

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Hati

Hati adalah organ terbesar yang terletak di sebelah kanan atas rongga perut di bawah diafragma. Beratnya 1.500 gr atau 2,5 % dari berat badan orang dewasa normal. Pada kondisi hidup berwarna merah tua karena kaya akan persediaan darah. Hati terbagi menjadi lobus kiri dan lobus kanan yang dipisahkan oleh *ligamentum falciforme*. Lobus kanan hati lebih besar dari lobus kirinya dan mempunyai 3 bagian utama yaitu : lobus kanan atas, lobus *caudatus*, dan lobus *quadratus* (Sloane, 2004).

Menurut Imam Al-Ghazali tentang definisi hati atau qolbu memiliki dua pengertian, yakni fisik dan spiritual. Secara fisik hati merupakan daging yakni organ tubuh manusia yang tersimpan dan terlindungi oleh tulang belulang. Hati terletak di dada sebelah kiri. Bentuk hati seperti buah shanaubar sehingga sering dikatakan hati sanubari. Pada daging hati terdapat lubang dan jaringan yang halus. Di dalam lubang atau rongga terdapat darah hitam yang menjadi sumber ruh. Sedangkan hati secara spiritual yaitu sesuatu yang halus, rabbaniyah (ketuhanan), ruhaniah (kerohanian) dan mempunyai keterkaitan dengan hati yang jasmaniah. Sebagaimana dijelaskan dalam firman Allah SWT sebagai berikut:

أَفَلَمْ يَسِيرُوا فِي الْأَرْضِ فَتَكُونَ لَهُمْ قُلُوبٌ يَعْقِلُونَ بِهَا أَوْ آذَانٌ يُسْمَعُونَ بِهَا فَإِنَّهَا لَا تَعْمَى الْأَبْصَارُ
وَلَكِن تَعْمَى الْقُلُوبُ الَّتِي فِي الصُّدُورِ ﴿٤٦﴾

Artinya “Maka Apakah mereka tidak berjalan di muka bumi, lalu mereka mempunyai hati yang dengan itu mereka dapat memahami atau mempunyai telinga yang dengan itu mereka dapat mendengar? karena Sesungguhnya bukanlah mata itu yang buta, tetapi yang buta, ialah hati yang di dalam dada”(Q.S Al-Hajj:46).

2.1.1 Deskripsi Struktur Hati

a. Stroma

Hati dibungkus oleh selaput tipis jaringan ikat yang menebal di hilum, tempat vena porta dan arteri hepatica memasuki hati dan duktus hepatikus kiri dan kanan serta tempat keluarnya pembuluh limfe. Pembuluh-pembuluh dan duktus ini dikelilingi oleh jaringan ikat sepanjang jalannya (akhir atau awal). Di daerah portal diantara lobus hati. Pada titik ini jaringan serta retikular halus terbentuk yang menunjang hepatosit dan sel endotel sinusoid dari lobulus hati.

b. Lobulus hati

Komponen struktural utama dari hati adalah sel hati atau hepatosit. Sel epitalia ini berkelompok membentuk lempeng-lempeng yang saling berhubungan. Lobulus hati dibentuk oleh massa jaringan berbentuk poligonal berukuran 0,7 x 2 mm, lobulus ini dipisah-pisahkan oleh selapis jaringan ikat sehingga sulit ditetapkan batas-batas antar lobuli. Hepatosit berderet secara radier dalam lobulus hati. Mereka membentuk lapisan setebal 1 atau 2 sel. Di dalam hati darah mengalir dari tepian ke pusat lobulus klasik hati. Karenanya oksigen dan metabolit serat

semua substansitoksik atau non toksik lain yang diserap dalam usus pertama-tama tiba di sel-sel perifer dan kemudian baru ke sel-sel lobules.

Setiap lobus mengandung kurang lebih satu juta lobulus yang dibentuk di sekitar vena sentralis yang bermuara ke dalam vena hepatica dan kemudian ke dalam vena cava (Guyton, 1997).

c. Hepatosit

Sel-sel hati adalah polihedral dengan 6 atau lebih permukaan. Hepatosit memiliki banyak retikulum endoplasma kasar dan halus. Dalam hepatosit, retikulum endoplasma kasar membentuk kelompok tersebar dalam sitoplasma, disebut badan basofik. Beberapa protein disintesis pada polisom dalam struktur ini. Berbagai proses penting terjadi dalam retikulum endoplasma halus yang tersebar secara difusi di dalam sitoplasma. Organel ini berfungsi untuk proses konjugasi dan detoksifikasi sebelum dikeluarkan dari tubuh. Retikulum endoplasma halus pada hepatosit merupakan sistem labil yang segera bereaksi terhadap perubahan dalam lingkungan (Junqueiro, 1995).

2.1.2 Fungsi Hati

Hati merupakan satu organ yang dapat menghasilkan sel baru untuk menggantikan sel yang rusak. Akan tetapi, jika hati mengalami kerusakan berulang kali dalam jangka waktu yang panjang misalnya mengkonsumsi alkohol dan merokok secara terus menerus, hal ini akan menyebabkan hati mengalami kerusakan yang tidak bisa diperbaiki (Popper and Scafner, 1990).

Fungsi utama hati adalah sebagai tempat terjadinya metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat. Bergantung kepada kebutuhan tubuh, ketiga metabolisme dapat saling terkait. Hati juga berfungsi sebagai tempat penyimpanan berbagai zat seperti mineral (Cu, Fe) serta vitamin yang larut dalam lemak (vitamin A, D, E, dan K), Glikogen dan berbagai racun yang tidak dapat dikeluarkan dari tubuh (Batticaca, 2009).

Pada proses detoksifikasi, hati melakukan inaktivasi hormon, detoksifikasi toksin dan obat. Dalam Hati juga terjadi fagositosis mikroorganisme, eritrosit, dan leukosit yang sudah tua atau rusak. Dalam mengemban fungsi ekskresi, hati memproduksi empedu yang berperan dalam emulsifikasi dan absorpsi lemak (Sloane, 2004). Terdapat 2 tipe reaksi utama dalam mekanisme detoksifikasi yaitu reaksi tipe I yang menyebabkan modifikasi kimia dari kelompok reaktif oksidasi, reduksi dengan mengubah senyawa nontoksik menjadi toksik. Enzim yang bertanggung jawab pada reaksi I adalah melibatkan sitokrom P-450. Sedangkan pada fase II melibatkan perubahan zat menjadi derivat larut air yang mempermudah jalannya senyawa toksik dalam empedu maupun urine (Batticaca, 2009).

Guyton dan Hall (1997) menjelaskan bahwa hati memiliki peranan dalam metabolisme yang cukup besar, yaitu metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Dalam metabolisme karbohidrat, hati memiliki fungsi sebagai berikut: menyimpan glukosa, mengubah galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis dan membentuk banyak senyawa kimia penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat. Walaupun beberapa metabolisme lemak

dapat terjadi di semua sel tubuh, aspek metabolisme lemak tertentu terutama terjadi di hati. Beberapa fungsi spesifik hati dalam metabolisme lemak adalah: kecepatan oksidasi beta asam lemak yang sangat cepat untuk mensuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, pembentukan sebagian besar lipoprotein dan pembentukan sejumlah besar kolesterol dan fosfolipid. Selain itu hati juga memiliki peranan yang cukup penting dalam metabolisme protein yaitu: deaminasi asam amino, pembentukan amoniak dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma dan intokonsensi di antara asam amino yang berbeda demikian juga dengan ikatan penting lainnya untuk proses metabolisme tubuh.

