

PERAN APOPTOSIS SEL LIMFOSIT PADA SISTEM  
IMUN MANUSIA DITINJAU DARI  
KEDOKTERAN DAN ISLAM



3272

Oleh :

INU HARYO HARIMURTI

NIM : 1102004118

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat

untuk mencapai gelar Dokter Muslim

Pada

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI

J A K A R T A

JUNI 2011

## ABSTRAK

### PERAN APOPTOSIS SEL LIMFOSIT PADA SISTEM IMUN MANUSIA DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM

Apoptosis berperan penting dalam perkembangan sel limfosit, tetapi juga berpengaruh pada patofisiologi penyakit yang mungkin merupakan gangguan imunitas. Kinerja dari sistem imun ini bergantung pada deferensiasi dan invasi sel-sel limfosit, yang merupakan komponen sel utama sistem imun yang berasal dari tempat pembentukannya di sumsum tulang dan akan membentuk fungsi kekebalan imunitas.

Tujuan umum dan khusus dari penulisan skripsi ini adalah mengetahui informasi tentang peran apoptosis sel limfosit pada sistem imun manusia ditinjau dari kedokteran dan Islam.

Pandangan kedokteran mengenai peningkatan apoptosis sel limfosit pada sistem imun terjadi akibat berbagai faktor, bisa karena faktor fisiologis yaitu seleksi yang dilakukan karena ada beberapa sel limfosit yang tidak bekerja dengan benar atau juga karena faktor patologis yang dikarenakan kerusakan pada DNA yang mengganggu proses apoptosis atau infeksi dan sepsis yang akan meningkatkan proses apoptosis dari jalur intrinsik dan ekstrinsik.

Pandangan Islam mengenai apoptosis sel limfosit yaitu Islam memandang kematian sel limfosit dalam bentuk apoptosis ini bukanlah kematian yang sia-sia, banyak manfaat individu dari sel-sel yang mengalami proses apoptosis tersebut. Peristiwa seperti ini diciptakan untuk suatu alasan yang harus dijadikan motivasi bagi manusia untuk meneliti lebih jauh untuk menyingkap tabir dibalik segala peristiwa yang terjadi, serta tanpa keberadaan berbagai penyakit, manusia mungkin akan melupakan betapa tidak berdayanya mereka terhadap Allah SWT Sang Pencipta. Pada hakikatnya semua penyakit merupakan ujian yang mengandung rahmat dan hikmah.

Kepada Masyarakat yang memiliki penyakit gangguan pada imunitasnya dengan tanda-tanda antara lain seperti bengkak dan nyeri pada persendian, dada sering berdebar-debar, sering perdarahan pada kulit, ruam atau bercak kemerahan yang banyak pada kulit, agar melakukan pemeriksaan secara lengkap dan terperinci sehingga dapat memudahkan dalam diagnosis dan penanganan. Kepada dokter muslim diharapkan dapat mengetahui dan memahami proses apoptosis yang dapat terjadi baik fisiologis atau patologis serta penyakit yang mungkin muncul karena gangguan proses apoptosis tersebut. Kepada para cendekiawan muslim, agar lebih banyak mengkarya dan memperhatikan buku-buku kaidah pustaka yang membahas mengenai masalah-masalah kesehatan sehingga memudahkan masyarakat mengenal dan memahami sakit yang dialami dari sudut kedokteran dan Islam.

## PERNYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi ini telah kami setujui untuk dipertahankan di hadapan Komisi Penguji  
Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.

Jakarta, Juni 2011

Komisi Penguji,

Ketua,



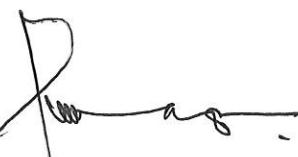
(Dr. Hj. Sri Hastuti, Mkes)

Pembimbing Medik



(Dr. H. Insan Sosiawan, PhD)

Pembimbing Agama



(Dra. Hj. Siti Marhamah, M.Ag)

## KATA PENGANTAR



Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, yang Maha Pemberi Petunjuk ke jalan yang lurus. Shalawat serta salam tercurah kepada Rasulullah SAW, yang telah mengorbankan hidupnya untuk membawa umat manusia kepada kehidupan yang beradab dan bahagia. Penulis bersyukur akhirnya dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini yang berjudul **“PERAN APOPTOSIS SEL LIMFOSIT PADA SISTEM IMUN MANUSIA DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM”**. Skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Muslim Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.

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

1. Prof. Dr. Hj. Oomariyah, MS, PKK, AIFM, selaku Dekan FK YARSI  
Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan hidayah-Nya.
2. Dr. H. Insan Sosiawan, PhD, selaku Pembantu Dekan II yang telah menyetujui usulan judul yang penulis ajukan, sekaligus selaku Pembimbing Medik dengan segala kesibukan dan aktivitasnya, beliau masih dapat meluangkan waktunya untuk membimbing, memberikan saran, nasehat, semangat untuk menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih sebesar-besarnya, dengan segala kerendahan hati, saya doakan semoga kebaikan dan bimbingan

selama ini diterima oleh Allah SWT dan semoga Allah selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya.

3. **Dr. Hj. Sri Hastuti, Mkes**, selaku Ketua komisi penguji yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk menguji keabsahan skripsi ini, sekaligus sebagai ayahanda tercinta atas semua ilmu, perhatian dan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini.
4. **DR. H. Zuhroni, M.Ag**, selaku Pembimbing Agama dengan segala kesibukan dan aktivitasnya, beliau masih dapat meluangkan waktunya untuk membimbing, memberikan saran, nasehat, semangat untuk menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih sebesar-besarnya, dengan segala kerendahan hati, saya doakan semoga kebaikan dan bimbingan selama ini diterima oleh Allah SWT dan semoga Allah selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya.
5. **Dra. Hj. Siti Marhamah, M.Ag**, selaku Pembimbing dan Penguji bidang agama yang telah bersedia meluangkan waktunya ntuk menguji keabsahan skripsi ini, sekaligus memberikan semangat dan perhatian dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Kepada yang tercinta, ayahanda (**DR.H. SUGIYO ADI, MM.**), ibunda (**Hj. UMI HARJANTI, SS.**), Kakak (**Dr. BIMANGGONO HADI, Sp.BU**), adik (**ISNADIAH FITRIA MAHARANI, S.Ked**), yang telah memberikan support luar biasa hingga skripsi ini dapat terselesaikan, semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya.
7. Seluruh Dosen Fakultas Kedokteran Universitas YARSI yang telah memberikan ilmu serta bimbingan selama penulis mengikuti pendidikan.

8. Seluruh Dosen Agama Universitas YARSI yang telah memberikan ilmu serta bimbingan selama penulis mengikuti pendidikan.
9. Staff Perpustakaan Universitas Yarsi Jakarta, yang telah membantu penulis dalam mencari buku sebagai referensi dalam menyelesaikan skripsi.
10. Seluruh mahasiswa Fakultas Kedokteran UNIVERSITAS YARSI umumnya dan teman-teman angkatan 2004 khususnya. yang selalu memberikan dukungan dan inspirasi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun sehingga penyusunan ini dapat lebih baik sesuai dengan hasil yang diharapkan.

Akhir kata dengan mengucapkan Alhamdulillah, semoga Allah SWT selalu meridhoi kita semua dan tulisan ini dapat bermanfaat.

Jakarta, Juni 2011

Penulis

## DAFTAR ISI

Halaman

ABSTRAK .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR GAMBAR .....	viii

### BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Permasalahan .....	3
1.3. Tujuan .....	4
1.3.1. Tujuan Umum .....	4
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4. Manfaat .....	4

### BAB II PERAN APOPTOSIS SEL LIMFOSIT PADA SISTEM IMUN MANUSIA DITINJAU DARI KEDOKTERAN

2.1. Apoptosis .....	6
2.1.1. Definisi .....	6
2.1.2. Etiologi .....	7
2.1.3. Fungsi .....	8
2.1.4. Morfologi .....	10
2.1.5. Mekanisme .....	11

2.2. LIMFOSIT DALAM SISTEM IMUN .....	15
2.2.1. Definisi .....	15
2.2.2. Klasifikasi Sistem Imun .....	15
2.2.3. Pembentukan dan Kerja Limfosit .....	18
 2.3. APOPTOSIS SEL LIMFOSIT PADA SISTEM IMUN	
2.3.1. Apoptosis Sel Limfosit Pada	
Sistem Imun .....	21
2.3.2. Dampak Apoposis Sel Limfosit	
Pada Sistem Imun .....	24
 <b>BAB III PERAN APOPTOSIS SEL LIMFOSIT PADA SISTEM IMUN</b>	
<b>MANUSIA DITINJAU DARI ISLAM</b>	
3.1 Apoptosis Sel Limfosit Ditinjau Dari Pandangan Islam .....	30
3.2 Sistem Imun Manusia Ditinjau Dari Pandangan Islam .....	35
3.3 Tinjauan Islam Terhadap Peran Apoptosis Sel Limfosit	
Pada Sistem Imun Manusia .....	40
 <b>BAB IV KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM</b>	
<b>TERHADAP PERAN APOPTOSIS SEL LIMFOSIT</b>	
<b>PADA SISTEM IMUN MANUSIA .....</b>	46
 <b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1 Kesimpulan .....	49
5.2 Saran .....	51
 <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	53

## DAFTAR GAMBAR

Judul	Halaman
Gambar 1. Morfologi apoptosis	10
Gambar 2. Mekanisme apoptosis (intrinsik dan ekstrinsik Pathway)	13
Gambar 3. Pembagian Sistem Imun Manusia	18

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Sistem imun merupakan suatu sistem perlindungan terhadap pengaruh luar biologis yang dilakukan oleh sel dan organ khusus pada suatu organisme. Jika sistem kekebalan berjalan dengan benar, maka sistem ini akan melindungi tubuh terhadap infeksi, bakteri, dan virus serta menghancurkan zat asing lain yang masuk ke dalam tubuh. Jika sistem kekebalan melemah, maka kemampuannya melindungi tubuh juga akan berkurang. Dengan begitu sistem imun pada manusia sangat penting. Dapat dikatakan bahwa sistem imun adalah suatu sistem dalam tubuh manusia yang terdiri dari sel-sel serta produk zat-zat yang dihasilkannya, yang bekerja sama secara kolektif dan terkoordinir untuk melawan benda asing seperti kuman-kuman penyakit atau racunnya yang masuk ke dalam tubuh (Unair,2008).

Limfosit merupakan salah satu sel yang berperan dalam proses imunitas tubuh manusia. Limfosit adalah salah satu varian dari leukosit yang dibentuk dari sumsum tulang, yang merupakan sel non-granular dan terdapat variasi yang besar dan kecil (Dorland,2003). Pada jaringan limfoid terdapat dua kelompok besar, satu kelompok yaitu sel limfosit T yang bertanggung jawab dalam pembentukan limfosit teraktivasi dan kelompok lain yaitu sel limfosit B yang yang bertanggung jawab dalam pembentukan antibodi yang memberikan imunitas humoral. Walau sel limfosit tubuh berasal dari sel batang primitif yang ada dalam sumsum tulang

yang membentuk limfosit di embrio, sel tersebut tidak mampu membentuk limfosit T dan antibodi. Sebelum dapat melakukan hal itu, mereka harus berdeferensiasi lebih lanjut dan mengalami beberapa proses dalam perjalannya. Salah satunya melalui proses apoptosis.

Apoptosis berperan penting dalam perkembangan sistem perlindungan tubuh pada manusia. Apoptosis pada sistem imun ini merupakan suatu mekanisme yang bisa berlangsung secara fisiologis maupun patologis. Proses fisiologis ini dikarenakan merupakan suatu mekanisme yang bertanggung jawab untuk menyingkirkan atau memusnahkan sel-sel imun yang mengekspresikan reseptor yang tidak berfungsi sempurna. Sedangkan bila proses patologis dapat merupakan suatu proses yang memusnahkan sel-sel imun yang cacat atau sudah tidak berfungsi lagi, jadi bila terjadi gangguan proses apoptosisnya maka akan menyebabkan terjadinya suatu penyakit autoimun (Sudoyo,2006).

Apoptosis, atau kematian sel terprogram, adalah proses aktif dimana sel-sel yang berlebihan atau tidak berfungsi dieliminasi untuk menjaga fungsi jaringan normal. Apoptosis pada sel limfosit dapat dipicu oleh proses normal atau fisiologis untuk seleksi sel yang non-reaktif dan juga dapat dikarenakan oleh beberapa sebab lain, seperti karena kerusakan pada rantai genetika *deoxyribose-nucleic acid* (DNA), bisa juga karena infeksi dan sepsis. Apoptosis pada sel limfosit ini ditandai oleh pemanjangan kromatin dan fragmentasi, yang dapat terjadi sendiri atau dalam kelompok kecil sel dan berakibat dihilangkannya sel yang tidak dikehendaki (Robbins dan Kumar,1995).

