

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA

#### 2.1 Pemanfaatan Tumbuhan sebagai Obat dalam Perspektif Islam

Keberadaan manusia di muka bumi ini bukanlah ada dengan sendirinya. Manusia diciptakan oleh Allah, dengan dibekali potensi dan infrastruktur yang sangat unik. Keunikan dan kesempurnaan bentuk manusia ini bukan saja dilihat dari bentuknya, akan tetapi juga dari karakter dan sifat yang dimiliki oleh manusia. Sebagai ciptaan, manusia dituntut memiliki kesadaran terhadap posisi dan kedudukan dirinya di hadapan Tuhan.

الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ  
وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Artinya: “(yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan Kami, Tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha suci Engkau, Maka peliharalah Kami dari siksa neraka“(Q. S. Al Imran : 191)

Dalam ayat di atas telah dijelaskan bahwasanya orang yang memahami sunatullah dan menarik kesimpulan yang benar terhadap ciptaan dan fenomena alam. Mereka sepenuhnya menyadari bahwa alam semesta beserta isinya tidak diciptakan secara sia- sia, tetapi masing- masing memiliki fungsi (Rossidy, 2008).

Allah menciptakan alam semesta (termasuk manusia) tidaklah dengan sia-sia. Segala ciptaan-Nya mengandung maksud dan manfaat. Oleh karena itu,

sebagai makhluk yang paling mulia, sekaligus sebagai khalifah di muka bumi, manusia harus meyakini terhadap tujuan hidupnya.

Alam semesta dan isinya ini merupakan ciptaan Allah SWT sebagai salah satu tanda kebesarannya. Diantara tanda-tanda kebesaran Allah adalah diciptakannya aneka macam tumbuh-tumbuhan yang mempunyai banyak manfaat bagi kehidupan manusia salah satunya yaitu tanaman yang dipergunakan sebagai obat. Sebagaimana firman Allah dalam surat Asy-syu'ara ayat 7- 8 berikut ini:

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

Artinya:” Dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda kekuasaan Allah dan kebanyakan mereka tidak beriman” (QS. Asy- syu'ara: 7- 8).

Menurut Hasan (2008) menjelaskan ayat di atas yaitu yang dimaksud makanan yang baik adalah bukan hanya sekedar makanan untuk mengisi perut, tetapi yang penting apakah makanan itu dapat memelihara kesehatan tubuh. Ayat di atas menjelaskan kepada kita bahwasanya Allah telah menumbuhkan tumbuh-tumbuhan yang baik. Oleh karena itu manusia diharapkan untuk memperhatikan hal tersebut. Tumbuhan yang baik di atas bukanlah tumbuhan yang bagus dan enak rasanya, akan tetapi tumbuhan yang juga mengandung zat-zat yang bermanfaat untuk kesehatan manusia.

Allah menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan di muka bumi untuk memenuhi kebutuhan manusia baik digunakan sebagai makanan, minuman maupun sebagai obat. Terdapat banyak manfaat pada tumbuhan merupakan salah

satu keagungan Allah dalam penciptaanya bagi orang-orang yang selalu berfikir, sebagaimana dijelaskan dalam surat Thaha ayat 53-54 :

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً  
فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِّن نَّبَاتٍ شَتَّى ۖ كُلُوا وَارْعَوْا أَنْعَمَكُمُ ۗ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ  
لَآيَاتٍ لِّأُولِي النُّهَىٰ ۝

Artinya: “Yang Telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan yang Telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam. Makanlah dan gembalakanlah binatang-binatangmu. Sesungguhnya pada yang demikian itu, terdapat tanda-tanda kekuasaan Allah bagi orang-orang yang berakal” (Q.S Thaahaa: 53-54).

Menurut Rossidy (2008) menyatakan bahwasanya ayat di atas dengan jelas menerangkan bahwa tumbuhan diciptakan berjenis- jenis dan bermacam- macam. Keanekaragaman tumbuhan adalah fenomena alam harus dikaji dan dipelajari, untuk dimanfaatkan sepenuhnya bagi kesejahteraan manusia. Keanekaragaman tumbuhan juga fenomena alam yang merupakan bagian dari tanda-tanda kekuasaan Allah swt. Tanda- tanda itu hanya dapat diketahui oleh orang- orang yang berakal.

Ayat-ayat Al-quran di atas menjelaskan bahwa Allah swt. menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan yang bermacam- macam, tumbuhan yang bermacam- macam dalam hal ini adalah tumbuhan yang dapat dimakan, dan dimanfaatkan dalam proses pencegahan maupun penyembuhan suatu penyakit. Dalam ayat lain juga telah dijelaskan bahwasanya Allah swt. telah menurunkan makanan yang baik- baik supaya dimanfaatkan oleh manusia dalam hal kebaikan.

وَوَضَّلْنَا عَلَيْكُمُ الْعَمَامَ وَأَنْزَلْنَا عَلَيْكُمُ الْمَنَّاءَ وَالسَّلْوَىٰ ۗ كُلُوا مِن طَيِّبَاتِ مَا رَزَقْنَاكُمْ وَمَا ظَلَمُونَا وَلٰكِن كَانُوا أَنفُسَهُمْ يَظْلِمُونَ ﴿٥٧﴾

Artinya: “Dan Kami naungi kamu dengan awan, dan Kami turunkan kepadamu "manna" dan "salwa". makanlah dari makanan yang baik-baik yang telah Kami berikan kepadamu; dan tidaklah mereka Menganiaya kami; akan tetapi merekalah yang Menganiaya diri mereka sendiri” (Q. S. Al Baqoroh : 57).

Maksud dari ayat di atas adalah salah satu nikmat Tuhan kepada manusia adalah mereka selalu dinaungi awan di waktu mereka berjalan di panas terik padang pasir dan manna adalah makanan manis sebagai madu. Salwa adalah burung sebangsa puyuh sehingga tidak perlu berpayah- payah mencari makanan di daerah kering dan tandus itu, makanlah sebagian dari makanan yang baik- baik yang telah Kami berikan kepada kamu itu, yang diperintahkan untuk dimakan hanya sebagian, bukan saja karena yang disediakan melimpah, tetapi juga demi menjaga kesehatan mereka (Syihab, 2002).

وَفِي الْأَرْضِ قِطْعٌ مُّتَجَوِّرَاتٌ مِّنْ جَنَّتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَزَرَءٌ وَخَيْلٌ صِنْوَانٌ وَغَيْرُ صِنْوَانٍ يُسْقَىٰ بِمَاءٍ وَاحِدٍ وَنُفِضِلُ بَعْضَهَا عَلَىٰ بَعْضٍ فِي الْأَكْلِ ۗ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَعْقِلُونَ ﴿٥٨﴾

Artinya: “Dan di bumi ini terdapat bagian-bagian yang berdampangan, dan kebun-kebun anggur, tanaman-tanaman dan pohon korma yang bercabang dan yang tidak bercabang, disirami dengan air yang sama. Kami melebihkan sebahagian tanam-tanaman itu atas sebahagian yang lain tentang rasanya. Sesungguhnya pada yang demikian itu terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi kaum yang berfikir”(Q. S. Ar-Rad:4)

Allah telah menciptakan tumbuh-tumbuhan hidup dengan air beserta unsur hara yang berupa garam- garam mineral, yang berbatang dan tidak berbatang yang mempunyai beberapa kelebihan yang bisa dimanfaatkan dalam kehidupan sehari-hari karena semua yang terjadi di alam adalah tanda- tanda kebesaran Allah (Rossidy, 2008). Dalam ayat di atas juga telah dijelaskan bahwasanya Allah telah melebihkan tanam-tanaman yang telah diciptakan Allah salah satunya tentang rasanya, dan selain itu jika manusia mau mencari kelebihan itu maka masih banyak lagi kelebihan- kelebihan dari tanaman yang telah diciptakan Allah swt. salah satunya adalah digunakan untuk pengobatan suatu penyakit ataupun pencegahan penyakit.

Dalam suatu hadist juga telah dijelaskan tentang pemanfaatan tumbuhan di Arab yang digunakan sebagai obat- obatan yaitu:

حَدَّثَنَا مُحَمَّدُ بْنُ رُمْحٍ وَمُحَمَّدُ بْنُ الْحَارِثِ الْمِصْرِيُّانِ قَالَا حَدَّثَنَا اللَّيْثُ بْنُ سَعْدٍ عَنْ  
عُقَيْلٍ عَنْ ابْنِ شِهَابٍ أَخْبَرَنِي أَبُو سَلَمَةَ بْنُ عَبْدِ الرَّحْمَنِ وَسَعِيدُ بْنُ الْمُسَيَّبِ أَنَّ أَبَا  
هُرَيْرَةَ أَخْبَرَهُمَا أَنَّهُ سَمِعَ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ يَقُولُ إِنَّ فِي الْحَبَّةِ  
السَّوْدَاءِ شِفَاءً مِنْ كُلِّ دَاءٍ إِلَّا السَّامَ وَالسَّامَ الْمَوْتُ وَالْحَبَّةُ السَّوْدَاءُ الشُّونِيزُ

*Artinya: “Sesungguhnya dalam habbatus sauda' (jintan hitam) terdapat obat dari segala jenis penyakit kecuali as saam, dan as saam adalah kematian, dan habbatus sauda' adalah Asy syuniz” (H. R. Ibnu Majah).*

Menurut Al- Jauziyah (2008) menyatakan bahwasanya pada hadist di atas dijelaskan yaitu Jinten hitam atau Al- Habbah As- Sauda ini dikenal juga sebagai Syuwainiz dalam bahasa Persia. Jinten hitam memiliki banyak sekali khasiat. Arti

sabda Nabi “obat dari segala jenis penyakit kecuali kematian”, seperti firman Allah swt, “menghancurkan segala sesuatu dengan perintah Rabb-nya”.