Hati juga berperan dalam proses-proses penting bagi kehidupan kita, yaitu proses penyimpanan energi, pembentukan protein dan asam empedu, pengaturan metabolisme kolesterol, dan penetralan racun/obat yang masuk dalam tubuh kita. Sehingga dapat kita bayangkan akibat yang akan timbul apabila terjadi kerusakan pada hati (Guyton dan Hall, 1997).

Beberapa penyakit hati antara lain yaitu : (1). Penyakit hati karena infeksi (misalnya hepatitis virus) yaitu ditularkan melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi, suntikan, tusukan jarum yang terkontaminasi, dll. (2). Penyakit hati karena racun (misalnya karena alkohol atau obat tertentu) alkohol bersifat toksik terhadap hati. Adanya penimbunan obat dalam hati (seperti acetaminophen) maupun gangguan pada metabolisme obat dapat menyebabkan penyakit pada hati. (3). Genetik atau keturunan (misalnya hemochromatosis). (4). Gangguan Imun (misalnya hepatitis autoimun). Penyakit autoimun merupakan penyakit yang ditimbulkan karena adanya perlawanan terhadap jaringan tubuh sendiri. Pada

hepatitis autoimun umumnya yang dilawan adalah sel-sel hati, sehingga terjadi peradangan yang kronis. (5). Kanker (misalnya Hepatocellular carcinoma) kanker hati dapat disebabkan oleh senyawa karsinogenik diantaranya aflatoxin, polyvinyl chloride (bahan pembuatan plastik), virus, dan lain-lain. Hepatitis B dan C maupun sirosis hati dapat berkembang menjadi kanker hati. Bentuk perhatian pada hati dapat kita lakukan dengan menghindari hal-hal yang dapat menimbulkan penyakit hati (Syafuruddin, 2005).

Penyakit hati juga disebutkan dalam Firman Allah SWT yaitu:

فِي قُلُوبِهِمْ مَّرَضٌ فَزَادَهُمُ اللَّهُ مَرَضًا وَلَهُمْ عَذَابٌ أَلِيمٌ بِمَا كَانُوا يَكْذِبُونَ

Artinya “Dalam hati mereka ada penyakit, lalu ditambah Allah penyakitnya; dan bagi mereka siksa yang pedih, disebabkan mereka berdusta.”(Q.S Al-Baqarah:10).

Berdasarkan Tafsir Jalalain, maksud dari ayat tersebut adalah (Dalam hati mereka ada penyakit) berupa keragu-raguan dan kemunafikan yang menyebabkan sakit atau lemahnya hati mereka. (Lalu ditambah Allah penyakit mereka) dengan menurunkan Alquran yang mereka ingkari itu. (Dan bagi mereka siksa yang pedih) yang menyakitkan (disebabkan kedustaan mereka.) *Yukadzdzibuuna* dibaca pakai tasydid, artinya amat mendustakan, yakni terhadap Nabi Allah dan tanpa tasydid '*yakdzibuuna*' yang berarti berdusta, yakni dengan mengakui beriman padahal tidak.

Manusia sering kali melakukan sesuatu atas dasar hawa nafsunya yang mengakibatkan perbuatan tersebut berdampak negatif di tengah-tengah masyarakat. Untuk menghindari penyesalan di akhir perbuatan yang akan

dilakukan, maka sebaiknya kita harus berfikir dan merenungkan baik dan buruknya perbuatan tersebut. Oleh karena itu setiap manusia dituntut untuk memahami hatinya atau bahasa lain adalah "Qolbu".

Menurut Syekh Abu al-Hasan Ali bin Muhammad bin Ali al-Husaini al-Jurjaniy didalam kitabnya "at-Ta'rifat": Qolbu adalah sifat lembutnya Ketuhanan yang terdapat dalam jiwa manusia. Sebagaimana dalam hadist Hadist Rasulullah SAW yang diriwayatkan oleh Bukhori (52), Muslim (1599), Ibnu Majah (3984), dan Ahmad (IV/269):

ألا وإن في الجسد مضغة إذا صلحت صلح الجسد كله وإذا فسدت فسد الجسد كله ألا وهي القلب

Artinya: "Ketahuilah bahwa di dalam tubuh manusia itu ada segumpal daging. Apabila segumpal daging ini baik, maka baik pula seluruh jasad lainnya; dan apabila segumpal daging ini rusak, maka rusak pula seluruh tubuh yang lain. Ketahuilah, segumpal daging itu adalah hati."

Apabila kita pahami secara mendalam hadis tersebut, maka hati sangat berperan dalam kehidupan jiwa manusia. Karena hati yang bersih akan melahirkan jiwa yang bersih dan selalu taat serta tunduk terhadap titah dari Sang Ilahi Rabbi. Sebaliknya jiwa yang kotor disebabkan karena jiwa tersebut memiliki hati yang tidak baik dan selalu melanggar aturan yang telah digariskan oleh Allah SWT.

2.1.3 Kerusakan Oksidatif Hati

Organ hati dan ginjal memiliki kapasitas yang tinggi dalam mengikat bahan kimia, sehingga bahan kimia lebih banyak terkonsentrasi pada organ hati dan ginjal jika dibandingkan dengan organ lainnya. Hal ini berhubungan dengan fungsi kedua hati dan ginjal dalam mengeliminasi toksikan dalam tubuh. Ginjal

dan hati mempunyai kemampuan untuk mengeluarkan toksikan, akan tetapi organ hati memiliki kapasitasnya yang lebih tinggi dalam proses biotransformasi toksikan. Hati berperan menghilangkan bahan toksik dari darah setelah di absorpsi pada saluran pencernaan, sehingga dapat dicegah distribusi bahan toksik tersebut ke bagian lain dari tubuh yang akan menyebabkan terbentuknya radikal (Mukono, 2005).

Terbentuknya radikal di dalam hati menyebabkan peroksidasi lemak dalam membran di dalam sel. Mitokondria terserang dan melepaskan ribosom dari retikulum endoplasmik sehingga pemasokan energi yang diperlukan untuk memelihara fungsi dan struktur retikulum endoplasmik terhenti. Sintesis protein menjadi menurun, sel kehilangan daya untuk mengeluarkan trigliserida dan terjadi apa yang disebut degenerasi berlemak sel hati. Bila bagian yang sangat luas dari hati telah rusak maka hati akan kehilangan fungsinya (Koeman, 1987).

2.2 Enzim Transaminase dalam Hati

Hati berperan dalam metabolisme beberapa obat eksogen dan hormon endogen. Metabolisme terjadi melalui beberapa sistem enzim yang terlibat dalam transformasi biokimiawi seperti efek lintas pertama dalam aliran darah dari keseluruhan saluran pencernaan yang melewati hati melalui sirkulasi portal (Batticaca, 2009).

