

**PERAN GEN P53 TERHADAP EKSPRESI E-CADHERIN PADA
KEMAMPUAN SEL-SEL GANAS UNTUK INVASI
DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM**



Oleh :

**Satrio Bhuwono Prakoso
NPM : 1102007256**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk mencapai
gelar DOKTER MUSLIM**

Pada

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI
J A K A R T A
MARET 2011**

ABSTRAK

PERAN GEN P53 TERHADAP E-CADHERIN PADA SEL-SEL GANAS UNTUK INVASI DITINJAU DARI SUDUT KEDOKTERAN DAN ISLAM

Kanker adalah penyakit ketika sel-sel normal berproliferasi dan tumbuh secara abnormal. Kanker dibagi menjadi 2, sarkoma yang berasal dari mesenkim dan karsinoma yang berasal dari epitelial, namun tipe keganasan yang sering ditemukan adalah karsinoma. Kerusakan gen p53 dan E-cadherin sering dikaitkan dengan keganasan. Penelitian terbaru menemukan bahwa gen p53 mempengaruhi ekspresi E-cadherin pada timbulnya keganasan.

Tujuan umum penulisan skripsi ini untuk mengetahui peran gen P53 terhadap ekspresi E-cadherin pada kemampuan sel-sel ganas untuk invasi ditinjau sudut Kedokteran dan Islam. Tujuan khususnya, mendapatkan informasi mengenai gen p53 dan E-cadherin serta mendapatkan informasi pandangan Kedokteran dan Islam mengenai peran gen p53 terhadap E-cadherin pada sel-sel ganas untuk invasi.

Fungsi gen p53 berhubungan dengan regulasi keintegritas DNA, kematian sel terprogram, dan diferensiasi sel. Sedangkan fungsi E-cadherin adalah sebagai adhesi sel-sel epitelial dan inhibisi perkembangan tumor. Ekspresi E-cadherin yang rendah dihubungkan dengan mutasi gen p53 melalui penurunan ekspresi gen p21.

Merupakan *sunnatullah*, dunia ini dalam keseimbangan, termasuk peran gen p53 dan E-cadherin. Terjadinya mutasi gen p53 akan mempengaruhi ekspresi E-cadherin sehingga dapat menyebabkan ketidakseimbangan yang mengarah pada keganasan.

Kedokteran dan Islam sejalan bahwa fungsi gen p53 dan E-cadherin adalah hal yang sudah ditetapkan di dalam tubuh manusia. Sedangkan penyakit kanker merupakan takdir yang dapat dicegah dengan upaya hidup sehat. Para peneliti diharapkan untuk mengadakan penelitian lebih lanjut tentang peran gen p53 terhadap ekspresi E-cadherin pada sel-sel ganas untuk invasi sehingga dapat diketahui lebih jelas perjalanan penyakit keganasan.

PERNYATAAN PERSETUJUAN

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

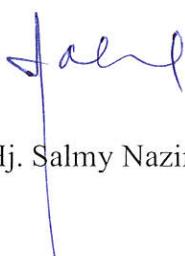
Jakarta, April 2011

Komisi penguji Skripsi,



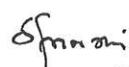
(Dr. Hj. Sri Hastuti, M.Kes)

Penguji Bidang Medik,



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

Penguji Agama,



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

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan anugrah-Nya, Serta shalawat serta salam penulis tujuhan kepada Nabi besar Muhammad SAW dan sahabat-sahabatnya sampai akhir jaman, sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **“PERAN GEN P53 TERHADAP EKSPRESI E-CADHERIN PADA KEMAMPUAN SEL-SEL GANAS UNTUK INVASI DITINJAU DARI SEGI KEDOKTERAN DAN ISLAM”**.

Penulisan skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Dokter Muslim pada Fakultas Kedokteran Universitas YARSI. Terselesaikannya skripsi ini adalah berkat dukungan dan bantuan yang bermanfaat dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis bersungguh-sungguh mengucapkan terima kasih dan penghargaan kepada yang terhormat :

1. Prof. Dr. Hj. Qomariyah MS, PKK, AIFM, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.
2. Dr. H. Insan Sosiawan A. Tunru, selaku Wakil Dekan III Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi yang telah menyetujui judul ini.
3. Dr. Hj. Sri Hastuti, M.Kes, selaku Ketua Komisi Pengujii Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.
4. Dr. Hj. Salmy Nazir, Sp.PA, yang telah menyetujui judul ini dan menjadi Pembimbing Medik yang telah berkenan meluangkan waktu untuk membimbing dan memberi masukan yang berharga dalam penyusunan skripsi ini.

5. Dra. Hj. Siti Nur Riani, M.Ag, selaku Pembimbing Agama Islam yang telah memberikan saran, arahan dan bantuan yang berhargadalam penyusunan skripsi ini.
6. Dosen-dosen pengajar Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.
7. Orang tuaku tercinta yang selalu memberikan doa, kasih sayang, perhatian dan semangat baik secara moril dan materiil kepada penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.
8. Kakak-kakakku Yudith, Delly, Ika, dan Ayu yang selalu memberikan dukungannya selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.
9. Sahabat-sahabatku Adit, Zetto Wisnu, Siska, Marsya, Dila dan Pia yang selalu memberikan semangat dan dalam pembuatan skripsi ini.
10. Kepala dan staf Perpustakaan Universitas YARSI.
11. Semua pihak yang telah membantu hingga terselesaikannya skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan karena keterbatasan pengetahuan yang penulis miliki. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan skripsi ini. Harapan penulis, semoga skripsi ini dapat bermanfaat khususnya bagi penulis dan umumnya kepada semua pihak yang membaca skripsi ini. Akhir kata, penulis mengucapkan Alhamdulillah semoga Allah SWT selalu meridhoi kita semua, Amin.

Jakarta, Maret 201

Penulis.

DAFTAR ISI

ABSTRAK	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	x
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
1.4.1. Bagi Penulis	4
1.4.2. Bagi Civitas Akademik Universitas YARSI	5
1.4.3 Bagi Masyarakat	5
BAB II PERAN GEN P53 TERHADAP E-CADHERIN PADA	
SEL-SEL GANAS UNTUK INVASI DITINJAU DARI	
SUDUT KEDOKTERAN	
2.1. Sifat – Sifat Sel Ganas dalam Menginviasi	6
2.1.1. Definisi dan Jenis Tumor	6
2.1.2. Anaplasia	7

2.1.3. Kecepatan Pertumbuhan	8
2.1.4. Pengaturan Siklus dan Replikasi Sel	8
2.1.5. Invasi dan Metastasis.....	10
 2.2. Peran Gen P53	12
2.2.1. Onkogen dan Gen Supresor Tumor	12
2.2.1.1. Onkogen	12
2.2.1.2. Gen Supresor Tumor	12
2.2.2. Definisi dan Fungsi Gen P53	13
2.2.3. Mekanisme Kerja Gen p53	14
2.2.4. Inaktivasi Gen p53 Penting dalam Transformasi Keganasan	15
 2.3. Peran E-Cadherin terhadap Kemampuan Sel-sel Ganas untuk Invasi	16
2.3.1. Definisi dan Fungsi E-Cadherin	16
2.3.2. E-Cadherin dan Perannya dalam Invasi Sel-Sel Ganas	17
2.3.2.1. Peran E-Cadherin dalam Metastasis ..	17
2.3.2.2. Peran E-Cadherin dalam	17
Oncogenesis	
2.3.3. Inaktivasi E-cadherin	19
 2.4 Peran Gen P53 terhadap Ekspresi E-cadherin dalam Invasi Sel Ganas	20
2.4.1. E-cadherin dan Karsinoma	21
2.4.2. Akumulasi Gen P53 dengan Absennya p21	22

2.4.3. Peran p21 dalam Gen P53 untuk Regulasi		
Ekspresi E-cadherin	24	
2.4.4. Mutasi Gen P53 dalam Regulasi		
Ekspresi E-cadherin	25	
2.4.5. Hubungan Invasif Sel Ganas dengan		
P53 Mutan	27	
 BAB III PERAN GEN P53 TERHADAP E-CADHERIN PADA		
SEL-SEL GANAS UNTUK INVASI DITINJAU		
DARI SUDUT ISLAM		
3.1 Kanker Menurut Pandangan Islam	28	
3.2 Peran Gen P53 dalam Pandangan Islam	34	
3.3 Fungsi E-cadherin Ditinjau dari Segi Islam	37	
3.4 Pandangan Islam Tentang Peran Gen p53		
terhadap Ekspresi E-cadherin Pada		
Sel-Sel Ganas untuk Invasi	38	
 BAB IV KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM		
GEN P53 TERHADAP E-CADHERIN PADA		
SEL-SEL GANAS UNTUK INVASI		41
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		
5.1 KESIMPULAN	44	
5.2. SARAN	45	
 DAFTAR PUSTAKA	46	

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 KESIMPULAN 44

5.2. SARAN 45

DAFTAR PUSTAKA 46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Skema siklus sel sederhana	9
Gambar 2.	Jalur sinyal-wnt	18
Gambar 3.	Skema perubahan sel epitelial menjadi keganasan	21
Gambar 4.	<i>Immunostaining</i> gen p53 dengan absennya p21	22
Gambar 5.	Morfologi dari sel-sel HCT116 (wt), HCT116-p21 ^{-/-} (p21 ^{-/-}) dan HCT116-p53 ^{-/-} (p53 ^{-/-}) pada densitas yang rendah	23
Gambar 6.	Morfologi sel HCT116-p21 ^{-/-} dengan penstabilan Gen P21	24
Gambar 7.	Pewarnaan Imunologi HCT116-p21 ^{-/-} dimana ekspresi Gen p53 Dihilangkan	25
Gambar 8.	Pewarnaan imunologi dengan gen p53 mutan yang tinggi	26
Gambar 9.	Morfologi dari inaktivasi p53 mutan	27

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Neoplasma berarti pertumbuhan sel-sel baru, dimana sel-sel normal berubah menjadi sel-sel neoplasma. Sel-sel neoplasma mengalami proliferasi secara abnormal dan tumbuh secara autonom yaitu dengan derajat kecepatan yang tidak terkoordinasi. Pertumbuhan sel biasanya progresif dan tidak bergantung pada pengawasan homeostasis. (Price et al, 2006; Mitchell et al, 2009)

Istilah neoplasma merupakan sinonim dari tumor, yang menurut bahasa berarti pembengkakan. Tumor diklasifikasikan menjadi jinak dan ganas. Tumor jinak cenderung sangat kohesif, mempunyai kapsul dan ukuran stabil dengan laju pertumbuhan lambat. Sedangkan, tumor ganas tumbuh dengan cepat, tidak kohesif, dan menyerbu ke daerah sekitarnya.

