH tidak dapat merangsang pertumbuhan. Sekresi GH diatur oleh *growth hormone-releasing hormone* (GHRH) dari hipotalamus dan oleh somatostatin, suatu hormon penghambat. Pelepasan GH dirangsang oleh hipoglikemia dan oleh asam amino seperti arginin ditambah juga dengan stres dan latihan berat (Robbins, 1999).

Efek GH terhadap pertumbuhan (replikasi dan diferensiasi sel) diperantarai oleh insulin like growth factor (somatomedin, IGF-I dan IGF-II), yaitu suatu polipeptida yang diproduksi oleh hampir semua jaringan tubuh sebagai respon terhadap GH. IGF serum

rendah pada defisiensi GH dan akan meningkat menjadi normal beberapa hari segera setelah pemberian somatotropin (Suherman, 1993).

GH dan IGF adalah pusat untuk proses normal biologi pada hewan, yaitu proses pertumbuhan, perkembangan, metabolisme dan pertahanan hidup. Pada manusia, beberapa penyakit klinis akibat hilangnya komponen jalur GH atau jalur IGF mengakibatkan penurunan pertumbuhan, dan sebaliknya kelebihan GH dan IGF dapat memicu meningkatnya risiko kanker dan hipertrofi. Baik GH dan IGF adalah regulator penting untuk metabolisme melalui regulasi homeostasis glukosa (LeRoith, 2007).

Penelitian pada ulat mengidentifikasi adanya peranan jalur IGF dalam mempertahankan hidup dan hal yang sama ditunjukkan pada *Drosophila* dan hewan pengerat. Pada akhirnya, IGF terlibat dalam proliferasi, pertahanan hidup, dan diferensiasi pada pembelahan sel dan perkembangan dari beberapa organ seperti otak dan plasenta (Forbes, 2008)



Gambar 1. GH dan IGF-I adalah pengontrol fisiologis. GH dan IGF-I menunjukkan pengaturan terhadap pertahanan hidup, metabolisme, perkembangan, dan pertumbuhan pada beberapa jenis organisme termasuk ulat, *Drosophila*, dan hewan pengerat.

Sumber: <http://edrv.endojournals.org/cgi/content/short/30/1/51>.

2.1.1. Manfaat lain GH dan IGF-I

Saat ini GH dalam ilmu kedokteran digunakan sebagai terapi anti aging yang mengoptimalkan kualitas hidup, mengupayakan umur panjang serta mencegah penyakit yang berhubungan dengan aging. Penerapannya masih kontroversial karena GH dan IGF-I yang berlebihan dapat memicu timbulnya lesi-lesi prekanker (Kaltz, 1999).

Aging adalah proses penuaan, berapapun usia kronologisnya. Dalam proses ini terjadi penurunan efisiensi fisiologis secara progresif sebuah fase reproduktif. Proses penuaan terjadi pada semua organisme multi seluler. Organ-organ dalam tubuh mengalami proses penuaan dengan kecepatan yang berbeda (Kaltz, 1999).

Food and Drug Administration telah menyetujui pemberian terapi GH hanya bila ditemukan bukti adanya penyakit hipotalamus atau hipofisis dan defisiensi GH berat. Beberapa tahun terakhir klinisi kedokteran menemukan suatu sindrom baru yaitu sindrom defisiensi GH yang ditandai dengan kumpulan keadaan klinis berupa peningkatan berat badan, komposisi badan abnormal (massa lemak meningkat dan massa bebas lemak menurun), massa tulang menurun, peningkatan kadar lipid, peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler dan kualitas buruk. Pada proses penuaan dapat ditemukan keadaan sindrom di atas, sehingga dianggap proses penuaan juga disebabkan karena defisiensi GH. Sehingga terapi GH dapat menurunkan risiko penyakit yang diasosiasikan dengan proses penuaan (Herman, 1993).

Tujuan terapi GH adalah memperbaiki keadaan abnormal yang diasosiasikan dengan defisiensi GH dan mencegah konsekuensi yang ditimbulkan oleh defisiensi GH jangka panjang. Mengingat bahwa GH disekresi oleh hipofisis secara pulsatif, maka

dipertimbangkan untuk meniru keadaan fisiologis ini dalam melakukan pemberian GH ke dalam tubuh manusia (Suherman, 1993).

2.1.2 Dosis GH

Tubuh manusia memberikan respon yang berbeda-beda pada pemberian *growth hormone* eksogen tergantung BMI, GH basal, usia dan jenis kelamin. Pemberian GH pada pasien defisiensi, dimulai dengan dosis kecil (0,17-0,33 mg/hari) berapapun berat badan pasien. Terapi GH sebaiknya dimulai dengan dosis rendah yaitu 3-4 $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{hari}$. Dosis pemeliharaan yang dibutuhkan manusia usia > 35 tahun biasanya < 1 mg/hari. Dengan berat badan \pm 70 kg dosis yang diperlukan tidak melebihi 0,4 mg/hari secara subkutan.

Dosis GH bisa dinaikkan sesuai kebutuhan dengan maksimum 1,75 mg/hari (maksimum 25 $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{hari}$) untuk pasien < 35 tahun dan 0,875 mg/hari (maksimum 1,25 $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{hari}$) untuk pasien > 35 tahun. Perlu diingat bahwa dosis ini selalu perlu disesuaikan karena kemungkinan kelebihan dosis pada pasien obesitas dan pada pasien usia lanjut serta kemungkinan kekurangan dosis pada pasien wanita (Suherman, 1993).

2.1.3 Efek samping dan kontra indikasi GH

Efek samping yang paling umum didapatkan adalah retensi cairan yang mengakibatkan edema ekstremitas (37,4%), athralgia (19,1%), myalgia (15,7%), dan carpal tunnel syndrome (1,7%) (Baskin, 1998).

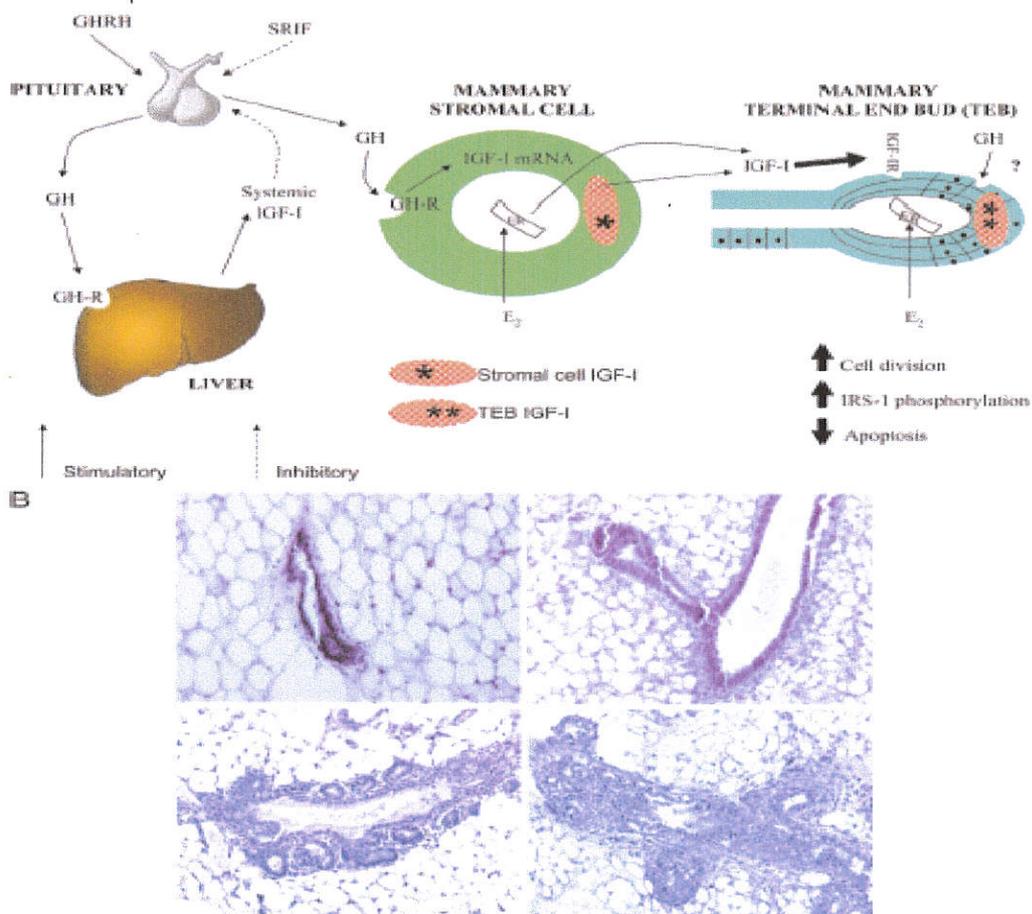
Kontra indikasi absolut adalah keganasan, hipertensi intrakranial, diabetes retinopati proliferasi. Kehamilan tahap dini bukan merupakan kontra indikasi tetapi

terapi GH harus dihentikan pada trimester kedua karena produksi GH oleh plasenta. Perubahan komposisi tubuh dapat dicapai dengan melakukan olah raga secara teratur (Baskin, 1998).