Transaminase atau aminotransaminase merupakan suatu enzim intraseluler yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat dan asam amino. Kelompok enzim ini bekerja sebagai katalisator dalam proses pemindahan gugus amino, yang melibatkan asam alfa amino (asam aspartat, asam alanin) dan asam alfa keto

(asam ketoglutarat) Fong (2005) dalam Umniyah (2007). Enzim ini akan mengkatalisis pembebasan gugus α -amino dari kebanyakan L-amino yang dikenal dengan transaminasi. Gugus α -amino dipindahkan secara enzimatik ke atom karbon α pada α -ketoglutarat sehingga dihasilkan asam α keto. Reaksi ini menyebabkan amino α ketoglutarat membentuk L-glutamat. Tujuan dari transaminasi adalah mengumpulkan gugus amino dari berbagai asam amino dalam bentuk hanya satu asam amino, yakni L-glutamat (Lehninger, 1982).

Beberapa transaminase yang paling penting berdasarkan dengan molekul pemberi aminonya adalah : (1). Glutamat Piruvat Transaminase (GPT) merupakan enzim yang banyak ditemukan pada organ hati terutama pada mitokondria. GPT memiliki fungsi yang sangat penting dalam pengiriman karbon dan nitrogen dari otot ke hati. Dalam otot rangka, piruvat ditransaminasi menjadi alanin sehingga menghasilkan penambahan rute transport nitrogen dari otot ke hati (King, 2006). Enzim GPT ini lebih spesifik ditemukan pada hati terutama di sitoplasma sel-sel parenkim hati. (2). Glutamat Oksaloasetat Transaminase (GOT) merupakan enzim yang banyak ditemukan pada organ hati terutama pada sitosol. GOT diperlukan oleh tubuh untuk mengurangi kelebihan amonia (Miles, 2003). Enzim GOT ini lebih spesifik ditemukan pada organ jantung, otot, pankreas, paru-paru dan juga otot skelet (Ganong, 1980).

Seperti yang telah dijelaskan di atas bahwa GOT yang sekarang lebih dikenal dengan *Aspartat Transaminase* (AST) maupun GPT atau *Alanin Transaminase* (ALT) merupakan enzim yang banyak terdapat dalam organ hati. Karena itu peningkatan kadar enzim ini pada serum dapat dijadikan indikasi

terjadainya kerusakan jaringan yang akut. Ketika terjadi kerusakan pada hati, maka sel-sel hepatositnya akan lebih permeabel sehingga enzim ini bocor ke dalam pembuluh darah sehingga menyebabkan kadarnya meningkat pada serum (Sherlock, 1993). Peningkatan kadar SGPT terjadi jika adanya pelepasan enzim secara intraseluler ke dalam darah yang disebabkan nekrosis sel-sel hati atau adanya kerusakan hati akut (Wibowo, 2008).

Ahmed *et al.*, (2008), menyatakan bahwa kebocoran enzim seluler ke dalam plasma merupakan penanda terjadinya kerusakan sel hati. Ketika membran plasma rusak akibat senyawa toksik atau radikal bebas, berbagai macam enzim yang berada di sitosol akan masuk ke dalam peredaran darah diakibatkan adanya perbedaan permeabilitas membran sel sehingga kadar enzim aminotransferase dalam darah meningkat. Sel-sel yang mati dan nekrotik melepaskan isinya ke dalam aliran darah sehingga konsentrasi SGOT dan SGPT serum meningkat. (Suyono, 1996).

Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) dalam keadaan normal memiliki kadar yang tinggi dalam sel hati. Jika terjadi peningkatan yang dominan dari kadar enzim ini, maka ada kemungkinan terjadi suatu proses yang mengganggu sel hati. Apabila hati mengalami kerusakan, enzim GPT akan dilepas ke dalam darah sehingga terjadi peningkatan kadar enzim GPT dalam darah (Handoko, 2003).

Serum Glutamic Oksaloasetic Transaminase (SGOT), dalam keadaan normal memiliki kadar yang tinggi dalam jantung. Jika terjadi peningkatan kadar

enzim ini dalam darah, maka dapat diduga bahwa telah terjadi kelainan (Handoko, 2003).

Mayes *et al.*, (1991) mengungkapkan bahwa, enzim SGPT lebih banyak terdapat pada hati dari pada enzim SGOT. Enzim SGPT lebih spesifik untuk mendeteksi kerusakan hati. Enzim SGPT terletak di dalam sitosol/sitoplasma yang berperan dalam metabolisme asam amino, dan mengkatalis pemindahan gugus NH_2 dari asam amino alanin ke asam amino α -keto glutarat. Sehingga, terbentuk α -keto yang lain yang berasal dari alanin yaitu glutarat dan α -keto piruvat berupa asam glutamate (Sodikin, 2002).

Tabel 2.1 Kadar normal SGPT dan SGOT beberapa hewan laboratorium

Hewan Laboratorium	Kadar normal SGPT (U/I)	Kadar normal SGOT (U/I)
Tikus	17,5-30,2	45,7-80,8
Mencit	2,1-23,8	23,2-48,4
Marmut	24,8-58,6	26,5-67,5
Kelinci	48,5-78,9	42,5-98,0
Hamster	25-290	30-190
Kera	35-55	20-40

(Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

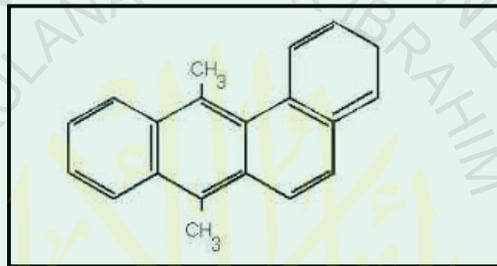
2.3 Senyawa Karsinogen 7, 12-Dimethylbenz(a)antrasena (DMBA)

2.3.1 Struktur Kimia DMBA

Senyawa DMBA merupakan suatu karsinogen dengan rumus empiris $\text{C}_{20}\text{H}_{14}$, berat molekul 256.34 g/mol, dan titik leleh 122-123 C. Warna bubuk hidrokarbon 16 poliaromatik (*polyaromatic hydrocarbon* disingkat PAH) ini

adalah kuning hingga kuning agak kecokelatan dengan sedikit kandungan warna hijau. Senyawa ini dalam metabolisme hewan pengerat akan bereaksi dengan sitokrom p-450 untuk membentuk ikatan kovalen dengan DNA pada sel yang aktif membelah sehingga menyebabkan DNA adduct (Sigma-Aldrich 2007).

Struktur kimia DMBA memiliki 4 cincin aromatik yang berikatan, khas struktur PAH dengan tiga atau lebih cincin aromatik, dan 2 substituen metil (Gambar Struktur DMBA)



Gambar 2.1 Struktur DMBA
(Dandekar *et al.*, 1986).

