

ABSTRACT

THE EFFECT OF CHLOROGENIC ACID (CGA) ON THE mRNA EXPRESSION OF COLLAGEN TYPE-1, COLLAGEN TYPE-3, AND SGOT LEVELS IN THE LIVER OF DIABETES MELLITUS RAT MODEL

Background: Hyperglycemia in diabetes mellitus contributes to the development of mitochondrial oxidative stress due to increased free radical production and impaired antioxidant defenses. Oxidative stress activated the hepatic stellate cells (HSCs) and boosted collagen production in the extracellular matrix, leading to liver fibrosis. Chlorogenic acid is known to have antioxidant, anti-inflammatory, and hepatoprotective effects, but further research is needed regarding its effect on the SGOT levels as a marker of liver injury, the mRNA expression of Collagen type 1, and 3 in diabetes mellitus induced liver fibrosis.

Aim: Elucidate the effect of chlorogenic acid (CGA) on the mRNA expression of Collagen type 1, Collagen type 3, and SGOT level in the liver of diabetes mellitus rat model.

Method: Male Wistar rats (n= 30, age= 3 months) were divided into 6 groups: Control group, DM group, which was induced by a single injection of 60 mg/Kg body weight (BW) streptozotocin intraperitoneally 6 weeks (DM1.5 group n= 5) and 8 weeks (DM2 group n= 5) before termination. The DM1.5 group was given chlorogenic acid in 3 different doses for 2 weeks, namely 12.5 mg / KgBW (CGA1 group n= 5), 25 mg / KgBW (CGA2 group n= 4), and 50 mg / KgBW (CGA3 group n= 6). Before the rats were terminated, blood samples were taken for SGOT examination. After termination, the liver was harvested for mRNA extraction and histological examination for Sirius Red staining. The mRNA expression of Collagen type 1 and Collagen type 3 was measured using Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction (RT-PCR).

Result: Diabetes mellitus-induced liver fibrosis showed a significantly higher SGOT level, mRNA expression of Collagen type 1, and Collagen type 3 compared to the control group. The SGOT and mRNA expression of Collagen type 1 were significantly higher in DM2 groups compared to control (p=0.021 and p=0.009). Interestingly, Collagen type 3 was significantly higher in both the DM1.5 and DM2 groups compared to control (p=0.001 and p=0.046). Administration of CGA demonstrated the *vice versa* effects. CGA1 group had the lowest SGOT and Collagen type 1 mRNA expression (p=0.021 and p=0.014) compared to the DM2 group. The histopathological appearance by Sirius Red staining showed more collagen fibers in the DM groups and less in the CGA groups.

Conclusion: CGA attenuates liver fibrosis by downregulating the mRNA expression of Collagen type 1, Collagen type 3, and the SGOT levels in the liver of diabetes mellitus rat model.

Keywords: Chlorogenic Acid (CGA), Liver Fibrosis, Collagen type 1, Collagen type 3, Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT), Diabetes Mellitus (DM).

INTISARI

PENGARUH ASAM KLOOROGENAT (CGA) TERHADAP EKSPRESI mRNA KOLAGEN TIPE-1, KOLAGEN TIPE-3, DAN KADAR SGOT PADA HATI TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS

Latar Belakang: Kondisi hiperglikemia pada diabetes mellitus berkontribusi terhadap perkembangan stres oksidatif mitokondria karena peningkatan produksi radikal bebas dan gangguan pertahanan antioksidan. Stres oksidatif mengaktifkan sel stellata hati dan meningkatkan produksi kolagen pada matriks ekstraseluler, menyebabkan fibrosis hati. Asam klorogenat diketahui memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, dan hepatoprotektif, namun diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruhnya terhadap kadar SGOT sebagai penanda kerusakan hati, ekspresi mRNA Kolagen tipe 1 dan 3 pada diabetes mellitus yang menginduksi fibrosis hati.

Tujuan: Menjelaskan pengaruh asam klorogenat terhadap ekspresi mRNA Kolagen tipe 1, Kolagen tipe 3, dan kadar SGOT pada hati tikus model diabetes mellitus.

Metode: Tikus Wistar jantan ($n=30$, umur=3 bulan) dibagi menjadi 6 kelompok: Kelompok kontrol, kelompok DM yang diinduksi dengan injeksi tunggal 60 mg/Kg berat badan (BB) streptozotocin secara intraperitoneal 6 minggu (kelompok DM1.5 $n=5$) dan 8 minggu (kelompok DM2 $n=5$) sebelum terminasi. Kelompok DM1.5 diberikan asam klorogenat dalam 3 dosis yang berbeda selama 2 minggu yaitu 12,5 mg/KgBB (kelompok CGA1 $n=5$), 25 mg/KgBB (kelompok CGA2 $n=4$), dan 50 mg/KgBB (kelompok CGA3 $n=6$). Sebelum tikus diterminasi, sampel darah diambil untuk pemeriksaan SGOT. Setelah terminasi, hati diambil untuk ekstraksi mRNA dan pemeriksaan histologis untuk pewarnaan Sirius Red. Ekspresi mRNA Kolagen tipe 1 dan Kolagen tipe 3 diukur menggunakan *Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR).

Hasil: Fibrosis hati yang diinduksi diabetes mellitus menunjukkan kadar SGOT, ekspresi mRNA Kolagen tipe 1, dan Kolagen tipe 3 yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kadar SGOT dan ekspresi mRNA Kolagen tipe 1 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok DM2 dibandingkan dengan kontrol ($p=0,021$ dan $p=0,009$). Menariknya, Kolagen tipe 3 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok DM1.5 dan DM2 dibandingkan dengan kontrol ($p=0,001$ dan $p=0,046$). Pemberian CGA menunjukkan efek sebaliknya. Kelompok CGA1 memiliki kadar SGOT dan ekspresi mRNA Kolagen tipe 1 paling rendah ($p=0,021$ dan $p=0,014$) dibandingkan dengan kelompok DM2. Gambaran histopatologi dengan pewarnaan Sirius red menunjukkan lebih banyak serat kolagen pada kelompok DM dan lebih sedikit pada kelompok CGA.

Kesimpulan: CGA melemahkan fibrosis hati dengan menurunkan regulasi ekspresi mRNA Kolagen tipe 1, Kolagen tipe 3, dan tingkat SGOT dalam hati tikus model diabetes mellitus.

Kata Kunci: Asam Klorogenat, Fibrosis Hati, Kolagen tipe-1, Kolagen tipe-3, Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT), Diabetes Mellitus (DM).