(Price et al, 2006; Mitchell et al, 2009)

Tumor ganas biasanya dinamakan kanker dan dibagi menjadi 2 kategori. Bila tumor ganas tersebut tumbuh dari sel epitel maka disebut sebagai karsinoma dan apabila berasal dari jaringan mesenkim disebut sarkoma. Tumor ganas mempunyai kemampuan invasif dan infiltratif, dan menghancurkan jaringan normal di sekitarnya. (Price et al, 2006; Mitchell et al, 2009)

Dalam keadaan normal, pembelahan, proliferasi, dan diferensiasi sel dikontrol dengan ketat. Terdapat keseimbangan antara proliferasi dan kematian sel. Keseimbangan tersebut diatur dari pengaturan replikasi sel sampai tingkat

genetik. (Price et al, 2006) Pengaturan tingkat genetik bergantung pada protoonkogen yang bila terjadi kerusakan berubah menjadi onkogen sehingga meningkatkan sel secara otonom pada sel-sel kanker. Juga gen supresor tumor yang merupakan gen penginaktivasi sehingga pada keadaan normal menekan proliferasi sel. (Mitchell, et al, 2009)

Salah satu fungsi gen supresor tumor adalah untuk mencegah perbanyak sel yang secara genetik sudah rusak. Hal ini dilakukan oleh gen p53 yang terletak pada 17p13.1. (Mitchell et al, 2009) Selain itu gen p53 bertanggung jawab terhadap pertumbuhan sel, perawatan DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) dalam faktor transkripsi, perbaikan DNA, dan apoptosis. (Geutskens et al, 2000; Perez et al, 2005; Price et al, 2006; Sameer et al, 2010; Kasiappan et al, 2010.) Di sisi lain, mutasi gen P53 dapat menyebabkan kerusakan DNA yang membuat sel kehilangan kontrol pertumbuhannya dan kebal terhadap apoptosis sehingga mengarah pada pembentukan kanker (Wakamatsu et al, 1999; Mitchell et al, 2009; Roger et al, 2010)

Karsinoma adalah tipe keganasan yang paling sering ditemukan pada manusia. (Roger et al, 2010.) Tidak ada adhesi di antara sel-sel neoplasma merupakan salah satu sifat dari keganasan. Dan yang bertanggung jawab atas adanya adhesi sel-sel homotipik di sel epitelial adalah E-cadherin (*Ephitelial cadherin*). Sehingga menurunnya jumlah E-cadherin menimbulkan hilangnya adhesi sel-sel yang akan mengarah pada timbulnya keganasan dan metastasis sel-sel ganas (Faleiro-Rodriguez et al, 2004; Mkhikian, 2005; On on Chan, 2006; Roger et al, 2010; Suciu et al; 2010. Ma, 2010)

Ditemukannya fakta bahwa mutasi gen P53 yang secara tranksripsi tidak aktif akan berakibat pada penurunan jumlah E-cadherin pada sel-sel ganas. Hal ini membuktikan bahwa gen P53 dan E-cadherin esensial dalam timbulnya progresivitas tumor. (Roger et al, 2010)

Dari sisi Islam setiap segala sesuatu ada sebab akibatnya, dan berjalan sesuai rencana Allah. Segala sesuatunya telah ditetapkan sesuai fungsi dan kodratnya, bahkan dari makhluk terkecil. Gen P53 dan E-cadherin adalah sistem regulasi tubuh yang sangat kecil dan molekular, namun sangat berperan terhadap pertumbuhan sel-sel normal dalam tubuh. Jika salah satu terganggu akan menyebabkan suatu kerusakan yaitu dapat timbulnya penyakit kanker.

Penulis tertarik mengambil judul ini karena mengingat bahwa peran gen P53 yang selama ini diketahui masih terbatas pada tahap pertumbuhan sel-sel kanker, namun tidak jelas bagaimana proses sampai terjadinya tahap invasif dan metastasis sel kanker. Serta pentingnya pandangan Islam tentang fungsi dan kodrat suatu hal walaupun dalam tingkatan terkecil.

1.2 Permasalahan

1. Apa peran gen P53 terhadap kemampuan sel-sel ganas untuk invasi ?
2. Apa peran E-cadherin terhadap kemampuan sel-sel ganas untuk invasi ?
3. Bagaimana peran gen P53 terhadap ekspresi E-cadherin pada kemampuan sel-sel ganas untuk invasi ditinjau dari segi kedokteran ?
4. Bagaimana peran gen P53 terhadap E-cadherin pada kemampuan sel-sel ganas untuk invasi ditinjau dari sudut agama Islam ?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui peran gen P53 terhadap ekspresi E-cadherin pada kemampuan sel-sel ganas untuk invasi ditinjau dari sudut kedokteran dan Islam.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mendapatkan pengetahuan tentang peran gen p53 terhadap kemampuan sel-sel ganas untuk invasi.
2. Mendapatkan kemampuan tentang peran E-cadherin terhadap kemampuan sel-sel ganas untuk invasi.
3. Mendapatkan pengetahuan tentang pandangan kedokteran mengenai peran gen P53 terhadap ekspresi E-cadherin pada kemampuan sel-sel ganas untuk invasi.
4. Mendapatkan pengetahuan tentang pandangan Islam mengenai peran gen P53 terhadap ekspresi E-cadherin pada kemampuan sel-sel ganas untuk invasi.

1.4 Manfaat

1.4.1 Bagi Penulis

Diharapkan tulisan ini dapat menambah pengetahuan penulis mengenai peran gen P53 terhadap ekspresi E-cadherin pada kemampuan sel-sel ganas untuk invasi ditinjau dari Kedokteran dan Islam dan sebagai

pengalaman sehingga dapat meningkatkan keterampilan dalam menulis, berfikir logis, dan aplikatif dalam memecahkan problem ilmiah dan keislaman.

1.4.2 Bagi Civitas Akademik Universitas YARSI

Skripsi ini dapat menjadi salah satu bahan yang bermanfaat bagi civitas akademik Universitas Yarsi, sehingga pengetahuan tentang peran gen P53 terhadap ekspresi E-cadherin pada kemampuan sel-sel ganas untuk invasi ditinjau dari Kedokteran dan Islam dapat digali secara mendalam.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Penulis berharap skripsi ini dapat menambah wawasan masyarakat tentang peran gen P53 terhadap ekspresi E-cadherin pada kemampuan sel-sel ganas untuk invasi ditinjau dari Kedokteran dan Islam sehingga dapat menjadi titik acuan untuk timbulnya minat masyarakat untuk melakukan penelitian lebih mendalam dari bidang ilmu biomolekuler khususnya keganasan.

BAB II

PERAN GEN P53 TERHADAP E-CADHERIN PADA SEL-SEL GANAS UNTUK INVASI DITINJAU DARI SUDUT KEDOKTERAN

2.1 Sifat-Sifat Sel Ganas dalam Menginvasi

2.1.1. Definisi dan Jenis Tumor

Tumor merupakan massa jaringan yang abnormal dengan pertumbuhan yang pada hakekatnya bersifat otonom dan melampaui pertumbuhan jaringan normal. Pertumbuhan tumor terus menetap walau stimulus yang memulai pertumbuhan tersebut sudah berhenti. Tumor dibagi menjadi 2 yaitu ; jinak dan ganas. Jika ia jinak biasanya penamaannya dilengkapi dengan akhiran -oma. Contohnya pada tumor jinak mesenkim adalah : leiomioma, lipoma, fibroma, angioma, dan osteoma. Sedangkan pada tumor jinak epitelial adalah : adenoma (berbentuk kelenjar), kistadenoma, papiloma (seperti tonjolan mirip jari), polip (tumor yang menonjol pada mukosa pada sebuah lumen organ berongga). Sedangkan Tumor ganas dibagi menjadi 2 kategori umum, yakni : karsinoma yang berasal epitelial dan sarkoma yang berasal dari jaringan mesenkim. (Van de Velde et al, 1996; Price et al, 2006; Mitchell et al, 2009)

2.1.2. Anaplasia

Sebelum dapat menilai derajat keparahan sel-sel ganas maka harus dinilai dulu derajat diferensiasinya. Diferensiasi adalah keadaan sejauh mana sel-sel ganas menyerupai sel-sel normal yang menjadi awal dari sel-sel tersebut. Karena pada awalnya semua sel ganas berasal dari sel normal, sel-sel tersebut secara metabolik dan mikroskopik dapat memiliki banyak sifat populasi sel normal sebelum ia berubah menjadi ganas. (Price et al 2006; Mitchell et al 2009)

Jika kesamaan antara sel tumor dengan sel asal kebanyakan terdiri dari unsur-unsur proliferasi yang tidak spesifik dan berbeda dari bentuk asalnya, maka jenis sel-sel tumor ini sering disebut dengan istilah berdiferensiasi buruk, tidak berdiferensiasi, atau anaplastik. (Price et al 2006) Gambaran sitologik berikut ini digunakan untuk menandai anaplasia :

- A. Pleomorfisme nukleus dan seluler.
- B. Hiperkromasia.
- C. Rasio nukleus-sitoplasma yang mendekati 1:1.
- D. Mitosis yang berlebihan.
- E. Kehilangan polaritas.
- F. Sel-sel raksasa tumor.

(Mitchellet al, 2009)

2.1.3. Kecepatan Pertumbuhan

Tumor ganas sebagian besar sudah berekspansi dengan cepat dari awal. Tumor ganas juga mempunyai kecepatan proliferasi maupun apoptosis yang sangat tinggi. Fraksi pertumbuhan atau proporsi sel dalam sebuah populasi tumor yang berproliferasi aktif juga mempunyai dampak yang besar pada kerentanan terhadap intervensi terapeutik. Sehingga membuat tumor ganas lebih cepat daripada pertumbuhan sel normal, maupun tumor jinak.

(Price et al, 2006; Mitchell et al, 2009)

2.1.4. Pengaturan Siklus dan Replikasi Sel

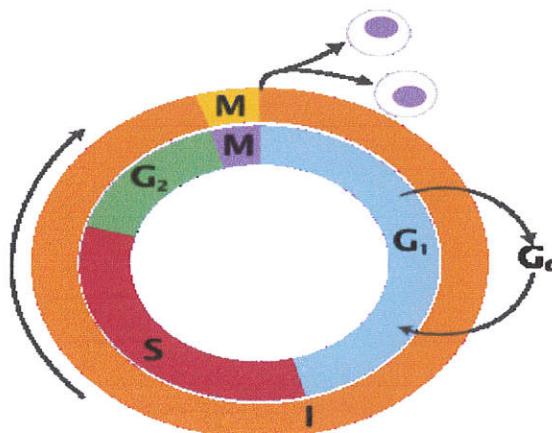
Dalam kondisi fisiologis normal, mekanisme sinyal sel yang memulai proliferasi sel dapat dibagi menjadi langkah-langkah :

1. Satu molekul, sering pada faktor pertumbuhan, terikat pada reseptor khusus permukaan sel.
2. Reseptor faktor pertumbuhan diaktifkan.
3. Sinyal ditransmisikan melalui sitosol melalui *second messenger*.
4. Faktor transkripsi inti yang memulai pengaktifkan transkripsi DNA.

Siklus sel dapat ditetapkan sebagai duplikasi komponen intraseluler yang lebih awal termasuk genom (DNA), diikuti dengan pembelahan sel menjadi dua. Siklus sel tersebut dibagi 4 fase: G1 (gap 1), S (sintesis), G2 (gap 2), dan M (mitosis). Sel tidak aktif yang terdapat dalam keadaan tidak membelah disebut G0.

Selama siklus sel G1, disintesis enzim dan zat untuk replikasi DNA untuk persiapan pembelahan. Selama siklus fase S, terjadi sintesis DNA, menghasilkan kromosom yang telah bereplikasi. Peristiwa ini dipicu oleh sel-sel yang bersangkutan, yang kelihatannya kadang-kadang untuk mengevaluasi sel-sel itu sendiri dalam fase G1 dan untuk menentukan apakah sel-sel tersebut memiliki kemampuan untuk membelah. Sintesis asam ribonukleat dan protein dibutuhkan untuk terjadinya mitosis selama fase G2 bersiap untuk membelah diri (Gambar.1). Titik pemeriksaan penting untuk mengontrol mekanisme muncul lebih lanjut dalam G1 dekat dengan titik restriksi dan pada batas G2/M yang dapat menahan siklus sel bila terdeteksi kerusakan DNA.