2.3.2 Metabolisme DMBA

Karsinogenesis adalah proses terjadinya kanker yang diawali dengan adanya kerusakan DNA atau mutasi pada gen-gen *p-53* dan *ras*, yaitu kerusakan DNA pada gen pengatur pertumbuhan (Hanahan dan Weinberg, 2000). Secara keseluruhan proses karsinogenesis dapat dibagi menjadi 2 fase yaitu fase inisiasi dan fase pasca inisiasi (Hanahan dan Weinberg, 2000). Fase inisiasi adalah fase aktivasi senyawa karsinogen sampai terjadi mutasi awal, sedangkan fase pasca inisiasi meliputi tahap promosi dan progresi.

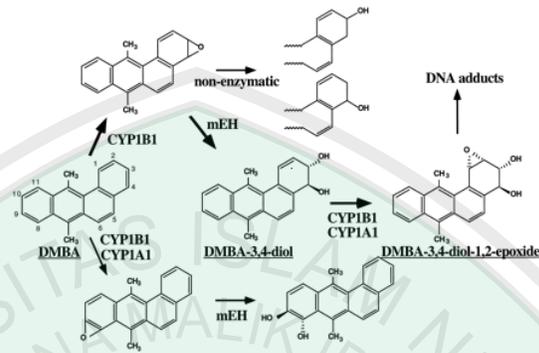
DMBA merupakan senyawa karsinogen spesifik untuk eksperimental kanker payudara dan kanker kulit pada hewan percobaan, tetapi bukan merupakan

karsinogen *direct*. Aktivitas karsinogenik dari DMBA terjadi melalui aktivasi metabolisme (biotransformasi) untuk menghasilkan karsinogenesis. (Dandekar, 1986).

Proses biotransformasi terjadi di *reticulum endoplasmic* yang melibatkan enzim sitokrom P450 dan sitosol. Pribadi (2006), selama proses biotransformasi, toksikan akan mengalami dua fase detoksifikasi. Pada fase I yang terjadi di *reticulum endoplasmic*, toksikan mengalami pemaparan atau penambahan kelompok-kelompok fungsional oleh dua sistem enzim, yakni sistem enzim pada sitokrom P450 dan *flavin monooxygenase*. Toksikan akan mengalami proses oksidasi, reduksi, dan hidrolisis di fase I. Metabolit yang dihasilkan dapat langsung diekskresikan atau masuk ke sistem yang berlaku di fase II. Fase ini terjadi di sitosol dan enzim-enzim yang terlibat pada fase ini akan mengkonjugasi toksikan. Metabolit yang dihasilkan dari fase II akan langsung diekskresikan (Sipes dan Gandolfi, 1986).

Jalur metabolisme DMBA melalui aktivasi enzim sitokrom P450 membentuk *proximate carcinogen* dan *ultimate carcinogen* (Dandekar *et al.*, 1986). Sitokrom P-450 dan *microsomal epoxidehydrolase* (MEH) memetabolisme DMBA menjadi dua metabolit yaitu metabolit elektrofilik dan metabolit yang mampu membentuk *DNA adduct* (DNA yang berikatan dengan senyawa karsinogenik). Sitokrom P-450 CYP1B1 mengoksidasi DMBA menjadi 3,4-*epoxides* yang diikuti dengan hidrolisis *epoxides* oleh MEH membentuk metabolit *proximate carcinogenic* dan DMBA-3,4-diol. Metabolit ini nantinya dioksidasi

oleh CYP1A1 atau CYP1B1 menjadi metabolit *ultimate carcinogenic* (DMBA-3,4-diol-1,2 epoxide).



Gambar 2.2 Metabolit aktif dari DMBA.
(Smith *et al.*, 2000).

Seperti yang terlihat pada Gambar 2, metabolit aktif dari DMBA adalah DMBA 3,4-diol-1,2 epoxides yang mampu membentuk DNA *adduct*. Metabolit DMBA yang membentuk DNA *adduct* menentukan mutasi dalam gen dan mampu mengendalikan siklus sel, sehingga mendorong pembelahan sel kanker. Senyawa *epoxide* tersebut nantinya akan berikatan secara kovalen dengan gugus amino eksosiklik deoksiadenosin (dA) atau deoksiguanosin (dG) pada DNA. Interaksi ini (DNA *adduct*) dapat menginduksi mutasi pada gen-gen penting sehingga menyebabkan iniasi kanker (Hakkak *et al.*, 2005). Kemampuan metabolit DMBA yang merupakan *ultimate carcinogen* berikatan dengan DNA salah satunya menyebabkan mutasi somatik dari onkogen Harvey Ras-1 pada kodon 61 kanker payudara dan kanker kulit (Dandekar *et al.*, 1986).

2.3.3 Metabolisme DMBA dalam Hati

Penyebab kanker hati secara umum adalah akibat infeksi virus hepatitis B dan C, sirosis hati, infeksi parasit, alkohol serta paparan karsinogen seperti aflatoxin (Hayat, 2005 dan Fong, 2010). Dimetilbenz (a) antrasene (DMBA) merupakan karsinogen yang poten untuk memicu timbulnya kanker payudara tikus (Kubatka *et al.*, 2002). DMBA juga mengalami aktivasi di hati dengan proses oksidasi sehingga membentuk karsinogen aktif yang dapat bereaksi dengan DNA (Singletary *et al.*, 1997).

Organ target akibat paparan DMBA adalah kulit, glandula mammae, lambung, hati dan paru-paru (Todorova, 2006). Proses karsinogenesis hati dipengaruhi oleh banyak protein onkogen. Over ekspresi onkogen oleh senyawa karsinogen merupakan abnormalitas genetic yang sering terjadi pada kanker. CYP1A2 di hati telah diketahui dapat mengaktivasi senyawa prokarsinogen (benzo (α) pyrene) menjadi intermediet reaktif yang berinteraksi dengan nukleofil selular dan akhirnya memicu karsinogenesis dengan ditandai terjadinya overekspresi N-Ras.

Uji *in vitro* pada sel limfoma A21.1 murine B menunjukkan bahwa DMBA meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler, fragmentasi DNA, yang diikuti kematian sel (Burchiel *et al.*, 1993). Peningkatan Ca^{2+} intraseluler dikaitkan dengan gangguan DMBA pada perambatan sinyal Ca antar membran. Selanjutnya, senyawa ini juga akan meningkatkan aktivitas reseptor sel-T yang terkait keluarga kinase Fyn dan Lck sebesar dua kali lipat. Fyn kinase diperkirakan akan merangsang fosfolirase tirosin dari fosfolipase C gamma 1 yang

kemudian menyebabkan peningkatan pelepasan inositol 1,4,5 trifosfat (ITP) dan mobilisasi Ca^{2+} intraseluler (Archuleta, 1993). Fosfolirase tirosin diketahui memiliki efek merangsang proliferasi (pembelahan) sel (Lewis, 2003).

Hakkak *et al.*, (2005) melaporkan bahwa agar bersifat aktif, DMBA (sebagai prokarsinogen) diubah oleh sitokrom p-450 menjadi metabolit reaktif, dihidrodiolepoksida. Metabolit ini bisa berikatan dengan DNA dan menyebabkan mutasi. Enzim CYP (cyclophilin) seperti CYP1A1 dan CYP1B1 di jaringan periferal (seperti jaringan payudara) dan CPY1A2 hati merupakan enzim yang mengkatalisis reaksi ini.