Dilihat dari perspektif Islam, mekanisme apoptosis sel-sel limfosit memang memiliki peranan penting dalam proses perlindungan dan kekebalan tubuh manusia, tetapi bila proses ini mengalami gangguan maka dapat memicu terjadinya gangguan pada sistem imun manusia. Ajaran Islam memandang ketidakteraturan yang terjadi dalam proses perlindungan tubuh ini, salah satu hikmahnya, untuk memotivasi manusia agar senantiasa berpikir dan mencari ilmu pengetahuan untuk menemukan jawaban dibalik fenomena tersebut. Karena tanpa keberadaan berbagai penyakit, maka manusia mungkin akan melupakan betapa tidak berdayanya mereka terhadap Allah yang menciptakan mereka (Yahya,2005).

Pada hakikatnya semua penyakit merupakan ujian yang mengandung rahmah, hikmah dan maksud-maksud tertentu. Adapun seorang manusia yang mengalaminya diwajibkan untuk tetap berikhtiar dengan jalan berobat dan menjaga kesehatannya dengan baik.

Berdasarkan hal-hal tersebut, maka penulis merasa perlu untuk membahas lebih lanjut tentang peran apoptosis sel limfosit pada sistem imun manusia ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

## 1.2 Permasalahan

1. Bagaimana mekanisme terjadinya apoptosis sel-sel limfosit?
2. Bagaimana hubungan antara terjadinya apoptosis sel limfosit terhadap sistem imun manusia?
3. Bagaimana pandangan Islam tentang peran apoptosis sel limfosit pada sistem imun manusia?

## 1.3 Tujuan

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui informasi tentang peran apoptosis sel limfosit pada sistem imun manusia ditinjau dari kedokteran dan Islam.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui dan dapat menjelaskan mekanisme terjadinya apoptosis sel-sel limfosit.
2. Mengetahui dan dapat menjelaskan hubungan antara terjadinya apoptosis pada sel limfosit terhadap sistem imun manusia.
3. Mengetahui dan dapat menjelaskan pandangan Islam tentang peran apoptosis sel limfosit pada sistem imun manusia.

## 1.4 Manfaat

### 1. Bagi pribadi

Diharapkan skripsi ini menambah pengetahuan tentang peran apoptosis sel limfosit pada sistem imun manusia.

### 2. Bagi YARSI

Diharapkan skripsi ini bermanfaat sebagai bahan masukan civitas akademika Universitas YARSI dan diketahuinya informasi mengenai peran apoptosis sel limfosit pada sistem imun manusia serta menambah khasanah kepustakaan skripsi Universitas YARSI.

### 3. Bagi masyarakat

Diharapkan skripsi ini bermanfaat bagi masyarakat untuk menambah pengetahuan masyarakat agar lebih memahami tentang

peran apoptosis sel limfosit pada sistem imun manusia ditinjau dari kedokteran dan Islam.

## BAB II

# PERAN APOPTOSIS SEL LIMFOSIT PADA SISTEM IMUN MANUSIA DITINJAU DARI KEDOKTERAN

### 2.1. Apoptosis

#### 2.1.1. Definisi

Apoptosis adalah kematian sel terprogram yang merupakan proses penting dalam pengaturan homeostasis normal, proses ini menghasilkan keseimbangan dalam jumlah sel jaringan tertentu melalui eliminasi sel yang rusak dan proliferasi fisiologis. Dengan demikian apoptosis memelihara agar fungsi jaringan tetap normal.

Kematian sel yang terprogram atau apoptosis adalah suatu komponen yang normal pada perkembangan dan pemeliharaan kesehatan pada organisme multiseluler, hal ini merupakan respon terhadap berbagai stimulus. Selama apoptosis, sel ini dikontrol dan diregulasi. Sel yang mati kemudian difagosit oleh makrofag. Apoptosis berbeda dengan nekrosis, pada nekrosis kematian sel tidak terkontrol. Sel yang mati pada nekrosis akan membesar kemudian hancur dan lisis yang merupakan respon terhadap inflamasi (Robbins dan Kumar, 1995).

Dalam literatur lain menyebutkan, apoptosis adalah suatu bentuk kematian sel yang didesain untuk menghilangkan sel-sel host yang tidak diinginkan melalui aktivasi serangkaian peristiwa yang terprogram secara internal melalui serangkaian produk gen (Kresno, 2001).

### 2.1.2. Etiologi

Faktor-faktor yang bertanggung jawab dari serangkaian peristiwa apoptosis baik fisiologis maupun patologis adalah:

1. Kerusakan sel yang terprogram selama embriogenesis termasuk implantasi, organogenesis, involusi perkembangan.
2. Proses involusi yang tergantung hormon pada orang dewasa seperti penurunan sel endometrium selama siklus menstruasi, dan atresia folikuler ovarium pada menopause.
3. Delesi sel pada populasi sel-sel yang berproliferasi seperti epitel kripta usus (intestinum).
4. Kematian sel pada tumor paling sering selama regresi serta pada tumor dengan pertumbuhan sel yang aktif.
5. Kematian netrofil selama respon-respon inflamasi akut.
6. Kematian sel-sel imun baik limfosit B dan T, setelah deflesi sitokin seiring dengan delesi sel-sel T autoreaktif pada timus yang sedang berkembang.
7. Kematian sel yang diinduksi oleh sel-sel T Sitotoksik, seperti pada penolakan imun seluler.
8. Atrofi patologis pada organ parenkim setelah obstruksi duktus, seperti yang terjadi di pankreas, kelenjer parotis & ginjal.
9. Lesi sel pada penyakit virus tertentu, misalnya pada hepatitis virus, dimana sel-sel yang mengalami apoptosis di hepar.
10. Kematian sel akibat berbagai stimulus lesi yang mampu menyebabkan nekrosis, kecuali bila diberikan dosis rendah, contohnya panas, radiasi,

obat-obat anti kanker sitotoksik & hipoksia dapat menyebabkan apoptosis jika kerusakan ringan, tapi dosis besar dengan stimulus yang sama menyebabkan kematian sel nekrotik (Cotran,1999).

### **2.1.3. Fungsi**

Proses apoptosis secara fisiologis diperlukan untuk:

1. Terminasi sel

Apoptosis dapat terjadi pada sel yang mengalami kerusakan yang tidak bisa diperbaiki seperti pada infeksi virus, dan keadaan yang mengakibatkan stress pada sel. Kerusakan DNA akibat ionisasi radiasi maupun bahan kimia toksik juga dapat mencetuskan apoptosis melalui aktivasi tumor supresor gen *p53*. Keputusan untuk diapoptosis berasal dari sel itu sendiri, dari jaringan disekitarnya ataupun dari sel yang termasuk dalam sistem imun. Pada keadaan ini, fungsi apoptosis adalah untuk mengangkat sel yang rusak, mencegah sel menjadi lemah oleh karena kurangnya nutrisi dan mencegah penyebaran infeksi virus.

2. Mempertahankan homeostasis

Pada organisme dewasa, jumlah sel dalam suatu organ atau jaringan harus berada dalam keadaan yang seimbang. Proses keseimbangan ini termasuk dalam homeostasis yang dibutuhkan oleh makhluk hidup untuk mempertahankan lingkungan internalnya. Homeostasis dapat dicapai bila kecepatan mitosis pada jaringan, seimbang

dengan kematian sel. Bila keseimbangan ini terganggu, maka akan mengakibatkan:

- Bila kecepatan pembelahan sel lebih tinggi daripada kecepatan kematian sel, akan terbentuk tumor
- Bila kecepatan pembelahan sel lebih rendah dari kecepatan kematian sel, maka jumlah sel menjadi berkurang seperti halnya pada nekrosis.

### 3. Perkembangan embrional

Kematian sel yang terprogram merupakan bagian dari perkembangan jaringan. Pada masa embrio, perkembangan suatu jaringan atau organ didahului oleh pembelahan sel dan deferensiasi sel yang besar-besaran dan kemudian dikoreksi melalui apoptosis. Contoh: bila terjadi gangguan proses apoptosis, berupa deferensiasi inkomplit pada pembelahan jari-jari maka akan mengakibatkan terjadinya sindaktili.

### 4. Interaksi limfosit

Perkembangan limfosit B dan limfosit T pada tubuh manusia merupakan suatu proses yang kompleks, yang akan membuang sel-sel yang berpotensi menjadi rusak. Sitotoksik T sel dapat secara langsung menginduksi apoptosis pada sel melalui terbukanya suatu celah pada target membran dan pelepasan zat-zat kimia untuk mengawali proses apoptosis.

## 5. Involusi hormonal pada usia dewasa

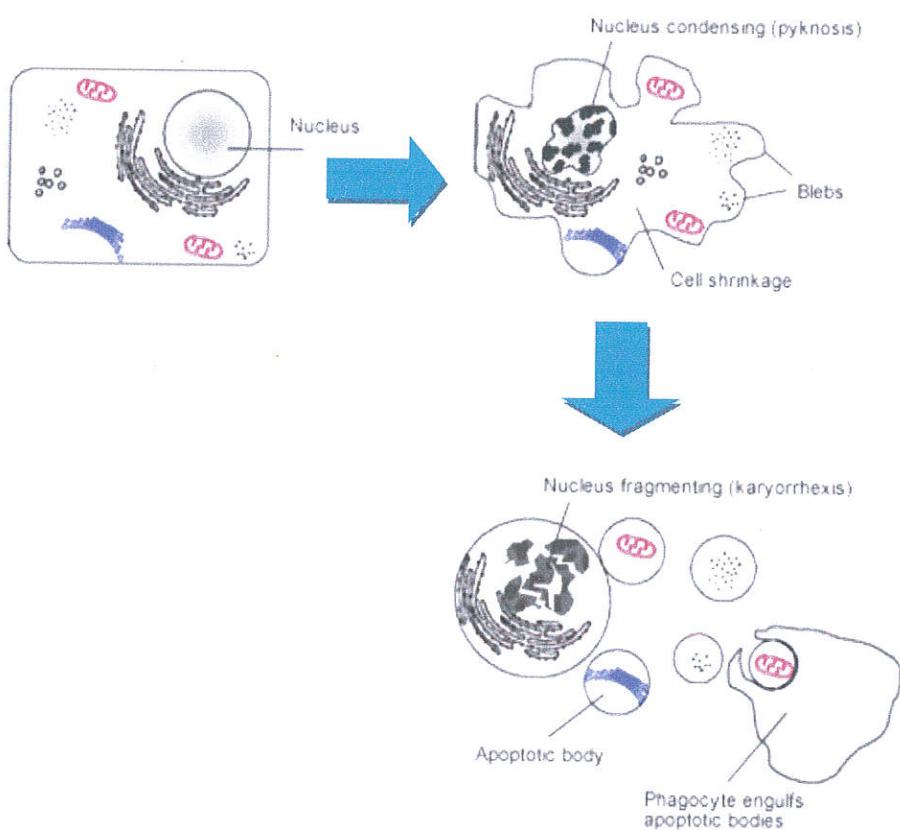
Apoptosis dapat terjadi misalnya pada pelepasan sel endometrium selama siklus menstruasi, regresi, pada payudara setelah masa menyusui dan atresia folikel ovarium pada monopouse.

### 2.1.4. Morfologi

Gambaran morfologi yang dilihat dengan mikroskop elektron bisa berupa:

#### 1. Pengertian sel

Sel berukuran lebih kecil, sitoplasmanya padat, meskipun organella masih normal tetapi tampak padat.



Gambar 1 : Morfologi apoptosis  
Sumber: <http://id.wikipedia.org/wiki/Apoptosis>

## 2. Kondensasi Kromatin (piknotik)

Ini gambaran apoptosis yang paling khas. Kromatin mengalami agregasi di perifer di bawah selaput dinding inti menjadi massa padat yang terbatas dalam berbagai bentuk dan ukuran. Intinya sendiri dapat pecah membentuk 2 fragmen atau lebih.

## 3. Pembentukan tonjolan sitoplasma dan apoptosis.

Sel apoptotik mula-mula menunjukkan “*blebbing*” permukaan yang luas kemudian mengalami fragmentasi menjadi sejumlah badan apoptosis yang berikatan dengan membran yang disusun oleh sitoplasma dan organella padat atau tanpa fragmen inti.

## 4. Fagositosis badan Apoptosis

Badan apoptosis ini akan difagositosis oleh sel-sel sehat disekitarnya, baik sel-sel parenkim maupun makrofag. Badan apoptosis dapat didegradasi di dalam lisosom dan sel-sel yang berdekatan bermigrasi atau berproliferasi untuk menggantikan ruangan yang sebelumnya diisi oleh sel apoptosis yang hilang (Cotran, 1999).

### 2.1.5. Mekanisme

Proses apoptosis dikendalikan oleh sinyal sel yang dapat berasal dari pencetus ekstrinsik maupun intrinsik. Yang termasuk sinyal ekstrinsik antara lain hormon, faktor pertumbuhan, nitrit oksida dan sitokin. Semua sinyal tersebut harus dapat menembus membran plasma untuk dapat menimbulkan respon. Sinyal intrinsik apoptosis merupakan suatu respon yang diinisiasi oleh sel sebagai respon terhadap stress dan akhirnya mengakibatkan kematian sel. Pengikatan reseptor

nuklear oleh glukokortikoid, panas, radiasi, kekurangan nutrisi, infeksi virus dan hipoksia merupakan keadaan yang dapat menimbulkan pelepasan sinyal apoptosis intrinsik melalui kerusakan sel.