(Van de Velde et al, 1996; Price et al, 2006)



Gambar. 1 Skema siklus sel secara sederhana. Menjelaskan urutan dari fase-fase dalam siklus sel, dari fase S sampai G1.

Sumber : http://en.wikipedia.org/wiki/Cell_cycle

Progresi sel secara teratur lewat siklus CDK (*Cyclin-dependen kinase*) dan oleh inhibitornya. Setelah siklin-CDK diaktifkan, siklin yang relevan diuraikan dan aktivitasnya menurun dengan cepat. (Mitchell et al, 2009)

Inhibitor CDK merupakan regulator penting yang mengatur aktivitas siklin-CDK. Ada dua kelas utamanya, antara lain *family cip/kip* (yang meliputi p21, p27 serta p57) dan *family INK/ARF* (yang meliputi p16INK4a serta p14ARF). Aktivasi transkriptisional p21 dikendalikan oleh p53, peranan p53 dalam siklus sel bersifat pemantau, memicu control *checkpoint* yang melambatkan atau menghentikan progresi siklus sel sel-sel yang rusak. (Mitchell et al, 2009)

2.1.5. Invasi dan Metastasis

Tumor ganas bersifat cenderung untuk memasuki daerah sekitar yang masih bersifat normal dengan cara infiltratif serta invasif. Sel yang infiltratif mempunyai kemampuan menembus batas kompartemen jaringan tempat asalnya, seperti dalam karsinoma yang dapat menembus membrana basalis. Tumor ganas biasanya mendesak ke samping, seperti mencari jalan melalui jaringan sekitarnya dengan cara destruktif. Ditambah dengan tidak adanya kapsul, membuat pola penyebarannya sering sekali tidak teratur.

(Van de Velde et al, 1996; Price et al, 2006; Mitchell et al, 2009)

Sel-sel tumor ganas yang berproliferasi secara cepat mampu melepaskan diri dari tumor induk dan memasuki sirkulasi untuk menyebar ke tempat lain yang disebut dengan metastasis. Jika tersangkut pada jaringan lain, sel-sel kanker embolik

semacam ini dapat mampu keluar dari pembuluh darah, melanjutkan proliferasi, dan membentuk tumor sekunder. (Price et all, 2006)

Sel epitel dalam jaringan normal berhubungan dengan jaringan lain, baik dengan sel epitel lainnya atau sel mesenkimal. Akibat dari adanya molekul adhesi sel antara sel-sel dan sel matriks. Molekul yang penting dalam proses ini adalah E-cadherin dan integrin. E-cadherin penting dalam terjadinya hubungan kompleks antara sel-sel epitel, sedangkan Integrin menghubungkan antara membran basal dalam epitelial normal.(Van de Velde et al, 1996)

Penyebaran tumor dapat melewati 3 cara, yaitu : melalui rongga tubuh, limfogen, dan hematogen. Jika melewati rongga tubuh maka sel-sel tumor menjalar lewat perbenihan pada permukaan rongga peritoneum, pleura, pericardium atau subaraknoid. Penjalaran melalui sistem limfatik dapat terjadi akibat transportasi sel-sel tumor melalui pembuluh limf ke limfonodi regional yang akhirnya ke bagian tubuh lain. Sedangkan penyebaran secara hematogen melalui pembuluh darah lebih sering ditemui pada sarkoma. Vena lebih disukai sebagai jalur hematogen, sebab dindingnya yang tipis. Lokasi metastasis tergantung pada cocoknya antar kebutuhan metabolismik sel-sel kanker embolik dengan lingkungan yang diberikan oleh jaringan tertentu, dan tentu saja oleh faktor imunitas.

(Van de Velde et al, 1996; Price et al, 2006; Mitchell et al, 2009)

2.2 Peran Gen P53 terhadap Sel-Sel Ganas untuk Invasi

2.2.1. Onkogen dan Gen Supresor Tumor

2.2.1.1. Onkogen

Onkogen berasal dari bahasa Yunani *oncos* yang berarti tumor. Protoonkogen adalah gen seluler yang berfungsi untuk mendorong dan meningkatkan pertumbuhan normal dan pembelahan sel. Ketika sel ini bermutasi maka disebut onkogen dan mempunyai kemungkinan besar untuk berkembang menjadi ganas setelah pembelahan sel pertama. Ketika bermutasi menjadi onkogen karsinogenik, protoonkogen normal akan bermultiplikasi secara berlebihan. Protoonkogen dapat berubah menjadi onkogen melalui 4 mekanisme, yaitu :

- A. Mutasi poin
- B. Amplifikasi gen
- C. Translokasi kromosomal
- D. Insersi viral

Contoh onkogen adalah ; sis, int-2, myc, bcl-2, ras, erb-B1, dan abl.

(Van de Velde et al, 1996; Price et al, 2006; Mitchell et al, 2009)

2.2.1.2. Gen Supresor Tumor

Merupakan lawan kerja protoonkogen yang meningkatkan pertumbuhan sel, gen-gen supresor tumor menghambat atau memperbaiki kerusakan pada

pertumbuhan dan siklus sel. Semestinya terminologi dari gen ini kurang tepat, karena fungsi utama dari gen ini adalah mengatur pertumbuhan sel normal, bukan untuk mencegah pertumbuhan sel tumor. 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.
(Van de Velde et al, 1996; Price et al, 2006; Mitchell et al, 2009)

2.2.2. Definisi dan Fungsi Gen P53

Gen p53 adalah gen supresor tumor yang terletak pada lokus 17p13.1 dan berfungsi untuk mencegah perbanyak sel genetik yang sudah rusak. Protein p53 yang ditranskripsikan oleh gen p53 mempunyai ukuran 9 kb (kilo basa) dan terdiri atas 11 exon yang menghasilkan di dalam sebuah transkripsi dari 2629 bp (basa protein) dan protein dari 393 asam amino. (Bojesen and Nordestgaard, 2008) Yang dimaksud dengan sel yang rusak apabila DNA sel tersebut telah dirusak oleh sinar Ultraviolet, zat kimia, atau radiasi. Saat itu terjadi, transkripsi p53 yang normal akan diperbanyak lalu mentranskripsikan beberapa gen yang menyebabkan penghentian serta memberi sinyal kepada gen perbaikan DNA untuk melakukan perbaikan.

(Price et al, 2006; Mitchell et al, 2009)

Gen p53 berhubungan dengan regulasi keintegritasan DNA, pertahanan pertumbuhan, perbaikan DNA, kematian sel terprogram, dan diferensiasi sel. Gen P53 menghasilkan protein yang dihubungkan dengan transkripsi dengan sisi spesifik dari

protein pengikat DNA dan sebagai faktor transkripsi di gen regulator-pertumbuhan sel. (Minna, 1993; Soussi, May, 1996; Perez et al, 2005; Kasiappan et al, 2010)

2.2.3. Mekanisme Kerja Gen P53

Jika oleh karena suatu sebab terjadi kerusakan DNA pada sebuah sel, maka terjadi penghentian siklus sel pada fase G1 yang diperantarai oleh transkripsi dependen-p53 yang dikerjakan oleh inhibitor CDK (Cyclin Dependent Kinase) p21. Jika selama berhentinya siklus sel dapat dilakukan perbaikan DNA dan berhasil untuk kembali ke bentuk normalnya, sel tersebut dapat melanjutkan perkembangannya ke fase S. Tetapi jika kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki, p53 bertugas untuk menimbulkan apoptosis dengan meningkatkan transkripsi gen proapoptotik BAX, FAS, *insulin-like growth factor binding protein-3*, dan gen induksi gen p53 yang akan berujung pada apoptosis sehingga terjadi kematian sel yang telah rusak tersebut. (Alarcon, et al, 1999; Mitchell, et al, 2009.)

Diantara gen-gen yang diinduksi oleh P53, ada sebuah gen untuk cyclin dependent kinase inhibitor atau p21WAF1 (p21), yang menghalangi divisi sel sel, dan banyak gen yang mengkode protein pro-apoptosis. Sebagai tambahan, p53 mengontrol aktivitasnya sendiri melalui E3 protein ubiquitin ligase Mdm2 (Hdm2 di manusia), yang akan memediasi ubiquilasi dan proteasomal degradasi dari p53. (Kubbutatet al, 1997;Kasiappan et al, 2010).

2.2.4. Inaktivasi Gen p53 Penting Dalam Transformasi Keganasan

Kehilangan fungsi dari gen supresor tumor p53 bertanggung jawab pada lebih dari 50 % kanker pada manusia. (Hollstein et al, 1996; Mitchell et al, 2009) Inaktivasi gen ini bisa disebabkan oleh delesi atau mutasi, yang bisa membuat sel milarikan diri dari pertumbuhan sel normal.

(Wakamatsu et al, 1999; Marin et al, 2000)

Apabila terjadi kehilangan fungsi dari p53, yang banyak terjadi di sel-sel kanker ganas, dapat menyebabkan kehilangan fungsi dari kontrol pertumbuhan dan kematian sel yang terprogram (apoptosis). Sel-sel tersebut akan tumbuh tidak terkendali dan menjadi kekal dan lambat laun menyebabkan perubahan sifat-sifat sel menjadi ganas.(Bellamy, 1997; Katkoori et al, 2009) Kerusakan gen p53 ini bisa karena gen mengalami mutasi delesi frame secara besar, sehingga mempunyai sedikit keseluruhan *DNA-binding domain*. Hasil transkripsi dari gen ini dapat menghilangkan fungsi dari wtp53 (*wild type of p53*) yang terutama berfungsi untuk apoptosis. Sehingga apabila diberikan pengenalan kembali dari wtp53 dapat menghentikan pertumbuhan sel dan bisa menginduksi apoptosis, seperti yang telah dideskripsikan pada beberapa garis sel tumor. (Xu et al, 1997; Marin et al, 2000)

Aktivitas dari supresi tumor oleh p53 juga dapat dikalahkan oleh interaksinya dengan protein MDM2 (*mouse double minute 2*). Ketika interaksi antara p53 dan MDM2 yang tidak seimbang dimana MDM2 lebih dominan mengakibatkan inaktivasi dari p53 sebagai aktivasi transkripsi. (Thut et al, 1997; Roger et al, 2010)

Kodon 72 polimorfisme dari gen p53 dilokasikan di bagian yang banyakakan prolin dari protein p53 dan berfungsi penting dalam supresi pertumbuhan dan apoptosis. (Katkoori et al, 2009). Dimana kekurangan bagian dari kodon ini diasosiasikan dengan peningkatan timbulnya kanker karena dapat menyebabkan hilangnya fungsi utama dari gen p53 yakni apaptosis dan supresi pertumbuhan sel yang tidak normal. (Marin et al, 2000)

2.3. Peran E-Cadherin terhadap Kemampuan Sel-sel Ganas untuk Invasi

2.3.1. Definisi dan Fungsi E-Cadherin

E-Cadherin adalah *superfamily* atau prototipedari membran glikoprotein yang dimediasi oleh kalsium dan terdapat pada sel-sel vertebral. E-cadherin membentuk massa molekular dari 120 ku yang membentuk salah satu dari empat kelas dari molekul adhesi. (Takaechi, 1995. Gumbiner, 2000; On On chan, 2006)

Beberapa cadherin lain yang diekpresi juga oleh sel-sel epithelial adalah N-cadherin, dan P-cadherin. Tempat intraseluler dari cadherin klasik berinteraksi dengan β -catenin, γ -catenin (disebut juga plakoglobin) dan p120ctn untuk mengatur *cytoplasmic cell adhesion complex (CCC)* yang penting dalam formasi adhesi sel-sel ekstraseluler. β -catenin dan γ -catenin mengikat langsung ke a-catenin, yang menghubungkan dengan CCC ke aktin sitoskeleton.

