

**PENGARUH *TUMOR NECROSIS FACTOR* (TNF) TERHADAP  
APOPTOSIS SEL NEURON DITINJAU DARI  
KEDOKTERAN DAN ISLAM**



3272

**Disusun Oleh :**

**RATNA KARTIKA HADI PUTRI**

**110.2004.210**

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

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI**

**J A K A R T A**

**MEI 2011**

**ABSTRAK**  
**PENGARUH *TUMOR NECROSIS FACTOR* (TNF) TERHADAP**  
**APOPTOSIS SEL NEURON DITINJAU DARI**  
**KEDOKTERAN DAN ISLAM**

*Tumor Necrosis Factor* (TNF) merupakan suatu sitokin yang terlibat dalam proses inflamasi, proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, metabolisme lipid dan koagulasi. Apoptosis adalah kematian sel terprogram yang dapat diinduksi oleh beberapa faktor salah satunya adalah TNF.

Pengaruh apoptosis pada sel neuron dapat terjadi melalui mekanisme penghilangan neurotropik atau penghambatan terhadap faktor pertumbuhan sel saraf.

Tujuan umum penulisan skripsi ini adalah membahas pengaruh TNF terhadap apoptosis sel neuron ditinjau dari Kedokteran dan Islam. Adapun tujuan khususnya adalah mengetahui dan mendapatkan informasi tentang mekanisme apoptosis, pandangan kedokteran tentang pengaruh TNF terhadap apoptosis sel neuron, dan pandangan Islam tentang pengaruh TNF terhadap apoptosis sel neuron.

Sebagai salah satu pencetus terjadinya proses apoptosis, TNF bekerja melalui pengikatan pada reseptor TNF yang kemudian membentuk suatu kompleks untuk mengaktifkan protein-protein pro apoptosis.

Dalam Islam dianjurkan agar selalu menjaga kesehatan dengan menjaga keseimbangan dalam tubuh. Dengan adanya Apoptosis yang merupakan *Sunatullah* dapat digunakan untuk mencegah terjadinya suatu penyakit.

Kesimpulan dari pembahasan ini adalah TNF akan membentuk suatu kompleks yang akan menginduksi apoptosis. Hal ini merupakan *Sunatullah* sebagai salah satu cara untuk berikhtiar dalam mencegah terjadinya suatu penyakit.

Disarankan kepada para penulis, juga para instansi yang terkait untuk lebih menginformasikan lagi tentang Pengaruh TNF terhadap apoptosis sel neuron yang belum banyak dipelajari mekanismenya.

## PERNYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi dengan judul **PENGARUH *TUMOR NECROSIS FACTOR* (TNF) TERHADAP APOPTOSIS SEL NEURON DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM** telah kami setujui untuk dipertahankan di hadapan Komisaris Penguji Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.

Jakarta, Mei 2011

Ketua Komisi Penguji



Dr.Hj.Sri Hastuti, Mkes

Pembimbing Medik



Harliansyah, PhD

Pembimbing Agama



Drs. H. M. Arsyad, MA

## KATA PENGANTAR



Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT karena atas berkah dan karunia-Nya serta shalawat dan salam kepada Nabi Muhammad SAW sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini yang berjudul **PENGARUH *TUMOR NECROSIS FACTOR* (TNF) TERHADAP APOPTOSIS SEL NEURON DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM**. Skripsi ini merupakan salah satu persyaratan untuk mencapai gelar Dokter Muslim pada Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Jakarta.

Terwujudnya skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan dorongan berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Hj. Qomariyah RS, MS, PKK, AIFM**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Jakarta.
2. **Dr. H. Insan Sosiawan Tunru, PhD**, selaku Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Jakarta dan yang telah menyetujui judul skripsi penulis.
3. **Dr. Hj. Sri Hastuti, Mkes**, selaku ketua komisi penguji yang telah meluangkan waktu untuk penulis
4. **Harliansyah, PhD**, selaku pembimbing medik yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberi saran dan pengarahan dalam penyusunan skripsi ini disela-sela aktivitas beliau yang padat. Terima kasih, semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya.

5. **Drs. H. M. Arsyad, MA**, selaku pembimbing agama Islam yang telah memberikan saran dan pengarahan serta kemudahan dalam penyusunan skripsi agama ini.
6. **Seluruh Dosen Fakultas Kedokteran dan seluruh Dosen Agama Universitas YARSI** yang telah membekali ilmu serta bimbingan selama penulis mengikuti pendidikan.
7. Kedua orang tua saya, Ayah (**H. Muhadi**) dan Ibu (**Hj.Sukarni**) serta adik saya (**Dista KHP, Handoko KHP, dan Chitra OHP**) yang selalu memberikan doa, kasih sayang, dukungan dan perhatiannya.
8. **Kepala Perpustakaan Universitas YARSI dan staf** Universitas Yarsi Jakarta, yang telah membantu penulis dalam mencari bahan bacaan sebagai referensi untuk menyelesaikan skripsi.
9. Teman-teman angkatan 2004 terutama **Thaira Pelangi, M. Reko Danuwirya, Resky Risman, Nindy R.R, Siti Rosidah, Rizka Hasanah**. Semoga kita dapat menjadi dokter muslim yang berguna bagi masyarakat, bangsa dan agama.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun sehingga penyusunan skripsi ini dapat lebih baik lagi. Besar harapan penulis semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan civitas akademika Universitas YARSI serta masyarakat pada umumnya. Akhir kata dengan mengucapkan Alhamdulillah, semoga Allah selalu meridhoi kita semua.

Jakarta, Mei 201

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>JUDUL</b> .....	i
<b>PERNYATAAN PERSETUJUAN</b> .....	ii
<b>ABSTRAK</b> .....	iii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	vi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	viii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN</b> .....	x
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Permasalahan .....	3
1.3 Tujuan	
1.3.1. Tujuan Umum .....	3
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4 Manfaat .....	4
<b>BAB II PENGARUH <i>TUMOR NECROSIS FACTOR</i> (TNF) TERHADAP APOPTOSIS SEL NEURON DARI BIDANG KEDOKTERAN</b>	
2.1. Definisi Apoptosis.....	5
2.2. Perubahan Terhadap Morfologi Sel Apoptosis.....	6
2.3. Karakteristik Biokimia Sel Apoptosis.....	7
2.4. Mekanisme Apoptosis .....	12
2.5. <i>Tumor Necrosis Factor</i> (TNF).....	16
2.6 Pengaruh TNF Pada Apoptosis Sel Neuron.....	18
<b>BAB III PENGARUH <i>TUMOR NECROSIS FACTOR</i> (TNF) TERHADAP APOPTOSIS SEL NEURON DITINJAU DARI ISLAM</b>	
3.1. Tumor Necrosis Factor (TNF) dalam Pandangan Islam.....	25
3.2. Apoptosis dalam Pandangan Islam.....	27

3.3. Kesehatan dan Keseimbangan dalam Pandangan Islam.....	30
3.4. Pengaruh TNF terhadap Apoptosis Sel Neuron dalam Pandangan Islam.....	34

<b>BAB IV PANDANGAN ILMU KEDOKTERAN DAN ISLAM MENGENAI PENGARUH <i>TUMOR NECROSIS FACTOR</i> (TNF) TERHADAP APOPTOSIS SEL NEURON.....</b>	<b>38</b>
---	-----------

<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1. Kesimpulan .....	40
5.2. Saran .....	40

#### **DAFTAR PUSTAKA**

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	2.1 Perubahan Sel Normal Menjadi Apoptosis atau Nekrosis.....	9
Gambar	2.2 Jalur Apoptosis Melalui Reseptor Fas dan TNF- $\alpha$ .....	19
Gambar	2.3 Perbedaan Jalur Ekstrinsik TNF, Fas, TRAIL pada Proses Apoptosis.....	20
Gambar	2.4 Famili dari TNF reseptor kematian.....	21
Gambar	2.5 Jalur transduksi sinyal apoptosis yang diinduksi TNF- $\alpha$ .....	24

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Perbedaan antara apoptosis dan nekrosis.....	8
Tabel 2.2 Karakteristik Kematian Sel.....	10
Tabel 2.3 Rangsangan atau stimulus dari apoptosis.....	15

## DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
Ca <sup>2+</sup>	: <i>Calcium</i>
CAD	: <i>Caspase-activated DNAase</i>
Caspases	: <i>Cysteiny Aspartate Spesific Proteases</i>
Cl	: <i>Clorida</i>
DFF40	: <i>DNA Fragmentation Factor 40</i>
DD	: <i>Death Domain</i>
DNA	: <i>Deoxyribose Nucleic Acid</i>
FADD	: <i>Fas Associated Death Domain</i>
FasL	: <i>Fas-Ligand</i>
IAP	: <i>Inhibitor Apoptosis Protein</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
JNK	: <i>c-jun NH<sub>2</sub>-Terminal Kinase</i>
JNKK	: <i>JNK Kinase</i>
LT	: <i>Lymphotoxin</i>
MAP	: <i>Mitogen Activated Protein</i>
MEKK-1	: <i>Mitogen Activated Protein/Erk Kinase Kinase-1)</i>
Mg <sup>2+</sup>	: <i>Magnesium</i>
MODS	: <i>Multiple organ dysfunction syndrome</i>
MUI	: <i>Majelis Ulama Indonesia</i>
NF- κB	: <i>Nuklear Factor-Kb</i>
NGF-R	: <i>Nerve Growth Factor Receptor</i>

PCD	: <i>Programmed Cell Death</i>
QS	: <i>Quran Surat</i>
RAIDD	: <i>RIP associated ICH-1/CED-3-homologous protein with a death domain</i>
RIP	: <i>Receptor Interacting Protein</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SAPK	: <i>Stress Activated Protein Kinase</i>
SIRS	: <i>System Inflammatory Response Syndrome</i>
SODD	: <i>Silencer of Death Domain</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
TNF- $\beta$	: <i>Tumor Necrosis Factor-beta</i>
TNFR1	: <i>Tumor Necrosis Factor-receptors 1</i>
TNFR2	: <i>Tumor Necrosis Factor-receptors 2</i>
TRADD	: <i>TNF receptor associated death domain</i>
TRAF2	: <i>TNF receptor associated factor-2</i>
TRAIL	: <i>TNF-related apoptosis-inducing ligand</i>
UV	: <i>Ultra Violet</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Apoptosis adalah bentuk kematian sel terprogram yang dapat ditandai melalui perubahan morfologi dan biokimia sel. Apoptosis memainkan peranan penting dalam berbagai proses fisiologi sel seperti embriogenesis dan *remodeling* jaringan. Penelitian intensif terhadap apoptosis dimulai tahun 1970 dan sehingga kini telah dapat diketahui beberapa mekanisme dari protein-protein yang terlibat di dalamnya (Murray, 2003; Kam *and* Ferch 2000)

Apoptosis berasal dari bahasa Yunani *apo* = *dari* dan *ptosis* = *jatuh* berarti *menjatuhkan diri* seperti daun dari pohon. Pada tahun 1880 Weigert & Cohnheim menggambarkan penampilan mikroskopis kematian sel dalam jaringan nekrotik sebagai nekrosis koagulasi. Selanjutnya tahun 1885, Flemming menggambarkan proses khromatolisis di mana inti dari folikel ovarium mamalian hancur dan akhirnya menghilang dalam kematian sel spontan. Pada tahun 1972, Kerr *et al*, mempublikasikan istilah apoptosis yang diciptakan dalam rangka untuk menggambarkan proses perubahan morfologi yang menyebabkan kerusakan seluler dan dikendalikan diri sendiri. Karakteristik perubahan yang terjadi adalah berurutan dalam struktur sel yang mencakup perkembangan normal, regresi tumor, atropi dan involusi (Kam *and* Ferch 2000).

