

**PERANAN GENETIK TERHADAP TERJADINYA
MELANOMA MALIGNA DITINJAU DARI
KEDOKTERAN DAN ISLAM**

3308



Oleh :

WINI NUR GUCIATI

1102003286

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat

untuk mencapai gelar Dokter Muslim

Pada

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI

J A K A R T A

MARET 2011

PERNYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi dengan judul "PERANAN GENETIK TERHADAP TERJADINYA MELANOMA MALIGNA DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM" ini telah kami setujui untuk dipertahankan dihadapan Komisi Penguji Skripsi Fakultas Kedokteran UNIVERSITAS YARSI.

Jakarta, Maret 2011

Ketua Komisi Penguji




Dr. H.M Syamsir, MS

Pembimbing Medik



Dr. Salmi Nazir, SpPA

Pembimbing Agama



H. Irwandi M.Zen, Lc., MA

ABSTRAK

PERANAN GENETIK TERHADAP TERJADINYA MELANOMA MALIGNA DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM

Melanoma Maligna adalah tumor ganas kulit yang berasal sel melanosit. Kanker ini menyebabkan metastasis yang sangat luas dalam waktu singkat. Pada konsep yang berlaku secara umum dalam penelitian molekul kanker bahwa perubahan gen bertanggung jawab atas perkembangan tumor. Selain itu, kurangnya represi dapat mengakibatkan perkembangan tumor dalam berbagai jenis tumor yang berbeda.

Tujuan umum penulisan skripsi ini adalah untuk mengetahui Peranan Genetik Terhadap Terjadinya Melanoma Maligna Ditinjau dari Kedokteran dan Islam. Tujuan khususnya Mengetahui faktor-faktor yang berperan dalam terjadinya melanoma maligna, mendapatkan informasi mengenai peranan genetik terhadap terjadinya melanoma maligna, mendapatkan informasi mengenai peranan genetik terhadap terjadinya melanoma maligna menurut Islam.

Onkogenesis merupakan proses bertahap dan rumit hasil dari perubahan genetik yang diturunkan atau didapat yang berakibat penyimpangan regulasi siklus sel. Penyimpangan genetik ini dapat mempengaruhi pengaturan siklus sel, proliferasi sel, kematian sel, dan diferensiasi sel, gen yang bertanggungjawab terhadap terjadinya melanoma maligna adalah risiko tinggi termasuk CDKN2A terdiri dari protein P16/^{INK4a} dan P14/^{ARF}; dan CDK4/6 dan Rb. Risiko sedang adalah MC1R.

Islam menganjurkan untuk menghadapi penyakit dengan sikap jangan panik, melainkan hendaklah sabar, dan menerima sakit sebagai cobaan iman. Banyaknya penelitian terhadap peranan genetik akan terjadinya mekanisme penyakit *Human Melanoma Maligna* sejalan dengan ajaran Islam untuk menuntut ilmu.

Para tenaga medis, ulama, pemerintah disarankan agar bersama-sama memberikan informasi yang jelas mengenai peranan genetik terhadap terjadinya melanoma maligna.

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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 “**Peranan Genetik Terhadap Terjadinya Melanoma Maligna Ditinjau dari Kedokteran dan Islam**”. Skripsi ini diajukan dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan untuk mencapai gelar Dokter pada Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Jakarta.

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

1. **Prof. Dr. Hj. Qomariyah, MS, PKK, AIFM**, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.
2. **Dr. Wan Nedra, Sp.A**, sebagai wakil dekan I Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.
3. **Dr. H. Insan Sosiawan Tunru, Ph.D**, selaku wakil dekan II Fakultas Kedokteran Universitas YARSI dan yang telah menyetujui judul skripsi.
4. **Dr. H. M. Syamsir, MS**, selaku Ketua Komisi Penguji Skripsi yang telah meluangkan waktu untuk menguji penulis dan segala saran dan kritik yang diberikan.
5. **Dr. Salmy Nazir, Sp.PA**, selaku Pembimbing Medik yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing penulis disaat padatnya aktivitas beliau, dengan penuh kesabaran memberikan masukan yang berguna dalam penyusunan

skripsi ini. Terima kasih, semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya.

6. **H. Irwandi M.Zen Lc., MA** selaku pembimbing agama Islam yang telah memberikan saran dan pengarahan dalam penyusunan skripsi agama ini. Terima kasih, semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya.
7. **Dosen-dosen pengajar** yang telah memberikan banyak ilmu dan Karyawan Fakultas Kedokteran Universitas YARSI atas segala bantuannya.
8. **Kepala Perpustakaan Universitas YARSI dan staf** yang telah membantu penulis mencari buku-buku untuk referensi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Kedua orang tua penulis yang tercinta **Dr. H. Darwin Darmawis, Sp.B** dan **Hj Paswaty**, kakak **Eka Firdaus** dan **Indah Permata Sari** serta adik tersayang **Puspa Wati** yang tak henti-hentinya memberikan doa, cinta, kasih sayang, dan dukungan serta perhatian yang luar biasa kepada penulis.

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, Maret 2011

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PERSETUJUAN.....	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Permasalahan	4
1.3. Tujuan	4
1.3.1. Tujuan umum	4
1.3.2. Tujuan khusus.....	4
1.4. Manfaat	5
BAB II PERANAN GENETIK TERHADAP TERJADINYA MELANOMA MALIGNA DITINJAU DARI KEDOKTERAN	6
2.1. Kulit.....	6
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2. Anatomi.....	6
2.1.3. Fungsi.....	9
2.2. Melanoma Maligna.....	10
2.2.1. Definisi	10
2.2.2. Insidensi.....	10
2.2.3. Etiologi	10
2.2.4. Faktor Risiko	10
2.2.5. Patogenesis	13
2.2.6. Mikroskopik.....	14

2.2.9. Penatalaksanaan.....	22
2.2.10. Prognosis	23
2.3. Peranan Genetik Terhadap Terjadinya Melanoma Maligna	24
BAB III PERANAN PERANAN GENETIK TERHADAP TERJADINYA MELANOMA MALIGNA DITINJAU DARI ISLAM	31
3.1. Melanoma Maligna Ditinjau dari Islam.....	31
3.2. Peranan Genetik Terhadap Terjadinya Melanoma Maligna.....	33
3.3. Penelitian Mengenai Peranan Genetik Terhadap Terjadinya Melanoma Maligna Ditinjau dari Ajaran Islam	35
BAB IV KAITAN PANDANGAN ANTARA KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG PERANAN GENETIK TERHADAP TERJADINYA MELANOMA MALIGNA	43
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	45
5.1. Kesimpulan	45
5.2. Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Judul gambar	Halaman
Gambar 2.1	Anatomi Kulit	9
Gambar 2.2	Penampang kulit penderita Melanoma Maligna dilihat secara mikroskopik	15
Gambar 2.3	Struktur dan fungsi gen CDKN2A.....	27
Gambar 2.4	Aktivitas dan fungsi MC1R	28

DAFTAR TABEL

Tabel	Judul tabel	Halaman
Tabel 2.1	Pembagian Stadium Klinik dan Histopatologi Berdasarkan Sistem TNM.....	21

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Berkat kemajuan-kemajuan yang dicapai dalam bidang ilmu pengetahuan, menurut laporan-laporan dari beberapa penelitian di Indonesia ternyata insidensi kanker makin lama semakin tinggi. Peningkatan ini mungkin disebabkan oleh meningkatnya kesadaran masyarakat akan pengenalan secara dini berbagai jenis tumor serta dorongan untuk mengobatinya secepat mungkin. Kenyataan ini terjadi berkat penerangan-penerangan oleh media massa, pemerintah/swasta, berbagai unsur-unsur masyarakat/organisasi-organisasi yang berkecimpung dalam penanggulangan kanker seperti Lembaga Kanker Indonesia. Kanker merupakan penyebab kematian yang ke enam di Indonesia, sedangkan pada negara-negara maju merupakan penyebab kematian yang kedua setelah penyakit penyakit kardiovaskular (International Union Against Cancer /UICC, 2009).

Kanker kulit terdiri dari non melanoma maligna dan melanoma maligna. Di Indonesia menurut data patologi, kanker kulit non melanoma maligna menduduki urutan yang pertama pada laki-laki dan urutan yang ketiga pada wanita. Kanker kulit dijumpai 5,9-7,8% dari semua jenis kanker per tahun. Kasus keganasan kulit paling banyak adalah karsinoma sel skuamosa 43,9%, karsinoma sel basal 32,9%, melanoma maligna 10,7% dan tumor ganas adneksa kulit 13,4%. Walaupun Melanoma maligna (MM) menduduki peringkat terendah dari kanker kulit, namun karena dapat menyebabkan kematian dan metastase dalam waktu yang singkat maka mendapat perhatian tersendiri (Suhariyanto dan Prasetyo, 2004). Deteksi dini melanoma kulit adalah cara terbaik untuk mengurangi kematian (Sweeter, 2008).

Melanoma Maligna adalah tumor ganas kulit yang berasal sel melanosit. Kanker ini menyebabkan metastasis yang sangat luas dalam waktu singkat. Metastase tidak saja melalui aliran limfe ke kelenjar regional, tetapi juga menyebar melalui aliran darah ke alat-alat dalam serta dapat menyebabkan kematian (Graham, 2005).

Pada konsep yang berlaku secara umum dalam penelitian molekul kanker bahwa perubahan gen bertanggung jawab atas perkembangan tumor. Langkah-langkah dalam proses ini tercermin dalam tahap penyakit progresif. Keturunan sel tumor yang berasal terutama ditentukan oleh jenis sel yang pertama dari perubahan ini. Oleh karena itu, efek dari gen yang terkena jaringan khusus.

Selain itu, kurangnya represi dapat mengakibatkan perkembangan tumor dalam berbagai jenis tumor yang berbeda. Ini adalah konsep yang diterima secara luas dalam penelitian onkologi molekuler bahwa urutan perubahan dalam satuan gen bertanggung jawab untuk pengembangan tumor. Langkah-langkah berturut-turut dari proses ini tercermin dalam tahap evolusi dari penyakit. Keturunan sel yang tumor terutama ditentukan oleh jenis sel yang terjadi pertama dari perubahan ini. Dengan demikian, pengaruh gen dipengaruhi jaringan non-spesifik. Selain itu, kurangnya kontrol dapat menyebabkan perkembangan tumor dalam berbagai jenis tumor yang berbeda (Kraehn dkk, 1995).

Onkogenesis merupakan proses perubahan genetik yang diturunkan atau didapat yang berakibat penyimpangan regulasi siklus sel. Penyimpangan genetik ini dapat mempengaruhi pengaturan siklus sel, proliferasi sel, kematian sel, dan diferensiasi sel. Gen yang bertanggungjawab terhadap perkembangan onkogenesis dapat dibagi menjadi onkogen dan gen penekan tumor. Alel yang meningkatkan

risiko akan terjadinya melanoma adalah CDKN2A yang terdiri dari protein P16/^{INK4a} dan P14/^{ARF}, CDK4/6 dan Rb, dan MC1R (Nelson dan Tsao, 2009).

Islam mewajibkan umatnya untuk mencari ilmu dengan menekankan penggunaan akal. Seperti yang diterangkan dalam hadits riwayat Ibn 'Aday, al-Baihaqi, al-Thabarani, Ibn Majah, dan Ibn 'Abd al-Barr. Dari Anas bin Malik, Rasulullah SAW bersabda mencari ilmu wajib bagi setiap muslim. Sesungguhnya Islam adalah agama yang menghargai ilmu pengetahuan. Bahkan Allah sendiri lewat Al Qur'an meninggikan orang-orang yang berilmu dibanding orang-orang awam beberapa derajat (Zuhroni dkk, 2003). Seperti yang dikatakan dalam Al-Quran :

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

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

Oleh karena itu berdasarkan uraian diatas penulis merasa tertarik untuk mengangkat masalah tersebut dalam penulisan skripsi yang berjudul "**Peranan Genetik Terhadap Terjadinya Melanoma Maligna**".

