

ABSTRACT

EFFECTS ON EXOSOME DERIVED FROM HUMAN UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELLS (HUC-MSC) ADMINISTRATION IN CHRONIC KIDNEY FAILURE-MODEL RATS : STUDY OF KIDNEY INTERSTITIAL FIBROSIS FRACTION AND mRNA COLLAGEN EXPRESSION

Background: Chronic kidney failure induces fibrosis as a final pathway mechanism, characterized by the accumulation of extracellular matrix, primarily collagen. This condition leads to decreased kidney function and induces End Stage Renal Disease (ESRD). Stem cell-based therapies and its derivatives, particularly exosomes, are considered to have renoprotective effects to improve kidney function and structure. In this study, Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (HUC-MSC) are used due to their lower rejection rates and higher differentiation capabilities.

Objective: This study aims to evaluate the effects of exosomes derived from HUC-MSCs on interstitial fibrosis fraction and the expression of mRNA for Collagen-1 in a 5/6 subtotal nephrectomy rat model.

Methods: This study is based on a quasi-experimental design using male Wistar rats (2 months, 150—250 grams) divided into 5 groups (7 rats/group). A 5/6 subtotal nephrectomy was performed to induce chronic kidney failure in the experimental animals. Chronic kidney failure-model rats were treated with HUC-MSC exosome injections at three different doses: 48,30 µg total protein, 96,60 µg total protein, and 193,20 µg total protein. HUC-MSCs were administered twice a week over a total period of 4 weeks (from the 2nd to the 5th week) via intravenous injection through the tail vein. The rats were then terminated at the 6th week to collect their blood and organ sample. Sirius red staining was used in kidney histological samples to quantify the fibrosis fraction. Additionally, RT-PCR was conducted to assess the expression of Collagen mRNA.

Results: Interstitial fibrosis fraction of the renal was significantly lower in the group that received HUC-MSC exosome injection (SNE-1, SNE-2, and SNE-3) compared to the group without intervention (SN). Collagen-1 mRNA expression was significantly lower in the SNE-1 and SNE-2 group compared to SN.

Conclusion: HUC-MSC exosome inhibits progressivity of renal interstitial fibrosis in rats with Chronic Kidney Disease model.

KEYWORDS: Chronic kidney disease, Fibrosis, Exosome, Subtotal nephrectomy, Mesenchymal stem cell, Collagen.

INTISARI

PENGARUH PEMBERIAN EKSOSOM DARI *HUMAN UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELLS* (HUC-MSC) PADA TIKUS MODEL GAGAL GINJAL KRONIS : KAJIAN FRAKSI FIBROSIS INTERSTITIAL GINJAL DAN EKSPRESI mRNA KOLAGEN

Latar Belakang: Gagal ginjal kronis menginduksi fibrosis sebagai jalur akhir mekanisme yang ditandai dengan akumulasi matriks ekstraseluler, terutama kolagen. Kondisi ini menyebabkan penurunan fungsi ginjal dan menginduksi *End Stage Renal Disease* (ESRD). Terapi berbasis *stem cell* dan turunannya, terutama eksosom, dinilai memiliki efek renoprotektif untuk memperbaiki fungsi dan struktur ginjal. Dalam penelitian ini, digunakan *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (HUC-MSC) dengan pertimbangan tingkat penolakan lebih rendah serta kemampuan berdiferensiasi yang lebih tinggi.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh eksosom dari HUC-MSC terhadap fraksi fibrosis interstitial dan ekspresi mRNA Kolagen-1 pada tikus model 5/6 *subtotal nephrectomy*.

Metode: Penelitian ini berbasis *quasi experimental* dengan menggunakan Tikus Wistar jantan (2 bulan, 150—250 gram) yang dibagi ke dalam 5 kelompok (7 tikus/kelompok). Dilakukan 5/6 *subtotal nephrectomy* untuk menginduksi gagal ginjal kronis pada hewan coba. Tikus model gagal ginjal kronis diberikan perlakuan berupa injeksi eksosom HUC-MSCs dengan tiga dosis berbeda, yakni 48,30 µg total protein, 96,60 µg total protein, and 193,20 µg total protein. HUC-MSCs diberikan 2 kali dalam seminggu dengan total waktu pemberian selama 4 minggu (minggu ke-2 sampai ke-5) secara intravena melalui vena ekor. Tikus diterminasi pada minggu ke-6 untuk dilakukan pengambilan sampel darah dan organ. Sirius red digunakan dalam pewarnaan sampel histologi ginjal untuk mengkuantifikasi fraksi fibrosisnya. Selain itu, dilakukan juga RT-PCR untuk melihat ekspresi mRNA Kolagen.

Hasil: Fraksi area fibrosis interstitial ginjal tikus lebih rendah secara signifikan pada kelompok yang diberikan intervensi injeksi eksosom HUC-MSC (SNE-1, SNE-2, dan SNE-3) dibandingkan kelompok yang tidak menerima injeksi (SN). Ekspresi mRNA Kolagen-1 menunjukkan hasil ekspresi yang lebih rendah secara signifikan pada kelompok SNE-1 dan SNE-2 terhadap kelompok SN.

Kesimpulan: Eksosom HUC-MSC mampu menghambat progresivitas fibrosis interstitial ginjal pada tikus model Gagal Ginjal Kronis.

Kata Kunci: Gagal ginjal kronis, Fibrosis, Eksosom, Subtotal nefrektomi, *Mesenchymal stem cell*, Kolagen.