Dalam hadist di atas telah dijelaskan bahwasanya salah satu tumbuhan di Arab yaitu habbatus sauda' (jintan hitam) itu digunakan sebagai obat dari segala jenis penyakit, sehingga dari sini kita dapat diketahui bahwasanya tidak hanya tumbuhan jintan hitam saja yang mempunyai manfaat untuk obat dari suatu penyakit, namun masih banyak tumbuhan yang juga mempunyai kelebihan untuk dijadikan sebagai obat dari suatu penyakit. Oleh karena itu dalam penelitian ini kami mencoba untuk mencari kelebihan dari suatu tanaman yaitu sirsak (*Annona muricata*) yaitu salah satunya dapat digunakan untuk menyembuhkan penyakit kanker.

## **2.2 Tumbuhan Sirsak (*Annona muricata*)**

### **2.2.1 Deskripsi Tumbuhan Sirsak (*Annona muricata*)**

Nama sirsak berasal dari bahasa Belanda, Zuurzak yang berarti kantung yang asam. Di Amazon buah sirsak dikenal sebagai buah graviola. Sirsak dalam bahasa Indonesia disebut nangka sabrang, nangka landa atau nangka walanda (Jawa), sirsak (Sunda), nangka buris (Madura), srikaya jawa (Bali), deureuyen 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) (Mangan, 2009).



(Sunarjono, 2004)

Gambar 2. 1 Gambar Umum Tanaman Sirsak

Sirsak (*Annona muricata* L.) adalah tumbuhan berguna yang berasal dari Karibia, Amerika Tengah, dan Amerika Selatan khususnya di Amazon, juga ditemukan di Polinesia. Masyarakat adat dari hutan Amazon menyebutnya sebagai pohon keajaiban. Penduduk setempat telah menggunakan kulit kayu, daun akar, buah, biji, dan bunga sirsak selama ribuan tahun untuk mengobati segala penyakit, mulai dari artritis sampai ke masalah hepar. Sebagai contoh, buah dan biji-bijian dapat digunakan untuk kesehatan usus dan membasmi parasit. Kaum wanita memakan akar untuk meningkatkan laktasi; teh yang terbuat dari akar dan kulit sirsak dapat sebagai obat penenang atau tonik saraf, seperti di Polinesia yang digunakan untuk meningkatkan suasana hepar dan mengurangi depresi, selain itu sirsak juga dapat mempertahankan kadar glukosa (Sunarjono, 2004).

Menurut Tjitrosoepomo (1991), sistematika dari sirsak (*Annona muricata* Linn.) adalah sebagai berikut :

Kingdom: Plantae

Divisio: Spermatophyta

Sub Divisio: Angiospermae

Class: Dicotyledonae

Ordo: Polycarpiceae

Famili: Annonaceae

Genus: *Annona*

Species: *Annona muricata* Linn



Gambar 2.2 Daun Sirsak (Purwatresna, 2012)

Sirsak merupakan pohon yang tinggi dapat mencapai sekitar 3-8 meter. Daun memanjang, bentuk lanset atau bulat telur terbalik, ujung meruncing pendek, seperti kulit, panjang 6-18 cm, tepi rata. Bunga berdiri sendiri berhadapan

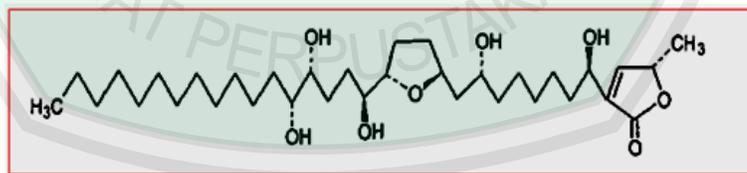
dengan daun dan baunya tidak enak. Daun kelopak kecil, daun mahkota berdaging, 3 yang terluar hijau, kemudian kuning, panjang 3.5-5 cm, 3 yang terdalam bulat telur, kuning muda. Daun kelopak dan daun mahkota yang terluar pada kuncup tersusun seperti katup, daun mahkota terdalam secara genting. Dasar 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).

### **2.2.2 Kandungan Senyawa Daun Sirsak**

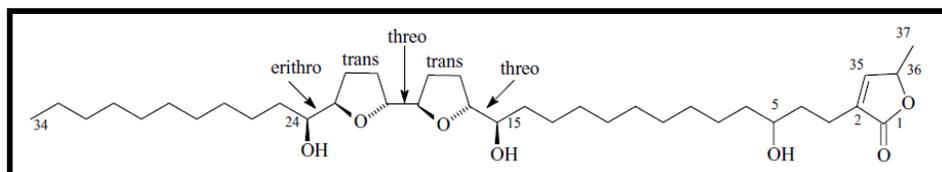
Berbagai bagian tumbuhan sirsak banyak mengandung senyawa flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman hijau, kecuali alga. Flavonoid yang lazim ditemukan pada tumbuhan tingkat tinggi (*Angiospermae*) adalah flavon dan flavonol dengan C- dan O-glikosida, isoflavon C- dan O-glikosida, flavanon C- dan O-glikosida, khalkon dengan C- dan O-glikosida, dan dihidrokhalkon, proantosianidin dan antosianin, auron O-glikosida, dan dihidroflavonol O-glikosida. Golongan flavon, flavonol, flavanon, isoflavon, dan khalkon juga sering ditemukan dalam bentuk aglikonnya. Flavonoid mempunyai bermacam-macam efek, yaitu efek antitumor, anti HIV, immunostimulant, antioksidan, analgesik, antiradang (anti inflamasi), antivirus, antibakteri, antifungal, antidiare, antihepatotoksik, antihiperglikemik, dan sebagai vasodilator (Markham, 1998).

Selain flavonoid, kandungan tanin dalam sirsak juga mendukung potensinya sebagai tanaman obat. Tanin dapat bereaksi dengan protein membentuk kopolimer mantap yang tidak larut dalam air. Dalam tumbuhan letak tanin terpisah dari protein dan enzim sitoplasma. Gejala yang diperlihatkan dari hewan yang mengkonsumsi tanin yang banyak adalah menurunnya laju pertumbuhan, kehilangan berat badan dan gejala gangguan nutrisi (Markham, 1998), sehingga dapat digunakan untuk menurunkan berat badan.

Para ilmuwan telah mempelajari sifat-sifat sirsak sejak tahun 1940-an. Sebagian besar penelitian berfokus pada bahan kimia yang disebut *Annonaceous acetogenins* yang hanya ditemukan dalam keluarga Annonaceae. *Annonaceous acetogenins* yang ditemukan dalam sirsak antara lain annocatalin, annohexocin, annomonicin, annomontacin dan masih banyak lainnya. Sirsak menghasilkan senyawa alami ini dalam daun, batang, kulit kayu, buah, dan biji. Annonaceous acetogenins secara umum telah dicatat memiliki sifat antitumor, antiparasit, insektisida, dan aktivitas antimikroba (Zuhud, 2012).



Gambar 2. 3. 1 Struktur Dasar *Acetogenin* ( Zuhud, 2012)



Gambar 2. 3. 2 Struktur *Acetogenin* ( Souza, 2008)

*Acetogenin* adalah senyawa *polyketides* dengan struktur 30–32 rantai karbon tidak bercabang yang terikat pada gugus *5-methyl-2-furanone*. Rantai *furanone* dalam gugus *hydrofuranone* pada C23 memiliki aktifitas sitotoksik, dan derivat *acetogenin* yang berfungsi sitotoksik adalah *asimicin*, *bulatacin*, dan *squamocin* (Zuhud, 2012).

### 2.2.3 Manfaat Daun Sirsak

Masyarakat di berbagai belahan dunia memanfaatkan daun *Annona muricata* untuk mengatasi beragam penyakit. Daun *Annona muricata* dimanfaatkan untuk mengatasi masalah batuk, diare, demam, flu, jantung, laktasi, kutu, saraf. Parasit, luka, kejang, lemas, dan penenang. Di afrika dimanfaatkan untuk menurunkan demam anak- anak. Di Brasil digunakan untuk mengatasi bisul, bronkitis, jantung, diabetes, diare, disentri, demam, parasit usus, luka, dan cacingan. Di Meksiko, digunakan untuk menyembuhkan diare, disentri, demam, sakit gusi, dan untuk mengurangi pendarahan (Duryatmo, 2011).

Zuhud (2012) menyatakan bahwa tanaman sirsak telah digunakan dalam medis untuk pengobatan karena kandungan senyawa kimia yang antara lain adalah senyawa tannin, alkaloid dan flavonoid yang ditemukan di bagian akar, daun, buah dan bijinya. Daun sirsak mengandung bahan aktif annonain, saponin, flavonoid, tanin, acetogenin. Pada sirsak ditemukan senyawa bersifat bioaktif yang dapat digunakan sebagai antikanker.

## 2.3 Hepar

### 2.3.1 Deskripsi Struktur Hepar

Hepar adalah organ yang 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. Hepar terbagi menjadi lobus kiri dan lobus kanan yang dipisahkan oleh *ligamentum falciforme*. Lobus mempunyai 3 bagian utama yaitu : lobus kanan atas, lobus *caudatus*, dan lobus *quadratus* (Sloane, 2004).

Hepar terdiri dari empat lobus utama yang saling berhubungan di sebelah belakang. Lobus tengah dibagi menjadi kanan dan kiri oleh bifurcation yang dalam. Lobus sebelah kiri tidak terbagi sedangkan lobus sebelah kanan terbagi secara horizontal menjadi bagian anterior dan posterior. Lobus belakang terdiri dari dua lobus berbentuk daun yang berada di sebelah dorsal dan ventral dari oesophagus sebelah kurvatura dari lambung. Struktur dan komponen lainnya tersusun dari vena sentralis, sinusoid dan hepatosit (Hebel, 1989 dalam Suyanti, 2008).