2.2 Peranan GH dan IGF-I pada stroma dan kelenjar payudara

Perkembangan payudara wanita dewasa dimulai saat pubertas dan dikontrol oleh regulasi silang antara kelompok hormon dan *growth factor*. Meskipun estrogen yang pertama mengatur dan dibantu oleh fase luteal progesteron, kedua hormon ini membutuhkan induksi GH dan IGF-I untuk menjalankan fungsinya (Kleinberg, 2009).

Poros GH dan IGF yang menjadi pengatur utama dalam pertumbuhan hewan juga menunjukkan pentingnya dan perlunya poros GH atau IGF untuk pertumbuhan dan perkembangan kelenjar payudara. Meskipun beberapa jalur *growth factor* berinteraksi dengan estrogen atau progesteron dalam proses berkembangnya kelenjar payudara normal, sebaliknya untuk *growth factor* IGF-I lainnya memiliki aksi endokrin dan lokal. IGF-I adalah produk yang dihasilkan oleh hati sebagai respon dari GH hipofisis dan juga produk penting dalam aksi GH pada lapisan lemak payudara. Berkembangnya payudara tidak dapat terjadi bila tidak ada hipofisis karena GH hipofisis dibutuhkan. Seluruh efek GH untuk membuat berkembangnya payudara diperantarai oleh IGF-I dan berkembangnya payudara tidak dapat terjadi bila tidak ada IGF-I. Baik estrogen dan progesteron bergantung pada IGF-I untuk aksi mereka. Sama dengan beberapa *growth factor* lainnya, estrogen memperbesar aksi IGF-I melalui interaksi epitel stroma (Kleinberg, 2009).



Gambar 2. Skema induksi GH untuk memproduksi IGF-I dan efeknya GH pada perkembangan kelenjar.

Sumber: <http://edrv.endojournals.org/cgi/content/short/30/1/51>.

Meskipun duktus kelenjar payudara berkembangnya diawali oleh estrogen selama masa pubertas, namun untuk perkembangannya bergantung pada interaksi antara beragam jenis hormon dan *growth factor* baik dalam sistemik dan lokal. Mereka mencatat bahwa GH sendiri atau GH bersama dengan estrogen memiliki efek besar untuk morfogenesis duktal pada *hypophysectomy*, *oophorectomy* C3H tikus wanita daripada prolaktin. Estradiol pada ketiadaan GH memiliki sedikit atau tidak ada efek pada morfogenesis duktal pada hewan. Pada akhirnya diketahui aksi hormon dari GH hipofisis dalam

perkembangan payudara adalah menstimulasi IGF-I mRNA dan IGF-I itu sendiri. IGF-I mRNA meningkat pada kelenjar payudara karena sirkulasi GH. Estrogen memperbesar efek tersebut tetapi bukan efek yang berdiri sendiri (Kleinberg, 2009).

2.3 Peranan GH dan IGF-I pada terjadinya lesi prekanker

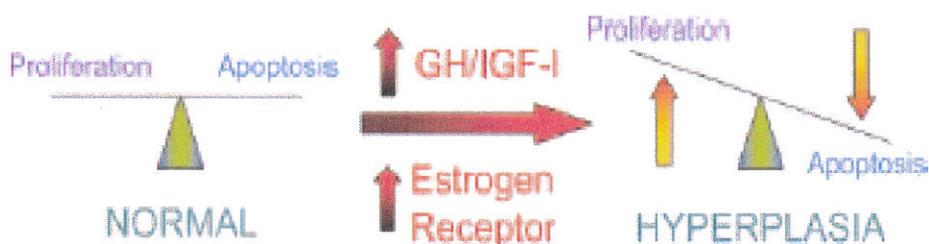
2.3.1 Mekanisme GH dan IGF-I pada terjadinya lesi-lesi prekanker

Baru-baru ini, menjadi jelas bahwa lesi premalignan dan awal malignan pada kelenjar payudara terjadi di tikus transgenik karena kelebihan produksi IGF-I atau reseptor IGF-I (IGF-IR). Ketika diujikan, terjadi peningkatan perkembangan lesi hiperplastik dan meningkatkan kesempatan atau menjadi prekursor untuk karsinoma payudara. Sebagai contoh, adanya GH dan IGF-I pada sistemik menyebabkan hiperplasia payudara. Dan kelebihan produksi IGF-I pada hewan transgenik dapat menyebabkan peningkatan hiperplasia biasa dan atipik dan menjadi karsinoma. Meskipun penelitian tentang potensi GH dan reseptor IGF-I pada sel kultur dan hewan sudah jelas tetapi masih terjadi perdebatan peranannya untuk menjadi kanker secara *in vivo*. Genetik berpartisipasi dalam terjadinya prekursor lesi sebagai awal terjadinya hiperplasia atipik pada wanita (Kleinberg, 2009).

Tentu saja peningkatan reseptor estrogen, GH, IGF-I, IGF-I reseptor selama penelitian memainkan perannya perubahan tersebut. Terdapat agen baru yang digunakan untuk menghambat perubahan menjadi prekursor lesi dan karsinoma pada poros GH dan IGF-I. Analog somatostatin yang berfungsi menghambat IGF-I pada kelenjar payudara. Penghambatan pada aksi IGF-I khususnya pada kelenjar payudara dapat mencegah terjadinya kanker payudara dengan mencegah juga aksi estrogen dan progesteron

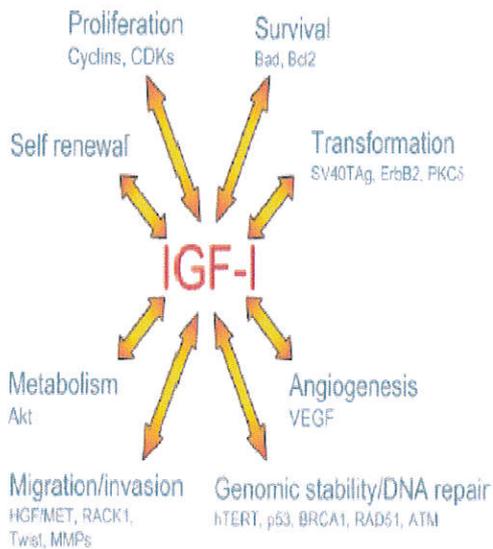
terutama pada wanita berisiko tinggi mengalami kanker payudara seperti wanita yang mengalami mutasi pada BRCA gen 1 atau 2.

Berasal dari catatan sebelumnya, lesi premalignan pada payudara menunjukkan adanya hiperproliferasi yang dikaitkan dengan meningkatnya IGF-IR, dan IGF-I adalah salah satu mitogen terkuat untuk sel kanker payudara. IGF-I juga mitogen untuk sel epitel normal payudara. Selain itu, IGF-I dibutuhkan untuk *EGF-related ligands* untuk menstimulasi sintesis DNA pada kultur organ payudara. IGF_s bekerja pada *cyclins* dan *cyclin-dependent kinase* untuk mengatasi fase G1 lambat dan menstimulasi pertumbuhan sel. Penelitian sel epitel payudara juga menentukan peranan dari IGF_s dalam regulasi fase G₂ /M dari siklus sel melalui induksi kepada *cyclin B*. IGF_s adalah faktor pertahanan hidup terkuat, mengaktifasi jalur P13K/Akt untuk mengatur apoptosis melalui fosforilasi dari Bad. Stimulasi IGF mungkin penting selama tahap awal pada hiperplasi mamma di mana apoptosis sangat lambat. Sebagai tambahan, IGF_s dapat mengatasi kemoterapi untuk menginduksi apoptosis (Kleinberg, 2009).