Apoptosis merupakan suatu keadaan yang normal dari perkembangan sel serta untuk pemeliharaan kesehatan pada organisme multiseluler. Sel yang mati ini merupakan respon terhadap berbagai stimulus. Selama proses apoptosis sel dikontrol dan diregulasi, sehingga mengalami kematian yang kemudian diikuti fagositosis oleh makrofag. Proses apoptosis memiliki fungsi diantaranya pada terminasi sel, mempertahankan homeostasis serta respon imun terhadap kanker. Terjadinya apoptosis dapat dipicu oleh stimulus seperti virus dan sinyal transduksi seperti Fas, TNF, serta P53. Jalur yang dapat menginisiasi apoptosis melalui jalur intrinsik yang diatur oleh mitokondria dan jalur ekstrinsik yang diaktifkan oleh reseptor, Fas dan TNF- $\alpha$  (Aggarwal *and* Gaur, 2003)

Karakteristik dari kematian sel dapat dibedakan atas lima jenis yaitu apoptosis, nekrosis, autofagi, *mitotic catastrophe* atau mitosis bencana dan *cornification* (Kroemer *et al*, 2009).

Sinyal yang memulai proses apoptosis dimulai dengan pengikatan reseptor kematian di permukaan sel. Reseptor kematian yang memulai apoptosis yaitu termasuk reseptor Fas dan sistem reseptor TNF (Kam *and* Ferch, 2000).

TNF merupakan suatu sitokin yang bersifat multifungsi dan berperan dalam proses inflamasi, sistem kekebalan tubuh, proses apoptosis, serta terlibat dalam beberapa penyakit (Osawa *et al*, 2002)

Sejak 15 abad yang silam, Rasulullah SAW menegaskan, bahwa setiap penyakit ada obatnya dan bisa disembuhkan atas izin Allah SWT, kecuali mati dan tua. Proses kematian sel secara apoptosis memiliki manfaat demi menjaga agar tubuh tetap sehat, seimbang dan mencegah terjadinya

kecacatan atau kerusakan. Sebagaimana ajaran agama Islam yang berlandaskan keseimbangan dan keadilan (Ismail, 2010; Faishol Fath, 2003).

Apoptosis dalam Islam merupakan suatu ketentuan atau ketetapan Allah SWT, hal ini dikarenakan kerja dari apoptosis. Di mana sel akan mengalami proses kematian dengan mematikan dirinya sendiri, ini dapat disamakan dengan bunuh diri yang dalam Islam diharamkan. Namun apoptosis memiliki banyak manfaat dalam kehidupan manusia. Peran TNF yang dapat memicu terjadinya apoptosis, sangat bermanfaat untuk menjaga kesehatan dan keseimbangan dalam tubuh selaras dengan ajaran Islam yang mewajibkan kita menjaga kesehatan dan keseimbangan.

Dari uraian diatas, maka penulis memilih topik skripsi yang berjudul **PENGARUH *TUMOR NECROSIS FACTOR* (TNF) TERHADAP APOPTOSIS SEL NEURON DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM.**

## **1.2. Permasalahan**

1. Bagaimana mekanisme kerja apoptosis ?
2. Bagaimana pandangan kedokteran tentang Pengaruh TNF terhadap apoptosis sel neuron ?
3. Bagaimana pandangan Islam mengenai Pengaruh TNF terhadap apoptosis sel neuron ?

## **1.3. Tujuan**

### **1.3.1. Tujuan umum**

Skripsi ini bertujuan untuk memperoleh informasi tentang Pengaruh TNF terhadap apoptosis sel neuron ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

### **1.3.2. Tujuan khusus**

1. Mengetahui dan mendapatkan informasi tentang mekanisme apoptosis.
2. Mengetahui dan mendapatkan informasi tentang pandangan kedokteran tentang Pengaruh TNF terhadap apoptosis sel neuron.
3. Mengetahui dan mendapatkan informasi tentang pandangan Islam tentang pengaruh TNF terhadap apoptosis sel neuron.

### **1.4. Manfaat**

1. Bagi penulis

Untuk memenuhi persyaratan kelulusan sebagai dokter muslim pada fakultas kedokteran Universitas YARSI dan lebih memahami mengenai Pengaruh TNF terhadap apoptosis sel neuron ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

2. Bagi Universitas YARSI

Skripsi ini diharapkan dapat menambah informasi dan pengetahuan serta menjadi bahan masukan bagi civitas akademika mengenai Pengaruh TNF terhadap apoptosis sel neuron ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

3. Bagi masyarakat

Diharapkan pula dapat menambah pengetahuan masyarakat sehingga dapat lebih memahami Pengaruh TNF terhadap apoptosis sel neuron ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

## BAB II

### PENGARUH *TUMOR NECROSIS FACTOR* (TNF) TERHADAP APOPTOSIS SEL NEURON DARI BIDANG KEDOKTERAN

#### 2.1 Definisi Apoptosis

Apoptosis yang merupakan proses penghilangan sel secara selektif sangat terlibat dalam perkembangan sel normal (Murray, 2003). Apoptosis dapat terjadi pada setiap sel di dalam tubuh, termasuk sel neuron. Sel neuron pada awal kelahiran akan diproduksi dan tumbuh secara berlebihan didalam tubuh. Sel neuron yang berlebihan tersebut akan mengalami proses apoptosis, proses ini diperlukan untuk mencegah kerusakan DNA sel neuron yang disebabkan oleh infeksi virus atau toksin. Apoptosis terjadi juga pada sel neuron yang mengalami kekurangan faktor neurotropik sehingga kehilangan sinaptiknya, kejadian ini merangsang TNF untuk segera memicu terjadinya apoptosis sel neuron (McCoy *and* Tansey, 2008).

Apoptosis pada sel neuron dapat dikaitkan dengan penyakit neurodegeneratif seperti Parkinson. Penyakit Parkinson adalah penyakit neurodegeneratif yang ditandai dengan hilangnya neuron-neuron dopaminergik di substansia nigra. Kehilangan neuron-neuron ini dikarenakan adanya proses apoptosis yang berlebihan pada sel neuron dan menyebabkan sel-sel tersebut tidak dapat melakukan *remodelling*. Kejadian tersebut mengakibatkan progresifitas sel neuron menurun, kematian sel yang

berlebihan inilah yang dapat menimbulkan penyakit Parkinson (McCoy and Tansey, 2008).

Secara umum karakteristik utama terhadap perubahan morfologi apoptosis pada setiap sel sama termasuk pada sel neuron yaitu dapat ditandai dengan adanya penyusutan sel dan kondensasi kromatin serta terjadi fragmentasi DNA (Kam and Ferch, 2000).

Meskipun apoptosis digambarkan sebagai suatu kejadian yang berbeda selama apoptosis telah cukup memuaskan termasuk identifikasi gen kematian apoptosis. Beberapa perubahan bentuk morfologi selama terjadinya apoptosis adalah penyusutan sel, kondensasi DNA, membran yang melepuh, fragmentasi DNA serta pembentukan badan apoptosis yang akhirnya mengarah pada fagositosis dari sel (Schwartzman and Cidlowski, 2005).

## 2.2 Perubahan Terhadap Morfologi Sel Apoptosis

Secara morfologi apoptosis terbagi atas tiga tahap yang berbeda satu dengan lainnya. Tahap pertama ditandai dengan pelepasan dari substratum dari sel yang bersebelahan dengannya, diikuti mikrovili dan desmosom. DNA yang diputus oleh endonuklease menjadi fragmen spesifik yang akhirnya dikemas menjadi vesikula (Kam and Ferch, 2000). Perubahan struktur DNA termasuk kerusakan untai (*karyorhexis*) dan kondensasi kromatin (*pyknosis*). Kromatin *pyknosis* yang muncul seperti bulan sabit di bawah mikroskop cahaya akan diikuti bentuk retikulum endoplasma yang membengkak dan mengalami eksositosis. Sel yang mengalami apoptosis akan menjadi lebih padat terutama pada bagian sitoplasma yang menyusut. Tahap selanjutnya terjadi pembentukan *pseudopodia* (tunas) yang mengandung

organel atau fragmen nukleus. Sel yang tersisa menjadi bulat (badan apoptosis). Tahap terakhir dari apoptosis ini ditunjukkan melalui kerusakan sel yang dapat diwarnai dengan pewarnaan *Tryphan Blue*, dan terjadi fagositosis (Kam *and* Ferch, 2000).

Kematian sel secara apoptosis dapat dibedakan dari kematian sel secara nekrosis. Proses apoptosis dan nekrosis sesungguhnya berbeda, di mana pada nekrosis terjadi proses inflamasi dan kerusakan jaringan, adapun pada apoptosis tidak terjadi inflamasi sehingga tidak ada kerusakan jaringan. Perbedaan apoptosis dan nekrosis ditunjukkan dalam tabel 2.1 (Kam *and* Ferch, 2000).

### 2.3 Karakteristik Biokimia Sel Apoptosis

Proses apoptosis selain dapat dijelaskan secara morfologi juga dapat dijelaskan melalui karakteristik biokimianya. Peninjauan secara biokimia dilakukan melalui proses degradasi kromatin, jalur sinyal intraseluler dan endogen endonuklease (Schwartzman *and* Cidlowski, 2005).

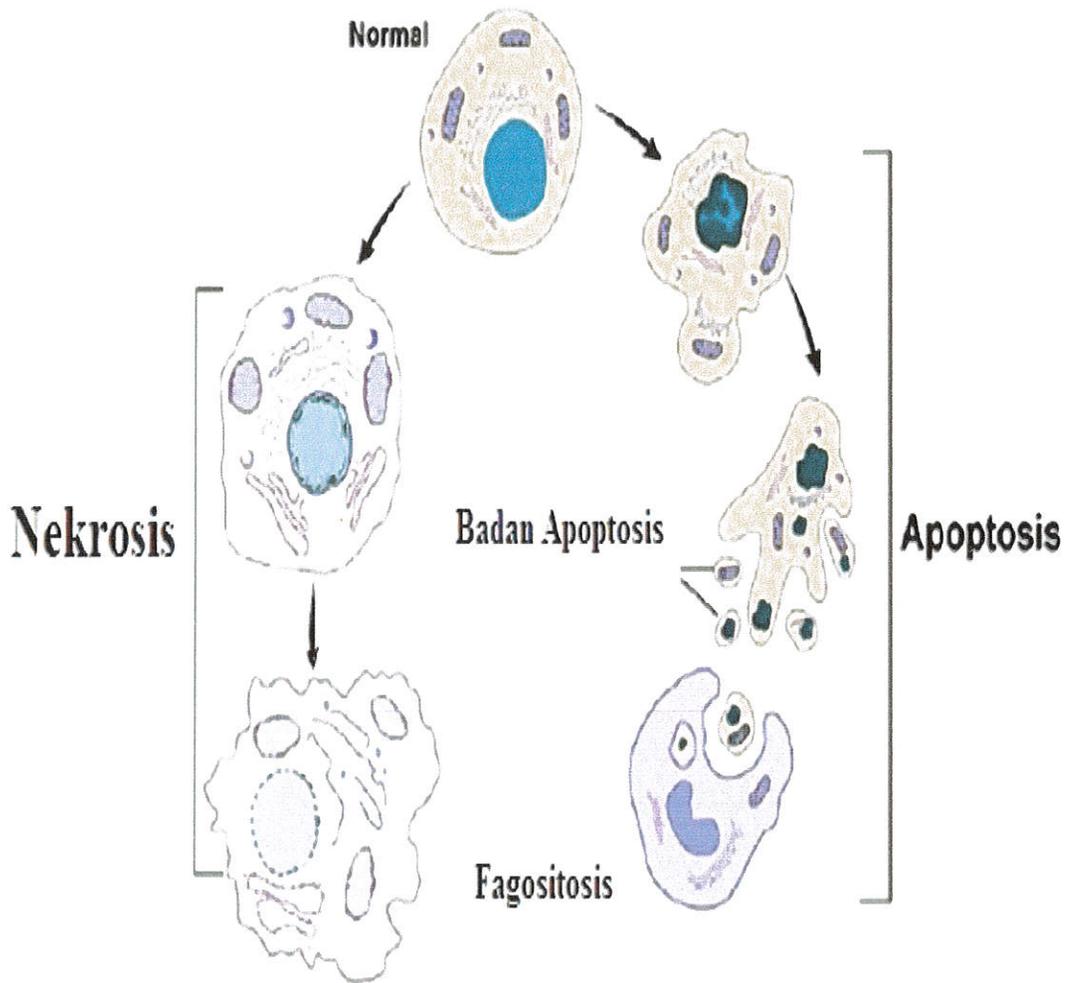
Teori degradasi kromatin yang dipublikasikan oleh Wyllie pada tahun 1980, mengungkapkan bahwa glukokortikoid menginduksi degradasi DNA pada timosis tikus secara *in vitro* (Schwartzman *and* Cidlowski, 2005).