1.2 PERMASALAHAN

1. Faktor-faktor apa saja yang berperan terhadap terjadinya melanoma maligna ?
2. Bagaimana peranan genetik terhadap terjadinya melanoma maligna ?
3. Bagaimana peranan genetik terhadap terjadinya melanoma maligna ditinjau dari Islam ?

1.3 TUJUAN

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui tentang peranan genetik dalam terjadinya melanoma maligna ditinjau dari kedokteran dan Islam.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui faktor-faktor yang berperan dalam terjadinya melanoma maligna.
2. Dapat memahami dan menjelaskan peranan genetik terhadap terjadinya melanoma maligna.
3. Dapat memahami dan menjelaskan peranan genetik terhadap terjadinya melanoma maligna menurut Islam.

1.4 MANFAAT

1. Bagi penulis diharapkan skripsi ini dapat meningkatkan pengetahuan peranan genetik terhadap terjadinya melanoma maligna ditinjau dari kedokteran dan Islam dan mendapatkan pengetahuan mengenai cara menulis karya ilmiah yang baik dan benar.
2. Bagi Civitas akademika Universitas Yarsi skripsi ini dapat menambah pengetahuan tentang peranan genetik terhadap terjadinya pada human melanoma maligna.
3. Bagi masyarakat skripsi ini diharapkan dapat dipergunakan sebagai dasar untuk mengetahui tentang peranan genetik terhadap terjadinya melanoma maligna ditinjau dari kedokteran dan Islam.

BAB II

PERANAN GENETIK TERHADAP TERJADINYA MELANOMA MALIGNA DITINJAU DARI KEDOKTERAN

2.1 Kulit

2.1.1 Definisi

Kulit adalah organ terbesar dalam tubuh. Kulit adalah organ yang terletak paling luar dan membatasinya dari lingkungan hidup manusia (Djuanda, 2006).

2.1.2 Anatomi

Pembagian kulit secara garis besar tersusun atas tiga lapisan utama yaitu lapisan epidermis atau kutikel, lapisan dermis, dan lapisan subkutis. Tidak ada garis tegas yang memisahkan dermis dan subkutis, subkutis ditandai dengan adanya jaringan ikat longgar dan adanya sel dan jaringan lemak (Derrickson, 2009). Kulit terbagi menjadi :

A. Epidermis

Lapisan epidermis terdiri atas stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basale. Stratum korneum adalah lapisan kulit yang paling luar dan terdiri atas beberapa lapisan sel-sel gepeng yang mati, tidak berinti, dan protoplasmanya telah berubah menjadi keratin (zat tanduk). Stratum lusidum terdapat langsung di bawah lapisan korneum, merupakan lapisan sel-sel gepeng tanpa inti dengan protoplasma yang berubah menjadi protein yang disebut eleidin. Lapisan tersebut tampak lebih jelas di telapak tangan dan kaki (Djuanda, 2006).

Stratum granulosum merupakan 2 atau 3 lapis sel-sel gepeng dengan sitoplasma berbutir kasar dan terdapat inti di antaranya. Butir-butir kasar ini terdiri atas keratohialin. Stratum spinosum terdiri atas beberapa lapis sel yang berbentuk poligonal yang besarnya berbeda-beda karena adanya proses mitosis. Protoplasmanya jernih karena banyak mengandung glikogen, dan inti terletak ditengah-tengah. Sel-sel ini makin dekat ke permukaan makin gepeng bentuknya. Di antara sel-sel stratum spinosum terdapat jembatan-jembatan antar sel yang terdiri atas protoplasma dan tonofibril atau keratin. Pelekatan antar jembatan-jembatan ini membentuk penebalan bulat kecil yang disebut nodulus Bizzozero. Di antara sel-sel spinosum terdapat pula sel Langerhans. Sel-sel stratum spinosum mengandung banyak glikogen (Djuanda, 2006).

Stratum germinativum terdiri atas sel-sel berbentuk kubus yang tersusun vertical pada perbatasan dermo-epidermal berbasis seperti pagar (*palisade*). Lapisan ini merupakan lapisan epidermis yang paling bawah. Sel-sel basal ini mengalami mitosis dan berfungsi reproduktif. Lapisan ini terdiri atas dua jenis sel yaitu sel-sel yang berbentuk kolumnar dengan protoplasma basofilik inti lonjong dan besar, dihubungkan satu dengan lain oleh jembatan antar sel, dan sel pembentuk melanin atau *clear cell* yang merupakan sel-sel berwarna muda, dengan sitoplasma basofilik dan inti gelap, dan mengandung butir pigmen (*melanosomes*) (Djuanda, 2006).

B. Dermis

Lapisan yang terletak dibawah lapisan epidermis adalah lapisan dermis yang jauh lebih tebal daripada epidermis. Lapisan ini terdiri atas lapisan elastis dan fibrosa padat dengan elemen-elemen selular dan folikel rambut. Secara garis

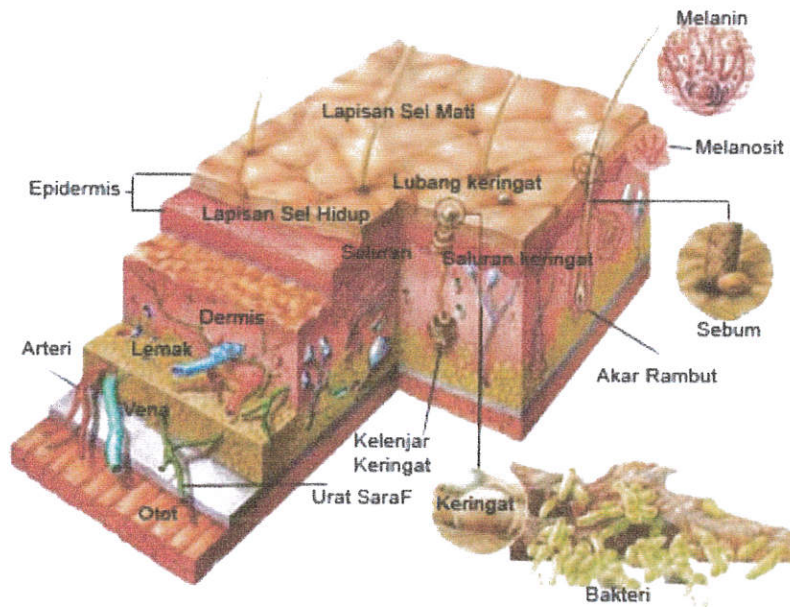
besar dibagikan menjadi 2 bagian yakni pars papilare yaitu bagian yang menonjol ke epidermis, berisi ujung serabut saraf dan pembuluh darah, dan pars retikulare yaitu bagian bawahnya yang menonjol ke arah subkutis, bagian ini terdiri atas serabut-serabut penunjang misalnya serabut kolagen, elastin dan retikulin. Dasar lapisan ini terdiri atas cairan kental asam hialuronat dan kondroitin sulfat, di bagian ini terdapat pula fibroblast, membentuk ikatan yang mengandung hidrksiprolin dan hidroksisilin. Kolagen muda bersifat lentur dengan bertambah umur menjadi kurang larut sehingga makin stabil. Retikulin mirip kolagen muda. Serabut elastin biasanya bergelombang, berbentuk amorf dan mudah mengembang serta lebih elastis (Djuanda, 2006).

Dermis mengandung pembuluh darah, pembuluh getah bening, folikel rambut dan kelenjar. Beberapa kelenjar memproduksi keringat, yang membantu mengatur suhu tubuh. kelenjar lainnya menghasilkan sebum, zat berminyak yang membantu menjaga kulit dari kekeringan. Keringat dan sebum mencapai permukaan kulit melalui lubang kecil yang disebut pori-pori (Freedberg dkk, 2003).

C. Subkutis

Lapisan subkutis adalah kelanjutan dermis yang terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya. Sel-sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti terdesak ke pinggir sitoplasma lemak yang bertambah. Sel-sel ini membentuk kelompok yang dipisahkan satu dengan yang lain oleh trabekula yang fibrosa. Lapisan sel-sel lemak disebut panikulus adipose, berfungsi sebagai cadangan makanan. Di lapisan ini terdapat ujung-ujung saraf tepi, pembuluh darah, dan getah bening. Tebal tipisnya jaringan lemak tidak sama bergantung

pada lokasinya. Di abdomen dapat mencapai ketebalan 3 cm, di daerah kelopak mata dan penis sangat sedikit. Lapisan lemak ini juga merupakan bantalan (Djuanda, 2003). Gambar anatomi kulit dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Anatomi Kulit
Sumber : Petra, 2011

2.1.3 Fungsi

Kulit adalah organ terbesar dalam tubuh. Sebagai perlindungan terhadap panas, cedera sinar matahari, dan infeksi, membantu mengatur suhu tubuh, air dan pembentukan vitamin D (Freedberg dkk, 2003).

2.2 Melanoma Maligna

2.2.1 Definisi

Melanoma Maligna adalah tumor ganas kulit yang berasal melanosit kulit. Biasanya menyebabkan metastasis yang sangat luas dalam waktu singkat, tidak saja melalui aliran limfe ke kelenjar regional, tetapi juga menyebar melalui aliran darah ke alat-alat dalam serta dapat menyebabkan kematian (Graham, 2005).

2.2.2 Insidensi

Insiden melanoma maligna menjadi tiga kali lipat pada populasi kulit putih selama 20 tahun terakhir. Melanoma maligna merupakan urutan keenam dari kanker yang sering terjadi di Amerika Serikat dengan perkiraan 8650 angka kematian pada tahun 2009 (5550 pria dan 3100 wanita) (Ko dan Fisher, 2010).

2.2.3 Etiologi

Penyebab pasti melanoma maligna belum diketahui. Namun, penelitian telah menunjukkan bahwa orang dengan faktor risiko tertentu lebih mungkin untuk mengembangkan melanoma maligna. Faktor risiko adalah segala sesuatu yang meningkatkan kesempatan seseorang mengembangkan suatu penyakit. Namun, banyak yang mendapatkan penyakit ini tidak memiliki faktor risiko yang diketahui (Markovich dkk, 2007).

2.2.4 Faktor Risiko

A. *Displastic Nevi*

Delapan belas persen sampai tiga puluh lima persen melanoma maligna primer kulit berasal dari nevus yang telah ada sebelumnya. Sejumlah nevus dan

displastic nevi merupakan faktor risiko yang paling besar untuk terjadinya melanoma maligna dan nevi yang lebih terpigmentasi dan berukuran besar membuat risiko tersebut lebih besar. *Displastic nevi* terdapat pada 2%-5% ras kaukasoid dewasa, menyebabkan risiko yang lebih besar daripada apabila terdapat nevi jinak yang berukuran besar dan banyak. Bagaimanapun, displasia merupakan diagnosis patologi. *Displastic nevi* terbagi atas tipikal dan atipikal nevus. Istilah *atypical nevus* lebih untuk penggunaan secara klinis pada kecurigaan terhadap nevi yang cenderung menjadi ganas dapat berasal dari nevi congenital maupun didapat (Masci dan Borden, 2002).