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). Lobulus terdiri dari sel hepar berbentuk heksagonal yang disebut hepatosit. Sel hepatosit merupakan unit struktural utama pada hepar, sel-sel ini berkelompok membentuk lempengan-lempengan yang saling berhubungan, diantara sel hepatosit terdapat kapiler-kapiler yang dinamakan sinusoid (Junqueira, 1995).

Permukaan hepar diliputi oleh lapisan jaringan ikat padat, dan ditutupi oleh peritoneum. Hepar tersusun dalam lobulus yang didalamnya mengalir darah melewati sel-sel hepar melalui sinusoid dari cabang vena porta hepatica ke dalam vena sentralis tiap lobulus. Setiap lobulus hepar terbangun dari berbagai komponen, yaitu sel-sel parenkim hepar (hepatosit), vena sentralis, sinusoid, cabang-cabang vena porta, cabang-cabang arteri hepatica, sel Kupffer dan kanalikuli billiaris. Sel-sel Kupffer yang berada dalam lumen sinusoid bertindak sebagai makrofag yang memiliki fungsi fagositik (Ganong, 2003).

Hepar mendapat vaskularisasi ganda, yaitu melalui vena porta dan vena hepatica. Melalui vena porta masuk darah yang berasal dari saluran pencernaan dan organ abdomen lain yaitu limpa, pankreas dan kantung empedu. Darah yang masuk mengandung berbagai nutrisi yang baru diserap dan siap untuk diproses lebih lanjut oleh hepar. Selain nutrisi, turut masuk berbagai bakteri, darah merah yang sudah tua dan toksin yang harus diolah, dihancurkan atau juga disimpan. Sebanyak 75-80 % darah pada organ hepar berasal dari vena porta sedangkan dari arteri hepatica mengalir sekitar 20-25 % darah yang kaya oksigen ( MacLachan dan Cullen 1995).

Sinusoid dibatasi oleh dua jenis sel yaitu sel endotel dan sel kupffler yang mampu memfagositosis bakteri dan benda asing dalam darah (Guyton, 1997). Hepar menerima semua hasil absorpsi usus melalui pembuluh darah balik (vena) yang akhirnya berkumpul dalam satu vena besar yang disebut vena porta hepatica. Vena porta hepatica berisi banyak nutrien dan xenobiotik yang berasal dari usus.

Selain darah dari usus, hepar juga menerima darah balik dari ginjal dan tungkai bawah melalui arteri hepatica (Soemrat, 2003).



Gambar 2.4 Histologi Sel Hepar Mencit (Charlotte, 2002)

Hepar adalah organ terbesar dan mempunyai fungsi metabolisme paling kompleks di dalam tubuh. Organ ini terlibat dalam metabolisme zat makanan serta sebagian besar obat dan toksikan. Hepatosit merupakan sel utama yang bertanggung jawab terhadap peran sentral hepar dalam metabolisme. Sel-sel ini terletak diantara sinusoid yang terisi darah dan empedu. Hepar mendapat darah dari vena porta dan arteri hepatica, kemudian disalurkan melalui vena sentralis dan vena hepatica kedalam vena cava (Lu, 1995).

Hepar sering menjadi organ sasaran kerusakan karena beberapa hal. Sebagian besar toksikan memasuki tubuh melalui system gastrointestinal, dan setelah diserap toksikan dibawa oleh vena porta ke hepar. Hepar memiliki enzim yang mampu memetabolisme xenobiotik (terutama sitokrom P- 450). Hal ini menyebabkan sebagian besar toksikan menjadi kurang toksik dan mudah larut air, sehingga lebih mudah dieksresikan. Toksikan dapat menyebabkan berbagai

perubahan pada berbagai organel sel hepar, sehingga mengakibatkan nekrosis hepar, kolestasis dan sirosis (Lu, 1995).

Sel Kupffer juga terdapat dalam sinusoid yang merupakan sel fagosit/makrofag. Sel ini mempunyai inti yang lebih besar dibandingkan sel endotel. Sitoplasmanya lebih banyak dengan cabang-cabangnya yang meluas atau bahkan melintang didalam ruang sinusoid. Sel ini berfungsi untuk memfagosit eritrosit tua, memakan hemoglobin dan mensekresi protein yang berkaitan dengan proses imunologik (sitokin). Sel ini dapat membersihkan darah dari basili kolon, yang berhasil memasuki darah portal selama peredarannya melalui usus, dengan sangat efisien sewaktu darah melewati sinus. Bila satu bakteri berhubungan dengan sel Kupffer, dalam waktu kurang dari 0,01 detik bakteri akan masuk menembus dinding sel Kupffer dan menetap permanen didalam sampai bakteri tersebut dicernakan. Mungkin tidak lebih dari 1% bakteri yang masuk ke darah porta dari usus berhasil melewati hepar ke dalam sirkulasi sistemik. Sel Kupffer akan bertambah jumlahnya bila diperlukan, mungkin melalui diferensiasi sel endotel yang lebih primitive (Bhara, 2009).

Suplai darah di hepar berasal dari vena porta dan arteria hepatica propria dengan aliran darah sebagai berikut (Bhara, 2009):

1. Vena porta bercabang-cabang sampai ke venula kecil yang ada di area portal kemudian bercabang menjadi venula penyalur yang berjalan di sekitar tepi lobulus, ujung kecilnya menembus dinding hepatosit menuju sinusoid. Sinusoid berjalan radier dan berkumpul di tengah lobules membentuk vena sentralis/vena sentrolobularis, di basis lobulus bersatu dalam vena sublobularis,

bersatu membentuk vena hepatica kemudian menuju vena cava inferior. Vena porta membawa darah dari limpa dan usus yang membawa bahan-bahan yang telah diserap oleh usus (aliran darah fungsional), kecuali lemak (kilomikron) yang dibawa lewat pembuluh limfe.

2. Arteria hepatica bercabang-cabang membentuk arteria interlobularis, sebagian mendarahi struktur portal dan lainnya berakhir langsung di sinusoid (aliran darah nutritif).

### **2.3.2 Fungsi Hepar**

Hepar adalah lokasi yang paling penting dalam sintesis protein. Hampir semua protein serum disintesis di hepar, termasuk protein yang kritis seperti albumin dan faktor pembekuan darah (Cunningham, 2002).

Fungsi utama hepar adalah sebagai tempat terjadinya metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat. Bergantung kepada kebutuhan tubuh, ketiga metabolisme dapat saling terkait. Hepar 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 (contohnya : pestisida DDT). Untuk detoksifikasi dimana hepar melakukan inaktivasi hormon dan detoksifikasi toksin dan obat. Dalam hepar juga terjadi fagositosis mikroorganisme, eritrosit, dan leukosit yang sudah tua atau rusak. Dalam mengemban fungsi ekskresi, hepar memproduksi empedu yang berperan dalam emulsifikasi dan absorpsi lemak (Sloane, 2004).

Fungsi detoksikasi pada substansi yang larut dalam air akan lebih mudah

dieksresikan melalui ginjal. Fungsi detoksikasi sangat berhubungan erat dengan fungsi ekresi, karena hepar mempunyai kemampuan untuk mengeksresikan berbagai macam substansi sederhana, seperti logam berat yang tidak diubah lewat empedu (Bhara, 2009).

Dalam kaitannya dengan suplai oksigen dan nutrisi, hepar terdiri dari tiga zona yaitu, zona pertama adalah zona yang terletak paling dekat dengan vena sentralis. Pada zona ini suplai oksigen dan nutrisi paling banyak. Zona kedua adalah midzona atau zona yang terletak di tengah lobulus yang mendapat suplai oksigen dan nutrisi sedang. Zona ketiga adalah zona yang letaknya paling jauh dari vena sentralis. Zona ketiga adalah zona yang paling sedikit mendapatkan suplai oksigen sehingga pada zona ini mudah mengalami hipoksia. Pada zona pertama terjadi sintesis glukosa dan glikogenolisis. Zona ini merupakan daerah yang penting tempat terjadinya metabolisme konjugasi obat-obatan. Zona kedua merupakan tempat penyimpanan glikogen, lemak, formasi pigmen dan tempat metabolisme obat-obatan serta racun. Zona ketiga menunjang fungsi lainnya (MacFarlane *et al.* 2000).

Hepar adalah organ yang paling umum mengalami kerusakan karena racun. Hal ini disebabkan hepar menerima suplai darah dari vena porta sekitar 80%, yang mengalir dari saluran pencernaan. Bahan-bahan toksik dari saluran cerna seperti yang berasal dari tumbuhan, fungi dan produk bakteri akan diabsorpsi ke dalam pembuluh darah portal dan ditransfer ke hepar, karena hepar merupakan organ detoksikasi (MacLachlan dan Cullen 1995).

Racun-racun juga dimetabolisasi oleh hepar, sehingga dapat dibuang dengan aman. Beberapa racun yang sudah dicerna itu disalurkan ke pembuluh darah, dan akhirnya disaring oleh ginjal untuk kemudian dibuang lewat air seni. Zat racun yang lain dibawa oleh cairan empedu, cairan berwarna kuning atau kehijauan yang diproduksi oleh hepar. Cairan ini dibawa melalui saluran empedu menuju kandung empedu dan usus untuk kemudian dibuang lewat buang air (Mansur, 2008).

Pada dasarnya sel-sel hepar memiliki 2 cara utama melakukan detoksifikasi yang dikenal dengan jalur detoksifikasi fase 1 dan 2. Pada fase 1 jalur detoksifikasi, disini zat kimia berbahaya dirubah menjadi tidak berbahaya dengan bantuan enzim Cytochrome P-450. Selama proses ini, dihasilkan radikal bebas, yang bila berlebihan akan merusak sel-sel hati. Antioksidan yang cukup sangat diperlukan untuk mengurangi kerusakan akibat radikal bebas. Sistem enzim P-450 dapat rusak karena banyaknya racun yang masuk ke dalam tubuh. Selanjutnya pada fase 2 jalur detoksifikasi, disini zat kimia beracun ditambahkan substansi lain seperti cysteine, glycine atau molekul sulfur untuk dirubah menjadi molekul yang tidak berbahaya sehingga larut air dan dengan mudah dikeluarkan dari dalam tubuh melalui cairan seperti cairan empedu atau urin (Mansur, 2008).