Degradasi DNA pada timosis tikus terjadi secara spesifik untuk memproduksi fragmen DNA. Fragmentasi inti DNA merupakan tanda utama dari apoptosis. Adanya potongan DNA yang melilit oktamer dalam nukleosom menunjukkan bahwa kromatin sedang mengalami pembelahan dan menghasilkan fragmen oligonukleosomal (Schwartzman *and* Cidlowski, 2005).

Tabel 2.1. Perbedaan antara apoptosis dan nekrosis.

<b>Apoptosis</b>	<b>Nekrosis</b>
Bersifat fisiologis	Selalu patologis
Terjadi pada sel tunggal	Terjadi pada kelompok sel
Dikendalikan secara genetik	Akibat rangsangan dari luar (seperti cedera)
Kehilangan integritas membrannya lambat	Kehilangan integritas membrannya lebih cepat
Sel mengalami penyusutan	Sel mengalami pembengkakan
Nuklear kromatin mengalami kondensasi	Nuklear kromatin mengalami disintegrasi
Tidak ada reaksi inflamasi	Ada reaksi inflamasi

Sumber : Kam *and* Ferch, 2000



Gambar 2.1. Perubahan Sel Normal Menjadi Apoptosis atau Nekrosis

Keterangan : Keuntungan dari proses sel apoptosis daripada nekrotik, apoptosis mengalami penyusutan sel, kondensasi dan fragmentasi kromatin, lalu pembentukan organel pada badan apoptosis, dan badan apoptosis mengalami fagositosis sehingga tidak terjadi inflamasi. Pada nekrosis, sel membengkak, menjadi bocor dan akhirnya terganggu dan lisis beserta isinya lalu terjadi peradangan jaringan sekitarnya.

Sumber : Van Cruchten *and* Van Den Broeck, 2002

Secara spesifik karakteristik dari kelima jenis kematian sel dapat ditunjukkan seperti pada tabel 2.2.

Tabel 2.2 Karakteristik Kematian sel

No	Tipe Kematian Sel	Karakteristik
1	Apoptosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Penyusutan sel</li> <li>- Pembentukan dan pelepasan <i>pseudopodia</i></li> <li>- <i>Pycnosis</i> (terjadi kondensasi kromatin)</li> <li>- <i>Karyorhexis</i> (fragmentasi kromatin)</li> <li>- Peluruhan membran sel</li> <li>- Fagositosis sel oleh makrofag</li> </ul>
2	Autofagi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Terjadi kondensasi kromatin sebagian</li> <li>- Adanya vakuolisasi masif pada sitoplasma</li> <li>- Peningkatan aktivasi lisosom</li> <li>- Jarang mengalami fagositosis</li> </ul>
3	<i>Cornification</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kematian keratinosit dengan hilangnya korneosit karena aktivasi protease</li> <li>- Penghilangan organel sitosol</li> <li>- Adanya akumulasi lipid</li> </ul>
4	<i>Mitotic Catastrophe</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Terjadi fragmentasi pada multinukleus</li> <li>- Terjadi sesaat atau setelah mitosis</li> </ul>
5	Nekrosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sitoplasmanya membengkak</li> <li>- Membran plasma pecah/meluruh</li> <li>- Degradasi DNA dan nukleus nya lisis</li> </ul>

Sumber : Kroemer *et al*, 2009

Peristiwa biokimia tersebut terjadi selama apoptosis. Degradasi DNA merupakan proses yang sangat spesifik. Fragmentasi DNA internukleosomal di timosis yang diinduksi oleh glukokortikoid, terjadi pada hampir semua apoptosis. Selain glukokortikoid fragmentasi DNA internukleosomal juga diinduksi oleh adenosin, cAMP, ion  $\text{Ca}^{2+}$ , penyinaran dan lainnya. Proses degradasi kromatin internukleosomal pada hampir semua sel yang telah mengalami apoptosis menyebabkan penggunaan fragmentasi DNA sebagai diagnostik yang dapat diandalkan dalam peristiwa apoptosis (Schwartzman *and* Cidlowski, 2005).

Mekanisme biokimia apoptosis yang ditunjukkan dengan adanya degradasi kromatin DNA, tidak terlepas dari peran sinyal intraselular yang dapat menginduksi atau menekan terjadinya apoptosis, seperti peningkatan kalsium intraseluler, aktivasi protein kinase A dan C, sintesis makromolekul dan perubahan ekspresi gen apoptosis yang memediasi proses apoptosis (Schwartzman *and* Cidlowski, 2005). Adanya mobilisasi ion  $\text{Ca}^{2+}$  dapat mengaktifkan proses apoptosis sehingga terjadi pembelahan DNA internukleosomal. Menurut McConcey dalam penelitiannya tahun 1970 menunjukkan bahwa peningkatan ion  $\text{Ca}^{2+}$  dapat mengaktifkan fragmentasi DNA yang di aktivasi oleh protein kinase C sehingga terjadi proses apoptosis. Disini terlihat jelas bahwa ion  $\text{Ca}^{2+}$  memiliki peranan yang penting dalam proses biokimia apoptosis (Schwartzman *and* Cidlowski, 2005).

Hal ini dapat diketahui karena adanya ion  $\text{Ca}^{2+}$  akan mengaktifkan enzim endonuklease endogenous. Hewish dan Burgoyne dalam penelitiannya tahun 1970 menggambarkan bahwa faktor endogen dalam hati tikus membutuhkan ion  $\text{Ca}^{2+}$  dan  $\text{Mg}^{2+}$  untuk mengaktifkan aktivitas pembelahan

internukleosomal dalam proses apoptosis. Beberapa penelitian menjelaskan bahwa adanya ion  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , dan enzim endonuklease endogenous dapat memediasi terjadinya degradasi DNA internukleosomal (Schwartzman *and* Cidlowski, 2005).

#### 2.4 Mekanisme Apoptosis

Dalam mekanismenya apoptosis terjadi melalui dua jalur yaitu jalur intrinsik yang diatur oleh mitokondria dan jalur ekstrinsik yang diaktifkan oleh reseptor, yaitu Fas dan  $\text{TNF-}\alpha$  (Aggarwal *and* Gaur, 2003).

Mekanisme apoptosis terjadi setelah adanya rangsangan, di mana terdapat dua tahap, yaitu tahap keputusan atau "*decision phase*" yang merupakan titik kontrol genetik dari kematian sel. Selanjutnya fase ini diikuti oleh tahap kedua yaitu tahap eksekusi atau "*execution phase*" yang bertanggung jawab dalam perubahan morfologi apoptosis (Kam *and* Ferch 2000).

Terdapat empat kelompok utama yang dapat merangsang proses apoptosis. Seperti yang ditunjukkan pada tabel 2.3. Kelompok pertama dari rangsangan ini menyebabkan kerusakan DNA dan termasuk di dalamnya radiasi pengionan dan obat-obatan alkilasi antikanker. Selanjutnya kelompok kedua yang menginduksi apoptosis melalui mekanisme reseptor, baik yang dimediasi oleh glukokortikoid (bekerja pada timus),  $\text{TNF-}\alpha$ , atau dengan penarikan faktor pertumbuhan (faktor pertumbuhan saraf dan *Interleukin-3* (IL -3)). Kelompok ketiga terdiri dari agen biokimia yang meningkatkan komponen dari jalur apoptosis seperti fosfatase dan penghambat kinase. Adapun kelompok keempat terdiri dari agen yang menyebabkan kerusakan

membran sel secara langsung akibat panas, sinar ultraviolet dan radikal bebas (anion superoksida, hidrogen peroksida). Produksi ROS yang berlebihan, seperti anion superoksida, hidrogen peroksida dan radikal hidroksil akan menyebabkan kerusakan membran lipid, protein, asam nukleat dan glukosaminoglikan dari matriks ekstraseluler. Banyaknya rangsangan ini menyebabkan nekrosis dalam dosis yang lebih besar. Kerusakan pada membran sel akan menginduksi apoptosis melalui pengaktifan enzim *sphingomyelinase* yang menghasilkan ceramide seperti ditunjukkan pada gambar 2.3 (Kam and Ferch 2000 ).

Selanjutnya intraselular yang dikenal sebagai *Fas Associated Death Domain* (FADD) akan mengaktifkan *pro caspase-8* menjadi *caspase-8* untuk mengaktifasi *caspase -3, -7* kemudian masuk ke dalam nukleus sehingga terjadi degradasi DNA seperti pada gambar 2.2. Jalur Fas juga penting dalam respon kekebalan tubuh. Limfosit T sitotoksik mengaktifkan sel reseptor Fas ligan untuk menginduksi apoptosis seperti yang ditunjukkan gambar 2.3 (Kam and Ferch 2000 ).

Adapun sistem reseptor TNF memediasi jalur apoptosis yang berbeda. Dimulai terhadap TNF- $\alpha$  yang diikat oleh reseptor TNF (TNFR) yang selanjutnya membentuk kompleks terhadap *Fas associated death domain* (FADD), *TNF receptor associated death domain* (TRADD), *Tumor necrosis factor receptor-2* (TRAF2), *receptor interacting protein* (RIP). TRADD akan mengaktifkan enzim *sphingomyelinase* untuk melepaskan *ceramide* dan menginduksi *c-jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase* (JNK)/*stress activated protein kinase* (SAPK) yang seterusnya mengaktifkan CAD/DFF40. Adapun *TNF receptor associated factor-2* (TRAF2) menginduksi *NF- $\kappa$ B inducing kinase* (NIK)

untuk mengaktifkan *Nuklear Factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B) yang selanjutnya mengaktifkan CAD/DFF40. Pengaktifan CAD/DFF40 ini akan mendegradasi DNA membentuk fragmen DNA dan terjadi apoptosis (Guicciardi *and* Gores, 2003).

Protein sinyal NF- $\kappa$ B juga mempunyai peran dalam proses apoptosis. Tetapi ada beberapa literatur yang menyebutkan bahwa NF- $\kappa$ B merupakan antiapoptosis. Dijelaskan pula bahwa TNF mengaktifkan NF- $\kappa$ B pada beberapa tipe sel, tetapi hal ini sangat jarang didalam penginduksian terjadinya apoptosis (Aggarwal *and* Gaur, 2003).

Beberapa bukti yang menunjukkan bahwa NF- $\kappa$ B memediasi terjadinya tumor yang secara umum ditemukan aktivasi NF- $\kappa$ B. Namun jarang ditemukan aktivasi NF- $\kappa$ B pada sel normal baik pada keadaan proliferasi yang normal seperti pada sel T, sel B, timosis, monosit dan astrosit ditemukan aktivasi NF- $\kappa$ B (Aggarwal *and* Garg, 2002).

