

## INTISARI

**Latar Belakang:** Cedera iskemia reperfusi dapat berkembang menjadi gagal ginjal kronis melalui mekanisme stres oksidatif dan apoptosis. Prevalensi CKD global mencapai 850 juta kasus per tahun, dengan beban ekonomi tinggi di Indonesia. Eksosom *HWJ-MSC* menjadi alternatif terapi regeneratif bagi CKD karena berukuran nano (30-150 nm), rendah imunogenisitas, dan memiliki potensi modulasi antioksidan serta jalur apoptosis (Bax/Bcl-2).

**Tujuan:** Untuk mengetahui pengaruh eksosom *HWJ-MSC* terhadap skor cedera tubulus dengan pewarnaan PAS, kadar kreatinin serum, ekspresi mRNA SOD1, GPx, Bax, dan Bcl-2 pada ginjal tikus IR periode kronis.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian *in vivo* dengan desain kuasi-eksperimental *post-test only control group* pada 25 tikus Wistar jantan (175-250 g) yang dibagi ke dalam 5 kelompok yaitu SO (*Sham Operated*), IR (Iskemia Reperfusi), IR+EXO1 ( $8,5 \times 10^3$  partikel), IR+EXO2 ( $8,5 \times 10^4$  partikel), IR+EXO3 ( $8,5 \times 10^5$  partikel). Induksi IR bilateral dilakukan selama 45 menit, pemberian eksosom secara intravena dengan dosis tunggal hari ke-1 pasca-operasi, dan terminasi pada hari ke-21. Analisis fungsional melalui kreatinin serum, histopatologi menggunakan PAS untuk penilaian cedera tubulus, analisis transkriptomik dengan RT-PCR untuk ekspresi mRNA SOD1, GPx, Bax, dan Bcl-2. Analisis statistik dengan SPSS 27.

**Hasil:** Kelompok pemberian eksosom menunjukkan rerata kadar kreatinin serum yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan kelompok IR. Rerata skor cedera tubulus pada kelompok pemberian eksosom lebih rendah secara signifikan dari kelompok IR. Ekspresi mRNA SOD1 dan GPx tidak menunjukkan perbedaan rerata yang signifikan ( $p > 0,05$ ). Rerata ekspresi mRNA pro-apoptotik Bax pada kelompok pemberian eksosom dosis tinggi ( $8,5 \times 10^5$ ) menunjukkan tren yang lebih rendah dari kelompok IR. Rerata ekspresi mRNA pro-apoptotik Bcl-2 pada kelompok eksosom dosis tinggi ( $8,5 \times 10^5$ ) menunjukkan tren yang lebih tinggi dari kelompok IR.

**Kesimpulan:** Pemberian eksosom *HWJ-MSC* memberikan perbaikan khususnya secara fungsional dan struktural dilihat dari kadar kreatinin serum dan analisis kuantitatif skor cedera tubulus yang lebih rendah pasca terapi.

**Kata Kunci:** Eksosom *HWJ-MSC*, iskemia reperfusi, cedera tubulus, SOD1, GPx, Bax, Bcl-2, kreatinin serum.

## ABSTRACT

**Background:** Ischemia-reperfusion injury can progress to chronic kidney failure through oxidative stress and apoptosis mechanisms. The global prevalence of CKD reaches 850 million cases annually, with a high economic burden in Indonesia. *HWJ-MSC* exosomes offer a regenerative therapy alternative for CKD due to their nano size (30-150 nm), low immunogenicity, and potential for modulating antioxidant pathways and apoptosis (Bax/Bcl-2).

**Objective:** To determine the effect of *HWJ-MSC* exosomes on tubular injury scores using PAS staining, serum creatinine levels, and mRNA expression of SOD1, GPx, Bax, and Bcl-2 in the kidneys of rats with chronic IR period.

**Methods:** This in vivo study used a quasi-experimental post-test only control group design on 25 male Wistar rats (175-250 g), divided into 5 groups: SO (Sham Operated), IR (Ischemic Reperfusion Injury), IR+EXO1 ( $8.5 \times 10^3$  particles), IR+EXO2 ( $8.5 \times 10^4$ ), IR+EXO3 ( $8.5 \times 10^5$ ). Bilateral IR induction was performed for 45 minutes, exosome administration via single intravenous dose on day 1 post-operation, and termination on day 21. Functional analysis via serum creatinine, histopathology using PAS for tubular injury assessment, transcriptomic analysis with RT-PCR for mRNA expression of SOD1, GPx, Bax, and Bcl-2. Statistical analysis using SPSS 27.

**Results:** The exosome administration group showed a significantly lower mean serum creatinine level compared to the IR group. The mean tubular injury score in the exosome administration group was significantly lower than in the IR group. mRNA expression of SOD1 and GPx showed no significant difference in means ( $p > 0.05$ ). The mean pro-apoptotic Bax mRNA expression in the high-dose exosome group ( $8.5 \times 10^5$ ) showed a decreasing trend compared to the IR group. The mean pro-apoptotic Bcl-2 mRNA expression in the high-dose exosome group ( $8.5 \times 10^5$ ) showed an increasing trend compared to the IR group.

**Conclusion:** *HWJ-MSC* exosome administration provided improvement, particularly in functional and structural aspects, as evidenced by lower post-therapy serum creatinine levels and quantitative analysis of tubular injury scores.

**Keywords:** *HWJ-MSC* exosomes, ischemia-reperfusion, tubular injury, SOD1, GPx, Bax, Bcl-2, serum creatinine.