

## **Efek Dosis Tinggi *Potassium Iodate* (KIO<sub>3</sub>) Terhadap Fungsi Tiroid, *Thyroid Peroxidase Antibody* (TPOAb) dan Berat Badan Pada Tikus Jantan Galur Wistar Hipotiroid**

**Taufiq Hidayat\* dan Muhamad Arif Musoddaq**

Pusat Riset Kesehatan Masyarakat dan Gizi, Organisasi Riset Kesehatan, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN), Jl. Raya Jakarta-Bogor KM.46, Cibinong, Bogor, Jawa Barat, Indonesia, 16915.

\*email korespondensi: [drth2018@gmail.com](mailto:drth2018@gmail.com)

Diterima 17 Januari 2022, Disetujui 03 Januari 2023, Dipublikasi 30 Maret 2023

**Abstrak:** *Potassium iodate* (KIO<sub>3</sub>) direkomendasikan di banyak negara tropis termasuk Indonesia. Keamanan KIO<sub>3</sub> untuk manusia dan hewan tidak sepenuhnya terdokumentasi menurut beberapa otoritas kesehatan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian dosis tinggi KIO<sub>3</sub> melalui rute oral selama 12 minggu terhadap perubahan fungsi kelenjar tiroid, *thyroid peroxidase antibody* (TPOAb) dan berat badan (BB) tikus jantan wistar hipotiroid. Pengujian dilakukan pada 30 ekor tikus jantan wistar terbagi 5 kelompok. *Propiltiourasil* (PTU) dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari diberikan pada 4 kelompok untuk menginduksi hipotiroid dan aquades untuk 1 kelompok kontrol. Tiga kelompok tikus hipotiroid diberikan KIO<sub>3</sub> dosis 19,8; 39,6 dan 79,2 µgI/hari melalui rute oral selama 12 minggu dan 1 kelompok diberikan aquades 2 ml/hari. Hasil menunjukkan, kadar TSH kelompok KIO<sub>3</sub> dosis 39,6 µgI/hari lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol ( $p < 0,05$ ). Kelompok KIO<sub>3</sub> dosis 79,2 µgI/hari kadar TSH lebih rendah ( $p < 0,05$ ), kadar FT4 lebih tinggi ( $p < 0,05$ ), dan BB lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol ( $p < 0,05$ ). Kadar TPOAb kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna dengan kontrol ( $p > 0,05$ ). *Potassium iodate* (KIO<sub>3</sub>) dosis 39,6 µgI/hari menginduksi hipotiroid subklinis, hipertiroid disertai penurunan BB ditemukan pada pemberian KIO<sub>3</sub> dosis 79,2 µgI/hari melalui rute oral selama 12 minggu pada tikus jantan wistar hipotiroid. Iodat tidak menyebabkan autoimunitas tiroid.

**Kata Kunci:** Iodat; iodium; KIO<sub>3</sub>; tiroid

**Abstract. The Effect Of High Doses Of *Potassium Iodate* (KIO<sub>3</sub>) On Thyroid Function, *Thyroid Peroxidase Antibody* (TPOAb) and Body Weight Hypothyroid Male Wistar Rats.** *Potassium iodate* (KIO<sub>3</sub>) is recommended in many tropical countries including Indonesia. According to some health authorities, safety of KIO<sub>3</sub> for humans and animals is not fully documented. This study was to investigate the effect of high doses of KIO<sub>3</sub> given orally for 12 weeks in hypothyroid male wistar rats on thyroid function, thyroid peroxidase antibody (TPOAb), and body weight (BW). Thirty rats were divided into 5 groups. Four groups were given orally by PTU 54 mg/kgBW/day for 14 days to induce hypothyroidism, and 1 group was administered aquadest. Three groups of hypothyroid rats were given orally by KIO<sub>3</sub> at doses of 19.8; 39.6 and 79.2 µgI/day for 12 weeks and 2 ml/day of aquadest for 1 group. The results showed that the levels of TSH in the KIO<sub>3</sub> group at doses of 39.6 µgI/day were significantly higher than controls ( $p < 0.05$ ). The KIO<sub>3</sub> group at doses of 79.2 µgI/day had lower TSH levels ( $p < 0.05$ ), higher FT4 levels ( $p < 0.05$ ), and significantly lower BW than controls ( $p < 0.05$ ). The TPOAb levels of the treatment groups were not significantly different from controls ( $p > 0.05$ ). *Potassium iodate* (KIO<sub>3</sub>) at doses of 39,6 µgI/day induced subclinical hypothyroidism, hyperthyroidism accompanied by weight loss was found in KIO<sub>3</sub> at doses of 79.2 µgI/day given orally for 12 weeks in hypothyroid male wistar rats. Iodate did not cause thyroid autoimmunity.

