

## INTISARI

**Latar Belakang:** Studi terbaru menunjukkan pengaruh diabetes terhadap fibrosis paru. Hiperglikemia menyebabkan peningkatan *advanced glycation end product* (AGEs) dan berujung pada stres oksidatif. Stres oksidatif tersebut meningkatkan agen profibrotik TGF- $\beta$ 1 dan CTGF dengan aktivasi myofibroblast sebagai penghasil matriks ekstraseluler pada organ paru. Asam klorogenat (CGA) yang diketahui memiliki efek anti-oksidan dan hipoglikemik mungkin memiliki peran dalam pencegahan fibrosis paru.

**Tujuan Penelitian:** Untuk mengetahui efek pemberian asam klorogenat (CGA) pada fibrosis paru pada tikus model diabetes melitus tipe I.

**Metode:** Penelitian dilakukan pada tiga puluh ekor tikus jantan galur Wistar usia 2 bulan dengan berat badan 150-200 gram. Tikus dibagi secara acak dalam 6 kelompok (n=5) yaitu Kontrol (C), DM 1,5 bulan (DM1), DM 2 bulan (DM2), CGA dosis 12,5 mg/kgBB (CGA1), CGA dosis 25 mg/kgBB (CGA2), dan CGA dosis 50 mg/kgBB (CGA3). Induksi Diabetes dilakukan pada kelompok DM dan perlakuan CGA dengan menggunakan injeksi Streptozotocin 60 mg/kgBB secara intraperitoneal. Pada kelompok perlakuan diberikan injeksi CGA selama 14 hari berturut-turut secara intraperitoneal 6 minggu sejak tikus terkonfirmasi diabetes. Terminasi hewan coba dilakukan pada akhir minggu ke-6 setelah injeksi STZ pada kelompok DM1 dan akhir minggu ke-8 pada kelompok C, DM2, dan kelompok CGA. Jaringan paru diambil untuk dilakukan analisis mRNA ekspresi TGF- $\beta$ 1, CTGF, Col1, dan  $\alpha$ -SMA serta pewarnaan Hematoxilin Eosin (HE), Sirius Red, dan imunohistokimia  $\alpha$ -SMA.

**Hasil:** Kelompok CGA1 menunjukkan ekspresi mRNA TGF- $\beta$ 1 yang lebih rendah dibandingkan kelompok DM1 dan kelompok DM2 ( $p \leq 0,05$ ) hingga hampir setara dengan kelompok kontrol ( $p > 0,05$ ). Begitu juga pada ekspresi kolagen 1 dan  $\alpha$ -SMA walaupun tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ). Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna dari ekspresi mRNA CTGF antar kelompok penelitian ( $p > 0,05$ ), namun ekspresi mRNA pada kelompok CGA lebih rendah dibanding kelompok DM. Gambaran histologis paru baik HE, SR, dan IHC  $\alpha$ -SMA kelompok CGA1 menunjukkan perbaikan fibrosis dibandingkan kelompok DM.

**Kesimpulan:** Pemberian CGA dosis 12,5 mg/kgBB menunjukkan glukosa darah yang lebih rendah, ekspresi mRNA TGF- $\beta$ 1, CTGF, Col1, dan  $\alpha$ -SMA yang lebih rendah dibandingkan kelompok DM, serta penurunan gambaran fibrosis paru hingga hampir menyerupai kelompok kontrol.

**Kata Kunci:** Fibrosis paru, TGF- $\beta$ 1, CTGF, Col1,  $\alpha$ -SMA, Diabetes Mellitus

## ABSTRACT

**Background:** Recent studies have shown the effect of diabetes on pulmonary fibrosis. Hyperglycemia causes an increase in advanced glycation end products (AGEs) and leads to oxidative stress. This oxidative stress increases the profibrotic agents TGF- $\beta$ 1 and CTGF by activating myofibroblasts as extracellular matrix producers in lung organs. Chlorogenic acid (CGA) which is known to have anti-oxidant and hypoglycemic effects may have a role in the prevention of pulmonary fibrosis.

**Research objective:** The purpose of this study was to determine the effect of chlorogenic acid (CGA) on pulmonary fibrosis in a rat model of type I diabetes mellitus.

**Method:** The study was conducted on 30 Wistar rats age 2 months, weight 150-200 grams. Rats were randomly divided into 6 groups (n=5) namely control (C), 1.5 month DM (DM1), 2 month DM (DM2), CGA dose 12.5 mg/kgBB (CGA1), CGA dose 25 mg/kgBW (CGA2), and CGA at a dose of 50 mg/kgBW (CGA3). Diabetes induction was carried out in the DM and CGA treatment groups using an intraperitoneal injection of Streptozotocin 60 mg/kgBW. The treatment group was given CGA injection for 14 consecutive days intraperitoneally at 6 weeks after the rats were confirmed to have diabetes. Termination of experimental animals was carried out at the end of the 6th week after STZ injection in the DM1 group and at the end of the 8th week in the C, DM2, and the CGA groups. Lung tissue was taken for mRNA analysis of TGF- $\beta$ 1, CTGF, Col1, and  $\alpha$ -SMA expression as well as Hematoxylin Eosin (HE), Sirius Red, and  $\alpha$ -SMA immunohistochemistry.

**Result:** The CGA1 group showed lower TGF- $\beta$ 1 mRNA expression than the DM1 and DM2 groups ( $p \leq 0.05$ ) to almost equal to the control group ( $p > 0.05$ ). Likewise, the expression of collagen 1 and  $\alpha$ -SMA, although not significantly different ( $p > 0.05$ ). There was no significant difference in CTGF mRNA expression between study groups ( $p > 0.05$ ), but mRNA expression in the CGA group was lower than in the DM group. Histological features of the lungs in both the HE, SR, and IHC  $\alpha$ -SMA groups in the CGA1 group showed improvement in fibrosis compared to the DM group.

**Conclusion:** Administration of CGA at a dose of 12.5 mg/kgBW showed lower blood glucose, lower TGF- $\beta$ 1, CTGF, Col1 and  $\alpha$ -SMA mRNA expression compared to the DM group, and improvement of pulmonary fibrosis to almost similar to the control group.

**Key Word:** Pulmonary fibrosis, TGF- $\beta$ 1, CTGF, Col1,  $\alpha$ -SMA, Diabetes Mellitus