

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hati merupakan organ vital yang memiliki peran penting dalam metabolisme tubuh, detoksifikasi, dan konversi zat-zat yang masuk ke tubuh menjadi bentuk yang lebih mudah diekskresikan (Liu *and* Yang, 2023). Jika hati mengalami kerusakan, fungsinya akan terganggu yang dapat berdampak serius pada kesehatan tubuh secara keseluruhan. Kerusakan pada hati dapat bersifat akut atau kronis. Kerusakan hati akut terjadi ketika sel-sel hati mengalami nekrosis atau apoptosis, tetapi masih dapat beregenerasi hingga kembali normal. Kerusakan hati kronis ditandai oleh kegagalan sel-sel hati dalam beregenerasi, yang akhirnya menyebabkan kerusakan berkelanjutan. Kondisi ini dapat berkembang menjadi fibrosis hati, sirosis, hingga kanker hati (Khanam *et al.*, 2021).

Kerusakan hati kronis dimulai dengan pembentukan lesi hepatik yang ditandai dengan steatosis atau penumpukan lemak dalam sel hati (hepatosit). Jika kondisi ini tidak tertangani, steatosis dapat berkembang menjadi steatohepatitis, yaitu peradangan aktif yang disertai kerusakan hepatosit dan infiltrasi sel imun (Marra *and* Svegliati-Baroni, 2018). Proses peradangan kronis mendorong aktivasi sel stelata hati (HSCs), yang merangsang produksi matriks ekstraseluler (ECM) berlebihan. Akumulasi ECM ini memicu pembentukan jaringan parut (fibrosis hati) dan berperan penting dalam progresivitas penyakit serta peningkatan risiko kanker hati (Rajapaksha, 2022).

Fibrosis hati adalah kondisi patologis akibat aktivasi sel stelata hati (HSCs) yang memproduksi matriks ekstraseluler (ECM) berlebihan, terutama kolagen tipe I dan III. ECM menumpuk di ruang Disse, menggantikan jaringan hati normal dan mengganggu pertukaran nutrisi. Pada tahap lanjut, terbentuk septa fibrosa yang memisahkan lobulus hati dan nodul regeneratif, tanda khas sirosis. Proses ini dipicu oleh kerusakan hepatosit kronis dan inflamasi, di mana sitokin seperti TGF- β dari makrofag mengaktifkan HSCs (Akkız *et al.*, 2024). Fibrosis hati diawali dengan aktivasi sel stelata hepatik oleh berbagai mediator inflamasi, terutama yang berasal

dari sel Kupffer. Proses ini menyebabkan transformasi sel stelata menjadi myofibroblast yang aktif memproduksi komponen matriks ekstraseluler secara berlebihan. Selain sel stelata, fibroblast portal dan sel yang mengalami transisi epitel-mesenkim (EMT) turut berkontribusi dalam deposisi matriks ekstraseluler. Akibatnya, terjadi peningkatan kekakuan jaringan hati yang progresif disertai dengan gangguan mikrosirkulasi dan perubahan arsitektur hati, yang pada akhirnya mengganggu fungsi hati secara menyeluruh (Addissouky *et al.*, 2024).

Fibrosis hati yang progresif menyebabkan sirosis, suatu kondisi dimana jaringan parenkim hati digantikan oleh septa fibrosa dan nodul regeneratif, disertai gangguan aliran darah porta. Pada tahap ini, risiko berkembangnya karsinoma hepatoseluler (HCC) meningkat signifikan dengan 80-90% kasus HCC terjadi pada pasien (Rajapaksha, 2022). Berbagai faktor risiko berkontribusi pada perkembangan kerusakan hati kronis, seperti mengonsumsi alkohol berlebihan, infeksi virus hepatitis kronis (HBV dan HCV), obesitas, diabetes melitus, serta penyakit hati berlemak non-alkoholik (NAFLD). Faktor – faktor tersebut secara langsung berhubungan dengan meningkatnya risiko sirosis dan kanker hati (Di Ciaula *et al.*, 2022).