**Keywords:** Iodate; iodine; KIO<sub>3</sub>; thyroid

---

## 1. Pendahuluan

Hormon tiroid diperlukan untuk mengatur proses metabolisme yang penting dalam pertumbuhan dan perkembangan normal, serta mengatur metabolisme pada orang dewasa. Produksi hormon tiroid yang tidak adekuat akibat kekurangan iodium berdampak buruk pada kesehatan manusia dan hewan (Mullur *et al.*, 2014). Asupan iodium lebih dari memadai atau bahkan berlebihan dengan berbagai dampak yang merugikan kesehatan juga terjadi seiring upaya eliminasi gangguan akibat kekurangan iodium (GAKI) (Aakre *et al.*, 2015; Zimmermann, 2013).

Iodium ditambahkan dalam diet dan garam direkomendasikan dalam bentuk *potassium iodide* (KI) atau *potassium iodate* (KIO<sub>3</sub>) (World Health Organization, 2014). *Potassium iodide* (KI) memiliki sifat kimia dan potensi toksisitas yang berbeda dengan KIO<sub>3</sub> (Milczarek *et al.*, 2013). Bioavailabilitas KI lebih tinggi dibandingkan KIO<sub>3</sub> (Li *et al.*, 2012), sedangkan KIO<sub>3</sub> memiliki ketahanan terhadap oksidasi dan stabilitas yang lebih baik (World Health Organization, 2014). *Potassium iodate* (KIO<sub>3</sub>) direkomendasikan di banyak negara tropis dan negara dengan kualitas garam rendah termasuk Indonesia (Ekott & Etukudo, 2017).

Keamanan KIO<sub>3</sub> untuk manusia dan hewan tidak sepenuhnya terdokumentasi. *The French Academy of Medicine* meragukan keamanan iodat bagi kesehatan manusia, karena genotoksitas dan karsinogenisitas iodat belum teruji secara memadai. Badan keamanan pangan Perancis tidak merekomendasikan suplementasi garam meja menggunakan iodat dengan alasan yang sama, dan mempertanyakan penggunaan KIO<sub>3</sub> untuk profilaksis iodium (Milczarek *et al.*, 2013). Perbedaan pengaruh ekspos iodium yang berasal dari KIO<sub>3</sub> jangka panjang terhadap kadar hormon tirotropin, hormon tiroid, jaringan tubuh, dan autoimunitas tiroid (Heli *et al.*, 2014; Hussein *et al.*, 2012; Karbownik-Lewinska *et al.*, 2015; Marković *et al.*, 2010; Milczarek *et al.*, 2013; Sun *et al.*, 2015).

Studi yang meneliti efek berbagai dosis KIO<sub>3</sub> pada ekspresi p14ARF dan p16INK4a *papillary thyroid carcinoma* (PTC) tikus jantan sprague dawley menunjukkan bahwa perlakuan KIO<sub>3</sub> pada tikus eutiroid menurunkan kadar hormon *free thyroxine* (FT4) dan *thyroid-stimulating hormone* (TSH) (Sun *et al.*, 2015). Sebaliknya, dosis tinggi iodium jangka panjang yang berasal dari KIO<sub>3</sub> secara *in vivo* ditemukan tidak berisiko terhadap jaringan (kelenjar tiroid, hati, ginjal, otot, jaringan lemak perut, dan kulit), kandungan iodium, dan kadar hormon tiroid (Li *et al.*, 2012).

Produksi dan fungsi hormon tiroid serupa pada hewan pengerat dan manusia, dikendalikan melalui mekanisme fisiologis umpan balik. Tikus merupakan hewan uji yang paling sering digunakan untuk mengidentifikasi bahaya senyawa kimia, dan sampel serum

untuk penentuan hormon tiroid dan TSH dapat diperoleh dari tikus dewasa dalam jumlah yang memadai (Jahnke *et al.*, 2004). Penelitian mengenai efek dosis tinggi iodium subakut berasal dari  $KIO_3$  pada tikus jantan wistar hipotiroid yang diinduksi *propylthiouracil* (PTU) belum pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian ini akan mengkaji pengaruh iodium terhadap fungsi tiroid, TPOAb dan berat badan (BB), pada pemberian dosis tinggi  $KIO_3$  melalui rute oral selama 12 minggu pada tikus jantan wistar hipotiroid.