Penekanan terhadap NF- $\kappa$ B yang dilakukan pada sel tumor menunjukkan adanya hambatan proliferasi sel tumor dan menyebabkan terjadinya apoptosis. Hal ini menunjukkan peran yang cukup penting dari NF- $\kappa$ B. Peran NF- $\kappa$ B dapat menguntungkan atau merugikan terhadap apoptosis. Contohnya aktivasi NF- $\kappa$ B dianggap merugikan karena dapat bersifat onkogenik dimana gen NF- $\kappa$ B menginduksi perubahan sel normal menjadi sel tumor. Selain itu aktivasi NF- $\kappa$ B dapat menimbulkan kerugian terhadap kehidupan sel karena menginduksi terjadinya transformasi seluler, proliferasi sel tumor, proses angiogenesis dan metastasis (Aggarwal *and* Shishodia, 2004).

Tabel 2.3 Rangsangan atau stimulus dari apoptosis

Kelompok	Contoh
<b>DNA (genom)</b>	Kerusakan radiasi Ionisasi
	Obat antikanker (misalnya agen alkilasi)
<b>Aktivasi reseptor kematian</b>	Pengikatan "reseptor kematian"
	( reseptor Fas , TNF reseptor)
	Penarikan faktor pertumbuhan (faktor pertumbuhan saraf, IL-3)
<b>Stimulasi jalur apoptosis</b>	Fosfatase
	Penghambat kinase
<b>Kerusakan fisik sel secara langsung</b>	Panas, sinar ultraviolet, radikal bebas
	oksigen, hidrogen peroksida

Sumber : Kam *and* Ferch, 2000

Hal ini menunjukkan bahwa aktivasi NF- $\kappa$ B dapat ditemukan dalam sel tumor, dan dalam beberapa situasi yang berbahaya. Beberapa penelitian yang dilakukan selama beberapa tahun terakhir pada tikus sebagai model penelitian menunjukkan bahwa para peneliti melakukan penghapusan satu atau lebih gen pengkode protein NF- $\kappa$ B yang telah memberikan informasi yang berharga terhadap fungsi dan relevansi dari produk gen NF- $\kappa$ B. Fungsi NF- $\kappa$ B yang dianggap suatu keuntungan jika aktivasi NF- $\kappa$ B dibutuhkan dalam fungsi sistem kekebalan tubuh normal, disini NF- $\kappa$ B berperan mengatur sitokin yang merupakan mediator dari sistem kekebalan tubuh. Selain itu NF- $\kappa$ B juga dibutuhkan dalam proses hematopoiesis dan memediasi apoptosis (Aggarwal *and* Shishodia, 2004).

NF- $\kappa$ B berperan dalam antiapoptosis. Namun, aktivasi NF- $\kappa$ B yang berperan dalam proses apoptosis dapat ditemukan pula dalam sel-B, sel T, sel neuron, dan sel endotel. Keadaan ini terjadi pada tipe sel tertentu atau tergantung pada sinyal rangsangan dari IL-1, TNF, dan radiasi UV. Jalur aktivasi NF- $\kappa$ B dapat menyebabkan ekspresi protein yang mempromosikan apoptosis (misalnya, Fas, TNF, c-myc, p53) atau menghambat apoptosis (misalnya, TRAF2, IAP protein, protein Bcl-2) (Aggarwal *and* Shishodia, 2004).

## **2.5 Tumor Nekrosis Faktor (TNF)**

Tumor nekrosis faktor (TNF) pertama kali diidentifikasi pada tahun 1984 sebagai sitokin yang memberi efek sebagai anti tumor *in vitro* dan *in vivo*. Terdapat dua tipe dari TNF yaitu, TNF- $\alpha$  dan TNF- $\beta$ , dengan famili

reseptor nya adalah TNFR1, TNFR2, NGF-R ( *Nerve Growth Factor Receptor* ), T2 antigen, CD40 antigen (Gaur *and* Aggarwal, 2003).

Pada tahun 1968, Dr.Gale A. Branger dari University of California, Irvine, melaporkan aktivitas sitotoksik yang dihasilkan limfosit bernama *lymphotoxin* (LT). Selanjutnya, pada tahun 1975 Dr Lyold Old dari *Sloan-Kettering Memorial Cancer Center*, New York, melaporkan aktivitas sitotoksik lain yang diproduksi oleh makrofag bernama *Tumor Necrosis Factor* (TNF). Pengikatan TNF terhadap reseptor dan perpindahan lebih lanjut menunjukkan adanya homologi fungsional antara TNF dan LT. Sehingga Bentuk LT lebih dikenal sebagai TNF- $\beta$ , dan TNF lebih sering disebut TNF- $\alpha$ . (Aggarwal *and* Gaur, 2003). Kedua sitokin tersebut dapat membentuk famili sitokin yang jauh lebih besar, yang disebut superfamili TNF. Terdapat dua macam reseptor TNF yaitu TNF 1 (TNFR) dan reseptor TNF 2 (TNFR2) merupakan reseptor glikoprotein membran yang secara khusus mengikat TNF dan homotrimers dari *lymphotoxin* (McCoy *and* Tansey, 2008)

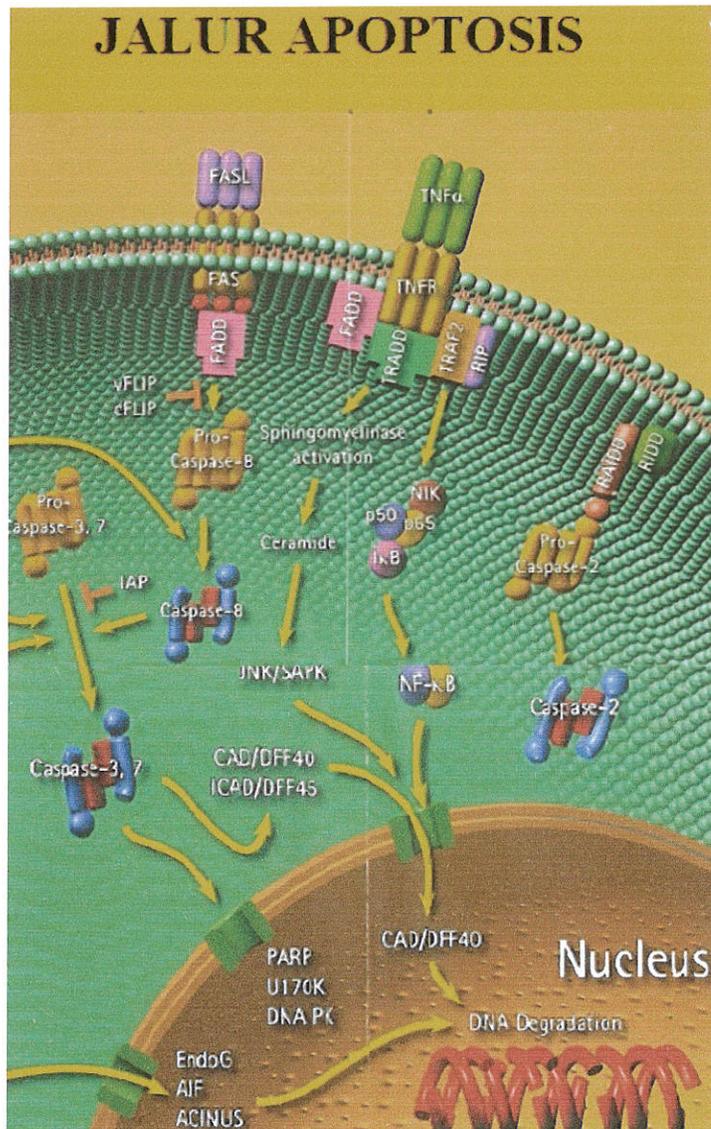
TNF memiliki banyak peran diantaranya dalam proses peradangan, sistem kekebalan tubuh, dan terlibat dalam beberapa penyakit seperti tumor, syok septik, psoriasis, artritis reumatoid, diabetes serta penyakit inflamasi lainnya (Aggarwal *and* Gaur, 2003; Victor *and* Gottlieb, 2002).

Dari hasil penelitian dapat diidentifikasi adanya 19 jenis TNF dengan dua reseptor TNF superfamili. Terdapat beberapa ligan berbeda dan mengandung reseptor diantaranya *Fas-Ligand* (FasL), TNF, TRAIL. Reseptor *death domain* (DD) adalah domain yang merekrut sel sinyal protein. Reseptor TNFR1 dapat merekrut TRADD, *Fas-associated death domain*

(FADD) sehingga dapat mengaktifkan *pro-caspase 8* menjadi *caspase-8* serta mengaktifkan *caspase -3* untuk mengeksekusi sel pada proses apoptosis. Baik DD di Fas dan TRAIL reseptor akan langsung merekrut FADD sehingga menyebabkan apoptosis yang dapat ditunjukkan pada gambar 2.3 (Aggarwal *and* Gaur, 2003 ).

## 2.6 Pengaruh TNF Pada Apoptosis Sel Neuron

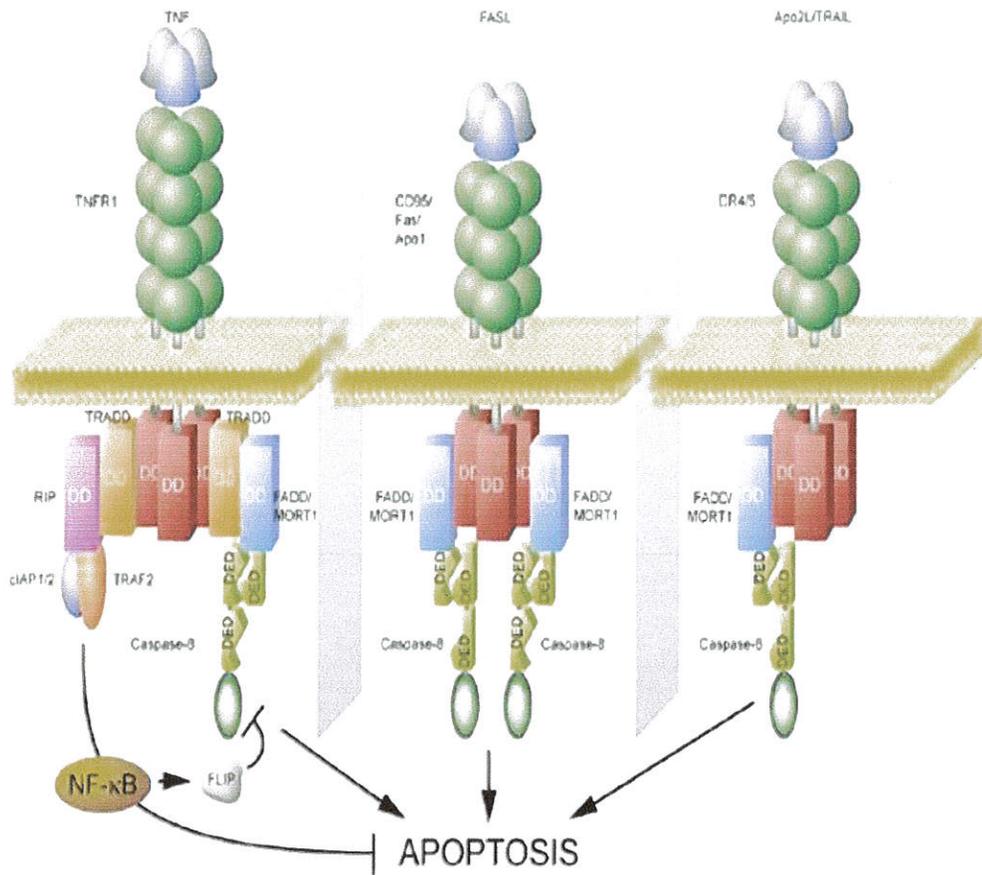
Apoptosis berperan dalam menghilangkan sel-sel saraf yang berlebihan yaitu akson neuron yang gagal mencapai target. Hal ini terjadi dengan penarikan zat trofik, seperti faktor pertumbuhan saraf, atau dengan hilangnya kontak sinaptik atau masukan aferen. Sitokin (misalnya TNF- $\alpha$ ) dan ROS dapat memicu apoptosis. Stres oksidatif, eksitotoksik glutamat dan masuknya kalsium dapat menginduksi apoptosis pada sistem saraf pusat matang. Produksi ROS yang berlebihan menyebabkan stres oksidatif, merusak membran lemak, protein, asam nukleat dan glukosaminoglikan matriks ekstraseluler. Pada tingkat ROS yang sedikit atau menipisnya antioksidan (misalnya superoksida dismutase, katalase, peroksidase glutathion) apoptosis dapat terjadi. Sebaliknya pada tingkat ROS tinggi menghasilkan lebih banyak kerusakan dan menyebabkan nekrosis. Glutamat reseptor memediasi cedera saraf yang merupakan penyebab penting 'iskemia eksitotoksik', kematian neuronal, trauma, epilepsi atau *neurodegeneration*. Glutamat menghasilkan nekrosis terkait dengan masuknya Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> dan air yang mengarah ke pembengkakan sel atau kematian neuronal tertunda yang tampaknya akan mengalami apoptosis (Kam *and* Ferch 2000).