(Takaechi, 1990; Grunwald, 1993; Roger et al, 2010)

Semua cadherin bertanggung jawab atas adhesi sel-sel homotipik.Namun selama beberapa dekade menunjukan penelitian tentang E-cadherin bukan hanya

berperan sebagai zat adhesif, namun berperan sangat penting dalam perkembangan pertumbuhan dan karsinogenesis. (On On chan, 2006)

2.3.2 E-Cadherin dan Perannya dalam Invasi Sel-Sel Ganas

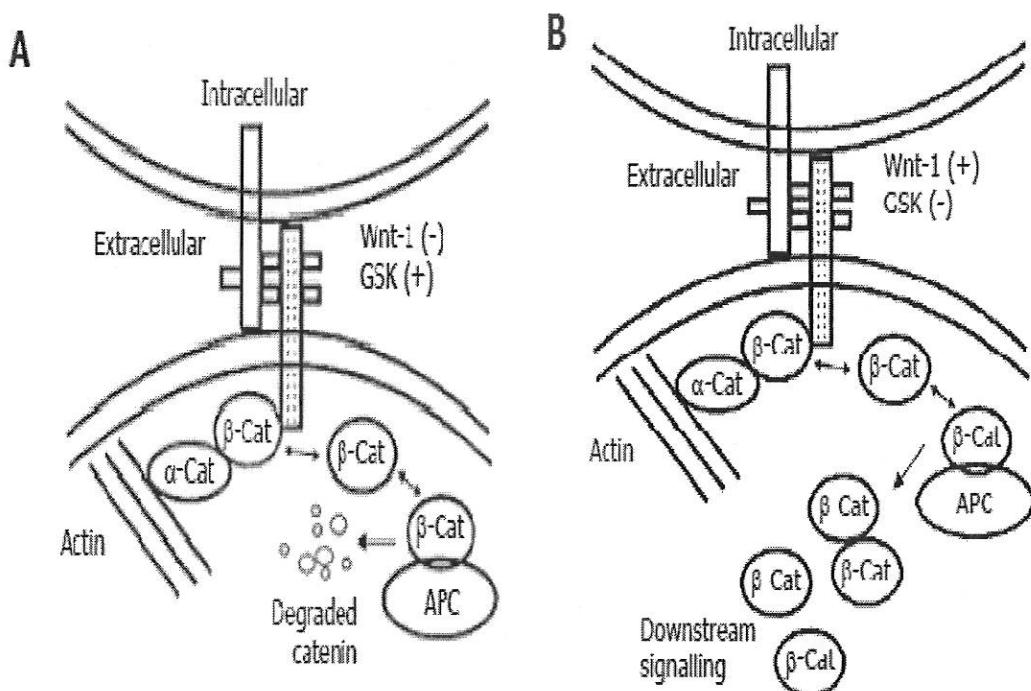
2.3.2.1. Peran E-Cadherin dalam Metastasis

E-cadherin diekspresikan di seluruh tipe-tipe sel epitelial. Turunnya ekspresi dari E-cadherin ditemukan pada kanker-kanker yang dihubungkan dengan kemampuan untuk infiltratif dan metastasis. Telah dibuktikan bahwa hilangnya E-cadherin yang memediasikan sel-sel adhesi adalah penyebab sebelum terjadinya invasi sel tumor dan formasi metastasis. Hal ini disebabkan oleh ikatan antar sel-sel epitelial yang mudah terlepas akibat hilangnya fungsi adhesi sel-sel epitelial karena menurunnya fungsi dari E-cadherin. (Takeichi, 1993; On On Chan, 2006)

Ketika adhesi berkurang atau bahkan menghilang, maka sel-sel normal akan mulai berubah sifatnya menjadi sifat-sifat sel ganas yaitu hilangnya adhesi antar sel sehingga dapat menjurus ke metastasis. Lebih lanjut, E-cadherin juga dikenal juga dengan gen supresor invasi.(Takeichi, 1993; On On Chan, 2006)

2.3.2.2. Peran E-Cadherin dalam Oncogenesis

Peran dari E-cadherin dalam karsinogenesis tidak terbatas hanya pada metastasis dan invasi. Ada kemungkinan E-cadherin dalam memodulasi sinyal intraseluler, dan mempromosi pertumbuhan tumor. Sel-sel yang termediasi oleh E-cadherin dapat mempengaruhi jalur sinyal-Wnt. (Gambar. 2)



Gambar 2. Mengilustrasikan interaksi antara komplek cadherin-catenin dan protein APC. (A) Tidak adanya Wnt-1 yang dimodulasi oleh E-cadherin. (B). Adanya Wnt-1 akibat menurunnya E-cadherin.

Sumber: On On Chan, 2006

Pada sel normal, adanya E-cadherin dengan jumlah normal, tidak adanya jalur Wnt-1, dan adanya glikogen sintase kinase (GSK), distabilkan dan diikat ke cadherin atau protein APC. Cadherin bertindak sebagai regulator negative dari β-catenin (β -cat) dengan meregulasi jumlah dari β -catenin bebas. β -catenin bebas di sitoplasma didegradasi. (On On Chan, 2006)

Kehilangan fungsi dari tumor supresor APC, mutasi di β -catenin atau inhibisi dari glikogen sintase kinase (GSK-3 β) oleh aktivasi dari jalur sinyal-Wnt yang

menyebabkan penurunan sinyal sel yang berakibat mutasi yang terletak pada nukleus, yang akan mengikat anggota dari Tcf/Lef-1 dari faktor-faktor transkripsi dan memodulasi ekspresi dari gen target Tcf/Lef1, termasuk dari protoonkogen c-myc dan cyclin D1. Hasil ini menunjukkan hilangnya fungsi E-cadherin, mempunyai peran dalam menginisiasi perkembangan tumor atau perannya sebagai inhibisi dari invasi tumor. (On On Chan, 2006)

2.3.3. Inaktivasi E-cadherin

Inaktivasi E-cadherin sering dikaitkan dengan invasi tumor. Secara genetik dapat dikaitkan dengan beberapa mekanisme. Sasaran pertama mekanisme tersebut adalah peran E-cadherin dalam perkembangan tumor terutama sebagai fungsi supresi dari invasi tumor tersebut, akibat hilangnya heterozigositas pada kromosom 16. (On On Chan, 2006)

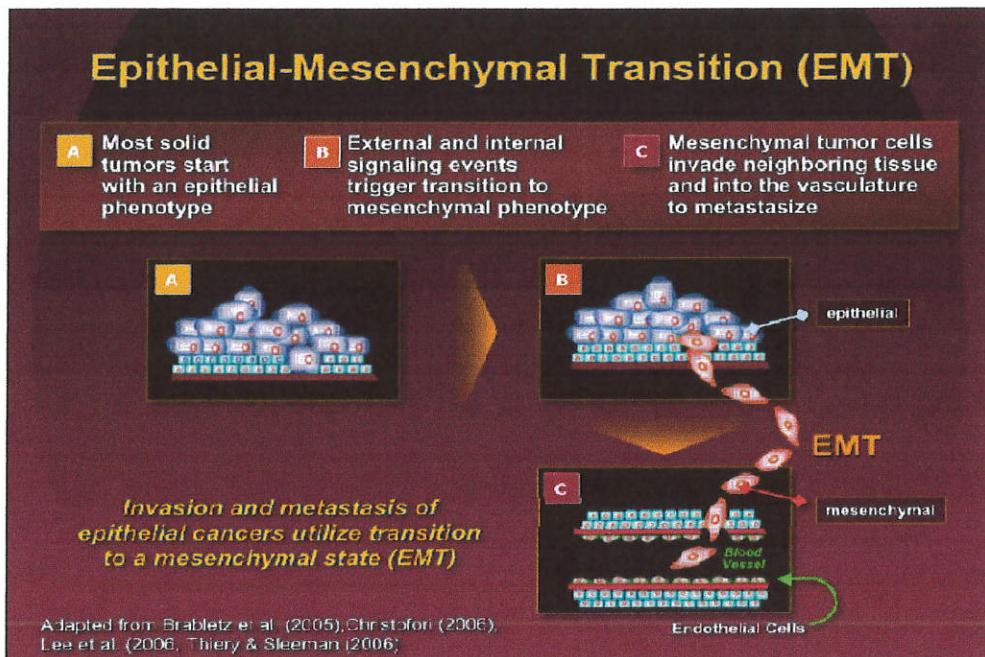
Sedangkan sasaran kedua terletak pada hipermetilasi dari E-cadherin, yang diasosiasikan dengan pengurangan ekspresi E-cadherin itu sendiri. Sebagai salah satu contoh, juga didapatkan bahwa hipermetilasi E-cadherin berhubungan dengan kanker gaster yang dapat diinduksi oleh bakteri *Helicobacter Pylory*.

(Graddy, 2000; Costello, 2001; On On Chan, 2006)

2.4 Peran Gen P53 terhadap Ekspresi E-cadherin dalam Invasi Sel Ganas

2.4.1. EMT dan Karsinoma

Seperti yang sebelumnya dibahas, dalam sel-sel epitelial E-cadherin berfungsi terutama sebagai adhesi antara sel-sel epitelial. Ketika sel-sel epitelial tersebut menjadi ganas, maka sering kali dihubungkan dengan EMT (*Ephytelial Mesenchimal Transition*). EMT merupakan proses perubahan dari sel epitelial ke mesenkimal yang terdiri atas proses sinyal antar sel. Jika oleh karena suatu sebab terjadi kerusakan atau kelainan dalam proses itu, memungkinkan terjadinya transformasi keganasan. Karena EMT dan E-cadherin berhubungan dengan sel-sel epitel, maka keganasan yang terjadi terfokus terutama pada karsinoma. (David, 2005; Lee et al, 2006.) Namun sampai saat ini, apakah EMT berhubungan langsung dengan transformasi karsinogenesis masih diperdebatkan oleh para peneliti. Sebagai marker untuk EMT, digunakan N-cadherin and vimentin, lokalisasi nuclear dari β -catenin, and peningkatan produksi faktor transkripsi seperti Snail1 (Snail), Snail2 (Slug), Twist,EF1/ZEB1, SIP1/ZEB2, and/or E47 yang menghambat ekspresi E-cadherin. (Lee et al, 2006)



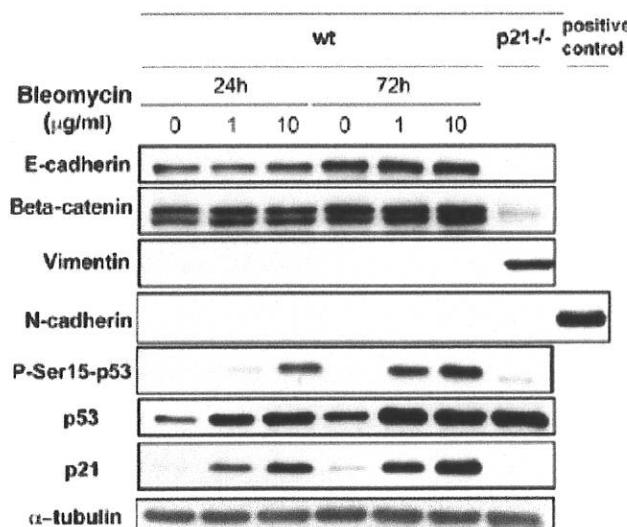
Gambar 3. Skema perubahan dari sel epitelial sehingga menghasilkan invasi dan metastasis karsinoma.

