

## Intisari

**Latar Belakang:** Diabetes mellitus (DM) telah menimbulkan gangguan metabolisme endokrin kronis yang dapat meningkatkan insiden infertilitas. Produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan dapat memicu reaksi stress oksidatif dan menurunkan kandungan antioksidan. Peningkatan ROS tersebut dapat berdampak pada meningkatnya kejadian stress retikulum endoplasma (RE) dan menghambat steroidogenesis organ testis.

**Tujuan Penelitian:** Untuk mengetahui efek pemberian asam klorogenat (CGA) sebagai antioksidan dalam menurunkan kondisi stress RE (ekspresi mRNA GRP78, XBP1s), dan meningkatkan steroidogenesis (ekspresi mRNA 3 $\beta$ -HSD dan 17 $\beta$ -HSD) pada testis tikus DM.

**Metode:** Sebanyak 24 ekor tikus dibagi secara acak ke dalam enam kelompok yaitu, kelompok kontrol, DM1,5 bulan, DM2 bulan, kelompok DM yang diberikan dengan CGA yang terbagi menjadi tiga variasi dosis (12,5 mg/kgBB, 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB). Jaringan testis diisolasi untuk pemeriksaan ekspresi mRNA GRP78, XBP1s,  $\beta$ -HSD dan 17 $\beta$ -HSD menggunakan RT-PCR.

**Hasil Penelitian:** Pada kelompok CGA1, ekspresi mRNA GRP78 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok DM2 dan berbeda bermakna secara statistik dengan nilai  $p=0,021$ . Ekspresi mRNA XBP1s kelompok CGA1 lebih rendah dan berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok DM2 ( $p=0,018$ ). Ekspresi mRNA 3 $\beta$ -HSD kelompok CGA1 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok DM1,5 dan DM2 berbeda bermakna secara statistik dengan masing-masing nilai  $p=0,000$  dan  $p=0,008$ . Perbandingan ekspresi mRNA 17 $\beta$ -HSD pada kelompok CGA1 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan DM1,5 dan DM2 dengan nilai  $p=0,013$  dan  $p=0,012$ .

**Kesimpulan:** Pemberian *chlorogenic acid* (CGA) dengan dosis 12,5 mg/kgBB dapat menurunkan kondisi stress RE dan meningkatkan steroidogenesis testis tikus model diabetes mellitus (DM). Hasil tersebut terlihat berdasarkan ekspresi mRNA GRP78 dan XBP1s yang rendah, dan ekspresi 3 $\beta$ -HSD dan 17 $\beta$ -HSD yang tinggi setelah pemberian CGA.

**Kata Kunci:** *Stress RE, steroidogenesis, GRP78, XBP1s, 3 $\beta$ -HSD, 17 $\beta$ -HSD.*

## Abstract

**Background:** Diabetes mellitus (DM) has caused chronic endocrine metabolic disorders that can increase the incidence of infertility. Excessive production of reactive oxygen species (ROS) can triggered the oxidative stress reactions and reduce antioxidant content. The increase of ROS can have an impact on the endoplasmic reticulum (ER) stress condition and inhibit the steroidogenesis of the testes.

**Research Objectives:** To determine the effect of chlorogenic acid (CGA) as an antioxidant in reducing ER stress conditions (mRNA expression of GRP78, XBP1s), and to increase steroidogenesis (mRNA expression of 3 $\beta$ -HSD and 17 $\beta$ -HSD) in the testes of DM rats.

**Methods:** A total of 24 rats were randomly divided into six groups, namely: control group, DM1,5 months, DM2 months, DM group which was treated with CGA which was divided into three variations in dosage (12.5 mg/kgBW, 25 mg/kgBW, 50 mg/kgBW). Testicular tissue was isolated for examination of GRP78, XBP1s, 3 $\beta$ -HSD and 17 $\beta$ -HSD mRNA expression using RT-PCR.

**Results:** In the CGA1 group, GRP78 mRNA expression level was lower than in the DM2 group and was statistically different with p value = 0.021. XBP1s mRNA expression in the CGA1 group was lower and significantly different when compared to the DM2 group (p=0.018). The mRNA expression of 3 $\beta$ -HSD in the CGA1 group was higher than that in the DM1,5 and DM2 groups, which were statistically significant with p= 0.000 and p=0.008. The comparison of 17 $\beta$ -HSD mRNA expression in the CGA1 group was higher than the DM1,5 and DM2 groups with p=0.013 and p=0.012.

**Conclusion:** Administration of chlorogenic acid (CGA) at a dose of 12.5 mg/kgBW can reduce ER stress conditions and increase testicular steroidogenesis in DM rat models. These results were seen based on low GRP78 and XBP1s mRNA expression, and high 3 $\beta$ -HSD and 17 $\beta$ -HSD mRNA expression after CGA administration.

**Keywords:** *Stress ER, steroidogenesis, GRP78, XBP1s, 3 $\beta$ -HSD, 17 $\beta$ -HSD.*