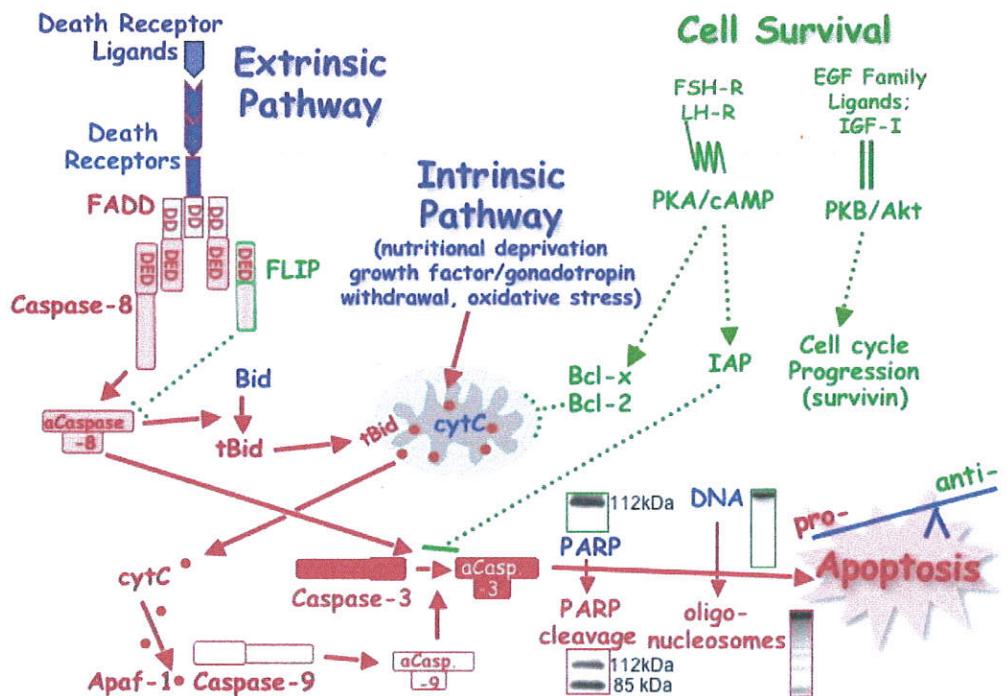
### 1. *Ekstrinsik Pathway*

Pathway ini diinisiasi oleh pengikatan reseptor kematian pada permukaan sel pada berbagai sel. Reseptor kematian sel terdiri dari *cytoplasmic domain* yang berfungsi mengirim sinyal apoptosis. Reseptor kematian yang diketahui antara lain TNF reseptor tipe 1 yang dihubungkan dengan protein Fas (CD95). Selanjutnya protein Fas berikatan dengan ligannya (FasL). Tiga atau lebih molekul Fas bergabung dengan *cytoplasmic death domain* membentuk binding site untuk adapter protein yang disebut FADD (*Fas-associated death domain*). FADD ini melekat pada reseptor kematian dan mulai berikatan dengan bentuk inaktif dari caspase 8. Molekul procaspase 8 ini kemudian dibawa ke atas dan kemudian mengaktifkan procaspase lainnya dan mengaktifkan enzim untuk mediator pada fase eksekusi. Jalur ini dapat dihambat oleh protein FLIP (*Fas Ligand Inhibitor Protein*) sehingga tidak menyebabkan pecahnya enzim procaspase 8 dan menghalangi proses apoptosis (Cotran, 1999).

### 2. *Intrinsik (Mitokondrial) Pathway*

Jalur ini terjadi oleh karena adanya permeabilitas mitokondria dan pelepasan molekul pro-apoptosis kedalam sitoplasma, tanpa memerlukan reseptor kematian. Faktor pertumbuhan dan sinyal lainnya dapat merangsang pembentukan protein anti apoptosis Bcl2, yang berfungsi sebagai regulasi apoptosis. Protein anti apoptosis yang utama adalah Bcl-2 dan Bcl-x, yang pada keadaan normal terdapat

pada membran mitokondria dan sitoplasma. Pada saat sel mengalami stress, Bcl-2 dan Bcl-x menghilang dari membran mitokondria dan digantikan oleh pro-apoptosis protein, seperti Bak, Bax, Bim. Sewaktu kadar Bcl-2 dan Bcl-x menurun, permeabilitas membran mitokondria meningkat, beberapa protein dapat mengaktifkan caspase. Salah satu protein tersebut adalah *cytochrome-c* yang diperlukan untuk proses respirasi pada mitokondria. Di dalam cytosol, *cytochrome-c* berikatan dengan protein Apaf-1 (*Apoptosis activating factor-1*) dan mengaktifasi caspase-9. Protein mitokondria lainnya, seperti *Apoptosis Inducing Factor* (AIF) memasuki sitoplasma dengan berbagai inhibitor apoptosis yang pada keadaan normal untuk menghambat aktivasi caspase.



Gambar 2 : Mekanisme apoptosis (intrinsik dan ekstrinsik Pathway)

Sumber : <http://www.imgenex.com/emarketing/apoptosis-pathway6>

Sehingga dapat diketahui adanya perbedaan antara apoptosis dan nekrosis yang terlihat seperti pada tabel di bawah ini:

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

Pada penelitian histologi, pada jaringan yang dicat dengan *hematoxylin-eosin*, apoptosis melibatkan sel tunggal dan kelompok sel kecil, sel-sel apoptosis tampak sebagai massa bulat atau oval dari sitoplasma eosinoplik yang terlibat dengan fragmen kromatin inti yang padat. Karena penyusutan dan pembentukan sel dari badan apoptosis berlangsung cepat dan fragmennya cepat difagositosis, dirusak atau dilepas ke dalam lumen, apoptosis pada jaringan dapat terjadi sebelum kelihatan jelas pada pemeriksaan histologis. Sebagai tambahan, proses apoptosis berlawanan dengan nekrosis karena apoptosis tidak menimbulkan inflamasi sehingga lebih sulit untuk dideteksi secara histologis.

## 2.2. Limfosit dalam sistem Imun

### 2.2.1. Definisi

Sistem imun adalah suatu sistem dalam tubuh manusia yang terdiri dari sel-sel serta produk zat-zat yang dihasilkannya, yang bekerja sama secara kolektif dan terkoordinir untuk melawan benda asing seperti kuman-kuman penyakit atau racunnya yang masuk ke dalam tubuh (Unair,2008). Imunitas adalah resistensi terhadap penyakit terutama penyakit infeksi. Dalam sistem imun, terdapat sel yang berperan penting dalam proses imunitas tersebut yaitu sel limfosit.

Limfosit sendiri adalah salah satu varian dari leukosit yang dibentuk dari sumsum tulang, yang merupakan sel nongranular dan terdapat variasi yang besar dan kecil (Dorland,2003). Pada jaringan limfoid terdapat dua kelompok besar, satu kelompok yaitu sel limfosit T yang bertanggung jawab dalam pembentukan limfosit teraktivasi dan kelompok lain yaitu sel limfosit B yang yang bertanggung jawab dalam pembentukan antibodi yang memberikan imunitas humorai.

Walau sel limfosit tubuh berasal dari sel batang primitif yang ada dalam sumsum tulang yang membentuk limfosit di embrio, sel tersebut tidak mampu membentuk limfosit T dan antibodi. Sebelum dapat melakukan hal itu, mereka harus berdeferasiasi lebih lanjut dan mengalami beberapa proses dalam perjalannya. Selain limfosit terdapat jenis sel T dan sel B, juga terdapat sel NK-*Natural Killer* (Baratawidjaja,2006).

### 2.2.2. Klasifikasi sistem imun

Sistem imun manusia merupakan suatu pertahanan diri yang dimiliki oleh manusia. Pertahanan imun terdiri dari sistem imun alamiah (nonspesifik) dan

sistem imun didapat (spesifik). Sistem imun nonspesifik ini merupakan mekanisme fisiologik imunitas yang berupa komponen normal tubuh yang selalu ditemukan pada individu sehat dan siap mencegah mikroorganisme masuk ke dalam tubuh dan dengan cepat menyingirkannya. Jumlahnya dapat ditingkatkan oleh infeksi misalnya jumlah sel darah putih meningkat selama fase akut pada banyak penyakit. Disebutnya nonspesifik karena tidak ditujukan terhadap mikroba tertentu, telah ada dan siap berfungsi sejak lahir. Mekanismenya tidak menunjukkan spesifitas terhadap bahan asing dan mampu melindungi tubuh terhadap banyak patogen potensial. Sistem tersebut merupakan pertahanan terdepan dalam menghadapi serangan berbagai mikroba dan dapat memberikan respon langsung (Baratawidjaja,2006).

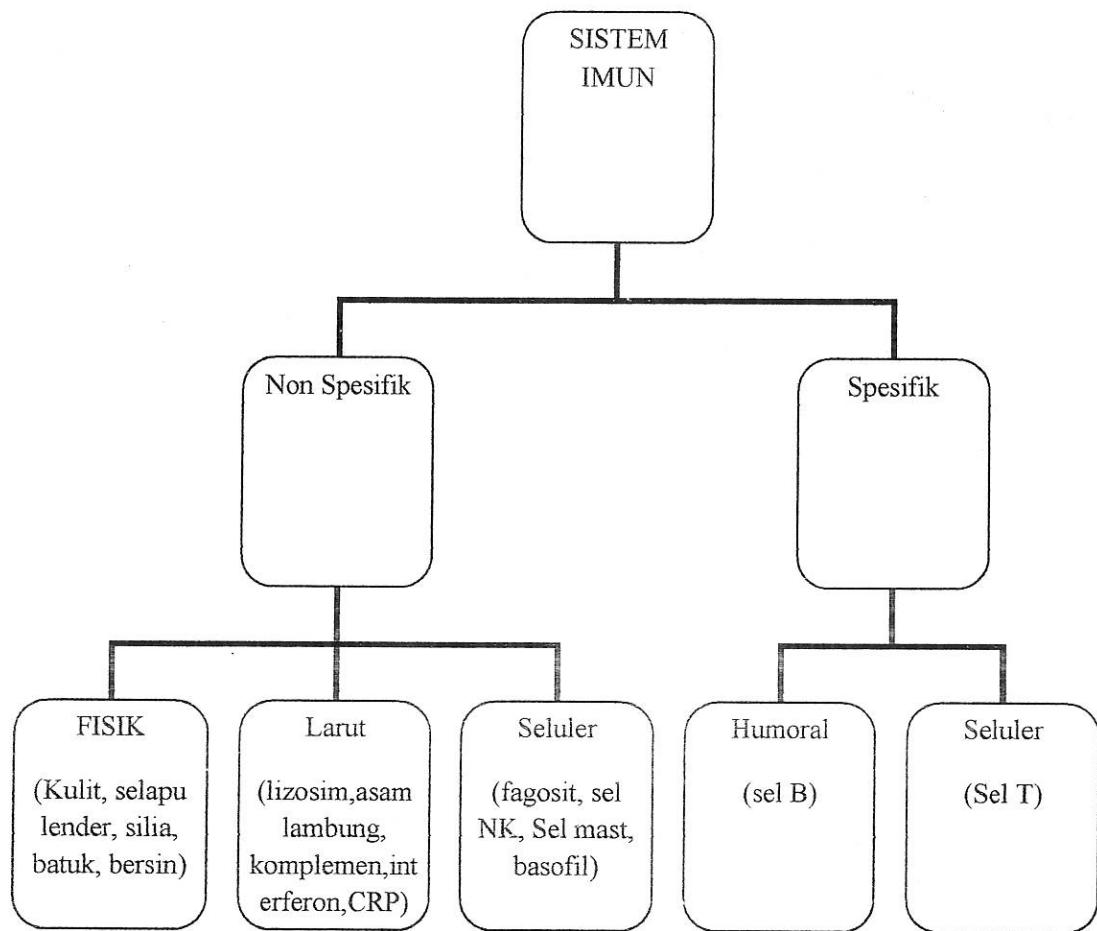
Berbeda dengan sistem imun nonspesifik, sistem imun spesifik mempunyai kemampuan untuk mengenal benda yang dianggap asing baginya. Benda asing yang pertama kali muncul dalam badan akan segera dikenal oleh sistem imun spesifik sehingga terjadi sensitasi sel-sel sistem imun tersebut. Benda asing yang sama jika terpajan ulang, akan dikenal lebih cepat kemudian akan dihancurkan. Oleh karena sistem tersebut hanya dapat menyingkirkan benda asing yang sudah dikenalnya sebelumnya, maka sistem ini disebut spesifik. Untuk menghancurkan benda asing yang berbahaya bagi tubuhnya, sistem imun spesifik dapat bekerja tanpa bantuan sistem imun non spesifik. Pada umumnya terjalin kerja sama yang baik antara antibodi-komplemen-fagosit dan antara sel T-makrofag. Pada imunitas humorai, sel limfosit B akan melepas antibodi untuk menyingkirkan mikroba ekstraseluler dan pada imunitas seluler, maka sel limfosit

T akan mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba atau mengaktifkan sel Tc untuk memusnahkan sel terinfeksi (Baratawidjaja, 2006).

Pemeran utama sistem imun disini adalah Sel Limfosit. Limfosit dibagi menjadi sel limfosit B atau sel B. Sel B ini merupakan pemeran utama dalam sistem imun spesifik humoral. Sel B berasal dari sel asal multipoten di sumsum tulang. Pada unggas, sel yang disebut bursal cell atau sel B akan bermigrasi dan berdeferensiasi dan berkembang menjadi sel B yang matang dalam alat yang disebut Bursa Fabricius yang terletak di dekat kloaka. Pada manusia deferensiasi terjadi di dalam sumsum tulang.