Sumber : www.osip.com/pdf/OSIEMTPresentation.pdf

2.4.2. Akumulasi Gen P53 dengan Absennya p21

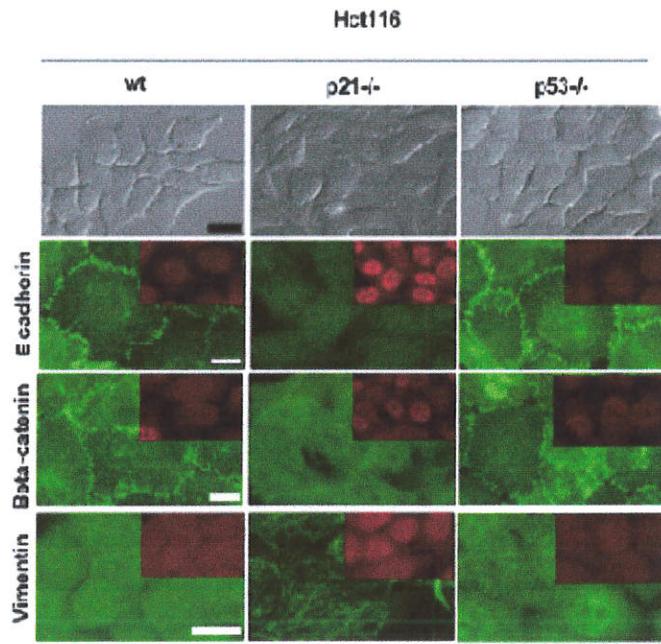
Dalam percobaan Roger,et al, 2010, untuk membuktikan hubungan antara gen p53 dengan ekspresi E-cadherin pada invasi sel-sel ganas maka digunakan sel HCT116 karsinoma kolon. Di sel ini, gen p53 telah dilakukan delesi pada bagian genya yang menginduksi p21WAF1 (p21) dan ikuti dengan turunnya kadar E-cadherin secara drastis. Hal ini telah dikonfirmasi dengan *immunostaining*. (Gambar. 4) Namun, ketika sel tersebut distabilkan terjadi induksi gen p21WAF1, maka tidak terjadi modifikasi terhadap ekspresi E-cadherin.Dalam keganasan sel epitelial atau

karsinoma hilangnya marker epitelial, yang merupakan karakteristik EMT selalu diasosiasikan dengan naiknya marker mesenkimal seperti n-cadherin dan vimentin. Secara morfologi, fenotip sel-sel tersebut tampak seperti *cobblestone*. Fenotip ini menyerupai sel-sel fibroblastoid yang terbentuk selama EMT. (Gambar.5) Pada sel HCT116-p21^{-/-} (yang telah didelesi p21nya) terlihat naiknya ekspresi vimentin, sedangkan perubahan sel dari E-cadherin ke N-cadherin tidak terlihat pada sel ini, karena yang terbentuk adalah sel-sel non mesenkim, yaitu sel neoplasma. (Roger et al, 2010)



Gambar. 4 Terlihatnya akumulasi nuclear p53 yang kuat yang diasosiasikan pada hilangnya ekspresi e-cadherin sambungan sel-sel.

Sumber: Roger et al, 2010



Gambar.5 Memperlihatkan morfologi dari sel-sel HCT116 (wt), HCT116-p21^{-/-} (p21^{-/-}) dan HCT116-p53^{-/-} (p53^{-/-}) pada densitas yang rendah.

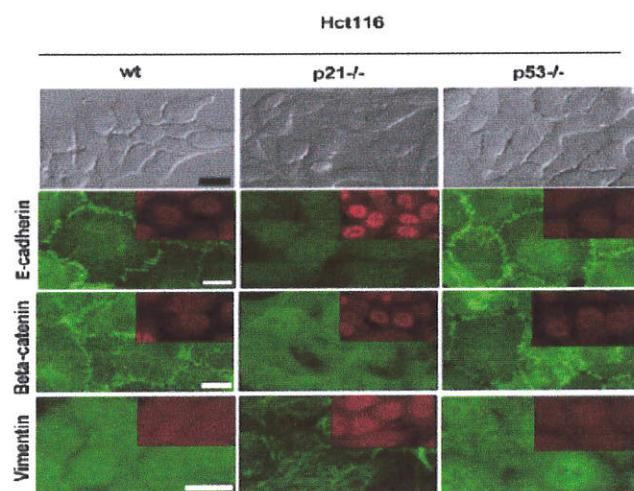
Sumber: Roger et al, 2010

Pada sel HCT116-p53^{-/-}, TP53 telah dihapuskan, dan pada sel HCT116-shp53, ekspresi p53 telah dihilangkan dengan vektor retroviral *short hairpirin-RNA* sehingga gen p53 dan p21 sama sekali tidak terbentuk, mengakibatkan tidak ada perubahan pada E-cadherin. Begitu juga pada vimentin dan N-cadherin yang tidak terdeteksi di sel-sel tersebut. Hal ini membuktikan penghilangan p53 saja tidak dapat memodulasi E-cadherin. Namun, kebalikannya E-cadherin dapat menginduksi molekular dan morfologikal yang sesuai dengan karakteristik EMT normal yaitu berbentuk seperti spindel . (Roger et al, 2010)

2.4.3. Peran p21 dalam Gen p53 untuk Regulasi Ekspresi E-cadherin

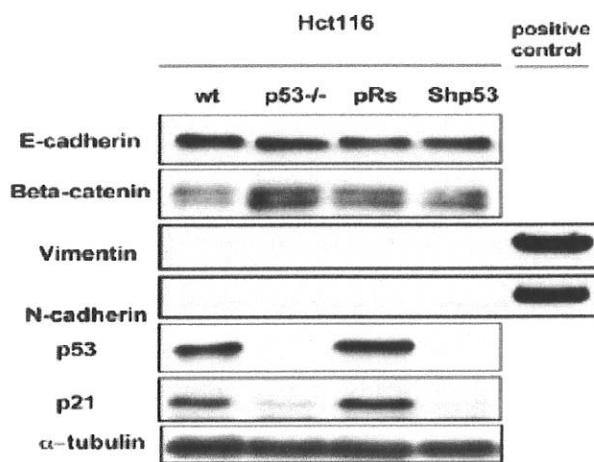
Untuk mengetahui hubungan antara peran p21 dalam gen p53 untuk ekspresi E-cadherin maka dilakukan tes di dalam sel HCT116-p21^{-/-} dimana ekspresi gen p53 telah dihilangkan, namun p21 distabilkan dan dikembalikan ekspresinya. Terlihat pada *western blot analysis* bahwa penghilangan ekspresi gen p53 akan mengembalikan ekspresi E-cadherin dan β-catenin, sebaliknya menurunkan ekspresi dari vimentin. Secara morfologi, sel-sel ini kehilangan bentuk fibroblastoidnya dan menyebar lalu membentuk karakteristik *EMT* normal. (Gambar. 6 dan Gambar. 7)

(Roger et al, 2010)



Gambar. 6 Morfologi sel HCT116-p21^{-/-} dengan penstabilan gen P21

Sumber : Roger et al, 2010.



Gambar. 7 Pewarnaan imunologi HCT116-p21^{-/-} dimana ekspresi gen p53 dihilangkan dan p21 distabilkan, dimana terjadi peningkatan E-cadherin dan penurunan Vimentin

Sumber : Roger et al, 2010.

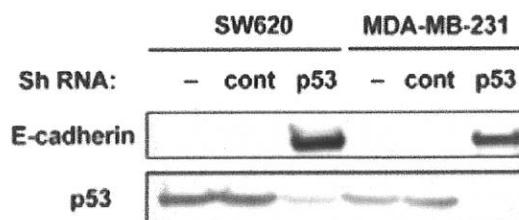
Hal ini menunjukkan bahwa akumulasi p53 dan ketiadaan p21 sama-sama dibutuhkan secara bersamaan untuk penurunan ekspresi E-cadherin dan perubahan morfologikal dari karakteristik EMT. (Roger et al, 2010)

2.4.4. Mutasi Gen p53 dalam Regulasi Ekspresi E-cadherin

Keadaan dari gen p53 yang telah dibahas sebelumnya merupakan keadaan gen yang sudah tidak normal lagi atau dapat disebut sebagai gen p53 yang telah termutasi. Untuk itu, dicurigai peran gen p53 yang telah termutasi atau gen p53 mutan ikut memberi andil dalam timbulnya keganasan yang akan diikuti oleh invasi sel-sel tersebut ke dalam jaringan normal. Jika kita membahas karsinoma, yang berhubungan dengan epitelial dan adhesinya oleh E-cadherin, maka gen p53 juga ikut meregulasi

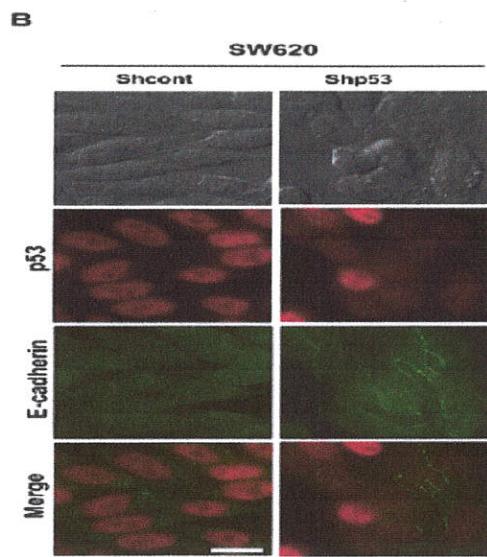
secara negatif ekspresi E-cadherin sehingga mengarah pada keganasan dan invasi sel-sel ganas. (Roger et al, 2010)

Untuk memastikan hal itu maka dapat dilakukan penghilangan p53 mutan endogen menggunakan p53-shRNA pada garis sel kanker kolon dan payudara, yakni SW620 (p53R273H) and MDA-MB-231 (p53R280K). Kedua sel tersebut mempunyai ekspresi gen dan protein p53 mutan yang sangat tinggi dan ekspresi E-cadherin yang sangat rendah, bahkan sampai dapat tidak terdeteksi. Pada hasil ekspresi shp53 menurunkan jumlah protein p53 mutan pada imunoblotting. Dan ditemukan bahwa menurunnya jumlah p53 mutan diikuti oleh kembalinya ekspresi E-cadherin. (Gambar. 8 dan Gambar. 9) (Roger et al, 2010)



Gambar. 8 Tak terdeteksinya E-cadherin pada sel kanker dengan p53 mutan yang tinggi. Adanya ekspresi shp53 meningkatkan ekspresi E-cadherin kembali.

Sumber : Roger et al, 2010



Gambar. 9 Morfologi dari inaktivasi P53 mutan mengembalikan ekspresi E-cadherin.

Sumber : Roger et al, 2010.