#### **2.4 Kanker Hepar**

Istilah terkait dengan kanker dalam dunia medis disebut neoplasma dan tumor. Neoplasma berasal dari bahasa Yunani *neos* 'baru' dan *plasma* 'pembentukan.' Tumor berasal dari bahasa Latin *tumere* yang artinya

pembengkakan. Istilah kanker berasal dari bahasa latin *carcinoma* (karsinoma). *Carci* berarti keping dan *oma* berarti pembesaran. Penamaan ini kemungkinan dikarenakan jaringan yang mengandung sel kanker secara fisik memiliki penampakan melintang dengan bagian tengah padat membulat yang pinggirannya membentuk juluran keluar sehingga mirip seperti keping ( Kaipparettu *et al.*, 2009 ).

Ketiga istilah (kanker, neoplasma, dan tumor) kerap kali dipakai untuk menggambarkan hal yang sama, meski kenyataannya berbeda. Tumor merupakan penamaan bagi setiap bentuk abnormal dari massa sel yang tidak mengalami inflamasi dan tidak memiliki fungsi fisiologis. Neoplasma diartikan dengan lebih sempit, yakni sebagai pertumbuhan sel baru yang tidak memiliki fungsi fisiologis (Sarjadi, 1999).

Tingkat keganasan tumor dibagi menjadi dua, yakni jinak dan ganas. Tumor jinak merupakan jenis tumor yang tidak menyebar ke jaringan yang berdekatan, tidak bermetastasis menjadi lebih besar, dan bisa dihilangkan dengan pembedahan minor. Tumor ganas yang disebut kanker, merupakan neoplasma dengan ciri-ciri bersifat menyebar ke jaringan lain, bermetastasis, dan menyebabkan kematian bagi inang (penderita). Kanker tergolong karsinoma apabila berasal dari jaringan epitel dan tergolong sarkoma (*sarcoma*) apabila berasal dari jaringan mesenkim (*mesenchymal*). Nodul merupakan massa kecil yang berbentuk melingkar atau tak beraturan (Sarjadi, 1999).

Kanker adalah pertumbuhan dan perkembangbiakan sel-sel baru pada suatu organ yang tumbuh abnormal, cepat, dan tidak terkendali dengan bentuk,

sifat, dan gerakan yang berbeda dari sel asalnya serta merusak bentuk dan fungsi sel asalnya. Kanker hepar adalah pertumbuhan sel yang abnormal, cepat, dan tidak terkendali pada hepar sehingga merusak bentuk dan fungsi organ hepar (Dalimarhta, S., 2004).

Keadaan normal sel hepar akan membelah diri jika ada penggantian sel-sel hepar yang telah mati dan rusak. Sebaliknya sel kanker akan membelah terus sehingga terjadi penumpukan sel baru yang menimbulkan desakan dan merusak jaringan normal pada hepar. Kanker hepar primer yaitu karsinoma hepatoseluler merupakan kanker hepar yang sering dijumpai dan salah satu kanker yang paling banyak didunia. Penemuan dini kanker hepar sukar dilakukan karena awalnya tidak menimbulkan gejala. Akibatnya, sebagian besar penderita kanker hepar terdeteksi dalam stadium lanjut (Dalimarhta, S., 2004).

Dalam firman Allah swt. Telah disebutkan bahwasanya Allah telah menjadikan tubuh manusia dalam keadaan yang seimbang yaitu:

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ ﴿٧﴾ فِي أَيِّ صُورَةٍ مَّا شَاءَ رَبُّكَ ﴿٨﴾

*Artinya: “Yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang, dalam bentuk apa saja yang Dia kehendaki, Dia menyusun tubuhmu” (Al Infithar:7-8).*

Menurut Syihab (2002) menyatakan bahwasanya Allah telah menciptakan manusia dan menyempurnakan pembentukan manusia yaitu menjadikan susunan tubuh yang seimbang, dan sesuai dengan apa yang telah dikehendaki oleh Allah swt. dalam menyusun tubuh manusia.

Maksud dari ayat di atas adalah yaitu pada awalnya Allah swt. telah menjadikan susunan tubuh manusia dengan seimbang, namun jika terdapat adanya

kanker karena pertumbuhan sel yang abnormal, cepat dan tidak terkedali ini sehingga susunannya tidak seimbang.

Umumnya pria lebih banyak menderita kanker hepar daripada wanita, dengan perbandingan masing-masing negara yang berbeda-beda. Berdasarkan data Globocan (2002), di negara-negara maju rasio penderita kanker hepar pria : wanita yaitu 3,3 : 1 sedangkan di negara-negara berkembang 2,5 : 1. Kejadian kanker hepar lebih tinggi pada pria, bisa disebabkan karena laki-laki lebih banyak terpajan oleh faktor risiko kanker hepar seperti virus hepatitis dan alkohol (Budihusodo, 2006).

Pemeriksaan hepar secara makroskopis pada sel kanker dapat terlihat adanya hepatomegali. Sedangkan pada pemeriksaan mikroskopis dapat terlihat adanya inflamasi pada area porta, degenerasi hidropik, vakuolisasi, inti menjadi karioreksis dan akhirnya menjadi kariolisis. Pada tahap lanjut akan dapat ditemukan adanya nodul dan abses. Biasanya abses ini berdiameter 1-3 cm dan multipel. Robekan melalui kapsul dapat menyebabkan abses subhepatik atau subdiafragmatik dan peritonitis. Abses hepar dapat berjalan tanpa gejala bila kecil dan jumlahnya sedikit (Permata, 2009).

Abnormalitas sel yang lain biasanya ditandai dengan adanya nekrosis. Ciri-ciri dari sel yang mengalami nekrosis antara lain kromatin menggumpal, pembengkakan organel, kerusakan membran sel, keluarnya isi sel. Proses nekrosis sel dapat muncul sebagai respon terhadap rangsangan spesifik misalnya stres oksidatif. Stres oksidatif adalah suatu gangguan keseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang menyebabkan rusaknya sel potensial (Moodie, 2004).

Hadist dibawah ini menjelaskan bahwasanya jika dalam hepar itu terdapat suatu penyakit, maka penyakit yang ada di hepar itu akan mengakibatkan penyakit pada organ yang lainnya juga adalah sebagai berikut:

أَلَا وَإِنَّ فِي الْجَسَدِ مُضْعَةً إِذَا صَلَحَتْ صَلَحَ الْجَسَدُ كُلُّهُ ، وَإِذَا فَسَدَتْ فَسَدَ الْجَسَدُ كُلُّهُ . أَلَا وَهِيَ  
الْقَلْبُ

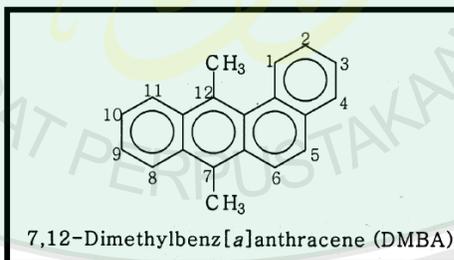
*Artinya: “Ingatlah bahwa di dalam jasad itu ada segumpal daging. Jika ia baik, maka baik pula seluruh jasad. Jika ia rusak, maka rusak pula seluruh jasad. Ketahuilah bahwa ia adalah hepar ” (HR. Bukhari no. 52 dan Muslim no. 1599).*

Bahwasanya dalam hadist di atas telah dijelaskan bahwasanya jika hepar itu rusak maka akan rusak pula seluruh tubuhnya. Apabila hepar itu mengalami gangguan fungsinya, maka akan mempengaruhi organ yang ada didalam tubuh lainnya. Salah satu yang menyebabkan hepar ini rusak adalah kanker atau pertumbuhan sel yang abnormal.

#### **2.4.1 Senyawa Pemicu Kanker**

Senyawa DMBA merupakan suatu karsinogen dengan rumus empiris  $C_{20}H_{16}$ , berat molekul 256.34 g/mol, dan titik leleh 122-123 C. Warna bubuk hidrokarbon 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* ( Kaipparettu *et al.*, 2009 ).

Keberadaan karsinogen ini umumnya mengakibatkan mutasi gen *ras* dan meningkatkan ekspresi Ras dan fos (Meiyanto *et al.* 2007). Senyawa DMBA menurut Burchiel *et al.* (1993) juga bersifat sitotoksik dengan menyebabkan apoptosis pada sel limfoma *A21.1 murine B*. Karsinogen ini banyak digunakan dalam penelitian mengenai kanker kulit dan kanker payudara. Senyawa ini tergolong *indirect acting carcinogen* atau prokarsinogen yang memerlukan aktivasi metabolik. Alternatif karsinogen selain DMBA yang biasa digunakan untuk penelitian tentang kanker adalah N-metil-N-nitrosurea (MNU) yang tergolong *direct acting carcinogen*. Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan DMBA merupakan karsinogen poten yang target utamanya pada hewan pengerat adalah kulit dan kelenjar mammae, hepar, serta secara luas telah digunakan terutama untuk menginduksi terjadinya berbagai macam kanker (Constantinou *et al.* 2003).



