

ABSTRACT

Background: DM leads to endothelial dysfunction in many organs through activation of ET-1 through ETAR stimulation and downregulation of eNOS. This condition induces end organ damage, especially liver injury. CGA is known for its hepatoprotective effect in inflammation and fibrosis. However, the detailed effect of CGA on hepatic endothelial dysfunction in the DM type-1 remains unclear.

Aim: Investigate the role of CGA in liver injury protection with reduced ET-1 activation through ETAR and upregulation of eNOS.

Method: Male Wistar rats (n= 30, age= 3 months) were divided into a control group, DM groups which were induced by streptozotocin 60 mg/Kg body weight (BW) intraperitoneally 6 weeks (DM-1.5 group, n= 5) and 8 weeks (DM-2 group, n= 5) before termination. DM-1.5 group was then given with 3 different doses of chlorogenic acid, which were 12.5 mg/kg BW (CGA1 group, n= 5), 25 mg/kg BW (CGA2 group, n= 4), and 50 mg/kg BW (CGA3 group, n= 6) once a day over fourteen-day period. Right before the rats were terminated, blood samples were taken for SGPT examination. After termination, liver was harvested for RNA extraction. The mRNA expression of ppET-1, eNOS, and ETAR was measured using Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR).

Result: DM-2 group demonstrated significant higher serum glucose and SGPT level compared to control group, upregulation of ppET-1 and ETAR mRNA expression compared to control significantly, and insignificant higher eNOS mRNA expression compared to control but lower than DM-1.5 group. CGA1 demonstrated significant lower blood glucose level, SGPT, and ETAR mRNA expression compared to DM-2. Furthermore, CGA1 group demonstrated no significant difference in ppET-1 and eNOS mRNA expression compared to DM-2 group.

Conclusion: CGA (12.5 mg/kg BW) may ameliorate hepatic endothelial dysfunction as progressive effect of diabetic condition and may be associated with downregulation of ETAR mRNA expression.

Keywords: Diabetes Mellitus, Chlorogenic Acid (CGA), Endothelial Dysfunction, preproEndothelin-1 (ppET-1), endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS), Endothelin A Receptor (ETAR), Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase (SGPT).

INTISARI

Latar Belakang: DM menyebabkan disfungsi endotel di banyak organ melalui aktivasi ET-1 melalui stimulasi ETAR dan penurunan regulasi eNOS. Kondisi ini menyebabkan kerusakan organ akhir, terutama cedera hati. CGA dikenal dengan efek hepatoprotektif pada peradangan dan fibrosis. Namun, efek rinci CGA pada disfungsi endotel hati pada DM tipe-1 masih belum jelas.

Tujuan: Untuk mengetahui peran asam klorogenat dalam melindungi cedera hati dengan penurunan aktivasi ET-1 melalui ETAR dan peningkatan regulasi eNOS.

Metode: Tikus wistar jantan (n= 30, umur= 3 bulan) dibagi menjadi kelompok kontrol, kelompok DM yang diinduksi streptozotocin 60 mg/Kg BB (BB) secara intraperitoneal 6 minggu (kelompok DM-1,5, n= 5) dan 8 minggu (kelompok DM-2, n= 5) sebelum terminasi. Kelompok DM-1,5 kemudian diberikan 3 dosis asam klorogenat yang berbeda, yaitu 12,5 mg/kg BB, (kelompok CGA1, n= 5), 25 mg/kg BB (kelompok CGA2, n= 4), dan 50 mg/kg BB (kelompok CGA3, n= 6) satu kali sehari selama empat belas hari. Tepat sebelum tikus diterminasi, sampel darah diambil untuk pemeriksaan SGPT. Setelah terminasi, organ hati dipanen untuk ekstraksi RNA. Ekspresi mRNA ppET-1, eNOS, dan ETAR diukur menggunakan Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR).

Hasil: Kelompok DM-2 menunjukkan kadar glukosa darah dan SGPT yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol, peningkatan regulasi ekspresi mRNA ppET-1 dan ETAR dibandingkan dengan kontrol secara signifikan, serta ekspresi mRNA eNOS yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol tetapi lebih rendah daripada kelompok DM-1,5 secara tidak signifikan. CGA1 menunjukkan atenuasi cedera hati dengan kadar glukosa darah, SGPT, dan ekspresi mRNA ETAR yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan DM-2. Selanjutnya, kelompok CGA1 tidak memiliki perbedaan yang signifikan dalam ekspresi mRNA ppET-1 dan eNOS dibandingkan dengan kelompok DM-2.

Kesimpulan: CGA (12,5 mg/kg BB) dapat memperbaiki disfungsi endotel hati sebagai efek progresif dari kondisi diabetes dan mungkin berhubungan dengan penurunan regulasi ekspresi mRNA ETAR.

Kata kunci: Diabetes Mellitus, Asam Klorogenat (CGA), Disfungsi Endotel, preproEndothelin-1 (ppET-1), endotelial Nitric Oxide Synthase (eNOS), Reseptor Endotelin A (ETAR), Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase (SGPT).