2.4.5. Hubungan Invasif Sel Ganas dengan p53 mutan

Karena pada sel HCT116-p53^{-/-} dimana gen p53 tidak diekspresikan sehingga mengakibatkan penurunan regulasi dari E-cadherin, tetapi menunjukkan adanya daya invasif sel tersebut, maka telah terbukti gen p53 tidak mempengaruhi sel ganas dalam invasi. Di sisi lain, migrasi sel-sel juga dipengaruhi oleh sebuah molekul kecil bernama RhoA, dan proteinnya protein RhoA. Pada sel HCT116-p53^{-/-} dan HCT116-p53^{-/-} dimana aktivitas RhoA sangat tinggi, pemberian Tat-C3 sebagai inhibitor RhoA dengan jelas menunjukkan inhibisi dari keinvaskan suatu sel ganas. Hal ini menunjukkan bahwa RhoA dibutuhkan dalam motilitas sel dalam hal invasif sel-sel ganas. (Gaeda et al, 2007; Roger et al, 2010)

BAB III

PERAN GEN P53 TERHADAP E-CADHERIN PADA SEL-SEL GANAS UNTUK INVASI DITINJAU DARI SUDUT ISLAM

3.1 Kanker Menurut Pandangan Islam

Para ulama mengaitkan penyakit dengan siksa Allah. Pendapat ini didukung oleh pengertian taqwa yang pada dasarnya menghindari siksa Allah di dunia dan di akhirat. Siksa Allah di dunia, adalah akibat pelanggaran terhadap hukum-hukum alam, misalnya perbuatan dan makanan yang kotor. (Shihab, 1997) Al-Biqai dalam tafsirnya mengenai surat Al-Fatihah mengemukakan sabda Nabi SAW :

الْمَرَضُ سَوْطُ اللَّهِ فِي الْأَرْضِ يُؤَدِّبُ اللَّهُ بِهِ عِبَادَهُ

Artinya :

“Penyakit adalah cambuk Tuhan di bumi ini, dengannya Dia mendidik hamba-hamba-Nya.”

Namun umat Islam tidak perlu khawatir, karena di sisi lain Allah akan mengampuni dosa orang Islam yang bersabar dalam sakitnya. Hal ini sesuai dengan Firman Allah :

وَمَا أَصَبَّكُم مِنْ مُصِيبَةٍ فِيمَا كَسَبْتُ أَيْدِيكُمْ وَيَعْفُوا عَنْ كَثِيرٍ



Artinya :

“Dan apa saja musibah yang menimpa kamu maka adalah disebabkan oleh perbuatan tanganmu sendiri, dan Allah memaafkan sebagian besar (dari kesalahan-kesalahanmu).” (QS. Asy-Syura (42) : 30)

Pekerjaan fisik yang melelahkan dan berlebihan dapat menimbulkan terbaikannya kebutuhan jasmaniah dan membuat kesehatan fisik terganggu. Nabi SAW bersabda :

فَإِنَّ لِجَسْدَكَ عَلَيْكَ حُقُوقٌ

Artinya :

“Sesungguhnya badanmu mempunyai hak atas dirimu.”

Hadist di atas merupakan teguran kepada para sahabatnya yang telah melampaui batas dalam beribadah. Pada akhirnya, semua itu mengakibatkan suatu penyakit, yang merupakan gangguan pada kesehatan seseorang. (Al-Biqai, 1976; Shihab, 1997; Zuhroni et al, 2003)

Salah satu penyakit yang paling ditakutkan adalah kanker, karena diketahui apabila seseorang telah terdiagnosis kanker maka ia hampir dipastikan akan kematianya, walau sesungguhnya, waktu kematian seseorang telah ditentukan oleh Allah SWT, sebagaimana pada Firman-Nya :

٤٢

اللَّهُ يَتَوَفَّ الْأَنْفُسَ حِينَ مَوْتِهَا وَالَّتِي لَمْ تَمُتْ فِي مَنَامِهَا
 فَيُمْسِكُ الَّتِي قَضَى عَلَيْهَا الْمَوْتَ وَيُرِسِّلُ الْأُخْرَى إِلَى أَجَلٍ مُّسَمٍّ
 إِنَّ فِي ذَلِكَ لَذِيْنَ لِقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ

Artinya :

“Allah mewafatkan jiwa pada saat kematianya, dan jiwa orang yang belum mati dalam tidurnya, maka Allah yumsik (menahan) jiwa yang ditetapkan baginya kematian, dan melepaskan yang lain (orang yang tidur) sampai pada batas waktu tertentu. Sesungguhnya pada yang demikian itu terdapat tanda-tanda kekuasaan Allah bagi kaum yang berfikir.”
(QS : Al-Zumar (39) : 42)

Semua makhluk yang bernyawa pasti akan mati. Dan hendaknya manusia membekali diri dengan pahala yang baik sebagai bekal di akhirat, sebagaimana Firman Allah SWT :

١٨٥

كُلُّ نَفْسٍ ذَآيِقَةٌ الْمَوْتٌ وَإِنَّمَا تُوَفَّوْنَ أُجُورَ كُمْ يَوْمَ الْقِيَمَةِ فَمَنْ زُحْزِحَ
 عَنِ النَّارِ وَأُدْخِلَ الْجَنَّةَ فَقَدْ فَازَ وَمَا الْحَيَاةُ الدُّنْيَا إِلَّا مَتَّعٌ الْغُرُورِ

Artinya :

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

Kanker merupakan suatu penyakit, dimana sel-sel dari tubuh penderita akan berproliferasi begitu cepat dan berlebihan secara otonom dan tak terkontrol sehingga pada akhirnya akan menimbulkan berbagai macam keluhan dan gejala. (Mitchel et al, 2009) Allah telah menciptakan segala sesuatunya menurut ukurannya dengan normal dan rapi, sehingga apabila terjadi ketidakseimbangan maka akan mengakibatkan kerusakan. Allah SWT berfirman :

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ
44

Artinya :

“Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu menurut qadar (ukuran).”
(QS. AL-Qamar (54) : 49)

Pada ayat yang lain Allah berfirman :

الَّذِي لَهُ وَمُلْكُ الْسَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ وَلَمْ يَتَخِذْ وَلَدًا وَلَمْ يَكُنْ لَهُ وَشَرِيكٌ
فِي الْمُلْكِ وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَرَهُ وَتَقْدِيرًا
2

Artinya :

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

Ketika seseorang terkena kanker maka seseorang seperti kehilangan harapan atas hidupnya, merasa sudah tidak dapat disembuhkan dan putus asa serta menyerah dalam mengobati penyakitnya. Orang itu juga merasa bahwa kanker adalah cobaan

terberat dalam hidup dan merasa tidak bisa menahan semua cobaan ini. Padahal Allah tidak akan membebani hamba-Nya dengan cobaan yang di luar kesanggupan hamba tersebut, sebagaimana dijelaskan pada Firman Allah :

لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا لَهَا مَا كَسَبَتْ وَعَلَيْهَا مَا أَكْتَسَبَتْ رَبُّنَا لَمْ
تُؤَاخِذَنَا إِنْ نَسِينَا أَوْ أَخْطَأْنَا رَبُّنَا وَلَا تَحْمِلْ عَلَيْنَا إِصْرًا كَمَا حَمَلْنَا وَ
عَلَى الَّذِينَ مِنْ قَبْلِنَا رَبُّنَا وَلَا تُحَمِّلْنَا مَا لَا طَاقَةَ لَنَا بِهِ وَأَعْفُ عَنَّا وَأَغْفِرُ
لَنَا وَأَرْحَمْنَا أَنْتَ مَوْلَانَا فَانصُرْنَا عَلَى الْقَوْمِ الْكَافِرِينَ

٢٨٦

Artinya :

"Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya. Ia mendapat pahala (dari kebijakan) yang diusahakannya dan ia mendapat siksa (dari kejahatan) yang dikerjakannya. (Mereka berdoa): " Ya Tuhan kami, janganlah Engkau hukum kami jika kami lupa atau kami tersalah. Ya Tuhan kami, janganlah Engkau bebankan kepada kami beban yang berat sebagaimana Engkau bebankan kepada orang-orang sebelum kami. Ya Tuhan kami, janganlah Engkau pikulkan kepada kami apa yang tak sanggup kami memikulnya. Beri maaflah kami, ampunilah kami, dan rahmatilah kami. Engkaulah Penolong kami, maka tolonglah kami terhadap kaum kafir. "" (QS. Al-Baqarah (2) : 286)

Islam juga menganjurkan untuk tidak cepat berputus asa atas cobaan yang Allah berikan kepada hamba-Nya sebagaimana dijelaskan pada Firman-Nya :

يَدْبِئُنَّ أَذْهَبُوا فَتَحَسَّسُوا مِنْ يُوسُفَ وَأَخِيهِ وَلَا تَأْيَسُوا مِنْ رَوْحِ
اللَّهِ إِنَّهُ وَلَا يَأْيَسُ مِنْ رَوْحِ اللَّهِ إِلَّا الْقَوْمُ الْكَافِرُونَ

٨٧

Artinya :

"Hai anak-anakku, pergilah kamu, maka carilah berita tentang Yusuf dan saudaranya dan jangan kamu berputus asa dari rahmat Allah. Sesungguhnya tiada berputus asa dari rahmat Allah, melainkan kaum yang kafir."
(QS. Yusuf (12) : 87)

Rasulullah SAW bersabda :

تَدَأْوُوا فَإِنَّ اللَّهَ عَزَّ وَجَلَّ لَمْ يَضْعِفْ دَاءً إِلَّا وَضَعَ لَهُ دَوَاءً غَيْرَ دَاءِ وَاحِدِ الْهَرَمِ

Artinya :

"Berobatlah, karena tiada suatu penyakit yang diturunkan Allah kecuali diturunkan pula obat penangkalnya, selain dari suatu penyakit yaitu ketuaan." (H.R Abu Daud dan At-Tarmidzi)

Dari hadist di atas dijelaskan bahwa umat Islam diperintahkan untuk berobat.

Dalam agama Islam juga ditekankan bahwa obat dan upaya adalah sebab, sedangkan penyebab sesungguhnya di balik sebab atau upaya itu adalah Allah SWT. Kanker mempunyai perjalanan penyakit dengan progresivitas yang tinggi. Apabila tidak diobati maka dapat menjadi semakin parah dalam waktu yang singkat. Tugas umat muslim yang sedang sakit adalah berobat dengan semaksimal mungkin dan berdoa kepada Allah SWT karena Dialah yang memberi kesembuhan. (Shihab, 1997; Zuhroni et al, 2003) Sebagaimana Allah SWT berfirman:

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

Artinya :

"Dan apabila aku sakit, Dialah Yang menyembuhkan aku."
(QS. Asy-Syu'araa' (26) : 80)

3.2 Peran Gen P53 dalam Pandangan Islam

Gen P53 adalah gen supresor tumor, dimana ia bertindak sebagai gen pengatur program kematian sel, sehingga sel tidak tumbuh melampaui batasnya dan tidak menimbulkan keganasan. (Mitchell et al, 2009) Fungsi Gen p53 telah diatur oleh Allah SWT sesuai takdir-Nya. Takdir itu sendiri dibagi menjadi 2 : takdir *mubram* yaitu takdir yang tidak dapat dielakkan dan pasti terjadi sehingga manusia tidak mempunyai kesempatan untuk menghindari dan takdir *muallaq* yaitu takdir yang digantungkan pada *ihktiar* seseorang atau usahanya, menurut kemampuan yang ada pada manusia. (Ismail, 2007; Zuhroni, 2010) Menurut pengertian kedua takdir di atas, maka fungsi gen p53 termasuk pada takdir *mubram* karena hal tersebut sudah ditetapkan Allah dan tidak dapat diubah sebagaimana dijelaskan pada firman Allah SWT :

