

INTISARI

Latar Belakang: *Chronic Kidney Disease* (CKD) merupakan salah satu penyakit utama di dunia, salah satu penyebabnya adalah cedera iskemik/reperfusi. Pada kondisi tersebut terjadi disfungsi mitokondria, peningkatan ROS, stres oksidatif sehingga memicu respon inflamasi. Beberapa penelitian mencari terapi alternatif CKD, salah satunya menggunakan *Human Umbilical cord Mesenchymal Stem Cell-exosome* karena berpotensi mengurangi respon inflamasi.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian HUMSC-*exosome* terhadap inflamasi pada tikus model cedera iskemik/reperfusi ginjal periode kronis.

Metode: Penelitian ini menggunakan subjek hewan model iskemik/reperfusi ginjal yaitu tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) dengan berat 230-250 gram berjumlah 25 ekor tikus. Terdiri dari 5 kelompok yaitu SO, IR, IRE1 (total protein 24,15 µg), IRE2 (total protein 48,30 µg), dan IRE3 (total protein 96,61 µg) masing-masing kelompok terdiri dari 5 tikus. *Exosome* di injeksikan pada hari ke-1,4,7 dan 10, melalui intravena ekor tikus, kemudian dilakukan terminasi pada hari ke-13. Ekspresi mRNA TLR4 dan CD68 dinilai dengan pemeriksaan RT-PCR, dan sebaran makrofag menggunakan *immunohistochemistry*.

Hasil: Hasil ekspresi mRNA TLR4 secara signifikan lebih rendah pada kelompok IRE2 ($p=0,018$) dan IRE3 ($p=0,017$) dibandingkan dengan kelompok IR, dan secara signifikan lebih tinggi pada kelompok IRE1 ($p=0,006$). dibandingkan dengan kelompok SO. Pada penelitian ini juga menemukan HUMSC *exosome* pada ekspresi mRNA CD68 secara signifikan lebih rendah pada kelompok IRE1 ($p=0,002$) dan IRE3 ($p=0,011$) dibandingkan kelompok IR, dan ekspresi mRNA CD68 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok IRE2 ($p=0,005$) dan kelompok IRE3 ($p=0,044$) dibandingkan dengan SO. Hasil IHC CD68 pada kelompok SO menunjukkan sel positif CD68, pada kelompok IR, sel positif CD68 tampak lebih dominan dibandingkan kelompok lainnya dan antar kelompok IRE1, IRE2, IRE3, tampak beberapa sel positif menyerupai gambaran dari SO, pemberian HUMSC *exosome* diyakini memiliki efek anti-inflamasi.

Kesimpulan: Pemberian HUMSC-*exosome* memberikan efek penurunan respon inflamasi terhadap cedera iskemik/reperfusi ginjal

Kata kunci: Iskemik/reperfusi ginjal, inflamasi, TLR4, CD68, sebaran makrofag

ABSTRACT

Background: Chronic Kidney Disease (CKD) is one of the main diseases in the world, one of the causes is ischemic/reperfusion injury. In this condition, mitochondrial dysfunction occurs, triggering an inflammatory response. Several studies are looking for alternative therapies for CKD, one of which is using the Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-exosome which has the potential to act as an immunomodulator, so it can reduce the inflammatory response.

Purpose: This study aims to determine the effect of HUMSC-exosome administration on inflammation in mice with a chronic period of renal ischemia/reperfusion injury model.

Methods: This research used animal models of renal ischemia/reperfusion, namely male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) weighing 230-250 grams, totaling 25 rats. Consisting of 5 groups, namely SO, IR, IRE1 (total protein 24.15 μ g), IRE2 (total protein 48.30 μ g), and IRE3 (total protein 96.61 μ g) each group consisted of 5 mice. Exosomes were injected on days 1, 4, 7 and 10, intravenously in the rat's tail, then terminated on day 13. TLR4 and CD68 mRNA expression was assessed using RT-PCR examination, and macrophage distribution using immunohistochemistry.

Result: The TLR4 mRNA expression results were significantly lower in the IRE2 ($p=0.018$) and IRE3 ($p=0.017$) groups compared with the IR group, and significantly higher in the IRE1 group ($p=0.006$). compared with the SO group. This study also found that HUMSC exosome CD68 mRNA expression was significantly lower in the IRE1 ($p=0.002$) and IRE3 ($p=0.011$) groups compared to the IR group, and CD68 mRNA expression was significantly higher in the IRE2 group ($p=0.005$). and IRE3 group ($p=0.044$) compared with SO. CD68 IHC results in the SO group showed CD68 positive cells, in the IR group, CD68 positive cells appeared more dominant than in the other groups and between the IRE1, IRE2, IRE3 groups, several positive cells appeared to resemble the picture of SO, this was due to the administration of the HUMSC exosome. believed to have anti-inflammatory effects.

Conclusion: Administration of HUMSC-exosome has the effect of reducing the inflammatory response to renal ischemia/reperfusion injury.

Key words: Renal ischemia/reperfusion, Inflammation, TLR4, CD68, macrophage distribution.