2.4 Tumbuhan Sirsak (*Annona Muricata* L.)

2.4.1 Morfologi Tumbuhan Sirsak

Sirsak merupakan tumbuhan dengan tinggi pohon sekitar 5-6 meter. Batang coklat berkayu, bulat, bercabang. Mempunyai daun berbentuk telur atau lanset, ujung runcing, tepi rata, pangkal meruncing, pertulangan menyirip, panjang tangkai 5 mm, hijau kekuningan. Akar pohon sirsak berwarna coklat muda, bulat dengan perakaran tunggang (Putra, 2012).

Daun sirsak memanjang, bentuk lanset atau bulat telur terbalik, ujung meruncing pendek, seperti kulit, panjang 6-18 cm, tepi rata. Bunga berdiri sendiri berhadapan dengan daun dan baunya tidak enak. Daun kelopak kecil, daun mahkota berdaging, 3 yang terluar hijau, kemudian kuning, panjang 3.5-5 cm, 3 yang terdalam bulat telur, kuning muda. Daun kelopak dan daun mahkota yang terluar pada kuncup tersusun seperti katup, daun mahkota terdalam secara genting. Dasar bunga cekung sekali. Benang sari banyak penghubung ruas sari di atas

ruang sari melebar, menutup ruangnya, putih. Bakal buah banyak, bakal biji 1. Tangkai putik langsing, berambut kepala silindris. Buah majemuk tidak beraturan, bentuk telur miring atau bengkok, 15-35 kali, diameter 10-15 cm. Biji hitam dan daging buah putih (Steenis, 2003).



Gambar 2.3 Bagian tumbuhan Sirsak (*Annona Muricata* L.)

Sirsak (Indonesia) Nangka sebrang, Nangka landa (Jawa) Nangka Walanda, Sirsak (Sunda) Nangka buris, (Madura) srikaya jawa, (Bali) Deureuyan belanda (Aceh) Durio ulondro (Nias) Durian batawi (Minangkabau) Jambu landa (Lampung) Langelo walanda (Gorontalo) Sirikaya balanda (Bugis) dan Ujungpandang) wakano (Nusa laut) Naka walanda (Ternate) Naka (Flores) Ai ata malai (Timor) (Haryanto, 2009).

2.4.2 Klasifikasi Tumbuhan Sirsak

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Class	: Dicotyledona
Ordo	: Polycarpiceae
Family	: Annonaceae
Genus	: Annona
Spesies	: <i>Annona Muricata</i> Linn (Tjitrosoepomo (1991)).

2.4.3 Komposisi Tumbuhan Sirsak Secara Umum

Sirsak (*Annona muricata* L.) pada setiap 100 gramnya mengandung nilai kalori sebanyak 65 kalori, protein 1 gram, lemak 0,3 gram, hidrat arang 16,3 gram, kalsium 14 miligram, fosfor 27 miligram, besi 0,6 miligram, vitamin A 10 SI, vitamin B, 0,07 miligram, vitamin C 20 miligram dan zat air 81,7 persen. Disamping itu, pada bagian daun dan batangnya mengandung unsur senyawa tanin, fitosterol, ca-oksalat dan alkaloid murisine (Haryanto, 2009).

2.4.4 Kandungan senyawa daun sirsak

Tumbuhan diciptakan oleh Allah SWT dengan segala macam yang dapat digunakan oleh manusia, sebagaimana firman-Nya dalam Q.S. Asy-Syu'ara ayat 7-8 sebagai berikut:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً وَمَا كَانَ أَكْثَرُهُمْ مُؤْمِنِينَ ﴿٨﴾

Artinya: “(7). Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?” (8). Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda kekuasaan Allah. dan kebanyakan mereka tidak beriman (Q.S Asy Syuara’:7-8).

Menurut Tafsir Al-Qurtubhi, *Karim* artinya baik dan mulia. Asal kata *Al karim* dalam bahasa arab adalah *Al-fadl* (keutamaan). Asy-sya’bi berkata, Sedangkan Menurut Tafsir Al- Maraghi, *Al-Karim* adalah yang mulia dari segala sesuatu berarti yang diridhai Allah dan terpuji dari-Nya. Dalam hal ini dijelaskan bahwa mengapa mereka berani menentang Rasulullah dan mendusatakan kitabnya (Al-Qur’an)? sedangkan Tuhan-Nyalah yang telah menciptakan bumi dan

menumbuhkannya di dalamnya tumbuhan dan buah-buahan dengan berbagai macam dan bentuknya.

Sebagaimana Ayat Al-Qur'an dan tafsir di atas, Allah SWT telah menciptakan bumi ini dengan menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan yang baik (mulia). Tumbuhan yang baik atau mulia dalam hal ini adalah tumbuhan yang bermanfaat. Salah satu manfaat yang dapat digunakan oleh manusia adalah dapat diaplikasikan sebagai metode pengobatan yaitu sebagai obat. Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat yaitu daun sirsak (*Annona Muricata* L.).

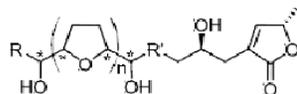
Tumbuhan sirsak telah digunakan dalam medis untuk pengobatan karena kandungan senyawa kimia yang antara lain adalah senyawa tanin, alkaloid dan flavonoid yang ditemukan di bagian akar, daun, buah dan bijinya. Daun sirsak mengandung bahan aktif annonain, saponin, flavonoid, tanin. Senyawa yang berperan sebagai antioksidan adalah flavonoid (Zuhud, 2011). Ekstrak daun sirsak memiliki sifat antioksidan. Di dalam daun sirsak terdapat senyawa-senyawa yang bermanfaat seperti alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, steroid (Purwatresna, 2012) dan acetogenins (Hamizah, 2012).

Acetogenin yang terdapat dalam bagian tumbuhan sirsak cukup banyak, terbagi merata pada bagian akar, batang, daun, biji, dan bahkan daging buah. Dari semua bagian tumbuhan sirsak, daun sering disebut sebagai bagian terbaik dan paling berpotensi sebagai obat. Daun memiliki jumlah senyawa turunan Acetogenin yang cukup banyak dibandingkan bagian yang lain, kecuali biji. Kandungan senyawa Acetogenin dalam biji dan daun hampir seimbang jumlahnya, tetapi kadar kandungannya berbeda (Warisno dan Kres, 2012).

Daun sirsak mengandung *acetogenins*, *annocatacin*, *annocatalin*, *annohexocin*, *annonacin*, *annomuricin*, *anomurine*, *anonol*, *caclourine*, *gentisic acid*, *gigantetronin*, *linoleic acid* dan *muricapentocin*. Daun sirsak secara tradisional biasa digunakan untuk mencegah dan mengobati abses, arthritis, asthenia, asma, bronkitis, kolik, batuk, diabetes, diuretik, disentri, demam, gangguan empedu, gangguan pencernaan, infeksi, cacingan, *lactagogue*, gangguan hati, malaria, jantung berdebar, reumatik, kurap, kejang, obat penahan darah, tonik, obat penenang, tumor dan borok (Wicaksono, 2012).

