

EFEK TOKSIK PEMBERIAN DOSIS SUB-KRONIK EKSOSOM *HUMAN UMBILICAL VEIN ENDOTHELIAL CELL* (HUVEC) PADA ORGAN HATI MENCIT BALB/C

Muhammad Shabri Putra Wibowo¹, Rheza Gandhi Bawono², Muhammad Taufik Ismail³

Mahasiswa S1¹, Departemen Patologi Anatomi², Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular³ Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

INTISARI

Latar Belakang: Terapi sel punca masih memiliki risiko penolakan dan keganasan sehingga terapi aseluler menggunakan eksosom menjadi solusi yang lebih aman. Eksosom dari *Human Umbilical Vein Endothelial Cell* (HUVEC) menunjukkan potensi besar untuk penyakit kardiovaskular berkat kandungan pro-angiogenik dan anti-inflamasinya. Walaupun studi efikasi telah membuktikan kemampuannya memperbaiki fungsi jantung, data toksisitas *in vivo* masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan menguji toksisitas subkronis eksosom HUVEC secara intramuskular pada hati mencit. Evaluasi keamanan ini krusial sebelum pengembangan klinis, mengingat hati adalah target utama biodistribusi eksosom.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas subkronis setelah pemberian eksosom HUVEC pada organ hati mencit BALB/C.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *in vivo* eksperimental murni dengan *post-test only control group design* yang dilaksanakan di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada. Variabel bebas adalah pemberian eksosom HUVEC dan luaran penelitian berupa derajat histopatologi organ hati dan parameter biokimia hati. Uji toksisitas subkronis dilakukan selama 28 hari menggunakan mencit BALB/C. Pada uji tersebut mencit BALB/C dibagi menjadi 6 kelompok ($n = 10$), 5 jantan dan 5 betina per kelompok, yaitu kelompok kontrol, kelompok eksosom dosis rendah, kelompok eksosom dosis sedang, dan kelompok eksosom dosis tinggi mengacu Peraturan BPOM Nomor 10 Tahun 2022. Organ hati mencit dikoleksi dan dinilai berdasarkan luaran menggunakan deskriptif kualitatif. Analisis deskriptif juga digunakan untuk menampilkan frekuensi, rata-rata, proporsi, modus, median, dan jangkauan data luaran pada setiap kelompok. Analisis statistik inferensial menggunakan uji *Shapiro-wilk*, uji *one-way ANOVA*, uji *Kruskal-wallis*, uji *single t-test*, dan uji *Mann-whitney* digunakan untuk membandingkan luaran antara dosis kontrol, rendah, sedang, dan tinggi pada mencit BALB/C jantan dan betina. Nilai $p < 0.05$ menunjukkan hasil yang signifikan.

Hasil: Pemberian eksosom HUVEC subkronis 28 hari pada mencit BALB/c berbagai tingkat dosis (rendah, sedang, dan tinggi) tidak menunjukkan efek toksik pada organ hati.

Kata Kunci: eksosom, hati, HUVEC, terapi regeneratif, toksisitas

TOXIC EFFECTS OF SUB-CHRONIC ADMINISTRATION OF HUMAN UMBILICAL VEIN ENDOTHELIAL CELL (HUVEC) EXOSOMES ON THE LIVER OF BALB/C MICE

Muhammad Shabri Putra Wibowo¹, Rheza Gandhi Bawono², Muhammad Taufik Ismail³

Undergraduate Student¹, Department of Anatomical Pathology², Department of Cardiology and Vascular Medicine³ Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Stem cell therapy carries risks of rejection and malignancy, positioning acellular therapy with exosomes as a safer alternative. Exosomes derived from Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) show significant potential for cardiovascular diseases due to their pro-angiogenic and anti-inflammatory properties. While efficacy studies have demonstrated their ability to improve cardiac function, *in vivo* toxicity data is scarce. Therefore, this research aims to evaluate the subchronic toxicity of HUVEC exosomes in the murine liver, a critical step for clinical translation given the liver's role as a primary site of exosome biodistribution.

Objectives: This study aims to determine the subchronic toxicity effects following the administration of HUVEC exosomes on the liver of BALB/C mice.

Methods: This study employed a true experimental *in vivo* method with a post-test only control group design, conducted at the Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Universitas Gadjah Mada. The independent variable was the administration of HUVEC exosomes, with outcomes measured by the histopathological degree and biochemical parameters of the liver. The subchronic toxicity test was conducted for 28 days on BALB/C mice. The mice were divided into four groups (n=10, 5 males and 5 females per group): a control group, a low-dose exosome group, a medium-dose exosome group, and a high-dose exosome group, following the Indonesian FDA (BPOM) Regulation No. 10 of 2022. Liver organs were collected and assessed using qualitative descriptive analysis. Descriptive statistics were used to present frequency, mean, proportion, mode, median, and range for each group's outcome data. Inferential statistical analysis using Shapiro-Wilk, one-way ANOVA, Kruskal-Wallis, t-test, and Mann-Whitney tests was performed to compare outcomes between control, low, medium, and high doses in male and female mice. A p-value <0.05 was considered significant.

Result: No hepatotoxicity was observed in BALB/c mice following subchronic administration of HUVEC exosomes at low, medium, and high doses.

Keywords: exosomes, HUVEC, liver, regenerative therapy, toxicity