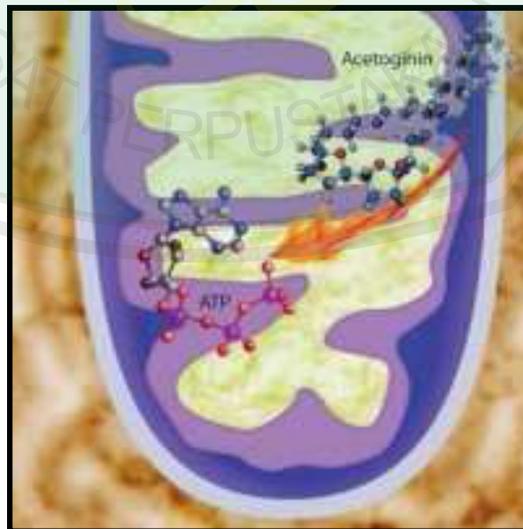
Gambar 2.5 Struktur DMBA (Kumar, 2005)

#### 2.4.2 Mekanisme Penghambatan *Acetogenin* terhadap Pertumbuhan Sel Kanker

*Acetogenin* adalah anggota senyawa poliketida yang memiliki struktur C-34 atau C-37 rantai karbon tidak bercabang dan terikat pada gugus 2- propanol

pada C- 2 untuk membentuk suatu lakton. *Acetogenin* merupakan kumpulan senyawa aktif yang memiliki aktivitas sitotoksik di dalam tubuh dengan cara menghambat transpor ATP atau energi yang digunakan oleh sel kanker untuk berkenbang biak. Senyawa sitotoksik sendiri adalah senyawa yang dapat bersifat toksik maupun sebagai obat untuk menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker dan sel tumor yang ada di dalam tubuh ( Zuhud, 2012).

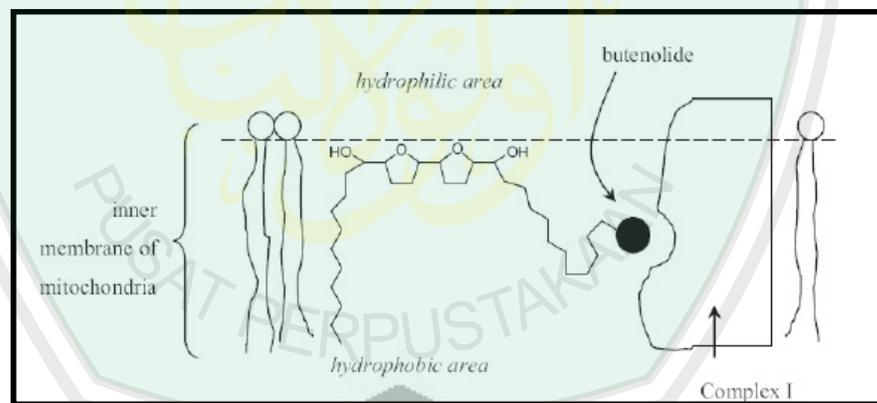
Acetogenins dapat menghambat ATP karena sel kanker membutuhkan banyak energi untuk pertumbuhan sehingga membutuhkan banyak ATP. Acetogenins masuk dan menempel di reseptor dinding sel dan merusak ATP di dinding mitokondria, dampaknya produksi energi di dalam sel kanker pun berhenti dan akhirnya sel kanker mati. Hebatnya acetogenins sangat selektif, hanya menyerang sel kanker yang memiliki kelebihan ATP. Senyawa itu tak menyerang sel-sel lain yang normal di dalam tubuh. Acetogenins mengganggu peredaran sel kanker dengan cara mengurangi jumlah ATP ( Zuhud, 2012).



Gambar 2.6 Mekanisme Penghambatan Distribusi ATP (energi) kepada sel kanker oleh senyawa *acetogenin*

Penelitian mengenai *annonaceous acetogenin* dari buah *paw paw* bersifat sitotoksik yaitu menghambat sistem transport elektron dan oksidasi NADH dari metabolisme sel kanker sehingga menghambat pembentukan ATP dan akibatnya jumlah ATP berkurang, akhirnya sel kanker mati (Mc Laughlin *et al*, 2003).

*Annonaceous acetogenin* merupakan inhibitor NADH pada enzim ubiquinone oxidoreductase. Enzim ini merupakan enzim esensial dalam sistem transport elektron yang memimpin ke proses selanjutnya yaitu fosforilasi oksidatif di dalam mitokondria. Sumber utamanya aktivitas biologi untuk aktivitas *annonaceous acetogenin* melibatkan interaksidengan kompleks I mitokondrial (NADH: ubiquinone oxidoreductase) (Mc Laughlin *et al*, 2003).



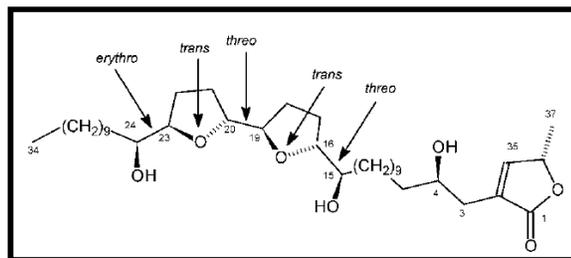
Gambar 2. 7 Model McLaughlin dalam Sifat Inhibisi Acetogenin pada Kompleks I Mitokondria

Gambar 2. 7 menunjukkan bahwa kompleks I merupakan sistem protein yang rumit di dalam mitokondria (Zeng *et al*, 1996). Senyawa ini dihubungkan dengan transfer elektron terminal antara bagian Fe- S dan ubiquinone. Hasilnya gradient proton antar membran yang diciptakan oleh kompleks I selama reduksi

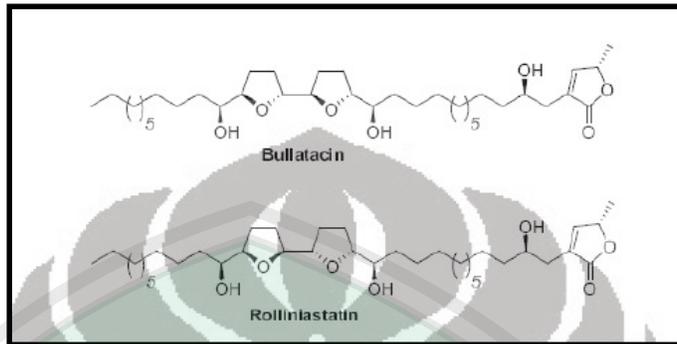
NADH oleh ubiquinone dan transfer elektron yang memungkinkan untuk reduksi pernafasan dari  $O_2$  dan  $H_2O$  dihambat, sehingga mengurangi level ATP secara signifikan. Memang terdapat beberapa kesamaan secara structural antara annonaceous acetogenin dengan inhibitor kompleks I biasa, seperti rotenone, piericidin- A, fenpyroximate, dan pyridaben (Villo, 2008).

McLaughlin memberikan gagasan bahwa bagian tengah pada gambar 2.7 yang hidrofilik dari acetogenin bertindak sebagai jangkar pada bagian gliserol dari *phosphatidylcholine* pada permukaan membrane, sedangkan cincin lakton bercabang alkil berdifusi pada interior membran dan berinteraksi dengan *binding site* dan enzim. Inhibisi kompleks I membuat sel kekurangan ATP, menghambat pertumbuhan sel dan mengganggu kinerja sel sehingga akhirnya sel mengalami apoptosis. Salah satu cara sel dapat mengalami apoptosis adalah dengan diinisiasi oleh inhibisi kompleks I mitokondria (Villo, 2008).

Pengurangan ATP ini telah dihubungkan dengan efisiensi *annonaceous acetogenin* dalam melawan jaringan sel kanker (Gorman, 2006). Studi lebih lanjut menunjukkan bahwa bullatacin dan rolliniastatin- I merupakan inhibitor pada kompleks I mitokondria yang telah diidentifikasi paling berpotensi sampai saat ini (Villo, 2008).



Gambar 2. 8.1 Struktur Bullatacin (Mc Laughlin *et al*, 2003).



Gambar 2. 8. 2 Struktur Bullatacin dan Rolliniastatin (Villo, 2008).

Aktivasi inhibisi oleh *annonaceous acetogenin* ini member bukti bahwa *annonaceous acetogenin* bersifat sitotoksik dan ditemukan bersifat sitotoksik yang spesifik pada sel tumor tertentu sehingga dapat dikatakan bersifat antitumor. Lebih jauh lagi sifat inhibitorynya membuat *annonaceous acetogenin* juga bersifat sitotoksik pada sel kanker *multidrug resistant* (MDR). Sifat MDR disebabkan oleh peningkatan ekspresi P- gilkoprotein, sebuah transmembran 170 kDa yang merupakan pompa obat yang dependen (bergantung) pada energy (Alali et al, 1999).

### 2.4.3. Histopatologi Kanker Hepar

Hepar dapat mengalami beberapa perubahan, kerusakan pada hepar dapat bersifat *irreversible* (tetap) dan *reversible* (sementara). Degenerasi merupakan kerusakan yang reversibel, dimana sel mengalami perubahan struktur normal. Penyebab degenerasi sel bermacam-macam antara lain gangguan metabolisme, toksin dan trauma. Apabila degenerasi sel berlangsung terus-menerus, maka dapat menyebabkan kematian sel (nekrosa). Degenerasi sel dapat berupa degenerasi berbutir, degenerasi hidropis dan degenerasi lemak. Degenerasi terjadi karena

adanya gangguan biokimawi yang disebabkan oleh iskemia, anemia, metabolisme abnormal dan zat kimia yang bersifat toksik. Degenerasi yang berlangsung terus-menerus akan menyebabkan kematian sel yang bersifat menetap (*irreversible*). Kematian sel dapat terjadi melalui proses apoptosis dan nekrosa sel (Bhara, 2009).