## 2. Bahan dan Metode

### 2.1. Alat dan bahan

Alat-alat yang digunakan meliputi kandang tikus, tempat makan dan minum tikus, timbangan mikroanalitik, timbangan untuk tikus (*Ohaus*®), aluminium foil, gelas ukur, rotator, *timer*, *microplate reader*, *transferrpette*, *washer*, alat gelas, pipet, sarung tangan *disposable*, sonde, mikrohematokrit, masker, kapas, kasa steril, *blue and yellow tips*, mortar dan pestel, *sputit*, sentrifugator, spektrofotometer, vorteks, sonikator, inkubator, *magnetic stirrer*, *microtube*, *centrifuge tube*, *disposable syringe*, *oven*, *refrigerator*, *multi-channel pipette*, *manifold dispenser*, *automated washer*.

Bahan-bahan berupa *potassium iodate* ( $KIO_3$ ) (*Merck Germany*), *propylthiouracil* (PTU) (*Dexa Medica*), *Rat thyroid stimulating hormone* (TSH) ELISA Kit (*Cusabio*), *Rat free thyroxine* (FT4) ELISA Kit (*MyBiosource*), dan *Rat thyroid-peroxidase antibody* (TPOAb) ELISA Kit (*Fine Test*). Pemeriksaan untuk mengetahui kadar TSH, FT4, dan TPOAb dilakukan secara duplo menggunakan metode ELISA.

### 2.2. Pengelompokan dan persiapan hewan uji

Penelitian di laksanakan pada bulan Januari s.d Juni 2017 di fasilitas ruang hewan coba Departemen Farmakologi & Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta. Penelitian kuasi eksperimental dengan rancangan *Pre-Post Test Control Group Design* ini mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran UGM pada tanggal 09 Desember 2016 (REF: KE/FK/1316/EC/2016).

Besar sampel ditentukan menggunakan rumus *Federer*. Hewan uji dalam penelitian ini berjumlah 30 ekor dengan kriteria inklusi tikus jantan wistar sehat tanpa kelainan anatomis, umur  $\pm$  10 minggu, berat badan 200-250 g, dan belum pernah digunakan dalam penelitian. Hewan uji yang tidak mendapatkan pemberian lengkap sesuai protokol yang ditentukan, dan/atau mati sebelum mendapatkan pemberian sesuai protokol dieksklusi dari penelitian. Pengambilan sampel menggunakan teknik *simple random sampling*. Hewan uji sesuai dengan kriteria inklusi dibagi 5 kelompok dan setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus jantan wistar. Hewan uji diadaptasikan selama 7 hari, diletakkan dalam kandang secara individu, temperatur ruangan dijaga pada suhu antara 21-24°C, dan pengaturan pencahayaan terbagi menjadi 12 jam

terang dan 12 jam gelap. Variabel berpengaruh lain yang dikendalikan pada penelitian ini adalah konsumsi pakan dan minum tikus dengan pemberiannya *ad libitum*. Pemberian pakan dilakukan setiap hari dengan cara menyediakan sebanyak 45 g pakan standar (pelet) dengan perkiraan konsumsi pakan 15-30 g/hari untuk tikus wistar (Hubrecht & Kirkwood, 2010).

### 2.3. Perlakuan hewan uji

*Propylthiouracil* (PTU) dosis 54 mg/kgBB/hari diperoleh dari hasil konversi 600 mg PTU/hari pada manusia 70 kg untuk tikus 200 g dengan berpedoman pada tabel "Paget & Barnes" (Paget & Barnes, 1964), pemberian dilakukan melalui rute oral menggunakan sonde lambung selama 14 hari untuk menginduksi hipotiroid (Hidayat *et al.*, 2015). *Propylthiouracil* (PTU) diproduksi oleh *Dexa Medica* diperoleh dari klinik Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Magelang. Pemberian PTU 2 ml/200 g BB tikus dilakukan setiap pagi pada jam 10.00 WIB dimulai dari kelompok A1, A2, A3, s.d A4. Larutan stok 100 mg PTU/18,5 ml dibuat baru setiap hari dengan menggunakan air hangat suhu  $\pm 45^{\circ}\text{C}$  sebagai pelarut (Khalawi *et al.*, 2013; Erhirhie *et al.*, 2014).