Gambar 3. Skema yang menggambarkan deregulasi dari proliferasi dan pertahanan hidup pada hiperplasia mamma. Tahapan awal dari hiperplasia dikaitkan dengan peningkatan dramatis pada *ER expression* dan peningkatan GH dan IGF-I/IGF-IR dan penanda IGF.

Sumber: <http://edrv.endojournals.org/cgi/content/short/30/1/51>.



Gambar 4. Skema yang menggambarkan mekanisme beragam jenis molekul yang menunjukkan IGF-I memicu tumorigenesis.

Sumber: <http://edrv.endojournals.org/cgi/content/short/30/1/51>.

2.3.2 Jenis-jenis lesi prekanker dan jenis-jenis kanker payudara

Jenis-jenis lesi-lesi prekanker adalah sebagai berikut:

1. Hiperplasia sel epitel (perubahan fibrokistik proliferasif) sering ditemukan bersama dengan kista dan fibrosis.

Secara morfologis, perubahan kistik (biasanya berdiameter 0,2-3,0 cm) dapat mendominasi, atau perubahan hiperplastik dengan pelipatan ke dalam papiler epitel saluran atau epitel lobuler. Hiperplasia disertai dengan meningkatnya risiko karsinoma invasif (1,5-2 kali populasi umum), dan juga bila cukup atipik (baik duktal maupun lobular) seperti yang mendekati *karsinoma in situ*, ini disebut hiperplasia atipik. Hiperplasia atipik berkaitan dengan peningkatan risiko karsinoma empat sampai lima kali lipat. Riwayat karsinoma payudara pada

keluarga meningkatkan risiko karsinoma invasif di kemudian hari pada semua kategori histologis.

2. Adenosis sklerosis ditandai dengan fibrosis intralobuler dan proliferasi saluran epitel kecil dan sel myoepitel. Lesi tersebut dapat disangka karsinoma invasif, tetapi kecenderungannya untuk mempertahankan posisi sel epitel dan sel myoepitel yang saling berhadapan dan pola pertumbuhan lobulernya merupakan kunci untuk mengenali sifat jinakanya. Adenosis sklerosis sedikit meningkatkan risiko kanker.

Klasifikasi karsinoma payudara terbaru adalah sebagai berikut:

A. Noninvasif (non-infiltratif)

Ia. Karsinoma intraduktal

Ib. Karsinoma intraduktal dengan penyakit Paget

2. Karsinoma lobuler in situ

B. Invasif (infiltratif)

Ia. Karsinoma intraduktal invasif – *NOS (not otherwise specified)*

Ib. Karsinoma duktal invasif dengan penyakit paget

2. Karsinoma lobuler invasif

3. Karsinoma meduler

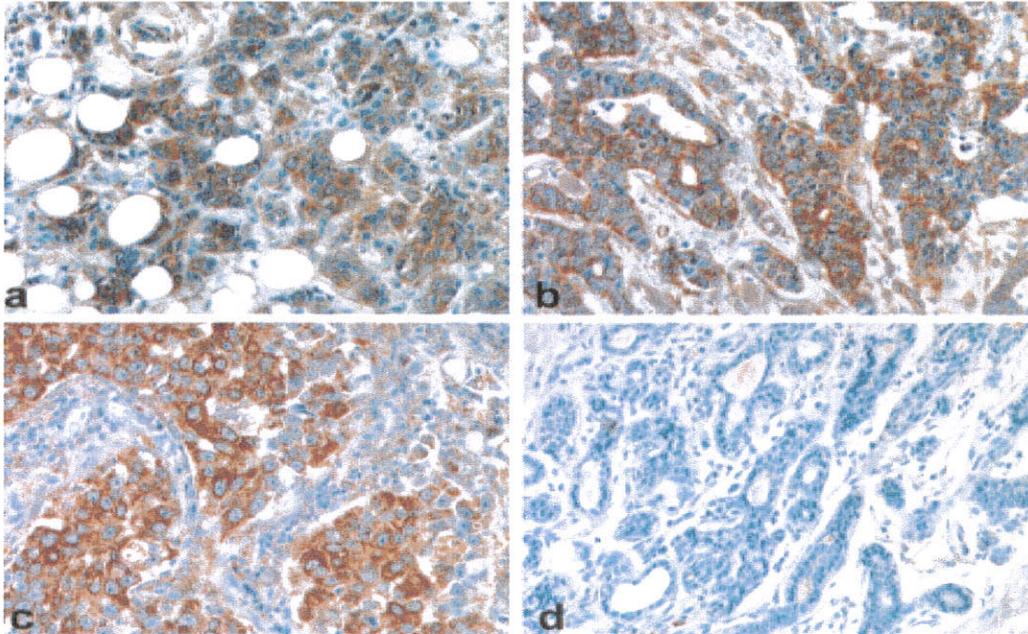
4. Karsinoma koloid (karsinoma musinosum)

5. Karsinoma tubular

6. Karsinoma kista adenoid

7. Karsinoma apokrin

8. Karsinoma papiler skuamosa



Gambar 5. Karsinoma duktal invasif (a dan b) dan karsinoma meduler atipik (c) dan jaringan payudara normal (d).

Sumber: <http://edrv.endojournals.org/cgi/content/short/30/1/51>.

2.3.3 Insiden dan etiologi kanker payudara

Insidens dan epidemiologi, yaitu:

1. Lebih sering terjadi pada pasien dengan riwayat kanker payudara dalam keluarga
2. Risiko lebih besar pada wanita yang menarche lebih awal dan menopause terlambat (masa reproduksi panjang).
3. Lebih sering pada nulipara daripada multipara.
4. Obesitas berhubungan dengan peningkatan risiko akibat pembentukan estrogen di deposit lemak.
5. Estrogen eksogen untuk mengatasi gejala menopause berhubungan dengan meningkatnya risiko menengah kanker payudara.

6. Kontrasepsi oral tidak menunjukkan peningkatan risiko yang jelas.
7. Perubahan fibrokistik proliferaif, khususnya yang disertai hiperplasia atipik, berkaitan dengan peningkatan risiko.
8. Riwayat karsinoma pada payudara satunya, endometrium dan ovarium berkaitan dengan peningkatan risiko.

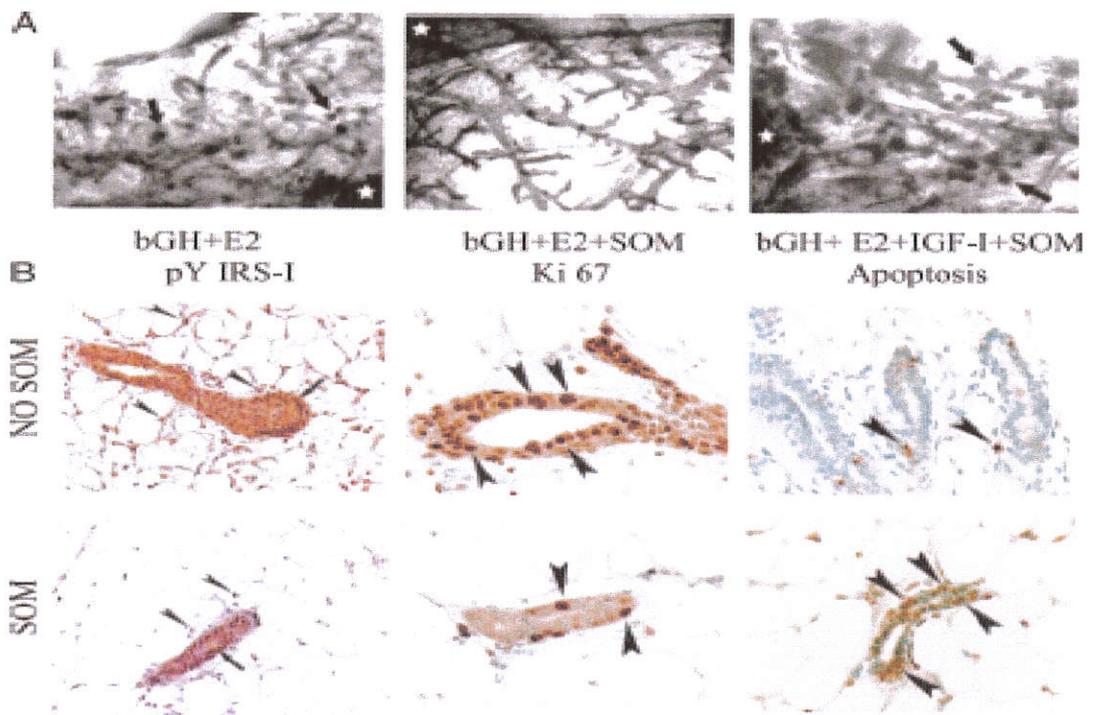
Etiologi dan patogenesis. Meskipun penyebabnya masih belum diketahui, pengaruh-pengaruh di bawah tampaknya penting:

