

ABSTRACT

THE EFFECT OF CHLOROGENIC ACID (CGA) ON THE mRNA EXPRESSION OF ppET-1, ENDOTHELIN A RECEPTOR (ETAR), AND eNOS IN RAT'S HIPPOCAMPUS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Background: Hyperglycemia induced by diabetes mellitus may cause endothelial dysfunction, oxidative stress, and abnormal vascular remodeling associated with the upregulation of Endothelin-1 (ET-1), Endothelin A Receptor (ETAR), and downregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS). These conditions reduce the organ's blood flow, especially in the hippocampus, which functions in learning and memory. Chlorogenic acid (CGA) is known to have anti-diabetic, antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective effects. However, further research is needed regarding its effect on endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 1 by examining the mRNA expression of ppET-1, ETAR, and eNOS.

Aim: Elucidate the role of CGA in mRNA expression of preproEndothelin-1, ETAR, and eNOS in rat's hippocampus of type 1 Diabetes Mellitus.

Method: Male Wistar Rats (n = 24, age = 2-3 months) were divided into 6 groups: Control Group, DM Group, which was induced by a single injection of streptozotocin 60 mg/Kg body weight (BW) intraperitoneally for 1.5 months (DM1.5 Group n=5) and 2 months (DM2 Group n=5). CGA was given to the DM1,5 Group in 3 different doses for 2 weeks, namely 12,5 mg/KgBW (CGA1 Group n=5), 25 mg/KgBW (CGA2 Group n=4), 50 mg/KgBW (CGA3 Group n=6). The rats were terminated, and the hippocampus was taken for RNA extraction. The mRNA expression of ppET-1, ETAR, and eNOS was measured using Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). In this study, the data were processed with a statistical significance of $p < 0.05$.

Result: DM2 group showed significantly higher ppET-1, ETAR and lower eNOS mRNA expression compared to the control group ($p = 0.021$, $p = 0.014$ and $p = 0.021$). While, chlorogenic acid administration showed a significantly lower ETAR and higher eNOS mRNA expression in the CGA1 group compared to the DM2 group ($p = 0.014$ and $p = 0.021$).

Conclusion: CGA downregulates ETAR and upregulates eNOS mRNA expression in the hippocampus of rats with a diabetic condition.

Keywords: Chlorogenic Acid (CGA), Endothelial Dysfunction, Endothelin-1 (ET-1), Endothelin A Receptor (ETAR), endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS), Diabetes Mellitus (DM).

PENGARUH ASAM KLOROGENAT (CGA) TERHADAP EKSPRESI mRNA ppET-1, ENDOTHELIN A RECEPTOR (ETAR), DAN eNOS PADA HIPOKAMPUS TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS TIPE 1.

Latar Belakang: Hiperglikemia yang disebabkan oleh diabetes mellitus dapat menyebabkan disfungsi endotel, stres oksidatif, dan remodeling vaskular abnormal yang terkait dengan upregulasi Endotelin-1 (ET-1), Reseptor Endotelin A (ETAR), dan downregulasi Nitrit Oksida Sintase Endotel (eNOS). Kondisi ini menyebabkan berkurangnya aliran darah terutama di hipokampus yang memiliki fungsi dalam pembelajaran dan pembentukan memori. Asam klorogenat (CGA) diketahui memiliki efek antidiabetes, antioksidan, antiinflamasi, antiagregasi dan neuroprotektif. Namun, masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruhnya terhadap disfungsi endotel pada diabetes mellitus tipe 1 yang ditunjukkan dengan pemeriksaan ekspresi mRNA dari ppET-1, ETAR, dan eNOS.

Tujuan: Menjelaskan peran asam klorogenat terhadap ekspresi mRNA ppET-1, ETAR, dan eNOS pada hipokampus tikus Diabetes Mellitus tipe 1.

Metode: Tikus Wistar jantan (n= 24, umur= 3 bulan) dibagi menjadi 6 kelompok: Kelompok kontrol, kelompok DM yang diinduksi dengan injeksi tunggal streptozotocin 60 mg/Kg berat badan (BB) secara intraperitoneal selama 6 minggu (kelompok DM1.5 n= 5) dan 8 minggu (kelompok DM2 n= 5). CGA diberikan pada Kelompok DM1.5 dengan 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). Tikus diterminasi dan hipokampus diambil untuk ekstraksi RNA. Ekspresi mRNA ppET-1, ETAR dan eNOS diukur menggunakan Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). Dalam penelitian ini, data diolah dengan signifikansi statistik $p < 0,05$.

Hasil: Kelompok DM2 menunjukkan ekspresi mRNA ppET-1, ETAR lebih tinggi dan eNOS lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p = 0,021$, $p = 0,014$ dan $p = 0,021$). Pemberian asam klorogenat menunjukkan ekspresi mRNA ETAR lebih rendah dan eNOS lebih tinggi secara signifikan pada kelompok CGA1 dibandingkan dengan kelompok DM2 ($p = 0,014$ dan $p = 0,021$).

Kesimpulan: CGA menurunkan regulasi ekspresi mRNA ETAR dan meningkatkan regulasi ekspresi mRNA eNOS pada hipokampus tikus dengan kondisi diabetes.

Kata Kunci: Asam Klorogenat (CGA), Disfungsi Endotel, Endotelin-1 (ET-1), Reseptor Endotelin A (ETAR), dan Nitrit Oksida Sintase Endotel (eNOS) Diabetes Mellitus (DM).