Penelitian ini iodium diuji pada 3 peringkat dosis, yaitu: 1,100 (Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients., 2001), 2,200, dan 4,400  $\mu\text{gI/hari}$  atau setara dengan 1,855, 3,709,9, dan 7,419,9  $\mu\text{g KIO}_3/\text{hari}$  (59,30% I) (World Health Organization, 2001, 2007). *Potassium iodate* ( $\text{KIO}_3$ ) dosis 19,8; 39,6, dan 79,2  $\mu\text{gI/hari}$  hasil konversi masing-masing 1,855; 3,709,9 dan 7,419,9  $\mu\text{g KIO}_3/\text{hari}$  pada manusia 70 kg untuk tikus 200 g dengan berpedoman pada tabel "Paget & Barnes" (Paget & Barnes, 1964), pemberian dilakukan melalui rute oral menggunakan sonde lambung selama 12 minggu dimulai pada hari ke-22 penelitian. *Potassium iodate* ( $\text{KIO}_3$ ) diproduksi oleh *Merck Germany* diperoleh dari laboratorium Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Magelang. Pemberian  $\text{KIO}_3$  2 ml/200 g BB tikus dari larutan stok 0,2003 mg  $\text{KIO}_3/12$  ml (kelompok A2), 0,4006 mg  $\text{KIO}_3/12$  ml (kelompok A3), dan 0,8013 mg  $\text{KIO}_3/12$  ml (kelompok A4) dilakukan setiap pagi pada jam 10.00 WIB. Larutan stok  $\text{KIO}_3$  dibuat baru setiap hari dengan menggunakan air deionisasi sebagai pelarut (World Health Organization, 2001, 2007).

### 2.4. Pengukuran kadar TSH, FT4, TPOAb dan berat badan

Pengambilan darah dilakukan melalui sinus retro orbitalis pada hari ke-22 dan 106 menggunakan mikrohematokrit dimulai dari hewan uji kelompok A0 nomor sampel 1 (A0.1) s.d kelompok A4 nomor sampel 6 (A4.6). Serum diperoleh dari darah yang ditampung dalam *vacutainer* sebanyak 3 ml dan disentrifugasi paling lambat dalam waktu 2 jam setelah pengambilan sampel selama 10 menit pada kecepatan antara 1300-2500 rpm. Analisis dilakukan di laboratorium Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Magelang.

Penimbangan BB dilakukan setiap minggu dimulai pada hari ke-1 s.d 106 menggunakan timbangan *Ohaus* dimulai dari hewan uji kelompok A0 nomor sampel 1 (A0.1) s.d kelompok A4 nomor sampel 6 (A4.6). Timbangan selalu ditera ulang dan hasil penimbangan dicatat dalam satuan gram (g). Hewan uji ditimbang pagi hari 1 jam sebelum pemberian pakan. Jika penimbangan bersamaan dengan waktu pengambilan darah, maka penimbangan didahulukan.

## 2.5. Analisis data

Data biokimia darah hewan uji, yaitu: kadar TSH, FT4 dan TPOAb diperoleh dari hasil analisis laboratorium pada hari ke-22 dan 106 dari 5 kelompok penelitian. Data tiap-tiap kelompok dinyatakan sebagai mean  $\pm$  SD. Data dianalisis dengan uji *Kruskal-Wallis* diikuti uji *Post Hoc Mann-Whitney* dengan tingkat minimum signifikansi jika p adalah  $\leq 0,05$ . Semua analisis statistik menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 24.

## 3. Hasil dan Pembahasan

Rerata kadar TSH, FT4 dan TPOAb mengalami perbedaan setelah pemberian PTU dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari pada tikus jantan wistar ditunjukkan pada Tabel 1. Setelah pemberian PTU dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari rerata kadar TSH semua kelompok lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol ( $1,20 \pm 0,17$   $\mu$ IU/ml) ( $p < 0,05$ ) dan rerata kadar FT4 semua kelompok lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol ( $1,41 \pm 0,54$  ng/dl) ( $p < 0,05$ ). Setelah pemberian PTU dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari rerata kadar TPOAb semua kelompok tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol ( $1,18 \pm 0,36$  IU/ml) ( $p > 0,05$ ). Setelah pemberian PTU dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari rerata BB semua kelompok lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol ( $220,01 \pm 8,33$  gram) ( $p < 0,05$ ).

**Tabel 1.** Rerata kadar TSH, FT4, TPOAb dan BB setelah pemberian *Propylthiourasil* dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari pada tikus jantan wistar dibandingkan dengan kontrol. \**Post hoc Mann-Whitney*:  $p < 0.05$  dibandingkan dengan kontrol.

