

ABSTRACT

Background:

Chronic Kidney Disease (CKD) induces chronic inflammation, characterized by the upregulation of inflammatory mediators, IL-6. This inflammatory environment promotes macrophage infiltration and fibrosis, which are key features in the progression of CKD. Regenerative medicine offers new treatment options for CKD, including the use of exosomes derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (HUC-MSC) therapy.

Objectives:

The objectives of this study are to assess the regenerative potential of exosomes in a subtotal nephrectomy model using rats, focusing on mRNA expression of IL-6 and inflammatory cell infiltration.

Methods:

This research employed 5/6 subtotal nephrectomy in male Wistar rats (n=25, 2 months old, 150-300 grams), divided into five groups: Sham Operation (SO, n=5), 5/6 SN (SN, n=5), with three different dosage levels of exosomes: 48.30 micrograms (SNE 1, n=5), 96.60 micrograms (SNE 2, n=5), and 193.20 micrograms (SNE 3, n=5). The exosomes administered twice a week via intravenous injection from week 2 until week 5. After termination in week 6, PAS staining used to examine inflammatory cell infiltration. Additionally, Reverse Transcriptase-PCR conducted to examine mRNA expression of IL-6. Data undergo statistical analysis to identify significant differences.

Results:

This study revealed that the SN group had significantly higher IL-6 mRNA expression than the SO group ($p < 0.001$); IL-6 mRNA expression was significantly higher in SNE2 ($p = 0.033$) and SNE3 ($p = 0.005$) than SO, but not in SNE1 ($p = 0.060$). SNE1 ($p = 0.019$) and SNE2 ($p = 0.020$) were significantly lower than SN, and no differences were observed among exosome-treated groups ($p > 0.05$). Consistently, the SN group exhibited higher inflammatory cell infiltration scores than the SO group ($p = 0.033$), SNE1 ($p = 0.003$) and SNE2 ($p = 0.046$), but not the SNE3 group; no differences were found between SO and exosome-treated groups ($p > 0.05$), while SNE1 showed lower infiltration scores than SNE3 ($p = 0.043$).

Conclusion:

HUC-MSC-derived exosome treatment in the 5/6 subtotal nephrectomy rat model reduced IL-6 mRNA expression and interstitial inflammatory cell infiltration compared to the untreated group, with the greatest effect observed in the SNE1 and SNE2 groups.

Keywords: Human Umbilical Cord Mesenchymal Cell (HUC-MSC), exosome, chronic kidney disease, subtotal nephrectomy, epithelial inflammation, mRNA

INTISARI

Latar Belakang:

Gagal Ginjal Kronik (GGK) menyebabkan inflamasi kronik yang ditandai dengan peningkatan mediator inflamasi, khususnya IL-6. Lingkungan inflamasi ini mendorong infiltrasi makrofag dan terjadinya fibrosis, yang merupakan karakteristik utama dalam progresivitas GGK. Pengobatan regeneratif menawarkan pilihan terapi baru untuk GGK, termasuk penggunaan eksosom yang berasal dari *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (HUC-MSC).

Tujuan:

Penelitian ini bertujuan untuk menilai potensi regeneratif eksosom pada model tikus subtotal nefrektomi, dengan fokus pada ekspresi mRNA IL-6 dan infiltrasi sel inflamasi.

Metode:

Penelitian ini menggunakan model subtotal nefrektomi 5/6 pada tikus Wistar jantan ($n = 25$; usia 2 bulan; berat badan 150–300 gram) yang dibagi menjadi lima kelompok, yaitu Sham Operation (SO, $n = 5$), subtotal nefrektomi 5/6 (SN, $n = 5$), serta tiga kelompok perlakuan eksosom dengan dosis 48,30 mikrogram (SNE1, $n = 5$), 96,60 mikrogram (SNE2, $n = 5$), dan 193,20 mikrogram (SNE3, $n = 5$). Eksosom diberikan dua kali per minggu melalui injeksi intravena mulai minggu ke-2 hingga minggu ke-5. Terminasi dilakukan pada minggu ke-6, kemudian dilakukan pewarnaan PAS untuk menilai infiltrasi sel inflamasi. Selain itu, ekspresi mRNA IL-6 diperiksa menggunakan metode *Reverse Transcriptase-PCR*. Data dianalisis secara statistik untuk menentukan perbedaan yang bermakna.

Hasil:

Pada kelompok SN menunjukkan ekspresi mRNA IL-6 yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan SO ($p < 0,001$). Pada kelompok perlakuan eksosom, ekspresi mRNA IL-6 pada SNE2 ($p = 0,033$) dan SNE3 ($p = 0,005$) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan SO. SNE1 ($p = 0,019$) dan SNE2 ($p = 0,020$) lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan SN. Tidak ditemukan perbedaan bermakna antar kelompok SNE ($p > 0,05$). Secara konsisten, skor infiltrasi sel inflamasi pada SN lebih tinggi dibandingkan SO ($p = 0,033$), SNE1 ($p = 0,003$), dan SNE2 ($p = 0,046$). Tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kelompok SO dan kelompok perlakuan eksosom ($p > 0,05$). Di antara kelompok perlakuan eksosom, kelompok SNE1 menunjukkan skor infiltrasi sel inflamasi yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan kelompok SNE3 ($p = 0,043$).

Kesimpulan:

Pemberian eksosom yang berasal dari HUC-MSC pada model tikus subtotal nefrektomi 5/6 mampu menurunkan ekspresi mRNA IL-6 dan skor infiltrasi sel inflamasi interstitial ginjal dibandingkan kelompok tanpa perlakuan, dengan efek paling optimal pada kelompok SNE1 dan SNE2.

Kata Kunci: *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell* (HUC-MSC), eksosom, gagal ginjal kronik, subtotal nefrektomi, inflamasi epitel, mRNA