Kemudian Limfosit T yang menjadi pemeran utama dalam sistem imun spesifik selular. Sel ini juga berasal dari sel asal yang sama dengan sel B. Pada orang dewasa sel ini dibentuk dalam sumsum tulang tetapi proliferasi dan deferensiasinya terjadi di dalam kelenjar timus atas pengaruh berbagai faktor asal timus. Sekitar 90-95% dari semua sel T dalam timus akan mati dan hanya 5-10% menjadi matang dan meninggalkan timus untuk masuk ke dalam sirkulasi.

Kemudian Sel NK, yang merupakan golongan limfosit ketiga sesudah sel T dan sel B. Jumlahnya sekitar 5-15% dari limfosit yang ada dalam sirkulasi dan 45% dari limfosit yang ada dalam jaringan. Sel tersebut berfungsi sebagai imunitas nonspesifik terhadap virus dan sel tumor. Secara morfologis, sel NK merupakan limfosit dengan granul besar. Ciri-cirinya yaitu memiliki banyak sekali sitoplasma (limfosit B dan T hanya sedikit mengandung sitoplasma), granul sitoplasma azurofilik, pseudopodia dan nukleus eksentris (Baratawidjaja,2006).



Gambar 2.Pembagian Sistem Imun Manusia

Sumber : Baratawidjaja, 2006. Imunologi Dasar FKUI edisi 7

### 2.2.3. Pembentukan dan Kerja Limfosit

Limfosit terletak secara tersebar dalam nodus limfe, namun dapat juga dijumpai dalam jaringan limfoid (limpa, tonsil, apendik, bercak payer pada usus halus, sumsum tulang dan timus). Limfosit dalam tubuh berperan dalam sistem imun, melalui pembentukan antibodi (imunitas humoral) dan limfosit teraktivasi (imunitas sel T) melalui jaringan limfoid.

Pada jaringan limpoid terdapat dua kelompok sel besar, satu kelompok yaitu limfosit T yang bertanggung jawab dalam pembentukan limfosit teraktivasi dan kelompok lain yaitu limfosit B bertanggung jawab dalam pembentukan antibodi yang memberikan imunitas hormonal. Walau sel limfosit tubuh berasal dari sel batang primitif dalam sumsum tulang yang membentuk limfosit di embrio, sel tersebut tidak mampu membentuk limfosit T dan antibodi. Sebelum dapat melakukan hal itu, mereka harus berdeferensiasi lebih lanjut atau diproses lebih dulu.

Kelenjar timus melakukan deferensiasi terhadap limfosit T. Limfosit T setelah pembentukannya di sumsum tulang, mula-mula bermigrasi ke kelenjar timus. Di sini limfosit T membelah secara cepat dan dalam waktu yang bersamaan membentuk keanekaragaman yang ekstrim untuk bereaksi melawan berbagai antigen yang spesifik. Artinya tiap satu limfosit membentuk reaktivitas yang spesifik untuk melawan antigen. Kemudian limfosit berikutnya membentuk spesifitas melawan antigen yang lain. Hal ini terus berlangsung sampai terdapat bermacam-macam limfosit timus dengan reaktivitas spesifik untuk melawan jutaan antigen yang berbeda-beda. Berbagai tipe limfosit T yang diproses ini sekarang meninggalkan timus dan menyebar ke seluruh tubuh untuk memenuhi jaringan limfoid di setiap tempat. Proses ini berlangsung beberapa waktu sebelum bayi lahir dan selama beberapa bulan setelah bayi lahir.

Hati dan sumsum tulang melakukan proses deferensiasi terhadap limfosit B. Rincian proses pada limfosit B sedikit diketahui dari pada yang diketahui mengenai limfosit T. Pada manusia, limfosit B diketahui diproses lebih dahulu di

hati selama pertengahan kehidupan janin dan di sumsum tulang selama masa akhir janin dan setelah lahir. Nama limfosit B karena mula-mula pengolahannya ditemukan pada bursa fabrikus dari burung, sehingga dinamakan limfosit B.

Setelah diproses terlebih dulu, limfosit B seperti juga limfosit T, bermigrasi ke jaringan limfoid di seluruh tubuh, di mana mereka menempati daerah yang sedikit lebih kecil dari pada limfosit T. Bila antigen spesifik datang berkontak dengan limfosit T dan B di dalam jaringan limfoid, maka limfosit T menjadi teraktivasi membentuk sel T teraktivasi dan limfosit B membentuk antibodi. Sel T teraktivasi dan antibodi ini kemudian bereaksi dengan sangat spesifik terhadap antigen tertentu yang telah mulai perkembangannya (Unair,2008).

Sedangkan sel NK dikenal oleh karena berperan dalam imunitas keganasan dan sel terinfeksi yang tidak mengekspresikan MHC-I. Sel NK mengandung perforin atau sitolisin, sejenis C9 yang dapat membuat lubang-lubang kecil pada membran sasaran. Sitolisin dilepas setelah terjadi kontak. Membran sel NK sendiri mengandung protein prolaktin yang mengikat sitolisin sehingga mencegah polimerasi dan terhindar dari efek sitolisinnya sendiri. Sel NK secara alamiah sudah merupakan limfosit sitotosik yang ditemukan sejak lahir yang berperan dalam sistem imun non spesifik selular. Sel NK dapat membunuh sel penjamu yang mengekspresikan molekul MHC-I abnormal. Dalam hal ini, sel NK dapat membunuh sel tumor yang dapat mengenal molekul MHC-I abnormal pada sel sasaran (Baratawidjaja,2006).

## 2.3. Apoptosis Sel Limfosit Pada Sistem Imun

### 2.3.1. Apoptosis Sel-Sel Limfosit pada Sistem Imun

Seperti yang kita ketahui bahwa sistem proteksi dalam tubuh manusia diatur oleh sistem imun tubuh yang dimilikinya baik sejak lahir ataupun didapat. Limfosit pun memegang peranan yang penting dalam mengatur fungsi dari imunitas tubuh ini. Limfosit ini berguna sebagai bala tentara dalam tubuh untuk melawan mikroba yang masuk ke dalam tubuh baik itu untuk yang pertama kalinya ataupun proses berulang.

Salah satu proses dari perkembangan sel itu adalah apoptosis. Yang merupakan suatu mekanisme sel yang akan membuat siklus kematian secara terprogram. Proses apoptosis ini berlaku bagi semua sel terutama bagi limfosit. Fungsinya sangatlah penting, karena apabila terjadi defek apoptosis (baik spontan maupun mutasi) maka akan berdampak pada sistem imun. Ditemukannya mutasi gen-gen yang berkaitan dalam apoptosis pada hewan coba dengan penyakit autoimun menjadi suatu hal yang menarik untuk dapat menerangkan kemungkinan peran kerusakan apoptosis pada penyakit autoimun pada manusia.

Peristiwa apoptosis limfosit dapat dipicu oleh adanya kerusakan DNA yang gagal diperbaiki, hiperemia, infeksi, sepsis, dan mekanisme remodeling pada proses perkembangan yang tentunya bersifat fisiologis. Sinyal-sinyal yang berasal interseluler dan sinyal-sinyal internal secara normal menjaga agar mekanisme apoptosis tidak bekerja. Pada keadaan di mana sel-sel itu kehilangan kontak dengan sekitarnya atau adanya gangguan internal yang tidak dapat diatasi, maka sel limfosit terpicu untuk mengalami apoptosis (Benjamini, 1996).

Selain itu proses infeksi pun akan mempercepat suatu sel limfosit untuk mengalami apoptosis, seperti bila keadaan seseorang mengalami sepsis, akan mempercepat proses apoptosis pada limfosit. Pada beberapa penelitian, dikatakan bahwa keadaan sepsis yang dialami seseorang akan meningkatkan kondisi apoptosis yang dialami oleh sel limfosit.

Sebuah test dan penelitian yang dilakukan pada pasien dewasa yang mengalami sepsis atau keadaan trauma yang sangat berat, didapatkan pada pemeriksaan dalam tubuhnya secara intraoperatif berupa penurunan yang sangat drastis dari sel limfosit B dan sel limfosit T-CD4. Hal itu dikarenakan adanya proses aktif dari caspase 9 yang dipaparkan dalam limfosit yang sejalan dengan lamanya durasi sepsis, sehingga menyebabkan pengaktifan jalur mitokondrial kematian sel yang sekaligus meningkatkan kejadian apoptosis (AJC, 2008).

Apoptosis limfosit sendiri diketahui sangat berperan dalam sistem imun tubuh manusia melalui beberapa peran yang dilaluinya. Proses tersebut antara lain:

1. Proses yang pertama adalah apoptosis limfosit merupakan suatu mekanisme yang bertanggung jawab untuk menyingkirkan atau memusnahkan sel-sel timosit maupun sel B yang mengekspresikan reseptor yang tidak berfungsi sempurna. Termasuk diantaranya sel timosit yang tidak mampu mengatur kembali (rearrange) reseptor sel T nya atau gagal untuk melalui seleksi positif dan negatif, dan sel B yang tidak mampu mengatur kembali gen-gen imunoglobulinnya secara normal.

Sehingga apoptosis mempunyai arti penting dalam menjaga kestabilan dan keseimbangan dari sel T dan B. Dimana berfungsi untuk menjaga suplai jumlah cadangan sel T dan sel B. Pada individu yang berusia relatif masih muda, maka hanya sekitar 2% dari sel induk T dan sel induk B yang berkembang secara normal, lainnya sebesar 98% dari limfosit akan dimusnahkan melalui mekanisme apoptosis selama masa perkembangannya.

2. Proses yang kedua adalah apoptosis limfosit ini berperan dalam memusnahkan sel-sel imun setelah mereka teraktivasi dan berproliferasi dalam respons imun normal melalui proses yang disebut dengan kematian sel yang diinduksi aktivasi (*activation-induced cell death-AICD*). Proses ini secara efisien akan menyingkirkan sel-sel keradangan yang akan memproduksi sitokin proinflamasi dan nantinya akan sangat diperlukan dalam pengaturan respons imun. Bila diketahui terdapat defek pada sistem AICD-nya, walaupun berukuran kecil, maka dapat berkontribusi untuk mencetuskan suatu penyakit autoimun.
3. Proses yang ketiga adalah apoptosis pada limfosit ini pun akan berperan penting dalam memusnahkan sel-sel imun yang cacat atau yang sudah tidak diperlukan kembali. Delesi yang dalam oleh sel-sel T tersebut penting untuk menghindari adanya penumpukan dari sel yang tidak berguna. Kerusakan dari proses apoptosis limfosit ini, dalam hal ini akan menghasilkan adanya penumpukan dari sel T dan B yang sudah tidak diperlukan lagi sehingga dapat berkontribusi untuk terjadinya penyakit

autoimun, namun dengan onset usia yang lebih tua dan terbentuknya antibodi yang cenderung akan berlebihan (Sudoyo, 2006).

### **2.3.2. Dampak Apoptosis sel limfosit pada sistem imun**

Adanya gangguan pada proses apoptosis limfosit tentunya akan berdampak pada sistem imun tersebut. Karena apoptosis terjadi pada sel tunggal atau sekelompok kecil sel dan tidak menyebabkan peradangan, mungkin sulit untuk menentukannya secara histologik (Robins dan Kumar, 1995).

Kondensasi dan fragmentasi kromatin dikaitkan dengan fragmentasi DNA internukleosom yang karakteristik seperti terlihat pada elektroforesis agar. Diperkirakan fragmentasi diperantarai oleh aktivasi endonuklease yang sensitif kalsium, karena peningkatan kalsium sitosolik bebas yang terjadi pada awal apoptosis. Aktivasi transglutaminase berpengaruh sebagian pada perubahan bentuk dan volume, dan fagositosis jisim apoptotik diperantarai oleh reseptor pada makrofagnya untuk komponen pada sel apoptotik.

Pada banyak keadaan, apoptosis bergantung kepada aktivasi gen dan sintesis protein baru dan diperkirakan bahwa proses ini diatur oleh sejumlah gen terkait apoptosis. Beberapa macam hal yang dapat menyebabkan gangguan pada proses apoptosis limfosit ini tentunya akan menyebabkan gangguan imunitas tubuh seperti keadaan autoimun.

Autoimun ini dikarenakan adanya kegagalan self tolerance yang merupakan ketidakmampuan membentuk respons terhadap antigen yang ada pada dirinya sendiri. Sebenarnya toleransi dapat dipertahankan bila sel limfosit T atau

sel Limfosit B (atau keduanya) dibuat inaktif. Karena pada sel Limfosit T helper mengatur imunitas seluler dan humoral, toleransi sel Limfosit T helper inilah yang dianggap penting dalam pencegahan penyakit autoimun.

Toleransi yang terjadi dapat terjadi melalui proses delesi klonal. Proses ini terjadi dimana klon sel T imatur dengan reseptor sel Limfosit T yang mempunyai afinitas kuat dengan antigen sendiri mengalami delesi dalam timus selama perkembangannya. Seleksi negatif demikian pun berlaku pula sebaliknya pada perkembangan sel Limfosit B. Meskipun demikian, delesi klonal tidak sempurna dan sel B normal dapat ditemukan dengan Ig permukaan terhadap antigen sendiri misalnya DNA, kolagen, dan tiroglobulin.