Kelompok	n	TSH ( $\mu$ IU/ml)	FT4 (ng/dl)	TPOAb (IU/ml)	BB (gram)
A0: Kontrol (-)	6	$1,20 \pm 0,17$	$1,41 \pm 0,54$	$1,18 \pm 0,36$	$220,01 \pm 8,33$
A1: PTU	6	$9,08 \pm 2,56^*$	$0,62 \pm 0,41^*$	$1,25 \pm 0,28$	$245,05 \pm 11,68^*$
A2: PTU	6	$9,47 \pm 2,74^*$	$0,59 \pm 0,34^*$	$1,21 \pm 0,25$	$249,53 \pm 23,61^*$
A3: PTU	6	$7,37 \pm 2,18^*$	$0,62 \pm 0,40^*$	$1,07 \pm 0,12$	$245,05 \pm 9,52^*$
A4: PTU	6	$8,63 \pm 3,36^*$	$0,59 \pm 0,36^*$	$1,05 \pm 0,13$	$250,55 \pm 10,56^*$

*Propylthiouracil* (PTU) berpengaruh pada ekstratiroidal dan intratiroidal menyebabkan perubahan fungsi tiroid. Efek ekstratiroidal PTU bekerja dengan menghambat konversi T4 menjadi T3 di perifer dan mempengaruhi iodinasi intratiroidal dengan menghambat tahapan "coupling" dan iodinasi tiroglobulin yang berdampak pada penurunan fungsi tiroid (Wilson *et al.*, 2011). *Propylthiouracil* (PTU) pada dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari menginduksi hipotiroid pada tikus jantan wistar ditandai dengan kadar TSH yang lebih

tinggi dan FT4 yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol (Tabel 1). Penelitian ini sesuai dengan protokol sebelumnya yang menggunakan PTU melalui rute oral untuk menginduksi hipotiroid pada tikus (Bianco *et al.*, 2014; Hidayat *et al.*, 2015; Welch-White *et al.*, 2013).

Gangguan fungsi tiroid memiliki keterkaitan dengan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif dan memicu terjadinya reaktivitas autoimun (Luo *et al.*, 2014). *Propylthiouracil* (PTU) pada dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari tidak mempengaruhi kejadian autoimunitas tiroid ditandai dengan kadar TPOAb tidak berbeda dengan kontrol (Tabel 1). Hipotiroid yang diinduksi PTU tidak menyebabkan autoimunitas tiroid ditunjukkan pada studi manusia dan hewan uji sebelumnya (Nambiar *et al.*, 2014; Park & Song, 2016).

Hipotiroid sering dikaitkan dengan penambahan berat badan, penurunan termogenesis, dan penurunan *basal metabolic rate* (BMR) (Zhixin *et al.*, 2021). *Propylthiouracil* (PTU) pada dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari meningkatkan BB pada tikus jantan wistar ditandai dengan BB lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol (Tabel 1). Hipotiroid yang diinduksi PTU meningkatkan BB ditunjukkan pada studi menggunakan hewan uji sebelumnya (Çelik *et al.*, 2000; Hidayat & Susbiantonny, 2018).

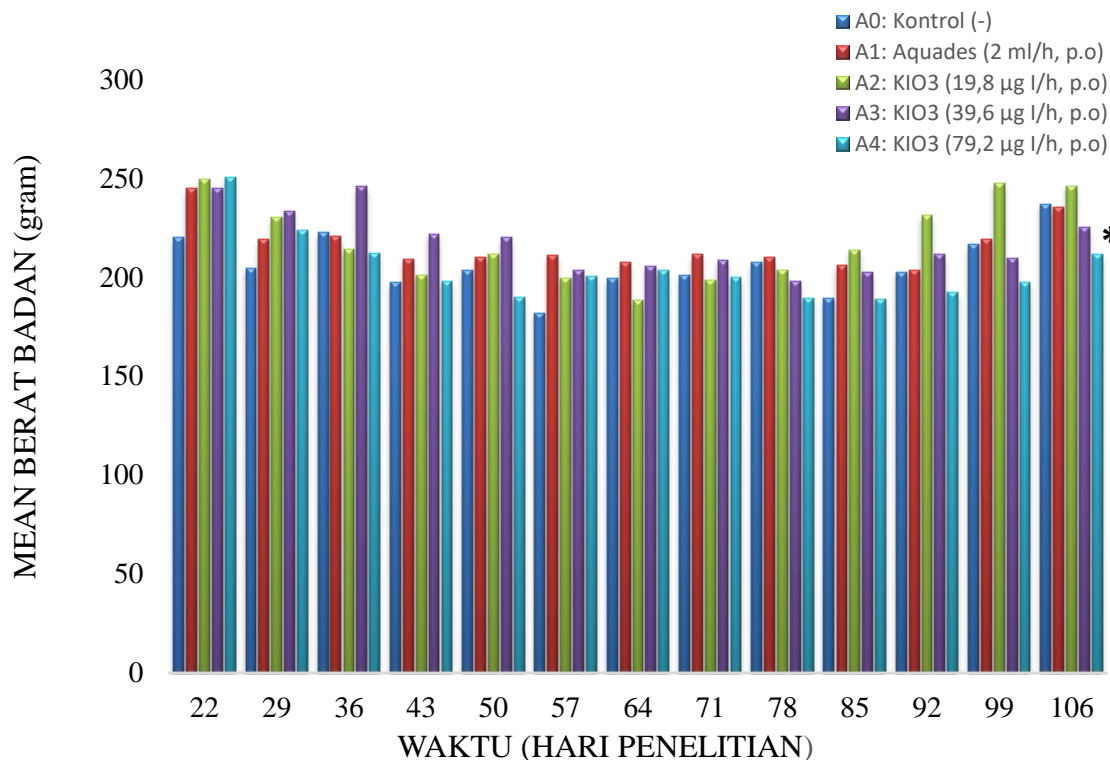
**Tabel 2.** Rerata kadar TSH, FT4 dan TPOAb setelah pemberian KIO<sub>3</sub> melalui rute oral selama 12 minggu pada tikus jantan wistar hipotiroid dibandingkan dengan kontrol. \**Post hoc Mann-Whitney*: p<0.05 dibandingkan dengan kontrol.

