

PERUBAHAN PADA GEN *p53* SEBAGAI FAKTOR
PENCETUS KARSINOGENESIS DITINJAU DARI
KEDOKTERAN DAN ISLAM



3228

Disusun Oleh :

THAIRA PELANGI

110.2004.264

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

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI

J A K A R T A

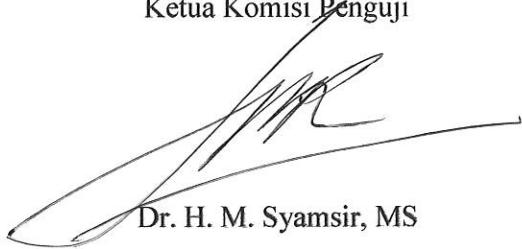
MEI 2011

PERNYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi ini dengan judul **PERUBAHAN PADA GEN *p53* SEBAGAI FAKTOR PENCETUS KARSINOGENESIS DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM** telah kami setujui untuk dipertahankan di hadapan Komisaris Penguji Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.

Jakarta, Mei 2011

Ketua Komisi Penguji



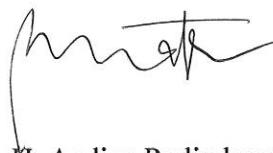
Dr. H. M. Syamsir, MS

Pembimbing Medik



Harliansyah, PhD

Pembimbing Agama



DR. H. Andian Parlindungan, M.Ag

ABSTRAK

PERUBAHAN PADA GEN *P53* SEBAGAI FAKTOR PENCETUS KARSINOGENESIS DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM

Kanker merupakan penyebab kematian terbesar nomor dua di dunia setelah penyakit kardiovaskular. Salah satu penyebab terjadinya kanker adalah adanya mutasi pada gen *p53*. Gen ini berperan dalam pengontrolan siklus sel, selain itu, sebagai pertahanan bila terjadi kerusakan DNA, melalui penginduksian apoptosis (kematian sel). Bila gen ini mengalami mutasi, akan terjadi kegagalan proses apoptosis, sehingga sel-sel kanker akan terus berproliferasi.

Tujuan umum penulisan skripsi ini adalah untuk mengetahui perubahan pada gen *p53* sebagai faktor pencetus karsinogenesis ditinjau dari sudut kedokteran dan islam. Tujuan khususnya adalah untuk mengetahui mekanisme kerja gen *p53*, mengetahui pandangan kedokteran terhadap perubahan pada gen *p53* sebagai faktor pencetus karsinogenesis, serta mengetahui pandangan Islam terhadap perubahan pada gen *p53* sebagai faktor pencetus karsinogenesis.

Penyebab terjadinya perubahan pada gen *p53* ini bisa dapat berupa faktor genetik, bahan kimia (*Polycyclic aromatic hydrocarbon, Aromatic amin, Alkylating, Nitrosamine, Vinylchloride, Aflatoxin B1*), radiasi (sinar x dan UV), asap rokok, alkohol, dan penyakit virus.

Islam mengajarkan kepada pengikutnya untuk tetap menjaga kesehatan tubuh, karena Allah telah menciptakan tubuh secara kompleks dan sangat baik. Selain itu, tubuh yang diberikan Allah adalah suatu amanah yang wajib dijaga. Salah satu pencegahan terjadinya kanker adalah dengan mengkonsumsi makanan halal, mematuhi segala perintah dan larangan-Nya serta hidup dalam keadaan seimbang.

Kesimpulan dari uraian ini adalah gen *p53* berperan dalam proses karsinogenesis yaitu, melalui regulasi kematian sel.

Disarankan kepada penderita kanker untuk tetap mengusahakan pengobatan, serta bersikap bersabar dan tawakkal, kepada para dokter agar lebih mengutamakan pencegahan terhadap kanker melalui sosialisasi kanker, dan pencegahannya

KATA PENGANTAR



Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkah dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **PERUBAHAN PADA GEN p53 SEBAGAI FAKTOR PENCETUS KARSINOGENESIS DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM**. Skripsi ini merupakan salah satu persyaratan untuk mencapai gelar Dokter Muslim pada Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Jakarta.

Terwujudnya skripsi ini 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 RS, MS, PKK, AIFM**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Jakarta.
2. **Dr. H. Insan Sosiawan Tunru, PhD**, selaku Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Jakarta.
3. **Dr. H. M. Syamsir, MS** selaku ketua komisi penguji yang telah meluangkan waktu dan memberi masukan.
4. **Harliansyah, PhD**, selaku pembimbing medik yang selalu menyediakan waktu, memberikan saran dan pengarahan serta kemudahan dalam penyusunan skripsi ini.

5. **DR. H. Andian Parlindungan, M.Ag**, selaku pembimbing agama Islam yang telah memberikan saran dan pengarahan serta kemudahan dalam penyusunan skripsi agama ini.
6. Kedua orang tua saya, Ayah (**Akib Machudoem, Syafri Martinius**) dan Ibu (**Rosnianti, Jerlis**), kakak (**Intan Pelangi**) adik saya (**Arrahmad Syukra Rama Amarando, Indah Septia Pelangi, M.Iqbal Okky Bioputra, Kostelin Lestar Pelangi**) yang selalu memberikan doa, kasih sayang, dukungan serta perhatiannya.
7. Teman-teman seperjuangan angkatan 2004 khususnya teman seperjuangan selama kepaniteraan di RSUD Gunung Jati, Cirebon. Serta kepada semua teman-teman yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu. Semoga kita dapat menjadi dokter muslim yang berguna bagi masyarakat, bangsa dan agama.
8. Staf Perpustakaan Universitas YARSI Jakarta yang telah membantu dalam mencari buku-buku sebagai referensi dalam menyelesaikan skripsi ini.

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.

Akhir kata dengan mengucap Alhamdulillah, semoga Allah selalu meridhoi kita semua. *Amin.*

Jakarta, Mei 2011

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PERSETUJUAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN	x
PENDAHULUAN	1
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 PENGARUH GEN <i>p53</i> TERHADAP KARSINOGENESIS DITINJAU DARI SUDUT KEDOKTERAN	6
2.1. Teori karsinogenesis	6
2.2. Mekanisme Karsinogenesis	9
2.3. Faktor Risiko Utama Karsinogenesis	14
2.4. Faktor Risiko Lainnya	16
2.5. Proto Onkogen	17
2.6. Gen <i>p53</i>	18
2.7. Pengaruh Gen Supresor Tumor Terhadap Karsinogen	19
2.8. Mekanisme Kerja Gen <i>p53</i> Pada Sel Normal	23
2.9. Peranan <i>p53</i> Terhadap Apoptosis Sel	27

BAB III PENGARUH GEN <i>P53</i> TERHADAP KARSINOGENESIS DI DITINJAU DARI ISLAM.....	30
3.1. Pandangan Islam Mengenai Karsinogenesis	30
3.2. Pandangan Islam Mengenai Perilaku Manusia Yang Dapat Menyebabkan Perubahan pada Gen <i>p53</i>	37
3.3. Pandangan Islam Mengenai Perubahan Pada gen <i>p53</i> Sebagai Faktor Pencetus Karsinogenesis	46
BAB IV KAITAN PANDANGAN ANTARA ILMU KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG PERUBAHAN PADA GEN <i>p53</i> SEBAGAI FAKTOR PENCETUS KARSINOGENESIS	48
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	50
5.1. Kesimpulan.....	50
5.2. Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Skema Molekuler Kanker.....	7
Gambar 2.2. Model Karsinogenesis.....	12
Gambar 2.3. Karsinogenesis dan Mekanisme Pencegahan Kimiawi.....	13
Gambar 2.4. Peta lokasi Gen <i>p53</i> Pada Manusia.....	18
Gambar 2.5. Struktur p53 isoform.....	21
Gambar 2.6. Struktur Keempat Domain p53.....	21
Gambar 2.7. Mekanisme Basal p53-Mdm2.....	25
Gambar 2.8. Hubungan p53 dengan Mdm2.....	26
Gambar 2.9. Jaras Sinyal Apoptosis.....	28
Gambar 2.10. Target Kerja gen <i>p53</i>	29

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.Penyakit Virus Yang Menyebabkan Kanker Pada Manusia	15
Tabel 2.2.Faktor Risiko Kanker.....	16
Tabel 2.3.Onkogen Yang Dapat Cetuskan Tumor.....	17
Tabel 2.4.Gen Supresor Tumor Yang Ditemukan Pada Kanker Manusia... ...	19

DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

CDK	: <i>Cyclin Dependent Kinase</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
DBD	: <i>DNA-Binding Domain</i>
Mdm2	: <i>Mourine Double Minuta 2</i>
NLS	: <i>Nuclear Locazation Sequence</i>
OD	: <i>Oligomerization Domain</i>
<i>p53</i>	: gen <i>p53</i>
Riskesdas	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
RPA	: <i>Replication Protein A</i>
SIRS	: Sistem Informasi Rumah Sakit
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
TAD	: <i>Transcriptional Acctivation Domain</i>
TAF	: <i>TATA- Ascociated Factor</i>
TFIID	: <i>Tranccriptional Factor II D</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Keseimbangan antara jumlah sel yang diproduksi tubuh dan yang mati, pada kebanyakan organ dan jaringan hewan dewasa selalunya dipertahankan dengan baik (hemostasis). Umumnya berbagai jenis sel matang dalam tubuh memiliki masa hidup tertentu. Keseimbangan antara jumlah sel yang diproduksi dan yang mati diawasi melalui sistem pengontrol yang baik. Namun ada kalanya pertumbuhan sel tidak dapat terkontrol sehingga sel membentuk klon yang berkembang dan menimbulkan tumor atau neoplasma (Bratawidjaja, 2009)

Kanker merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang cepat dan tidak terkontrol. Sel kanker akan tumbuh menyusup ke jaringan sekitar (invasi), lalu bermetastasis ke tempat yang lebih jauh melalui pembuluh darah dan kelenjar getah bening, sehingga dapat mengakibatkan kematian. (Velde,1999)

Kanker dianggap sebagai penyebab kematian terbesar nomor dua setelah penyakit kardiovaskular. Menurut Badan Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2008, kematian akibat kanker diperkirakan meningkat 45% dari tahun 2007 sampai 2030 (dari 7,9 juta kematian-11,5 juta kematian). (WHO,2010)

Berdasarkan Survey Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) Departemen Kesehatan tahun 2001 menyebutkan bahwa penyakit kanker merupakan penyebab

kematian nomor lima terbesar di Indonesia setelah kardiovaskular, infeksi, pernafasan dan pencernaan. Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Departemen Kesehatan 2007, menyebutkan prevalensi tumor di masyarakat Indonesia adalah 4,3 per 1000 penduduk. Adapun data statistik Rumah Sakit dalam Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2007, menunjukkan bahwa kanker payudara menempati urutan pertama (19,64%), kanker leher rahim (11,07%), kanker hati dan saluran empedu intrahepatik (8,12%), limfoma non Hodgkin (6,77%), dan leukemia (5,93%) (Comm,2010)

Telah pula diketahui bahwa proliferasi dan maturasi atau diferensiasi sel normal diatur secara ketat oleh sejumlah proto-onkogen yang merangsang pertumbuhan dan gen supresor (tumor supresor gen) yang menghambat pertumbuhan. Akibat aktivasi proto-onkogen secara berlebihan dapat terjadi perubahan struktur dalam gen, translokasi kromosom, peningkatan ekspresi gen, atau mutasi pada elemen-elemen yang mengontrol ekspresi gen. Adanya proliferasi yang berlebihan dapat dicegah oleh gen supresor yang menghambat pertumbuhan, salah satunya adalah gen *p53*. (Volker, 2001)

Tumor supresor protein *p53* mempunyai mekanisme utama terhadap pencegahan kanker melalui aktivasi protein perbaikan DNA ketika terjadi kerusakan DNA, serta berperan pada siklus sel dalam regulasi G1/S ketika terjadi kerusakan DNA. Selanjutnya menginisiasi apoptosis (program kematian sel) bila kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki.. Protein *p53* mempunyai pengaruh terhadap mekanisme anti karsinogenesis dan berperan pada apoptosis, menginduksi stabilitas gen dan penghambatan angiogenesis. Bila *TP 53*

mengalami kerusakan, maka supresi tumor akan berkurang. Gen *p53* dapat dirusak oleh mutagen (bahan kimia, radiasi, virus, hormon). Terdapat lebih dari 50% tumor pada manusia berisi mutasi atau delesi dari gen *p53*. (Oren et al, 2002)

Sejalan dengan hal tersebut diatas, tuntunan untuk memelihara kesehatan telah sesuai dengan pola ajaran Islam secara menyeluruh, dimana langkah-langkah preventif seperti yang diungkapkan dalam kaidah hukum Islam menjadi sesuatu yang penting:

المنع أسهل من الر

Artinya : “*Mencegah lebih mudah dari pada mengobati*” (Qardhawi, 1993).

Adanya faktor – faktor yang dapat merubah gen *p53* diatas tadi sesuai dengan kaidah agama yaitu larangan untuk merokok, anjuran untuk makan makanan yang sehat, tidak mengkonsumsi alkohol, dan berlindung dari sinar matahari dengan menutup aurat

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dibahas tentang Perubahan Pada gen *p53* Sebagai Faktor Pencetus Karsinogenesis ditinjau dari Kedokteran dan Islam. Harapannya agar pencegahan mutasi gen *p53* dapat dianggap sebagai salah satu cara untuk mengurangi pertumbuhan kanker yang sangat mencemaskan itu.

1.2. Permasalahan

Dari uraian di atas, maka diperoleh permasalahan sebagai berikut :

1. Bagaimana mekanisme kerja gen *p53*

2. Bagaimana pandangan kedokteran mengenai Perubahan Pada gen *p53* Sebagai Faktor Pencetus Karsinogenesis?
3. Bagaimana pandangan Islam mengenai Perubahan Pada gen *p53* Sebagai Faktor Pencetus Karsinogenesis?