Proses apoptosis yang terjadi pada sel limfosit ini pula berlangsung untuk menjalankan fungsi homeostasis (Benjamini, 1996). Maksudnya adalah jumlah sel dalam suatu jaringan atau organ tersebut diupayakan harus berada dalam kondisi seimbang. Tujuannya untuk menjalankan fungsinya dengan baik dan mempertahankan lingkungan internalnya. Bila keseimbangan apoptosis ini terganggu, dapat mengakibatkan suatu keadaan tertentu, bila kecepatan pembelahannya lebih tinggi dibandingkan apoptosisnya maka dapat terbentuk tumor.

Seperti pada gen prototipe *Bcl-2*. *Bcl-2* mencegah terjadinya kematian sel limfosit terprogram, tetapi kadang ekspresinya bisa berlebihan karena gangguan genetik. Ekspresi yang berlebihan tersebut agaknya akan dapat memperpanjang kelangsungan hidup sel dan bila sel tersebut secara genetik mengalami kerusakan, sel akan mengalami mutasi tambahan dari gen supresor kanker seperti *p53*.

Seperti pada Limfoma sel B, di sini *Bcl-2* berlokasi berdampingan dengan rantai berat Ig yang aktif bertranskripsi, sehingga mengakibatkan ekspresi *Bcl-2* berlebihan.

Bila kecepatan pembelahan selnya lebih lambat dari kematian sel, maka jumlah sel menjadi berkurang seperti halnya pada nekrosis. Dalam keadaan dimana proses kematian sel yang berlangsung lebih cepat, dapat kita lihat dalam penelitian dan tes yang dilakukan pada beberapa model binatang dan pasien manusia. Dalam pasien dengan keadaan sepsis atau mengalami infeksi berat, maka proses apoptosis limfosit yang terjadi semakin cepat dan memegang kendali dalam kematian sel. Sepsis akan mendorong apoptosis bekerja lebih cepat dibanding proses pembelahan selnya, dengan cara mengaktifkan jalur kematian terprogram melalui *intrinsic pathway* (*mitokondrial mediated injury*) dan *ekstrinsik pathway* (*receptor mediated injury*).

Dalam penelitian yang lain dikatakan bahwa, sepsis dapat mengaktifkan dua jalur sekaligus dalam kematian sel limfosit ini. Persentase dari meningkatnya kematian ini terutama terlihat pada aktivitas sistem jalur *intrinsic pathway*. Pada pasien dengan keadaan sepsis, pada jalur kematian melalui jalur intrinsiknya, protein inhibitornya (Bcl) diketahui kadarnya berkurang seiring dengan peningkatan proses apoptosisnya (Hotchkiss, 2005).

Dalam proses ini, sepsis merupakan gangguan kompleks yang mengurangi kadar inhibitor protein dan juga mengakibatkan aktivitas berlebihan dari beberapa golongan caspade antara lain caspade 3, caspade 8 dan caspade 9. Sehingga akan mengaktifasi aktivase caspade 9 yang membantu aktivasi perubahan caspade 8

dan caspase 3 menjadi proses aktivase caspase 3 yang mengaktifkan proses pembentukan apoptosis. Selain itu, dari ada beberapa peneliti yang mengatakan bahwa mungkin juga ada beberapa bakteri dengan toksin-toksin aktif berbeda yang dapat mengaktifkan program kematian sel dengan mekanisme yang unik. Namun penyebab dan proses lebih lanjut belum diketahui.

Sedangkan pada suatu keadaan yang kita sebut dengan autoimun, dapat juga dikarenakan karena proses apoptosis yang mengalami gangguan. Keadaan ini merupakan kegagalan self tolerance yang merupakan ketidakmampuan membentuk respons terhadap antigen yang ada pada dirinya sendiri. Sebenarnya toleransi dapat dipertahankan bila sel limfosit T atau sel Limfosit B (atau keduanya) dibuat inaktif.

Gangguan dalam proses apoptosis ini yang dapat menyebabkan terjadinya penumpukan sel limfosit yang fungsinya kurang baik sehingga akan menghancurkan imunitasnya sendiri. Karena pada sel Limfosit T helper mengatur imunitas seluler dan humoral, toleransi sel Limfosit T helper inilah yang dianggap penting dalam pencegahan penyakit autoimun. Reaksi autoimun ini dapat juga karena hubungan HLA (*Human leukocyte Antigen*) dan pengelompokan keluarga dalam beberapa penyakit autoimun mengarah pada faktor genetik dan infeksi. Autoimunitas ini dapat bersifat spesifik jaringan atau sistemik.

Seperti pada Sindroma Lupus Eritematosus sistemik, dimana proses dan penyebabnya belum diketahui. Namun, dalam patogenesisnya, dapat dikarenakan terganggunya proses apoptosis yang melibatkan self tolerance bersama aktivitas sel limfosit B. *Self-antigen* (protein/DNA nukleosomal; RNA/protein pada Sm,

Ro, dan La; fosfolipid) dapat ditemukan oleh sistem imun pada gelembung permukaan sel apoptotic; sehingga antigen, autoantibodi, dan kompleks imun tersebut dapat bertahan untuk beberapa jangka waktu yang panjang, menyebabkan inflamasi dan penyakit berkembang. Aktivasi imun dari sel yang bersirkulasi atau yang terikat jaringan diikuti dengan peningkatan sekresi proinflammatork *tumor necrosis factor* (TNF) dan interferon tipe 1 dan 2 (IFNs), dan sitokin pengendali sel B, *B lymphocyte stimulator* (BLyS) serta Interleukin (IL) 10. Peningkatan regulasi gen yang dipicu oleh interferon merupakan suatu petanda genetik SLE. Namun, sel T dan *natural killer* (NK) gagal menghasilkan IL-2 dan *transforming growth factor* (TGF) yang cukup untuk memicu CD4+ dan inhibisi CD8+. Hal ini mengakibatkan hipereaktifnya sel T helper, sehingga proses toleransi yang diharapkan tidak terbentuk.

Akibatnya adalah produksi autoantibodi yang terus menerus dan terbentuknya kompleks imun, dimana akan berikatan dengan jaringan target, disertai dengan aktivasi komplemen dan sel fagositik yang menemukan sel darah yang berikatan dengan Ig. Aktivasi dari komplemen dan sel imun mengakibatkan pelepasan kemotaksin, sitokin, chemokin, peptide vasoaktif, dan enzim perusak. Pada keadaan inflamasi kronis, akumulasi *growth factors* dan sel imun akan memicu pelepasan keomtaxin, sitokin, chemokin, peptide vasoaktif, dan enzim perusak. Pada peradangan yang kronis, akumulasi dari *growth factor* dan produk oksidase kronis berperan terhadap kerusakan jaringan ireversibel pada glomerulus, arteri, paru-paru, dan jaringan lainnya.

Dalam tubuh manusia yang terdiri berbagai macam sel tubuh, peranan sel limfosit memegang peranan yang sangat penting. Proses-proses apoptosis limfosit yang terjadi dalam tubuh merupakan siklus penting dalam pengaturan sistem imun seseorang. Memerlukan kerja sama dan bantuan baik dari faktor intrinsik maupun ekstrinsik yang menyebabkan proses pembentukan dan apoptosis berlangsung dengan baik. Keseimbangan inilah yang akan menyebabkan kinerja dari imunitas manusia juga akan berlangsung baik.

## BAB III

### PERAN APOPTOSIS SEL LIMFOSIT PADA SISTEM IMUN MANUSIA DITINJAU DARI ISLAM

#### 3.1. Apoptosis Sel Limfosit Ditinjau Dari Pandangan Islam

Apoptosis berperan penting dalam perkembangan proses hidup pada seorang manusia, tetapi juga berpengaruh pada patofisiologi penyakit dalam keadaan seseorang bila terserang penyakit. Perkembangan sel-sel limfosit bergantung pada deferensiasi dan proses pembentukannya ketika di sum-sum tulang, yang merupakan komponen sel utama limfosit. Fungsi limfosit sangat berperan pada saat pertahanan diri terhadap mikroorganisme yang masuk ke dalam tubuh. Fungsinya dapat turun bila terjadi gangguan pada proses pembentukannya atau pada saat proses regenerasinya. Apoptosis merupakan salah satu proses yang juga dialami oleh limfosit (Baratawidjaja, 2006).

Tubuh manusia terdiri atas triliunan sel. Sel pertama yang membentuk tubuh berasal dari rahim ibu dengan menyatunya dua sel, yaitu spermatozoa dan ovum. Sel ini terus membelah dan beberapa waktu kemudian menjadi segumpal daging. Kemudian, begitu sel-sel yang membentuk daging ini terus membelah untuk membentuk sel-sel baru, tubuh pun sedikit demi sedikit terbentuk.

Setiap sel yang baru akan memiliki bentuk-bentuk yang berbeda. Beberapa menjadi sel darah, sel tulang, sel syaraf, dan sel-sel lainnya. Masing-masing sel melakukan tugas yang berbeda-beda pula. Setiap sel dalam tubuh melakukan tugasnya dengan sempurna karena perencanaan yang sempurna dari Allah,

sehingga manusia bisa menjalani kehidupan tanpa kesulitan apapun. Oleh karena itu, perlu dipikirkan secara mendalam tentang apa yang dikaruniakan oleh Allah untuk seluruh makhluk-Nya.

Seperti makhluk hidup lainnya, sel pun akan mengalami kematian. Dalam sehari, milyaran sel dalam tubuh manusia mengalami kematian massal. Kematian memang diciptakan bagi makhluk hidup, termasuk juga sel (Thalbah, 2009). Setiap makhluk yang ada di bumi pasti akan mengalami kematian. Hal ini telah diatur dan sesuai dengan firman Allah SWT :

كُلُّ مَنْ عَلَيْهَا فَانٌ

Artinya : " Semua yang ada di bumi itu akan binasa. " (QS. Ar-Rahman (55): 26)

Kematian yang dialami oleh sel tersebut bukanlah hanya karena suatu kelainan ataupun penyakit, melainkan dapat pula merupakan gejala fisiologis yang disebut kematian sel terprogram atau *apoptosis*. Apoptosis terjadi pada sel-sel yang sehat maupun sakit. Serangkaian proses apoptosis yang kompleks dan terjadi setiap hari di dalam tiap sel-sel makhluk hidup baik sel yang normal maupun yang abnormal sehingga tercapainya suatu keseimbangan ini merupakan tanda-tanda Kekuasaan Allah SWT sebagaimana difirmankan Allah SWT dalam firman-Nya:

بَسْرَكَ اللَّهُ الَّذِي بِيَدِهِ الْمُلْكُ وَهُوَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ  
الَّذِي خَلَقَ الْمَوْتَ وَالْحَيَاةَ لِبَلْوَكُمْ أَيْضًا أَخْسَى عَمَلًا وَهُوَ الْعَزِيزُ الْغَفُورُ

Artinya: “*Maha suci Allah yang di tangan-Nyalah segala kerajaan, dan Dia Maha Kuasa atas segala sesuatu. Yang menjadikan mati dan hidup, supaya Dia menguji kamu, siapa diantara kamu yang lebih baik amalnya. Dan Dia Maha Perkasa lagi Maha Pengampun.*” (QS Al Mulk (67) : 1-2)

Dipandang dari sudut etimologis, apoptosis berasal dari dua suku kata bahasa yunani yaitu *apo* yang artinya dari, dan *ptosis* yang artinya jatuh atau gugur. Istilah tersebut diambil melalui analogi dedaunan yang rontok secara bersamaan pada saat musim gugur di daerah subtropis.

Sel yang mengalami apoptosis, seharusnya adalah sel normal dan sehat, namun dikarenakan munculnya perintah berupa sinyal-sinyal biokimia, maka sel tersebut akan mati. Bila sinyal kematian sudah ditangkap oleh reseptor-reseptor yang menerimanya, maka tanpa alasan apapun sel tersebut tidak akan menolak dan memulai proses apoptosis. Kebanyakan ilmuwan di dunia menyatakan apoptosis adalah peristiwa bunuh diri sel. Namun dalam kenyataannya, apoptosis bukan sekedar kematian sia-sia.

Dibalik apoptosis, banyak manfaat dan hikmah yang dirasakan oleh individu yang disusunnya dan juga sel-sel dari generasi selanjutnya. Karena apoptosis mempunyai maksud untuk melakukan upaya dalam hal menjaga kestabilan jumlah sel dalam tubuh manusia. Peristiwa apoptosis tidak akan mengganggu fisiologi tubuh organisme serta tidak akan mengurangi jumlah sel dalam satu individu. Hal itu dikarenakan peristiwa apoptosis selalu diikuti dengan pertambahan jumlah sel melalui mekanisme reproduksi sel (Bowolaksono, 2007).

Apoptosis adalah kematian sel terprogram dalam rangka menjaga keseimbangan jaringan dan organ yang disusun oleh sel tersebut. Karena tujuan

apoptosis itu untuk menjaga kestabilan jumlah sel, maka dapat kita bayangkan bila proses apoptosis tidak ada, maka jumlah sel akan menumpuk, baik itu sel yang muda ataupun yang tua. Salah satu akibat dari kegagalan proses itu adalah sel yang semestinya sudah dihancurkan pada proses apoptosis akan menjadi berubah sifat dan karakter. Pada dasarnya, apoptosis memberi kesempatan kepada generasi baru untuk bekerja secara optimal.