B. Faktor genetik

Melanoma maligna memiliki komponen genetik walaupun belum dapat dipastikan (Masci dan Borden, 2002), yaitu :

a. Sindroma Familial

Kira kira 8%-10% melanoma timbul dari individu yang memiliki riwayat keluarga dengan penyakit tersebut dan sejumlah keluarga telah dilaporkan memiliki risiko yang lebih besar. Penderita yang memiliki riwayat keluarga tersebut cenderung memiliki kelompok sindroma yang heterogen, semuanya dikarakteristikan dengan melanoma kutaneus yang multipel dengan nevi atipikal yang multipel, terdapat berbagai nama untuk sindroma ini antara lain *B-K mole syndrome*, *dysplastic nevus syndrome*, *atypical mole syndrome* dan *familial multiple mole-melanoma syndrome* (Masci dan Borden, 2002).

b. Delesi CDKN2A

Gen CDKN2A yang berada di lokus 9p21 sering tidak ada pada individu dengan melanoma maligna familial. Penelitian analisis yang berkesinambungan menunjukkan bahwa ketiadaan gen ini memainkan peranan penting pada melanoma dan keganasan lain. CDKN2A mengkode dua produk yakni p16 dan p14ARF yang membantu menekan pertumbuhan dan proliferasi sel. p16 menghambat *cyclin-dependent kinase4* (CDK4), enzim yang meningkatkan proliferasi sel. p14ARF menghambat enzim yang mendegradasi p53, sebuah protein yang dapat membantu menjaga integritas genomik dan homeostasis seluler (Masci dan Borden, 2002).

c. CDK4 overexpression

Mutasi kedua yang berkaitan dengan lokus 12q14, yang mengkode CDK4nya sendiri. Pada mutasi ini, CDK4 secara konstitutif diekspresikan secara berlebihan dan aktif pada fosforilasi protein retinoblastoma yang mengatur proliferasi sel (Masci dan Borden, 2002).

d. Mekanisme lain yang tidak dapat diidentifikasi

Penelitian pada genetik pada melanoma maligna menemukan bahwa hanya 30% individu dengan nevi displasia memiliki CDKN2A yang abnormal. Sehingga, mekanisme genetik yang tidak dapat diidentifikasi cenderung terlibat pada perkembangan nevi displasia dan melanoma maligna (Masci dan Borden, 2002).

C. Paparan terhadap sinar matahari dan *tanning bed*

Pajanan terhadap sinar matahari merupakan faktor risiko untuk melanoma maligna. Penelitian kasus-kontrol, berdasarkan geografik dan migrasi menunjukkan risiko yang lebih besar untuk melanoma maligna pada individu yang hidup pada iklim dengan banyak sinar matahari daripada yang kurang mendapat sinar matahari. Paparan sinar matahari berlebihan dapat berimplikasi pada peningkatan insiden penyakit ini, hal ini mendapat perhatian dari *the American Cancer Society and the American Academy of Dermatology*. Karakteristik individu antara lain kompleksasi cahaya, berambut pirang, pucat atau merah dan mata biru memiliki risiko yang lebih besar yang ditandai dengan kecenderungan untuk lebih mudah *sunburn*, tidak mudah untuk menjadi hitam dan *freckling* (Masci dan Borden,2002).

Data epidemiologi yang berhasil dikumpulkan sejak tahun 1970 menyarankan bahwa paparan sinar matahari yang intens dan intermiten dan *sunburn* yang terjadi berulang pada masa anak-anak dikaitkan dengan risiko melanoma maligna yang lebih besar dari pada paparan yang terus menerus seumur hidup. Dukungan terhadap hipotesis ini yaitu melanoma maligna cenderung terjadi pada area tubuh yang secara sporadik terpapar matahari seperti punggung pada pria dan kaki pada wanita (Masci dan Borden,2002).

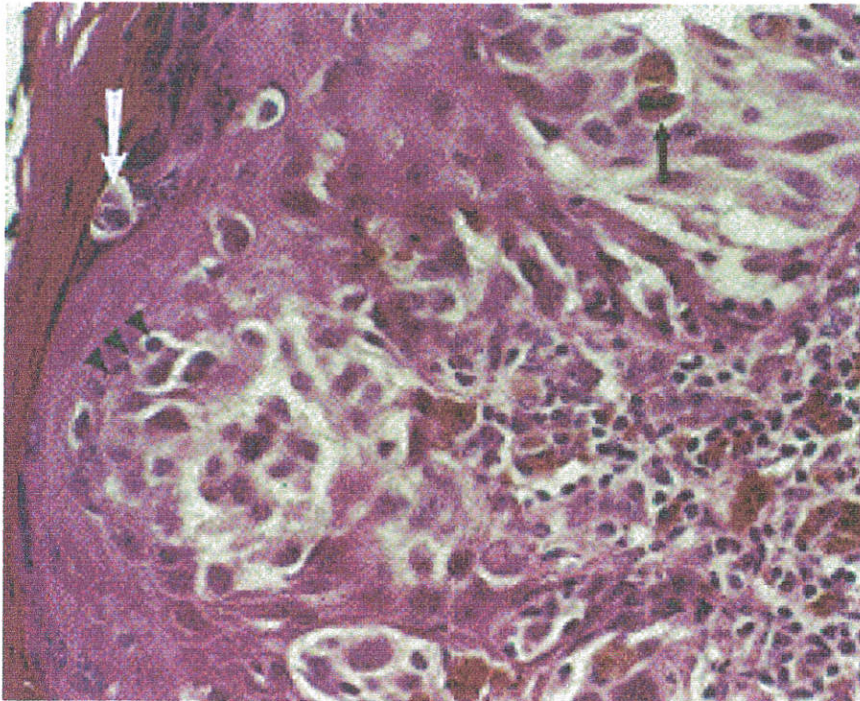
2.2.5. Patogenesis

Sel kulit didalam epidermis terbagi dalam lima lapisan dan terbagi secara teratur. Sel baru lazimnya mendorong sel lama ke permukaan luar kulit di mana sel lama ini akan mati. Proses ini disertai dengan perbaikan DNA. Kanker kulit terjadi

karena terdapat gangguan pada proses ini di mana sel membelah dan membentuk pertumbuhan cepat (Markovich dkk, 2007).

2.2.6. Mikroskopik

Melanoma maligna secara mikroskopik dapat terlihat berupa melanosit bulat dan besar dengan inti hiperkromatik. Mereka sering tersusun sebagai sarang pada lapisan epidermis bawah dengan sel tunggal pada lapisan epidermis atas. Sarang tersebar dengan pola pagetoid (menyerupai adenokarsinoma intraepitel atau yang dikenal dengan nama penyakit Paget kulit). Melanosit atipikal lebih besar daripada melanosit normal dan lebih pleomorfik daripada sel nevus lainnya. Inti yang besar memiliki kontur ireguler dengan kumpulan kromatin pada pinggir membran inti dan terdapat juga inti berwarna merah terang. Biasanya, sel melanoma maligna terdiri atas melanin bergranul tapi terkadang tidak (melanoma maligna amelanotik). Pleomorfisme selular dan hiperkromatisasi inti sangat umum pada semua tipe melanoma maligna walaupun sebagian menunjukkan inti vesikular. Sel dapat berbentuk kumbaran atau oval dan terlihat membentuk sarang yang buruk atau sebagai sel individual pada lapisan kulit di epidermis dan dermis (Elder dkk, 2005). Penampang kulit penderita Melanoma maligna secara mikroskopik dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2. Penampang kulit penderita Melanoma Maligna dilihat secara mikroskopik

Keterangan :

Terdapat melanosit atipikal pada perbatasan dermis dan epidermis, dan beberapa membentuk sarang (ditunjukkan dengan panah besar) dermis papilar membesar dengan melanosit atipikal meluas ke bawah sampai perbatasan dermis retikular tepat di bawah pembuluh darah telangiektatik yang ditandari dengan tiga segitiga. Panah yang kecil menunjukkan area tambahan berisi infiltrat sel peradangan limfosit.

Sumber : Elder dkk, 2005

2.2.7. Gejala Klinis

Melanoma bisa berawal sebagai pertumbuhan kulit baru yang kecil dan berpigmen pada kulit yang normal. Melanoma maligna paling sering tumbuh pada kulit yang terpapar sinar matahari, tetapi hampir separuh kasus, tumbuh dari nevus pigmentosus yang berpigmen. Melanoma maligna mudah menyebar ke bagian tubuh yang jauh (*metastase*), dimana akan terus tumbuh dan menghancurkan jaringan (Graham, 2005).

Semakin sedikit pertumbuhan melanoma maligna ke dalam kulit, maka semakin besar peluang untuk menyembuhkannya. Jika melanoma maligna telah tumbuh jauh ke dalam kulit, akan lebih mungkin menyebar melalui pembuluh getah bening dan pembuluh darah dan bisa menyebabkan kematian dalam beberapa bulan atau tahun (Graham, 2005).

Perjalanan penyakit melanoma maligna bervariasi dan tampaknya dipengaruhi oleh kekuatan pertahanan oleh sistem kekebalan tubuh. Beberapa penderita yang keadaan kesehatannya baik, bisa bertahan hidup selama bertahun-tahun meskipun melanoma malignanya telah menyebar (Suriadiredja, 2006).⁵

Tanda-tanda terbentuknya melanoma antara lain :

- a. Bintik atau nevus pigmentosus berpigmen (terutama yang berwarna hitam atau biru tua) yang semakin membesar
- b. Perubahan warna pada nevus pigmentosus, terutama pigmentasi merah, putih dan biru di kulit sekelilingnya
- c. Perubahan pada kulit diatas bintik yang berpigmen, misalnya perubahan konsistensi atau bentuk.
- d. Tanda-tanda peradangan pada kulit di sekitar nevus pigmentosus.

(Graham, 2005)

Melanoma maligna kutan primer dapat diklasifikasikan dalam 4 tipe mayor (Viros dkk, 2007), yaitu :

- a. Melanoma maligna lentigo (LMM)

LMM disebut juga *Hutchinson's melanotic freckle* atau prakanker Dubreilh. LMM timbul dari lesi lentigo maligna yang telah ada sebelumnya. LMM menduduki kira-kira 5% dari melanoma kulit primer, terutama terjadi pada orang tua. Selain subtype melanoma lainnya, LMM mengenai daerah

tubuh yang terpapar sinar matahari, terutama wajah. Lesi pada lentigo maligna biasanya berupa bercak makula kecil, berwarna coklat gelap, coklat, atau hitam. Pada permukaannya dapat dijumpai adanya bercak-bercak pigmentasi, yang tersebar tidak teratur. Lesi meluas secara perlahan dan ireguler. Dapat berkembang menjadi nodul biru kehitaman yang invasif dan agak hiperkeratotik.

b. Penyebaran melanoma maligna permukaan (SSM)

Pada umumnya timbul dari nevus atau pada kulit normal (*de novo*). Merupakan jenis yang sering dijumpai, yaitu sekitar 70% dari seluruh melanoma maligna. Lebih sering dijumpai pada usia yang lebih muda dibandingkan dengan LMM, yaitu berkisar antara 40-50 tahun. Lesi berupa plak archiformis berukuran 0,5-3 cm dengan tepi meninggi dan ireguler. Pada permukaannya terdapat campuran dari bermacam-macam warna seperti coklat, abu-abu, biru, hitam, dan sering kemerahan. Meluas secara radial. Pada umumnya setelah lesi mencapai ukuran 1-2,5 cm, terjadi fase pertumbuhan secara vertikal dan berkembang menjadi nodul biru kehitaman. Predileksinya pada wanita dijumpai pada tungkai bawah dan punggung, sedangkan pada pria dibadan dan leher.

c. Melanoma maligna berbentuk nodul (NM)

Dapat terjadi tanpa didahului fase pertumbuhan radial. Sehingga aturan ABCD tidak dapat diterapkan pada subtipe ini. Kira-kira 10-30% kasus melanoma adalah tipe noduler. Tempat yang sering terkena adalah kepala, leher dan badan. Lesi biasanya berupa nodul yang meninggi,

berpigmen seragam. Warnanya berkisar dari biru kehitaman sampai coklat gelap, atau kadang-kadang amelanotik.

d. Melanoma maligna lentigo akral (ALM)

Pada umumnya timbul pada kulit normal (*de novo*). Merupakan tipe yang paling jarang terjadi (1%), tapi dapat sangat ganas karena keterlambatan diagnosis. Predileksinya pada telapak kaki dan tangan, jari-jari tangan dan kaki, dasar kuku, dan membrana mukosa. Lesi berupa bercak dengan pigmen yang tersebar dengan intensitas yang bervariasi. Pada permukaannya dapat timbul papul, nodul, dan dapat mengalami ulserasi.