Kelompok	n	TSH (µIU/ml)	FT4 (ng/dl)	TPOAb (IU/ml)
A0: Kontrol (-)	6	1,36 ± 0,32	1,24 ± 0,21	2,05 ± 0,67
A1: Aquades (2 ml/h, p.o)	6	1,16 ± 0,29	1,24 ± 0,14	2,13 ± 0,69
A2: KIO <sub>3</sub> (19,8 µgI/h, p.o)	6	1,11 ± 0,23	1,35 ± 0,23	2,12 ± 0,67
A3: KIO <sub>3</sub> (39,6 µgI/h, p.o)	6	7,08 ± 4,27*	0,90 ± 0,49	2,27 ± 0,19
A4: KIO <sub>3</sub> (79,2 µgI/h, p.o)	6	0,42 ± 0,41*	1,80 ± 0,30*	2,40 ± 0,74

Rerata kadar TSH, FT4 dan TPOAb mengalami perbedaan setelah pemberian KIO<sub>3</sub> melalui rute oral selama 12 minggu pada tikus jantan wistar hipotiroid ditunjukkan pada Tabel 2. Pada kelompok dengan pemberian KIO<sub>3</sub> dosis 19,8 µgI/hari melalui rute oral selama 12 minggu, rerata kadar TSH dan FT4 tidak berbeda bermakna dengan kontrol (1,36 ± 0,32 µIU/ml; 1,24 ± 0,21 ng/dl) (p>0,05). Pada kelompok dengan pemberian KIO<sub>3</sub> dosis 39,6 µgI/hari melalui rute oral selama 12 minggu, rerata kadar TSH (7,08 ± 4,27 µIU/ml) lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol (1,36 ± 0,32 µIU/ml) (p<0,05), dan rerata kadar FT4 tidak berbeda bermakna dengan kontrol (1,24 ± 0,21 ng/dl) (p>0,05). Pada kelompok dengan pemberian KIO<sub>3</sub> dosis 79,2 µgI/hari melalui rute oral selama 12 minggu, rerata kadar TSH (0,42 ± 0,41 µIU/ml) lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol (1,36 ± 0,32 µIU/ml) (p<0,05), dan rerata kadar FT4 (1,80 ± 0,30 ng/dl) lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol (1,24 ± 0,21 ng/dl) (p<0,05). Pada semua kelompok dengan pemberian KIO<sub>3</sub> melalui

rute oral selama 12 minggu, rerata kadar TPOAb tidak berbeda bermakna dengan dengan kontrol ( $2,05 \pm 0,67$  IU/ml) ( $p > 0,05$ ).

Rerata berat badan mengalami perbedaan setelah pemberian  $KIO_3$  melalui rute oral selama 12 minggu pada tikus jantan wistar hipotiroid dengan kontrol ditunjukkan pada Gambar 1. Pada kelompok dengan pemberian  $KIO_3$  dosis  $79,2 \mu\text{gI/hari}$  melalui rute oral selama 12 minggu, rerata berat badan ( $211,45 \pm 13,202$  gram) lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol ( $236,60 \pm 6,558$  gram) ( $p < 0,05$ ).



**Gambar 1.** Rerata BB setelah pemberian  $KIO_3$  melalui rute oral selama 12 minggu pada tikus jantan wistar hipotiroid dibandingkan dengan kontrol. Data disajikan sebagai mean  $\pm$  S.D. Pemberian  $KIO_3$  dimulai pada penelitian hari ke-22 s.d 105. \**Post hoc Mann-Whitney*:  $p < 0.05$  dibandingkan dengan kontrol.