1. Faktor genetik. Mutasi *germ line* pada gen supresor tumor p53 diperhitungkan untuk kasus-kasus dengan *sindrom Li-Fraumeni* familial yang jarang terjadi. Gen BRCA-1 pada kromosom 17q21, merupakan persentase besar timbulnya kanker familial pada usia yang lebih muda (Hadsell, 2000).
2. Ketidakseimbangan hormon: (1) estrogen endogen yang berlebihan, baik dari tumor ovarium fungsional pada wanita pasca menopause yang memproduksi estrogen atau pemaparan berkepanjangan (masa reproduksi panjang) tampaknya meningkatkan risiko kanker payudara; (2) kanker payudara sering mengandung reseptor estrogen dan progesteron; (3) faktor pertumbuhan tertentu yang berhubungan dengan karsinoma (seperti transforming growth factor alpha dan beta) yang disekresi oleh sel karsinoma payudara tampaknya bergantung pada estrogen; (4) interaksi antara hormon sirkulasi, reseptor hormon pada sel kanker, dan faktor pertumbuhan autokrin yang dibuat oleh sel tumor memainkan peran dalam perkembangan kanker payudara.
3. Pengaruh lingkungan diet tinggi lemak dan konsumsi alkohol yang cukup banyak dilaporkan pada beberapa penelitian meningkatkan risiko kanker payudara.

4. Virus: virus tumor payudara tikus (MMTV) dapat menyebabkan kanker payudara pada tikus yang menyusui, tetapi virus onkogenik yang mirip pada manusia belum dibuktikan ada.
5. Onkogen: amplifikasi proto-onkogen *erb B2/neu*, gen-gen *int-2*, *c-ras*, dan *c-myc*, dan mutasi somatik p53 dan gen supresor Rb terjadi hampir pada 50% kanker payudara (Robbins, 1999).

2.4 Penghambat GH dan IGF-I

Kleinberg dan koleganya memiliki hipotesis tentang efek dari SOM230 (analog somatostatin yang menurunkan produksi GH tetapi juga menghambat efek aksi IGF-I pada kelenjar payudara) melalui stimulasi dari intramamma IGFBP-5 yang mana menurunkan aksi dari kerja IGF-I. SOM230 juga mencegah GH dan estradiol yang menginduksi berkembangnya payudara pada hipofisektomi, ooforektomi tikus wanita tetapi efek lokalnya ditolak dengan menambahkan IGF-I. Ini membuktikan bahwa SOM230 mencegah kerja IGF-I pada kelenjar payudara (Kleinberg, 2009).



Gambar 6. Fotomikrograf pada kelenjar payudara tikus wanita yang menjalani hipofisektomi dan ooforektomi saat usia 21 dan diberi obat bGH + estradiol (E_2) saja (sebelah kiri), bGH + E_2 + SOM230 (ditengah), atau bGH + E_2 + SOM230 + IGF-I (kanan).

Sumber: <http://edrv.endojournals.org/cgi/content/short/30/1/51>.

BAB III

PERANAN *GROWTH HORMONE* DAN *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I* PADA PAYUDARA DITINJAU DARI SISI ISLAM

3.1 Pandangan Islam Terhadap Kesehatan dan Kanker Payudara

Kesehatan merupakan rahmat Allah SWT yang besar, karena itu, agama Islam sangat menekankan agar manusia menjaga kesehatannya, juga menjaga penyebab yang dapat menjadikannya menderita sakit. Datangnya penyakit, pada umumnya, disebabkan oleh 'salah atur' dalam masalah makan, minum, muamalat, atau yang berhubungan dengan fisik, tidak menjaga kebersihan, sembrono terhadap berbagai sarana medis, atau terlalu banyak diam (Zuhroni, 2010).

Sebagaimana disepakati oleh para ulama bahwa di balik pengsyariatannya segala sesuatu termasuk ibadah dalam Islam terdapat hikmah fisik (badaniah) dan psikis (kejiwaan). Pada saat orang Islam menunaikan kewajiban-kewajiban keagamaannya, berbagai penyakit lahir dan batin terjaga (Zuhroni, 2003).

Pada kenyataannya, tidak selamanya manusia berada dalam kondisi sehat. Suatu saat akan mengalami sakit, baik jasmani maupun rohani. Di antara penyakit yang mengenai manusia adalah penyakit kanker, khususnya kanker payudara.

Penyakit kanker merupakan penyakit yang tidak ringan. Penyakit ini ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali dan kemampuan sel-sel tersebut untuk menyerang jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan atau dengan migrasi sel ke tempat yang

jauh yang disebut metastasis. Kanker payudara merupakan kanker yang tumbuh di dalam saluran dan kelenjar payudara. Saat ini, sekitar 1 sampai 10 wanita menderita kanker payudara selama masa hidupnya. Kanker payudara menyebabkan kematian akibat kanker sebesar 20% pada wanita (Robbins, 1999).

Kanker merupakan suatu penyakit dan sakit pada hakikatnya merupakan ujian dari Allah SWT. Dengan mengalami musibah sakit, jika penderita menghadapinya dengan sabar maka Allah Ta'ala akan menghapus dosa-dosa seorang hamba, mendapatkan pahala, dan ditinggikan derajatnya (Ronosulistyo, 2009).

Manusia kadang lupa akan hal ini, sehingga sakit hanyalah dimaknai sebagai sebuah penderitaan. Sesungguhnya berbagai hikmah dapat dipetik dari musibah sakit. Misalnya, setelah sembuh, seseorang akan merasakan betapa berharganya kesehatan sehingga ia terpacu untuk memanfaatkan waktu sehat tersebut sebaik dan seoptimal mungkin. Atau, bisa juga, sakit membuat manusia kembali mengingat Allah setelah sekian lama melupakan-Nya. Sangat mungkin pula sakit dapat menghubungkan tali silaturahmi yang telah lama terputus dengan kerabat atau sahabat (Ronosulistyo, 2009).

Allah SWT berfirman :

ظَهَرَ الْفَسَادُ فِي الْبَرِّ وَالْبَحْرِ بِمَا كَسَبَتْ أَيْدِي النَّاسِ لِيُذِيقَهُمْ بَعْضَ
الَّذِي عَمِلُوا لَعَلَّهُمْ يَرْجِعُونَ ﴿٤١﴾

Artinya: *Telah nampak kerusakan di darat dan di laut disebabkan karena perbuatan tangan manusia, supaya Allah merasakan kepada mereka sebagian dari (akibat) perbuatan mereka, agar mereka kembali (ke jalan yang benar) (Q.S Ar-Rum: 41).*

Penyakit sebagai ujian dari Allah SWT pada hamba-Nya, maka ujian itu merupakan *sunnatullah* yang mengandung rahmat dan hikmah. Semua penyakit, baik fisik maupun psikis termasuk kanker payudara pada dasarnya sama. Kesemuanya apabila diterima dengan ikhlas disertai dengan upaya mencari penyembuhan akan melenyapkan dosa dan menghapus kesalahan. Sebagaimana sabda Nabi SAW :

مَامِنَ مُصِيبَةٍ تُصِيبُ الْمُسْلِمَ إِلَّا كَفَرَ اللَّهُ بِهَا عَنْهُ حَتَّى الشَّوْكَةِ يُسَاكِمَهَا

Artinya: *Setiap kali orang Islam mendapat malapetaka, Allah mengampuni dosanya karena malapetaka itu, bahkan yang disebabkan oleh terkena duri (HR. Al Bukhari).*

Ujian yang diberikan Allah berupa penyakit dapat membuat manusia lebih dekat kepada-Nya dan juga dapat dijadikan motivasi membentuk diri menjadi lebih beriman dan bertaqwa. Allah SWT berfirman:

