

## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang Penelitian

*Autoimmune thyroiditis* (AITD) adalah penyakit autoimun yang menyerang organ spesifik yaitu kelenjar tiroid. AITD merupakan penyakit autoimun yang sering muncul dan mempengaruhi 10% populasi manusia di dunia (Tozzoli, 2008; Akin, 2011). Penyakit AITD dapat menyerang manusia maupun hewan. Penyakit ini lebih banyak menyerang wanita dari pada laki-laki pada rentan usia 30-50 tahun karena pada wanita terdapat hormon progesteron yang dapat meningkatkan inisiasi terhadap produksi sitokin proinflamasi (Nhanes, 2011). Penyakit ini selain menyebabkan kerusakan pada kelenjar tiroid, juga menyebabkan hipertrofi tiroid dan diikuti dengan stimulasi peningkatan metabolisme tiroid (Weetman, 2001). Bentuk dari AITD yang paling umum adalah *Hashimoto thyroiditis* (hipotiroidisme) dan *Grave's disease* (hipertiroidisme) (Nhanes, 2011). Kejadian hipertiroid juga sering terjadi pada beberapa ras anjing antara lain, *golden retriever*, *german sheperd* dan *Great Pyrenees* (Fine *et al.*, 2010).

Hipertiroidisme adalah satu kondisi dimana kelenjar tiroid memproduksi hormon tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3) secara berlebihan terutama disebabkan oleh hiperfungsi kelenjar tiroid yang menyebabkan thyrotoxicosis (Robbins, 2007). Penyebab hipertiroidisme salah satunya adanya natrium iodida dengan kadar tinggi di dalam minuman. Natrium iodida (NaI) dengan kadar tinggi dalam tubuh akan memicu reaksi toksisitas tirosit dan imunogenitas protein

intratiroid dan dikenali sebagai *non-self* / antigen yang ditangkap oleh MHC II dalam *antigen presenting cells* (APC) yang akan merangsang aktivasi Sel T ( $CD4^+$ ). Sel T mengalami diferensiasi menjadi Sel T  $CD8^+$  / T-cytotoxic dan Sel T  $CD4^+$  / Sel T-helper. Sel Th2 adalah bentuk diferensiasi dari sel T-helper yang akan mengaktivasi Sel B untuk pembentukan antibodi untuk merangsang TSHR yaitu Immunoglobulin G. Immunoglobulin G akan mengaktifkan reseptor TSH (TSHR) yang akan merangsang kelenjar tiroid untuk memproduksi hormon tiroid secara berlebih dalam kondisi hipertiroidisme (Weetman, 2001).

Pengujian untuk kadar hormon tiroksin (T4) banyak dilakukan untuk identifikasi kelenjar tiroid karena lebih sensitif dan dapat dijadikan sebagai indikator fungsi tiroid. Peningkatan kadar hormon tiroksin (T4) menetapkan diagnosa dari hipertiroidisme, sebaliknya saat kadar hormon T4 menurun maka diagnosanya adalah hipotiroidisme (Anwar, 2005).

Sekitar 99,5 % T3 dan 99,9 % T4 yang berada di sirkulasi darah diangkut dalam ikatan serum dengan protein carrier. Terdapat protein transport utama untuk hormon tiroid yaitu : *thyroxine binding globulin* (TBG), *thyroxine binding prealbumin* (TBPA) / transtiretin dan albumin. Pengikatan protein ini mengantarkan hormon pada target selnya. Hormon T3 dan T4 bersifat lipofilik dan dapat berdifusi dalam membran plasma semua sel target. Hormon triiodotironin (T3) adalah bentuk aktif dari hormon tiroksin (T4) yang telah mengalami proses deiodenase dengan enzim 5' deiodenase yang terjadi dalam sitoplasma ( Hernandez and Germain, 2003). Setelah di dalam sitoplasma sel target hormon T3 menjumpai reseptor hormon spesifiknya yaitu *thyroid hormone*

*reseptor* (TR) yang akan membawa hormon T3 ini sampai ke nukleus untuk menjalankan fungsi metabolisme sel. Reseptor hormon tiroid terdapat dalam 2 bentuk (isoform) yaitu : TR- $\alpha$  (TR- $\alpha$ 1 dan TR- $\alpha$ 2) dan TR- $\beta$  (TR- $\beta$ 1 dan TR- $\beta$ 2) (Greenspan and Baxter, 1994).

Fungsi *thyroid hormon reseptor alfa 1* (TR- $\alpha$ 1) adalah untuk ekspresi gen yang mengkode protein untuk hormon triiodotironin (T3). *Thyroid hormon reseptor alfa 1* (TR- $\alpha$ 1) adalah salah satu dari beberapa reseptor untuk hormon tiroid, dan telah terbukti memediasi aktivitas biologis hormon tiroid. Studi pada hewan coba tikus menunjukkan bahwa reseptor hormon tiroid memiliki batas tertentu untuk memediasi fungsi sel target (Gilbert, 2001). Oleh karena itu dilakukan penelitian untuk mengetahui gambaran histopatologi organ ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) model hipertiroidisme dan ekspresi *thyroid hormon reseptor alfa 1* (TR- $\alpha$ 1) pada sel ginjal tikus model hipertiroidisme hasil induksi NaI.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dari penelitian ini yaitu :

1. Bagaimanakah ekspresi *thyroid hormon reseptor alfa 1* (TR- $\alpha$ 1) pada organ ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) model hipertiroidisme dengan induksi NaI ?
2. Apakah terdapat perubahan gambaran histopatologi organ ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) model hipertiroidisme dengan induksi NaI ?

### 1.3 Batasan Masalah

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka penelitian ini dibatasi pada

1. Hewan coba yang digunakan yaitu tikus putih (*Ratus norvegicus*) betina strain *Wistar* yang didapat dari Biofarma Bandung dengan umur 8-12 minggu dan berat badan antara 100-150 gram. Penggunaan hewan coba telah mendapatkan sertifikat laik etik dari Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya No. 263-KEP-UB (**Lampiran 10**).
2. Hewan model hipertiroid dibuat dengan pemberian suplementasi NaI pada hewan coba dengan dosis 0,05% NaI melalui air minum selama 2 minggu, 4 minggu, 6 minggu dan 8 minggu (Yu *et al.*, 2001; Nagayama *et al.*, 2007; Morohoshi *et al.*, 2011).
3. Variabel yang diamati dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi organ ginjal berupa perubahan struktur jaringan ginjal menggunakan pewarnaan HE dan ekspresi *thyroid hormon reseptor alfa 1* (TR- $\alpha$ 1) menggunakan metode imunohistokimia.

### 1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui ekspresi *thyroid hormon reseptor alfa 1* (TR- $\alpha$ 1) pada organ ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) model hipertiroidisme dengan induksi NaI.
2. Mempelajari perubahan gambaran histopatologi organ ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) model hipertiroidisme dengan induksi NaI

### 1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah dapat memberikan informasi tentang ekspresi *thyroid hormon reseptor alfa 1* (TR-  $\alpha$ 1) kondisi hipertiroidisme pada organ ginjal dan dapat diketahui gambaran histopatologi organ ginjal karena efek hipertiroidisme.