2.2.8. Diagnosis

Untuk membantu mendiagnosis melanoma maligna secara dini dan meningkatkan kewaspadaan terhadap penyakit ini, *the National Institutes of Health* (NIH) mengembangkan pernyataan konsensus dengan sistem 'ABCD' yang populer untuk mengidentifikasi nevus pigmentosus dan lesi yang potensial untuk menjadi ganas. Gambaran klinik dari lesi berpigmen yang cenderung merupakan melanoma maligna adalah : (Masci dan Borden,2002)

- a. *Asymmetry* (tidak simetris)
- b. *Border irregularity* (batas yang tidak beraturan)
- c. *Color variegation* (warna vegetasi)
- d. *Diameter greater than 6 mm* (diameter lebih dari 6mm)

Semua nevus pigmentosus yang mengalami perubahan sebaiknya dicurigai. Evaluasi awal pada pasien terdiri dari pemeriksaan riwayat yang lengkap dengan memperhatikan riwayat keluarga. Seluruh permukaan kulit diperiksa dengan seksama

dan nodul regional dipalpasi. NIH merekomendasikan biopsi dengan batas yang sempit dari kulit yang tampak normal untuk semua lesi yang dicurigai (Masci dan Borden,2002).

Penetapan diagnosa melanoma maligna dapat dibuat hanya setelah analisis histopatologi. Evaluasi histopatologi tumor juga dapat membantu menetapkan prognosis yang dibutuhkan oleh klinisi dan ahli bedah untuk memformulasikan rencana terapi. Kriteria diagnosis histopatologis melanoma maligna kulit berdasarkan *architectural* dan sitologi (Markovich dkk, 2007), yaitu :

Tumor Primer (T)

- Tx Tumor primer tidak dapat diperiksa (karena kesalahan biopsi atau melanoma yang mengalami regresi)
- To Tidak ditemukan tumor primer
- Tis Melanoma in situ
- T1 Melanoma tebalnya $\leq 1,0\text{mm}$ dengan atau tanpa ulserasi
 - T1a Melanoma tebalnya $\leq 1,0\text{mm}$ dan level II atau III tanpa ulserasi
 - T1b Melanoma tebalnya $\leq 1,0\text{mm}$ dan level IV atau V atau ada ulserasi
- T2 Melanoma tebalnya 1,01-2,0mm dengan atau tanpa ulserasi
 - T2a Melanoma tebalnya 1,01-2,0mm tanpa ulserasi
 - T2b Melanoma tebalnya 1,01-2,0mm dengan ulserasi
- T3 Melanoma tebalnya 2,01-4,0mm dengan atau tanpa ulserasi
 - T3a Melanoma tebalnya 2,01-4,0mm tanpa ulserasi
 - T3b Melanoma tebalnya 2,01-4,0mm dengan ulserasi
- T4 Melanoma tebalnya $>4,0\text{mm}$ dengan atau tanpa ulserasi

T4a Melanoma tebalnya >4,0mm tanpa ulserasi

T4b Melanoma tebalnya >4,0mm dengan ulserasi

Kelenjar Getah Bening Regional (N)

Nx Kelenjar getah bening regional tidak dapat diperiksa

No Tidak ada metastasis kelenjar getah bening regional

N1 Metastasis ke 1 kelenjar getah bening

N1a Metastasis mikroskopik, occult secara klinis

N1b Metastasis makroskopik, tampak secara klinis

N2 Metastasis ke dua atau tiga kelenjar getah bening regional atau metastasis intra limfatik regional tanpa metastasis kelenjar getah bening

N2a Metastasis mikroskopik, occult secara klinis

N2b Metastasis makroskopik, tampak secara klinis

N2c Lesi satelit atau metastasis in-transit tanpa metastasis kelenjar getah bening

N3 Metastasis pada >4 kelenjar getah bening regional, atau metastasis kgb yang bersatu, atau metastasis in-transit atau lesi satelit dengan metastasis kelenjar getah bening regional

Metastasis Jauh (M)

Mx Metastasis jauh tidak dapat diperiksa

Mo Tidak ditemukan metastasis jauh

M1 Metastasis jauh

M1a Metastasis ke kulit, jaringan subkutan atau kelenjar getah bening yang jauh

M1b Metastasis ke paru

M1c Metastasis ke tempat visceral lainnya atau metastasis jauh ke tempat manapun yang disertai peningkatan kadar LDH (*lactic dehydrogenase*) serum

Pembagian stadium klinik dan histopatologi berdasarkan sistem TNM dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2.1. Pembagian Stadium Klinik dan Histopatologi Berdasarkan Sistem TNM

STADIUM KLINIK				STADIUM HISTOPATOLOGIK			
Stadium 0	Tis	N0	M0	Stadium 0	pTis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0	Stadium IA	pT1a	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0	Stadium IB	pT1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		pT2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0	Stadium IIA	pT2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		pT3a	N0	M0
Stadium IIB	T3b	N0	M0	Stadium IIB	pT3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		pT4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0	Stadium IIC	pT4b	N0	M0
Stadium III	TiapT	N1	M0	Stadium IIIA	pT1-4a	N1a	M0
	TiapT	N2	M0		pT1-4a	N2a	M0
Stadium IV	TiapT	N3	M0	Stadium IIIB	pT1-4b	N1a	M0
	TiapT	TiapN	M1		pT1-4b	N2a	M0
					pT1-4a	N1b	M0
					pT1-4a	N2b	M0
					pT1-4a/b	N2c	M0
				Stadium IIIC	pT1-4b	N1b	M0
					pT1-4b	N2b	M0
					Tiap pT	N3	M0
				Stadium IV	Tiap pT	TiapN	M1

Sumber : Markovich dkk, 2007

Klasifikasi Clark

Tingkat I : Sel melanoma terletak di atas membrana basalis epidermis (insitu)

Tingkat II : Invasi sel melanoma sampai lapisan papilaris dermis

Tingkat III : Invasi sel melanoma sampai dengan perbatasan antara lapisan papilaris dan retikularis dermis.

Tingkat IV : Invasi sel melanoma sampai lapisan retikularis dermis

Tingkat V : Invasi sel melanoma sampai jaringan subkutan.

Klasifikasi Breslow

Golongan I : kedalaman (ketebalan) tumor < 0,76 mm

Golongan II : kedalaman (ketebalan) tumor 0,76 mm – 1,5 mm

Golongan III : kedalaman (ketebalan) tumor > 1,5 mm

2.2.9. Penatalaksanaan

Tindakan yang dilakukan pada penderita kanker melanoma maligna ini adalah pengangkatan secara komplit jaringan kanker dengan jalan pembedahan, apabila telah diketahui terjadi penyebaran maka dibutuhkan operasi lanjutan untuk mengangkat jaringan di sekitarnya. Untuk pengobatan secara medikamentosa dengan kemoterapi (obat-obat anti kanker) yang dikelompokkan menjadi beberapa kategori yaitu: alkylating agents, antimetabolit, alkaloid tanaman, antibiotik antitumor, enzim, hormon dan pengubah respon biologis. Dan pengobatan secara nonmedikamentosa meliputi radioterapi, pembedahan dan terapi fisik (Sekulic dkk, 2008).

2.2.10. Prognosis

Prognosis melanoma maligna sangat bervariasi. Ditentukan oleh banyak faktor diantaranya :

a. Sifat tumor

- a). Jenis tumor: untuk LMM mempunyai prognosis paling baik, kemudian SSM, sedangkan NM dan ALM mempunyai prognosis yang paling buruk.
- b). Lokasi tumor: lesi pada ekstremitas mempunyai prognosis lebih baik daripada di badan.
- c). Tingkat invasi dan kedalaman (ketebalan): makin dalam invasi tumor, prognosis makin buruk.

b. Stadium klinis

Angka harapan hidup 5 tahun pada melanoma maligna berdasarkan stadium klinik yaitu :

- a). Stadium I (penyakit terbatas pada kulit): 80-85%
- b). Stadium II (mengenai limfonodi regional): 36%
- c). Stadium III (penyakit disseminata): kurang dari 5%

c. Lokasi metastasis

Metastasis ke tulang dan hati mempunyai prognosis yang lebih buruk, dibanding bila terjadi metastasis ke kelenjar limfe dan kulit. Jika terdapat melanogen di urine maka prognosinya lebih buruk.

d. Faktor penderita

a). Imunitas

b). Keadaan umum

c). Jenis kelamin, prognosis pada wanita lebih baik daripada pria

(Viros dkk, 2007)

2.3. Peranan Genetik Terhadap Terjadinya Melanoma Maligna

Pertumbuhan dan pembelahan sel merupakan sebuah siklus sel yang berada pada rangkaian susunan kejadian dimana dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk keadaan umum diferensiasi selular, aktivasi reseptor permukaan sel, availabilitas nutrisi, dan tingkatan stres selular (misalnya kerusakan DNA). Hampir semua faktor ini mengarah kepada perubahan pola sinyal sel yang berakibat utama terhadap rangkaian regulasi molekular dari deretan siklus sel – *Cyclin Dependent Kinases* (CDKs), dan inhibitor siklus sel (seperti p16 atau p14) (Sekulic dkk, 2008).