إِنَّ أَكْرَمَكُمْ عِنْدَ اللَّهِ أَنْفَقَكُمْ

Artinya: *Sesungguhnya orang yang paling mulia di antara kamu di sisi Allah ialah orang yang paling bertakwa di antara kamu (Q.S. Al-Hujurat (49): 13).*

Sesungguhnya ujian dan cobaan paling ringan pada diri seorang muslim adalah ujian jasmani yang lazim disebut sakit. Ujian jasmani ini dimaksudkan Allah untuk menguji kesabaran dan kerelaan hamba dalam menerima takdirnya (Akbar 1988). Mengenai bersabar dalam ujian, antara lain terdapat pada ayat al-Qur'an berikut ini:

وَلَنَبْلُوَنَّكُمْ بِشَيْءٍ مِّنَ الْخَوْفِ وَالْجُوعِ وَنَقْصٍ مِّنَ الْأَمْوَالِ وَالْأَنْفُسِ وَالثَّمَرَاتِ
 وَبَشِّرِ الصَّابِرِينَ ﴿١٥٥﴾ الَّذِينَ إِذَا أَصَابَتْهُمُ مُصِيبَةٌ قَالُوا إِنَّا لِلَّهِ وَإِنَّا إِلَيْهِ رَاجِعُونَ ﴿١٥٦﴾
 وَأُولَئِكَ عَلَيْهِمْ صَلَوَاتٌ مِّن رَّبِّهِمْ وَرَحْمَةٌ وَأُولَئِكَ هُمُ الْمُهْتَدُونَ ﴿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: "Inna lillaahi wa innaa ilaihi raaji'uun". Mereka itulah yang mendapat keberkatan yang sempurna dan rahmat dari Tuhan mereka dan mereka itulah orang-orang yang mendapat petunjuk (Q.S. Al Baqarah (2): 155-157).

Penyakit kanker ataupun penyakit lainnya dapat terjadi pada siapa saja, baik orang-orang beriman maupun orang-orang yang tidak beriman, baik muslim maupun non-muslim, sebagaimana firman Allah SWT :

وَأَتَقُوا فِتْنَةً لَا تُصِيبَنَّ الَّذِينَ ظَلَمُوا مِنْكُمْ خَاصَّةً وَاعْلَمُوا أَنَّ اللَّهَ شَدِيدُ
 الْعِقَابِ ﴿٢٥﴾

Artinya : Dan peliharalah dirimu dari pada siksaan yang tidak khusus menimpa orang-orang yang zalim saja di antara kamu. Dan ketahuilah bahwa Allah amat keras siksaan-Nya (Q.S. Al Anfal (8) : 25).

Zaman dahulu para *mutadayyin* (orang yang taat menjalankan agama) menolak berobat dan mencari kesembuhan karena dianggap melawan takdir. Mereka menyangka bahwa adalah wajib sabar dari cobaan yang menimpa dan ridha terhadap takdir tanpa harus ada usaha mencari kesembuhan (Qardhawi, 1998).

Sikap bersabar saat mendapat cobaan dan ridha terhadap terhadap takdir tanpa berusaha mencari kesembuhan tidak sejalan dengan ketentuan agama. Dalam sebuah hadits, Nabi Muhammad SAW mengajarkan untuk berobat apabila seseorang ditimpa penyakit, sebagaimana sabda beliau :

عَنْ عَمْرَوَيْنَ دِينَارِ عَنْ هِلَالِ بْنِ يَسَافٍ قَالَ : دَخَلَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ عَلَى مَرِيضٍ يَعُودُهُ فَقَالَ: أَرْسِلُوا إِلَيَّ طَيِّبٍ، فَقَالَ قَائِلٌ وَأَنْتَ تَقُولُ ذَلِكَ يَا رَسُولَ اللَّهِ؟ قَالَ نَعَمْ إِنَّ اللَّهَ عَزَّوَجَلَّ لَمْ يُنْزِلْ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya: *Amar bin Dinar meriwayatkan, dari Hilal bin Jasaf bahwa Rasulullah SAW menjenguk orang sakit, lalu bersabda " Bawalah ke dokter" maka berkatalah seorang dari yang hadir " Engkau berkata demikian ya Rasulullah ? " Beliau menjawab: " Ya, karena Allah Azza Wa Jalla tidak menurunkan sesuatu penyakit melainkan menurunkan pula penyembuhannya " (HR. Al-Bukhari dan Muslim).*

Jika memperhatikan Hadits di atas nampak Nabi SAW menyarankan untuk berobat apabila seseorang tertimpa penyakit, ketentuan ini berlaku pula bagi pasien kanker payudara yang bila tidak diobati, atau bila berobat bukan dengan ahlinya, maka sel kanker akan bertambah progresif tumbuhnya dan bermetastasis (menyebarkan) sehingga berujung pada kematian. Dalam usaha pengobatan, Nabi menganjurkan berobat kepada ahlinya. Bagi penderita kanker payudara penanganannya meliputi dokter spesialis bedah tumor, dokter spesialis penyakit dalam, dokter spesialis radiologi dan dokter spesialis patologi anatomi . Rasulullah SAW menegaskan dalam haditsnya :

الْحَزْمُ أَنْ تُشَاوِرَ دَارَ أَيِّ ثُمَّ تُطِيعُهُ

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

Banyak pakar kesehatan yang berusaha melakukan penelitian untuk mencari dan menemukan berbagai macam tumbuhan, hewan dan bahkan mengubah zat yang berbahaya menjadi obat kanker payudara. Seperti penelitian Kleinberg dan koleganya tentang efek somatostatin yang mampu menghambat kerja GH dan IGF-I yang dilakukan pada tikus (Kleinberg, 2009).

Di sinilah bagi pasien kanker payudara tidak boleh berputus asa karena setiap penyakit ada obatnya. Seperti sabda Nabi SAW :

عَنْ جَابِرِ بْنِ عَبْدِ اللَّهِ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ عَنِ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ إِنَّهُ قَالَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا صِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بُرِّأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya : *Dari Jabir bin Abdullah ra, dari Nabi SAW beliau bersabda : Setiap penyakit ada obatnya. Apabila penyakit telah bertemu dengan obatnya, maka penyakit itu akan sembuh atas izin Allah, Tuhan Yang Maha Perkasa dan Maha Agung (HR. Muslim).*

Ajaran Islam selain menganjurkan berobat juga menganjurkan penderita untuk selalu berdo'a kepada Allah SWT. Adapun do'a yang dianjurkan antara lain, adalah:

اللَّهُمَّ رَبَّ النَّاسِ اذْهَبِ الْبَاسَ اِشْفِ اِنَّتَ الشَّافِي لَا شِفَاءَ اِلَّا شِفَاؤُكَ شِفَاءً لَا يُغَادِرُ سَقَمًا

Artinya : *Ya Allah, Tuhan yang menguasai penyakit manusia, hapuskanlah seluruh penyakit. Sembuhkanlah, karena hanya Engkau lah Dzat Yang Maha Menyembuhkan. Tidak ada kesembuhan melainkan kesembuhan dari-Mu, kesembuhan yang secara total, tidak lagi dihindangi penyakit (HR. Al-Bukhari dan Muslim).*

Apabila usaha pengobatan dan penyembuhannya sudah dilakukan maka penderita kanker payudara menyerahkan (*tawakkal*) semuanya kepada Allah, karena Dia-lah yang Maha penyembuh, sebagaimana firman Allah SWT:

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِي ﴿٨٠﴾

Artinya : “Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku” (Q.S. Asy-Syuara (26) : 80).

Ketawakkalan seorang penderita kanker kepada Allah SWT disandarkan karena hanya Allah SWT yang mengetahui semua yang baik dan semua yang buruk untuk ciptaan-Nya. Seperti dijelaskan dalam ayat:

وَإِنْ يَمَسُّكَ اللَّهُ بِضُرٍّ فَلَا كَاشِفَ لَهُ إِلَّا هُوَ وَإِن يُرِدْكَ بِخَيْرٍ فَلَا رَادَّ لِفَضْلِهِ ۗ يُصِيبُ بِهِ مَن يَشَاءُ مِّنْ عِبَادِهِ ۗ وَهُوَ الْغَفُورُ الرَّحِيمُ ﴿١٠٧﴾

Artinya : *Jika Allah menimpakan sesuatu kemudharatan kepadamu, maka tidak ada yang dapat menghilangkannya kecuali Dia. Dan jika Allah menghendaki kebaikan bagi kamu, maka tak ada yang dapat menolak kurnia-Nya. Dia memberikan kebaikan itu kepada siapa yang dikehendaki-Nya di antara hamba-hamba-Nya dan Dia-lah yang Maha Pengampun lagi Maha Penyayang* (Q.S. Yunus (10): 107).