وَرَبُّكَ يَخْلُقُ مَا يَشَاءُ وَيَخْتَارُ مَا كَانَ لَهُمُ الْخِيَرَةُ سُبْحَنَ اللَّهِ وَتَعَالَىٰ

عَمَّا يُشْرِكُونَ ٦٨

Artinya :

“Dan Tuhanmu menciptakan apa yang Dia kehendaki dan memilihnya. Sekali-kali tidak ada pilihan bagi mereka. Maha Suci Allah dan Maha Tinggi dari apa yang mereka persekutukan (dengan Dia).”
(QS. Al-Qashash (28) : 68)

Sedangkan penyakit kanker itu sendiri merupakan takdir *mu'allaq*. 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*. (Ismail, 2007)

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

مَا أَصَابَ مِنْ مُصِيبَةٍ فِي الْأَرْضِ وَلَا فِي أَنفُسِكُمْ إِلَّا فِي كِتَابٍ مِنْ قَبْلِ أَنْ
تُبَرَّأَهَا إِنَّ ذَلِكَ عَلَى اللَّهِ يَسِيرٌ ۝
لَكَيْلًا تَأسُوا عَلَىٰ مَا فَاتَكُمْ وَلَا تَفْرُخُوا بِمَا
عَاتَنَكُمْ وَاللَّهُ لَا يُحِبُّ كُلَّ مُخْتَالٍ فَخُورٍ ۝

Artinya :

"Tiada suatu bencanapun 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 (1460) terhadap apa yang diberikan-Nya kepadamu. Dan Allah tidak menyukai setiap orang yang sompong lagi membanggakan diri." (QS Al-Hadid (57) : 22-23)

Setiap yang bernyawa pasti akan merasakan mati, begitu pula dengan sel-sel di tubuh makhluk-Nya. Gen P53 sendiri adalah suatu gen yang berfungsi sebagai pengatur pertumbuhan sel dengan mengadakan apoptosis atau program kematian

(Price, et al, 2006) Hal diatas sesuai dengan firman Allah SWT Hal ini sesuai dengan firman Allah SWT :

١ تَبَرَّكَ اللَّهُ الَّذِي بِيَدِهِ الْمُلْكُ وَهُوَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ

الَّذِي خَلَقَ الْمَوْتَ وَالْحَيَاةَ لِيَبْلُو كُمْ أَيُّكُمْ أَحْسَنُ عَمَلاً 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 di antara kamu yang lebih baik amalnya. Dan Dia Maha Perkasa lagi Maha Pengampun.” (QS. Al-Mulk (67) : 1-2)

Gen p53 memang sangat molekular dan sangat kecil, bahkan dapat dikategorikan ghaib karena tidak dapat terlihat dengan kasat mata. Sekalipun ukuran kecil gen P53 sangatlah berfungsi, jika terjadi kekacauan padanya maka dapat mudah terserang penyakit kanker. Allah berfirman :

وَإِنْ مِنْ شَيْءٍ إِلَّا عِنْدَنَا خَزَائِنُهُ وَمَا نُنَزِّلُهُ إِلَّا بِقَدْرٍ مَعْلُومٍ

Artinya :

“Dan tidak ada sesuatupun melainkan pada sisi Kami-lah khazanahnya dan Kami tidak menurunkannya melainkan dengan ukuran yang tertentu.“
(QS. Al-Hijr (15) : 21)

Ayat di atas membuktikan bahwa Allah menciptakan makhluk dengan berbagai ukuran, baik kecil maupun besar. Dan segala sesuatu itu adalah milik Allah serta mempunyai fungsinya masing-masing.

3.3 Fungsi E-cadherin Ditinjau dari Segi Islam

Telah diketahui sebelumnya, bahwa dalam sel-sel epitelial terdapat E-cadherin yang berfungsi sebagai adhesi sel-sel epitelial tersebut agar bersatu dan tidak mudah lepas atau terpisah. (Price et al, 2006) Bila diteliti, sel epitelial merupakan sel pertahanan tubuh bagian dalam benda asing dari luar. Sel-sel ini menempel satu sama lain, membuat suatu persatuan sehingga menjadi kuat dan tidak akan diserang penyakit. Kondisi ini sesuai dengan firman Allah SWT :

وَأَعْتَصِمُوا بِحَبْلِ اللَّهِ جَمِيعًا وَلَا تَفَرَّقُوا وَإِذْ كُرُوا يُعْمَلَ اللَّهُ عَلَيْكُمْ إِذْ كُنْتُمْ أَغْدَاءً فَالَّذِي فِي بَيْنِ قُلُوبِكُمْ فَاصْبَحْتُمْ بِنِعْمَتِهِ إِخْرَاجًا وَكُنْتُمْ عَلَى شَفَاعَةٍ حُقْرَةٍ مِّنَ النَّارِ فَإِنَّمَا كَذَلِكَ يُبَيِّنُ اللَّهُ لَكُمْ عَائِدَتِهِ لَعَلَّكُمْ تَهْتَدُونَ

١٠٣

Artinya :

“Dan berpeganglah kamu semuanya kepada tali (agama) Allah, dan janganlah kamu bercerai berai, dan ingatlah akan nikmat Allah kepadamu ketika kamu dahulu (masa Jahiliyah) bermusuh-musuhan, maka Allah mempersatukan hatimu, lalu menjadilah kamu karena nikmat Allah, orang-orang yang bersaudara; dan kamu telah berada di tepi jurang neraka, lalu Allah menyelamatkan kamu dari padanya. Demikianlah Allah menerangkan ayat-ayat-Nya kepadamu, agar kamu mendapat petunjuk.”
(QS. Ali-Imraan (3) : 103)

Ayat di atas dapat diqiyaskan dengan persatuan sel-sel epitelial. Pada ayat tersebut, dijelaskan bahwa Allah akan memberikan nikmat kepada hamba-hamba-Nya yang bersatu. Sama seperti sel-sel epitelial, dimana apabila bersatu maka akan mendapat nikmat dari Allah SWT yaitu dijauhkan dari penyakit kanker dan diberikan nikmat kesehatan.

3.4 Pandangan Islam Tentang Peran Gen p53 terhadap Ekspresi E-cadherin Pada Sel-Sel Ganas untuk Invasi

Sebagaimana diketahui bahwa ekspresi E-cadherin berpengaruh dalam invasi sel-sel ganas. Telah dibahas sebelumnya bahwa ekspresi E-cadherin tersebut tergantung pada gen p53 yang termutasi, di mana jumlahnya semakin banyak namun tidak berfungsi secara normal.

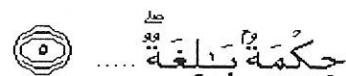
Gen p53 yang termutasi tersebut diketahui sedikit sekali menginisiasi gen p21, yang akhirnya diikuti dengan penurunan E-cadherin. Begitu kompleksnya *fitrah Allah*, segala sesuatunya telah Ia tetapkan di jalan-Nya. Ketika ada kesalahan dalam fitrah tersebut, maka akan terjadi kerusakan. Di mana bila diqiyaskan terhadap fitrah keseimbangan gen p53 dan E-cadherin yang terganggu maka akan menimbulkan kerusakan yaitu penyakit kanker. Kondisi tentang keseimbangan ini sebagaimana Allah jelaskan pada Firman-Nya :

الَّذِي خَلَقَ سَبْعَ سَمَاوَاتٍ طَبَاقًا مَا تَرَى فِي خَلْقِ الرَّحْمَنِ مِنْ تَفْوِيتٍ
فَأَرْجِعْ الْبَصَرَ هَلْ تَرَى مِنْ فُطُورٍ

Artinya :

“Yang telah menciptakan tujuh langit berlapis-lapis. Kamu sekali-kali tidak melihat pada ciptaan Tuhan Yang Maha Pemurah sesuatu yang tidak seimbang. Maka lihatlah berulang-ulang, adakah kamu lihat sesuatu yang tidak seimbang ?” (QS. Surat Al-Mulk (67) : 3)

Keadaan seimbang dan tidak seimbang pada alam semesta dan khususnya pada tubuh manusia tentunya tidak ada begitu saja. Segala sesuatunya Allah ciptakan dengan seimbang serta mempunyai hikmah dalam kehidupan. Begitu pula dengan ketidakseimbangan akibat kelalaian manusia. Hal ini sesuai dengan firman Allah SWT :



Artinya :

“Itulah suatu hikmah yang sempurna “ (QS. Al-Qamar (54) : 5)

Ajaran Islam memotivasi para dokter dan peneliti untuk melakukan penelitian lebih lanjut sehingga diperoleh ilmu yang bermanfaat dan akan memberikan kemaslahatan kepada manusia khususnya bagi penderita penyakit, baik kanker maupun penyakit lainnya. Dalam hal ini, orang yang menuntut ilmu akan dinaikkan derajatnya oleh Allah SWT, hal ini dijelaskan pada Firman-Nya :

يَتَأْيِهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا إِذَا قِيلَ لَكُمْ تَقْسَحُوا فِي الْمَجَالِسِ فَافْسَحُوا
يَفْسَحَ اللَّهُ لَكُمْ وَإِذَا قِيلَ أَنْشُرُوا فَانْشُرُوا يَرْفَعَ اللَّهُ الَّذِينَ ءَامَنُوا
مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ

Artinya :

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

BAB IV

KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG

PERAN GEN P53 TERHADAP E-CADHERIN PADA

SEL-SEL GANAS UNTUK INVASI

Dari segi kedokteran, Kanker merupakan penyakit akibat pertumbuhan sel-sel tubuh abnormal yang mempunyai progresivitas yang tinggi. Kanker terbagi menjadi 2 jenis, yaitu : karsinoma yang berasal dari sel epitelial dan sarkoma yang berasal dari sel mesenkimal. Dari keduanya, kanker dapat menyebar melalui rongga tubuh, limfogen, dan hematogen. Pertumbuhan sel-sel kanker sangat cepat dan mendesak kearah jaringan yang normal sehingga dapat mengakibatkan kerusakan.

Sel-sel normal memerlukan pengawasan atas regulasinya. Untuk pengaturan pada pertumbuhan sel-sel normal peran gen p53 dibutuhkan. Gen p53 melalui inhibitor CDK p21 akan menimbulkan apoptosis sehingga sel-sel normal itu tidak tumbuh secara berlebihan dan dapat juga membuat sel-sel yang mengalami kerusakan mengalami apoptosis. Bila terjadi kerusakan pada gen p53 maka akan terjadi kehilangan fungsi pengaturan sel-sel dan dapat mengarah pada keganasan.

Karsinoma merupakan kanker yang berasal dari sel-sel epitelial. E-cadherin bertanggung jawab sebagai zat adhesif dalam sel-sel epitelial. Bila kadar dan fungsi E-cadherin terganggu, maka sel-sel epitelial akan kehilangan keadhesifannya yang akan membuat sel-sel dapat terlepas dan mengarah pada keganasan. Sifat adhesif pada sel epitelial adalah peran dari E-cadherin namun menjadi inti dari keutuhan sel-

sel epitelial. Persatuan antar sel epitelial itulah yang membuat pertahanan sehingga dapat menangkal dari benda asing, juga dari penyakit dari dalam yaitu kanker. Bila sel-sel epitelial hilang sifat adhesifnya karena kadar E-cadherin yang menurun, maka sel-sei tersebut akan mudah untuk terlepas dan akhirnya dapat berubah menjadi keganasan.