Manusia diciptakan oleh Allah dalam bentuk dan proses yang sempurna. Pada saat dalam kandungan, perkembangan dalam perut ibu berlangsung tanpa henti. Pada minggu kelima, tangan dan kaki embrio mulai terlihat. Benjolan ini sebentar lagi akan menjadi lengan. Beberapa sel kemudian mulai membentuk tangan. Tetapi sebagian dari sel-sel pembentuk tangan embrio tersebut melakukan sesuatu yang mengejutkan, ribuan sel ini melakukan bunuh diri massal. Kematian sel-sel ini memiliki tujuan yang amat penting. Bangkai-bangkai sel yang mati di sepanjang garis tertentu ini diperlukan untuk pembentukan jari tangan. Sel-sel lain memakan sel-sel mati tersebut, akibatnya celah-celah kosong terbentuk di daerah ini. Semua ini sekali lagi menunjukkan bahwa semua sel penyusun manusia ini diberi petunjuk oleh Allah (Yahya, 2005). Keteraturan dan keseimbangan pada kematian sel-sel ini terjadi karena setiap sel di dalam tubuh telah mematuhi perintah dan tujuan pencipta-Nya, sama seperti hal-hal di alam semesta yang tunduk kepada perintah-Nya sebagaimana Allah firmankan:

إِنَّ رَبَّكُمُ اللَّهُ الَّذِي خَلَقَ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضَ فِي سَتَةِ أَيَّامٍ ثُمَّ أَسْتَوَى عَلَى الْعَرْشِ  
 يُغْشِي الْيَوْمَ النَّهَارَ يَطْلُبُهُ، حَيْثُ شَاءَ وَالشَّمْسَ وَالْقَمَرُ وَالنُّجُومُ مَسْخُرَاتٍ بِأَسْرِهِ وَهُوَ أَلَّهُ  
 الْخَلُقُ وَالْأَمْرُ بَارَكَ اللَّهُ رَبُّ الْعَالَمِينَ

٥٢

Artinya: "Sesungguhnya Tuhan kamu ialah Allah yang telah menciptakan langit dan bumi dalam enam masa, lalu Dia bersemayam di atas Arasy. Dia menutupkan malam kepada siang yang mengikutinya dengan cepat, dan ( diciptakan-Nya pula) matahari, bulan dan bintang-bintang (masing-masing) tunduk kepada perintah-Nya. Ingatlah, menciptakan dan memerintah hanyalah hak Allah. Maha Suci Allah, Tuhan semesta alam." (QS. Al A'raaf (7) : 54)

Kematian sel terprogram merupakan suatu program yang ditanam di setiap organisme multiseluler untuk pengendalian jumlah dan pembaharuan sel-sel dalam tubuh. Dapat dibayangkan jika proses tersebut tidak terjadi, mulai dari masa pembuahan manusia, dimana bila tidak terjadi apoptosis maka tidak akan ada pembelahan sel-sel sehingga saat menginjak 9 bulan usia kandungan seorang perempuan, manusia hanya terbentuk sebagai *mudhghah* yang besar, tidak akan ada kulit, jaringan tulang dan syaraf, apalagi sel-sel epitel yang selalu melindungi organ.

Penggambaran Al-Qur'an tentang dimulainya proses pembentukan dan penciptaan manusia sejak masih dalam kandungan kemudian proses regenerasinya serta perkembangannya dijelaskan di dalam Al-Qur'an, seperti yang terdapat dalam firman Allah:

وَلَقَدْ خَلَقْنَا إِلَاسْنَ مِنْ سُلَالَةٍ مِنْ طِينٍ ۝ ۱۲ ۝ ثُمَّ جَعَلْنَاهُ نُطْفَةً فِي قَرَارٍ مَّكِينٍ ۝ ۱۳ ۝ ثُمَّ خَلَقْنَا النُّطْفَةَ عَلْقَةً فَخَلَقْنَا الْعَلْقَةَ مُضْعَفَةً فَخَلَقْنَا الْمُضْعَفَةَ عَظِيْمًا ۝ ۱۴ ۝ فَكَسَوْنَا الْعَظِيْمَ لَهُمَا ثُمَّ أَنْشَأْنَاهُ خَلْقَاءَ أَخْرَ فَتَبَارَكَ اللَّهُ أَحْسَنُ الْخَلِيقَيْنَ ۝ ۱۵ ۝

Artinya: "Dan sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dari suatu saripati (berasal) dari tanah. Kemudian Kami jadikan saripati itu air mani (yang disimpan) dalam tempat yang kokoh (rahim). Kemudian air mani itu kami jadikan segumpal darah, lalu segumpal darah itu Kami jadikan segumpal daging, dan segumpal daging itu Kami jadikan tulang belulang, lalu tulang belulang itu Kami bungkus dengan daging. Kemudian Kami jadikan dia makhluk yang (berbentuk) lain. Maka Maha Suci lah Allah, Pencipta Yang Paling Baik." (QS. Al Mu'minun (23) : 12-14)

### 3.2 Sistem Imun Manusia Ditinjau Dari Pandangan Islam

Proses pertahanan diri pada manusia dari kecil hingga dewasa tentunya akan mengalami proses-proses dalam perkembangannya, seperti selama dalam proses kesempurnaan penciptaan manusia yang meliputi beberapa tahapan, yaitu tahap pembuahan, tahap nidasi, tahap perkembangan janin dalam kandungan, hingga tahap kelahiran manusia baru. Pembuahan adalah pertemuan antara sel telur dengan sperma atau sel mani. Kemudian proses yang dialami dari lahir-bayi kemudian menjadi dewasa dengan berbagai penyakit dan keadaan termasuk pikun dan hingga terjadinya kematian yang tidak bisa dihindarkan.

Di dalam Al-Qur'an, Allah SWT menjelaskan bagaimana proses penciptaan manusia, serta terjadinya perjalanan manusia hingga kematian:

يَأَيُّهَا النَّاسُ إِنَّ كُنْتُمْ فِي رَيْبٍ مِّنَ الْبَعْثِ فَإِنَّا خَلَقْنَاكُمْ مِّنْ تُرَابٍ ثُمَّ مِّنْ نُطْفَةٍ ثُمَّ  
 مِّنْ عَلَقَةٍ ثُرَّ مِنْ مُضْغَةٍ مُّخْلَقَةٌ وَغَيْرِ مُخْلَقَةٌ لِّنَبِينَ لَكُمْ وَنُقْرِنَ فِي الْأَرْحَامِ مَا نَشَاءُ  
 إِنَّ أَجَلَ مُسَمٍّ ثُمَّ نُخْرِجُكُمْ طِفْلًا ثُمَّ لَتَبْلُغُو أَشَدَّ كَعْدَةٍ وَمِنْكُمْ مَنْ  
 يُؤْفَى وَمِنْكُمْ مَنْ يُرَدُّ إِلَى أَرْذِلِ الْعُمُرِ لِكَيْلَا يَعْلَمَ مِنْ بَعْدِ عِلْمٍ شَيْئًا  
 وَتَرَى الْأَرْضَ هَامِدَةً فَإِذَا أَنْزَلْنَا عَلَيْهَا الْمَاءَ أَهْتَرَتْ وَرَبَتْ وَأَنْبَتَ مِنْ كُلِّ

﴿ زَوْجَ بَهِيجٍ ﴾

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 *la'zi* 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." (QS. Al Hajj(22):5)

Proses kesempurnaan penciptaan manusia dinyatakan juga dalam ayat lainnya yang menjelaskan terjadinya pembuahan sebagai akibat adanya pertemuan sel mani (sperma) dengan sel telur dalam Al-Qur'an :

﴿ إِنَّا خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ مِنْ نُطْفَةٍ أَمْشَاجَ بَتَّلِيهِ فَجَعَلْنَاهُ سَعِيْعًا بَصِيرًا ﴾

Artinya: "Sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dari setetes mani yang bercampur yang Kami hendak mengujinya (dengan perintah dan larangan), karena itu Kami jadikan dia mendengar dan melihat. (QS. Al Insaan (76) : 2)

Ayat tersebut menjelaskan bahwa terjadinya pembuahan sebagai akibat adanya pertemuan sel mani (sperma) dengan sel telur. Al-Qur'an menyebutnya dengan "nutfah amsyaj" atau air mani yang bercampur. *Nutfah* yang sudah bercampur tersebut kemudian berkembang menjadi *alaqah* atau segumpal daging. Dari hasil konsepsi selanjutnya terjadilah proses nidasi. Nidasi adalah peristiwa ketika hasil konsepsi bersarang dalam dinding rahim. Pada saat ini sel-sel yang membentuk blastula masuk kedalam dinding rahim. Blastula terdiri dari sel-sel sebelah luar dan sel-sel sebelah dalam.

Sel-sel sebelah luarnya dinamakan sel-sel trofoblas yang berfungsi menembus dinding rahim dan nantinya akan menjadi bagian dari plasenta. Sedangkan bagian dalamnya terdiri dari kelompok sel-sel bintik benih (*nodus embrionale*), dari kelompok inilah janin akan terbentuk. Tahapan sesudah *alaqah* yaitu pembentukan *mudhghah* yakni berupa benjolan daging. Selanjutnya tahapan pembentukan 'izham (tulang-belulang) dan *lahm* (daging/otot). Kemudian Allah SWT meniupkan ruh ke dalam janin, selanjutnya diberikan juga *sama'* (pendengaran), *abshar* (penglihatan), dan *af'idadh* (hati). Maka tampaklah tanda-tanda kehidupan (*janin hayatiah*) yang berarti mulainya babak baru kehidupan janin di dalam rahim itu.

Pada dasarnya, embrio di dalam rahim seorang ibu seharusnya dianggap sebagai benda asing oleh tubuh manusia, sehingga begitu terbentuk akan segera dilawan. Disinilah mulai bekerja sistem pertahanan tubuh si ibu terhadap benda asing yang ada di dalam rahimnya. Sistem pertahanan ibu itu tidak akan membiarkan benda asing seperti ini berkembang. Namun kenyataannya embrio

tidak mudah diserang seperti yang kita duga. Karena embrio pun memiliki pertahanan diri dan pelindung sampai ia tercipta sempurna. Setelah terbentuk, ia berhasil berkembang sepenuhnya selama sekitar sembilan bulan dan sepenuhnya terlindungi dari serangan antibodi (Yahya, 2005).

Hal ini dapat terjadi karena adanya penghalang yang mengelilingi embrio dan khusus diciptakan hanya untuk menyerap nutrisi dalam darah. Penghalang ini membantu embrio mengambil nutrisi yang dibutuhkan untuk perkembangannya sambil melindunginya dari efek perusakan oleh antibodi ibu. Isolasi embrio dari antibodi dengan perlindungan khusus seperti itu merupakan salah satu bukti bahwa Allah juga memberi si calon bayi ini sebuah perlindungan diri yang membuatnya dapat berkembang dan juga sebagai bukti kesempurnaan penciptaan manusia dalam proses yang luar biasa (Yahya, 2005).

Dalam Al-Qur'an Allah berfirman bahwa Allah menempatkan embrio pada tempat yang aman:

﴿۲۱﴾ الَّذِي خَلَقَكُمْ مِّنْ مَوْهِبَتِنَا فَجَعَلَنَا فِي قَرَارٍ مَّكِينٍ ۚ إِنَّ قَدَرَ مَعْلُومٍ ۚ ۲۰  
﴿۲۲﴾ فَقَدْرَنَا فِيْعَمَ الْقَدِيرُونَ

Artinya: "Bukankah Kami menciptakan kamu dari air yang hina? Kemudian Kami letakkan dia dalam tempat yang kokoh (rahim), sampai waktu yang ditentukan (bentuknya), maka Kami-lah sebaik-baik yang menentukan." (QS. Al Mursalaat (77): 20-23)

Jika embrio sudah dapat dilihat oleh mata biasa, embrio tersebut akan berbentuk sepotong daging yang belum nampak sebagai bentuk manusia. Perubahan menjadi bentuk manusia akan terjadi secara bertahap dan menimbulkan

tulang-tulang serta perlengkapan lainnya, seperti otot, sistem syaraf, sistem sirkulasi, pembuluh-pembuluh darah, dan lain-lain.

Hal-hal ini juga melibatkan proses apoptosis. Contoh lain apoptosis adalah terbentuknya jari-jari tangan dan kaki. Mekanisme alami itulah yang menyebabkan bentuk organ tubuh menjadi bentuk yang sempurna dan dinamis. Bentuk abnormal bawaan polidaktili atau sindaktili adalah salah satu contoh dari kelainan genetika yang disebabkan karena proses apoptosis yang berjalan tidak normal saat perkembangan embrio (Bowolaksono, 2007).

Bila seorang manusia yang telah melalui proses penciptaan yang sempurna ternyata memiliki bentuk dan fisik yang tidak sesuai dengan kebanyakan orang normal kebanyakan, maka itu merupakan suatu sunatullah atau takdir yang tidak dapat dihindarkan. Setiap kejadian pasti memiliki maksud dan tujuannya sendiri. Begitu pula dengan datangnya musibah, penyakit dan kematian. Semua itu pasti akan dialami oleh setiap makhluk Allah yang hidup. Karena kematian tidak dapat dihindarkan dari takdir kita sebagai manusia.