Dari uraian di atas, dapat disimpulkan bahwa kanker payudara digolongkan sebagai penyakit phisik yang pada hakikatnya merupakan ujian dari Allah SWT kepada hamba-hambanya baik yang beriman maupun tidak. Ada banyak hikmah yang bisa diambil ketika seseorang sedang sakit. Ada dalil yang menyatakan ketika seseorang sakit menganggap bahwa sakit adalah saat ketika dosa-dosanya berguguran dan diampuni Allah SWT oleh karena itu berobat tidak

diperlukan, namun juga ada dalil yang menyatakan agar berobat ketika sakit dengan maksud agar setelah sakit, dapat kembali beribadah kepada Allah dengan sebaik-baiknya. Sakit seyogyanya menambah kedekatan seseorang kepada Allah SWT. Dalam kondisi sakit, seseorang dianjurkan untuk sering berdoa kepada-Nya.

3.2 Pandangan Islam Terhadap *Growth Hormone* dan *Insulin-Like Growth Factor-I* pada Payudara

GH dan IGF-I adalah pengontrol fisiologis. Ia adalah suatu hormon yang ada pada tubuh manusia, dalam kondisi normal memiliki fungsi antara lain pengaturan terhadap pertahanan hidup, metabolisme, perkembangan, dan pertumbuhan. GH adalah hormon yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis anterior sedangkan IGF-I dihasilkan oleh hati. Tanpa IGF-I, GH tidak dapat merangsang pertumbuhan. Sekresi GH meningkat sesudah berolah raga dan terhadap stressor tertentu sedangkan sekresi tersebut menurun pada keadaan obesitas, depresi, dan hiperglikemi. Jika terjadi ketidakseimbangan regulasinya dan terjadi kondisi peningkatan kadar GH dan IGF-I dapat menimbulkan lesi prekanker dan kanker payudara. Dari sisi Islam adanya GH dan IGF-I yang menjadi penyebab timbulnya lesi-lesi prekanker terjadi karena kehendak Allah SWT yang diawali oleh adanya ketidakseimbangan berupa meningkatnya kadar GH baik yang berasal dari endogen (dalam tubuh manusia) itu maupun berasal dari eksogen yaitu pemakaian GH sebagai terapi anti aging yang dilakukan pada pasien yang ingin menunda proses penuaan.

Sebagaimana firman Allah SWT :

﴿عِنْدَهُ مَفَاتِحُ الْغَيْبِ لَا يَعْلَمُهَا إِلَّا هُوَ وَيَعْلَمُ مَا فِي الْبَرِّ وَالْبَحْرِ وَمَا تَسْقُطُ
مِنَ وَرْقَةٍ إِلَّا يَعْلَمُهَا وَلَا حَبَّةٌ فِي ظِلْمَةٍ إِلَّا يَعْلَمُهَا وَلَا رَطْبٌ وَلَا يَابِسٌ إِلَّا فِي كِتَابٍ



Artinya : *Dan pada sisi Allah-lah kunci-kunci semua yang ghaib; tidak ada yang mengetahuinya kecuali Dia sendiri, dan Dia mengetahui apa yang di daratan dan di lautan, dan tiada sehelai daun pun yang gugur melainkan Dia mengetahuinya (pula), dan tidak jatuh sebutir biji-pun dalam kegelapan bumi, dan tidak sesuatu yang basah atau yang kering, melainkan tertulis dalam kitab yang nyata (Lauh Mahfudz) (Q.S. Al An'am (6): 59).*

Dari dalil di atas, dapat disimpulkan bahwa peristiwa meningkatnya kadar GH dan IGF-I juga merupakan salah satu tanda kebesaran Allah SWT dalam mengatur ciptaan-Nya tetapi ini pun terjadi disebabkan oleh manusia itu sendiri yang melakukan pemakaian GH dan IGF-I sebagai terapi anti aging.

3.3 Pandangan Islam Terhadap GH Dan IGF-I Pada Terjadinya Lesi-

lesi Prekanker

GH dan IGF-I pada manusia jika berkurang jumlahnya mengakibatkan penurunan pertumbuhan, dan sebaliknya kelebihan GH dan IGF-I dapat memicu meningkatnya risiko kanker payudara. Kecenderungan kanker menjadi meningkat terjadi pada wanita yang memiliki risiko tinggi, di antaranya adalah riwayat kanker payudara dalam keluarga, menarche lebih awal, lebih sering ditemukan pada wanita belum pernah hamil, obesitas, pemakaian estrogen eksogen, dan

riwayat penyakit kanker pada payudara sebelumnya merupakan sebuah komplikasi yang cukup sering terjadi (Robbins, 1999).

Prosesnya terjadi karena GH dan IGF-I adalah salah satu mitogen terkuat untuk sel kanker payudara yang menyebabkan terjadinya proliferasi berlebihan pada sel-sel kelenjar payudara, sehingga terdapat peningkatan pertumbuhan yang abnormal dalam kelenjar payudara dan penurunan apoptosisnya (Kleinberg,2009).

Kanker payudara merupakan kanker yang tumbuh di dalam saluran dan kelenjar payudara. Saat ini, sekitar 1 sampai 10 wanita menderita kanker payudara setelah didiagnosis selama masa hidupnya. Kanker payudara menyebabkan kematian akibat kanker sebesar 20% pada wanita (Robbins, 1999).

Hal sedemikian ini tentunya sudah ditentukan oleh yang Maha Mencipta, Allah SWT. Allah tidak luput atas segala sesuatu yang terjadi di muka bumi ini. Allah SWT berfirman :

قُلْ أَنْزَلَهُ الَّذِي يَعْلَمُ السِّرَّ فِي السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ إِنَّهُ كَانَ غَفُورًا رَحِيمًا ﴿٦﴾

Artinya : *Katakanlah: "Al Quran itu diturunkan oleh Allah yang mengetahui rahasia di langit dan di bumi. Sesungguhnya Dia adalah Maha Pengampun lagi Maha Penyayang (Q.S. Al Furqan(25) : 6).*

Terjadinya kanker payudara dapat disebabkan karena meningkatnya kadar GH dan IGF-I pada pemakaiannya sebagai terapi anti aging, juga karena kehendak Allah SWT di mana kejadian ini bukan mustahil bagi-Nya. Allah SWT berfirman :

إِنَّمَا أَمْرُهُ إِذَا أَرَادَ شَيْئًا أَنْ يَقُولَ لَهُ، كُنْ فَيَكُونُ ﴿٨٢﴾

Artinya : *Sesungguhnya keadaan-Nya apabila Dia menghendaki sesuatu hanyalah berkata kepadanya: "Jadilah!" maka terjadilah ia (Q.S. Yasin(36): 82).*

﴿ ٨٢ ﴾ إِنَّمَا أَمْرُهُ إِذَا أَرَادَ شَيْئًا أَنْ يَقُولَ لَهُ كُنْ فَيَكُونُ

Artinya : *Sesungguhnya keadaan-Nya apabila Dia menghendaki sesuatu hanyalah berkata kepadanya: "Jadilah!" maka terjadilah ia (Q.S. Yasin(36): 82).*

Peranan GH dan IGF-I dalam menimbulkan lesi-lesi prekanker sudah begitu banyak dipelajari sehingga ditemukan suatu terapi somatostatin penghambat dari kerja GH dan IGF-I yang menurunkan kadarnya dalam darah sehingga menurunkan laju pertumbuhan sel-sel yang abnormal dari kelenjar payudara sehingga memperpanjang angka harapan hidup penderitanya (Kleinberg, 2009).

