

INTISARI

Latar Belakang: Cedera iskemia/reperfusi (I/R) pada ginjal merupakan suatu masalah yang menyebabkan disfungsi endotel, berujung pada *remodeling* vaskular dan penurunan fungsi ginjal. Terapi regeneratif yang memanfaatkan eksosom sebagai metode pengantaran berbagai zat aktif, terutama eksosom turunan *human Wharton's Jelly-derived Mesenchymal Stem Cell* (hWJMSC), memiliki potensi untuk menjadi terapi cedera I/R ginjal.

Tujuan Penelitian: Mengkaji efek pemberian eksosom turunan hWJMSC terhadap *remodeling* vaskular tikus cedera I/R ginjal.

Metode: Tikus Wistar jantan, berusia 10 minggu, sejumlah 26 ekor dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok SO (*sham-operated*), IR (cedera I/R ginjal), IRE-1 (cedera I/R ginjal + eksosom dosis rendah), IRE-2 (cedera I/R ginjal + eksosom dosis sedang), dan IRE-3 (cedera I/R ginjal + eksosom dosis tinggi). Pemeriksaan kreatinin serum dilakukan menggunakan darah retroorbitalis yang diambil 7 hari sebelum operasi (*baseline*), 1 hari sesudah operasi, dan 3 hari sesudah operasi, diikuti terminasi. Eksosom turunan hWJMSC diberikan secara intravena 1 hari setelah operasi. Pewarnaan *sirius red* dilakukan untuk menilai ketebalan dinding dan *lumen/wall area ratio* (LWAR) arteri resistensi intrarenalis. Pemeriksaan ekspresi mRNA eNOS dan ET-1 ginjal dilakukan dengan metode RT-PCR dan *housekeeping gene* β -aktin. Analisis statistika dilakukan menggunakan *repeated measure ANOVA*, *one-way ANOVA*, dan Kruskal-Wallis, serta uji *post-hoc* LSD ataupun Dunn.

Hasil Penelitian: Kelompok IRE-1 menunjukkan kadar kreatinin serum pascaeksosom serupa dengan *baseline* ($p=0,937$), sedangkan kelompok IR menunjukkan kadar kreatinin pascaeksosom yang masih lebih tinggi dibanding *baseline* ($p=0,010$). Kelompok IRE-1 menunjukkan ketebalan dinding yang lebih rendah ($p=0,000$) dan LWAR yang lebih tinggi ($p=0,002$) dibanding kelompok IR. Sejalan dengan hasil tersebut, ekspresi mRNA eNOS menjadi lebih tinggi pada kelompok IRE-1 dibanding IR ($p=0,039$). Begitu pula ekspresi mRNA ET-1 yang lebih rendah pada kelompok IRE-1 dibanding kelompok IR ($p=0,041$). Eksosom dosis rendah menjadi dosis yang paling efektif dalam menghasilkan perbedaan.

Kesimpulan: Pemberian eksosom turunan hWJMSC dosis rendah mampu memperbaiki fungsi ginjal dan *remodeling* vaskular melalui efek keseimbangan vasomotor.

Kata Kunci: cedera iskemia/reperfusi ginjal, terapi regeneratif, eksosom, *remodeling* vaskular

ABSTRACT

Background: Renal ischemia/reperfusion injury (IRI) is a cause of endothelial dysfunction, often ending in vascular remodeling and decrease of renal function. Regenerative therapy which utilizes exosome as active substance vehicle, especially exosome derived from human Wharton's Jelly-derived Mesenchymal Stem Cell (hWJMSC), have potential as a therapy for renal IRI.

Objectives: To analyze the effect of hWJMSC-derived exosome on vascular remodeling in renal IRI rat model.

Methods: Twenty-six male Wistar rats, aged 10 weeks, were separated into 5 groups, SO (sham-operated), IR (renal IRI), IRE-1 (renal IRI + low dose exosome), IRE-2 (renal IRI + medium dose exosome), and IRE-3 (renal IRI + high dose exosome). Serum creatinine level were assessed using retroorbital blood taken 7 days before surgery (baseline), 1 day after surgery, and 3 days after surgery, followed by termination. Exosome derived from hWJMSC were administered intravenously 1 day after surgery. Sirius red staining were used to assess wall thickness and lumen/wall area ratio (LWAR) of intrarenal resistance arteries. Expression of eNOS and ET-1 mRNA in renal tissue were assessed using RT-PCR and β -actin as housekeeping gene. Statistical analysis were done using repeated measure ANOVA, one-way ANOVA, and Kruskal-Wallis, as well as post-hoc test LSD or Dunn.

Results: IRE-1 group showed a similar post-exosome serum creatinine level compared to baseline ($p=0,937$), while IR group still showed a significantly higher post-exosome serum creatinine level compared to baseline ($p=0,010$). IRE-1 group showed lower wall thickness ($p=0,000$) and higher LWAR ($p=0,002$) compared to IR group. Aligned with this results, eNOS mRNA expression were higher in IRE-1 group compared to IR group ($p=0,039$). Accordingly, ET-1 mRNA expression were lower in IRE-1 group compared to IR group ($p=0,041$). Low dose exosome were shown to be the most effective dose in causing change.

Conclusion: Administration of low dose hWJMSC-derived exosome could improve renal function and vascular remodeling via vasomotor balance.

Keywords: renal ischemia/reperfusion injury, regenerative therapy, exosome, vascular remodeling.