

INTISARI

Latar belakang: Cedera ginjal iskemik/reperfusi (I/R) memicu inflamasi berkepanjangan yang mempercepat progresivitas penyakit ginjal kronis. Proses inflamasi ini ditandai oleh peningkatan kemokin Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) yang merekrut monosit dan berdiferensiasi menjadi makrofag M1 (CD68⁺) yang mensekresikan sitokin proinflamasi seperti IL-6. Sebaliknya, makrofag M2 menghasilkan IL-10 untuk mengakhiri inflamasi dan mendukung perbaikan jaringan. Eksosom dari Human Wharton's jelly MSC (HWJ-MSC) telah dilaporkan mampu menekan sitokin proinflamasi, menghambat aktivitas makrofag M1, dan meningkatkan sekresi IL-10 pada cedera ginjal I/R, namun perannya dalam kondisi kronis masih perlu dikaji lebih lanjut.

Tujuan Penelitian: Menilai efek pemberian eksosom HWJ-MSC terhadap ekspresi mRNA MCP-1, IL-6, CD68, dan IL-10 serta distribusi makrofag CD68 pada ginjal tikus model cedera ginjal I/R kronis.

Metode Penelitian: Sebanyak 25 tikus Wistar jantan dibagi menjadi lima kelompok (sham-operated, I/R tanpa terapi, I/R + eksosom dosis rendah, sedang, tinggi). Cedera I/R ginjal diinduksi dengan penjepitan arteri ginjal bilateral selama 45 menit. Eksosom HWJ-MSC diberikan secara intravena satu hari pasca-induksi pada dosis $8,5 \times 10^3$, $8,5 \times 10^4$, dan $8,5 \times 10^5$ partikel per ekor. Jaringan ginjal diambil pada hari ke-21 pascaoperasi. Ekspresi mRNA MCP-1, IL-6, IL-10, dan CD68 dianalisis dengan RT-PCR, sedangkan infiltrasi makrofag CD68 diamati melalui pewarnaan imunohistokimia.

Hasil Penelitian: Ekspresi mRNA MCP-1 tidak menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok ($p=0,480$), meskipun terdapat tren penurunan pada kelompok yang mendapat eksosom. Ekspresi mRNA CD68 berbeda signifikan antar kelompok ($p=0,033$), dengan kelompok KIR lebih tinggi dibandingkan KSO ($p=0,005$), serta terjadi penurunan signifikan pada KIRE1 ($p=0,032$) dan KIRE3 ($p=0,010$) dibandingkan KIR. Ekspresi mRNA IL-6 meningkat signifikan pada kelompok KIR dibandingkan KSO ($p=0,005$) dan menurun signifikan pada seluruh kelompok terapi eksosom (KIRE1 $p=0,008$; KIRE2 $p=0,005$; KIRE3 $p=0,002$). Ekspresi mRNA IL-10 menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok ($p=0,030$), dengan peningkatan bermakna pada KIRE3 dibandingkan KIR ($p=0,003$). Pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan penurunan sebaran makrofag CD68 secara deskriptif pada kelompok eksosom. *Urine Albumin Creatinine Ratio* (UACR) tidak berbeda signifikan antar kelompok ($p=0,817$).

Kesimpulan: Eksosom HWJ-MSC dapat meregulasi respons inflamasi pada cedera ginjal I/R kronis dengan menekan mediator proinflamasi dan meningkatkan IL-10, meski tidak berpengaruh signifikan pada parameter fungsi ginjal (UACR) dalam model ini.

Kata kunci: eksosom HWJ-MSC, cedera ginjal iskemik/reperfusi, inflamasi ginjal, makrofag.

ABSTRACT

Background: Renal ischemia/reperfusion (I/R) injury triggers prolonged inflammation that exacerbates chronic kidney disease . This inflammation involves upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), recruiting monocytes that differentiate into M1 macrophages (CD68⁺) secreting proinflammatory cytokines such as IL-6 . In contrast, M2 macrophages secrete IL-10 to resolve inflammation and promote tissue repair . Exosomes from human Wharton's jelly-derived MSC (HWJ-MSC) have been shown to suppress proinflammatory cytokine production, inhibit M1 macrophage infiltration, and enhance IL-10 secretion in renal I/R models .

Objective: This study evaluated the effects of HWJ-MSC exosomes on the mRNA expression of MCP-1, IL-6, CD68, and IL-10, as well as on CD68⁺ macrophage distribution, in a rat model of chronic renal I/R injury .

Methods: Twenty-five male Wistar rats were allocated to five groups (sham-operated, I/R without treatment, and I/R with low, medium, or high exosome dose) . Renal I/R was induced by bilateral renal artery clamping for 45 minutes. One day post-injury, exosomes (0.3 mL/250 g) were administered via tail-vein injection at doses of 8.5×10^3 , 8.5×10^4 , or 8.5×10^5 particles per rat . Kidneys were harvested on day 21. mRNA levels of MCP-1, IL-6, IL-10, and CD68 were measured by RT-PCR, and CD68⁺ macrophage infiltration was assessed by immunohistochemistry.

Results: MCP-1 mRNA expression did not differ significantly among groups ($p=0.480$), although a decreasing trend was observed in exosome-treated groups. CD68 mRNA expression differed significantly among groups ($p=0.033$), with higher expression in KIR compared to KSO ($p=0.005$) and significant reductions in KIRE1 ($p=0.032$) and KIRE3 ($p=0.010$) compared to KIR. IL-6 mRNA expression was significantly increased in KIR compared to KSO ($p=0.005$) and significantly reduced in all exosome-treated groups (KIRE1 $p=0.008$; KIRE2 $p=0.005$; KIRE3 $p=0.002$). IL-10 mRNA expression differed significantly among groups ($p=0.030$), with a significant increase in KIRE3 compared to KIR ($p=0.003$). Immunohistochemical analysis showed a qualitative reduction of CD68⁺ macrophage infiltration in exosome-treated kidneys. Urine Albumin Creatinine Ratio (UACR) did not differ significantly among groups ($p=0.817$).

Conclusion: HWJ-MSC exosomes tend to modulate the inflammatory response in chronic renal I/R injury by suppressing proinflammatory mediators and enhancing IL-10 expression, without significantly affecting renal function markers (UACR) in this model .

Keywords: HWJ-MSC exosomes; renal ischemia/reperfusion injury; inflammation; MCP-1.