Kanker hati terus menjadi tantangan kesehatan global dengan angka kejadian yang terus meningkat. Diperkirakan pada tahun 2025, lebih dari 1 juta kasus terdiagnosis menderita kanker hati. Jenis kanker hati yang paling sering dijumpai adalah *Hepatocellular Carcinoma* (HCC), yang mencakup sekitar 90% dari seluruh kasus (Llovet *et al.*, 2021). *Hepatocellular Carcinoma* merupakan kanker hati primer yang bersifat ganas, terdiri dari sel-sel menyerupai hepatosit dengan variasi derajat diferensiasi (Putri *et al.*, 2019). *Hepatocellular Carcinoma* menduduki peringkat kedelapan sebagai kanker paling umum dan penyebab kematian akibat kanker terbanyak ketiga di seluruh dunia (Globocan, 2022). Pada pria, HCC merupakan penyebab kematian akibat kanker tertinggi kedua secara global setelah kanker paru-paru (Gabbia and De Martin, 2024). Tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk HCC stadium lanjut hanya sekitar 18%, lebih tinggi dari kanker pankreas (Siegel *et al.*, 2023).

Peningkatan kasus kanker hati di setiap tahunnya menjadi perhatian penting terhadap kebutuhan pengobatan kerusakan hati kronis. Meskipun beberapa terapi tersedia untuk memperlambat perkembangan fibrosis hati dan sirosis, efektivitasnya seringkali terbatas, terutama pada tahap lanjut (Roehlen *et al.*, 2020). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa beberapa kandidat obat seperti selonsertib dan elafibranor mengalami penghentian uji klinis fase III akibat kurangnya efikasi, sementara obat losartan memerlukan studi kontrol lebih lanjut untuk validasi hasil (Tan *et al.*, 2021). Kondisi ini mendorong prioritas penelitian untuk mengeksplorasi terapi baru, khususnya dari bahan alami. Salah satu terapi yang banyak diteliti adalah silymarin, yang memiliki kandungan antioksidan, antiinflamasi, dan antifibrotik yang bermanfaat dalam pengobatan kanker hati (Gillessen *and* Schmidt, 2020). Kandungan yang serupa juga ditemukan pada tanaman roda (*Hura crepitans* L).

Tanaman roda (*Hura crepitans* L) adalah tumbuhan tropis yang berasal dari keluarga Euphorbiaceae. Tanaman ini dikenal dengan nama lokal seperti “sandbox tree” atau “monkey no climb tree” karena ciri khas batangnya penuh dengan duri. Pohon ini dapat tumbuh hingga ketinggian 60 meter dengan buah berbentuk bulat seperti roda bergerigi dan sering dimanfaatkan sebagai pohon peneduh (Lukman *et al.*, 2024). Secara tradisional, tanaman roda (*Hura crepitans* L.) telah lama dimanfaatkan oleh masyarakat di berbagai daerah tropis sebagai antibakteri, pencakar, dan obat kusta. Di wilayah Amazon, Peru, getah tanaman ini digunakan untuk mengobati diare berlendir dan infeksi cacing pada manusia maupun hewan (Owojuyigbe *et al.*, 2020). Getah putih tanaman roda diketahui kaya akan senyawa diterpenoid yang memiliki potensi aktivitas biologis, seperti antikanker, antivirus, antibakteri, dan antiinflamasi (Crossay *et al.*, 2023). Berbagai bagian tanaman ini, seperti daun, kulit batang, dan biji, juga menunjukkan sifat hepatoprotektif, antioksidan, dan antiinflamasi yang relevan untuk pengobatan kanker hati (Owojuyigbe *et al.*, 2020), serta sifat antifibrotik, antiproliferatif, dan antidiabetes (Owojuyigbe *et al.*, 2022)

Pemanfaatan tanaman Roda (*Hura crepitans* L) sebagai alternatif pengobatan kanker hati memiliki potensi besar untuk dikembangkan lebih lanjut. Potensi ini

didukung oleh hasil berbagai penelitian yang mengidentifikasi kandungan senyawa aktif pada tanaman ini. Penelitian oleh Oleyede, *et al.* (2016) menemukan senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, steroid, dan fenolik pada ekstrak daun dan kulit batang tanaman roda. Sementara itu, penelitian Owojuyigbe, *et al.* (2020) mengidentifikasi senyawa tanin, saponin, flavonoid, kumarin, glikosida, dan triterpenoid pada ekstrak kulit batang dan daun tanaman roda. Penelitian yang dilakukan oleh Nwokenkwo *et al.* (2020) menunjukkan bahwa ekstrak biji tanaman roda mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, sianogenik glikosida, oksalat, fenol, dan fitat. Kandungan senyawa bioaktif yang beragam ini memperkuat potensi tanaman roda sebagai alternatif pengobatan kanker hati.

