

ABSTRACT

Background:

Acute liver injury is a condition of liver dysfunction due to several reasons. Hepatic ischemia reperfusion injury (IRI) begins when local ischemia and causes hepatocyte death. DAMP will activate Toll-like receptors (TLR)-4 and then increasing the inflammatory pathway through the nuclear factor kappa beta (NF- κ B) pathway. As a result of the inflammatory pathway, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 will be released and attract inflammatory cell in liver tissue. Piper betle known as a plant with anti-inflammatory, anticancer, and antibacterial effects. Betel has the potential to be a phytopharmaceutical therapy for hepatic IRI.

Aim:

The aim of this study is to examine the effect of administering betel leaf extract on inflammation in the hepatic IRI rat model through the expression of mRNA Nf- κ B and MCP-1 as well as looking at the histopathological appearance in liver tissue.

Methods:

Betel leaf extract will be tested using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). The triad of portals leading to the left and median liver lobes in Wistar rats (2 months, 150-200g, n=25) will be clamped using a clamp. After 2 hours of initiation of reperfusion, betel leaf extract was given orally to mice once per day for 3 days. Each mouse will be examined for transcriptomic expression using Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) to detect Nf- κ B and MCP-1 mRNA.

Results:

AST levels in the group treated with betel leaf extract at a dose of 100mg/kgBW (99.5 ± 1.48 vs 155 ± 43.2) and 400mg/kgBW (99.5 ± 1.48 vs 155 ± 43.2) are significantly lower than the hepatic IRI group ($p < 0.05$). ALT levels in the group treated with betel leaf extract showed a significantly lower difference ($p < 0.05$) at a dose of 400mg/kgBW (42.7 ± 4.57) compared to the hepatic IRI group ($76.83 \pm 1, 05$). The expression of mRNA Nf- κ B and MCP-1 in the group with betel leaf extract are significantly lower ($p < 0.05$) at a dose of 400mg/kgBW (0.165 ± 0.03 and 0.29 ± 0.03) compared to the hepatic IRI (0.22 ± 0.02 and 0.39 ± 0.03). The results of histopathological observations showed that the group treated with a dose of 400 mg/kgBB has a regular hepatocyte structure and not many inflammatory cells.

Conclusion:

Betel leaf extract can improve the condition of hepatic IRI in wistar rats and shows hepatoprotective effects.

Keywords:

Hepatic IRI, Acute Liver Injury, Betel Leaf Extract, Nf- κ B, MCP-1

INTISARI

Latar Belakang Penelitian:

Cedera liver akut merupakan kondisi disfungsi liver akut. *Hepatic ischemia reperfusion injury* (IRI) dimulai ketika terjadi kondisi iskemia lokal yang menyebabkan kematian hepatosit. DAMP akan mengaktifkan *Toll-like receptors* (TLR) 4 sehingga meningkatkan jalur inflamasi melalui jalur *nuclear factor kappa beta* (Nf- κ B). Akibat jalur inflamasi, *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1 akan dilepaskan. Infiltrasi sel inflamasi akan meningkat pada jaringan liver dan dapat terjadi kematian hepatosit. Sirih (*Piper betle*) merupakan tanaman yang dikenal sebagai tanaman dengan efek anti-inflamasi, antikanker, dan antibakteri. Sirih berpotensi menjadi terapi fitofarmaka untuk *hepatic* IRI.

Tujuan Penelitian:

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji pengaruh pemberian ekstrak daun sirih terhadap inflamasi pada model tikus *hepatic* IRI melalui ekspresi mRNA Nf- κ B dan MCP-1 serta melihat tampilan histopatologis pada jaringan liver.

Metode Penelitian:

Ekstrak daun sirih yang akan diuji dengan *gas chromatography-mass spectrometry* (GC-MS). Trias porta yang menuju lobus hati kiri dan median pada tikus wistar (2 bulan, 150-200g, n=25) akan dijepit menggunakan *clamp*. Setelah 2 jam inisiasi reperfusi, ekstrak daun sirih diberikan secara oral ke tikus sebanyak 1 kali per hari selama 3 hari. Masing-masing tikus akan diperiksa ekspresi transkriptomik dengan *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) untuk mendeteksi mRNA Nf- κ B dan MCP-1.

Hasil:

Kadar AST pada kelompok yang diberi perlakuan ekstrak daun sirih dengan dosis 100mg/kgBB ($99,5 \pm 1,48$ vs $155 \pm 43,2$) dan 400mg/kgBB ($99,5 \pm 1,48$ vs $155 \pm 43,2$) menunjukkan perbedaan yang lebih rendah secara signifikan terhadap kelompok *hepatic* IRI ($p < 0,05$). Kadar ALT pada kelompok yang diberi perlakuan ekstrak daun sirih menunjukkan perbedaan yang lebih rendah secara signifikan ($p < 0,05$) pada dosis 400mg/kgBB ($42,7 \pm 4,57$) dibandingkan dengan kelompok *hepatic* IRI ($76,83 \pm 1,05$). Ekspresi mRNA Nf- κ B dan MCP-1 pada kelompok yang diberi ekstrak daun sirih lebih rendah secara signifikan ($p < 0,05$) pada dosis 400mg/kgBB ($0,165 \pm 0,03$ dan $0,29 \pm 0,03$) dibandingkan dengan kelompok *hepatic* IRI ($0,22 \pm 0,02$ dan $0,39 \pm 0,03$). Hasil pengamatan histopatologi menunjukkan kelompok dengan perlakuan dengan dosis 400mg/kgBB memiliki tampilan struktur hepatosit yang teratur dan tidak banyak ditemukan sel-sel inflamasi.

Kesimpulan:

Ekstrak daun sirih dapat memperbaiki kondisi *hepatic* IRI pada tikus wistar dan menunjukkan efek hepatoprotektif.

Kata Kunci:

Hepatic IRI, *Acute Liver Injury*, Ekstrak Daun Sirih, Nf- κ B, MCP-1