Gambar 2.2 Jalur Apoptosis Melalui Reseptor Fas dan TNF- $\alpha$

Keterangan : Adapun terhadap TNF- $\alpha$  dimulai dengan pengikatan TNFR yang selanjutnya membentuk kompleks terhadap FADD, TRADD, TRAF2, RIP. TRADD akan mengaktifkan enzim *sphingomyelinase* untuk melepaskan *ceramide* dan menginduksi JNK/SAPK. Adapun TRAF2 menginduksi NIK untuk mengaktifkan NF- $\kappa$ B yang selanjutnya mengaktifkan CAD/DFF40 untuk mendegradasi DNA sehingga apoptosis terjadi. Sedangkan Fas-L yang diikat oleh reseptor Fas, lalu menghasilkan FADD yang akan mengaktifkan *pro caspase-8* menjadi *caspase-8*, selanjutnya mengaktifasi *caspase -3, -7* untuk masuk ke dalam nukleus lalu terjadi degradasi DNA sampai akhirnya apoptosis terjadi.

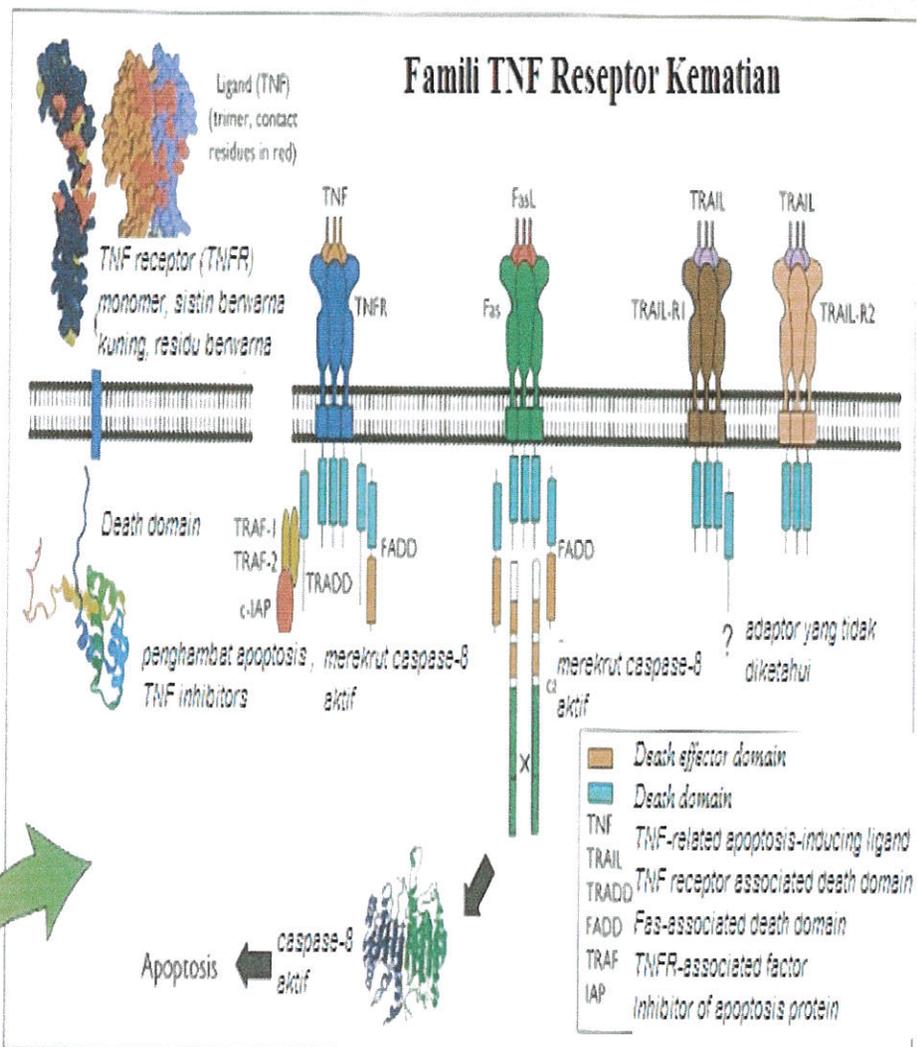
Sumber : Guicciardi *and* Gores, 2003.



Gambar 2.3 Perbedaan Jalur Ekstrinsik TNF, Fas, TRAIL Pada Proses Apoptosis

Keterangan : Jalur ekstrinsik apoptosis melalui ligan-ligan seperti TNF, Fas, dan TRAIL memiliki reseptornya masing-masing untuk kemudian mengalami pengikatan agar dapat menghasilkan jalur-jalur yang bisa menginduksi terjadinya apoptosis.

Sumber : Domingos *and* Steller, 2007



Gambar 2.4 Famili dari TNF reseptor kematian

Keterangan : Terdapat *death domain* yang mengandung reseptor yaitu Fas-L, TRAIL dan TNF, yang kemudian akan merekrut TRADD dan DD yang akan mengaktifkan *caspase-8* sehingga terjadi apoptosis.

Sumber : Guicciardi and Gores, 2003.

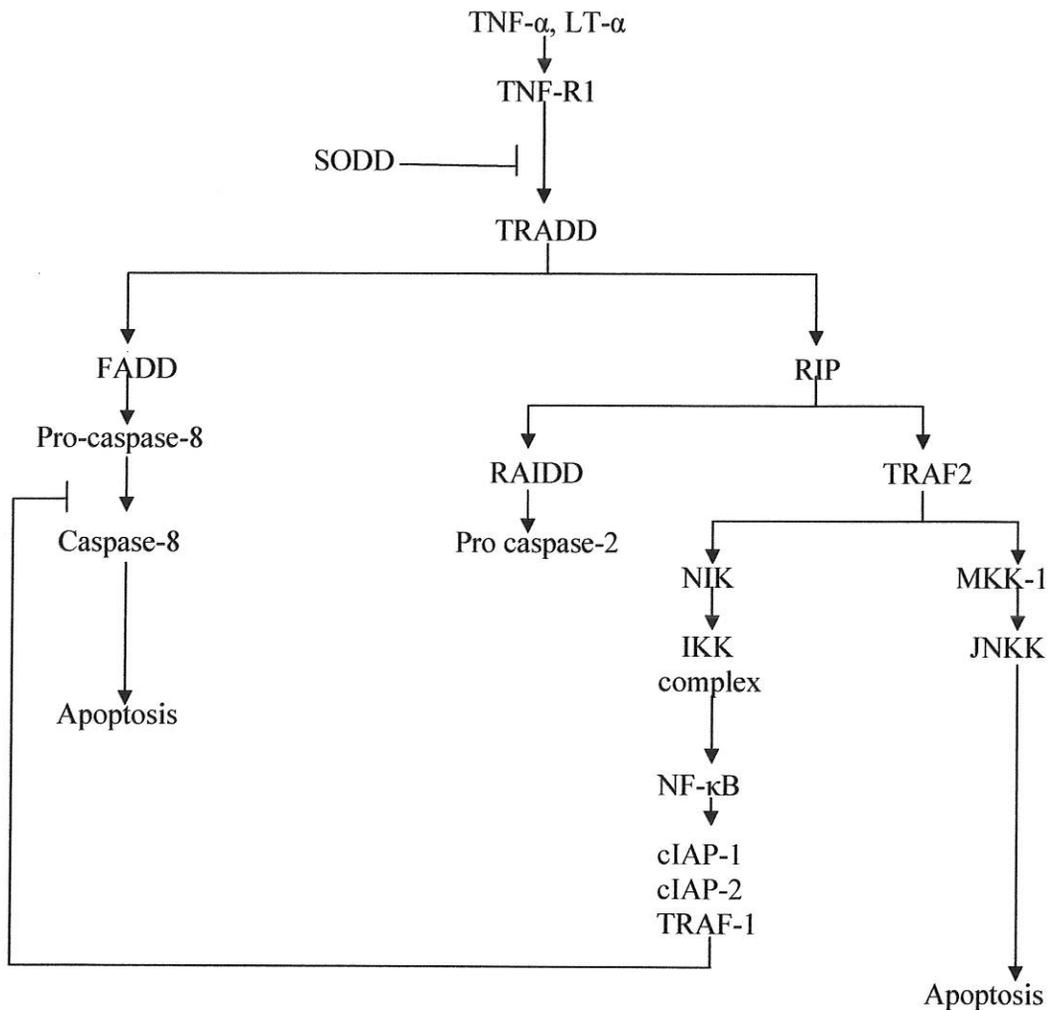
1

Kalsium berperan penting dalam menginduksi apoptosis dengan merangsang pelepasan neurotransmitter, induksi gen dan aktivasi enzim (protease, fosfatase, kinase protein, endonuklease, fosfolipase dan oksida nitrat sintase). Fosfolipase A2 menghasilkan anion superoksida, dan oksida nitrat sintase memproduksi oksida nitrat, yang keduanya dapat menyebabkan stres oksidatif serta menginduksi apoptosis (Kam *and* Ferch 2000).

TNF- $\alpha$  merupakan salah satu sinyal utama yang menginduksi apoptosis pada sejumlah sel, termasuk sel neuron. Melalui reseptor TNF (TNFR1) akan diikat TNF- $\alpha$  yang selanjutnya membentuk kompleks TRADD sebagai pengikat protein yang akan direkrut, diantaranya FADD, TRAF2, RIP (*receptor interacting protein*), dan RAIDD (*RIP associated ICH-1/CED-3-homologous protein with a death domain*). Selanjutnya FADD akan mengaktifkan *pro caspase-8* menjadi *caspase-8* untuk mempromosikan apoptosis. FADD ini juga dapat diinduksi oleh Fas seperti yang sudah dijelaskan pada gambar 2.2. Selain itu RIP mengikat RAIDD dan berasosiasi dengan TRAF2. RAIDD pada jalur kematian ini akan merekrut caspase-2. Sedangkan TRAF2 pada jalur pertama akan mengaktifkan NIK yang kemudian mengaktifkan katalisis IKK complex (*I $\kappa$ B kinase complex*) sehingga NF- $\kappa$ B aktif, lalu merekrut faktor-faktor yang dapat menghambat apoptosis (cIAP-1, cIAP-2, TRAF-1), di mana molekul-molekul ini menghambat *caspase-8*, seperti yang dijelaskan pada gambar 2.4. Jalur kedua TRAF2, dengan melibatkan *mitogen activated protein* (MAP) kinase, dan memimpin pengaktifan JNK melalui aktivasi dari MEKK-1 (*mitogen activated protein/Erk kinase kinase-1*) dan JNKK (*JNK kinase*) sehingga proses apoptosis terjadi (Guicciardi *and* Gores, 2003).