Apoptosis adalah suatu proses kematian sel yang terprogram, diatur secara genetik, bersifat aktif, ditandai dengan adanya kondensasi chromatin, fragmentasi sel dan pagositosis sel tersebut oleh sel tetangganya. Apoptosis adalah kematian sel terprogram yang merupakan proses penting dalam pengaturan homeostasis normal, proses ini menghasilkan keseimbangan dalam jumlah sel jaringan tertentu melalui eliminasi sel yang rusak dan proliferasi fisiologis dan dengan demikian memelihara agar fungsi jaringan normal. Deregulasi apoptosis mengakibatkan keadaan patologis, termasuk proliferasi sel secara tidak terkontrol seperti dijumpai pada kanker. Ada berbagai bukti yang menyatakan kontrol apoptosis dikaitkan dengan gen yang mengatur berlangsungnya siklus sel, diantaranya gen p53, Rb, Myc, E1A dan keluarga Bcl-2. Gangguan regulasi dan proliferasi sel baik akibat aktivitas onkogen dominan maupun inaktivasi tumor suppressor genes ada hubungannya dengan kontrol apoptosis. Beberapa jenis virus onkologik melaksanakan proses transformasi sel dengan cara mengganggu fungsi apoptosis dalam sel., misalnya SV40, herpes dan adenovirus, polioma maupun virus Epstein Barr (EBV) (Kresno, 2001).

Menurut literatur lain menyebutkan apoptosis merupakan suatu bentuk kematian sel yang didesain untuk menghilangkan sel-sel host yang tidak diinginkan melalui aktivasi serangkaian peristiwa yang terprogram secara internal

melalui serangkaian produk gen. Adapun penyebab apoptosis adalah sebagai berikut (Goepel, 1996):

- A. Selama proses perkembangan
- B. Sebagai suatu mekanisme homeostatik untuk memelihara sel di jaringan.
- C. Sebagai suatu mekanisme pertahanan seperti reaksi imun
- D. Apabila sel-sel dihancurkan oleh penyakit atau agent-agent yang berbahaya.
- E. Proses Penuaan.

Faktor-faktor yang bertanggungjawab dari serangkaian peristiwa apoptosis baik fisiologis, adaptif maupun patologis adalah (Kresno, 2001):

- A. Kerusakan sel yang terprogram selama embriogenesis termasuk implantasi, organogenesis, involusi perkembangan dan metamorfosis yang tidak selalu didefinisikan secara fungsional sebagai kematian sel yang terprogram, Oleh ahli Embriologi terminologi ini sering digunakan.
- B. Proses involusi yang tergantung hormon pada orang dewasa seperti penurunan sel endometrium selama siklus menstruasi, atresia folikuler ovarium pada menopause, regresi payudara setelah menyapih dan atrofi prostat setelah katrasi.
- C. Delesi sel pada populasi sel-sel yang berproliferasi seperti epitel kriptus usus (intestinum).
- D. Kematian sel pada tumor paling sering selama regresi tapi juga pada tumor dengan pertumbuhan sel yang aktif.
- E. Kematian netropil selama respon respon inflamasi akut.

- F. Kematian sel-sel imun baik limfosit B & T, setelah deflesi sitokin, seiring dengan delesi sel-sel T autoreaktif pada timus yang sedang berkembang.
- G. Kematian sel yang diinduksi oleh sel-sel T Sitotoksik, seperti pada penolakan imun seluler.
- H. Atropi patologis pada organ parenkim setelah obtruksi duktus, seperti yang terjadi di pankreas, kelenjer parotis & ginjal.
- I. Lesi sel pada penyakit virus tertentu, misalnya pada hepatitis virus, dimana sel-sel yang mengalami apoptosis dihepar yang dikenal sebagai badan *Councilman*
- J. Kematian sel akibat berbagai stimulus lesi yang mampu menyebabkan nekrosis, kecuali bila diberikan dosis rendah, contohnya panas, radiasi, obat-obat anti kanker sitotoksik & hipoksia dapat menyebabkan apoptosis jika kerusakan ringan, tapi dosis besar dengan stimulus yang sama menyebabkan kematian sel nekrotik.

Gambaran histologi dapat dilihat dengan mikroskop elektron yang menggambarkan (Kresno, 2001) :

1. Pengerutan sel

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

2. Kondensasi Kromatin (piknotik)

Ini merupakan gambaran apoptosis yang paling khas. Kromatin mengalami agregasi diperifer di bawah selaput dinding inti menjadi massa padat yang

terbatas dalam berbagai bentuk dan ukuran. Intinya sendiri dapat pecah membentuk 2 fragmen atau lebih ( karyorhexis).

### 3. Pembentukan tonjolan sitoplasma dan apoptosis.

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

### 4. Fagositosis badan Apoptosis

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

Karakteristik apoptosis mempengaruhi sel tunggal yang terpencah tidak ada kelompok sel yang bergabung. Pada nekrosis pengenalan lebih awal perubahan morfologi adalah tersusun padat (kompak) dan agregasi kromatin inti, dengan terbentuk gambaran yang jelas, masa granular yang seragam dengan jelas menjadi kecil membungkus inti dan pepadatan sitoplasma. Kelanjutan pepadatan itu didampingi oleh lilitan (kekusutan) gambaran baru inti dan sel ini diikuti oleh pemecahan inti kedalam fragmen berlainan yang dikelilingi oleh lapisan pembungkus double dan tunas sel secara keseluruhan menghasilkan apoptosis *bodies* yang dikelilingi membran, sedangkan yang lain kekurangan komponen inti. Sebagai tambahan, tingkatan/luas dari inti dan tunas seluler bervariasi dari tipe sel, sering secara relative dibatasi pada sel-sel kecil dengan rasio inti

sitoplasma yang tinggi seperti limfosit. Organel sitoplasma terbentuk pada apoptosis *bodies* yang baru tetap terpelihara dengan baik (Kresno, 2001).

Apoptotic *bodies* yang muncul di jaringan secara cepat diserap (*ingested*) oleh sel di dekatnya dan dihancurkan oleh sel lisosomnya. Tidak ada hubungan inflamasi dengan adanya fagosit khusus dalam jaringan seperti terjadi dengan nekrosis dan tipe sel yang beragam dari sel tetangga, termasuk sel epitel yang berpartisipasi dalam sipatnya. Pada tumor-tumor, sel-sel neoplastis yang viabel biasanya terlibat adalah makrofak sekitarnya. Akan tetapi bentukan apoptotic *bodies* pada kultur sel kebanyakan hilang oleh fagositosis dan bahkan degenerasi. Awal kejadian seluler dalam apoptosis diselesaikan dengan cepat dengan hanya beberapa menit berlalu antara perjalanan proses dan pembentukan suatu kelompok apoptotic *bodies*. Oleh karena itu tunas-tunas sel dan garis besar yang kusut jarang diamati pada potongan jaringan. Ukuran kecil dari apoptosis *bodies* membuat mereka secara relatif tak dikenal dengan mikroskop cahaya. Setelah fagositosis, pencernaan mereka lengkap dalam beberapa jam. Kenyataan ini telah melahirkan pikiran kapan apoptosis dapat ditentukan secara histologi (Kresno, 2001).

Kerusakan hepar akibat bahan kimia (obat) ditandai dengan lesi awal yaitu lesi biokimiawi, yang memberikan rangkaian perubahan fungsi dan struktur. Perubahan struktur hepar akibat obat yang dapat tampak pada pemeriksaan mikroskopis antara lain (Bhara, 2009) :

### 1. Radang

Radang bukan suatu penyakit namun reaksi pertahanan tubuh melawan berbagai jejas.

Dengan mikroskop tampak kumpulan sel – sel fagosit berupa monosit dan polimorfonuklear.

### 2. Fibrosis

Fibrosis terjadi apabila kerusakan sel tanpa disertai regenerasi sel yang cukup. Kerusakan hepar secara makroskopis kemungkinan dapat berupa atrofi atau hipertrofi, tergantung kerusakan mikroskopis.

### 3. Degenerasi

Degenerasi dapat terjadi pada inti maupun sitoplasma. Degenerasi pada sitoplasma misalnya (Bhara, 2009):

- a. Perlemakan, ditandai dengan adanya penimbunan lemak dalam parenkim hepar, dapat berupa bercak, zonal atau merata. Pada pengecatan inti terlihat terdesak ke tepi rongga sel terlihat kosong diakibatkan butir lemak yang larut pada saat pemrosesan.
- b. Degenerasi Hidropik, terjadi karena adanya gangguan membran sel sehingga cairan masuk ke dalam sitoplasma, menimbulkan vakuola-vakuola kecil sampai besar. Terjadi akumulasi cairan karena sel yang sakit tidak dapat menyingkirkan cairan yang masuk.
- c. Degenerasi Hialin, termasuk degenerasi yang berat. Terjadi akumulasi material protein diantara jaringan ikat.

- d. Degenerasi Amiloid, yaitu penimbunan amiloid pada celah disse, sering terjadi akibat amiloidosis primer ataupun sekunder.

Degenerasi pada inti :

- a. Vakuolisasi, inti tampak membesar dan bergelembung, serta kromatinnya jarang, dan tidak eosinofilik.
- b. Inclusion bodies, terkadang terdapat pada inti sel hepar.

#### 4 .Nekrosis

Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada organisme hidup. Inti sel yang mati dapat terlihat lebih kecil, kromatin dan serabut retikuler menjadi berlipat-lipat. Inti menjadi lebih padat (piknotik) yang dapat hancur bersegmen-segmen (karioreksis) dan kemudian sel menjadi eosinofilik (kariolisis). Sel hepar yang mengalami nekrosis dapat meliputi daerah yang luas atau daerah yang kecil.

Berdasarkan lokasi dan luas nekrosis dapat dibedakan menjadi berikut ini:

- a. Nekrosis fokal, adalah kematian sebuah sel atau kelompok kecil sel dalam satu lobus.
- b. Nekrosis zonal, adalah kerusakan sel hepar pada satu lobus. Nekrosis zonal dapat dibedakan menjadi nekrosis sentral, midzonal dan perifer.
- c. Nekrosis masif yaitu nekrosis yang terjadi pada daerah yang luas.