Efek kelebihan iodium pada kelenjar tiroid dapat diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu hipotiroidisme, hipertiroidisme dan tiroiditis (Leung & Braverman, 2014). *Potassium iodate* ( $KIO_3$ ) pada dosis  $19,8 \mu\text{gI/hari}$  melalui rute oral selama 12 minggu tidak menyebabkan gangguan fungsi tiroid (eutiroid) pada tikus jantan wistar hipotiroid ditandai dengan dengan kadar TSH dan kadar FT4 yang tidak berbeda dengan kontrol (Tabel 2). *Potassium iodate* ( $KIO_3$ ) pada dosis  $19,8 \mu\text{gI/hari}$  merupakan hasil konversi  $1,100 \mu\text{gI/hari}$  yang merupakan batas atas toleransi asupan iodium untuk orang dewasa, wanita hamil, dan menyusui yang direkomendasikan oleh *US Institute of Medicine* (Zimmermann, 2013). *Potassium iodate* ( $KIO_3$ ) pada dosis  $19,8 \mu\text{gI/hari}$  melalui rute oral selama 12 minggu dapat ditoleransi dengan baik tanpa menyebabkan gangguan fungsi tiroid pada hipotiroid yang diinduksi PTU .

*Potassium iodate* ( $KIO_3$ ) pada dosis 39,6  $\mu$ gI/hari melalui rute oral selama 12 minggu menyebabkan hipotiroid subklinis pada tikus jantan wistar hipotiroid ditandai dengan kadar TSH yang lebih tinggi, dan kadar FT4 yang tidak berbeda dengan kontrol (Tabel 2). Peningkatan kadar TSH pada hipotiroid subklinis menunjukkan telah terjadi hipofungsi tiroid ringan. Hal ini disebabkan karena hubungan antara TSH dengan FT4 disirkulasi bersifat *log-linear* didasarkan pada mekanisme umpan balik negatif hipotalamus-hipofisis-tiroid (H-P-T) (Hidayat & Susbiantonny, 2018), sehingga FT4 yang berkurang dalam jumlah kecil akan berkorelasi dengan peningkatan logaritmik TSH (Gourmelon *et al.*, 2019). Konsentrasi iodium yang tinggi menyebabkan terjadinya penurunan ringan kadar hormon tiroid dan peningkatan kadar TSH ke batas atas kisaran normal telah dilaporkan pada beberapa penelitian. Kegagalan adaptasi terhadap efek *Wolff-Chaikoff* akut diperkirakan merupakan mekanisme yang mendasarinya. Kegagalan adaptasi dapat disebabkan karena sel-sel tiroid mengalami kerusakan akibat keadaan patologis yang dialami sebelumnya, dan antitiroid terbukti sebagai salah satu faktor risiko penyebab kegagalan adaptasi tersebut (Leung & Braverman, 2014).

Hipertiroidisme yang diinduksi iodium telah dilaporkan berasal dari berbagai penyakit tiroid dan bukan merupakan entitas etiologi tunggal (Roti & Degli, 2001). *Potassium iodate* ( $KIO_3$ ) pada dosis 79,2  $\mu$ gI/hari melalui rute oral selama 12 minggu menyebabkan hipertiroid pada tikus jantan wistar hipotiroid ditandai dengan kadar TSH yang lebih rendah dan kadar FT4 yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol (Tabel 2). Mekanisme hipertiroid yang diinduksi iodida tidak sepenuhnya diketahui, diperkirakan keadaan tersebut dapat terjadi akibat proliferasi sel-sel tiroid menginduksi peningkatan fiksasi mutasi dan merangsang berkembangnya nodul otonom yang tidak atau kurang responsif terhadap regulasi dalam menanggapi konsentrasi TSH seperti yang sering dijumpai pada hipotiroidisme akibat defisiensi iodium jangka panjang. Pada keadaan tersebut, dosis tinggi iodium menyebabkan produksi hormon tiroid meningkat (Shahid & Sharma, 2019). Selain penggunaan antitiroid, faktor risiko paparan iodium berlebih menyebabkan hipertiroidisme juga dilaporkan terjadi pada kekurangan iodium, penyakit tiroid, gondok nodular, penyakit *Graves*’, dan pengobatan *amiodarone* atau *interferon-alpha* (Ozturk *et al.*, 2021; Roti & Degli, 2001).