Onkogenesis merupakan proses bertahap dan rumit hasil dari perubahan genetik yang diturunkan atau didapat yang berakibat penyimpangan regulasi siklus sel. Penyimpangan genetik ini dapat mempengaruhi pengaturan siklus sel, proliferasi sel, kematian sel, dan diferensiasi sel. Gen yang bertanggungjawab terhadap perkembangan onkogenesis dapat dibagi menjadi onkogen dan gen penekan tumor. Onkogen yang teraktivasi membuat proliferasi sel tidak teratur dan pembentukan kanker. Gen penekan tumor berfungsi sebagai inhibitor proliferasi sel atau meningkatkan kematian sel. Penyimpangan pada gen penekan tumor akan membuat kanker dengan menghilangkan fungsi menekan proliferasi. Alel yang meningkatkan risiko akan terjadinya melanoma adalah

(Nelson dan Tsao, 2009) :

a. Gen Risiko Tinggi

- Gen *Cyclin Dependent Kinase inhibitor 2A* (CDKN2A)

Gen CDKN2A adalah lokus risiko tinggi paling terbukti bertanggungjawab untuk terjadinya melanoma maligna. Lokus gen CDKN2A mengkode dua protein terpisah namun saling terkait yang terlibat dalam pengaturan siklus sel. Protein ini berfungsi sebagai gen penekan tumor, sehingga mutasi pada kedua alel berpengaruh terhadap onkogenesis. Mutasi pada lokus gen CDKN2A dapat secara afektif mengganggu kedua protein di bawah ini, yang selanjutnya meningkatkan risiko melanoma maligna dengan mempengaruhi jalur kanker (Nelson dan Tsao, 2009). Protein tersebut adalah :

– P16^{*INK4a*} (*Inhibitor of Kinase 4A*)

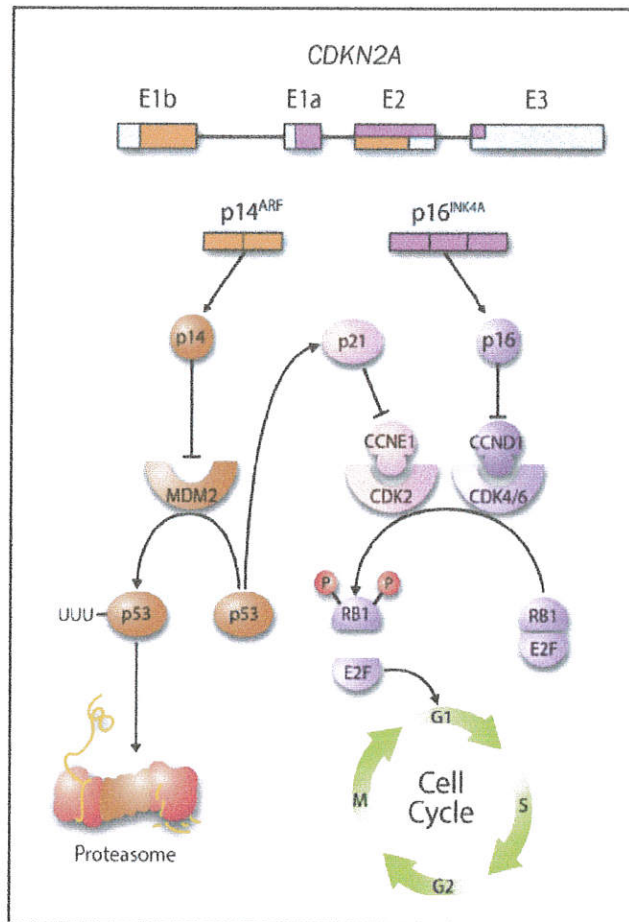
Mutasi pada P16^{*INK4a*} berakibat kepada ketidakmampuan untuk menginhibisi *CDK4-mediated phosphorylation* dari Retinoblastoma (Rb), sehingga menghasilkan Rb inaktif. Inaktif Rb tidak dapat mengikat E2F (faktor transkripsi) dan selanjutnya E2F yang tidak tertekan karena tidak berikatan dengan Rb inaktif dapat menginduksi gen fase S dan transisi melalui lokasi G1/S (*Gap phase1/DNA synthesis phase*). Sel selanjutnya menjalani pembelahan sel yang tidak teratur, bekerjasama dengan sinyal pertumbuhan lainnya, yang berakibat pada perkembangan melanoma maligna (Gibbs dkk, 2007; Nelson dan Tsao, 2009).

– P14^{ARF} (*Alternative Reading Frame*)

Kehilangan efek fungsional dari P14^{ARF} berakibat kepada peningkatan kerusakan p53. Salah satu fungsi dari p53 adalah untuk mendeteksi kerusakan genetik dan menghentikan perbaikan DNA. Jika trauma genomik terlalu luas, p53 dapat juga mengaktifkan program apoptosis untuk membersihkan muatan mutasi sel. Penurunan kadar p53 berhubungan dengan mutasi P14^{ARF} berakibat terhadap ketidakstabilan genetik dan peningkatan risiko melanoma pada mutasi CDKN2A (Sekulic dkk, 2008; Nelson dan Tsao, 2009).

Seberapa besarkah kemungkinannya bahwa melanoma maligna kulit akan berkembang pada individu yang membawa mutasi CDKN2A? Perkiraan ini bervariasi dengan lokasi geografi. Pada keadaan *familial setting*, keseluruhan mutasi CDKN2A diperkirakan 30% pada usia 50 tahun, 67% pada usia 80 tahun; pada usia 50 tahun diperkirakan 13% di Eropa, 50% di Amerika, dan 32% di Australia; pada usia 80 tahun 58% di Eropa, 76% di Amerika, dan 91% di Australia. Variasi ini terlihat berhubungan dengan pajanan radiasi ultraviolet atau gen perubah *coinherited* dalam konteks keluarga.

Ilustrasi mengenai struktur dan fungsi gen CDKN2A dapat dilihat pada gambar 2.3.



Gambar 2.3. Struktur dan fungsi gen CDKN2A
 Sumber : Sekulic dkk, 2008

- CDK4/6 dan Rb

Mutasi pada Cyclin-Dependent protein Kinase 4 (CDK4) telah diidentifikasi pada beberapa melanoma maligna keluarga. Mutasi yang paling umum terjadi adalah mutasi pada codon 24. Mutasi pada CDK4 dulunya adalah alel onkogenik, dengan hanya membutuhkan mutasi tunggal untuk terjadinya tumorigenesis (Nelson dan Tsao, 2009 ; Sekulic dkk, 2008).

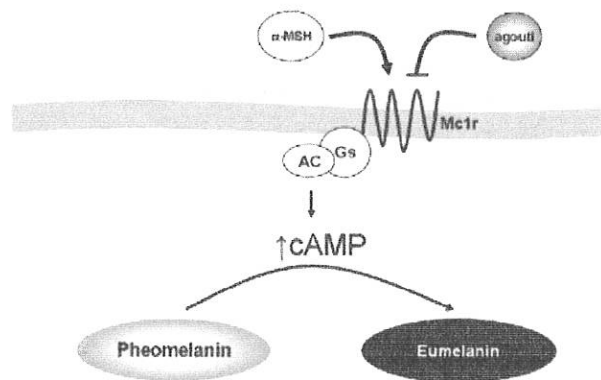
Keturunan telah dilaporkan memiliki mutasi pada gen Rb1 yang meningkatkan risiko melanoma maligna. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya mutasi pada gen Rb1 menghilangkan kemampuannya dalam

mengikat secara efektif E2F dan mencegah pembelahan sel yang tidak teratur (Nelson dan Tsao, 2009; Gibbs dkk, 2002).

b. Gen Risiko Sedang

- MC1R (*Melanocortin-1 Receptor*)

Paparan sinar ultraviolet (UV) berakibat kepada peningkatan melanogenesis melalui mekanisme yang kurang dikarakteristikan terlibat dengan efek langsung melanosit, peningkatan produksi lokal MSH (*alpha Melanocyte-Stimulating Hormone*), dan efek parakrin *nitrous oxide* yang diproduksi oleh keratinosit. Ikatan MSH dengan G-protein Coupled MC1R pada melanosit yang menstimulasi cyclic AMP (*Adenosine Mono Phosphat*) menginduksi aktivitas tirosinase dan produksi melanin (Gibbs dkk, 2007). Ilustrasi fungsi MC1R dapat dilihat pada gambar 2.4.



Gambar 4. Aktivitas dan fungsi MC1R
Sumber : Nelson dan Tsao, 2009

MC1R adalah salah satu gen kunci yang mengatur warna kulit. Produk MC1R adalah reseptor transmembran protein-G berlokasi di permukaan sel melanosit. Variasi dari MC1R menghilangkan aliran sinyal yang mengarah kepada peningkatan intraselular cAMP dan selanjutnya meningkatkan proliferasi dan melanogenesis sebagai respon terhadap radiasi UVB (Nelson dan Tsao, 2009; Freedberg dkk, 2003).

Pajanan sinar UV meningkatkan pigmentasi setelah UVR (*Ultraviolet radiation*) menginduksi kerusakan DNA di keratinosit, berakibat kepada peningkatan aktivitas p53, transkripsi α -MSH dan sekresi keratinosit, dan stimulasi sinyal intraseluler yang berespon di melanosit lalu meningkatkan ekspresi enzim produksi melanin. Orang dengan warna kulit terang dan berambut merah sering membawa polimorfisme pada MC1R yang mengurangi aktivitas reseptor dan meningkatkan risiko melanoma maligna lebih besar 2,7 sampai 16 kali lipat (Sekulic dkk, 2008).

BAB III

PERANAN GENETIK TERHADAP TERJADINYA MELANOMA MALIGNA DITINJAU DARI ISLAM

3.1. Melanoma Maligna Ditinjau dari Islam

Melanoma maligna kulit adalah tumor yang berasal dari transformasi secara genetik melanosit epidermal di kulit, sebagai hasil dari interaksi genetik, dan faktor lingkungan. Melanosit yang berada di lapisan basal epidermis, disintesa dan mentransfer pigmen melanin ke keratinosit sekitar, yang selanjutnya menjaga sel ini dari bahaya pajanan radiasi UV. Melanoma adalah keganasan yang paling cepat meningkat (Eskandapour, 2007).

Insiden melanoma telah meningkat secara konsisten dalam beberapa dekade belakangan ini. Frekuensi peningkatan ini telah terlihat di seluruh negara sekitar 3-8% per tahun. Melanoma kulit baru-baru ini terdapat 5% dari semua tipe kanker yang baru didiagnosa pada pria, dan kulit adalah frekuensi ke lima untuk kanker yang muncul dari keseluruhan. Melanoma kulit adalah penyakit fatal yang muncul pada kulit, ini diperkirakan menyebabkan kematian 7400 orang pada tahun 2002 (Freedberg dkk, 2003).

Melanoma merupakan kanker dengan tingkat keganasan paling cepat meningkat, oleh karena itulah diperlukan penanganan dini secara agresif untuk menanganinya. Dengan memperhatikan penyebab terjadinya penyakit dan gejala yang ditimbulkan serta akibat yang ditimbulkannya, maka melanoma maligna termasuk dalam penyakit fisik. Menurut Islam, sikap pertama ketika seseorang tertimpa sakit hendaklah jangan panik,

melainkan hendaklah sabar, dan menerima sakit sebagai cobaan iman (Qayyim, 2007).

Firman Allah SWT:

كُلُّ نَفْسٍ ذَائِقَةُ الْمَوْتِ وَنَبْلُوكُم بِالشَّرِّ وَالْخَيْرِ فِتْنَةً وَإِلَيْنَا تُرْجَعُونَ ﴿٣٥﴾

Artinya: “Tiap-tiap yang berjiwa akan merasakan mati. Kami akan menguji kamu dengan keburukan dan kebaikan sebagai cobaan (yang sebenar-benarnya). dan hanya kepada Kamilah kamu dikembalikan”. (Q.S Al Anbiyaa²(21): 35).