1.3. Tujuan

1.3.1. Tujuan umum

Skripsi ini bertujuan untuk memperoleh informasi tentang Perubahan Pada gen *p53* Sebagai Faktor Pencetus Karsinogenesis ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui mengenai mekanisme kerja gen *p53*
2. Mengetahui pandangan kedokteran mengenai Perubahan Pada gen *p53* Sebagai Faktor Pencetus Karsinogenesis
3. Mengetahui pandangan Islam mengenai Perubahan Pada gen *p53* Sebagai Faktor Pencetus Karsinogenesis

1.4. Manfaat

1. Bagi penulis
Agar penulis lebih memahami mengenai Perubahan Pada gen *p53* Sebagai Faktor Pencetus Karsinogenesis ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

2. Bagi Universitas YARSI

Skripsi ini diharapkan dapat menambah informasi dan pengetahuan serta menjadi bahan masukan bagi civitas akademika mengenai Perubahan Pada gen *p53* Sebagai Faktor Pencetus karsinogenesis ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

3. Bagi masyarakat

Diharapkan dapat menambah pengetahuan masyarakat mengenai kanker dan penyebab kanker, sehingga lebih dapat memahami cara-cara pencegahan terhadap kanker dan mengetahui mengenai Perubahan Pada gen *p53* Sebagai Faktor Pencetus karsinogenesis

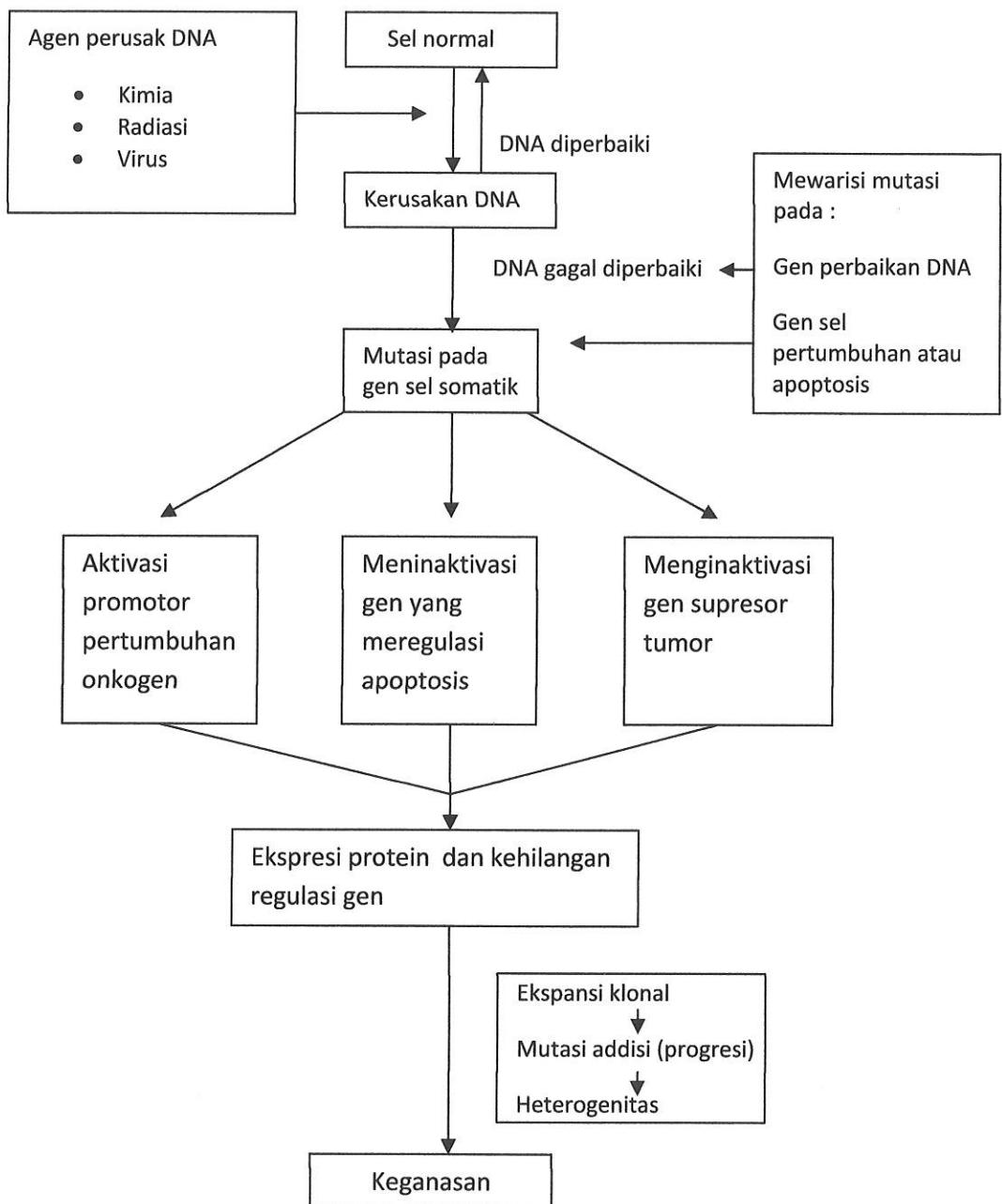
BAB II

PERUBAHAN PADA GEN *P53* SEBAGAI FAKTOR PENCETUS KARSINOGENESIS DITINJAU DARI KEDOKTERAN

2.1 Teori Karsinogenesis

Karsinogenesis merupakan proses multistep yang kompleks serta melibatkan akumulasi dari perubahan genetik yang ditunjukkan melalui kerusakan DNA serta adanya sel-sel yang abnormal membentuk suatu masa tumor. (Lai dan Shield, 1999).

Sebagai kelompok penyakit malignan, kanker dapat ditandai dengan serangkaian aktivitas selular dan perubahan genetik yang dihasilkan selama proliferasi sel berlebih. Kebanyakan kanker terjadi dari transformasi sel tunggal yang menjadi progenik malignan. Walupun terdapat berbagai perbedaan tipe kanker secara historis, patologi, serta respon terhadap pengujian, namun umumnya dapat dinyatakan bahwa kanker terjadi akibat pertumbuhan sel lokal yang tidak terkontrol serta keadaan metastasis yang menyebar dan membentuk tumor yang sekunder. Pertumbuhan sel selalunya dikendalikan oleh berbagai gen yaitu proto-onkogen (promotor pertumbuhan), gen supresor tumor (penghambatan pertumbuhan), gen pemberi DNA, serta gen apoptosis (regulator kematian sel). Mekanisme molekuler kanker dapat dilihat pada gambar 2.1. (Volker,2001)



Gambar 2.1 Skema molekuler kanker

sumber: Volker,2001

Namun, perubahan genetik saja tidak dapat menjelaskan seluruh patogenesis kanker (karsinogenesis). Sejumlah mekanisme yang mencetuskan dan mempengaruhi pertumbuhan suatu klon sel-sel abnormal diipengaruhi oleh bahan kimia, fisik, virus, atau hormon yang menghasilkan kerusakan DNA (Ames et all, 1995)

Studi mikroskopis sel kanker mengungkapkan adanya perubahan struktural yang membedakan mereka dari sel normal. Secara morfologi, sel-sel kanker menunjukkan pleomorfik, yaitu cenderung lebih bervariasi dalam ukuran dan bentuk dari sel-sel di sekitar jaringan. Inti sel pada kanker cenderung lebih besar daripada sel normal. Inti sel kanker juga bersifat hiperkromatik dan mengandung nukleolus besar.(Volker,2001)

Secara khusus, terdapat banyak perubahan yang terjadi pada membran sel, termasuk produksi enzim permukaan yang membantu dalam invasi selular dan metastasis, kehilangan glikoprotein yang biasanya meningkatkan sel-sel untuk mengalami adhesi. Adanya mutasi onkogenik dapat juga mengaktifkan reseptor faktor pertumbuhan yang abnormal pada membran sel. Selanjutnya reseptor ini dapat pula mengaktifkan transduksi sinyal tanpa paparan terhadap faktor pertumbuhan sehingga dapat bertahan dalam memberikan sinyal pertumbuhan sel. (Gribbon dan Loesher, 2000, Yarbro, 2000)

Dari studi epidemiologi telah lama diketahui bahwa faktor risiko kanker dapat berkaitan dengan gaya hidup, diet, lingkungan, jenis kelamin, ras dan etnis. Paparan karsinogen umumnya memerlukan aktivasi dari metabolit berbahaya. Hal ini

terjadi sebagai bagian dari proses alami yang berfungsi untuk mengeluarkan senyawa asing (toxin). Proses aktivasi dan konjugasi dari bahan berbahaya diatur enzim fase I dan II. Secara umum, enzim fase 1 mengkonversi zat kimia relatif *inert* ke senyawa antara elektrofilik melalui reaksi oksidasi. Adapun enzim fase II menghapus senyawa teraktivasi dari tubuh melalui pengaturan reaksi konjugasi seperti glutation . (Lai dan Shields, 1999).

2.2 Mekanisme Karsinogenesis

Proses karsinogenesis dapat terjadi melalui serangkaian tahap reaksi melalui proses mutasi gen *p53*, lesi DNA, pembelahan sel, siklus kehidupan sel, dan sistem pertahanan (Ames, et all, 1995)

Mutasi pada beberapa gen kritis dapat menyebabkan tumor. Mutasi pada gen supresor tumor *p53* dapat ditemukan pada hampir setengah dari kejadian tumor manusia. Protein *p53* yang dihasilkan gen *p53* merupakan penjaga titik siklus sel , akan mengalami inaktivasi sehingga memungkinkan pembelahan sel yang tidak terkendali (Ames, et all, 1995)

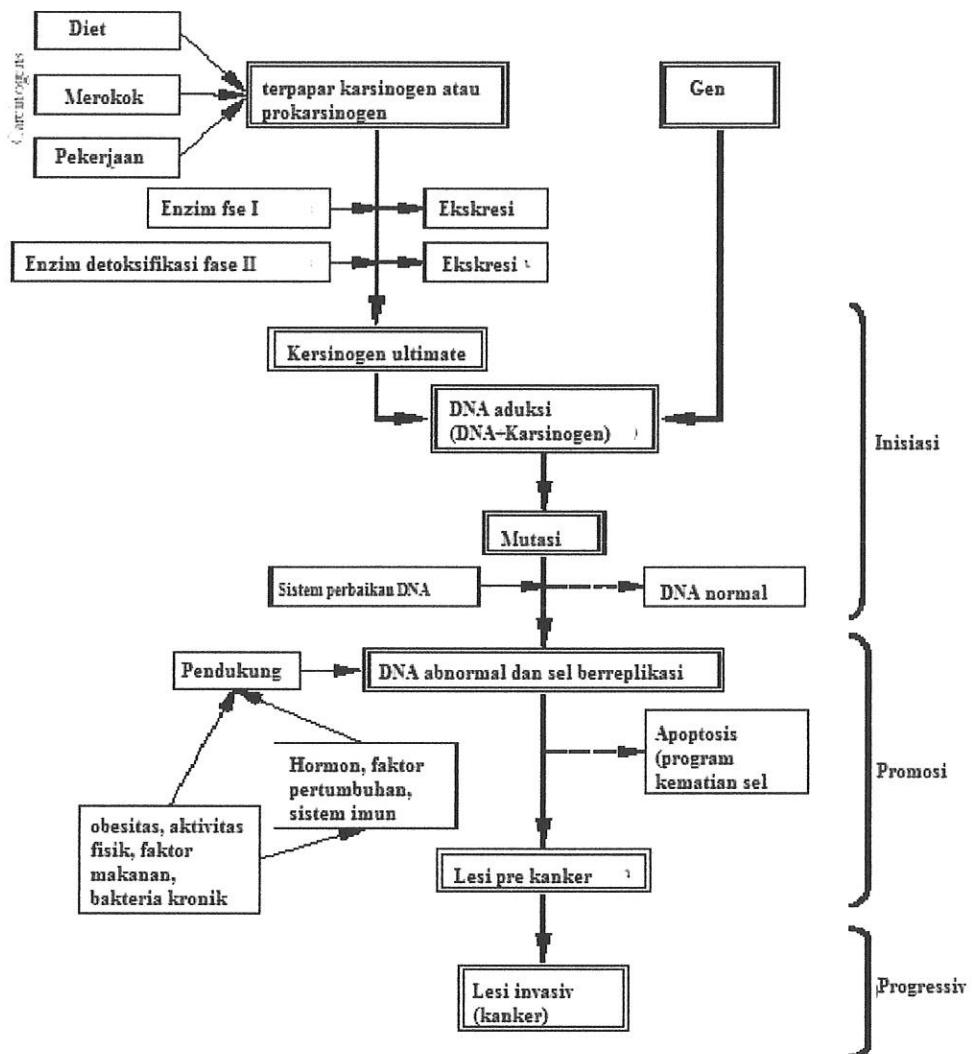
Lesi DNA juga merupakan faktor kerusakan dasar atau pemisahan kromosom yang memiliki probabilitas tertentu sehingga menimbulkan mutasi ketika sel membelah. Terjadinya kerusakan DNA secara endogen adalah cukup tinggi akibatnya efektivitas mutagenik dari lesi ini tergantung pada laju eksisi dari enzim

perbaikan DNA dan kemungkinan yang dapat menimbulkan mutasi ketika sel membelah. (Ames, et all, 1995)

Inti sel juga memegang peranan penting dalam mutagenesis, hal ini karena pada saat sel membelah, lesi DNA dapat mengalami mutasi titik, baik secara mutasi setempat(titik), delesi, atau translokasi. Selain itu, peningkatan pembelahan sel, dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker, yang disebabkan oleh berbagai agen seperti peningkatan kadar hormon tertentu, kelebihan kalori, peradangan kronis, atau induksi bahan kimia pada dosis yang menyebabkan pembelahan sel. Jika kedua lesi tingkat DNA dan pembelahan sel meningkat, maka akan ada peningkatan dalam mutagenesis. Adanya dosis yang cukup tinggi dari bahan kimia dapat pula merusak DNA serta menyebabkan kematian sel. (Ames, et all, 1995)