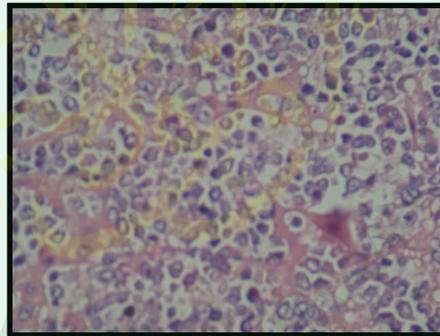
Sedangkan berdasarkan bentuknya nekrosis dapat digolongkan antara lain :

- a. Nekrosis koagulative, terjadi akibat hilangnya fungsi sel secara mendadak yang diakibatkan hambatan kerja sebagian besar enzim.
- b. Nekrosis likuefaktif, terjadi karena pencairan jaringan akibat enzim hidrolitik yang dilepaskan sel yang mati.

c. Nekrosis kaseosa, merupakan bentuk campuran dari likuefaktif dan koagulatif.

Secara makroskopik teraba kenyal seperti keju. Mikroskopik terlihat masa amorf yang eosinofilik.

Pemeriksaan kerusakan sel hepar dapat dilihat dari hasil pemeriksaan histologis berupa terbentuknya degenerasi, nekrosis, karioreksis, dan kariolisis. Kanker hepar ditandai dengan kerusakan pada sel hepar, dan biasanya jika sel kanker mengalami pertumbuhan sekunder, maka hepar akan membesar dan abnormal (Syahrizal, 2008 dan Oktavianti, 2005). Selain itu, abnormalitas sel juga ditandai oleh adanya nekrosis sel. Sel yang mengalami nekrosis memperlihatkan adanya penggumpalan kromatin, pembengkakan organel, kerusakan membran sel dan keluarnya isi sel (Moodie, 2004).



Gambar 2. 9 Deskripsi sel hepar dengan pewarnaan HE yang menunjukkan adanya nekrosis sel ( Fauzi, *et al.* 2011)

Price (2005) menyatakan bahwa nekrosis mempunyai tingkatan, diantaranya: inti sel menyusut atau mengkerut yang disebut *piknosis*, inti hancur yang dapat membentuk fragmen-fragmen materi kromatin yang tersebar di dalam sel yang disebut sebagai *karioeksis*, dan inti sel yang mati tidak dapat diwarnai lagi yang disebut *kariolisis*.

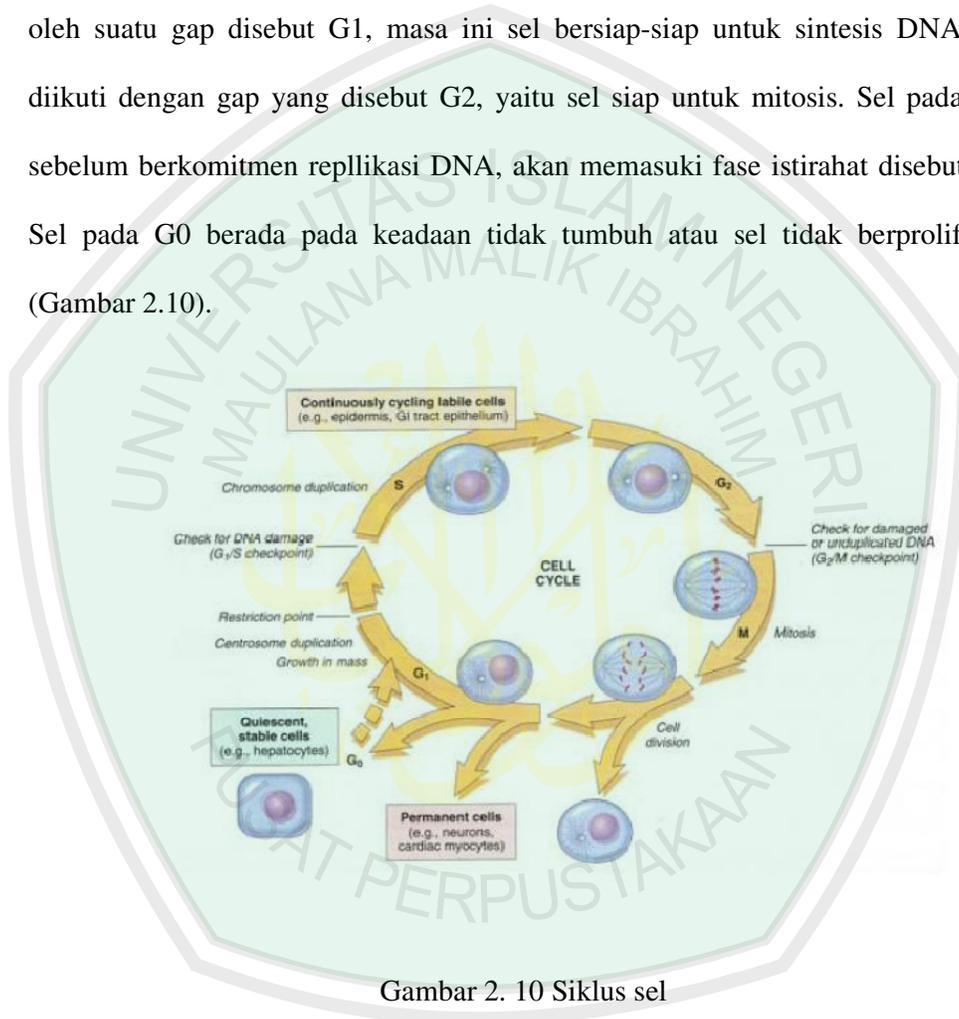
Sel mempunyai dua tugas utama yaitu bekerja dan berkembang biak. Bekerja bergantung kepada aktivitas sitoplasma sedangkan berkembang biak bergantung pada aktifitas intinya. Proliferasi sel adalah proses fisiologis yang terjadi hampir pada semua jaringan tubuh manusia pada berbagai keadaan sel untuk berkembang biak. Homeostasis antara proliferasi sel dan kematian sel yang terprogram (apoptosis) secara normal dipertankan untuk menyediakan integritas jaringan dan organ (Tormo, 2003).

Proliferasi sel menghasilkan dua sel yang berasal dari satu sel. Keadaan ini membutuhkan pertumbuhan sel yang kemudian diikuti oleh pembelahan (divisi) sel. pertumbuhan sel yang tidak terkendali merupakan ciri khas kanker. Sel kanker secara umum berisi biomolekul yang diperlukan untuk bertahan, proliferasi, diferensiasi, kematian sel dan ekspresi tipe sel dengan fungsi khusus (*cell-type specific functions*). Kegagalan regulasi fungsi inilah yang menghasilkan perubahan fenotip dan kanker (Tormo, 2003).

Pada jaringan normal, proliferasi sel mengarah kepada penambahan jaringan. Dimana jumlah sel tidak hanya tergantung kepada proliferasi sel tetapi juga oleh kematian sel. kematian sel terprogram (apoptosis) adalah proses dikeluarkannya sel-sel yang rusak. Keseimbangan antara produksi sel baru dan kematian sel itulah yang mempertahankan sel yang tepat pada jaringan (homeostasis) (Tormo, 2003).

Divisi sel terdiri dari dua proses yang berurutan, terutama ditandai dengan replikasi DNA dan segregasi kromosom yang berreplikasi menjadi dua sel yang terpisah. Secara umum sel divisi terbagi dua tahap, yaitu : mitosis (M) adalah

proses divisi inti dan interfase yaitu fase selang diantara dua fase M. tahap mitosis dibagi atas profase, metaphase, anaphase dan telofase. Tahap interfase terdiri dari G<sub>1</sub>, S dan G<sub>2</sub>. Replikasi DNA terjadi pada fase S. Fase S didahului oleh suatu gap disebut G<sub>1</sub>, masa ini sel bersiap-siap untuk sintesis DNA dan diikuti dengan gap yang disebut G<sub>2</sub>, yaitu sel siap untuk mitosis. Sel pada G<sub>1</sub>, sebelum berkomitmen replikasi DNA, akan memasuki fase istirahat disebut G<sub>0</sub>. Sel pada G<sub>0</sub> berada pada keadaan tidak tumbuh atau sel tidak berproliferasi (Gambar 2.10).



Gambar 2. 10 Siklus sel

(Sumber: Pathologic Basis of Disease 7th ed, 2005. Kumar, Abbas, Fausto)

## 2.5 Mencit (*Mus musculus*)

Selain tumbuh-tumbuhan yang berada di muka bumi ini Allah SWT juga menciptakan hewan-hewan di dalamnya. Hewan-hewan tersebut memiliki

perbedaan satu sama lain, seperti halnya yang telah disebutkan dalam Q.S An-Nur ayat 45/24 ayat 45:

وَاللَّهُ خَلَقَ كُلَّ دَابَّةٍ مِّن مَّاءٍ ۖ فَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ بَطْنِهِ ۚ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ رِجْلَيْنِ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ أَرْبَعٍ ۗ تَخْلُقُ اللَّهُ مَا يَشَاءُ ۗ إِنَّ اللَّهَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ ﴿٤٥﴾

Artinya: “Dan Allah telah menciptakan semua jenis hewan dari air, Maka sebagian dari hewan itu ada yang berjalan di atas perutnya dan sebagian berjalan dengan dua kaki sedang sebagian (yang lain) berjalan dengan empat kaki. Allah menciptakan apa yang dikehendakinya, Sesungguhnya Allah Maha Kuasa atas segala sesuatu” (QS.An-Nuur: 45).