Pada hakikatnya semua musibah, penyakit dan kematian merupakan ujian yang mengandung rahmat dan hikmah. Ujian yang diberikan Allah kepada umatnya agar selalu ingat kepada-Nya dan belajar dari setiap kejadian yang dialami manusia tersebut. Dijelaskan di dalam Al-Qur'an telah disebutkan :

٢٥ ﴿كُلُّ نَفْسٍ ذَائِقَةُ الْمَوْتِ وَنَبْلُوكُمْ بِالشَّرِّ وَالْخَيْرٌ فِتْنَةٌ وَإِلَيْنَا تُرْجَعُونَ﴾

Artinya : “ Tiap-tiap yang berjiwa akan merasakan mati. Kami akan menguji kamu dengan keburukan dan kebaikan sebagai cobaan (yang sebenar-benarnya). Dan hanya kepada Kami lah kamu dikembalikan ” (QS. Anbiya (21) : 35)

### **3.3 Tinjauan Islam terhadap Peran Apoptosis Sel Limfosit Pada Sistem Imun Manusia**

Dalam tubuh manusia, proses apoptosis berperan penting dalam perkembangan sel-sel pertahanan diri, seperti limfosit. Apoptosis yang terjadi pada sel-sel limfosit itu dilakukan untuk melakukan seleksi terhadap limfosit-limfosit yang tidak berfungsi sebagaimana mestinya. Sehingga perlu untuk dibuang dan dihancurkan. Selain itu apoptosis yang terjadi pada sel limfosit bisa juga dikarenakan proses di luar normal atau patologis, seperti karena infeksi atau sepsis, yang akan meningkatkan proses apoptosis yang ada sehingga menjadi berlebihan. Mekanisme ini terjadi berlebihan atau abnormal maka akan memicu terjadinya berbagai penyakit atau keadaan yang di luar keinginan kita, salah satunya terjadinya gangguan imunitas seperti autoimun. Penyakit autoimun ini dapat dikarenakan merupakan suatu penyakit genetik yang menyebabkan gangguan pada saat proses apoptosis sel-sel pertahanan diri, yang terjadi sejak dia lahir.

Adanya proses yang terjadi pada apoptosis sel-sel limfosit apakah itu fisiologis atau patologis, akan berhubungan dengan sistem pertahanan tubuh yang dimiliki oleh manusia. Karena limfosit merupakan salah satu pemeran utama dalam perlindungan diri baik yang spesifik ataupun nonspesifik. (Stites, 2000). Ketidakteraturan seperti itu diciptakan untuk suatu alasan yang tersembunyi supaya manusia dapat memahami dengan jelas bahwa kehidupan di dunia ini hanyalah sementara dan sangat tidak sempurna. Hal tersebut memotivasi manusia untuk menyingkap tabir dibalik ini semua yaitu dengan melakukan penelitian-

penelitian yang tentu saja sangat bermanfaat sebagai upaya pengembangan ilmu pengetahuan bagi umat manusia (Yahya, 2005). Sebagaimana dalam Al-Qur'an, Allah menjelaskan :



Artinya : "Maka hendaklah manusia memperhatikan dari apakah dia diciptakan?" (QS At-Thariq (86) : 5)

Pada setiap manusia diperlukan pengetahuan yang tepat untuk mengetahui mana fungsi limfosit yang baik mana yang mengalami gangguan. Pengetahuan ini menjadi sangat penting jika terjadi ketika dilahirkan, seorang manusia memiliki penyakit yang dibawanya sejak lahir. Hakikatnya takdir ilahi adalah pemberian Allah kepada umatnya. Kadang kala, banyak perbuatan yang maha bijaksana yang intinya adalah kebaikan, secara lahiriah menurut manusia adalah keburukan. Hal tersebut disebabkan keterbatasan pemikiran manusia melalui akhlaknya, yang sangat dipengaruhi oleh hal-hal lahiriah. Apa yang tidak disenangi manusia maka akan membuat terasa menyakitkan lalu kemudian dianggapnya sebagai musibah (Habanakah, 1998).

Dalam usaha menjaga kesehatan dan pengobatan suatu penyakit, tidak setiap orang dapat melakukannya sendiri, karena itulah dalam ajaran Islam terdapat ketentuan bagi setiap Muslim yang memerlukan petunjuk dalam suatu hal termasuk didalamnya mengenai kesehatan agar bertanya kepada ahlinya (Shihab, 1997). Dalam firman Allah :

وَمَا أَرْسَلْنَا مِنْ قَبْلَكَ إِلَّا رِجَالًا نُوحِي إِلَيْهِمْ فَشَلَوْا أَهْلَ الْذِكْرِ إِنْ كُنْتُمْ لَا تَعْلَمُونَ

٤٣

Artinya: “Dan Kami tidak mengutus sebelum kamu, kecuali orang-orang lelaki yang Kami beri wahyu kepada mereka; maka bertanyalah kepada orang yang mempunyai pengetahuan jika kamu tidak mengetahui” (QS. An-Nahl (16) : 43)

Islam mengajarkan kepada setiap Muslim yang sehat agar senantiasa menjaga kesehatannya, dan kepada Muslim yang sakit agar berobat secara benar dengan melakukan konsultasi, pemeriksaan dan pengobatan penyakitnya. Hal tersebut dapat terlaksana bila setiap muslim bertanya kepada ahlinya.

Pada suatu keadaan seseorang mengalami sakit, orang tersebut dapat terancam jika proses penyakit tersebut dibiarkan saja dan tidak menjalani pengobatan yang benar. Pada seorang yang mengalami gejala sakit seperti gangguan autoimun hendaknya melakukan pemeriksaan laboratorium yang merupakan penanda gangguan autoimun seperti tes ANA (*Anti Nuklear Antibody*). Kemudian berkonsultasi kepada dokter yang ahli dan berkecimpung di bidang tersebut.

Anak adalah salah satu rahmat Allah kepada manusia sebagai pelanjut perjuangan menegakkan agama Allah. Selain itu, anak juga sebagai amanat Allah. Al-Qur'an dengan tegas sekali menyatakan bahwa apa saja yang ada di dalam alam ini, berupa harta, hasil karya manusia, anak, bulan, bumi, matahari, bintang, tumbuhan, hewan, tanah, air, udara, dan sebagainya itu adalah kepunyaan Allah.

Nabi Zakaria a.s berdoa agar memperoleh keturunan yang baik, sebagaimana dalam Al-Qur'an dijelaskan :

هَنَالِكَ دَعَازُكَ رَبِّ يَارِبِّهِ، قَالَ رَبِّ هَبْ لِي مِنْ لَدُنْكَ ذُرْيَةً طِبِّيَّةً إِنَّكَ سَمِيعُ الدُّعَاءِ

٢٨

Artinya : "Di sanalah Zakariya mendoa kepada Tuhanya seraya berkata: "Ya Tuhaniku, berilah aku dari sisi Engkau seorang anak yang baik. Sesungguhnya Engkau Maha Pendengar doa" (Q.S Ali Imran (3): 38)

Selain dapat mengancam nyawa apabila dibiarkan begitu saja, penyakit autoimun ini pula harus diwaspadai karena beberapa gejala yang memungkinkan akan menganggu psikologis dari si penderita. Karena tentunya dia akan merasa berbeda dengan teman-teman lainnya. Daya tahan tubuhnya pun jauh lebih lemah dibanding dengan teman-teman sekitarnya. Sehingga dibutuhkan dukungan dan dorongan dari keluarga dan orang di sekitarnya, agar dia tabah dan sabar menghadapi ujian yang diberikan oleh Allah kepadanya. Seperti dalam firman-Nya:

وَلَنَبْلُوَنَّكُمْ بِشَيْءٍ مِّنَ الْخُوفِ وَالْجُوعِ وَنَقْصٍ مِّنَ الْأَمْوَالِ  
وَالْأَنْفُسِ وَالشَّمَرَاتِ وَبَشِّرِ الصَّابِرِينَ

100

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)

Ayat Al-Qur'an di atas menjelaskan kepada kita sebagai umat manusia bahwa sebenarnya Allah akan menguji kalian (umatnya) dengan musibah yang

menurut pandangan kalian adalah keburukan dan akan menguji kalian dengan nikmat yang menurut kalian adalah kebaikan. Maka hendaknya kita sebagai hamba Allah senantiasa selalu bersabar, berserah diri dan tidak lupa terus berusaha dalam menghadapi setiap persoalan.

Seorang dokter dalam setiap upayanya untuk berusaha mengembangkan dan mengamalkan ilmu pengetahuan haruslah bermotifkan 2 aspek, yaitu : (1) Motivasi untuk menyempurnakan aspek bidang pengobatan yang dipakai dan juga (2) Motivasi ibadah (Soepardi, 2001). Hal ini terdapat dalam firman Allah dalam Al-Qur'an :

أَمَنْ هُوَ قَنْتُ إِنَّمَا أَيْلَلَ سَاجِدًا وَقَابِمًا يَحْذِرُ الْآخِرَةَ وَيَرْجُو رَحْمَةَ رَبِّهِ قُلْ هُلْ يَسْتَوِي الَّذِينَ يَعْلَمُونَ وَالَّذِينَ لَا يَعْلَمُونَ إِنَّمَا يَذَّكِّرُ أُولُو الْأَلْبَابِ ۝

Artinya : “Katakanlah: “Wahai hamba-hamba-Ku yang beriman, bertakwalah kepada Tuhanmu”. Orang-orang yang berbuat baik di dunia ini memperoleh kebaikan. Dan bumi Allah itu adalah luas. Sesungguhnya orang-orang yang mengingat Allah adalah orang-orang yang berilmu pengetahuan”. (QS. Az Zumar (39) : 9)

Maka seorang muslim yang mempunyai penyakit, hendaknya selalu berusaha untuk berobat dan tidak letih untuk bersabar dan tidak lupa selalu mengingat Allah. Karena pada hakikatnya, hal-hal seperti itu adalah salah satu bentuk ujian yang pasti dialami setiap manusia sesuai dengan tujuan hikmah-Nya (Habanakah,1998). Seperti yang terdapat dalam hadits riwayat muslim, Rasulullah shallallahu'alaihi wasallam menggambarkan kriteria seorang mukmin dalam menyikapi ketentuan Allah SWT, beliau bersabda :

عَجِبًا لِأَمْرِ الْمُؤْمِنِ إِنَّ أَمْرَهُ كُلُّهُ خَيْرٌ وَلَيْسَ ذَلِكَ لَا حَدٍ إِلَّا لِلْمُؤْمِنِ إِنْ أَصَابَتْهُ سَرَّاءٌ شَكَرٌ  
فَكَانَ خَيْرًا لَهُ وَإِنْ أَصَابَتْهُ ضَرَّاءٌ صَبَرَ فَكَانَ خَيْرًا لَهُ ॥

“Sungguh mengagumkan orang mukmin, segala perkaranya adalah baik dan yang demikian tidak diperoleh kecuali oleh orang mukmin. Bila menerima kebaikan yang menyenangkannya maka ia bersyukur dan bila ditimpa kemudharatan (musibah) maka dia bersabar. Maka yang demikian baik baginya.”(HR.Muslim)

Sehingga dapat dikatakan setiap persoalan yang dialami manusia hendaknya harus dihadapi dengan sabar dan tetap berusaha mencari jawabannya. Baik mengenai proses yang diketahui maupun yang belum diketahui. Pengetahuan mengenai proses-proses kematian sel yang ada dalam tubuh manusia memberikan gambaran bahwa sebenarnya Allah telah mengatur setiap jengkal hidup manusia dari mulai bagian yang terkecil dan memberikan kita sebuah pemahaman agar kita mempelajari bagaimana proses tersebut dan tidak melupakan keberadaan Allah SWT.

Jadi jelaslah bahwa semua proses dalam kehidupan kita, termasuk yang ada dalam tubuh manusia, seperti proses apoptosis sel limfosit, yang termasuk dalam proses pertahanan tubuh kita, diatur oleh Allah dengan sangat baik. Semua tahapan-tahapan pembentukan dilakukan bertahap hingga menjadi satu kesatuan yang baik dan sempurna dalam penciptaan. Kesemuanya itu merupakan salah satu bagian kecil dari kekuasaan Allah yang tercantum dalam Al-Qur'an, masih banyak lagi masalah lain yang telah dijabarkan dalam Al-Qur'an yang masih perlu digali dan dipelajari.