Penataan pada siklus sel dapat mencegah pembelahan sel yang terlalu banyak, sehingga menghambat terjadinya mutasi. Namun, adanya lesi yang muncul akan menginduksi perbaikan DNA sehingga menghentikan pembelahan sel pada siklus sel tersebut. Mekanisme ini menyebabkan protein p53, dapat mengendalikan fase pertumbuhan sel dari G1-ke S sehingga terkait dengan replikasi dan perbaikan protein RPA. Ketika kerusakan DNA terjadi, RPA tampaknya mengikat rantai DNA tunggal dan melepaskan p53 sehingga terjadi penghambatan pembelahan sel pada *checkpoint* sehingga mencegah konversi lesi untuk bermutasi. Selain itu, p53 terlibat pula dalam memicu kematian sel (apoptosis) sehingga tingkat lesi DNA yang lebih tinggi dapat mengaktifkan sinyal apoptosis. (Ames, et all, 1995)

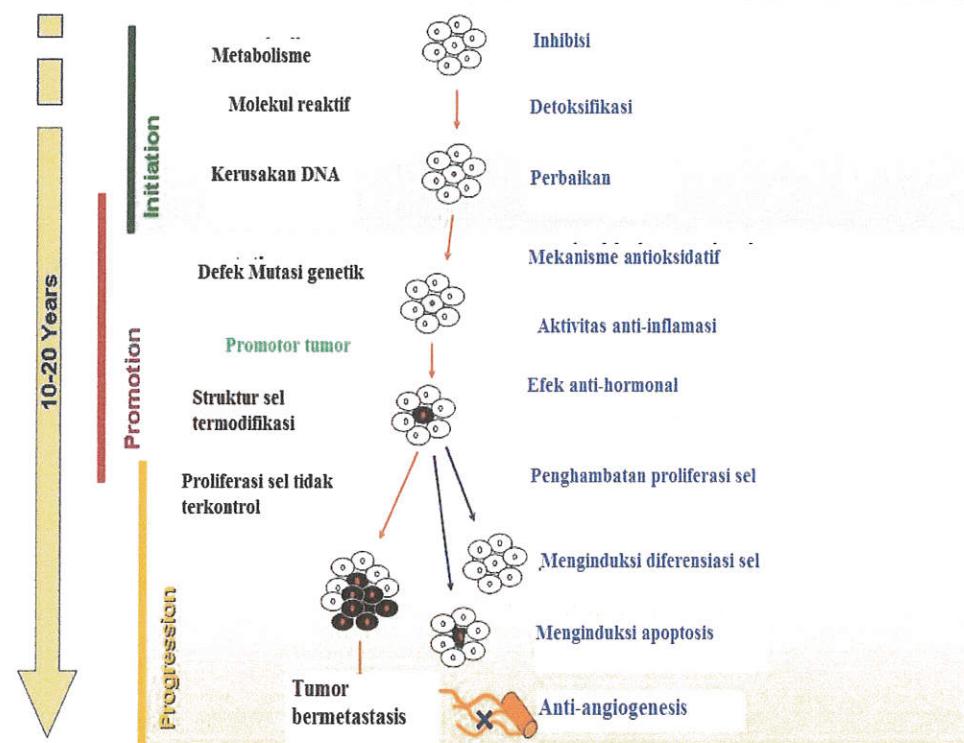
Sistem pertahanan yang dilakukan seperti glutation transferase akan melindungi DNA terhadap mutagen. Pertahanan ini dicetuskan melalui sistem penyangga dari kenaikan elektrofilik kimia reaktif yang menyebabkan lesi DNA. Enzim perbaikan DNA, hampir semua bersifat penginduksi, oleh karena itu sel penyangga dapat melawan peningkatan lesi . Dampak kerusakan kimia tertentu juga bergantung pada tingkat masing-masing pertahanan, yang pada gilirannya tergantung pada sejarah dari paparan tersebut. System pertahanan yang tidak aktif akibat kurangnya mikronutrien tertentu dalam makanan dapat pula memicu terjadinya kanker. Tahapan dan mekanisme pencegahan karsinogenesis dapat diperlihatkan pada gambar 2.2 dan 2.3 (Ames, et all, 1995)



Gambar 2.2 Tahapan dan model karsinogenesis

Sumber: DeVita, Rosenberg ,2005

Karsinogenesis dan Mekanisme Pencegahan Kimiawi



Gambar 2.3 Karsinogenesis dan mekanisme pencegahan kimiawi

Sumber : Klimo et all, 2010

2.3 Faktor Risiko Utama Karsinogenesis

Kerusakan Endogen, dapat dipengaruhi faktor risiko eksogen utama, seperti merokok, inflamasi kronik, pola makan yang tidak seimbang. Karsinogenesis akan berkembang saat usia lanjut akibat proses endogennya yang terus meningkat. Zat-zat pengoksidant yang dihasilkan melalui metabolisme normal dapat menyebabkan kerusakan DNA, lemak, dan protein. Kerusakan ini diduga sama seperti yang dihasilkan radiasi, yang mempunyai kontribusi dalam penyebab penyakit degenerative, kanker, penyakit jantung, katarak, dan disfungsi otak. DNA mengalami oksidasi karena tidak memiliki pertahanan yang adekuat. Lesi oksidatif pada DNA terakumulasi sehingga menimbulkan mutasi. Kerusakan oksidatif dapat pula sebabkan kerusakan DNA pada mitokondria. Oksidan juga merusak protein sama seperti DNA yang menghasilkan protein carbonyl. (Ames, et all, 1995)

Pola makan juga diperkirakan menjadi penyebab kanker yang terjadi di masyarakat. Konsumsi daging merah dilaporkan dapat meningkatkan insiden kanker payudara, kolon dan prostat. Adanya kandungan lemak yang tinggi pada daging merah dapat menimbulkan peroksidase lipid yang menimbulkan stress oksidatif. Konsumsi alcohol dapat sebabkan inflamasi pada hati dan sebabkan kanker hati, alcohol juga dapat menyebabkan kanker esophagus, dan kanker kolon. Merokok menyumbang sepertiga penyebab kanker, merokok dapat sebabkan stress oksidatif dan dapat sebabkan mutagen (Ames, et all, 1995)

Adanya infeksi virus kronik juga dapat menyebabkan karsinogenesis. Hal ini dapat dilihat dalam tabel dibawah ini;

Tabel 2.1 Berbagai macam penyakit virus yang dapat sebabkan kanker pada manusia

Jenis virus	Karakteristik dan jenis penyakit
<i>Epstein Barr Virus</i>	Virus ini merupakan ko-karsinogen terhadap kanker nasofaring , dapat sebabkan kanker limpa
<i>Human Papilloma Virus</i> , <i>Herpes Simplex virus</i> , <i>Cytomegalo Virus</i>	Dapat sebabkan kanker pada alat kelamin, seperti kanker serviks. Penularan virus ini didapat akibat hubungan seksual
<i>Hepatitis B virus</i>	Virus ini menyebabkan penyakit sirosis hepatis, yang dapat berlanjut menjadi kanker hati. Penyebaran virus ini melalui hubungan seksual, transplasenta dari ibu ke anak, penggunaan jarum suntik(obat-obat terlarang)
<i>Human Imunodeficiency Virus (HIV)</i>	Penyebab Sarcoma Kaposi yang termasuk dalam AIDS (<i>Acquired immunodeficiency Syndrome</i>)

Sumber: Ames, et all, 1995

2.4 Faktor Risiko Lainnya

Terdapat faktor risiko lain yang dapat menyebabkan karsinogenesis. Adapun faktor risiko tersebut dijelaskan dalam tabel dibawah ini.

Tabel 2.2 Faktor risiko kanker

Bahan Kimia	<i>Polycyclic aromatic hydrocarbon.</i> <i>Aromatic amine.</i> <i>Alkylating.</i> <i>Nitrosamine.</i> <i>Vinylchloride</i> <i>Aflatoxin B1.</i>
Radiasi	Radiasi ionisasi (misalnya sinar X) non-ionisasi (sinar ultraviolet).
Tindakan medis	Obat-obatan imunosupresif(siklosporin) Terapi pengganti hormone Terapi radiasi
Polusi	Polusi udara Polusi air

Sumber: Ames, et all, 1995

2.5 Proto Onkogen

Proto-onkogen adalah gen normal yang dapat berubah menjadi onkogen bila mengalami mutasi, sehingga ekspresinya meningkat (Cotran et al, 1999, Volker,200). Proto-onkogen mengkode protein yang diperlukan sel untuk regulasi perkembangbiakan dan diferensiasi. Proto-onkogen juga berperan pada transduksi sinyal dan eksekusi sinyal mitogen. Setelah mengalami pengaktifan, proto-onkogen atau produk yang dihasilkan menjadi akan menjadi penginduksi tumor yang disebut onkogen. (Volker, 2001, Cotran , 1999 Zakaria,F,2001)

Tabel 2.3 Beberapa onkogen yang telah diidentifikasi sebagai pencetus tumor

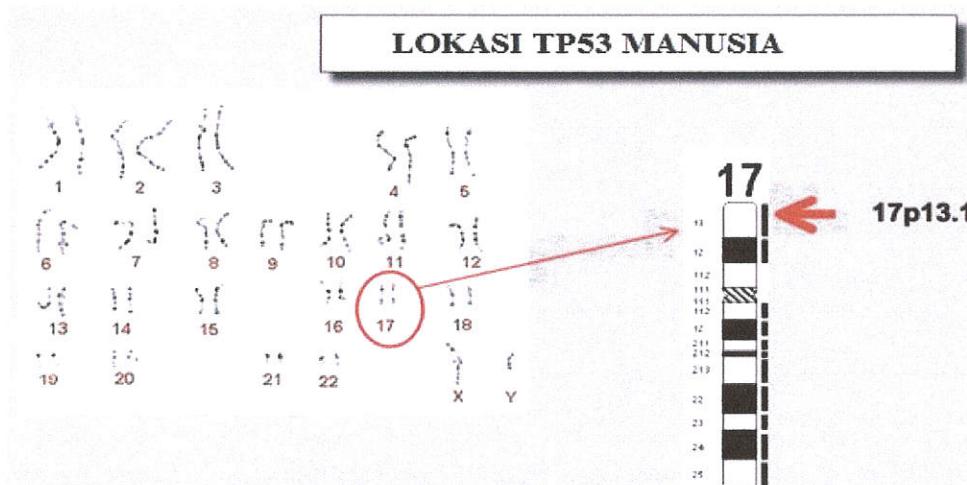
Onkogen	Produk dan fungsi fisiologis	Tipe tumor
<i>HER2/neu</i>	Reseptor permukaan sel	Paudara, lambung, indung telur
<i>PRAD1</i>	siklin	Payudara, esophagus,
<i>Ras</i>	Protein G	Paru-paru, kolon, pankreas
<i>Myc</i>	Factor transkripsi	Berbagai tumor
<i>Fes</i>	Protein kinase	Leukemia

Sumber: Zakaria,F,2001

Pengaktifan proto onkogen menjadi onkogen dapat terjadi dengan sedikit modifikasi pada fungsi aslinya. Protoonkogen dapat berubah menjadi onkogen melalui salah satu atau kombinasi dari 4 tipe mutasi, yaitu: mutasi (point), amplifikasi gen, translokasi kromosomal, dan insersi viral. Contoh onkogen adalah: sis, *int-2*, *myc*, *bcl-2*, *ras*, *erb-B1*, dan *abl*

2.6 Gen *p53*

Gen *p53* adalah gen supresor tumor yang terletak pada lokus 17p13.1 dan berfungsi untuk mencegah perbanyak sel genetik yang sudah rusak. (Bojesen and Nordestgaard, 2008). Adapun yang dimaksud dengan kerusakan sel adalah apabila DNA sel tersebut telah dirusak oleh paparan sinar Ultraviolet, zat kimia, atau radiasi sinar x. Adanya sinar ini sebabkan proses transkripsi *p53* normal akan diperbanyak sehingga memberi sinyal terhadap tahap penghentian serta gen perbaikan DNA untuk melakukan perbaikan (Price et all,2006). Peta lokasi gen *p53* pada manusia ditunjukkan pada gambar 2.4



Gambar 2.4 Peta lokasi gen *p53* pada manusia

Sumber: Zmijewski, Bourdon, Fernandes 2005

2.7 Pengaruh Gen Supresor Tumor Terhadap Karsinogen

Gen supresor tumor yang berlawanan kerja terhadap protoonkogen akan meningkatkan pertumbuhan sel, menghambat atau memperbaiki kerusakan pada pertumbuhan dan siklus sel. Semestinya terminologi ini kurang tepat, karena fungsi utama dari gen ini adalah mengatur pertumbuhan sel normal, dan bukan untuk mencegah pertumbuhan sel tumor. Namun adanya mutasi pada gen supresor tumor, menyebabkan sel mengabaikan satu atau lebih komponen jaringan sinyal penghambat, sehingga membentuk pertumbuhan yang tidak terkontrol. Contoh dari gen supresor tumor adalah: *Gen Rb, Gen p53, NF-1, dan WT-1* (Velde, 1996; Price, 2006)

