

**LAPORAN AKHIR**  
**Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi (M)**



**Optimasi Penyiapan Hewan Coba Tikus (*Rattus norvegicus*) Model  
*Autoimmune Thyroiditis* (AITD) sebagai Langkah Awal Deteksi Dini AITD**

**Tahun ke 1 dari rencana 2 tahun**

|   |                   |
|---|-------------------|
| <b>Dr. Agung Pramana W. Marhendra, M.Si</b> | <b>0016066507</b> |
| <b>Wibi Riawan, S.Si</b>                    | <b>0031017703</b> |

Dibiayai oleh :  
Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi,  
Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan, Melalui DIPA Universitas Brawijaya  
Nomor : DIPA-023.04.2.414989/2013, Tanggal 5 Desember 2012, dan berdasarkan  
SK Rektor Universitas Brawijaya Nomor : 153/SK/2013 tanggal 28 Maret 2013.

**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**  
**November 2013**

### HALAMAN PENGESAHAN

Judul : Optimasi Penyiapan Hewan Coba Tikus (*Rattus norvegicus*) Model *Autoimmune Thyroiditis* (AITD) sebagai Langkah Awal Deteksi Dini AITD

Nama Lengkap : Dr. Agung Pramana Warth Marhendra M.Si

NIDN : 0016066507

Jabatan Fungsional : Lektor

Program Studi : Biologi

Nomor HP : 08161662070

Alamat surel (e-mail) : agung\_pramana@ub.ac.id

Anggota (1)

Nama Lengkap : Wibi Riawan, S.Si

NIDN : 0031017703

Perguruan Tinggi : Universitas Brawijaya

Penanggung Jawab : Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat

Tahun Pelaksanaan : Tahun ke 1 dari rencana 2 tahun

Biaya Tahun Berjalan : Rp. 55.000.000,-

Biaya Keseluruhan : Rp. 145.000.000,-

Mengetahui,  
Dekan Fakultas MIPA

(Prof. Dr. Marjono, M.Phil)  
NIP. 19621116-198803 1 004

Malang, 15 November 2013

Ketua,

(Dr. Agung Pramana W.M., M.Si)  
NIP. 19630616 199111 1 001

Menyetujui,  
Pjs. Ketua LPPM UB

(Prof. Dr. Il. Sri Chuzaei, MS)  
NIP. 19530514 198002 2 001

## ABSTRAK

*Autoimmune thyroiditis* (AITD) merupakan gangguan metabolit kompleks yang ditandai dengan adanya infiltrasi sel radang yang menyebabkan inflamasi pada kelenjar thyroid. Prevalensi terjadinya penyakit ini cukup besar sehingga membutuhkan kajian yang lebih dalam sebagai upaya untuk deteksi dini dan pencegahan AITD. Selama ini, diketahui bahwa upaya untuk melakukan deteksi dan pengobatan terhadap AITD tidak maksimal, karena sulitnya melakukan deteksi secara dini. Hal ini disebabkan karena penanda spesifik terhadap munculnya AITD masih belum dikembangkan, sehingga kit deteksi penyakit ini harus dibeli dari luar negeri dengan biaya yang mahal. Pengembangan hewan model penyakit AITD, diperlukan pemahaman penyakit autoimun dapat memberikan gambaran yang spesifik tentang progresivitas kerusakan secara kronis pada tikus (*Rattus norvegicus*), sehingga dapat dijadikan landasan penentuan metode spesifik dalam melakukan deteksi dini, serta penentuan bahan dan model terapi yang efektif terhadap penyakit AITD. Dalam penelitian ini, dilakukan induksi AITD berbasis *inducer* dengan melakukan injeksi *crude protein* tiroid kambing yang mengandung thyroglobulin (*caprine thyroglobulin*), serta model *spontaneous* dengan suplementasi *sodium iodide* (NaI) pada minuman. Hasil penelitian tahun pertama ini menunjukkan bahwa pembuatan hewan model *Autoimmune thyroiditis* (AITD) dapat dilakukan dengan cara *inducible* menggunakan induksi thyroglobulin kambing (cTg) maupun secara *spontaneous* dengan suplementasi NaI. Namun demikian, berdasarkan penanda molekuler, produksi hormone tiroksin dan gambaran histopatologi menunjukkan bahwa induksi dengan menggunakan thyroglobulin kambing dapat menyebabkan AITD dan dapat dijadikan model AITD untuk penelitian lebih lanjut.

