

## EFEK TOKSISITAS PEMBERIAN DOSIS SUB-KRONIK EKSOSOM *HUMAN UMBILICAL VEIN ENDOTHELIAL CELL* PADA ORGAN GINJAL MENCIT BALB/C

Richardus Wisnandito Prabasaktya<sup>1</sup>, Rheza Gandhi Bawono<sup>2</sup>, Muhammad Taufik Ismail<sup>3</sup>

S1 Prodi Kedokteran<sup>1</sup>, Departemen Patologi Anatomi<sup>2</sup>, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular<sup>3</sup>, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55281

### INTISARI

**Latar belakang:** Penggunaan sel punca dalam terapi regeneratif kini sudah mulai bergeser menjadi vesikel ekstraseluler. Eksosom merupakan vesikel ekstraseluler yang dihasilkan suatu sel dalam kondisi fisiologis ataupun patologis. *Human umbilical vein endothelial cell* (HUVEC) merupakan jenis sel endotel yang sering digunakan sebagai model penelitian endotel dengan spesialisasi angiogenesis dalam terapi regeneratif. Eksosom-HUVEC merupakan terobosan baru dengan harapan dapat meningkatkan regenerasi jaringan dan angiogenesis dalam aplikasi terapinya. Hingga saat ini belum ada studi yang mengulas mengenai keamanan eksosom-HUVEC baik studi praklinis maupun studi klinis. Oleh karena itu, penelitian ini akan mengamati efek toksisitas eksosom-HUVEC pada ginjal mencit balb/c.

**Tujuan:** Mengetahui efek toksik yang ditimbulkan oleh administrasi intramuskular eksosom-HUVEC pada organ ginjal mencit balb/c

**Metode:** Penelitian ini merupakan uji toksisitas *in vivo* dengan desain *post-test only control group* yang mengacu pada Peraturan BPOM No. 10 Tahun 2022. Penelitian ini berlangsung selama 28 hari, atau sub-kronis. Variabel bebas yang digunakan adalah administrasi dosis eksosom-HUVEC pada tingkatan rendah, sedang, dan tinggi secara intramuskular. Variabel terikat yang diukur adalah histopatologi organ ginjal dan parameter biokimia fungsi ginjal (serum kreatinin dan urea). Variabel terikat akan diamati pada akhir penelitian yang kemudian dianalisis menggunakan *kruskal-wallis*.

**Hasil:** Tidak terdapat perbedaan yang signifikan ( $p \geq 0.05$ ) pada histopatologi ginjal dan kadar serum kreatinin antarkelompok perlakuan. Kadar serum urea antarkelompok berbeda secara signifikan ( $p < 0.05$ ), tetapi tidak melewati batas normal. Maka, tidak terdapat efek toksik yang ditimbulkan oleh eksosom-HUVEC pada ginjal mencit balb/c setelah administrasi secara intramuskular.

**Kata kunci:** eksosom, ginjal, histopatologi, HUVEC, kreatinin, toksisitas, urea

## TOXICITY EFFECT OF SUB-CHRONIC DOSING OF HUMAN UMBILICAL VEIN ENDOTHELIAL CELL EXOSOMES ON THE KIDNEY OF BALB/C MICE

Richardus Wisnandito Prabasaktya<sup>1</sup>, Rheza Gandi Bawono<sup>2</sup>, Muhammad  
Taufik Ismail<sup>3</sup>

Undergraduate Medical Study Program<sup>1</sup>, Department of Anatomical Pathology<sup>2</sup>,  
Department of Cardiology and Vascular Medicine<sup>3</sup>, Faculty of Medicine, Public  
Health, and Nursing, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55281

### ABSTRACT

**Background:** The use of stem cells in regenerative therapy has now begun to shift to extracellular vesicles. Exosomes are extracellular vesicles produced by a cell under physiological or pathological conditions. Human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) is a type of endothelial cell that is often used as an endothelial research model with a specialization in angiogenesis in regenerative therapy. Exosomes-HUVEC is a breakthrough with the hope of improving tissue regeneration and angiogenesis in its therapeutic applications. Until now, there have been no studies that review the safety of exosomes-HUVEC in both preclinical studies and clinical studies. Therefore, this study will observe the effects of exosome-HUVEC toxicity on the kidneys of balb/c mice.

**Objectives:** To determine the toxic effects caused by intramuscular administration of exosome-HUVEC on the renal organs of balb/c mice.

**Method:** This study is an *in vivo* toxicity test with a post-test only control group design that refers to Peraturan BPOM No. 10 of 2022. The study lasted for 28 days, or sub-chronic. The independent variable used was the intramuscular administration of exosome-HUVEC doses at low, medium, and high levels. The dependent variables measured were histopathology of the renal organs and the biochemical parameters of kidney function (serum creatinine and urea). The dependent variables will be observed at the end of the study which is then analyzed using the kruskal-wallis.

**Results:** There was no significant difference ( $p \geq 0.05$ ) in renal histopathology and serum creatinine levels between treatment and control groups. Serum urea levels between groups differed significantly ( $p < 0.05$ ), but did not cross normal limits. Thus, there are no toxic effects caused by exosomes-HUVEC on the kidneys of balb/c mice after intramuscular administration.

**Keywords:** creatinine, exosomes, histopathology, HUVEC, kidneys, toxicity, urea