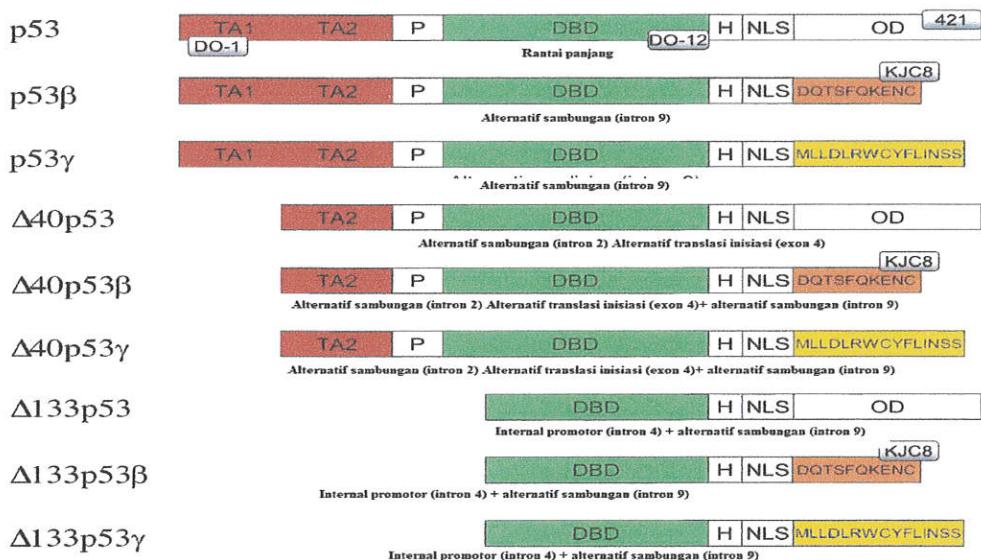
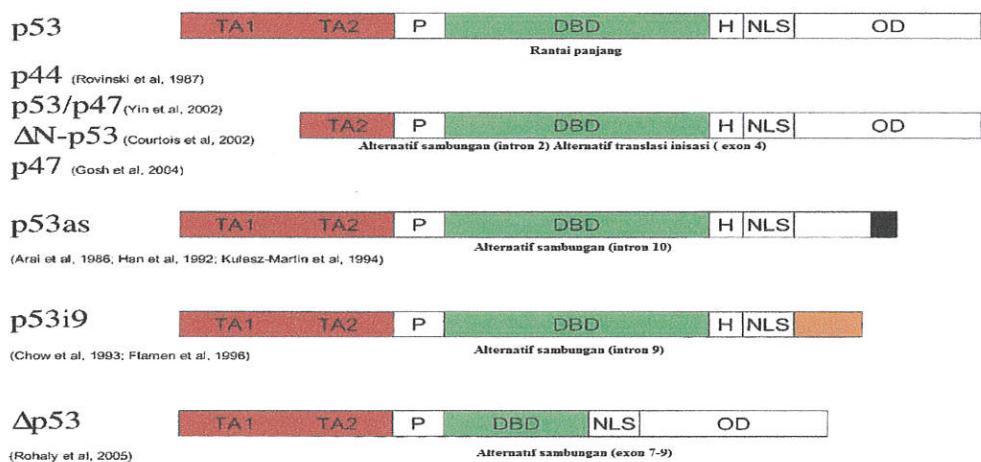
Beberapa contoh gen supresor tumor dan macam penyakit yang disebabkannya ditunjukkan pada tabel 2.4

Tabel 2.4 Beberapa contoh gen supresor tumor yang telah teridentifikasi pada kanker manusia

Gen penekan tumor	Produk dan fungsi fisiologis	Tipe tumor
<i>p53</i>	Pengatur siklus sel	Beberapa
<i>Retinoblastoma (Rb)</i>	Pengatur siklus sel	Retinoblastoma, paru-paru, sarcoma
<i>NF-1</i>	Protein pengaktif GTPase	Sarkoma, glioma
<i>hMSH2</i>	Reparasi DNA	Kolon
<i>BRCA1</i>	Reparasi DNA	Payudara, ovarium

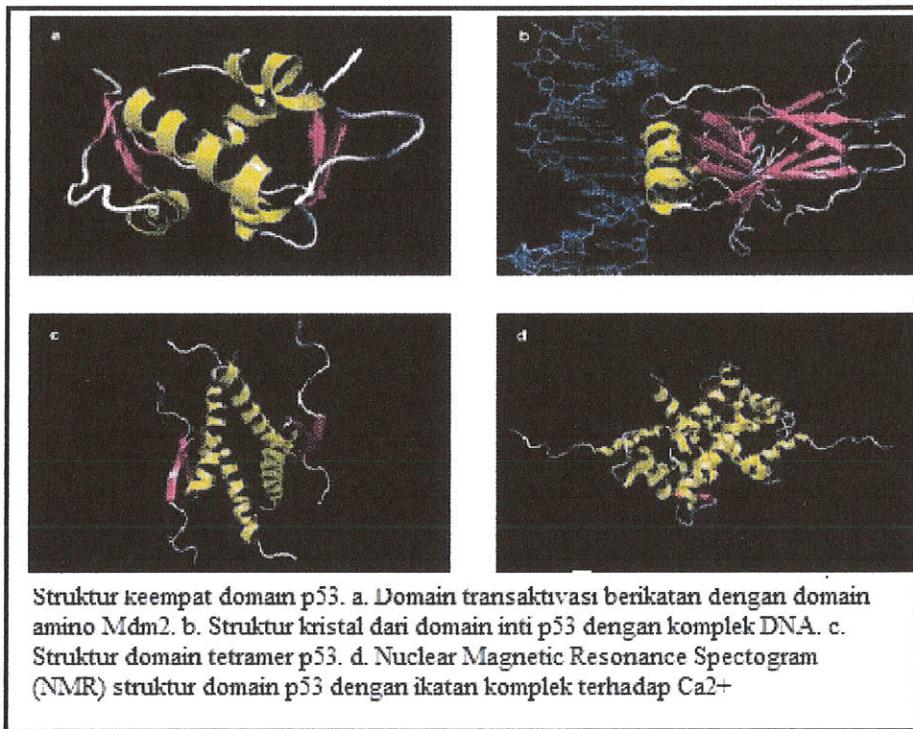
Sumber: Zakaria,2001

Gen *p53* dan produk proteinnya telah menjadi pusat pembelajaran secara intensif sejak diketahuinya 50% kanker pada manusia merupakan hasil mutasi dari gen ini (Levine, 1997, Oren 1999). Protein p53 yang merupakan faktor transkripsi dapat meningkatkan laju transkripsi dari enam atau tujuh gen yang keluar sel, dimana fungsi pada sel tersebut bergantung pada p53. Protein p53 pada manusia mengandung 393 asam amino yang terpisah secara struktural dan fungsional pada 4 domain. (Bell et al, 2002). Sebanyak 42 asam amino pertama pada N-terminal merupakan domain aktivitas transkripsional yang berinteraksi dengan pusat transkripsional basal untuk meregulasi gen ekspresi. Selanjutnya asam amino 13-23 pada protein p53 merupakan akan identik pada bermacam-macam spesies. Adanya asam amino F19, L22, dan W23, sangat dibutuhkan pada aktivasi transkripsional protein p53 secara *in vivo*. Asam amino ini membuat kontak dan berikatan secara *in vivo* pada urutan gen TATA dan berkaitan dengan TAF 70, TAF 31, dimana keduanya merupakan subunit dari TFIID. Aktivasi transkripsional p53 diregulasi secara negatif oleh protein adenovirus E1B-55Kd dan protein mdm2 pada manusia. Kedudukan gen *p53* pada struktur gen manusia ditunjukkan pada gambar 2.5 (Levine,A, 1997)

A**B**

Gambar 2.5 Struktur p53 isoform pada manusia

Keterangan: Domain utama dari gen *p53*, TA1 :*Transcription Activation Domain*, P: *Proline rich domain*, DBD: *DNA Binding Domain*, H: *Hinge region*, NLS: *Nuclear Localization Sequence*, OD: *Oligomerization Domain*.
 (Sumber: Mills, 2005)



Gambar 2.6 Struktur keempat domain p53. Sumber: Fallahi, 2004

Biasanya, konsentrasi protein p53 di dalam sel, dijaga pada konsentrasi rendah dan waktu hidupnya yang relatif singkat (sekitar 20 menit). Keadaan ini dikendalikan oleh protease. Beberapa bukti telah pula diketahui bahwa ubiquitin memediasi proteolisis. Selain itu kadar protein yang rendah dalam beberapa sel memungkinkan p53 tersimpan dalam bentuk laten dan tidak aktif pada proses transkripsi. Dalam kondisi ini, protein p53 harus menerima sinyal atau perubahan untuk mengaktifkan fungsinya. Peristiwa sinyal yang mengalir ke p53 dimediasi oleh beberapa situasi stres. Beberapa faktor yang dapat menginduksi kerusakan DNA

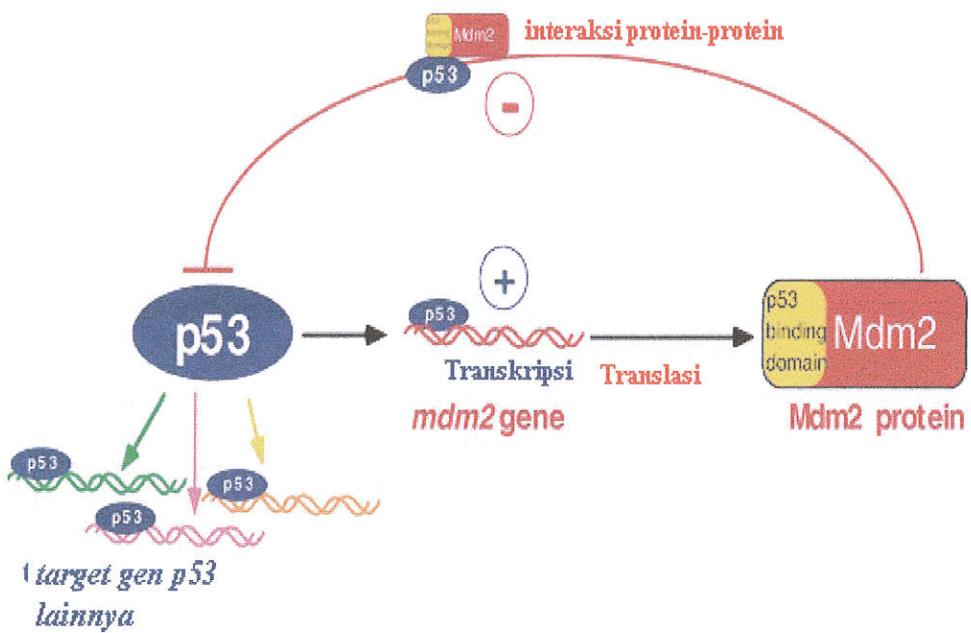
dapat mengaktifkan p53, termasuk yang disebabkan oleh radiasi sinar UV dan adanya perbaikan DNA antara setelah paparan bahan karsinogen pada molekul DNA (Levine,A, 1997)

2.8 Mekanisme Kerja Gen *p53* Pada Sel Normal

Pada sel normal, aktivitas p53 berada pada keadaan represi yang efektif, guna mempertahankan dalam keadaan laten biologis. Represi aktivasi p53 sebagian besar diatur oleh protein Mdm2, suatu produk dari proto onkogen. Mdm2 ini menampilkan hubungan yang sangat khusus dengan p53 (gambar 2.6). Di satu sisi, protein Mdm2 berikatan dengan p53 dan bertindak sebagai antagonis utama selular. Hal ini dicapai dengan mencampurkan Mdm2 pada kegiatan transkripsional p53. Selain itu Mdm2 menargetkan p53 mengalami kematian proteolitik yang cepat. Hal ini terjadi karena kemampuan Mdm2 sebagai suatu ligase ubiquitin p53 E3 secara spesifik, yang melekat residu ubiquitin ke p53 dan mengirimkannya untuk degradasi oleh proteasome 26s. Di sisi lain, gen *Mdm2* merupakan target langsung untuk aktivasi transkripsi positif oleh p53. Dalam hal ini terjadi saling mempengaruhi antara p53 dan Mdm2 yang didefinisikan sebagai *basal loop* p53-Mdm2 . Selama *loop* tertutup, keseimbangan antara p53 dan Mdm2 dapat menguntungkan ,dan mengakibatkan represi secara terus-menerus antara aktivitas p53 agar dipertahankan dalam keadaan biologis yang *inert*. Setiap pergeseran keseimbangan ini, khususnya perubahan yang mengurangi interaksi antara kedua protein dan p53 membuat relatif kebal terhadap

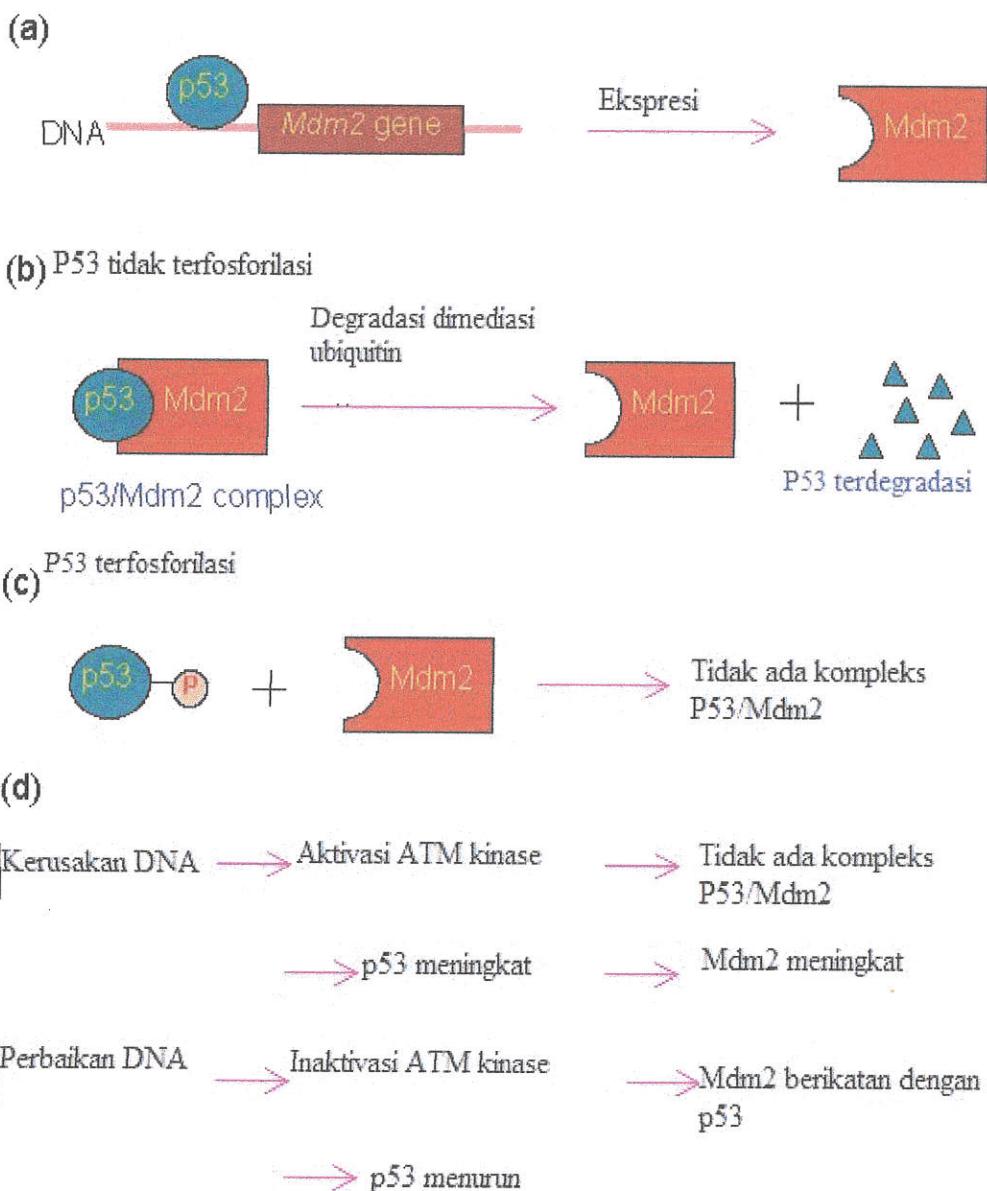
Mdm2, serta memungkinkan lonjakan aktivitas p53 selular dan menimbulkan respon p53 fenotipik. Karena itu tidak mengherankan jika banyak sinyal stress yang menimpa basal loop dengan berbagai cara, seperti mendenominasi untuk meredam efek restriktif dari Mdm2 dan induksi akibat aktivitas p53. (Oren et all,2002).