Rossidy (2008) menjelaskan ayat di atas menggambarkan tentang sebagian cara hewan berjalan. Ada yang berjalan dengan perutnya, ada yang berjalan dengan kaki dan diantara hewan yang berjalan dengan kakinya tersebut, ada yang berkaki dua dan ada yang berkaki empat. Sebagian berkaki enam bahkan ada hewan yang memiliki kaki lebih dari enam. Penjelasan dari surat An-Nur ayat 45 tersebut tentang macam-macam hewan yang meliputi:

- a) Hewan melata dengan perutnya, yaitu: belut, ular, cacing, bekicot, lele.
- b) Hewan melata dengan 2 kaki, yaitu: ayam, burung dara, merpati, puyuh, bebek.
- c) Hewan melata dengan 4 kaki, yaitu: tikus putih, mencit, hamster, cicak, beruang, kambing, sapi, domba, anjing, unta, singa, gajah, jerapah.

Mencit merupakan salah satu hewan darat yang berkaki empat yang telah diciptakan oleh Allah dan telah membawa manfaat yang banyak, salah satunya dalam proses penelitian sebagai hewan coba. Mencit yang sudah dipelihara di laboratorium sebenarnya masih satu family dengan mencit liar. Sedangkan mencit

yang paling sering dipakai untuk penelitian biomedis adalah *Mus musculus*. Berbeda dengan hewan-hewan lainnya, mencit tidak memiliki kelenjar keringat. Pada umur empat minggu berat badannya mencapai 18-20 gram. Jantung terdiri dari empat ruan dengan dinding atrium yang tipis dan dinding ventrikel yang lebih tebal. Hewan ini memiliki karakter lebih aktif pada malam hari daripada siang hari. Diantara spesies-spesies hewan lainnya, mencitlah yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis (60-80%) karena murah dan mudah berkembang biak. Hewan ini memiliki karakter lebih aktif pada malam hari daripada siang hari. (Kusumawati, 2004).

Mencit dipilih menjadi subyek eksperimental sebagai bentuk relevansinya pada manusia. Walaupun mencit mempunyai struktur fisik dan anatomi yang jelas berbeda dengan manusia., tetapi mencit adalah hewan mamalia yang mempunyai beberapa ciri fisiologi dan biokimia yang hampir menyerupai manusia terutama dalam aspek metabolisme (Kusumawati, 2004).

Menurut Kusumawati (2004) klasifikasi mencit adalah sebagai berikut :

Sub kingdom : Metazoa

Phylum : Chordata

Sub phylum : Vertebrata

Classis : Mamalia

Ordo : Rodentia

Familia : Muridae

Genus : Mus

Spesies : *Mus musculus*

Menurut Kusumawati (2004) Mencit (*Mus musculus*) merupakan salah satu hewan percobaan di laboratorium. Hewan ini dapat berkembang biak secara cepat, dan dalam jumlah yang cukup besar. Mencit termasuk hewan pengerat (*rodentia*) yang cepat berbiak, mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak, variasi genetiknya cukup besar serta anatomi dan fisiologinya terkarakterisasi dengan baik Adapun data biologis mencit di laboratorium dapat dilihat pada table berikut :

Lama hidup	1-2 tahun, bisa sampai 3 tahun
Lama bunting	19-21 hari
Umur disapih	21 hari
Umur dewasa	35 hari
Umur dikawinkan	8 minggu (jantan dan betina)
Berat dewasa	20-40 g jantan; 18-35 g betina
Berat lahir	0,5-1,0 g
Jumlah anak	Rata-rata 6, bisa 15
Suhu (rektal)	36-39 0c (rata-rata 37,4 0c)
Konsumsi oksigen	2,38-4,48 ml/g/jam
Volume darah	75-80 ml/kg
Sel darah merah	7,7-12,5 x 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>
Sel darah putih	6,0-12,6 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Trombosit	150-400 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Hemoglobin	13-16 g/100 ml
Kecepatan tumbuh	1 g/hari

## 2.6 Pentingnya Menjaga Kesehatan dalam Perspektif Islam

Kesehatan sangatlah penting dalam kehidupan. Tanpa adanya kesehatan maka kita tidak dapat melakukan aktifitas sehari-hari dengan baik bahkan bisa juga tidak terlaksana sama sekali. Banyak sekali pola hidup tidak sehat yang sekarang ini dilakukan oleh masyarakat seperti cara mengkonsumsi makanan. Saat ini banyak sekali makanan siap saji, dimana makanan seperti itu tidak baik untuk sering dikonsumsi karena mengandung banyak lemak yang bisa menjadi salah satu pemicu masalah kesehatan. Salah satu jenis penyakit yang ditimbulkan oleh adanya pola hidup tidak sehat adalah diabetes mellitus, karena sudah sering kita dengar bahwa diabetes mellitus atau kencing manis itu kini menjadi penyakit yang semakin banyak diderita oleh masyarakat baik anak muda ataupun orang tua.

Dibawah ini adalah hadits yang menerangkan tentang jaga lima sebelum datang yang lima:

اعْتَنِمِ خَمْسًا قَبْلَ خَمْسٍ. حَيَاتِكَ قَبْلَ مَوْتِكَ, وَصِحَّتِكَ قَبْلَ سَقَمِكَ, وَفَرَاغِكَ قَبْلَ شُغْلِكَ, وَشَبَابِكَ قَبْلَ هَرَمِكَ, وَغِنَاكَ قَبْلَ فُقْرِكَ. (رواه البيهقي عن ابن عباس)

*Artinya: “Jagalah lima perkara sebelum datang lima perkara, hidupmu sebelum datang matimu, sehatmu sebelum datang sakitmu, waktu luangmu sebelum datang waktu sibukmu, masa mudamu sebelum datang masa tuamu, dan waktu kayamu sebelum datang waktu miskin” (H.R Baihaqi dari Ibnu ‘Abbas).*

Menurut al-Jawi (2005), hadits di atas menerangkan lima kesempatan berharga yang harus kita pergunakan sebelum datangnya lima kondisi yang membuat kita tidak berdaya, yaitu:

1. Masa muda (masa dimana kita masih kuat) harus dimanfaatkan sebaik-baiknya sebelum datangnya masa tua yang tentu kondisinya menjadi lemah.

2. Waktu sehat sebelum jatuh sakit, yakni kita melakukan amal shaleh ketika dalam kondisi sehat, sebelum datang sakit yang membuat kita jadi tidak bisa optimal dalam melakukan kesalahan.
3. Waktu kaya sebelum jatuh fakir, yaitu kita melakukan sedekah dengan kelebihan harta dari keperluan yang wajib kita untuk memberi nafkah, sebelum datang musibah yang merusak dan menghabiskan harta kita. Jika kita tidak bersedekah dengan hal itu, niscaya kita menjadi orang yang fakir di dunia dan akhirat.
4. Masa hidup sebelum datang kematian, yaitu masa hidup harus kita pergunakan untuk memperbanyak bekal yang bermanfaat setelah kita mati.
5. Waktu senggang sebelum datang kesibukan.

### **2.7 Penggunaan Etanol sebagai Pelarut Ekstrak dalam Persepektif Islam**

Senyawa etanol 70% dapat melarutkan hampir semua senyawa organik, baik senyawa polar maupun non polar, etanol 70% juga mudah menguap sehingga mudah dipisahkan dengan ekstrak. Selain itu, senyawa etanol 70% memiliki sifat antimikroba (Purwatresna, 2012). Dalam penelitian ini kita juga menggunakan pelarut etanol 70%, namun kita juga harus memperhatikan bahwasanya etanol ini sudah tidak tersisa dalam ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) karena etanol ini termasuk dari jenis alkohol, sedangkan alkohol ini diharamkan untuk di konsumsi. Sebagaimana dijelaskan dalam ayat sebagai berikut:

يَسْأَلُونَكَ عَنِ الْخَمْرِ وَالْمَيْسِرِ قُلْ فِيهِمَا إِثْمٌ كَبِيرٌ وَمَنْفَعٌ لِلنَّاسِ وَإِثْمُهُمَا  
 أَكْبَرُ مِنْ نَفْعِهِمَا وَيَسْأَلُونَكَ مَاذَا يُنْفِقُونَ قُلِ الْغَفْوَةُ كَذَلِكَ يُبَيِّنُ اللَّهُ لَكُمْ  
 الْآيَاتِ لَعَلَّكُمْ تَتَفَكَّرُونَ ﴿٢١٩﴾

Artinya: "Mereka bertanya kepadamu tentang khamar dan judi. Katakanlah: "Pada keduanya terdapat dosa yang besar dan beberapa manfaat bagi manusia, tetapi dosa keduanya lebih besar dari manfaatnya". dan mereka bertanya kepadamu apa yang mereka nafkahkan. Katakanlah: " yang lebih dari keperluan." Demikianlah Allah menerangkan ayat-ayatnya kepadamu supaya kamu berfikir" (Q. S. Al Baqoroh: 219)

Menurut Syihab (2002) ayat di atas telah menjelaskan bahwasanya khamr adalah segala sesuatu yang memabukkan apapun bahan mentahnya. Minuman yang berpotensi memabukkan bila diminum dengan kadar normal oleh seseorang yang normal, maka minuman itu adalah khamr, sehingga haram hukum meminumnya baik diminum banyak maupun sedikit, serta baik ketika ia diminum memabukkan secara faktual maupun tidak.

Dalam ayat di atas telah dijelaskan bahwasanya khamr itu haram hukumnya. Alkohol disini adalah termasuk dari jenis khamr. Jadi dalam penelitian ini etanol yang termasuk dari jenis alkohol ini hanya digunakan sebagai pelarut, dan tidak ikut bercampur dengan ekstrak dan tidak memabukkan.

Pada suatu hadits, Nabi SAW. menjelaskan bahwa :

*"Setiap yang memabukkan berarti khamr, dan setiap khamr hukumnya haram"*  
 (HR. Bukhary dan Muslim).

Dalam hadist di atas telah dijelaskan bahwasanya keharaman khamr ini bukan karena adanya bahan alkohol pada minuman itu, tetapi karena adanya potensi memabukkan (Syihab, 2002).