2.3.2.1 *Annonaceous Acetogenin*

Annonaceous Acetogenin hanya ditemukan pada *family Annonaceae*. *Annonaceous acetogenins* telah diketahui memiliki khasiat anti tumor, *antiparasitic*, *pesticidal*, *antiprotozoal*, *antihelminthic*, dan *antimicrobial* (Graviola, 2005). *Annonaceous Acetogenin* merupakan suatu kelompok fitokimia yang mengandung poliketida. Kebanyakan *acetogenin* adalah derivat rantai panjang asam lemak (C32 atau C34) dan asam *carboxylic terminal* yang dikombinasi dengan 2 unit *propanolol* pada posisi C2 untuk membentuk *methylsubstituted α,β -unsaturated- γ -24 27lactone* (Meiyanto, 2012). Salah satu struktur yang menarik adalah *tetrahydrofuran (THF)* atau *tetrahydropyran (THP)*. Struktur *Annonaceous Acetogenin* digambarkan dalam gambar berikut:



Gambar 2.4 Struktur *Annonaceous Acetogenin*

Dikutip dari : American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy (1999).

Daun sirsak memiliki banyak khasiat, terutama karena adanya kandungan senyawa *Acetogenin* yang lengkap. Di dalam daun sirsak, terkandung setidaknya 30 jenis *acetogenin*, yang masing-masing memiliki peranannya sendiri untuk mengatasi penyakit. Selain memiliki komposisi *Acetogenin* paling komplit, daun sirsak juga memiliki keunikan dimana prosentase kandungan masing-masing *Acetogenin* hampir seragam, yaitu 0,0001-0,0005 persen (Warisno dan Kres, 2012).

Acetogenin didalam sirsak disebut *Annonaceous Acetogenin* yaitu senyawa poliketida turunan dari asam lemak yang membentuk cincin tetrahidrofuran dan methyl gamma-lactone (Methyl Ketolactone) dengan berbagai macam gugus hidroksil, acetoxyl dan/atau ketoxyl sepanjang rantai hidro-karbon (Warisno dan Kres, 2012).

Wicaksono (2012), *Annonaceous Acetogenins* adalah fitokimia pada daun, biji, dan batang tumbuhan sirsak yang berkhasiat memerangi kanker (sitotoksik) dan virus. Penelitian para ahli dari Purdue University, Amerika Serikat (AS), telah menunjukkan bahwa *Acetogenins* mampu membunuh sel – sel ganas pada 12 jenis kanker termasuk kanker payudara, ovarium, usus besar, prostat, hati, paru – paru, pankreas, dan limfoma.

Annonaceous Acetogenin yang ditemukan memiliki sifat sitotoksik terhadap sel kanker yang telah teruji secara in vitro dan juga bersifat antitumor, antimikroba, antiparasit, antimalaria. Oleh karena itulah *Annonaceous Acetogenin* berkembang dengan sangat cepat dan dapat dijadikan sebagai salah satu

kemoterapi untuk anti tumor (Bermejo *et al.*, 2005; Villo, 2008; Alali *et al.*, 1999).

Efek sitotoksik dan anti kanker dari acetogenins memiliki beberapa mekanisme yaitu, 1). Menghambat *oksidase* dari NADH di *membrane plasma* pada sel kanker. Enzim ini hanya di ekspresi pada sel normal yang sehat. Dengan menghambat enzim ini ATP selular akan menurun. 2). Menghambat kompleks I (NADH: *ubiquimone oxidoreduktase*) dalam *system transport electron* di mitokondria, menghambat fosforilasi oksidasi dan menghasilkan kadar ATP yang rendah, sehingga menghambat pertumbuhan sel kanker. 3). Menghambat sel kanker yang *multidrug resistant*. Meningkatkan ekspresi dari *plasma membrane pump*, *P-glycoprotein*, adalah kontributor terhadap *multidrug resistant*. Pompa meningkatkan eliminasi dari kandungan anti kanker sebelum kandungan tersebut dapat berefek terhadap sel kanker. Dua tempat ATP berikatan pada intraselular ditemukan pada *P-glycoprotein*, dan aktivitas pompa membutuhkan ATP. *Acetogenin*, lewat penurunan ATP, dapat menurunkan aktivitas atau mematikan pompa *P-glycoprotein*. 4). Sel kanker pada fase S dari siklus selnya lebih rentan terhadap *acetogenin annonacin*. *Annonacin* mampu mengistirahatkan siklus sel pada fase G1 dan menghambat progresi fase S, sebagai tambahan p53 dan p21 ditingkatkan oleh *annonacin* (Raintree, 2004).

Reaksi sitotoksik merupakan bagian dari sistem perlindungan tubuh untuk memusnahkan sel-sel yang terinfeksi oleh mikroorganisme atau mengandung zat yang merugikan tubuh. Reaksi ini ditandai dengan rusaknya sel target setelah antibodi yang berikatan dengan antigen di permukaan sel

mengaktifkan sistem komplemen atau zat aktif lainnya (Agusni, 2003). Oleh karena itu, meskipun tumbuhan sirsak mempunyai potensi sebagai obat, perlu untuk mengetahui dosis optimal yang dibutuhkan sehingga tidak menimbulkan efek samping yang merugikan. Sebagaimana dalam surat Al-Qamr ayat 49 yaitu

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ ﴿٤٩﴾

Artinya “*Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran.*”(Q.S Al-Qamar:49).

Wijaya (2012), dosis yang biasa digunakan oleh masyarakat secara tradisional untuk pencegahan kanker adalah daun sirsak (serbuk) dalam bentuk seduhan sebanyak 3-5 gram atau setara dengan rebusan 10 daun sirsak per hari. Sedangkan menurut (Retnani, 2011) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak *Annona muricata* L. Dengan dosis 200 mg/kgBB yang diberikan secara oral selama 8 minggu berpotensi menghambat karsinogenesis pada tikus yang diinduksi karsinogen DMBA.

Uduman (2012), ekstrak metanol *Annona Squamosa* dengan dosis 250 mg/kg dan 500 mg/kg signifikan mencegah elevasi yang ada pada serum dengan ditandai enzim ALT, AST dan ALP, GT bilirubin pada tikus. Sehingga dapat digunakan sebagai hepatoprotektif.

Hadist Bukhori Muslim, Rasulullah Bersabda:

عن جابر عن رسول الله صلى الله عليه وسلم أنه قال ثم لكل داء دواء فإذا أصيب
دواء الداء برأ بإذن الله عز وجل

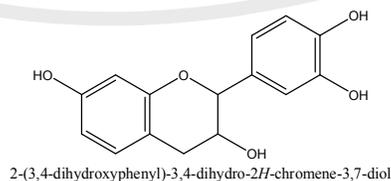
Artinya “*Diriwayatkan dari Jabir r.a, dari Rasulullah SAW bersabda; “Setiap penyakit itu ada obatnya. Apabila obat suatu penyakit telah tepat sembuhlah ia dengan ijin Allah”* (HR. Muslim).