Salah satu kondisi yang sering menimbulkan lonjakan aktivitas p53 adalah aktivasi konstitutif yang tidak umum dari jalur sinyal pertumbuhan-stimulasi, seperti kasus ketika proto oncogen tertentu teraktivasi dan menjalani mutasi untuk berubah menjadi onkogen aktif. Jadi, ketika sebuah *oncogen aberrant* diaktifkan seperti sel normal lainnya, p53 akan memicu respons fenotif untuk mencegah sel berpotensi pra-neoplastik dan perubahan yang berkelanjutan menjadi sel kanker . (Oren et all,2002) mekanisme kontak p53 dan Mdm2 ditunjukkan pada gambar 2.6 dan 2.7



Gambar 2.7 Mekanisme basal p53-Mdm2

Gambar ini menjelaskan mekanisme Protein Mdm2 yang berikatan dengan p53 dapat menghambat mekanisme kerja p53(umpulan negatif), namun ekspresi Mdm2 diaktivasi oleh p53 (umpulan positif) (Sumber : Oren et all, 2002)



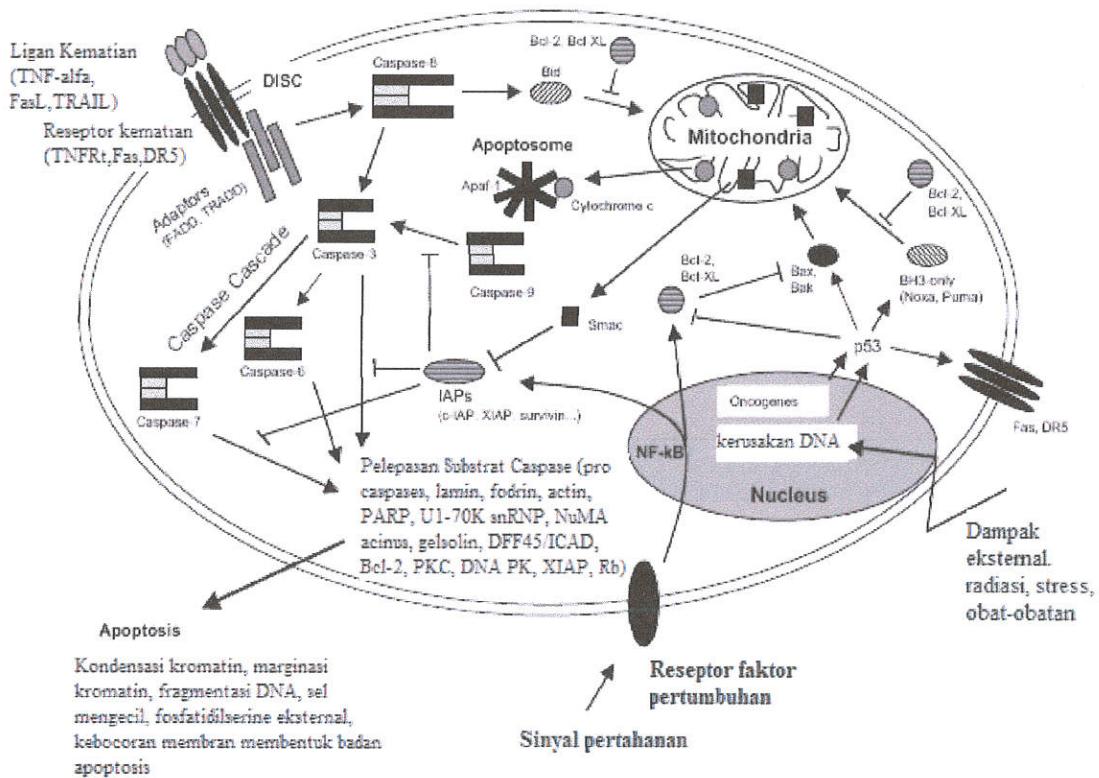
Gambar 2.8 Keterangan: (a) Ekspresi Mdm2 diaktifasi oleh p53, (b) Ikatan antara Mdm2 dan p53 dapat mencetuskan degradasi p53 melalui sistem ubiquitin. (c) p53 terfosforilasi akan merusak ikatannya dengan Mdm2, dalam sel normal p53 dipertahankan dalam level rendah oleh Mdm2. Sumber: Vogelstein, Lane, Levine. (2000).

2.9 Peranan *p53* Terhadap Apoptosis Sel

Sinyal yang meregulasi proses apoptosis dapat memainkan peran primer atau sekunder dalam penatalaksanaan berbagai penyakit seperti terhadap pertumbuhan kanker (Vousden, 2002)

Kerusakan DNA pada sebuah sel, dapat menghentikan siklus sel pada fase G1 yang diperantarai oleh transkripsi dependen-*p53* serta dikendalikan oleh inhibitor CDK (Cyclin Dependent Kinase) p21. Selama berhentinya siklus sel dapat dilakukan perbaikan DNA dan mengembalikan ke bentuk normalnya, selanjutnya sel tersebut dapat melanjutkan perkembangannya ke fase S, tetapi jika kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki, maka gen *p53* bertugas menimbulkan apoptosis dengan meningkatkan menginduksi gen proapoptotik BAX, FAS, *insulin-like growth factor binding protein-3*, dan gen induksi *p53* sehingga terjadi kematian sel tersebut. (Levine, A, 1997)

Dalam kenyatannya pada proses kanker terjadi kegagalan apoptosis. Akibat kegagalan ini akan lebih sering terlihat aktifnya protein pada daur intrinsik dibanding protein pada daur ekstrinsik. Hal ini berlaku karena sensitifitas daur intrinsik dapat lebih sering mencetuskan mutasi pada gen *p53*. Kompleksitas kerja *p53* dan daur apoptosis ditunjukkan pada gambar 2.8 dan 2.9

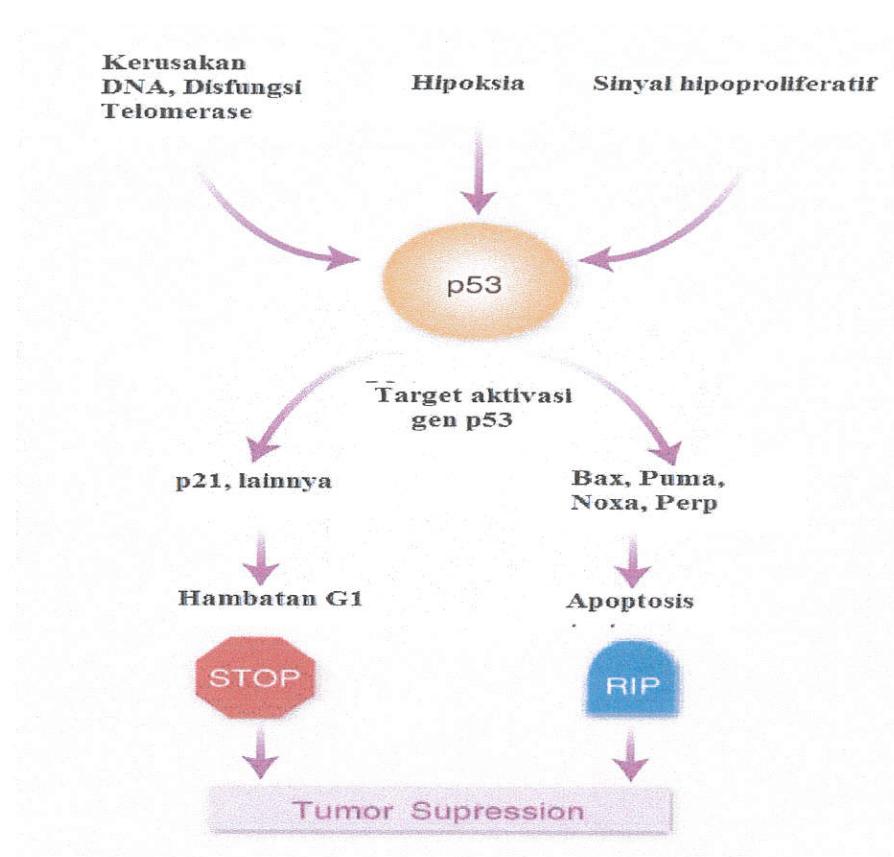


Gambar 2.9 Daur sinyal apoptosis yang melibatkan p53

Keterangan: → : Penginduksian

— I : Penghambatan

Sumber : Gewies, 2003



Gambar 2.10 Kompleksitas kerja protein p53 untuk mengaktifkan target gen lainnya, ada yang menghambat regulasi siklus sel pada fase G1, dan ada yang bekerja menginduksi apoptosis seperti gen Bax. Sumber: Attardi & DePinho, 2004

BAB III

PERUBAHAN PADA GEN *p53* SEBAGAI FAKTOR PENCETUS KARSINOGENESIS DITINJAU DARI ISLAM

3.1 Pandangan Islam Mengenai Karsinogenesis dan gen *p53*

Karsinogenesis merupakan proses multistep yang melibatkan aktivasi gen normal menjadi suatu produk onkogen dan menonaktifkan gen tumor supresor (Volker,2001). Kanker sebabkan pertumbuhan sel lokal yang tidak terkontrol serta keadaan metastasis yang menyebar dan membentuk tumor yang sekunder. Pertumbuhan sel dikendalikan oleh gen yaitu proto-onkogen (promotor pertumbuhan), gen supresor tumor (penghambatan pertumbuhan), gen pembalik DNA, serta gen apoptosis (regulator kematian sel) (Volker, 2001) Adanya ketidak seimbangan antara promoter pertumbuhan dan regulator kematian sel ini sebabkan terjadinya proses keganasan. Allah telah ciptakan makhluknya dengan sebaik-baiknya dan dalam keadaan seimbang seperti yang terdapat dalam firman Allah SWT:

اللَّهُ مَنْعِلُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ وَلَمْ يَتَّخِذْ وَلَدًا وَلَمْ يَكُنْ لَّهُ شَرِيكٌ فِي الْمُلْكِ وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَرَهُ بِنِعْدَارٍ

Artinya: "Yang kepunyaan-Nya-lah kerajaan langit dan bumi, dan Dia tidak mempunyai anak, dan tidak ada sekutu bagi-Nya dalam kekuasaan(Nya), dan dia telah menciptakan segala sesuatu, dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya." (QS. Al-Furqan(25):2)

Islam membagi sakit atau penyakit menjadi dua kelompok yaitu sakit dalam arti sakit fisik dan sakit mental. Dengan memperhatikan penyebab terjadinya penyakit dan gejala yang ditimbulkan serta akibat yang ditimbulkannya, maka karsinoma (proses keganasan) termasuk dalam penyakit fisik (Bangfad,2008).

Menurut Islam, sikap pertama ketika seseorang sakit hendaklah tidak panik, melainkan bersabar, menerima sakit sebagai cobaan iman dan berusaha untuk mencari pengobatan. Allah SWT berfirman:

وَلَنَجْلُونَكُمْ بِشَيْءٍ مِّنَ الْخَوْفِ وَالْجُوعِ وَنَعْصِ مِنَ الْأَمْوَالِ وَالْأَنْفُسِ وَالثَّمَرَاتِ وَنَسْرِ



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 'uun*“ (Q.S. al-Baqarah (2): 155).