## BAB IV

### KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM TERHADAP PERAN APOPTOSIS SEL LIMFOSIT PADA SISTEM IMUN MANUSIA

Berdasarkan uraian di atas, penulis mendapatkan kaitan antara ilmu kedokteran dan Islam, yaitu sebagai berikut:

1. Ditinjau dari sisi kedokteran, apoptosis merupakan kematian sel terprogram yang mana prosesnya adalah suatu program yang ditanam di setiap organisme multiseluler untuk pengendalian jumlah dan pembaharuan sel. Proses ini dialami oleh sel-sel dalam tubuh manusia. Mekanisme terjadinya apoptosis ini dapat dikarenakan akibat dari diaktifkannya beberapa sinyal yang mencetuskan kematian. Sel tidak dapat mengalami apoptosis dengan sendirinya, tetapi sel tersebut harus mendapat sinyal terlebih dahulu sebelum melakukan apoptosis. Ditinjau dari sisi Islam, hal ini menunjukkan bahwa setiap ciptaan Allah SWT akan tunduk serta patuh dan taat atas perintah-Nya sebagai pencipta yang maha sempurna. Sehingga menunjukkan bahwa Allah telah mengatur setiap jengkal hidup manusia mulai dari bagian terkecil dari hidup manusia. Dalam hal ini terlihat adanya keterkaitan yang sesuai antara kedokteran dan Islam mengenai proses apoptosis, setiap proses apoptosis dalam tubuh manusia membutuhkan perantara seperti sinyal-sinyal sesuai dengan ajaran Islam yang tercantum dalam Al-Qur'an bahwa semua ciptaan Allah akan patuh pada perintah-Nya dan tidak bisa menolak atau melanggar perintah Allah SWT.

2. Ditinjau dari sisi kedokteran, sistem pertahanan tubuh yang dimiliki oleh manusia telah dibentuk sejak masih dalam kandungan dan akan semakin matang dan berkembang sejak manusia lahir ke dunia. Melalui proses-proses deferensiasi hingga regenerasi yang sudah diatur oleh Allah swt untuk menguatkan perlindungan diri manusia tersebut. Bila terdapat suatu kelainan atau gangguan pada imunitas merupakan satu keadaan di luar keinginan manusia yang bisa merupakan gangguan yang berasal dari faktor genetik atau suatu sebab penyakit tertentu. Ditinjau dari sisi Islam, ketidakteraturan seperti itu diciptakan untuk suatu alasan yang tersembunyi supaya manusia dapat memahami dengan jelas bahwa kehidupan di dunia ini hanyalah sementara dan sangat tidak sempurna. Tanpa keberadaan berbagai penyakit, manusia mungkin akan melupakan betapa tidak berdayanya mereka terhadap Allah yang menciptakan mereka. Pada hakikatnya semua penyakit merupakan ujian yang mengandung rahmat dan hikmah. Dengan demikian, terdapat keterikatan yang sesuai antara kedokteran dan Islam mengenai proses-proses yang tidak normal seperti adanya penyakit merupakan suatu gangguan yang di luar kemampuan manusia atau merupakan ketidakteraturan, yang membuat manusia harus selalu ingat kepada Allah SWT.
3. Dalam perkembangan dan majunya teknologi serta keilmuan masa kini, proses-proses alamiah maupun patologis dalam tubuh masih banyak yang belum terlalu dipahami. Seperti mengenai proses apoptosis limfosit yang memungkinkan terjadinya gangguan imunitas seperti proses apoptosis limfosit yang berlebihan, proses apoptosis limfosit yang kurang bekerja, atau penyakit

autoimun. Agama Islam dalam hal ini, sangat mendorong umat manusia untuk mengembangkan kreasi berpikirnya untuk menemukan sesuatu yang menjadi objek dari penelitian, yang kelak akan menjadi teori, sebagai landasan untuk mengembangkan ilmu-ilmu yang sangat bermanfaat bagi kemajuan, khususnya peradaban umat manusia. Penemuan bahwa gangguan imunitas dapat disebabkan oleh suatu proses apoptosis sel limfosit yang dikarenakan sebab fisiologis atau patologis merupakan petunjuk dari Allah SWT bagi manusia untuk terus berfikir dan mencari ilmu. Hasil dari penelitian-penelitian ini dapat diterapkan dalam bidang medis, antara lain yaitu dalam mencegah proses apoptosis patologis pada sel limfosit yang berkaitan dengan gangguan imunitas tubuh manusia.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 KESIMPULAN**

1. Apoptosis sel-sel limfosit merupakan salah satu proses penting pada sistem imun manusia. Apoptosis limfosit merupakan suatu mekanisme yang bertanggung jawab untuk menyingkirkan atau memusnahkan sel-sel T maupun sel B yang mengekspresikan reseptor yang tidak berfungsi sempurna. Selain itu, apoptosis juga bisa dikarenakan oleh kelainan genetik yang akan mengganggu proses apoptosis yang harusnya berlangsung normal. Atau juga bisa dikarenakan suatu proses penyakit seperti saat keadaan seorang mengalami sepsis, maka akan mengaktifkan jalur *intrinsic pathway* mitokondrial dan *ekstrinsik pathway* yang akan meningkatkan apoptosis pada sel limfosit. Hal tersebut memperlihatkan bahwa apoptosis sel limfosit bisa terjadi karena sebab fisiologis ataupun patologis.
2. Sistem imun manusia adalah suatu sistem dalam tubuh manusia yang terdiri dari sel-sel serta produk zat-zat yang dihasilkannya, yang bekerja sama secara kolektif dan terkoordinir untuk melawan benda asing seperti kuman-kuman penyakit atau racunnya yang masuk ke dalam tubuh. Limfosit merupakan salah satu pemeran utama yang penting dalam proses proteksi tersebut. Adanya gangguan pada apoptosis limfosit ini tentunya akan berdampak pada gangguan sistem imun tubuh. Pada beberapa

keadaan yang dapat menyebabkan gangguan proses apoptosis sel limfosit akan menimbulkan gangguan pada imunitas tubuh seperti proses apoptosis yang berlebihan, terjadinya tumor ataupun proses autoimun. Proses apoptosis yang berlebihan dapat terjadi melalui proses pengaktifan jalur kematian yang disebabkan karena sebab-sebab tertentu seperti sepsis. Ataupun proses autoimun yang bisa dikarenakan adanya kegagalan *self tolerance* sel limfosit terhadap antigen yang ada pada dirinya sendiri.

3. Ditemukannya peranan apoptosis sel-sel limfosit pada sistem imunitas tubuh manusia merupakan salah satu bentuk kemajuan di bidang medis. Penemuan tersebut tidak terlepas dari peran ilmu pengetahuan dalam meneliti lebih dalam mengenai proses-proses apoptosis sel limfosit yang terjadi. Islam memandang kematian sel dalam bentuk apoptosis bukanlah kematian yang sia-sia melainkan banyak manfaat dari sel-sel yang mengalami proses apoptosis tersebut. Proses apoptosis dimulai dari tahapan mudhghah atau pada istilah medis disebut blastokista. Pada tahapan ini, apoptosis bermanfaat dalam implantasi embrio. Pada tahapan-tahapan selanjutnya apoptosis tetap terjadi, contohnya: pada pembentukan organ-organ. Hal tersebut merupakan petunjuk dari Allah SWT bagi manusia, karena berdasarkan ajaran Islam, manusia diwajibkan untuk terus berpikir dan mencari ilmu. Hasil dari penelitian-penelitian ini dapat diterapkan dalam bidang medis, yaitu dalam mencegah proses apoptosis patologis sel limfosit yang berkaitan dengan gangguan imunitas sistem imun manusia. Selain itu, masih banyak lagi permasalahan yang masih

belum dipelajari, hal ini menunjukkan bahwa pengetahuan yang ada sekarang ini masih merupakan satu bagian yang kecil dari apa yang telah dijabarkan dalam Al-Qur'an. Sehingga manusia diwajibkan berpikir dan terus mengembangkan ilmu pengetahuan dengan tidak lupa tetap berdasarkan pada Al-Quran.

## 5.2 SARAN

1. Untuk Masyarakat yang memiliki penyakit gangguan pada imunitasnya dengan tanda-tanda antara lain seperti bengkak dan nyeri pada persendian, dada sering berdebar-debar, sering perdarahan pada kulit, ruam atau bercak kemerahan yang banyak pada kulit, agar melakukan pemeriksaan secara lengkap dan terperinci sehingga dapat memudahkan petugas medis dalam diagnosis dan penanganan yang semestinya.
2. Untuk Dokter Muslim diharapkan dapat mengetahui dan memahami proses-proses apoptosis yang dapat terjadi pada sel tubuh manusia, terutama limfosit baik yang secara fisiologis ataupun patologis, serta kemungkinan terjadinya penyakit yang mungkin muncul karena gangguan proses apoptosis tersebut sehingga dapat memberikan informasi yang lengkap kepada pasien dan dapat membantu dalam pengobatannya.
3. Untuk Cendekiawan Muslim diharapkan lebih banyak mengkarya dan memperhatikan buku-buku kaidah pustaka yang membahas mengenai keterkaitan dunia kesehatan dan pandangan Islam mengenai masalah-masalah kesehatan yang ada, sehingga memudahkan masyarakat

mengenal, memahami dan mengerti penyakit yang dideritanya melalui dua sudut pandang, dunia medis kedokteran dan Islam, sehingga pemahamannya menjadi lebih mendalam dan memotivasi mereka untuk terus berikhtiar menyembuhkan penyakit yang dideritanya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al Qur'an dan Terjemahnya. 1989. Departemen Agama RI. Jakarta.
- Baratawidjaja, KG. 2006. Imunologi Dasar FKUI. Edisi 7. Hal 6-20. Balai Penerbit FKUI: Jakarta.
- Benjamini, S. 1996. The Book Of Imunology. 5<sup>th</sup> edition. Hal 2-15. Livingstone Churcill. New York, London.
- Bowolaksono, A. 2007. Melihat Kurikulum dari Dunia Sel. <http://www.webdev.ui.ac.id>.
- Cotran RS, 1999. Robbins patologic basis of disease. 6<sup>th</sup> ed. Hal 18-25. WB Saunders Company. Tokyo-London-Sydney.
- Departemen Agama RI. 2002. Islam untuk disiplin ilmu kedokteran dan kesehatan. Jilid I. Departemen Agama Republik Indonesia: Jakarta.
- Dorland. 2003. Dorland's Medical Dictionary. 21<sup>st</sup> edition. W.B Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto.
- Goepel JR. Responses to cellular injury. 1996. General and systematic pathology 2<sup>nd</sup> ed. Hal 117-119. Churchill livingstone. New York-London-Madrid.
- Habanakah, A. 1998. Pokok-pokok Aqidah Islam. Hal 674-680. Gema Insani: Jakarta.
- Hotchkiss, RS, Craig M. Coopersmith and Irene. 2005. Prevention of Lymphocyte Apoptosis. The Journal of Immunology CID 2005:41.
- Kresno, SB. 2001 Ilmu onkologi dasar. Hal 13-15. Bagian patologi klinik FKUI. Jakarta.
- Mansjoer, A., Kusputi Triyanti, Rakhmi S. 2001. Kapita Selekta Kedokteran. Media Aesculapius. 568-569. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Mouhamad, S, Laurence, Marie Therese, Corienne Leprince, Marie et all. 2003. B Cell receptor Mediated apoptosis of Human Lymphocytes. Journal immunology 112 : 1354-1357.

- Nencioni, Alessio, Lauber, Frank G, dkk. 2003. Cyclopentenone Prostaglandin Induce Lymphocyte Apoptosis by Activating Mitochondrial Apoptosis Pathway. The Journal of Immunology 171 : 5148-5156.
- Robbins, SL dan Kumar, V. 1995. Buku Ajar Patologi I. Edisi 4. 1-27. EGC. Jakarta.
- Shihab, MQ. 1997. Wawasan Al Quran. Mizan: Jakarta.
- Smith, W. 1998. The Process of Cellular Apoptosis Pathway. [http://www.sabiosciences.com/pathway.php?sn=sn=cellular\\_apoptosis\\_pathway](http://www.sabiosciences.com/pathway.php?sn=sn=cellular_apoptosis_pathway).
- Soepardi, S. 2001. Kode Etik Kedokteran Islam. 55-60. CV Akademika Pressindo: Jakarta.
- Stites. W. 2000. Immunology of ShortCourse. 3<sup>rd</sup> edition. 1-15. Churchill Livingstone. New York.
- Sudoyo, AW, Bambang S, Idrus Alwi. 2006. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid 2 Edisi 6. 1118-1122. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Thalbah, H 2009. Kematian Sel. <http://idshvoong.com/medicine-and-health/1914431-kematian-sel/>.
- Wijaya, E. 2009. Limfosit dan Sistem Imun. <http://fkunair.blogspot.com./dr.ekawijaya.imunitas.htm>.
- Wijaya, 2009. Patologi dan Kematian Sel Jaringan. <http://patologiikrimah.blogspot.com/2009/02/penuaan-dankematian-sel-jaringan.html>.
- Yahya H. 2004. Keajaiban di Dalam Tubuh Kita. <http://www.harunyahya.com/indo>, Last update 10 Mei 2011
- Yahya H. 2005. Rahasia Kekebalan Tubuh. <http://www.harunyahya.com/indo>. Last update 10 Mei 2011
- Vinod, B, Shidam MD, and Vanlila K. 2000. Evaluation of Apoptotic leukocytes. The Journal of Pathology. Departement Pathology medical college of Winconsin. 202:53226
- Yuriawantini, A. 2008. Medical SLE. <http://medicalsle.ejournal.unud.ac.id>. Last update 19 mei 2011

Zuhroni. 2010. Pandangan Islam Terhadap Masalah Kedokteran dan Kesehatan.  
Bagian Agama Islam UPT MKU dan Bahasa Universitas Yarsi. Jakarta.