TNF terlibat dalam proses penghambatan terjadinya stroke iskemik, karena adanya jalur apoptosis yang distimulus oleh TNF seperti yang dijelaskan diatas. Di mana terjadi pengikatan oleh reseptor TNF, kejadian ini juga dapat mengakibatkan cedera iskemik tersebut berkurang (McCoy *and* Tansey, 2008).

Dari penjelasan ini dapat diketahui bahwa TNF dapat menginduksi terjadinya apoptosis melalui mekanisme yang beragam. Hal ini menunjukkan bahwa proses kematian sel (apoptosis) sesungguhnya melibatkan jalur-jalur yang cukup banyak sehingga penggunaan obat-obat dalam terapi penyakit seperti kanker akan lebih rumit diatasi.



Gambar 2.5. Jalur transduksi sinyal apoptosis yang diinduksi TNF- $\alpha$

Keterangan : TNF- $\alpha$  akan diikat oleh TNFR1 dan menghasilkan TRADD yang kemudian akan membentuk kompleks FaDD dan RIP. FaDD mengaktifkan caspase-8 sampai terjadi apoptosis. RIP akan menghasilkan TRAF2 yang memiliki dua jalur yang dapat menginduksi apoptosis jika JNKK diaktifkan. Dan akan menghambat proses apoptosis jika NF- $\kappa$ B yang diaktifkan menghasilkan IAP.

Sumber : Guicciardi *and* Gores, 2003

## BAB III

### PENGARUH *TUMOR NECROSIS FACTOR* (TNF)

#### TERHADAP APOPTOSIS SEL NEURON DITINJAU DARI ISLAM

##### 3.1 Tumor Nekrosis Faktor (TNF) dalam Pandangan Islam

TNF merupakan suatu sitokin yang terlibat dalam proses peradangan, yang banyak disekresi oleh makrofag dan berperan dalam proses metabolisme di dalam tubuh seperti proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis. (Gaur *and* Aggarwal, 2003).

TNF sudah diciptakan sedemikian rupa oleh Allah SWT, untuk membantu berbagai macam proses di dalam tubuh demi tercapainya suatu keseimbangan di dalam tubuh. TNF memiliki banyak peran yang bermanfaat dalam kehidupan manusia yang keberadaannya telah diatur oleh Allah SWT sesuai dengan takdirnya. Takdir dalam Islam dibagi menjadi dua yaitu takdir *mubram*, yang artinya adalah sesuatu yang telah pasti dan tidak dapat dielakkan. Takdir *mubram* dapat dikatakan ketentuan atau ketetapan Allah yang mutlak terjadi pada manusia, tanpa bisa dihindari dan direkayasa oleh manusia. Dan yang kedua adalah takdir *mu'allaq* artinya sesuatu yang digantungkan, maksudnya ketentuan Allah yang manusia dapat berperan serta didalamnya melalui ikhtiar, tetapi hasil akhirnya tetap kehendak Allah SWT (Shihab, 2002)

Allah menciptakan alam semesta dan makhluk hidup tidaklah dengan palsu dan sia-sia, termasuk menciptakan proses di dalam tubuh manusia, seperti yang tertera dalam Al-Quran Surat As-Sad ayat 27 :

وَمَا خَلَقْنَا السَّمَاءَ وَالْأَرْضَ وَمَا بَيْنَهُمَا بَطْلًا ذَلِكُمْ ظَنُّ الَّذِينَ كَفَرُوا فَوَيْلٌ  
لِّلَّذِينَ كَفَرُوا مِنَ النَّارِ

Artinya :

*“Dan Kami tidak menciptakan langit dan bumi dan apa yang ada antara keduanya tanpa hikmah. Yang demikian itu adalah anggapan orang-orang kafir, maka celakalah orang-orang kafir itu karena mereka akan masuk neraka” (Q.S. As-Sad (38) : 27)*

Segala ciptaan-Nya mengandung maksud dan manfaat. Oleh karena itu, sebagai makhluk yang paling mulia, sekaligus sebagai khalifah di muka bumi, manusia harus menyadari terhadap tujuan hidupnya. Begitu pula sama halnya dengan penciptaan Allah terhadap Proses di dalam tubuh, seperti produksi dan peran TNF dalam tubuh manusia. Di sini Allah menunjukkan kekuasaannya dalam menciptakan sesuatu yang bermanfaat bagi manusia khususnya (sayyid, 2001)

Allah SWT menciptakan bumi dan isinya bukan tanpa maksud dan tujuan, maka dari itu kita harus meyakini bahwa penciptaan Allah tidaklah ada yang sia-sia. Baik itu penciptaan alam semesta, manusia, hewan, bahkan seekor nyamuk sekalipun atau bahkan yang lebih rendah daripada itu. Orang mukmin akan beriman terhadap hal itu dan memandangnya sebagai sesuatu yang haq (benar), tetapi si kafir akan mengingkari dan bahkan menganggap tidak perlu Allah mengumpamakan dengan nyamuk atau sebagainya. Seperti yang tertera dalam surat Al-Baqarah ayat 26 :

❖ إِنَّ اللَّهَ لَا يَسْتَحْيِي أَنْ يَضْرِبَ مَثَلًا مَّا بَعُوضَةً فَمَا فَوْقَهَا  
 فَأَمَّا الَّذِينَ ءَامَنُوا فَيَعْلَمُونَ أَنَّهُ الْحَقُّ مِنْ رَبِّهِمْ وَأَمَّا  
 الَّذِينَ كَفَرُوا فَيَقُولُونَ مَاذَا أَرَادَ اللَّهُ بِهَذَا مَثَلًا يُضِلُّ  
 بِهِ كَثِيرًا وَيَهْدِي بِهِ كَثِيرًا وَمَا يُضِلُّ بِهِ إِلَّا  
 الْفَاسِقِينَ ﴿٢٦﴾

Artinya :

*“Sesungguhnya Allah tiada segan membuat perumpamaan berupa nyamuk atau yang lebih rendah dari itu. Adapun orang-orang yang beriman, maka mereka yakin bahwa perumpamaan itu benar dari Tuhan mereka, tetapi mereka yang kafir mengatakan: "Apakah maksud Allah menjadikan ini untuk perumpamaan?". Dengan perumpamaan itu banyak orang yang disesatkan Allah, dan dengan perumpamaan itu (pula) banyak orang yang diberi-Nya petunjuk. Dan tidak ada yang disesatkan Allah kecuali orang-orang yang fasik”*  
 (Q.S. Al-Baqarah (2) ; 26)

Dari ayat diatas dapat dijelaskan bahwa memang penciptaan Allah tiadalah yang sia-sia. Bahkan untuk sesuatu yang menurut pemikiran manusia adalah hal yang rendah dan tidak bermanfaat, namun ini tidak bagi Allah. Sehingga sudah sepatutnya kita sebagai makhluk ciptaanNYA untuk meyakini dan mengimaninya.

### 3.2 Apoptosis dalam Pandangan Islam

Apoptosis merupakan suatu proses matinya sel-sel yang sudah terprogram. Kematian sel secara apoptosis ini dapat dianalogkan dengan bunuh diri, karena sel-sel yang tidak terpakai atau sel-sel yang tidak

mencapai target akan mati dengan melalui proses apoptosis tersebut. Namun kematian sel pada proses apoptosis ini berbeda dengan arti kematian sesungguhnya. Hakikat mati menurut dalil-dalil dalam syariat islam didefinisikan sebagai terpisahnya ruh dari jasadnya (Zuhroni, 2010). Pernyataan tersebut merujuk pada sebuah dalil Al-quran, yaitu :

وَالَّتِي أَحْصَنَتْ فَرْجَهَا فَنَفَخْنَا فِيهَا مِنْ رُوحِنَا  
وَجَعَلْنَاهَا وَابْنَهَا آيَةً لِلْعَالَمِينَ

Artinya :

*“Dan (ingatlah kisah) Maryam yang telah memelihara kehormatannya, lalu Kami tiupkan ke dalam (tubuh)nya ruh dari Kami dan Kami jadikan dia dan anaknya tanda (kekuasaan Allah) yang besar bagi semesta alam” (Q.S. Al-Anbiya (21) : 91)*

Dari ayat di atas, telah jelas bahwa adanya kehidupan karena tiupan ruh, hal ini menunjukkan dan menyimpulkan bahwa mati terjadi dengan adanya perpisahan antara roh dan jasad (Zuhroni, 2010).

Apoptosis memainkan peranan penting dalam berbagai proses fisiologi seperti perkembangan janin dan pembaharuan jaringan. Apoptosis tidak terjadi dengan sendirinya tetapi dipengaruhi dan dipicu oleh beberapa faktor. Dengan adanya apoptosis, maka sel-sel dalam tubuh seperti sel neuron yang berlebihan dan tidak mencapai targetnya akan mengalami proses apoptosis (Kam and Ferch, 2000; McConkey and Orranius, 2008).

Proses apoptosis ini akan terjadi pada setiap manusia dan keadaan ini dapat memiliki dampak positif mau pun negatif. Dalam ajaran islam keadaan seperti ini disebut *Sunatullah* (ketetapan Allah yang pasti berlaku pada

mahlukNYA). Proses apoptosis berlangsung dalam tubuh dengan sendirinya namun ini semua tidak lepas dari kekuasaan Allah Tuhan semesta alam (Shihab, 2002). Hal ini sesuai dengan firman Allah SWT

تَبْرَكَ الَّذِي بِيَدِهِ الْمُلْكُ وَهُوَ عَلَى كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ ۝  
الَّذِي خَلَقَ الْمَوْتَ وَالْحَيَاةَ لِيَبْلُوَكُمْ أَيُّكُمْ أَحْسَنُ عَمَلًا وَهُوَ الْعَزِيزُ

الْغَفُورُ ۝

الَّذِي خَلَقَ سَبْعَ سَمَاوَاتٍ طِبَاقًا مَا تَرَى فِي خَلْقِ الرَّحْمَنِ مِن تَفَوتٍ  
فَارْجِعِ الْبَصَرَ هَل تَرَى مِن فُطُورٍ ۝

Artinya :

*“Maha Suci Allah Yang di tangan-Nya-lah segala kerajaan, dan Dia Maha Kuasa atas segala sesuatu, Yang menjadikan mati dan hidup, supaya Dia menguji kamu, siapa di antara kamu yang lebih baik amalnya. Dan Dia Maha Perkasa lagi Maha Pengampun, Yang telah menciptakan tujuh langit berlapis-lapis. Kamu sekali-kali tidak melihat pada ciptaan Tuhan Yang Maha Pemurah sesuatu yang tidak seimbang. Maka lihatlah berulang-ulang, adakah kamu lihat sesuatu yang tidak seimbang?” (Q.S. AL Mulk (67) : 1-3)*

Jelas bahwa Allah SWT menciptakan manusia dengan segala yang ada di tubuhnya dengan banyak manfaat. Seperti pada peristiwa apoptosis ini, dengan adanya proses apoptosis pertumbuhan sel-sel tumor dapat dicegah dan dihambat perkembangannya. Namun jika proses apoptosis tidak terjadi, maka sel-sel tumor akan terus tumbuh. Selain itu banyak penyakit yang akan muncul jika sel-sel yang seharusnya mati namun tidak mengalami kematian. Jika hal ini terjadi maka tubuh akan mengalami gangguan sehingga dapat

menimbulkan penyakit seperti keganasan, psoriasis, penyakit neurodegeneratif, dan beberapa penyakit lain.