**Kata kunci:** Autoimun Thyroiditis, Hewan Model, Caprine Thyroglobulin, NaI



## RINGKASAN

Penyakit *autoimmune thyroiditis* (AITD) merupakan gangguan metabolit kompleks yang ditandai dengan adanya infiltrasi sel radang yang menyebabkan inflamasi pada kelenjar thyroid. Kerusakan kelenjar thyroid, menyebabkan gangguan produksi hormon *tyroxine* dan *triiodothyronine*, sehingga menyebabkan efek yang sistemik, kronis dan ditunjukkan dalam banyak gejala. Besarnya prevalensi kejadian penyakit ini, membutuhkan upaya pencegahan melalui deteksi dini molekul penanda dalam AITD. Penelitian ini sejalan dengan Rencana Induk Penelitian (RIP) UB yaitu bidang Kesehatan, Gizi dan Obat-Obatan. Dalam penelitian yang direncanakan selama 2 tahun ini, akan dilaksanakan dalam 2 tahapan penelitian yaitu (1) penyiapan hewan coba *autoimmune thyroiditis* menggunakan 2 (dua) cara yaitu secara *inducible* melalui injeksi tyroglobulin kambing (cTg) dan secara *spontaneous* dengan penambahan *sodium iodide* (NaI) sebagai suplemen minuman pada hewan coba *Rattus norvegicus* serta penentuan keparahan kerusakan kelenjar thyroid yang ditimbulkan akibat perbedaan induksi yang dilakukan; (2) Produksi antibodi anti tyroglobulin dan pengujian spesifisitasnya sebagai kandidat kit deteksi AITD. Tujuan jangka panjang dari penelitian ini adalah dihasilkannya kit diagnostik yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi yang selanjutnya berpotensi untuk mendapatkan Hak atas Kekayaan Intelektual (HKI).

Pada tahapan penelitian tahun pertama ini telah menghasilkan hewan model AITD hasil induksi tyroglobulin kambing dan suplementasi *sodium iodida*. Hasil tersebut ditunjukkan dengan beberapa parameter yang diketahui yaitu gambaran kerusakan jaringan tiroid pada preparat histopatologi, adanya ekspresi sitokin inflamatori, serta perubahan profil pita protein yang diisolasi dari serum hewan model yang digunakan. Selain itu diperoleh pula informasi tentang kondisi Thyroiditis yang dihasilkan dari penyiapan hewan model ini melalui pengukuran kadar hormon tiroksin (T4). Hewan model inilah yang akan dijadikan obyek untuk berbagai kajian tentang AITD serta yang terkait untuk pengembangan kit diagnostik.



## SUMMARY

Autoimmune thyroiditis (AITD) is a metabolite complex disorder characterized by the infiltration of inflammatory cells that cause inflammation of the thyroid gland. Damage to the thyroid gland, causing disruption of hormone production and triiodothyronine thyroxine, thus causing systemic effects, and demonstrated in many chronic symptoms. The magnitude of the prevalence of this disease, requires prevention through early detection of molecular markers in AITD. This research study was in line with the Research Master Plan (RIP) UB in the field of Health, Nutrition and Medicine. This studies was planned for 2 years, and will be implemented in two phases of research : (1) preparation of an autoimmune thyroiditis animal using 2 ways of induction, firstly by injection of goat thyroglobulin (cTG) and spontaneous ways by adding of sodium iodide (NaI) as drink supplementation. *Rattus norvegicus* of AITD animal models were observed and determined the severity damage of the thyroid gland caused by differences induction performed, (2 ) Production of antibody specificity thyroglobulin and testing as candidate detection kit AITD. The long term goal of this research is to produces diagnostic kits which have high sensitivity and specificity and have potential to obtain Intellectual Property Rights.