Jika seorang muslim tertimpa musibah berupa sakit, Islam menganjurkan umatnya untuk mencari pengobatan untuk penyakitnya itu. Sebagaimana Allah SWT menurunkan penyakit, Allah pun menurunkan obat bersama penyakit itu. Oleh karena itu bila seseorang ditimpa penyakit diperintahkan untuk berusaha mencari obat supaya sembuh (Gibran, 2007). Hal ini sesuai sabda Rasulullah SAW :

عَنْ أَسَامَةَ بْنِ شَرِيكَ قَالَ كُنْتُ عِنْدَ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ وَجَاءَتِ الْأَعْرَابُ فَقَالُوا يَا رَسُولَ اللَّهِ أَتَنْدَوَى فَقَالَ نَعَمْ عِبَادَ اللَّهِ تَنْدَوَوْا فِيمَا فِي الْأَنْوَارِ اللَّهُ عَزَّ وَجَلَّ لَمْ يَضْعُ دَاءً إِلَّا وَضَعَ لَهُ دَوَاءً غَيْرَ دَاءِ وَاحِدٍ قَالُوا مَا هُوَ قَالَ الْهَرَمُ

Artinya :

Dari Usamah bin Syarik, "Bhwa saya pernah berada disisi Rasulullah, lalu datang sekelompok Arab badui. Mereka berkata, "Wahai Rasulullah, apakah kami bisa berobat?" Nabi menjawab, "Ya berobatlah, karena Allah tidak pernah menyimpan satu penyakit melainkan Dia juga menyediakan penyembuhnya, kecuali untuk satu penyakit saja, lalu mereka berkata, "Apakah itu wahai Rasulullah?" Beliau menjawab:" Tua." (HR. al-Turmudzi, Ibnu majah, Ahmad, al-Hakim dan Ibnu Hibban dari Usamah bin Syarik).

Mengobati penyakit atau berobat untuk mendapatkan kesembuhan adalah wajib hukumnya menurut ajaran Islam. Nabi Muhammad SAW menganjurkan kepada umatnya apabila sakit pergilah berobat agar sakit yang dirasa berkurang dan berangsur membaik sehingga dapat sehat kembali. Dalam suatu riwayat Rasulullah SAW pernah berobat untuk dirinya sendiri, serta menyerukan kepada orang-orang badui untuk berobat ketika sakit dengan memberi keyakinan kepada mereka bahwa setiap sakit yang diderita dengan izin Allah SWT akan mendapatkan kesembuhan. (Gymnastiar, 2002; Zuhroni *et al.*, 2003)

Dalam hadis Nabi dianjurkan untuk berobat tetapi jangan dengan yang haram. Nabi bersabda : "Sesungguhnya Allah swt telah menurunkan penyakit dan memurunkan obat, serta menyediakan obat bagi setiap penyakit, maka berobatlah,

dan jangan berobat dengan sesuatu yang haram.“ (HR. Abu Daud). Larangan untuk berobat dengan yang haram karena dapat membahayakan dan merusak tubuh (Zuhroni *et al.*, 2003; An-Najah, 2009). Dalam hadist lain Rasulullah SAW bersabda: *"Sesungguhnya Allah tidak menjadikan kesembuhanmu dengan sesuatu yang Ia haramkan atas kamu."* (HR. Bukhari).

Gen *p53* ini merupakan suatu gen dalam tubuh yang salah satu fungsinya berperan dalam proses regulasi kematian sel. Bila terdapat kerusakan pada suatu DNA, maka gen *p53* akan menginduksi terjadinya apoptosis(kematian sel). Namun bila terjadi mutasi pada gen *p53*, maka proses apoptosis akan terganggu sehingga sel-sel kanker tidak dapat dimatikan (Levine, 1997).

Fungsi gen *p53* telah diatur oleh Allah SWT sesuai takdir Nya yaitu, takdir *mubram*, yang merupakan ketentuan mutlak dari Allah SWT dan pasti berlaku atas setiap diri manusia, tanpa bisa dielakkan atau di tawar-tawar lagi, dan tanpa ada campur tangan atau rekayasa dari manusia, dan kedua, takdir *mu 'allaq* artinya sesuatu yang digantungkan. Sedangkan penyakit kanker itu sendiri termasuk takdir *mu 'allaq* , karena penyakit kanker dapat dicegah antara lain dengan gaya hidup yang baik, seperti berolahraga dan memakan makanan yang baik. jika manusia telah melakukan itu semua dan tetap terkena kanker, maka dimasukkan dalam takdir *mubram* (Zuhroni,2010).

Menurut fungsi gen *p53* itu, maka penting bagi manusia mengetahui bahwa manusia diciptakan tidak sia-sia tetapi untuk beribadah kepada Allah dan di dalam

hidupnya manusia diuji dengan berbagai cobaan antara lain sakit, dan Allah Ta'ala berfirman:

إِنَّا خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ مِنْ نُطْفَةٍ أَمْشَاجَ بَنْتَلِيهِ فَجَعَلْنَاهُ سَمِيعًا بَصِيرًا ٢٠

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).

Dengan diketahuinya fungsi dari gen *p53* ini, maka manusia khususnya bagi seorang muslim akan dapat lebih mengetahui dan mengenal Allah dengan tanda-tanda kebesarannya, sebagaimana Allah SWT berfirman:

وَفِي الْأَرْضِ آيَاتٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ ٢٠

Artinya: "Dan di bumi itu terdapat tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang yakin" (QS. Adz Dzariyaat (51): 20)

وَفِي أَنفُسِكُمْ أَفَلَا تُبَصِّرُونَ ٢١

Artinya: "Dan (juga) pada dirimu sendiri. maka apakah kamu tidak memperhatikan?" (QS. Adz Dzariyaat (51): 21).

Gen *p53* dan produk proteinnya telah menjadi pusat pembelajaran intensif sejak diketahuinya 50% kanker pada manusia merupakan mutasi dari gen ini (Levine, 1997, Oren 1999). Faktor yang menyebabkan mutasi ini yaitu oleh sinar Ultraviolet, zat kimia, radiasi, hormone (Ruddon, 1995, Volker 2001). Allah tak akan

menghadirkan bencana disebabkan ulah manusia itu sendiri, seperti dalam firman-Nya

مَا أَصَابَكُمْ مِنْ حَسَنَةٍ فِيْنَ اللَّهِ وَمَا أَصَابَكُمْ مِنْ سَيِّئَةٍ فِيْنَ نَفْسِكُمْ وَأَرْسَلْنَاكُمْ لِلنَّاسِ رَسُولًا وَكُفَّرُوا بِاللَّهِ

شَهِيدًا ٢٩

Artinya: “Apa saja nikmat yang kamu peroleh adalah dari Allah, dan apa saja bencana yang menimpa kamu, maka dari(kesalahan) dirimu sendiri. Kami mengutusmu menjadi Rasul kepada segenap manusia. Dan cukuplah Allah menjadi saksi”. (QS. An.Nissa(4): 79)

Hal ini juga dijelaskan dalam firman Allah lainnya, yaitu

ظَهَرَ الْفَسَادُ فِي الْأَرْضِ وَالْبَحْرِ إِمَّا كَسْبَتْ أَيْدِيُ النَّاسِ إِمَّا يُدْرِيْقُهُمْ بَعْضُ الَّذِي عَمِلُوا عَلَيْهِمْ

يُرْجِعُونَ ٤١

Artinya :

“Telah timbul kerusakan di darat dan laut disebabkan perbuatan tangan manusia supaya Allah merasakan kepadanya sebagian dari (akibat) perbuatannya agar mereka kembali ke jalan yang benar. “ (Q.S. ar-Rum (30) : 41).

Seorang mukmin yang bertaqwa kepada Allah harus senantiasa bersyukur, bersabar, berikhtiar, menerima dan tidak terlalu bersedih dalam menghadapi cobaan-Nya, sehingga lambat laun tercipta ketenangan jiwa dan sifat *qana'ah* dalam dirinya (Zuhroni,2010). Sesungguhnya segala sesuatu telah ditentukan oleh Allah sebagaimana dalam firman-Nya:

مَا أَصَابَ مِنْ مُصِيبَةٍ فِي الْأَرْضِ وَلَا فِي أَنفُسِكُمْ إِلَّا فِي كِتَابٍ مِنْ قَبْلِ أَنْ تَبْرَأُوهَا
إِنَّ ذَلِكَ عَلَى اللَّهِ يَسِيرٌ ﴿٢٢﴾

لَكُمْ لَا تَأْسُوا عَلَى مَا فَاتَكُمْ وَلَا تَفْرَحُوا بِمَا آتَنَاكُمْ وَاللَّهُ لَا يُحِبُّ كُلَّ مُخْتَالٍ
فَخُورٌ ﴿٢٣﴾

Artinya: “Tiada suatu bencana pun yang menimpa di bumi dan (tidak pula) pada dirimu sendiri melainkan telah tertulis dalam kitab (Lauhul Mahfuzh) sebelum Kami menciptakannya. Sesungguhnya yang demikian itu adalah mudah bagi Allah. (Kami jelaskan yang demikian itu) supaya kamu jangan berduka cita terhadap apa yang luput dari kamu, dan supaya kamu jangan terlalu gembira terhadap apa yang diberikan-Nya kepadamu. Dan Allah tidak menyukai setiap orang yang sombong lagi membanggakan diri” (QS. Al-Hadid(57): 22-23)

Gen p53 memang sangat molekuler dan sangat kecil, bahkan dikategorikan *ghaib* karena tidak dapat dilihat dengan kasat mata. Sekalipun ukuran kecil gen p53 sangatlah berfungsi, jika terjadi kekacauan padanya maka dapat mudah terserang penyakit kanker. Allah berfirman:

وَإِنْ مَنْ شَاءَ إِلَّا يَعْنِدَنَا خَزَانَةُهُ وَمَا نَنْزِلُ لَهُ إِلَّا يَقْدَرُ مَعْلُومٌ ﴿٢١﴾

Artinya: ”Dan tidak ada sesuatu pun melainkan pada sisi Kami-lah khazanahnya; dan Kami tidak menurunkannya melainkan dengan ukuran yang tertentu” (QS. AL-Hijr(15): 21)

Ayat-ayat diatas bisa dijadikan pendukung untuk menyatakan adanya manfaat gen p53 terhadap karsinogenesis. Pada ayat yang lain Allah SWT berfirman:

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ وَآخِرَةِ الْيَوْمِ وَالنَّهارِ لَآيَاتٍ لِّأُولَئِنَّا لِّلْبَدِ



Artinya: "Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal," (QS. Al-Imran (3): 190).

الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَى جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَاوَاتِ
وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَنِطِيلًا سُبْحَنَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ (١٩١)

Artinya: "(yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadaan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan kami, tiadalah engkau menciptakan ini dengan sia-sia, maha suci engkau, maka peliharalah kami dari siksa neraka" (QS. Al-Imran (3): 191).

3.2 Pandangan Islam Mengenai Perilaku Manusia Yang Dapat Menyebabkan Perubahan Pada Gen *p53*

Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, kanker sendiri dapat merupakan takdir *mu 'allaq*, yaitu dapat dicegah, maka Islam memperhatikan prinsip memelihara kesehatan dan menangkal penyakit lebih baik daripada mengobati penyakit yang sudah menjangkiti tubuh. Beberapa perilaku manusia yang dapat menyebabkan perubahan pada gen *p53* yang menyebabkan terjadinya suatu kanker diantaranya disebabkan akibat:

1. Merokok

Menurut kalangan medis, merokok berakibat merusak kesehatan diri perokok dengan menyebabkan beragam penyakit kronis diantaranya kanker, TBC, dan lain-lain. Sebagaimana diketahui asap rokok adalah penyebab utama kanker paru karena mengandung lebih dari 4,000 zat kimia, dimana 50 jenisnya bersifat karsinogen dan beracun. Dua karsinogenik-karsinogenik utama didalam asap tembakau adalah kimia-kimia yang dikenal sebagai nitrosamines dan polycyclic aromatic hydrocarbons. Statistik membuktikan bahwa sekitar 90% penderita kanker paru adalah perokok aktif atau mantan perokok (Azwar,2008). Zat-zat kimia yang terkandung dalam rokok ini dapat sebabkan kerusakan pada protein p53, yaitu hasil ekspresi dari gen *p53*. Maka dari itu merokok ini dapat dikatakan sebagai tindakan merusak diri sendiri, atau melakukan sesuatu yang dapat mencelakakan diri dan orang lain. Perbuatan ini sangat dilarang dalam ajaran Islam, sebagaimana dinyatakan dalam ayat:

وَأَنْفَقُوا فِي سَبِيلِ اللَّهِ وَلَا تُلْقُوا بِأَيْدِيْكُمْ إِلَى الْنَّحْشُوكَةِ وَأَخْسِنُوا إِنَّ اللَّهَ يُحِبُّ الْمُحْسِنِينَ 195

Artinya: *Dan belanjakanlah (harta bendamu) di jalan Allah, dan janganlah kamu menjatuhkan dirimu sendiri ke dalam kebinasaan, dan berbuat baiklah, karena sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang berbuat baik* (QS Al-Baqarah (2): 195).

Hidup, kesehatan, harta dan seluruh nikmat yang diberikan Allah kepadanya adalah sebagai amanat. Sebagaimana firman Allah SWT :

يَأَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا لَا تَأْكُلُوا أَمْوَالَكُمْ بَيْنَكُمْ بِالْبَطْلِ إِلَّا أَنْ تَكُونَ
بِحُكْمَةٍ عَنْ تَرَاضٍ مِّنْكُمْ وَلَا تَقْتُلُوا أَنفُسَكُمْ إِنَّ اللَّهَ كَانَ بِكُمْ رَّحِيمًا ﴿٢٩﴾

Artinya :

“Hai orang-orang yang beriman, janganlah kamu saling memakan harta sesamamu dengan jalan batil, kecuali dengan jalan perniagaan yang berlaku dengan suka sama-suka diantara kamu. Dan janganlah kamu membunuh dirimu, sesungguhnya Allah adalah Maha Penyayang kepadamu.” (Q.S. an-Nisa (4) : 29).

Juga hadis Nabi:

لَا ضَرَرَ وَلَا ضَرَارَ

Artinya: “Jangan membuat mudharat pada diri sendiri dan pada orang lain” (HR. Ibnu Majjah dan Ahmad).

Maka selain

2. Pola makan yang tidak baik, makan secara berlebihan, memakan makanan yang diharamkan, memakan makanan yang tidak sehat

Sebagaimana dimaklumi bersama bahwa makanan mempunyai pengaruh yang dominan bagi diri orang yang memakannya, artinya: makanan yang halal, bersih dan baik akan membentuk jiwa yang suci dan jasmani yang sehat. Sebaliknya, makanan yang haram akan membentuk jiwa yang keji dan hewani. Oleh karena itulah, Islam memerintahkan kepada pemeluknya untuk memilih makanan yang halal serta menjauhi makanan yang haram.