### 3.3 Kesehatan dan Keseimbangan dalam Pandangan Islam

Kesehatan merupakan salah satu nikmat dari Allah SWT yang tidak terhingga sehingga wajib disyukuri dan dijaga untuk melakukan ibadah kepada-Nya. Rasa syukur dapat dilakukan dengan hati, lisan dan anggota tubuh. Bersyukur dengan hati dengan mengikrarkan dalam hati bahwa Allah sebagai pemberi kesehatan, dengan lisan berarti pengakuan dalam bentuk ucapan seperti *Alhamdulillah* dan dengan anggota tubuh artinya menggunakan kesehatan untuk mengabdikan diri kepada Allah SWT (Zuhroni, 2010).

Namun terkadang manusia jarang memikirkan bahwa kesehatan itu adalah suatu nikmat. Sehingga tidak sedikit manusia lupa untuk mensyukurinya. Manusia baru akan merasakan kesehatan itu suatu kenikmatan dari Allah, ketika jatuh sakit. Rasulullah s.a.w. bersabda :

﴿نِعْمَتَانِ مَعْبُودٌ فِيهِمَا كَثِيرٌ مِنَ النَّاسِ الصَّحَّةُ وَالْفَرَاغُ﴾ رواه الترمذي

Artinya :

*“Ada dua macam nikmat yang membuat manusia tertipu : nikmat sehat dan waktu luang”* (HR Tirmidzi).

Oleh karena itu, sudah sepatutnya kita sebagai makhluk ciptaanNYA wajib untuk bersyukur atas segala nikmat yang telah diberikanNYA, dan Allah berfirman:

فَاذْكُرُونِي أَذْكُرْكُمْ وَاشْكُرُوا لِي وَلَا تَكْفُرُونِ ﴿١٥٢﴾

Artinya :

*“Karena itu, ingatlah kamu kepada-Ku niscaya Aku ingat (pula) kepadamu, dan bersyukurlah kepada-Ku, dan janganlah kamu mengingkari (nikmat)-Ku”* (QS. Al-Baqarah (2) : 152).

Bentuk syukur terhadap nikmat Allah SWT karena telah diberi nikmat kesehatan adalah senantiasa menjaga kesehatan. Firman Allah SWT dalam surat Ibrahim:

وَإِذْ تَأَذَّنَ رَبُّكُمْ لَئِن شَكَرْتُمْ لَأَزِيدَنَّكُمْ وَلَئِن كَفَرْتُمْ إِنَّ عَذَابِي لَشَدِيدٌ ﴿٧﴾

Artinya:

*“Dan (ingatlah juga), tatkala Tuhanmu memaklumkan; “Sesungguhnya jika kamu bersyukur, pasti Kami akan menambah (nikmat) kepadamu, dan jika kamu mengingkari (nikmat-Ku), Maka Sesungguhnya azab-Ku sangat pedih”*(QS Ibrahim (14) : 7)

Menjaga kesehatan merupakan sebagian dari ibadah. Karena kesempatan beribadah dipengaruhi oleh kesehatan. Dengan jiwa dan raga yang sehat manusia dapat melakukan amal ibadah yang berguna. Karena itu jika kesehatannya tidak disyukuri sebagai nikmat dari Allah SWT maka itu akan merugikan setiap umat muslim dalam melakukan ibadah (Shihab, 2002; Zulmaizarna, 2009)

Kesehatan dalam Islam terkait akan tiga komponen yaitu jasmani, rohani, dan sosial. Kesehatan jasmani perlu mendapat perhatian, karena tubuh mempunyai hak untuk diperhatikan, sebagaimana sabda Rasulullah SAW yaitu: *Sesungguhnya badanmu mempunyai hak atas dirimu*. Kesehatan rohani, memiliki hubungan yang erat dengan kesehatan fisik atau jasmani. Orang yang terganggu perasaannya disebabkan oleh berbagai permasalahan atau tertimpa musibah dapat menimbulkan penyakit fisik atau jasmani.

Sedangkan kesehatan rohani yang kuat akan diperoleh berdasarkan keimanan dan kesabaran, dengan menjadikan Al-Qur'an sebagai penawar hati yang gelisah disebabkan berbagai masalah, sebagaimana firman Allah:

وَنَزَّلْنَا مِنَ الْقُرْآنِ مَاهُو شِفَاءٌ وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ وَلَا يَزِيدُ الظَّالِمِينَ  
إِلَّا خَسَارًا

Artinya:

*“Dan Kami turunkan dari Al Quran suatu yang menjadi penawar dan rahmat bagi orang-orang yang beriman dan Al Quran itu tidaklah menambah kepada orang-orang yang zalim selain kerugian (Q.S Al-Isra (17): 82).*

Firman Allah di atas menerangkan bahwa Al-Qur'an merupakan penawar dan rahmat bagi orang-orang yang beriman, dan Al-Quran tidak memberikan keuntungan melainkan kerugian kepada orang-orang yang zalim. Dalam kesehatan sosial hidup bermasyarakat merupakan salah satu naluri manusia. Tidak bisa dan tidak mungkin seorang manusia mampu hidup sendirian. Hal ini didasarkan pada kenyataan bahwa untuk memenuhi kebutuhan hidupnya mesti dicapai dengan jalan berinteraksi dan berkomunikasi serta bekerjasama dengan orang lain. Upaya ini mau tidak mau membawa manusia harus hidup bermasyarakat. Mengerjakan

amal sholeh, saling menasehati supaya mentaati kebenaran, sebagaimana firman Allah:

فَسَبِّحْ بِحَمْدِ رَبِّكَ وَأَسْتَغْفِرْهُ إِنَّهُ كَانَ تَوَّابًا ﴿٣﴾

Artinya:

*“Maka bertasbihlah dengan memuji Tuhanmu dan mohonlah ampun kepada-Nya. Sesungguhnya Dia adalah Maha Penerima taubat”* (Q.S An-Nashr (110): 3).

Firman Allah di atas menerangkan bahwa Allah Maha penerima taubat sehingga hendaklah bertasbih dengan memuji nama Allah dan mohonlah ampun.

Jadi kesehatan telah jelas merupakan nikmat yang sangat besar, yang dilimpahkan oleh Allah SWT kepada manusia. Karena dengan tubuh yang sehat setiap manusia dapat melakukan aktifitas nya secara lancar dan dapat beribadah dengan khusyu' kepada Allah SWT, sebagaimana tertuang dalam firman Allah Ta'ala :

وَمَا خَلَقْتُ الْجِنَّ وَالْإِنْسَ إِلَّا لِيَعْبُدُونِ ﴿٥٦﴾

Artinya :

*“Dan aku tidak menciptakan jin dan manusia melainkan supaya mereka mengabdikan kepada-Ku”* (Q.S Adz Dzaariyat (51) : 56).

Selain kesehatan ada yang perlu diperhatikan dalam kehidupan yaitu keseimbangan. Dalam Islam manusia didorong untuk berbuat adil dalam kehidupan ini, baik pada diri sendiri, sesama muslim, sesama makhluk hidup dan juga alam semesta. Keseimbangan salah satunya dapat disaksikan pada

alam semesta ini, karena Allah Swt menciptakan alam semesta berdasarkan keseimbangan. Sebagaimana Allah SWT menciptakan dunia ini berdasarkan keseimbangan, ajaran agama Islam pun berlandaskan keseimbangan dan keadilan. Bahkan akal dan hati nurani manusia diciptakan Allah SWT selaras dengan ajaran-ajaran agama. (Faishol Fath, 2003).

Telah disebutkan sebelumnya manfaat dan peran TNF serta apoptosis, peristiwa apoptosis tidak lepas dari adanya TNF. Dan semua ini sudah diatur oleh Allah SWT. Apoptosis bertugas menghilangkan sel-sel saraf yang berlebihan yaitu akson neuron yang gagal mencapai target. Salah satu pencetus apoptosis adalah sitokin yang bernama TNF. TNF dapat menginduksi terjadinya apoptosis pada sejumlah sel neuron (Kam *and* Ferch 2000).

Adanya ketidakseimbangan sel dalam tubuh seperti kelebihan sel tersebut dapat menyebabkan suatu kecacatan atau dapat menyebabkan ketidakseimbangan dalam tubuh, maka dari itu dengan adanya apoptosis yang dipicu oleh TNF dapat menjaga keseimbangan dalam tubuh manusia. Karena Allah SWT menciptakan dunia ini dengan keseimbangan, maka keseimbangan dalam tubuh itu perlu demi menjaga kesehatan dan mencegah terjadinya kecacatan dan kerusakan dalam tubuh (Kam *and* Ferch 2000; Ismail, 2010; Faishol Fath, 2003).

### **3.4 Pengaruh TNF terhadap Apoptosis Sel Neuron dalam Pandangan Islam**

Apoptosis yang merupakan kematian sel terprogram memiliki peran yang bermanfaat dalam menjaga keseimbangan dalam tubuh. Proses terjadinya apoptosis dapat dipengaruhi dan distimulus oleh beberapa faktor,

salah satunya adalah TNF. TNF berfungsi dalam memicu apoptosis untuk mencegah terjadinya beberapa penyakit seperti keganasan.

Apoptosis yang bertugas menghilangkan sel-sel saraf yang berlebihan yaitu akson neuron yang gagal menjalankan tugasnya. Salah satu yang dapat merangsang terjadinya apoptosis adalah sitokin yang bernama TNF (Kam and Ferch 2000).

Fakta hukum alam menunjukkan bahwa semua makhluk hidup akan menjadi tua dan akhirnya meninggal atau mati. Proses kematian seseorang atau sesuatu tersebut merupakan suatu proses yang tidak dapat dihindari dan akan dialami oleh setiap manusia, yang didahului dengan adanya beberapa proses perubahan dini (seperti: kelainan dan perubahan struktur, kerusakan fungsi serta kematian di tingkat seluler) pada berbagai sel, jaringan atau organ tubuhnya yang berlangsung secara bertahap, dan sifatnya terkait dengan waktu yang lama (kronis), universal, intrinsik, dan progresif, seperti yang telah dinyatakan oleh Allah SWT:

كُلُّ نَفْسٍ ذَائِقَةُ الْمَوْتِ وَإِنَّمَا تُوَفَّوْنَ أُجُورَكُمْ يَوْمَ الْقِيَامَةِ فَمَنْ زُحِرَ عَنِ  
النَّارِ وَأُدْخِلَ الْجَنَّةَ فَقَدْ فَازَ وَمَا الْحَيَاةُ الدُّنْيَا إِلَّا مَتَاعُ الْغُرُورِ ﴿١٨٥﴾

Artinya :

*"Tiap-tiap yang berjiwa akan merasakan mati. Dan sesungguhnya pada hari kiamat sajalah disempurnakan pahalamu. Barangsiapa dijauhkan dari neraka dan dimasukkan ke dalam surga, maka sungguh ia telah beruntung. Kehidupan dunia itu tidak lain hanyalah kesenangan yang memperdayakan"* (QS. Ali Imran (3) : 185).

Di dalam tubuh kita sendiri, hakikat keseimbangan itu dapat dirasakan, jika suatu saat metabolisme dalam tubuh kita tidak berfungsi secara

seimbang, dan penyebaran darah hanya berjalan pada bagian-bagian tertentu saja. pasti di bagian yang tidak kebagian darah itu akan terjadi gangguan. Akibatnya kita tidak bisa lagi menikmati tubuh kita secara normal. Begitu juga dengan adanya kematian sel atau apoptosis bermanfaat dalam menjaga keseimbangan tubuh. Seperti yang disebutkan Al-Quran dalam surat Ar-Rahman :

وَالسَّمَاءَ رَفَعَهَا وَوَضَعَ الْمِيزَانَ ﴿٧﴾

Artinya :

“Dan Allah telah meninggikan langit dan Dia meletakkan neraca (keadilan)” (Q.S Ar-Rahman (55) : 7).

