

## INTISARI

**Latar Belakang:** Gagal ginjal kronik (GGK) menjadi penyebab kematian dan morbiditas pasien di dunia. Alternatif terapi terbaru menggunakan eksosom yang merupakan produk hasil sel punca. Eksosom *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (HUC-MSC) memiliki efek antioksidan yang dapat menekan apoptosis dan meningkatkan proliferasi sel pada cedera tubulointerstitium. Penelitian pada hewan coba model 5/6 *subtotal nephrectomy* (5/6 SN) menggambarkan progresivitas GGK diharapkan mampu menguji efek renoprotektif dari eksosom HUC-MSC pada berbagai macam dosis pemberian.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian eksosom HUC-MSC sebagai antioksidan terhadap apoptosis dan proliferasi sel epitel tubulus ginjal pada tikus model 5/6 SN.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan tikus jantan galur wistar, usia 2-3 bulan, dan berat 150-300 gram sebanyak 35 ekor yang dibuat model 5/6 SN dibandingkan dengan kelompok *sham operation* (SO). Tikus dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri atas: SO, SN, SNE1 (dosis eksosom 48,30 µg), SNE2 (96,60 µg), dan SNE3 (193,20 µg). Evaluasi pemberian terapi pada tikus dinilai melalui skor cedera tubulus; penilaian ekspresi mRNA BAX, BCL2, dan SOD1; serta deskripsi histologi pada pewarnaan imunohistokimia (IHC) PCNA.

**Hasil:** Pada kelompok SNE1, SNE2, dan SNE3 memiliki rerata skor cedera tubulus ginjal lebih rendah dibandingkan kelompok SN ( $p=0,000$ ). Rerata ekspresi mRNA BCL2 pada kelompok SNE1 lebih tinggi dibandingkan kelompok SN ( $p=0,009$ ). Pada kelompok SNE3 memiliki rerata ekspresi mRNA BAX ( $p=0,014$ ) dan mRNA SOD1 ( $p=0,038$ ) lebih baik dibandingkan kelompok SN. Gambaran histologis melalui IHC PCNA mendukung hasil dengan ditemukannya proliferasi sel lebih banyak pada kelompok SNE1, SNE2, dan SNE3 dibandingkan kelompok SN.

**Kesimpulan:** Pada model 5/6 SN, pemberian eksosom menunjukkan perbaikan skor cedera tubulus pada SNE1, SNE2, dan SNE3; peningkatan ekspresi mRNA BCL2 pada SNE1; penurunan ekspresi mRNA BAX dan peningkatan ekspresi mRNA SOD1 pada SNE3; serta gambaran proliferasi lebih baik pada seluruh dosis eksosom pada IHC PCNA.

**Kata Kunci:** subtotal nephrectomy, eksosom, apoptosis, skor cedera tubulus

## ABSTRACT

**Background:** Chronic kidney disease (CKD) is the cause of death and morbidity in patients worldwide. The newest alternative therapy uses exosomes which are products of stem cells. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (HUC-MSC) exosomes have antioxidant effects that can suppress apoptosis and enhance cell proliferation in tubulointerstitial injury. Research on experimental animal models of 5/6 subtotal nephrectomy (5/6 SN) which is suitable for describing the progression of CKD is expected to be able to test the renoprotective effect of HUC-MSC exosomes at various doses.

**Objective:** This study aims to determine the effect of administering HUC-MSC exosomes as antioxidants on apoptosis and proliferation of renal tubular epithelial cells in 5/6 SN model rats.

**Methods:** This study used 35 male Wistar rats, aged 2-3 months, weighing 150-300 grams into the 5/6 SN model compared with the *sham operation* (SO). Rats were divided into 5 groups consisting of: SO, SN, SNE1 (48.30 µg exosome dose), SNE2 (96.60 µg exosome dose), and SNE3 (193.20 µg exosome dose). Evaluation of therapy administration in rats was assessed through tubular injury scores; assessment of BAX, BCL2, and SOD1 mRNA expression; as well as a histological description of PCNA immunohistochemical (IHC) staining.

**Results:** The exosome administration group had a better mean renal tubular injury score than the SN group ( $p=0.000$ ). The mean BCL2 mRNA expression in the SNE1 was higher than in the SN ( $p=0.009$ ). The SNE3 had a better mean expression of BAX mRNA ( $p=0.014$ ) and SOD1 mRNA ( $p=0.038$ ) than the SN. Histological images via IHC PCNA supported the results by finding more cell proliferation in the SNE1, SNE2, and SNE3 compared to the SN.

**Conclusion:** In the 5/6 SN model, administration of exosomes showed improvement in tubular injury scores in SNE1, SNE2, and SNE3; enhanced BCL2 mRNA expression in SNE1; decreased BAX mRNA expression and increased SOD1 mRNA expression in SNE3; as well as better proliferation images at all exosome doses on IHC PCNA.

**Keywords:** subtotal nephrectomy, exosomes, apoptosis, tubular injury score