Dalam ayat yang lain Allah SWT berfirman:

وَلَنَبْلُوَنَّكُمْ بِشَيْءٍ مِّنَ الْخَوْفِ وَالْجُوعِ وَنَقْصٍ مِّنَ الْأَمْوَالِ وَالْأَنْفُسِ وَالشَّرَاتِ وَبَشِيرٍ
الْقَابِرِينَ ﴿١٥٥﴾ الَّذِينَ إِذَا أَصَابَتْهُمُ مُصِيبَةٌ قَالُوا إِنَّا لِلَّهِ وَإِنَّا إِلَيْهِ رَاجِعُونَ ﴿١٥٦﴾

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

Penyakit melanoma ini memiliki tingkat keganasan yang cepat meningkat, maka dari itu diperlukan kesabaran yang tinggi dalam menghadapinya. Firman Allah SWT:

فَاصْبِرْ كَمَا صَبَرَ أُولُو الْعَزْمِ مِنَ الرُّسُلِ وَلَا تَسْتَعْجِلْ لَهُمْ كَأَنَّهُمْ يَوْمَ
يَرَوْنَ مَا يُوعَدُونَ لَمْ يَلْبَثُوا إِلَّا سَاعَةً مِّن نَّهَارٍ بَلَّغٌ فُهِلَّ يَهْلِكُ إِلَّا
الْقَوْمَ الْفَاسِقُونَ ﴿٣٥﴾

Artinya: “Maka bersabarlah kamu seperti orang-orang yang mempunyai keteguhan hati dari Rasul-rasul telah bersabar dan janganlah kamu meminta disegerakan (azab) bagi mereka. pada hari mereka melihat azab yang diancamkan kepada mereka (merasa) seolah-olah tidak tinggal (di dunia) melainkan sesaat pada siang hari. (inilah) suatu pelajaran yang cukup, Maka tidak dibinasakan melainkan kaum yang fasik”.
(Q.S. Al-Ahqaf (46):35)

3.2. Peranan Genetik Terhadap Terjadinya Melanoma Maligna

Melanoma maligna terkait dengan genetik yang diturunkan dalam keluarga. Walaupun begitu Allah SWT telah menciptakan manusia dengan sebaik-baik penciptaan. Dan kalau pun ada manusia yang cacat secara fisik, itu bukanlah gambaran ketidaksempurnaan, itulah yang terbaik menurut Allah, tinggal manusianya sendiri yang harus menyikapinya dengan positif, dan tidak berprasangka buruk pada Sang Khalik. Firman Allah SWT:

يَأْتِيهَا النَّاسُ إِنْ كُنْتُمْ فِي رَيْبٍ مِّنَ الْبَعْثِ فَإِنَّا خَلَقْنَاكُمْ مِّن تُّرَابٍ ثُمَّ مِنْ نُطْفَةٍ ثُمَّ
مِّنْ عَلَقَةٍ ثُمَّ مِنْ مُّضْغَةٍ مُّخَلَّقَةٍ وَغَيْرِ مُّخَلَّقَةٍ لِّنُبَيِّنَ لَكُمْ وَنُقَرُّ فِي الْأَرْحَامِ مَا نَشَاءُ
إِلَىٰ أَجَلٍ مُّسَمًّى ثُمَّ نُخْرِجُكُمْ طِفْلًا ثُمَّ لِتَبْلُغُوا أَشُدَّكُمْ وَمِنْكُمْ مَّن
يُنُوفٍ وَمِنْكُمْ مَّن يُرَدُّ إِلَىٰ أَرْذَلِ الْعُمُرِ لِكَيْلَا يَعْلَمَ مِنْ بَعْدِ عِلْمٍ شَيْئًا
وَتَرَى الْأَرْضَ هَامِدَةً فَإِذَا أَنزَلْنَا عَلَيْهَا الْمَاءَ اهْتَزَّتْ وَرَبَتْ وَأَنْبَتَتْ مِنْ كُلِّ

رَوْحٍ بَهِيمٍ

Artinya: "Hai manusia, jika kamu dalam keraguan tentang kebangkitan (dari kubur), Maka (ketahuilah) Sesungguhnya Kami telah menjadikan kamu dari tanah, kemudian dari setetes mani, kemudian dari segumpal darah, kemudian dari segumpal daging yang **sempurna** kejadiannya dan yang **tidak sempurna**, agar Kami jelaskan kepada kamu dan Kami tetapkan dalam rahim, apa yang Kami kehendaki sampai waktu yang sudah ditentukan, kemudian Kami keluarkan kamu sebagai bayi, kemudian (dengan berangsur-angsur) kamu sampailah kepada kedewasaan, dan di antara kamu ada yang diwafatkan dan (adapula) di antara kamu yang dipanjangkan umurnya sampai pikun, supaya Dia tidak mengetahui lagi sesuatupun yang dahulunya telah diketahuinya. dan kamu Lihat bumi ini kering, kemudian apabila telah Kami turunkan air di atasnya, hiduplah bumi itu dan suburlah dan menumbuhkan berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang indah"(Q.S. Al-Hajj (22): 5).

Setiap manusia diciptakan oleh Allah sebaik-baiknya, seperti yang difirmankan Allah dalam surat As-Sajdah ayat 7 :

اللّٰدِيْ اَحْسَنَ كُلِّ شَيْءٍ خَلْقَهُ وَبَدَّ اَخْلَقَ الْاِنْسَانَ مِنْ طِيْنٍ

Artinya: "yang membuat segala sesuatu yang Dia ciptakan sebaik-baiknya dan yang memulai penciptaan manusia dari tanah".(Q.S. As-Sajdah (32):7).

Sekarang orang telah mengetahui dengan tepat bahwa manusia dibentuk dari pertemuan spermatozoa (sel benih laki-laki) dan ovum (sel benih perempuan). Inti spermatozoa dan ovum di dalamnya terdapat sifat-sifat yang akan diwarisi oleh anak seperti warna kulit, bentuk hidung, mata, bibir, kaki, dan sebagainya termasuk gen pembawa genetik seperti melanoma maligna. Si anak akan memiliki sifat orang tuanya, tergantung dari perbandingan jumlah kromosom yang tercampur dari bapak dan ibu (Uddin dkk, 2002).

3.3. Penelitian Mengenai Peranan Genetik Terhadap Terjadinya Melanoma Maligna Ditinjau dari Ajaran Islam

Melanoma maligna telah diteliti memiliki keterlibatan komponen genetik seperti sindrom familial, sekitar 8-10% melanoma terjadi pada individu dengan riwayat keluarga, dan sejumlah keturunan telah dilaporkan bahwa anggota keluarganya berada pada risiko tinggi. Individu ini memiliki sindrom kelompok heterogen, semuanya dikarakteristikan dengan melanoma kulit multipel dengan atipikal nevi. Delesi gen CDK2N sering terjadi pada individu dengan melanoma familial. Penelitian analisis menunjukkan bahwa ketidakadaan gen ini memiliki peranan penting dalam terjadinya melanoma dan keganasan lainnya. CDK2N mengkode dua produk yaitu p16 dan p14 dimana keduanya terlibat dalam supresi pertumbuhan dan proliferasi sel (Masci dan Borden, 2002).

Perhatian Islam terhadap masalah kedokteran secara khusus dapat pula dilihat dari penegasan Nabi, antara lain yang berhubungan dengan mencari dan memproduksi obat, mendeteksi penyakit dan belajar ilmu yang berhubungan dengan pengobatan (Zuhroni dkk, 2003).

Banyaknya penelitian terhadap peranan genetik akan terjadinya mekanisme penyakit *Human Melanoma Maligna*, dan ini juga membuka kesempatan untuk menemukan obatnya. Hal ini sejalan dengan ajaran Islam untuk menuntut ilmu. Sesungguhnya Islam adalah agama yang menghargai ilmu pengetahuan. Bahkan Allah sendiri lewat Al Qur'an meninggikan orang-orang yang berilmu dibanding orang-orang awam beberapa derajat.

Terdapat kitab-kitab yang mengandung beratus-ratus hadits yang mulia, di mana dalam hadits-hadits tersebut Rasulullah *shallallahu 'alaihi wa sallam* memerintahkan

kepada ilmu dan menganjurkan atasnya serta menerangkan kedudukan ulama dan kemuliaannya dan apa-apa yang selayaknya dimiliki oleh mereka agar berakhlak dengannya dan bersemangat atasnya.

Demikian juga kitab-kitab sunnah lainnya yang padanya terdapat sejumlah hadits yang banyak dari hadits-hadits yang marfu' dan atsar-atsar yang mauquf kepada shahabat dan tabi'in, yang semuanya mengisyaratkan kepada kedudukan yang agung yang kembalinya kepada ulama, dan kedudukan yang tinggi yang Allah muliakan penuntut ilmu dengannya.

Di antara hadits-hadits tersebut adalah (Effendi, 2008):

- a. Dari Mu'awiyah *radhiyallahu 'anhu* berkata: Aku mendengar Rasulullah *shallallahu 'alaihi wa sallam* bersabda:

مَنْ يُرِدِ اللَّهُ بِهِ خَيْرًا يُفَقِّهْهُ فِي الدِّينِ

Artinya : "Barangsiapa yang Allah kehendaki kebaikan kepadanya, niscaya Allah akan pahamkannya tentang agama(nya)." (Muttafaqun 'alaih).

Pemahaman terhadap agama merupakan di antara kebaikan yang terbesar yang Allah berikan kepada hamba-hamba-Nya. Dan orang yang tidak mau tafaaquh fiddiin (mempelajari dan memahami agamanya) berarti telah diharamkan dari berbagai kebaikan.

- b. Dari Abu Musa Al-Asy'ariy *radhiyallahu 'anhu* dari Nabi *shallallahu 'alaihi wa sallam*, beliau bersabda:

"Perumpamaan apa yang aku bawa dari petunjuk dan ilmu adalah seperti air hujan yang banyak yang menyirami bumi, maka di antara bumi tersebut terdapat tanah yang subur, menyerap air lalu memunculkan rumput dan ilalang yang banyak. Dan di antaranya terdapat tanah yang kering yang dapat menahan air maka Allah memberikan manfaat kepada manusia dengannya sehingga mereka bisa minum darinya, mengairi tanaman dengannya dan bercocok tanam dengan airnya. Dan air

hujan itu pun ada juga yang turun kepada tanah/lembah yang tandus, tidak bisa menahan air dan tidak pula menumbuhkan rumput-rumputan. Itulah perumpamaan orang yang memahami agama Allah dan orang yang mengambil manfaat dengan apa yang aku bawa, maka ia mengetahui dan mengajarkan ilmunya kepada yang lainnya, dan perumpamaan orang yang tidak perhatian sama sekali dengan ilmu tersebut dan tidak menerima petunjuk Allah yang aku diutus dengannya." (HR. Al-Bukhariy).

Di dalam hadits ini terdapat pengarahannya dari Nabi *shallallahu 'alaihi wa sallam* agar bersemangat terhadap ilmu dan belajar, yaitu beliau *shallallahu 'alaihi wa sallam* memberikan perumpamaan terhadap apa yang beliau bawa dengan hujan yang menyeluruh di mana manusia mengambil dan memanfaatkan air hujan tersebut untuk memenuhi kebutuhan mereka. Kemudian beliau *shallallahu 'alaihi wa sallam* menyerupakan orang yang mendengar ilmu yang beliau bawa dengan bumi/tanah yang bermacam-macam yang air hujan turun padanya, seperti:

- a) Di antara mereka ada orang yang berilmu, beramal dan mengajarkan ilmunya kepada yang lainnya, maka orang ini seperti tanah yang baik, yang menyerap air lalu memberikan manfaat pada dirinya dan menumbuhkan tanaman dan rumput-rumputan sehingga memberikan manfaat bagi yang lainnya.
- b) Di antara mereka ada yang mengumpulkan ilmu yang dia sibuk dengannya, di mana ilmu tersebut dimanfaatkan pada masanya dan masa setelahnya dalam keadaan dia belum bisa mengamalkan sebagian darinya atau belum bisa memahami apa yang dia kumpulkan, akan tetapi dia sampaikan kepada yang lainnya, maka orang ini seperti tanah yang menahan air sehingga manusia dapat mengambil manfaat darinya.
- c) Dan di antara mereka ada orang yang mendengar ilmu tetapi tidak menghafalnya, tidak beramal dengannya dan tidak pula menyampaikannya kepada yang lainnya,

maka orang ini seperti tanah lumpur atau tanah tandus yang tidak dapat menerima/menampung air.