Menurut imam Al-Marizy yang mengingatkan tentang “*setiap penyakit ada obatnya*”, dimana banyak didapatkan pada kasus orang-orang yang sakit kemudian berobat tapi mereka tidak sembuh-sembuh: “Hal itu karena luputnya pengetahuan tentang hakikat pengobatan, bukan karena tidak adanya obat” [Syarh Asy-Syuyuthi ‘Ala Muslim 5/219].

2.3.2.2 Tanin

Pada sel kanker Tanin merupakan grup metabolit kedua yang sangat kompleks yang larut dalam larutan. Zat ini dapat dibedakan dengan kandungan *polyphenolic* lain karena tanin dapat mengendapkan protein. Tanin ditemukan pada kayu (80%) dan *herbaceous dicotyledenous species* (15%). Tanin mungkin memproteksi tumbuhan dari *herbivore* dan serangan mikroorganisme patogen dikarenakan memiliki fungsi sebagai anti mikroba dan anti jamur. Ikatan kuat antara tanin dengan protein tergantung pada karakteristik dari *tanin* dan protein. Tanin *condensed* dan *hydrolysable* memiliki grup *phenolic* bebas banyak yang membentuk ikatan hidrogen yang kuat pada banyak tempat dengan protein dan karbohidrat (Silanikove, 2001).

Struktur senyawa golongan tanin adalah:



Gambar 2.5 Contoh struktur senyawa golongan tanin (Robinson, 1995).

Hydrolysable tanin memiliki kemampuan dalam menghambat sel tumor yang invasive. Mekanisme penghambatan dari *hydrolysable* tanin ini dengan menghambat langsung aktivitas MMP-2/-9 atau dengan memblok jalur ERK-MAP kinase. Pada penelitian sebelumnya *hydrolysable* tanin sangat potensial menghambat invasi dari HT1080 sel fibrosarkoma (Tanimura, 2005).

2.3.2.3 Flavonoid

Flavonoid merupakan bagian dari grup besar kandungan polifenol yang sangat banyak pada buah-buahan dan sayuran (Tang N-ping, 2009). Pada tumbuhan, flavonoid berfungsi melindungi dari radiasi ultraviolet, patogen, dan herbivora. Efek kesehatan dari flavonoid kebanyakan adalah kontribusi dari antioksidan dan kemampuan *chelating*. Flavonoid adalah derivat dari *benzo- γ -Pyrone* yang terdiri dari *phenolic* dan rantai *pyrane* (Heim, 2002).

Struktur senyawa golongan Flavonoid adalah:



Gambar 2.6 Contoh senyawa flavonoid (Harbone, 1987)

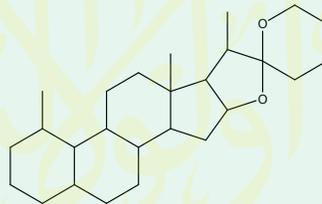
Pada penelitian sebelumnya telah terbukti bahwa flavonoid memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat melawan *peroxyl radical* dibandingkan dengan vitamin C dan E. Zat Flavonoid dapat menurunkan resiko terjadinya kanker paru. Flavonoid dapat menstimulasi aktivitas enzim sehingga akan

menginduksi siklus sel *arrest* dan apoptosis, mengatur fungsi dari imun tubuh dan menghambat inflamasi, proliferasi dan *angiogenesis* (Heim, 2002).

2.3.2.4 Saponin

Saponin merupakan kelompok dari *glycoside* yang berasal dari tumbuhan. Saponin mengandung *steroidal* atau *triterpenoid aglycone* yang mana berikatan pada satu atau lebih rantai sakarida. Sakarida yang biasanya berikatan adalah glukosa, galaktosa, asam glukoronik, *xylose*, atau *rhamnose*. Saponin merupakan kelompok yang beragam tergantung pada struktur *aglycone*, rantai samping sakarida, dan komposisi dari rantai sampingnya (Bachran, 2008):

Struktur senyawa golongan saponin adalah:



Gambar 2.7 Contoh struktur inti senyawa saponin (Robinson, 1995).

Saponin memiliki kemampuan sebagai antikanker lewat beberapa mekanisme. Pada penelitian sebelumnya baik *in vitro* dan *in vivo* diketahui bahwa saponin memiliki efek sitotoksik melawan pertumbuhan sel tumor (Bachran, 2008).

2.4.5 Ekstraksi Etanol 70% Daun Sirsak (*Annona Muricata L.*)

Ekstraksi adalah peristiwa pemindahan zat terlarut di antara dua pelarut yang tidak saling campur. Zat terlarut akan tersebar pada kedua fase pelarut

sehingga nisbah konsentrasinya pada suhu tertentu merupakan suatu tetapan kesetimbangan (konstanta distribusi/Kd). Secara sederhana ekstraksi merupakan istilah yang digunakan untuk setiap proses yang didalamnya komponen-komponen pembentuk suatu bahan berpindah dari bahan ke cairan (pelarut). Metode sederhana ekstraksi adalah dengan mencampurkan seluruh bahan dengan pelarut, lalu memisahkan larutan dengan padatan tidak terlarut (Gamse, 2002).

Perlakuan pendahuluan sebelum ekstraksi bergantung pada sifat senyawa dalam bahan yang akan diekstraksi (Robinson, 1995). Perlakuan pendahuluan untuk bahan padat dapat dilakukan dengan beberapa cara diantaranya dengan pengeringan bahan baku sampai kadar air tertentu dan penggilingan untuk mempermudah proses ekstraksi dengan memperbesar kontak antara bahan dan pelarut (Harborne, 1996). Perendaman bahan dapat menaikkan permeabilitas dinding sel melalui tiga tahapan: (1) masuknya pelarut ke dalam dinding sel tanaman dan membengkakkan sel; (2) senyawa yang terdapat pada dinding sel tanaman akan lepas dan masuk ke dalam pelarut; (3) difusi senyawa yang terekstraksi oleh pelarut keluar dari dinding sel tanaman.

Proses ekstraksi padat-cair dipengaruhi oleh banyak faktor, di antaranya lamanya ekstraksi, suhu yang digunakan, pengadukan, dan banyaknya pelarut yang digunakan (Harborne, 1996). Ada beberapa teknik ekstraksi, yaitu maserasi, perkolasi, refluks, dan soxhlet. Pemilihan teknik ekstraksi untuk mengekstraksi suatu bahan tumbuhan bergantung pada tekstur, kandungan air, bahan tumbuhan, dan jenis senyawa yang akan diisolasi. Teknik ekstraksi yang dilakukan pada penelitian ini adalah refluks yang diawali dengan maserasi. Maserasi merupakan

proses ekstraksi dengan cara merendam contoh dalam pelarut yang sesuai pada waktu tertentu, tanpa adanya tambahan energi panas. Refluks merupakan proses ekstraksi dengan cara mendidihkan campuran antara contoh dan pelarut yang sesuai pada suhu dan waktu tertentu, dan mengembunkan kembali uap yang terbentuk dalam kondensor agar kembali ke labu reaksi, sehingga volume campuran tetap. Teknik ini dapat digunakan untuk kepentingan preparatif, pemurnian, pemisahan, dan analisis pada semua skala kerja, baik analisis dalam skala industry maupun skala laboratorium.