Apabila gen p53 termutasi dan tidak berfungsi secara normal menyebabkan gen p21 tidak terinisiasi yang berakhir pada menurunnya E-cadherin. Diketahui bahwa gen p53 tersebut tetap terekspresikan, namun sudah termutasi oleh suatu sebab. Diperlukan gen p53 yang termutasi dan hilangnya ekspresi gen p21 secara bersamaan baru bisa menurunkan jumlah E-cadherin dan menyebabkan keganasan.

Dari segi Islam, orang yang terkena kanker merasa tidak ada harapan kesembuhan dan merasa bahwa penyakit yang dideritanya adalah azab yang diberikan Allah SWT. Sesungguhnya Allah SWT melarang umat-Nya untuk berputus asa, dan agar terus mencari pengobatan dalam sakit, karena sesungguhnya bagi umat muslim yang bersabar atas penyakitnya akan menjadi penghapus bagi dosanya

Allah telah menakdirkan segalanya dengan teratur baik dari ukuran yang terkecil sampai yang terbesar. Peran gen p53 sebagai pengatur pertumbuhan sel-sel makhluk Allah dimasukkan ke dalam takdir *mubram* yaitu takdir yang telah ditetapkan oleh Allah dan tidak dapat dielakkan. Namun manusia dapat mencegah terjadinya kanker, dengan menerapkan gaya hidup yang sehat, seperti berolah raga

dan makan makanan yang sehat. Sekalipun sudah terkena kanker, manusia tidak boleh menyerah dalam berobat dan berdoa untuk kesembuhannya.

Allah telah menciptakan sesuatu dalam keadaan yang sangat kompleks. Segala sesuatunya diatur sangat sempurna, termasuk segala sesuatu di tubuh manusia. Dari hubungan antara gen p53 dan E-cadherin membuktikan kuasa Allah yang Maha Besar, dimana Dia menciptakan segala sesuatu secara seimbang.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Gen p53 merupakan salah satu pusat regulasi sel terutama yang berhubungan dengan proses kematian sel terprogram atau apoptosis. Apabila terjadi mutasi pada gen ini, maka akan timbul inaktivasi gen yang dapat menyebabkan hilangnya fungsi kontrol pertumbuhan dan apoptosis. Akibatnya, pertumbuhan sel menjadi tidak terkontrol dan sering diasosiasikan dengan timbulnya kanker.
2. E-cadherin diketahui sebagai zat adhesif pada sel-sel epitelial. Hilangnya E-cadherin menyebabkan hilangnya perlekatan antar sel epitelial yang menjurus ke arah keganasan dan metastasis. Selain itu, hilangnya E-cadherin juga dapat menginisiasi perkembangan tumor melalui jalur sinyal-Wnt.
3. Adanya akumulasi gen p53 mutasi dapat menurunkan ekspresi gen p21 yang akhirnya mengakibatkan penurunan ekspresi E-cadherin.
4. Dalam Islam, merupakan *Sunnatullah* segala sesuatunya berada dalam keseimbangan, begitu juga dengan peran gen p53 pada E-cadherin terhadap invasi sel-sel ganas. Bila terjadi ketidakseimbangan, maka telah terjadi pelanggaran dari *Sunnatullah* sehingga akan mengakibatkan bencana. Hal ini terbukti ketika terjadi akumulasi gen p53 mutasi dapat menurunkan ekspresi

p21 yang berakibat pada penurunan E-cadherin akan berujung pada invasi sel-sel ganas.

5.2 Saran

1. Kepada para peneliti dan tenaga medis agar meningkatkan pengetahuan serta melakukan penelitian lebih lanjut terhadap peran gen p53 pada E-cadherin terhadap sel-sel ganas yang masih belum diteliti, seperti dalam hubungan gen p53 dan E-cadherin pada proses terjadinya metastasis.
2. Kepada para dokter muslim agar bekerja sama dengan tokoh agama dan masyarakat hendaknya dapat selalu memberi masukan dan bantuan kepada peneliti, agar dalam melaksanakan penelitian mengenai peran gen p53 terhadap ekspresi E-cadherin pada kemampuan sel-sel ganas untuk invasi, sesuai dengan ajaran Islam, sehingga dapat memberikan mashlahah bagi umat manusia yakni dengan tercegahnya penyakit keganasan.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qur'an dan Terjemahnya. 2004. Departemen Agama RI. Jakarta. Syamil Cipta Media, Bandung.
- A Rodolfo, K Constantinos, K Rory, et al. 1999. Induces p53 Accumulation through MDM2 Down-Regulation and Inhibition of E6-mediated Degradation. Cancer Reaserch 59, 6046–6051.
- Bellamy CO. 1997. P53 and Apoptosis. Br Med Bul 53, 522-523.
- Bojesen SE dan Nordestgaard BG. 2008. The common germline Arg72Pro polymorphism of p53 and increased longevity in humans. Cell Cycle 7: 158-163.
- C Suciuc, MC Anca, MM Anca, et al. 2008. E-cadherin expression in invasive breast cancer. Romanian Journal of Morphology and Embryology 49(4),517–523.
- Chan AOO. 2006. E-cadherin in gastric cancer. World J Gastroenterol 2006, 12(2),199-203.
- Christfori C. 2006. New signals from an invasive front. Nature 2006; 41, 444-450.
- Costello JF, Plass C. 2001. Methylation matters. J Med Genet 2001; 38, 285-303.
- D. Cardiff Robert. 2005. Epithelial to mesenchymal transition tumors: fallacious or snail's pace. Clin Cancer Res 2005;11, 8534-8537.
- Faleiro-Rodrigues C, Macedo-Pinto I, Pereira D, et al. 2004. Prognostic value of E-cadherin immunoexpression in patients with primary ovarian carcinomas. Annals of Oncology 15, 1535–1542.
- Finlay, C. A., P. W. Hinds, dan A. J. Levine. 1989. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. Cell 57, 1083–1093.
- Geutskens B Sacha , JM Diana ,M Marjolijn , et al. 2000. Characterisation of the p53 gene in the rat CC531 colon carcinoma. Gene Ther Mol Biol Vol 5, 81-86.
- Grady WM, Willis J, Guilford PJ, et al. 2005. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer.Gumbiner BM. 2000. Regulation of cadherin adhesive activity. J Cell Biol 2000; 148, 399-404 Biol 1995; 7, 619-627.

Grunwald GB. 1993. The structural and functional analysis of cadherin calcium dependent cell adhesion molecules. Curr Opin Cell Biol 1993; 5, 797-805.

Hollstein M, Shomer, B Greenblatt, et al. 1996. Somatic point mutations in the p53 gene of human tumors and cell lines : updated compilation. Nucleic Acids Res., 24: 141–146, 1996.

<http://www.osip.com/pdf/OSIEMTPresentation.pdf>. Diakses tanggal 20 februari 2011.

<http://hbis.wordpress.com/2007/12/10/iman-kepada-qadha-dan-qadar/>.

Diakses tanggal 15 april 2010.

Ibrahim bin Umar Al-Biqai. 1976. Nazhm Ad-Durar. Dar Al Salafiyah, Bombay. 1976.

Katkoori VR, Jia X, Shanmugam C, Wan W, et al. 2009. Prognostic significance of p53 codon 72 polymorphism differs with race in colorectal adenocarcinoma. Clin. Cancer Res. 15, 2406-2416.

Li Zhigang , Kim Stella H, M. G. Jonathan, et al. 1999. IQGAP1 and Calmodulin Modulate E-cadherin Function. Vol. 274, No. 53, Issue of December 31, 7885–37892.

Ma li, Young Jennifer,P Harsh, et al. 2010. miR-9, a MYC/MYCN-activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis. Nature Cell Biology 12(3), 247.

Marin MC, Jost CA, Brooks LA, Irwin MS, et al. 2000. A common polymorphism acts as an intragenic modifier of mutant p53 behaviour. Nat. Genet. 25, 47-54.

Mkhikian Haik. 2005. The effects of normal tissue one-cadherin expression in breast cancer. The UCI Undergraduate Research Journa 2005, 53-60.

Minna, J. D. 1993. The molecular biology of lung cancer pathogenesis. Chest. 103, 449S–456S.

Nat Brabletz T et al. 2005. Migrating cancer stem cells – an integrated concept of malignant tumor progression. Nature Rev 2005; 5, 744-749.

Pérez LO, Abba MC, Dulout FN, and Golijow CD. Evaluation of p53 codon 72 polymorphism in adenocarcinomas of the colon and rectum in La Plata, Argentina. World J Gastroenterol 2006; 12(9): 1426-1429.

MN Richard, Kumar Vinay, AK Abul, et al. 2009. Robbins dan Cotran Buku Saku Dasar Penyakit Patologis, 7th ed. EGC, Jakarta.

Roger L, Jullien L, Gire V and Roux Pierre. 2010. Gain of oncogenic function of p53 mutants regulates E-cadherin expression uncoupled from cell invasion in colon cancer cells. Journal of Cell Science 123, 1295-1305.

Sameer AS, Shah ZA, Syeed, et al. 2010. TP53 Pro47Ser and Arg72Pro polymorphisms and colorectal cancer predisposition in an ethnic Kashmiri population. Genet. Mol. Res. 9 (2), 651-660.

Shihab MQ, M. 1997. Wawasan Al-Quran. Penerbit Mizan, Bandung.

Soussi T dan May P. 1996. Structural aspects of the p53 protein in relation to gene evolution: a second look. J. Mol. Biol. 260, 623-637.

Price A Sylvia and Wilson M Lorraine. 2006. Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit, vol 1, 3rd ed. EGC, Jakarta.

Takeichi M. 1990. Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. Annu Rev Biochem 1990; 59, 237-252.

Takeichi M. 1993. Morphogenetic roles of classic cadherins. Curr Opin Cell Biol 1993; 5, 797-805.

Takeichi M. 1993. Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis. Curr Opin Cell Biol 1993; 5, 806-811.

Tarin, David. 2005. The fallacy of epithelial mesenchymal transition in neoplasia. Cancer Res 2005;65, 5996-6001.

Tarin, D , E.W. Thompson, and D.F. Newgreen. 2005. The epithelial–mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. Cancer Res. 65, 5996–6000.

Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. Nat Rev/Mol Cell Biol 2006; 7, 131-142 Genet 2000; 26, 16-17.

Thut, C. J., Goodrich, J. A., dan Tjian, R. 1997. Repression of p53-mediated transcription by MDM2: a dual mechanism. Genes Dev., 11, 1974–1986.

Uddin J and Myrnawati. 2004. Pedoman Penulisan Skripsi. Universitas Yarsi, Jakarta.

Van de velde, et al. 1996. Onkologi, 5th Ed. Gajah Mada University press, Yogyakarta.

Wakamatsu, K, Y Nakanishi, K Takayama, H Miyazaki, K Hayashi, and N Hara. 1999. Frequent expression of p53 protein without mutation in the atypical epithelium of human bronchus. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 21, 209–215.

Xu M, Kumar D, Srinivas S, Detolla LJ, et al. 1997. Parental gene therapy with p53 inhibits human breast tumors *in vivo* through a bystander mechanism without evidence of toxicity. Hum Gene Ther 8, 177-185

Zuhroni. 2010. Dasar dan Sumber Syariat Islam. Bagian Agama Islam Universitas YARSI, Jakarta.

Zuhroni, Riani N, dan Nazarudin N. 2003. Islam Untuk Disiplin ilmu Kesehatan dan Kedokteran 2 : Fiqih kontemprorer. Departemen Agama RI, Jakarta.