أَلَّا تَطْغَوْا فِي الْمِيزَانِ ﴿٨﴾

Artinya :

“Supaya kamu jangan melampaui batas tentang neraca itu” (Q.S Ar-Rahman (55) : 8).

Proses apoptosis yang dipengaruhi oleh TNF terjadi atas kehendak Allah SWT. Peristiwa ini terjadi demi menjaga keseimbangan metabolisme tubuh. Banyak penyakit yang akan muncul jika sel-sel yang seharusnya mati namun tidak mati atau sebaliknya. Apabila hal ini terjadi maka dapat menimbulkan gangguan di dalam tubuh salah satunya dapat menimbulkan keganasan karena sel-sel yang tidak mati atau tidak mengalami apoptosis, sehingga sel-sel menjadi bertambah banyak dan akhirnya berkembang tidak terkendali (Kam and Ferch, 2000)

Dalam menjalani hidup, manusia tidak lepas dari ujian yang diberikan oleh Allah SWT seperti ujian penyakit, ketakutan, kelaparan, kekurangan harta dan jiwa. Seperti yang dapat terjadi jika ada ketidakseimbangan dalam tubuh terutama dalam peristiwa apoptosis yang dipengaruhi oleh TNF. Dijelaskan oleh Allah SWT dalam firman-Nya:

وَلَنَبْلُوَنَّكُمْ بِشَيْءٍ مِّنَ الْخَوْفِ وَالْجُوعِ وَنَقْصٍ مِّنَ الْأَمْوَالِ  
وَالْأَنْفُسِ وَالشَّمْرِتِ وَبَشِيرِ الصَّابِرِينَ ﴿١٥٥﴾

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 ” (QS Al-Baqarah (2) : 155)*

Jadi dalam menjaga kesehatan dalam tubuh, perlu dilakukan beberapa hal, seperti mencegah terjadinya penyakit, memelihara kesehatan dan menjaga keseimbangan dalam tubuh. Fungsi apoptosis yang dipengaruhi oleh TNF dapat bermanfaat dalam menjaga keseimbangan dalam tubuh, dan dapat mencegah terjadinya suatu penyakit. Ketetapan Allah SWT yang telah menciptakan dan memprogram proses apoptosis memiliki manfaat pada manusia itu sendiri, sehingga dalam Islam itu adalah sesuatu yang halal karena memiliki banyak manfaat daripada mudharatnya.

## BAB IV

### KAITAN PANDANGAN ILMU KEDOKTERAN DAN ISLAM MENGENAI PENGARUH *TUMOR NECROSIS FACTOR* (TNF) TERHADAP APOPTOSIS SEL NEURON

Pada prinsipnya ilmu kedokteran sejalan dengan ajaran agama Islam, diantaranya Islam mengharapkan umatnya untuk senantiasa menjaga kesehatan dan mencegah mudharat dari penyakit. Dalam ilmu kedokteran apoptosis merupakan kematian sel terprogram yang memiliki peran terhadap perkembangan dan pertumbuhan jaringan normal serta dalam mencegah proliferasi sel secara berlebihan. Proses apoptosis dapat diinduksi oleh beberapa hal seperti kerusakan DNA akibat infeksi virus atau radikal bebas, sinyal transduksi seperti Fas dan TNF- $\alpha$ , dan lainnya. Salah satu yang mempunyai pengaruh dalam proses apoptosis adalah TNF. Proses apoptosis yang distimulus oleh TNF akan melakukan pengikatan terhadap ligan oleh reseptor TNF untuk merangsang pembentukan suatu kompleks (TRADD, FADD, TRAF2, dan RIP) yang selanjutnya akan mengaktifkan suatu enzim atau protein untuk kemudian mendegradasi DNA sehingga apoptosis terjadi

Dalam ajaran Islam menjaga kesehatan dan mencegah terjadinya penyakit merupakan hal yang penting bagi seorang muslim karena seorang muslim yang sehat akan dapat menjalankan hidup dan beribadah dengan baik kepada Allah SWT. Hal ini dilakukan agar senantiasa sehat dan terhindar dari penyakit yaitu dengan menjaga keseimbangan dalam tubuh kita. Pengaruh TNF terhadap apoptosis merupakan salah satu cara untuk menjaga keseimbangan tubuh, demi menghindari terjadi atau

berkembangnya suatu penyakit. Dan proses apoptosis yang merupakan suatu *sunatullah* atau ketetapan Allah yang pasti berlaku kepada makhlukNYA, dalam Islam dihalalkan keberadaannya karena proses apoptosis ini memiliki banyak manfaat terhadap kehidupan manusia.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

1. Mekanisme apoptosis dapat terjadi secara intrinsik dan ekstrinsik. Apoptosis melalui TNF terjadi secara ekstrinsik diawali oleh adanya rangsangan atau stimulus dari suatu ligan terhadap reseptor kematian untuk selanjutnya mengalami pengikatan oleh masing-masing reseptor kematian, membentuk suatu jalur yang akan mendegradasi DNA sehingga proses apoptosis terjadi.
2. Pandangan Ilmu Kedokteran tentang pengaruh TNF terhadap apoptosis sel neuron ditunjukkan karena terdapatnya penghilangan faktor neurotropik dan adanya faktor penghambatan sel saraf, sehingga proses apoptosis terjadi pada sel neuron yang distimulus oleh TNF.
3. Pandangan Islam tentang pengaruh TNF terhadap apoptosis sel neuron diyakini bahwa proses apoptosis yang terjadi merupakan ketetapan Allah SWT kepada setiap makhluk ciptaannya. Kerja apoptosis yang memiliki manfaat bagi tubuh manusia demi menjaga keseimbangan di dalam tubuh dan sejalan dengan ajaran Islam yang mewajibkan umat manusia untuk menjaga keseimbangan. Apabila keseimbangan tersebut dapat dijaga maka akan terwujud kesehatan dalam tubuh kita.

#### **5.2. Saran**

1. Kepada setiap mahasiswa/i atau peneliti agar memperhatikan kesehatannya dengan menjaga keseimbangan asupan bahan makanan dalam tubuh. Dengan

adanya proses apoptosis yang dipengaruhi oleh TNF diharapkan setiap manusia dapat menghargai dan memahami proses yang terjadi didalam tubuhnya.

2. Kepada instansi pendidikan agar lebih memberikan informasi yang seimbang mengenai proses yang terjadi didalam tubuh, baik secara morfologi, biokimia, histologi dan lainnya guna memperluas dan menambahkan khasanah ilmu pengetahuan di tengah masyarakat.
3. Kepada para masyarakat agar selalu giat untuk menjaga keseimbangan tubuh demi terwujudnya jiwa dan raga yang sehat dan tidak segan untuk mencari informasi baik secara medis atau nonmedis kepada yang lebih mengetahui. Ini semua demi menambahkan wawasan masyarakat itu sendiri.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qur'an dan Terjemahnya 2007. Departemen Agama Republik Indonesia, Jakarta.
- Domingos, Pedro M. Steller, Hermann. 2007. Pathways Regulating Apoptosis During Patterning And Development. Current Opinion In Genetics And Development 17. 1-6
- Garg, A. Aggarwal, BB. 2002. Nuclear Transcription Factor-  $\kappa$ B As A Target For Cancer Drug Development. Leukimia 16(6):1053-1068
- Gaur, Upasna. Aggarwal, Bharat B. 2003. Regulation of Proliferation, Survival and Apoptosis by Members of The TNF Superfamily. Biochemical Pharmacology 66: 1403-1408.
- Gucciardi, Maria Eugenia. Gores, Gregory J. 2003. The Death Receptor Family and the Extrinsic Pathway. Dlm Dong, Zheng. Yin, Xiao-Ming. Essentials of Apoptosis. Humana Press. United States of America.
- Faishol, Amir Fath, 2003. Rahasia Keseimbangan. Diambil dari <http://www.dudung.net> pada tanggal 27 April 2011 pukul 13.06.
- Ismail, Samhani. 2010. Apoptosis: Kematian Terancang Sel. Diambil dari <http://www.majalahsains.com> pada tanggal 13 April pukul 12.40.
- Kam, PCA. Ferch, NI. 2000. Apoptosis: Mechanisms and Clinical Implications. Anesthesia 55: 1081-1093.
- Kroemer, G. Galluzi, L. Vandenabeele, P. Abrams, J. Alnemri, ES. Baehrecke, EH. Blagosklonny, MV. El-Deiry, WS. Golstein, P. Green, DR. Hengartner, M. Knight, RA. Kumar, S. Lipton, SA. Malorni, W. Nunez, G. Peter, ME. Tschopp, J. Yuan, J. Piacentini, M. Zhivotovsky, B. Melino, G. 2009. Classification of Cell Death: Recommendations of The Nomenclature Committee on Cell Death 2009. Cell Death and Differentiation 16: 3-11.
- McCoy, Melissa K. Tansey, Malu G. 2008. TNF Signaling Inhibition In The CNS: Implications For Normal Brain Function and Neurodegenerative Disease. Diambil dari <http://jneuroinflammation.com> pada tanggal 18 April 2011 pukul 10.30.
- Murray, Robert.K. 2003. Biokimia Harper. Edisi 25. EGC. Jakarta.
- Osawa, Yosuke. Nagaki, Masahito, Banno, Yoshiko. Brenner, David A. Asano, Takahiko. Nozawa, Yoshinori. Moriwaki, Hisataka. Nakashima, Shigeru. 2002. Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Interleukin-8 Production via NF- $\kappa$ B and Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Pathways Inhibits Cell Apoptosis in Human Hepatocytes. Infection And Immunity 70(11): 6294-6301

- Quthb, Sayyid. 2001. Tafsir Fi Zhilalil-Quran Dibawah Naungan Al-Quran (Surah Ali-Imran – An-Nisa). Jilid 2. Gema Insani Press. Jakarta.
- Schwartzman, Robert K. Cidlowski, John A. 2005. Apoptosis: The Biochemistry and Molecular Biology of Programmed Cell Death. The Endocrine Society 14(2): 133-151.
- Shihab, Quraish. 2002. Wawasan Al-Quran. Penerbit Mizan, Jakarta.
- Shishodia, Shishir. Aggarwal, Bharat B. 2004. Nuclear Factor- $\kappa$ B: a Friend or A Foe In Cancer?. Biochemical Pharmacology 68: 1071-1080.
- Van Cruchten, S. Van Den Broeck, W. 2002. Morphological and Biochemical Aspects of Apoptosis, Oncosis and Necrosis. Anatomy Histology Embriology 31(4): 214-223.
- Victor, Franks C. Gottlieb, Alice B. 2002. TNF-  $\alpha$  and Apoptosis: Implications For The Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. Diambil dari <http://www.highbeam.com> pada tanggal 25 April 2011 pukul 10.01.
- Wang, CY. Mayo, MW. Baldwin, AS. TNF-  $\alpha$  and Cancer Therapy-Induced Apoptosis: Potentiation By Inhibition of NF- $\kappa$ B. Diambil dari <http://www.bioscience.org> pada tanggal 25 April pukul 14.32.
- Zuhroni. Riani, N. Nazaruddin, N. 2003. Islam Untuk Disiplin Kesehatan dan Kedokteran Jilid II. Departemen Agama Republik Indonesia. Jakarta.
- Zuhroni. 2010. Pandangan Islam Terhadap Masalah Kedokteran dan Kesehatan. Departemen Agama UPT MKU dan Bahasa Universitas YARSI. Jakarta.
- Zulmaizarna, 2009. Memelihara Kesehatan dan Menuntut Ilmu Pengetahuan. Akhlaq Mulia Bagi Para Pemimpin, hal 114-173. Penerbit Pustaka Al-Fikriis, Bandung.