Rasulullah Shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda: “Artinya: Dari Abu Hurairah Radhiyallahu ‘anhu berkata: Rasulullah Shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda: “Sesungguhnya Allah baik, tidak menerima kecuali hal-hal yang baik, dan sesungguhnya Allah memerintahkan kepada orang-orang mu’min sebagaimana yang diperintahkan kepada para rasul, Allah berfirman: “Hai rasul-rasul, makanlah dari makanan yang baik-baik, dan kerjakanlah amal yang shalih. Sesungguhnya Aku Maha Mengetahui apa yang kamu kerjakan”. Dan firmanNya yang lain: “Hai orang-orang yang beriman, makanlah di antara rezki yang baik-baik yang Kami berikan kepadamu”. Semua yang berlebihan itu tidak disukai Allah SWT, seperti dalam firman-Nya Qur’an surat Al-Araaf ayat 31

يَبْنِيَّهَادَمَ خُذْوَأَزِينْتَكُّعِنْدَكُّمَسْجِدٍ وَكُلُّوَأَشْرِبُوَأَلَّا تُسْرِفُوَإِنَّهُ لَا يُحِبُّ
الْمُسْرِفِينَ ٣١

Artinya: “Hai anak Adam, pakaianmu yang indah di setiap (memasuki) masjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebihan”. (QS. Al-A’raf(7):31)

Ayat tersebut menegaskan agar mengatur pola hidup sederhana yang merupakan kunci kesehatan. Resep sehat menyangkut kualitas dan kuantitas makanan yang disampaikan Nabi adalah tengah-tengah, tidak berlebihan, tidak terlalu kenyang sehingga tidak ada rongga kosong dalam usus. Porsinya sepertiga untuk makanan, sepertiga untuk minuman dan sepertiga untuk nafas. Anjuran tidak berlebihan ini berlaku dalam semua bidang kehidupan. Hal-hal yang dilakukan berlebihan akan

mengundang *mudharat* seperti jika kita makan melebihi kebutuhan tubuh akan menyebabkan munculnya berbagai penyakit (Zuhroni, 2003)

Allah SWT menyuruh umat manusia untuk memakan makanan yang halal dan baik, sebagaimana dijelaskan dalam Qur'an :

يَأَيُّهَا النَّاسُ كُلُّا مِنَ الْأَرْضِ حَلَالٌ طَيْبًا وَلَا تَتَّبِعُوا أَخْطُواتَ الشَّيْطَانِ إِنَّهُ لَكُمْ

عَدُوٌّ مُّبِينٌ
٢٨

Artinya :

“Hai sekalian manusia, makanlah yang halal lagi baik dari apa yang terdapat di bumi dan janganlah kamu mengikuti langkah-langkah syaitan; sesungguhnya syaitan itu musuh yang nyata bagimu.” (Q.S. al-Baqarah (2) : 168)

Sabda Rasulullah:

إِيَّاكُمْ وَالْعُلُوُّ فِي الدِّينِ فَإِنَّمَا أَهْلَكَ مَنْ كَانَ قَبْلَكُمْ الْعُلُوُّ فِي الدِّينِ

Artinya: “Waspadalah dan jangan bertindak berlebihan, karena sesungguhnya umat yang terdahulu sebelum kamu binasa karena mereka berlebihan dalam tindakan” (HR. Bukhari-Muslim).

3. Konsumsi Alkohol

Dalam kaidah syariat Islam telah ditegaskan bahwa setiap muslim tidak diperkenankan makan atau minum sesuatu yang berbahaya yang dapat membunuh secara cepat atau lambat, sebab seorang muslim bukan menjadi milik sendiri, tetapi dia adalah milik umat dan agamanya. Pada umumnya para ulama memperluas

pengertian *khamr*, yakni semua jenis minuman yang berkadar alkohol. Dalam kaitannya dengan penggunaan alkohol untuk berobat sebagian besar Mujtahidin *khamr* tetap mengharamkan meminumnya (Zuhroni *et al*, 2003).

Khamr adalah elemen atau unsur yang Allah haramkan untuk diminum. Siapa saja yang melanggar perintah ini dengan cara meminumnya, maka berdasarkan aturan takdir secara umum, Allah akan menghilangkan akalnya. Selain terjerumus dalam dosa besar, ia juga akan menderita sakit, serta urat saraf dan anggota tubuhnya yang lain akan terganggu (Habanakah, 1998)

Islam melarang keras umatnya meminum minuman beralkohol dikarenakan minuman beralkohol dapat membahayakan diri sendiri, baik akal, tubuh, agama maupun dunianya. Allah SWT berfirman :

يَأَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا إِنَّمَا الْخَمْرُ وَالْمَيْسِرُ وَالْأَنْصَابُ وَالْأَرْلَمُ رِجْسٌ مِّنْ عَمَلِ الشَّيْطَانِ فَاجْتَنِبُوهُ

لَعَلَّكُمْ تُفْلِحُونَ ٩٠

Artinya: "Hai orang-orang yang beriman, sesungguhnya (meminum) *khamr*, berjudi, (berkorban) untuk berhala, mengundi nasib dengan panah, adalah perbuatan keji termasuk perbuatan syaitan. Maka jauhilah perbuatan-perbuatan itu agar kamu beruntung." (Q.S. al-Maidah (5) : 90).

Hal ini sesuai dengan hadits Nabi Muhammad SAW :

إِنَّهَا لَيْسَتْ بِدَوَاءٍ وَلَكِنَّهَا دَاءٌ

Artinya : “ sesungguhnya khamr itu bukanlah obat, namun ia adalah penyakit.” (HR. Muslim).

Dalam ajaran Islam terdapat beberapa hal secara tegas diharamkan Allah SWT, sebagaimana firman Allah dalam Qur'an :

حِرْمَتْ عَلَيْكُمُ الْمَيْتَةُ وَالدَّمُ وَلَحْمُ الْخَنِزِيرِ وَمَا أَهْلَ لِغَيْرِ اللَّهِ بِهِ وَالْمُنْخِنَةُ وَالْمَوْقُوذَةُ
وَالْمُرْدِيَةُ وَالنَّطِيحَةُ وَمَا أَكَلَ السَّبُعُ إِلَّا مَا ذَكَرْتُمْ وَمَا ذَبَحَ عَلَى النُّصُبِ وَأَنْ تَسْتَقْسِمُوا
بِالْأَزْلَافِ ذَلِكُمْ فَسَقٌ الْيَوْمَ يَبْسُدُ الَّذِينَ كَفَرُوا مِنْ دِينِكُمْ فَلَا تَخْشُوْهُمْ وَلَا خَشُونَ
الْيَوْمَ أَكْمَلْتُ لَكُمْ دِينَكُمْ وَأَتَمَّتُ عَلَيْكُمْ نِعْمَتِي وَرَضِيَتُ لَكُمُ الْإِسْلَامَ دِيَنًا
فَمَنِ أَضْطُرَّ فِي مَخْصَصَةٍ غَيْرِ مُتَجَانِفٍ لِإِثْمٍ فَإِنَّ اللَّهَ عَفُورٌ رَّحِيمٌ”
③

Artinya :

“Diharamkan bagimu (memakan) bangkai, darah, daging babi, (daging hewan) yang disembelih atas nama selain Allah, yang tercekik, yang terpukul, yang jatuh, yang ditanduk, dan diterkam binatang buas, kecuali yang sempat kamu menyembelihnya, dan (diharamkan bagimu) yang disembelih untuk berhala. Dan (diharamkan juga) mengundi nasib dengan anak panah, (mengundi nasib dengan anak panah itu) adalah kefasikan. Pada hari ini orang-orang kafir telah putus asa untuk (mengalahkan) agamamu, sebab itu janganlah kamu takut kepada mereka dan takutlah kepada-Ku. Pada hari ini telah Kusempurnakan untuk kamu agamamu, dan telah Ku-cukupkan kepadamu nikmat-Ku, dan telah Ku-ridhai Islam itu jadi agama bagimu. Maka barang siapa terpaksalah karena kelaparan tanpa sengaja berbuat dosa, sesungguhnya Allah Maha Pengampun lagi Maha Penyayang.” (Q.S. al-Maidah(5):3).

4. Adanya penyakit-penyakit disebabkan oleh virus

Kanker leher rahim menempati urutan kedua kanker pada wanita dunia, dan penyebab dari kanker ini merupakan suatu virus yang bersifat onkogenik, yaitu *Papilloma Virus (HPV) tipe 16, dan 18*, sejenis virus herpes yang ditularkan akibat hubungan seksual (Ames, et all, 1995). Setiap wanita yang telah

melakukan kontak seksual berisiko menderita kanker leher rahim. Risiko ini akan meningkat bila disertai dengan pola hidup yang berganti – ganti pasangan, usia kurang dari 20 tahun saat berhubungan seksual. Adanya infeksi virus ini dapat merusak DNA sel yang nantinya akan sebabkan lisisnya protein p53, sehingga terjadi kegagalan apoptosis. Penyebaran virus yang bersifat onkogen ini dapat ditularkan oleh seorang suami yang sering melakukan hubungan seksual bebas, kemudian menularkan virus ini kepada istrinya atau kepada wanita lainnya. Maka dari itu larangan agama untuk tidak melakukan perzinahan dapat dijadikan acuan dalam menghindari suatu penyakit virus ini. Sebagaimana diterangkan dalam firman Allah:

﴿وَلَا تَقْرِبُوا إِلَيْنَا زِنَةً إِنَّهُ كَانَ فَحْشَةً وَسَاءَ سَيِّلًا﴾ ٣٢

Artinya: “*Dan janganlah kamu mendekati zina; sesungguhnya zina itu adalah suatu perbuatan yang keji. Dan suatu jalan yang buruk.*” (QS Al Isra (17):32)

﴿إِنَّ اللَّهَ يَأْمُرُ بِالْعَدْلِ وَالْإِحْسَانِ وَإِيتَاءِ ذِي الْقُرْبَةِ وَيَنْهَا عَنِ الْفَحْشَاءِ وَالْمُنْكَرِ وَالْبَغْيِ يَعِظُكُمْ لَعَلَّكُمْ تَذَكَّرُونَ﴾ ٩٠

Artinya: “*Sesungguhnya Allah menyuruh (kamu) berlaku adil dan berbuat kebajikan, memberi kepada kaum kerabat, dan Allah melarang dari perbuatan keji, kemungkaran dan permusuhan. Dia memberi pengajaran kepadamu agar kamu dapat mengambil pelajaran*” (Q. S. an-Nahl (16): 90).

Pelajaran yang dapat diambil dari ayat diatas kembali pada prinsip hukum Islam yaitu menghilangkan atau menjauhi yang memudharatkan, membahayakan atau

yang merusak. Efek-efek dari kemudharatan harus dihilangkan. Tidak dibenarkan memudharatkan diri sendiri dan atau orang lain.

Artinya: “*Dan carilah pada apa yang telah dianugerahkan Allah kepadamu (kebahagiaan) negeri akhirat, dan janganlah kamu melupakan bahagianmu dari (kenikmatan) dunia ini dan berbuat baiklah (kepada orang lain) sebagaimana Allah telah berbuat baik, kepadamu, dan janganlah kamu berbuat kerusakan di (muka) bumi. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berbuat kerusakan*” (Q. S. al-Qashash (28): 77).

Maka dalam pandangan Islam perilaku kehidupan seksual secara bebas diluar ikatan suami istri, selain dilarang dan haram hukumnya, hal ini juga dapat menyebabkan peningkatan risiko terjadinya kanker leher rahim pada wanita. Dan sebagai manusia, janganlah memberi mudharat pada manusia lainnya

Dalam hadis Nabi:

لَا ضَرَرَ وَلَا ضِرَارَ

Artinya: “*Jangan membuat mudharat pada diri sendiri dan pada orang lain*” (HR. Ibnu Majjah dan Ahmad).

وَعَنْ تَمِيمٍ الدَّارِيِّ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ قَالَ: قَالَ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ (وَعَنْ تَمِيمٍ الدَّارِيِّ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ قَالَ: قَالَ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ (الَّذِي أَنْهَى النَّصِيحةَ ثَلَاثَةَ قُلْنَاتٍ: لِمَنْ يَا رَسُولَ اللَّهِ؟ قَالَ: لِلَّهِ وَلِكِتَابِهِ وَلِرَسُولِهِ وَلِأَئِمَّةِ الْمُسْلِمِينَ وَعَامَّتِهِمْ) أَخْرَجَهُ مُسْلِمٌ

Artinya: *Dari Tamim al-Daary r. a. bahwa Rasulillah SAW bersabda: "Agama adalah petunjuk (bagi manusia)", Beliau mengulangi tiga kali. Kami bertanya: Untuk siapa wahai Rasulullah? Beliau bersabda: "(petunjuk manusia) untuk berbuat baik kepada Allah, Kitab-Nya, Rasul-Nya, para pemimpin kaum muslimin dan kepada umat Islam pada umumnya" (HR. Muslim).*

3.3 Pandangan Islam Mengenai Perubahan Pada gen p53 sebagai Faktor Pencetus Karsinogenesis

Islam memandang bahwa segala sesuatu yang telah dilarang dalam agama adalah sebagai bentuk ujian keimanan terhadap Allah SWT, Karena manusia diciptakan oleh Allah dengan sangat sempurna, dan hanya kepada Allah lah hendaknya manusia beriman.

لَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَنَ فِي أَحْسَنِ تَقْوِيمٍ

Artinya: " Sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dengan sebaik-baiknya. (QS. At Tin(95):4)

هُوَ اللَّهُ الَّذِي لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْمَلِكُ الْقُدُّوسُ السَّلَامُ الْمُؤْمِنُ الْمَهِيمُونُ
الْعَزِيزُ الْجَبَارُ الْمُتَكَبِّرُ سُبْحَنَ اللَّهِ عَمَّا يُشَرِّكُونَ

٢٣

Artinya: " Dialah Allah Yang Tiada Tuhan (yang berhak disembah) selain Dia, Raja Yang Mahasuci, Yang Mahasejahtera, Yang Mengaruniakan Keamanan, Yang Memelihara, Yang Mahaperkasa, Yang Mahakuasa, Yang Memiliki segala keagungan. Mahasuci Allah dari apa yang mereka persekutukan. (QS.Al Hasyr(59): 23)

Dengan diketahuinya gen *p53* dan perubahannya yang dapat menyebabkan suatu penyakit keganasan, maka hal ini dapat menjadikan suatu pelajaran bagi kita semua dalam menambah keimanan terhadap Allah SWT dan juga keimanan terhadap Qada dan Qadar. Karena sesungguhnya segala sesuatu yang telah kita lakukan dan yang kita ketahui akan diminta pertanggungjawabannya.

أَمْنٌ هُوَ قَنْتُ مَا نَأَيْتُ لَيْلًا سَاجِدًا وَقَائِمًا بَحْذَرُ الْآخِرَةَ وَبِرْجُوا رَحْمَةَ رَبِّهِ قُلْ هَلْ يَسْتَوِي الَّذِينَ يَعْلَمُونَ وَالَّذِينَ لَا يَعْلَمُونَ إِنَّمَا يَتَذَكَّرُ أُولُو الْأَلْبَابِ



Artinya: "(Apakah kamu hai orang musyrik yang lebih beruntung) ataukah orang yang beribadat di waktu-waktu malam dengan sujud dan berdiri, sedang ia takut kepada (azab) akhirat dan mengharapkan rahmat Tuhanmu? Katakanlah: "Adakah sama orang-orang yang mengetahui dengan orang-orang yang tidak mengetahui?" Sesungguhnya orang yang berakallah yang dapat menerima pelajaran. (QS. Az Zumar(39):9)

وَلَا تَنْقُضْ مَا لَيْسَ لَكَ بِهِ، عِلْمُكَ إِنَّ السَّمْعَ وَالْبَصَرَ وَالْفُؤَادَ كُلُّ أُولَئِكَ كَانَ عِنْهُ مَسْؤُلًا



Artinya: "Dan janganlah kamu mengikuti apa yang kamu tidak mempunyai pengetahuan tentangnya. Sesungguhnya pendengaran, penglihatan, dan hati, semuanya itu akan diminta pertanggungjawabannya". (QS. Al Isra' (17):36)

BAB IV

KAITAN PANDANGAN ANTARA ILMU KEDOKTERAN DAN ISLAM

TENTANG PERUBAHAN PADA GEN *p53* SEBAGAI FAKTOR

PENCETUS KARSINOGENESIS

Dari segi kedokteran, karsinogenesis merupakan proses multistep seluler yang kompleks serta melibatkan akumulasi dari perubahan genetik. Kerusakan DNA ini ditunjukkan melalui sel-sel yang abnormal membentuk suatu massa tumor. Kanker ditandai dengan serangkaian aktivitas selular dan perubahan genetik yang menghasilkan tingkat proliferasi sel secara berlebihan. Pertumbuhan sel-sel kanker yang sangat cepat dapat mendesak jaringan normal sehingga mengakibatkan kerusakan. Secara umum, pertumbuhan sel dikendalikan oleh empat kelompok gen yaitu proto-onkogen (promotor pertumbuhan), gen supresor tumor (penghambatan pertumbuhan), gen pembalik DNA, serta gen apoptosis (regulator kematian sel).

Sel-sel normal memerlukan pengawasan regulasi atas kehidupannya. Oleh sebab itu pengaturan pertumbuhan sel-sel normal dilakukan oleh gen *p53*. Namun jika terdapat mutasi, maka kerusakan DNA pada sebuah sel dapat terjadi, sehingga berpengaruh terhadap siklus sel pada fase G1 yang diperantara oleh faktor transkripsi dependen-*p53* dibantu p21 suatu inhibitor CDK (cyclin Dependent Kinase). Selanjutnya jika kerusakan DNA tersebut tidak dapat diperbaiki, gen *p53* dapat menginduksi apoptosis melalui peningkatan ekspresi gen

proapoptotik *Bax*, *Fas*, *insulin-like growth factor binding protein-3*, dan gen induksi *p53* yang akan berujung pada kematian sel yang telah rusak tersebut.

Proses mutasi gen *p53* dapat terjadi akibat akumulasi dari radikal bebas. Jumlah radikal bebas tersebut dapat diperoleh melalui sejumlah faktor seperti kebiasaan merokok, pola makan yang tidak baik, infeksi viral, polusi udara, air, dan logam berat. Rokok mengandung sejumlah senyawa seperti *nikotin*, *vinylchloride*, *tar*, serta radikal oksigen (superokksida). Jika terjadi mutasi pada gen ini, maka terjadi perubahan terhadap fungsi sel normal termasuk perubahan pada strukturnya.

Allah telah menakdirkan atas segalanya dengan teratur baik dari ukuran yang terkecil sampai yang terbesar. Adanya peran gen *p53* sebagai pengatur pertumbuhan sel pada makhluk Allah dimasukkan ke dalam takdir *mubram* yaitu takdir yang telah ditetapkan oleh Allah dan tidak dapat dielakkan. Adapun kanker itu sendiri merupakan takdir *mu'allaq*, karena penyakit kanker dapat dicegah. Mutasi dari gen *p53* ini dapat dicegah dengan cara mengikuti perintah Nya seperti larangan merokok, dan mengkonsumsi makanan yang *halalan* dan *thayyiban* menutup aurat, menjauhi zina, larangan mengkonsumsi alkohol,

Dari pengaruh gen *p53* ini dapat dinyatakan bahwa Allah menciptakan sesuatunya dengan tidak sia-sia dan selalu dalam keadaan seimbang. Adanya perubahan terhadap keseimbangan dari ciptaan Allah ini dapat terjadi karena sikap dan perbuatan manusia itu sendiri sehingga manusia itu sendirilah yang merasakan akibatnya.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Dari uraian sebelumnya yang menjelaskan tentang pengaruh gen *p53* terhadap karsinogenesis ditinjau dari kedokteran dan Islam dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Gen *p53* merupakan suatu gen supresor tumor yang terletak pada lokus 17p13.1 dimana mekanisme kerja dari gen ini yaitu dalam penginduksian apoptosis. Ketika terjadi ketidakseimbangan antara pertumbuhan sel(protooncogen) dan penghambatan sel(tumor supresor gen), maka gen ini akan meregulasi apoptosis agar siklus sel kembali seimbang.
2. Perubahan pada gen *p53* sebagai faktor pencetus karsinogenesis dapat disebabkan oleh faktor eksternal, seperti paparan terhadap bahan kimia, pola makan yang berlebih, sinar UV, sinar radiasi, ataupun penyakit infeksi viral yang bersifat permanen. Hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya mutasi pada gen *p53*, yang akan menyebabkan gen tersebut tidak dapat menginduksi apoptosis sehingga sel normal maupun sel kanker akan terus berproliferasi. Mekanisme apoptosis oleh *p53* dilakukan melalui penginduksian protein proapoptosis seperti Bax, dan anti apoptosis seperti Bcl2

3. Menurut pandangan Islam, adanya perubahan pada gen *p53* ini merupakan suatu takdir Allah, namun tidak lepas dari peran manusia itu sendiri. Perubahan pada gen *p53* ini dapat dicegah dengan pola hidup yang baik, serta mematuhi segala perintah Allah SWT, seperti memakan makanan yang *halalan tahyyiban*, makan tidak berlebihan, tidak merokok, tidak mengkonsumsi alcohol, menutupi aurat, menjauhi zina, berolah raga secara teratur. Dari mekanisme kerja gen *p53* ini dapat dinyatakan bahwa Allah menciptakan sesuatunya dengan tidak sia-sia dan selalu dalam keadaan seimbang. Adanya perubahan terhadap keseimbangan dari ciptaan Allah ini dapat terjadi karena sikap dan perbuatan manusia itu sendiri sehingga manusia itu sendirilah yang merasakan akibatnya.

5.2. Saran

1. Kepada tenaga medis diharapkan lebih menekankan upaya pencegahan penyakit kanker dibandingkan penanggulangannya, yaitu dengan melakukan penyuluhan mengenai berbagai jenis kanker, faktor risiko terjadinya kanker agar dapat menurunkan insiden penyakit ini dan terus memberikan motivasi kepada penderita yang telah terkena kanker agar tidak putus asa dan lebih mendekatkan diri kepada Allah SWT.
2. Kepada pemerintah diharapkan agar memberikan perhatian lebih terhadap peraturan yang berisikan tentang pengaturan penggunaan alcohol, pembatasan produksi dan peredaran rokok, dan menindak tegas pelaku yang melanggarinya.

3. Kepada masyarakat diharapkan lebih dapat menjaga kesehatan dengan melakukan gaya hidup yang baik serta menaati perintah Allah agar terhindar dari risiko terjadinya kanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qur'an dan Terjemahnya 2007. Departemen Agama Republik Indonesia, Jakarta.
- Ames BN, Gold LS, Willet WC, 1995. The Causes and Prevention of Cancer, Journal of Harvard Medical School 92: 5258-5265
- Attardi, LD and DePinho, RA. Conquering the Complexity of p53. Diambil dari <http://www.nature.com>. pada tanggal 7 Mei 2011, pukul 21.32
- Azwar B, 2008. Paradoks Kanker di Indonesia. Diambil dari <http://www.suara-dokter.com>. pada tanggal 4 April 2011, pukul 09.34
- Baratawidjaja, KG dan Rengganis, I. 2009. Imunologi Dasar, edisi kedelapan, hal 453-456, Balai Penerbit FKUI, Jakarta
-
- Bangfad, 2008. Rasullulah SAW sebagai Nabi yang hidup. Diambil dari <http://www.narasumberislam.blogspot.com> pada tanggal 9 April 2011.
- Bell, S. Buchner, J. Hansen, S. Klein, C. Muller, L. 2002. P53 Contains Large Unstructured Regions in its Native State. J Mol Biol 322: 917-927
- Bojesen, SE and Nordestgaard, BG. 2008. The Common Germline Arg72Propolymorphism of p53 and Increased Longevity in Human. Cell Cycle 7: 158-163
- Cotran , R. Kumar, V and Collins,T. 1999. Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th edn. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company
- Danial, 2007. Tentang Qada dan Qadar. Diambil dari <http://webblog.qada-qadar/> pada tanggal 8 Mei 2011
- Devita, V and Rosenberg , S. 2005. Cancer Principal and Practice of Oncology. Diambil dari <http://www.medscape.com> pada tanggal 26 April 2011, pukul 14.34
- Fallahi, A. 2004. Cancer Therapy: Ligand Induced Stabilization of p53. Diambil dari <http://afallahi.com/myresearch/.htm> pada tanggal 25 Mei 2011, pukul 10.07
- Gewies, A. 2003. Introduction of Apoptosis. Diambil dari <http://www.celldeath.htm> pada tanggal 22 April 2011 pukul 10.42

Gibran, 2007. Hakikat Sakit & Obat dalam pandangan Islam. Diunduh dari <http://www.islamic-medicine.net> pada tanggal 23 Mei 2011.

Gribbon, J and Loescher, L. 2000. Biology of Cancer dalam Yarbro C. Frogge M. Goodman M. Groenwald S. (eds). Cancer Nursing: Principles and Practice, 4th edn. Subury, MA: Jones and Bartlett, pp. 17-34

Habanakah, A. 1998. Pokok Pokok Akidah Islam. PT. Gema Insani Press halaman 638, Jakarta.

Klimo, K. Steinle, R and Norbert, F. 2010 Identification and Evaluation of Novel Potential Cancer Chemopreventive Agents. Diambil dari <http://www.germancancerresearchcenter.com> pada tanggal 18 April 2011, pukul 15.14

Lai, C and Shields, GP. 1999. The Role of Interindividual Variation in Human Carcinogenesis. JournalNutritional 129: 552S-555S

Levine, AJ. 1997. P53, The Cellular Gatekeeper For Growth and Division. Cell 88: 323-331

Mills, AA. 2005. P53: Link to The Past, Bridge to the Future. Diambil dari <http://www.genesdev.org> pada tanggal 22 Maret 2011 pukul 09.14

Oren, M. Damalas, A. Gottlieb, T. Michael, D. Taplick, J. Maya, R. Leal, JFM. Seger, R. Taya, Y. Ze'ev, AB. 2002. Regulation of p53 : Intricate Loops and Delicate Balances. Biochemical Pharmacology 64: 865-871

Price AS, and Lorraine, WM. 2006. Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit, vol I, 3rd ed. EGC, Jakarta

Qardhawi MY. 1993. Halal dan Haram dalam Islam. PT. Bina Ilmu. Jakarta

Velde VD, 1996. Onkologi, 5th Ed. Gajah Mada University Press, Yogyakarta.

Volgestein, B. Lane, D and Levine, A. 2000. Surfing the p53 Network. Diambil dari http://p53_gene.html pada tanggal 30 April 2011 pukul 23.15

Uddin J, dan Myrnawati. 2004. Pedoman Penulisan Skripsi, hal 15-34. Universitas YARSI, Jakarta.

Volker DL, 2001. Normal Cell Biology and the Biology of Cancer dalam Rieber,PT. (ed). Biotherapy: A Comprehensive Overview. Publ.London; 64-84

Vousden, KH and Lu, X. (2002). Live or Let Die: The Cell's Response to p53. Nat Rev Cancer 2(8): 594-604

Zakaria FR, 2001. Pangan dan Pencegahan Kanker. Jurnal Teknologi dan Industri Pangan 2: 171-177

Zmijewski, FM. Lane, DP, and Bourdon, 2005. p53/p63/p73 Isoforms: An Orchestra of Isoforms to Harmonize Cell Differentiation and Response to Stress. Diambil dari http://p53_gene.html pada tanggal 7 Mei 2011, pukul 21.24

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