Tidaklah dikumpulkan dalam perumpamaan tersebut antara dua kelompok yang pertama kecuali karena kebersamaan mereka dalam kemanfaatan dari ilmu yang mereka miliki walaupun derajat kemanfaatannya bertingkat-tingkat. Dan disendirikanlah kelompok ketiga yang tercela karena tidak adanya kemanfaatan darinya. Dan tidak diragukan lagi bahwasanya terdapat perbedaan yang besar antara orang yang menempuh jalannya ilmu lalu dia memberikan manfaat pada dirinya dan manusia pun mengambil manfaat darinya dan antara orang yang rela dengan kebodohan dan hidup dalam kegelapannya sehingga dia tidak mendapat bagian sedikit pun dari warisannya para Nabi.

c. Dari Abud Darda' *radhiyallahu 'anhu* berkata: Aku mendengar Rasulullah *shallallahu 'alaihi wa sallam* bersabda:

مَنْ سَلَكَ طَرِيقًا يَطْلُبُ فِيهِ عِلْمًا، سَلَكَ اللَّهُ بِهِ طَرِيقًا مِنْ طَرِيقِ الْجَنَّةِ، وَإِنَّ الْمَلَائِكَةَ لَتَضَعُ أجنحتها لِطَالِبِ الْعِلْمِ، وَإِنَّ الْعَالِمَ لِيَسْتَعْفِرُ لَهُ مَنْ فِي السَّمَوَاتِ وَمَنْ فِي الْأَرْضِ، وَالْحَيَاتَانِ فِي جَوْفِ الْمَاءِ، وَإِنَّ فَضْلَ الْعَالِمِ عَلَى الْعَايِدِ كَفَضْلِ الْقَمَرِ لَيْلَةَ الْبَدْرِ عَلَى سَائِرِ الْكَوَاكِبِ، وَإِنَّ الْعُلَمَاءَ وَرَثَةُ الْأَنْبِيَاءِ، وَإِنَّ الْأَنْبِيَاءَ لَمْ يُورَثُوا دِينَارًا وَلَا دِرْهَمًا، إِنَّمَا وَرَثُوا الْعِلْمَ، فَمَنْ أَخَذَهُ أَخَذَ بِحِظِّ وَافِرٍ

Artinya : "Barangsiapa menempuh suatu jalan yang padanya dia mencari ilmu, maka Allah akan memudahkan dia menempuh jalan dari jalan-jalan (menuju) jannah, dan sesungguhnya para malaikat benar-benar akan meletakkan sayap-sayapnya untuk penuntut ilmu, dan sesungguhnya seorang penuntut ilmu akan dimintakan ampun untuknya oleh makhluk-makhluk Allah yang di langit dan yang di bumi, sampai ikan yang ada di tengah lautan pun memintakan ampun untuknya. Dan sesungguhnya keutamaan seorang yang berilmu atas seorang yang ahli ibadah adalah seperti keutamaan bulan pada malam purnama atas seluruh bintang, dan sesungguhnya ulama adalah pewaris para Nabi, dan para Nabi tidaklah mewariskan dinar ataupun dirham, akan tetapi mereka hanyalah mewariskan ilmu, maka barangsiapa yang mengambilnya maka sungguh dia telah mengambil bagian yang sangat banyak." (HR. Abu Dawud)

Di dalam hadits ini terdapat keterangan tentang pemuliaan yang besar yang akan didapatkan oleh penuntut ilmu, di mana para malaikat meletakkan sayap-sayapnya untuknya sebagai sikap tawadhu' dan penghormatan kepadanya, demikian juga makhluk-makhluk yang banyak baik yang di langit, di bumi maupun di lautan dan makhluk lainnya yang tidak ada yang mengetahui jumlahnya kecuali Allah Subhaanah, semua makhluk tadi memintakan ampun kepada Allah untuk penuntut ilmu dan mendo'akan kebaikan untuknya. Cukuplah bagi seorang penuntut ilmu sebagai kebanggaan bahwasanya dia adalah orang yang sedang berusaha untuk mendapatkan warisannya para Nabi, dan dia meninggalkan ahli dunia terhadap dunianya yang telah dikumpulkan di atas hidangannya oleh para pecintanya di mana mereka sibuk dengan perhiasannya dan berebutan kepadanya.

d. Dari 'Abdullah bin Mas'ud *radhiyallahu 'anhu* dia berkata: Aku mendengar Rasulullah *shallallahu 'alaihi wa sallam* bersabda:

نَصَّرَ اللَّهُ امْرَأًا سَمِعَ مِنَّا شَيْئًا فَبَلَغَهُ كَمَا سَمِعَهُ، فَرُبَّ مَبْلُغٍ أَوْعَى مِنْ سَامِعٍ

Artinya : "Semoga Allah memuliakan seseorang yang mendengar sesuatu dari kami lalu dia menyampaikannya (kepada yang lain) sebagaimana yang dia dengar, maka kadang-kadang orang yang disampaikan ilmu lebih memahami daripada orang yang mendengarnya." (HR. At-Tirmidziy).

Keutamaan ini, tidak diragukan lagi merupakan keutamaan yang besar bagi penuntut ilmu, di mana Rasulullah *shallallahu 'alaihi wa sallam* mendo'akannya dengan kemuliaan dan kecerdasan karena apa yang dia lakukan dari mempelajari ilmu, menghafal hadits, mengajarkannya dan menyampaikannya kepada yang lainnya, dan dia tetap akan diberi pahala terhadap apa yang disampaikan walaupun terluput atasnya sebagian makna-makna riwayat yang dia sampaikan, karena dia telah menjaganya dan menyampaikannya dengan jujur.

e. Dari Abu Hurairah *radhiyallahu 'anhu* dari Nabi *shallallahu 'alaihi wa sallam*, beliau bersabda:

إِذَا مَاتَ ابْنُ آدَمَ انْقَطَعَ عَمَلُهُ إِلَّا مِنْ ثَلَاثٍ: صَدَقَةٍ جَارِيَةٍ، أَوْ عِلْمٍ يُنْتَفَعُ بِهِ، أَوْ وَلَدٍ صَالِحٍ يَدْعُو لَهُ

Artinya : "Apabila seorang keturunan Adam meninggal dunia maka terputuslah amalnya kecuali dari tiga hal: *shadaqah jariyyah*, atau ilmu yang bermanfaat, atau seorang anak shalih yang mendo'akannya." (HR. Muslim)

Betapa besarnya kebaikan yang akan didapatkan oleh orang yang berilmu berupa pahala dan kebaikan-kebaikan yang banyak. Dan pahala tadi akan terus mengalir kepadanya tanpa terputus selama ilmunya disampaikan oleh murid-muridnya dari generasi ke generasi berikutnya, dan selama kitab-kitabnya dan tulisan-tulisannya dimanfaatkan oleh para hamba di berbagai negeri.

Seperti inilah pahala dan ganjaran orang yang berilmu akan tetap sampai kepadanya setelah kematiannya dengan sebab ilmu yang telah dia tinggalkan untuk manusia, di mana mereka mengambil manfaat terhadap ilmunya tersebut.

Seperti inilah pahala dan ganjaran orang yang berilmu akan tetap sampai kepadanya setelah kematiannya dengan sebab ilmu yang telah dia tinggalkan untuk manusia, di mana mereka mengambil manfaat terhadap ilmunya tersebut.

Menuntut ilmu agama hukumnya fardhu a'in, seperti belajar tentang ibadah khashshah, fiqih, membaca, pemahaman Al-Qur'an dan lainnya. Adapun ilmu-ilmu yang menyangkut kemashlahatan umum hukumnya fardhu kifayah, seperti ilmu kedokteran, ekonomi, hukum, teknik, dan sebagainya. Menuntut ilmu itu hukumnya wajib seperti dalam Rasulullah SAW :

طَلِبُ الْعِلْمِ فَرِيضَةٌ عَلَى كُلِّ مُسْلِمٍ

Artinya : *"Menuntut ilmu itu adalah kewajiban atas setiap orang muslim"* (HR. Ibnu Majah).

Salah satu perangkat anugerah yang diberikan Allah kepada manusia yang melebihi dari makhluk lain adalah anugerah akal yang memiliki potensi untuk meraih ilmu dan mengembangkannya dengan seizin Allah, dengan ilmu pengetahuan manusia mampu merubah alam sekitar untuk dimanfaatkan bagi kemakmuran manusia sendiri. Shihab pada tahun 1999 dalam bukunya "Wawasan Al-Qur'an" menyatakan bahwa menurut pandangan Al-Qur'an seperti diisyaratkan oleh wahyu pertama, ilmu terdiri dari dua macam (Zulmaizarna, 2009):

1. Ilmu Ladunni, yaitu ilmu pengetahuan yang diperoleh tanpa upaya manusia. Diberikan Allah kepada hamba-Nya melalui berbagai bentuk petunjuk seperti, antara lain bisikan hati dan kewaspadaan mata hati. Keberadaan ilmu ladunni di dalam Al-Qur'an sebagaimana firman Allah :

فَوَجَدَا عَبْدًا مِّنْ عِبَادِنَا آتَيْنَاهُ رَحْمَةً مِّنْ عِنْدِنَا وَعَلَّمْنَاهُ مِمَّا لَدُنَّا عِلْمًا ﴿٦٥﴾

Artinya : “Mereka menemukan seorang hamba dari hamba-hamba Kami yang telah Kami berikan rahmat dari Kami yang telah Kami ajarkan kepadanya suatu ilmu dari sisi Kami” (QS Al-Kahfi (18): 65)

2. Ilmu Kasbi, ilmu pengetahuan yang diperoleh karena usaha manusia, melalui pemikiran dan penalaran (mengamati, memperhatikan, menyelidiki, dan menyelidiki dengan seksama).

Ilmu pengetahuan manusia diperoleh dari dua arah yaitu dari atas dan bawah. Dari atas maksudnya dari wahyu yang Allah turunkan kepada Rasul-Nya, sedangkan dari bawah maksudnya dari realitas yang ada di alam ini melalui pengamatan, pendengaran, perasaan, dan pengalaman. Allah mengajarkan kepada manusia tentang apa yang tidak diketahuinya, sedangkan pengetahuan itu diperlukan manusia dalam hidupnya, sebagaimana Allah jelaskan melalui wahyu yang pertama Dia turunkan kepada Nabi Muhammad SAW dalam firman-Nya :

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

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

Dari uraian tersebut dapat disimpulkan bahwa setiap muslim wajib atau fardhu 'ain belajar atau menuntut ilmu pengetahuan yang berkaitan dengan agama secara terus-menerus. Wajib atau fardhu kifayah belajar untuk ilmu pengetahuan yang bersifat umum. Seluruh muslim dalam kehidupannya harus dituntun sesuai dengan ajaran agama. Tetapi untuk menguasai bidang-bidang ilmu tertentu harus ada yang mewakilinya.

BAB IV

KAITAN PANDANGAN ANTARA KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG PERANAN GENETIK TERHADAP TERJADINYA MELANOMA MALIGNA

Berdasarkan pada bab sebelumnya, dapat disimpulkan bahwa kedokteran dan Islam sependapat tentang peranan genetik pada *human melanoma maligna*.

Menurut ilmu kedokteran melanoma maligna adalah tumor ganas kulit yang berasal melanosit kulit. Terbentuknya melanoma maligna ini merupakan suatu proses yang disebut Onkogenesis yaitu hasil dari perubahan genetik yang diturunkan atau didapat yang berakibat penyimpangan regulasi siklus sel. Penyimpangan genetik ini dapat mempengaruhi pengaturan siklus sel, proliferasi sel, kematian sel, dan diferensiasi sel. Gen yang bertanggungjawab terhadap perkembangan onkogenesis dapat dibagi menjadi onkogen dan gen penekan tumor. Onkogen yang teraktivasi membuat proliferasi sel tidak teratur dan pembentukan kanker. Gen penekan tumor berfungsi sebagai inhibitor proliferasi sel atau meningkatkan kematian sel. Penyimpangan pada gen penekan tumor akan membuat kanker dengan menghilangkan fungsi menekan proliferasi. Menurut penelitian, gen yang memiliki risiko tinggi terhadap perkembangan melanoma maligna adalah gen CDKN2A yang terdiri dari dua protein (P16/^{INK4a} dan P14/^{ARF}), sedangkan gen risiko sedang adalah MC1R.