The first stage of this research resulted animal models of AITD induced by goat thyroglobulin injection and sodium iodide supplementation. The results were shown with some parameters such as histopathological of thyroid tissue damage, the presence of inflammatory cytokine expression, as well as changes in the profile of protein bands isolated from sera. Additionally it also obtained information about the conditions Thyroiditis of animal model by measuring the levels of the thyroxine hormone (T4). This animal model have potentially to be the object of various studies on AITD such as the development of the a proper therapy as well as diagnostic kits models.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akinci, B., A. Comlekci, S. Yener, F. Bayraktar, T. Demir, M.A. Ozcan, F. Yuksel, and S. Yesil. 2008. "Hashimoto's thyroiditis, but not treatment of hypothyroidism, is associated with altered TGF- $\beta$ 1 levels". *Archives of Medical Research* 39:397-401.
- Bonita, R.E., N.R. Rose, L. Rasooly, P. Caturegli, C.L. Burek. 2003. "Iodine-Induced Thyroiditis in the NOD-H2<sup>b</sup>". *Experimental and Molecular Pathology*, 74:1-12.
- Boolan, R.A., dan K.A. Stiles. 1991. "College Zoology, 10<sup>th</sup> Editions". Mc Millan Publishing, Co, Inc. Boston.
- Burek, C.L., and M.V. Talor. 2009. "Environmental triggers of autoimmune thyroiditi"s. *Journal of Autoimmunity*, 33: 183-189.
- Carayanniotis, G. 2011. Molecular Parameter Lingking Thyroglobulin Iodination with Autoimmune thyroiditis. *Endocrinology* 10 (1) : 27-35
- Eun-Ho,S., J. Un-Ho., K. Dong-Soo, K. Bong-Seok, H. Ki-Tae, K. June-Ki, P. Won-Hwan, and K. Cheorl-Ho. 2007. "Herbal medicine Gangungtang down-regulates autoimmunity induction of TH2 cytokine production by lymphocytes in experimental thyroiditis model". *Journal of Ethnopharmacology*, 109: 472-479
- Gartner, R., B.C.H. Gasner, J.W. Dietrich, B. Krebs, and M.W.A. Angstwarm. 2002. "Selenium supplementattion in patiens with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(4): 1687-1691.
- Jin, Z., K. Mori, K. Fujimori, S. Hashikawa, J. Tani, J. Satoh, S. Ito, S. Satomi and K. Yoshida. 2004. "Experimental autoimmune thyroiditis in nonbese diabetic mice lacking interferon regulatory factor-1". *Clinical Immunology*, 113: 187-192.
- Junquiera, and Carneiro. 2007. *Basic Histology*. The McGraw-Hill Companies
- Kusumawati, D. 2004. *Bersahabat Dengan Hewan Coba*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta
- Lee, Y., H. Pong Ng, K.S. Lau., W.M. Lau., W. Sum., W.S.B. Young and A. W.C. Kung. 2009. "Increased fetal abortiomn rate in autoimmunity thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroididitis animals models". *Fertility and Sterility* 91(5): 2104-2109.
- Masjhur, J.S. 2010. *Penyakit Tiroid Autoimun*. Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran. Bandung : Indonesia
- Mori, K., K. Yeshida, J. Tani, Y. Nakagawa, S. Hoshikawa, H. Ozaki, and S. Itoh. 2008. Effect of angiotensin II blockade on the development of autoimmune thyroiditis in nonobese diabetic mice". *Clinical Immunology*, 126: 97-103.