Penderita kanker payudara diwajibkan berobat dan mematuhi semua aturan dokter, hal ini dilakukan demi mencapai derajat kesehatan khususnya bagi penderita sebaik mungkin. Sebagai seorang muslim, menjaga kesehatan lebih baik daripada meminum obat saat sakit, sesuai *Qaidah Ushulliyah* yang menyatakan :

﴿صِحَّةُ الْإِبْدَانِ مَقْدَمٌ عَلَى صِحَّةِ الْإِدْبَانِ﴾

Artinya: *Kesehatan badan didahulukan atas kesehatan agama.*

Sebagai seorang muslim ketika menderita sakit sebaiknya tetap untuk berusaha berobat sesuai dengan kaidah kedokteran dan keIslaman. Sesuai dengan hadits Nabi SAW:

Penderita penyakit harus mengerahkan seluruh potensi yang ada dalam rangka menolak atau menghindari sesuatu yang membahayakan dalam proses pengobatan. Ketentuan ini berlaku pula pada penderita kanker payudara (Zuhroni, 2010).

Sesuai dengan *Qaidah Ushulliyah* :

الضَّرْرُ يُدْفَعُ بِقَدْرِ الْإِمْكَانِ

Artinya : *Mudarat musti selalu ditolak sesuai kadar kemampuannya.*

Kanker payudara merupakan penyebab kematian 20% pada wanita yang mengidap penyakit kanker. Para pakar kesehatan saat ini juga sedang berusaha menemukan terapi yang tepat untuk penyakit itu.

Di lain pihak kanker payudara yang sudah stadium lanjut menjadi sulit untuk diterapi karena sudah menyebar ke seluruh organ tubuh. Di sinilah sebaik apapun terapi medis, sehebat apapun teknologi kedokteran, ketika sudah bertemu dengan ajal, tiada seorangpun yang dapat menolaknya. Allah SWT berfirman :

أَيُّمَاتِكُمْ نُؤَيِّدُكُمْ الْمَوْتَ وَلَوْ كُنْتُمْ فِي بُرُوجٍ مُّسَيَّدَةٍ وَإِنْ تُصِيبْهُمْ حَسَنَةٌ يَقُولُوا هَذِهِ مِنْ عِنْدِ اللَّهِ وَإِنْ تُصِيبْهُمْ سَيِّئَةٌ يَقُولُوا هَذِهِ مِنْ عِنْدِكَ قُلْ كُلٌّ مِنْ عِنْدِ اللَّهِ فَمَالِ هَؤُلَاءِ الْقَوْمِ لَا يَكَادُونَ يَفْقَهُونَ حَدِيثًا

Artinya : *Di mana saja kamu berada, kematian akan mendapatkan kamu, kendatipun kamu di dalam benteng yang tinggi lagi kokoh, dan jika mereka memperoleh kebaikan, mereka mengatakan: "Ini adalah dari sisi Allah", dan kalau mereka ditimpa sesuatu bencana mereka mengatakan: "Ini (datangnya) dari sisi kamu (Muhammad)". Katakanlah: "Semuanya (datang) dari sisi Allah". Maka mengapa*

أَيُّنَمَا كُنْتُمْ تُدْرِكُكُمْ الْمَوْتُ وَلَوْ كُنْتُمْ فِي بُرُوجٍ مُّسْتَبَدَّةٍ وَإِنْ تُصِبْهُمْ حَسَنَةٌ يَقُولُوا هَذِهِ مِنْ عِنْدِ اللَّهِ وَإِنْ تُصِبْهُمْ سَيِّئَةٌ يَقُولُوا هَذِهِ مِنْ عِنْدِكَ قُلْ كُلٌّ مِنْ عِنْدِ اللَّهِ فَمَالِ هَؤُلَاءِ الْقَوْمِ لَا يَكَادُونَ يَفْقَهُونَ حَدِيثًا ﴿٧٨﴾

Artinya : Di mana saja kamu berada, kematian akan mendapatkan kamu, kendatipun kamu di dalam benteng yang tinggi lagi kokoh, dan jika mereka memperoleh kebaikan, mereka mengatakan: "Ini adalah dari sisi Allah", dan kalau mereka ditimpa sesuatu bencana mereka mengatakan: "Ini (datangnya) dari sisi kamu (Muhammad)". Katakanlah: "Semuanya (datang) dari sisi Allah". Maka mengapa orang-orang itu (orang munafik) hampir-hampir tidak memahami pembicaraan sedikitpun? (Q.S. Annisa (4): 78).

Pada ayat yang lain, Allah Ta'ala berfirman:

وَمَا كَانَ لِنَفْسٍ أَنْ تَمُوتَ إِلَّا بِإِذْنِ اللَّهِ كَتَبْنَا مُوَجَلًّا وَمَنْ يُرِدُّ ثَوَابَ الدُّنْيَا نُؤْتِيهِ مِنْهَا وَمَنْ يُرِدُّ ثَوَابَ الْآخِرَةِ نُؤْتِيهِ مِنْهَا وَسَنَجْزِي الشَّاكِرِينَ ﴿١٤٥﴾

Artinya : Sesuatu yang bernyawa tidak akan mati melainkan dengan izin Allah, sebagai ketetapan yang telah ditentukan waktunya. Barang siapa menghendaki pahala dunia, niscaya Kami berikan kepadanya pahala dunia itu, dan barang siapa menghendaki pahala akhirat, Kami berikan (pula) kepadanya pahala akhirat itu. dan Kami akan memberi balasan kepada orang-orang yang bersyukur (Q.S. Ali Imran (3) :145).

Saat ajal itu datang, manusia hanya bisa mempersiapkan bekal yang terbaik menuju kematian. Bekal yang paling baik hanyalah takwa. Allah SWT berfirman :

وَتَكَزَّوْذُوا فَإِنَّ خَيْرَ الزَّادِ التَّقْوَىٰ وَاتَّقُونِ يَا أُولِيَ الْأَلْبَابِ ﴿١٩٧﴾

Artinya : *Berbekallah, dan sesungguhnya sebaik-baik bekal adalah takwa dan bertakwalah kepada-Ku hai orang-orang yang berakal (Q.S. Al Baqarah(2): 197).*

Pada ayat yang lain:

يٰۤاَيُّهَا الَّذِيْنَ ءَامَنُوْا اتَّقُوا اللّٰهَ حَقَّ تُقَاتِهٖۚ وَلَا تَمُوْنُوْا اِلَّا وَاَنْتُمْ مُّسْلِمُوْنَ ﴿١٠٢﴾

Artinya : *Hai orang-orang yang beriman, bertakwalah kepada Allah sebenar-benar takwa kepada-Nya; dan janganlah sekali-kali kamu mati melainkan dalam keadaan beragama Islam (Q.S. Al Baqarah(2): 102).*

Dari ayat-ayat di atas jelaslah bahwa bekal yang terbaik adalah takwa kepada Allah SWT. Setiap muslim sudah selayaknya mengharapkan akhir kehidupan yang baik “*khusnul khatimah*” untuk dirinya agar dapat bertemu dengan al Khalik, Allah SWT.

Dari uraian di atas dapat dirangkum bahwa peranan GH dan IGF-I terhadap timbulnya lesi-lesi prekanker adalah sebuah peristiwa yang tidak luput pula dari kekuasaan Allah SWT. GH dan IGF-I yang berfungsi untuk pertumbuhan, perkembangan, metabolisme dan pertahanan hidup menjadi suatu pemicu terjadinya lesi prekanker bila jumlahnya meningkat berlebihan dalam tubuh manusia, antara lain pada pemakaian terapi anti aging. Pemberian GH pada pasien yang memiliki kecenderungan berisiko tinggi terhadap kanker payudara harus dilakukan dengan kehati-hatian. Untuk menurunkan kadar GH dan IGF-I dilakukan dengan berolah raga teratur serta tidak melakukan terapi anti aging jika tidak ada indikasi medis. Lesi dapat berubah menjadi kanker payudara yang akan bertambah parah dan sering menyebabkan kematian, oleh karenanya, bagi pasien kanker banyak disarankan untuk mengingat kematian dan beramal shaleh mengingat tingginya angka kejadian kematian sebanyak 20% pada pasien kanker

payudara. Dalam mengingat kematian, pasien hendaknya juga diingatkan tentang bekal untuk menghadapi kematian, dan sebaik-baik bekal menghadapi kematian adalah takwa.