Faktor penting dalam ekstraksi adalah pemilihan pelarut. Pelarut yang digunakan dalam ekstraksi harus dapat menarik komponen aktif dalam campuran. Hal-hal penting yang harus diperhatikan dalam pemilihan pelarut adalah selektivitas, sifat pelarut, kemampuan untuk mengekstraksi, tidak bersifat racun, kemudahan untuk diuapkan, dan harganya yang relatif murah (Gamse, 2002).

Ekstraksi Etanol dari biomassa tanaman famili Annonaceous untuk mendapatkan acetogenin dan flavonoid merupakan metode umum yang digunakan. Hampir semua acetogenin dan flavonoid dapat dengan mudah larut dalam pelarut organik. Ekstraksi etanol dari material tanaman yang dikeringkan dan diikuti dengan fraksinasi pelarut untuk mengosentrasikan senyawa masih merupakan metode yang dipilih dalam laboratorium (Wijaya, 2012).

2.4.6 Manfaat Tumbuhan dalam Islam

Manusia dan tumbuh-tumbuhan sangat erat kaitanya dalam kehidupan. Banyak sekali nilai manfaat yang didapatkan oleh manusia dari tumbuh-tumbuhan

namun masih banyak pula tumbuh-tumbuhan yang ada disekitar kita yang belum diketahui manfaatnya. Allah SWT menciptakan tumbuh-tumbuhan yang beranekaragam, antara lain tumbuhan berkayu, semak, dan herba dari jenis labu. Tumbuhan berkayu mempunyai struktur yang kuat dan keras seperti pohon siwalan, kelapa, aren, jambe atau pinang dan lain-lain. Batang pohon herba dan batang berkayu terdiri dari jaringan kayu yang keras. Keanekaragaman nabati tersebut merupakan iradah Allah SWT. Dibalik keanekaragaman tersebut memiliki hikmah dan tujuan tersendiri (Rossidy, 2008).

Allah SWT juga menyebutkan tentang ciptaan-Nya berupa tumbuhan yang bermacam-macam. Hal ini disebutkan dalam Firman Allah SWT sebagai berikut:

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا نُخْرِجُ مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِن طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَبِهٍ انظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ إِنَّ فِي ذَٰلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ ﴿٩٩﴾

Artinya “Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tumbuhan yang menghijau. Kami keluarkan dari tumbuhan yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. Perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman”(Q.S Al-An’am:99).

Ayat di atas mengajarkan kita untuk memperhatikan dan merenungkan segala kekuasaan Allah SWT. Dari berbagai macam tumbuhan tersebut sesungguhnya terdapat tujuan dari penciptaan Allah

SWT untuk bisa dimanfaatkan sebagaimana mestinya. Salah satunya adalah dapat digunakan sebagai obat.

Sebagaimana menurut Syaikh Muhammad As-Shayim (2006), tumbuhan menjadi bahan obat yang populer disamping bahan alam lainnya seperti madu dan telur pada zaman Rasulullah Saw. Beliau sering menggunakan tumbuhan yang mempertahankan kesehatan tubuh. Terdapat beberapa jenis tumbuhan yang dijadikan oleh Allah SWT sebagai makanan pelindung dan obat penyembuh yang sering dicontohkan dalam pengobatan ala Rasulullah Muhammad Saw dalam Thibbun Nabawi diantaranya adalah : minyak zaitun, jintan hitam, bawang putih, bawang merah, buah delima, buah labu, kurma, mentimun, dan gandum. Rasulullah Saw menyuruh kepada umatnya agar mau berusaha untuk mencari obat ketika tubuh sedang sakit, karena itu merupakan bentuk rasa sabar yang dicontohkan beliau, beberapa telah disebutkan dalam Al-Qur'an dan Hadist sebagai berikut:

1. Jinten Hitam

إن هذه الحبة السوداء شفاء من كل آفة إلا من العسل. قلت وما العسل قال الموت

Artinya "Sesungguhnya *habbatus sauda'* ini adalah obat dari segala macam penyakit kecuali saam." Aku bertanya; "Apakah saam itu?" beliau menjawab: "Kematian."(H.R Bukhori).

2. Minyak Zaitun

ما قدموا بالزيت ودهنوا به فله من شجرة مباركة

Artinya "Berobatlah dengan minyak zaitun dan minyakilah dengannya, karena ia berasal dari pohon yang penuh barakah"(H.R Ibnu Majah).

3. Gandum

إِنَّا طَلَبْنَاهُ ، تَجِدُ مَفْؤَادًا لِمُرِيدِ ضَمُونَتِهِ بِبَيْعِ ضَالِحِ زَنْ

Artinya “Sesungguhnya talbinah (adonan yang terbuat dari gandum dan buah kurma) itu dapat menyembuhkan hati yang sakit dan menghilangkan kesedihan” (H.R Bukhari).

4. Kurma

مَنْ تَصَبَّحَ كُلَّ يَوْمٍ بِسَبْعِ تَمْرَاتٍ عَجْوَةٍ لَمْ يَضُرَّهُ فِي ذَلِكَ الْيَوْمِ سِحْرٌ وَلَا سِحْرٌ

Artinya “Barangsiapa setiap pagi mengkonsumsi tujuh butir kurma 'Ajwah, maka pada hari itu ia akan terhindar dari racun dan sihir.”(H.R Bukhari).

5. Jahe

وَيُسْقَوْنَ فِيهَا كَأْسًا كَانَ مِزَاجُهَا زَنْجَبِيلًا

Artinya “Di dalam surga itu mereka diberi minum segelas (minuman) yang campurannya adalah jahe (Q.S Al-Insaan:17)

6. Mentimun

رَأَيْتَ النَّبِيَّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ يَأْكُلُ كَلَاكِرًا .. طَبِيبًا لِقِئَاءِ

Artinya “Aku melihat Nabi shallallahu 'alaihi wasallam makan buah kurma segar dengan qitsa` (semacam mentimun).”(H.R Bukhari).

7. Buah Delima

وَكُلُوا التَّمْرَانَ بِشَحْمِهِ فَإِنَّهُ دِيْبَاغُ الْمَعْدَةِ

Artinya “Makanlah delima dengan kulitnya karena ia membersihkan lambung” (H.R Ahmad).

8. Bawang Putih

Artinya “Makanlah bawang putih dan berobatlah dengannya, karena didalamnya terkandung obat untuk 70 penyakit”.(Imam As-Suyuthi dalam Jami'ul Jawawi dan Ad-Dailami menyebutkannya dari riwayat Ali)

Hadist di atas merupakan salah satu macam tumbuhan yang pernah digunakan sebagai metode pengobatan pada zaman Rasulullah. Selain itu, Tumbuhan juga banyak disebutkan dalam Al-Qur'an dan Hadist karena tumbuhan mempunyai manfaat sebagaimana dalam metode pengobatan islam yang pernah disebutkan dalam Thibbun Nabawi pada zaman Rasulullah.

Seiring perkembangan zaman, sudah banyak ditemukan beberapa macam tumbuhan lain yang bisa digunakan sebagai obat melalui hasil penelitian. Berdasarkan beberapa penelitian yan ada, salah satu tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat adalah daun sirsak (*Annona Muricata* L.).