Dalam Islam, sikap pertama ketika seseorang tertimpa sakit hendaklah jangan panik, melainkan hendaklah sabar, dan menerima sakit sebagai cobaan iman apalagi bila penyakit yang diderita adalah melanoma yang merupakan kanker dengan tingkat keganasan paling cepat meningkat. Melanoma maligna terkait dengan genetik yang

diturunkan dalam keluarga. Walaupun begitu Allah SWT telah menciptakan manusia dengan sebaik-baik penciptaan. Dan kalau pun ada manusia yang cacat secara fisik, itu bukanlah gambaran ketidaksempurnaan, itulah yang terbaik menurut Allah. Manusia dibentuk dari pertemuan spermatozoa (sel benih laki-laki) dan ovum (sel benih perempuan). Inti spermatozoa dan ovum di dalamnya terdapat sifat-sifat yang akan diwarisi oleh anak seperti warna kulit, bentuk hidung, mata, bibir, kaki, dan sebagainya termasuk gen pembawa genetik seperti melanoma maligna.

Banyaknya penelitian terhadap peranan genetik akan terjadinya mekanisme penyakit *Human Melanoma Maligna*, dan ini juga membuka kesempatan untuk menemukan obatnya. Hal ini sejalan dengan ajaran Islam untuk menuntut ilmu. Sesungguhnya Islam adalah agama yang menghargai ilmu pengetahuan. Bahkan Allah sendiri lewat Al Qur'an meninggikan orang-orang yang berilmu dibanding orang-orang awam beberapa derajat. Ilmu kedokteran ini termasuk dalam ilmu Kasbi yaitu ilmu pengetahuan yang diperoleh karena usaha manusia, melalui pemikiran dan penalaran (mengamati, memperhatikan, memperhatikan, dan menyelidiki dengan seksama).

Sehingga dapat disimpulkan bahwa kedokteran dan Islam sejalan dengan peranan genetik pada *human melanoma maligna*.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

1. Faktor yang berperan terhadap terjadinya melanoma maligna meliputi *displastic nevi* (18%-35% melanoma maligna primer kulit berasal dari nevus yang telah ada sebelumnya), faktor genetik : sindroma familial (8%-10% melanoma timbul dari individu yang memiliki riwayat keluarga dengan penyakit tersebut), delesi CDKN2A, *CDK4 overexpression*, mekanisme lain yang tidak dapat diidentifikasi (mekanisme genetik yang tidak dapat diidentifikasi cenderung terlibat pada perkembangan nevi displasia dan melanoma maligna), dan pajanan terhadap sinar matahari dan *tanning bed*.
2. Genetik berperan terhadap terjadinya melanoma maligna melalui mutasi dari gen (1) CDKN2A yang merupakan lokus risiko tinggi paling terbukti bertanggungjawab untuk terjadinya melanoma maligna. Lokus gen CDKN2A mengkode dua protein terpisah namun saling terkait yang terlibat dalam pengaturan siklus sel. Protein ini berfungsi sebagai gen penekan tumor. Protein tersebut adalah P16^{INK4a} (menyebabkan ketidakmampuan untuk menghambat *CDK4-mediated phosphorylation* dari Retinoblastoma (Rb), sehingga menghasilkan Rb inaktif. Inaktif Rb tidak dapat mengikat E2F (faktor transkripsi) dan selanjutnya E2F yang tidak tertekan karena tidak berikatan dengan Rb inaktif dapat menginduksi gen fase S dan transisi melalui lokasi G1/S (*Gap phase1/DNA synthesis phase*). Sel selanjutnya menjalani pembelahan sel yang tidak teratur, bekerjasama dengan sinyal pertumbuhan lainnya, yang berakibat pada perkembangan melanoma maligna), P14^{ARF} (menyebabkan peningkatan

kerusakan p53. Salah satu fungsi dari p53 adalah untuk merasakan kerusakan genetik dan menghentikan perbaikan DNA. Jika trauma genomik terlalu luas, p53 dapat juga mengaktifkan program apoptosis untuk membersihkan muatan mutasi sel. Penurunan kadar p53 berhubungan dengan mutasi P14^{ARF} berakibat terhadap ketidakstabilan genetik dan peningkatan risiko melanoma pada mutasi CDKN2A. (2) CDK4/6 dan Rb dimana mutasi pada CDK4 telah diidentifikasi pada beberapa melanoma maligna keluarga. Mutasi yang paling umum terjadi adalah mutasi pada codon 24. Mutasi pada CDK4 dulunya adalah alel onkogenik, dengan hanya membutuhkan mutasi tunggal untuk terjadinya tumorigenesis. (3) Gen risiko sedang MC1R memalui reaksi pajanan sinar UV yang meningkatkan pigmentasi setelah UVR (*Ultraviolet radiation*) menginduksi kerusakan DNA di keratinosit, berakibat kepada peningkatan aktivitas p53, transkripsi α -MSH dan sekresi keratinosit, dan stimulasi sinyal intraseluler yang berespon di melanosit lalu meningkatkan ekspresi enzim produksi melanin.

3. Tinjauan Islam mengenai peranan genetik terhadap terjadinya melanoma maligna meliputi : Anjuran untuk menghadapi penyakit dengan sikap jangan panik, melainkan hendaklah sabar, dan menerima sakit sebagai cobaan iman apalagi bila penyakit yang diderita adalah melanoma yang merupakan kanker dengan tingkat keganasan paling cepat meningkat. Banyaknya penelitian terhadap peranan genetik akan terjadinya mekanisme penyakit *Human Melanoma Maligna* sejalan dengan ajaran Islam untuk menuntut ilmu. Sesungguhnya Islam adalah agama yang menghargai ilmu pengetahuan. Bahkan Allah sendiri lewat Al Qur'an meninggikan orang-orang yang berilmu dibanding orang-orang awam beberapa derajat. Ilmu kedokteran ini termasuk dalam ilmu Kasbi yaitu ilmu pengetahuan

kedokteran ini termasuk dalam ilmu Kasbi yaitu ilmu pengetahuan yang diperoleh karena usaha manusia, melalui pemikiran dan penalaran (mengamati, memperhatikan, dan menyelidiki dengan seksama).

5.2. Saran

1. Informasi tentang peranan genetik terhadap terjadinya melanoma maligna masih belum banyak diketahui oleh masyarakat luas. Oleh karena itu diharapkan pada pihak media massa, baik media elektronik maupun media cetak agar dapat memberikan informasi mengenai hal ini secara jelas kepada masyarakat.
2. Untuk kalangan medis di Indonesia mungkin dapat memulai menaruh perhatian pada tentang peranan genetik terhadap terjadinya melanoma maligna dengan memberikan penjelasan kepada para pasien dengan sejelas-jelasnya dan selalu mengikuti perkembangan informasi yang terkait dengan masalah tersebut.
3. Untuk pasangan suami istri yang ingin memiliki anak diharapkan agar berkonsultasi dengan kalangan ulama dan tenaga medis mengenai adanya keterkaitan peranan genetik terhadap terjadinya melanoma maligna yang memiliki kemungkinan diturunkan pada anaknya kelak.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qur'an dan Terjemahnya 2007. Departemen Agama Republik Indonesia, Jakarta.
- Derrickson BH, 2005. Anatomy and Phisiology of the Skin. Principles of Anatomy and Physiology 8th edition, hal 78-84. John Wiley and Sons Ltd, United Kingdom.
- Djuanda A, 2006. Anatomi Kulit dan Faal Kulit. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, hal 3-8. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Effendi S, 2008. Kumpulan dan Referensi Belajar Hadist. Diunduh dari <http://opi.110mb.com/haditsweb/download.htm>, pada tanggal 19 Februari 2011.
- Elder DE, Gimotty PA, dan Guerry D 2005. Cutaneous Melanoma: Estimating Survival and Recurrence Risk Based on Histopathologic Feature. Dermator Ther (18) : 369-385.
- Eskandapour M, 2007. Cutaneous Malignant Melanoma. Molecular Genetics of Cutaneous Malignant Melanoma, hal 5-13. Karolinka Institute, Stockholm.
- Freedberg IM, 2003. Cutaneous Melanoma. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine 6th edition, hal 99-120. McGraw-Hill Professional, New York.
- Gibbs P, Brady BMR, dan Robinson W 2002. The Genes and Genetics of Malignant Melanoma. J Cutan Med Surg (6) : 229-235.
- Graham, R. 2005. Melanoma Maligna. Lecture Notes on Dermatologi 8th Edtion, hal 56-68. Erlangga, Jakarta.
- International Union Against Cancer /UICC, 2009. Cancer Prevalence. Diunduh dari <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/1060>, pada tanggal 15 Januari 2011.
- Ko JM dan Fisher DE, 2010. A New Era: Melanoma Genetics and Therapeutics. J Pathol (223) : 241-250.
- Kraehn GM, Scharl M, dan Peter RU 1995. Human Malignant Melanoma. A Genetic Disease?. Cancer (75): 1228-1237.
- Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, dkk 2007. Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. Mayo Clin Proc (82): 364-380.
- Masci P dan Borden EC, 2002. Malignant melanoma : Treatments Emerging, but early detection is still key. Cleveland Clinic Journal Of Medicine (69) : 529-545.

- Nelson AA dan Tsao H, 2009. Melanoma and Genetics. Clinics in Dermatology (27): 46-52.
- Petra S, 2011. Tahukah Berapa Berat Kulit Anda?. Diunduh dari <http://luxiferresyn.blogspot.com/2011/01/tahukah-berapa-berat-kulit-anda.html> pada tanggal 15 Januari 2011
- Qayyim IJ, 2007. Sakit Sebagai Cobaan Iman. Al-Fawaid ; Menuju Pribadi Takwa, hal 45-48. Pustaka Al-Kautsar, Jakarta.
- Sekulic A, Haluska PJr, Miller AJ, Lamo JGD, Ejadi S, Pulido JS, dkk 2008. Malignant Melanoma In The 21st Century: The Emerging Molecular Landscape. Mayo Clin Proc (83) : 825-846.
- Sweeter SM, 2008. Malignant Melanoma. Diunduh dari www.emedicine.com, pada tanggal 15 Januari 2011.
- Uddin J, 2002. Nasab Anak. Islam untuk Ilmu Kedokteran dan Kesehatan I, hal 37-58; 201-242. Departemen Agama RI Direktorat Jenderal Kelembagaan Agama Islam, Jakarta.
- Uddin J, Myrnawati 2004. Pedoman Penulisan Skripsi, hal 15-34. Universitas YARSI, Jakarta.
- Viros A, Fridlyand J, Bauer J, Lasithiotakis K, Garbe C, Pinkel D, dkk 2007. Improving Melanoma Classification by Integrating and Morphologic Features. Plos Medicine (5): 0941-0952.
- Zuhroni, Riani N, dan Nazaruddin N 2003. Islam untuk Disiplin Ilmu Kesehatan dan Kedokteran 2, hal 114-116, 218-227. Departemen Agama RI Direktorat Jenderal Kelembagaan Agama Islam, Jakarta.
- Zulmaizarna, 2009. Menuntut Ilmu Pengetahuan. Akhlak Mulia Bagi Para Pemimpin, hal 159-173. Pustaka Al-Fikriis, Bandung.
- Suriadiredja ASD, 2006. Awas, Bahaya Kanker Kulit!. Diunduh dari <http://indonesianow.metrotvnews.com/>, pada tanggal 19 februari 2011.