BAB IV

KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM

TENTANG PERANAN *GROWTH HORMONE* DAN *INSULIN-LIKE*

GROWTH FACTOR-I PADA PAYUDARA

Dari sisi kedokteran, peranan GH dan IGF-I pada payudara dapat menimbulkan tumbuhnya lesi-lesi prekanker dan kanker payudara. Fungsi ialah sebagai pengaturan terhadap pertahanan hidup, metabolisme, perkembangan, dan pertumbuhan. Tumbuhnya kanker payudara pada peningkatan sekresi GH dan IGF-I dapat menimbulkan meningkatnya angka kesakitan dan menyebabkan kematian.

GH dan IGF-I sendiri adalah pengontrol fisiologis. GH adalah hormon yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis anterior sedangkan IGF-I dihasilkan oleh hati. Tanpa IGF-I, GH tidak dapat merangsang pertumbuhan. Sekresi GH meningkat sesudah berolah raga dan terhadap stressor tertentu sedangkan sekresi tersebut menurun pada keadaan obesitas, depresi, dan hiperglikemi.

Untuk menurunkan berlebihnya jumlah GH dan IGF-I dalam sirkulasi peredaran darah yang akan menyebabkan lesi-lesi prekanker dan kanker payudara maka digunakanlah suatu antagonis GH dan IGF-I yaitu somatostatin yang berfungsi menghambat kerja GH dan IGF-I pada payudara.

Islam memandang pembentukan GH dan IGF-I sebagai *sunnatullah* di mana GH dan IGF-I yang menjadi penyebab timbulnya lesi-lesi prekanker terjadi karena kehendak Allah SWT yang diawali oleh adanya ketidakseimbangan berupa meningkatnya kadar GH baik yang berasal dari endogen (dalam tubuh manusia) itu maupun berasal dari eksogen antara lain pemakaian GH sebagai terapi

antiaging. Hal ini dapat terjadi karena Allah SWT tidak pernah tidur dan tidak lupa atas satu pun kejadian di langit dan di bumi.

Dalam Islam, penyakit kanker payudara tetaplah dipandang sebagai penyakit. Ada dalil yang membolehkan untuk pasrah terhadap suatu penyakit karena dipandang sebagai suatu penghapusan dosa, namun juga ada dalil yang menganjurkan pasien untuk berobat ketika sakit. Saat keadaan sakit, pasien juga dianjurkan untuk banyak berdoa kepada Allah SWT agar sakit yang diderita dapat sembuh dengan total.

GH dan IGF-I yang berfungsi untuk pertumbuhan, perkembangan, metabolisme dan pertahanan hidup dapat menjadi suatu pemicu terjadinya lesi prekanker bila penggunaan GH sebagai terapi anti aging tidak sesuai indikasi medis dan jumlahnya meningkat maka menimbulkan suatu pertumbuhan yang abnormal pada kelenjar payudara berupa hiperplasia payudara.. Lesi ini dapat berubah menjadi kanker payudara yang akan bertambah parah jika tidak diobati dan menyebar ke seluruh organ tubuh sehingga sering menyebabkan kematian. Sesuai dengan banyak dalil Al Qur'an dan hadits maka segala bentuk penyakit seyogyanya dihilangkan dengan mengerahkan segala potensi ilmu pengetahuan kedokteran yang ada saat ini. Islam memandang pemberian terapi somatostatin yang berfungsi menghambat kerja GH dan IGF-I yang berlebihan diperbolehkan. Sebab, dalam Islam menjaga jiwa manusia adalah suatu kewajiban.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. GH dan IGF merupakan pusat untuk proses normal biologi yang mengatur proses pertumbuhan, perkembangan, metabolisme dan pertahanan hidup yang pada manusia. Beberapa penyakit klinis akan muncul bila terjadi hilangnya komponen jalur GH atau jalur IGF akan mengakibatkan penurunan pertumbuhan, dan sebaliknya kelebihan GH dan IGF dapat memicu meningkatnya risiko kanker dan hipertrofi
2. GH dan IGF-I dalam kondisi yang normal pada stroma dan kelenjar payudara berperan mengatur proliferasi dan apoptosis agar selalu berada dalam keseimbangan. Mekanisme GH dan IGF-I pada terjadinya lesi prekanker dan kanker payudara terjadi karena meningkatnya kadar GH dan IGF-I yang berakibat pula pada peningkatan proliferasi dan penurunan apoptosis sehingga terbentuklah hiperplasia payudara.
3. Dalam Islam terjadinya peningkatan GH dan IGF-I pada manusia merupakan *sunnatullah* yang dapat terjadi dan dialami oleh setiap umat-Nya, dan sudah menjadi kehendak Allah SWT. Diperparah oleh faktor manusia itu sendiri berupa pemakaian terapi anti aging yang tidak sesuai indikasi medis sehingga menimbulkan kanker. Untuk itu diperlukan kewajiban berobat untuk mengurangi kesakitan dan kematian akibat kanker.

5.2 Saran

1. Kepada para wanita yang memiliki risiko tinggi terhadap kanker payudara agar berhati-hati dalam penggunaan GH sebagai terapi anti aging karena dapat memicu terjadinya lesi-lesi prekanker dan kanker payudara.
2. Kepada para peneliti dan tenaga medis agar meningkatkan pengetahuan serta melakukan penelitian lebih lanjut terhadap peranan GH dan IGF-I yang menyebabkan lesi-lesi prekanker.
3. Kepada para dokter muslim sebaiknya memberikan nasihat untuk berhati-hati dengan pemakaian terapi sulih hormon yang bermanfaat untuk menunda proses penuaan karena mengingat dampak dari terapi tersebut dapat menciptakan lesi-lesi prekanker dan kanker payudara. Kepada pasien yang menderita kanker payudara untuk lebih mendekatkan diri kepada Allah SWT dengan cara, memohon ampunan atas segala dosa, beramal shaleh, berperilaku hidup sehat dan cara-cara lainnya yang tidak bertentangan dengan syariat.

DAFTAR PUSTAKA

- Al Qur'an dan Terjemahnya. 2004. Departemen Agama RI. Jakarta. Syamil Cipta Media, Bandung.
- Baskin J. 1998 Clinical Practice for Growth Hormone, page 166-173.
- Forbes K, Westwood M. 2008. The axis and placental function. A mini review. Hrom Res 69:129-137. www.google.com. Diakses tanggal 15 Februari 2010.
- Hadsell DL, Murphy KL, Bonnette SG, Reece N, Laucirica R, Rosen JM. 2000. Cooperative interaction between mutant p53 and des (1-3) IGF-I accelerates mammary tumorigenes. Oncogene 19: 889-898. www.nature.com. Diakses tanggal 15 Februari 2010.
- Herman Mitchell. 1993. Human Growth Hormone and Human Aging. Endocrine Review, page 20-39.
- Klatz Ronald. 1999. What is anti aging medicine, Sport Tech, page 17-28.
- Kleinberg DL, Wood TL, Furth PA, and Lee AV. 2009. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Transition from Normal Mammary Development to Preneoplastic Mammary Lesions. Endocrine Review 30(1):51-74. <http://edrv.endojournals.org/cgi/content/short/30/1/51>. diakses tanggal 15 Februari 2010.
- LeRoith D, Yakar S. 2007. Mechanisme of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3:203-310. Diakses tanggal 15 Februari 2010.
- Medhin. 2001. Cooperative interaction between mutant p53 and des (1-3) IGF-I accelerates mammary tumorigenes. Oncogene 19: 889-898. www.nature.com. Diakses tanggal 15 Februari 2010.
- Robbins SL, Cotran RS and Kumar V. 1999. Buku Saku Patologi Anatomi. Edisi 5. EGC, Jakarta, hal 619.
- Suherman SK. 1993. Beberapa Aspek Farmakologik Klinik Hormon Pertumbuhan, dalam Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan, Balai penerbit FKUI, Jakarta, hal 93-96.

- Qardhawi Y. 1998. Fatwa-fatwa Kontemporer Jilid I. Gema Insani Press, Jakarta. Hal. 848.
- Ronosulistyo H, Abidin Z, Zakaria A, Yordani G. 2009. Sakitku Ibadahku. ICMI Orda Cimahi, Cimahi, hal. 10-11.
- Uddin J, Myrnawati. 2004. Pedoman Penulisan Skripsi. Universitas Yarsi, Jakarta
- Zuhroni. 2010. Pandangan Islam Terhadap Masalah Kedokteran dan Kesehatan. Bagian Agama Universitas Yarsi, Jakarta.