Biji tanaman roda (*Hura crepitans* L.) mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, dan triterpenoid yang memiliki potensi besar dalam melindungi jaringan hati dari kerusakan. Senyawa-senyawa ini diketahui memiliki aktivitas biologis, termasuk sifat hepatoprotektif, antioksidan, antiinflamasi, antifibrotik, dan antikanker (Nwokenkwo *et al.*, 2020; Oloyede *et al.*, 2016). Flavonoid berperan sebagai antioksidan kuat yang mampu menetralkan radikal bebas, mencegah stres oksidatif yang diinduksi oleh toksin seperti CCl₄ (Kim *et al.*, 2024). Flavonoid juga memiliki aktivitas antiinflamasi dengan cara menghambat pelepasan sitokin proinflamasi, seperti TNF- α dan IL-6, yang memainkan peran penting dalam peradangan kronis dan kerusakan jaringan hati. Mekanisme ini tidak hanya mengurangi tingkat peradangan, tetapi juga mencegah fibrosis hati, langkah awal dalam perkembangan *hepatocellular carcinoma* (Liao *et al.*, 2024). Tanin dan alkaloid dalam biji tanaman roda juga menunjukkan efek antifibrotik dengan menekan aktivasi sel stellata hati, yang berperan penting dalam pembentukan jaringan parut akibat paparan toksin kronis seperti CCl₄ (Shu *et al.*, 2021). Adapun senyawa saponin dan triterpenoid berkontribusi melalui efek antiinflamasi dan perlindungan langsung terhadap sel-sel hati (Zheng *et al.*, 2015).

Selain bijinya, bagian lain dari tanaman roda seperti kulit, batang, dan daun juga terbukti memiliki aktivitas hepatoprotektif. Penelitian oleh Owojuyigbe *et al.* (2022) melaporkan bahwa ekstrak kulit batang dan daun mampu mengurangi peradangan serta kerusakan oksidatif pada hati, sehingga mendukung perannya

dalam mencegah perubahan patologis pada jaringan hati. Kandungan diterpenoid pada tanaman roda juga menunjukkan mekanisme antikanker dengan menghambat proliferasi sel kanker dan memodulasi respons imun tubuh (Crossay *et al.*, 2023). Aktivitas-aktivitas ini mendukung potensi biji tanaman roda sebagai agen preventif untuk mencegah perubahan morfologi jaringan hati pada kondisi yang diinduksi oleh CCl₄.

Meskipun berbagai penelitian telah menunjukkan potensi *Hura crepitans* L. sebagai agen hepatoprotektif dan antikanker, studi yang secara spesifik mengevaluasi potensi preventif ekstrak biji tanaman roda terhadap perubahan morfologi jaringan hati akibat induksi CCl₄ masih sangat terbatas. Sebagai agen hepatoksik, CCl₄ diketahui memicu kerusakan morfologi jaringan hati, termasuk nekrosis, peradangan, fibrosis, dan perkembangan lesi hepatik yang menyerupai HCC pada manusia. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek preventif ekstrak biji tanaman roda terhadap perubahan morfologi jaringan hati, khususnya pada tahap lesi hepatik akibat induksi CCl₄. Fokus penelitian ini diharapkan memberikan pemahaman mendalam mengenai mekanisme perlindungan hati dari kerusakan struktural yang mendasari perkembangan HCC.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana potensi preventif pemberian ekstrak biji buah roda (*Hura crepitans* L.) pada tikus yang diinduksi CCl₄?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi preventif ekstrak biji buah roda (*Hura crepitans* L.) terhadap gambaran morfologi jaringan hati tikus yang diinduksi CCl₄.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran morfologi jaringan hati tikus yang tidak diinduksi dengan CCl_4 (Kontrol negatif) dan tikus yang diinduksi dengan CCl_4 (Kontrol positif).
2. Mengetahui gambaran morfologi jaringan hati tikus yang diinduksi dengan CCl_4 dan dengan pemberian ekstrak biji buah roda (125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB)
3. Mengetahui potensi preventif ekstrak biji buah roda pada tikus yang diinduksi dengan CCl_4 berdasarkan perbedaan gambaran morfologi jaringan hati tikus antara kelompok perlakuan, kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Terhadap Peneliti

Penelitian ini membantu mengembangkan ide dan gagasan yang diperoleh serta dapat menambah wawasan ilmu pengetahuan

1.4.2 Manfaat Terhadap Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat biji roda (*Hura crepitans* L) yang berpotensi mencegah kerusakan hati.

1.4.3 Manfaat Terhadap Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini dapat menjadi tambahan informasi bagi peneliti selanjutnya mengenai potensi ekstrak biji roda (*Hura crepitans* L) sebagai obat alternatif pada kerusakan hati.