Autoimunitas tiroid dapat terjadi akibat konsentrasi iodium yang tinggi di sel-sel tirosit memicu terbentuknya ROS secara berlebihan yang dihasilkan selama proses *trapping*, oksidasi, dan organifikasi menyebabkan peningkatan stres dan kerusakan sel oksidatif yang merangsang tirosit untuk memproduksi dan mensekresikan sitokin dan kemokin sehingga terjadi rekrutmen sel-sel limfosit ke tiroid untuk bertemu dengan *auto-antigen* utama yang terlibat dalam patogenesis (Luo *et al.*, 2014). Tiga target utama antigen terhadap antibodi tiroid adalah reseptor tirotropin (TSHR), tiroglobulin, dan antigen mikrosomal tiroid (TPO) (Chistiakov,



2005). *Potassium iodate* ( $\text{KIO}_3$ ) pada semua dosis melalui rute oral selama 12 minggu tidak menyebabkan autoimunitas tiroid pada tikus jantan wistar hipotiroid (Tabel 2). Iodium sebagai penyebab autoimunitas tiroid pada manusia dan hewan masih menjadi kontroversi. Hasil studi ini sejalan dengan penelitian *in vivo* yang menunjukkan bahwa iodium yang berasal dari iodida tidak menginduksi tiroiditis autoimun pada tikus strain *outbred*, tetapi pada tikus strain *inbred* yang rentan memiliki tingkat kejadian tiroiditis autoimun yang tinggi dan merespon iodida dengan peningkatan autoimunitas tiroid (John *et al.*, 2004)

Fungsi tiroid normal, hormon tiroid mempengaruhi jalur utama metabolisme secara optimal melalui aksi di otot rangka, hati, otak, lemak putih, lemak coklat, dan pankreas untuk mengendalikan keseimbangan energi (Liu & Brent, 2010; Mullur *et al.*, 2014). *Potassium iodate* ( $\text{KIO}_3$ ) pada dosis 19,8  $\mu\text{gI/hari}$  dan 39,6  $\mu\text{gI/hari}$  melalui rute oral selama 12 minggu tidak menyebabkan perubahan BB pada tikus jantan wistar hipotiroid (Gambar 1). Pada eutiroid dan hipotiroid subklinis, konsentrasi hormon tiroid sebagai regulator kunci metabolisme berada pada kisaran fisiologis. Karena hormon tiroid tetap berfungsi secara optimal dalam mempengaruhi jalur utama metabolisme dengan mengatur penyimpanan dan pelepasan energi sehingga keseimbangan energi tetap terkendali maka perubahan BB tidak terjadi (Liu & Brent, 2010; Sinha *et al.*, 2018). Sebaliknya,  $\text{KIO}_3$  pada dosis 79,2  $\mu\text{gI/hari}$  melalui rute oral selama 12 minggu menurunkan BB tikus jantan wistar hipotiroid (Gambar 1). Status hormon tiroid berkorelasi dengan berat badan dan pelepasan energi. Hormon tiroid diproduksi dan disekresikan oleh kelenjar tiroid dalam jumlah yang berlebihan pada hipertiroid. Kadar hormon tiroid yang tinggi menyebabkan keadaan hipermetabolik yang berdampak pada peningkatan pelepasan energi, kadar kolesterol rendah, peningkatan lipolisis, dan glukoneogenesis, sehingga menyebabkan penurunan BB (Mullur *et al.*, 2014).

Sistem tiroid dirancang untuk mempertahankan homeostasis dalam organisme, kadar hormon tiroid mungkin mencerminkan perubahan fisiologis hanya untuk waktu yang terbatas relatif segera sesudah terpapar (Jahnke *et al.*, 2004). Sintesis hormon tiroid dan anatomi kelenjar tiroid pada manusia dan hewan laboratorium tampak memiliki kesamaan. Namun, harus diingat bahwa pada efek yang diamati dalam studi toksisitas hewan pengerat, diperlukan pertimbangan yang sangat hati-hati sebelum mengasumsikan bahwa paparan serupa pada manusia akan menyebabkan efek yang juga serupa (Choksi *et al.*, 2003).

#### 4. Kesimpulan

*Potassium iodate* ( $\text{KIO}_3$ ) pada dosis 19,8  $\mu\text{gI/hari}$  tidak menyebabkan gangguan fungsi tiroid, hipotiroid subklinis ditemukan pada pemberian  $\text{KIO}_3$  dosis 39,6  $\mu\text{gI/hari}$ , dan hipertiroid disertai penurunan BB ditemukan pada pemberian  $\text{KIO}_3$  dosis 79,2  $\mu\text{gI/hari}$  melalui rute oral

selama 12 minggu pada tikus jantan wistar hipotiroid. Iodat tidak menyebabkan autoimunitas tiroid.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih disampaikan kepada Kepala Kepala Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Magelang, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta, Peneliti, dan Teknisi Litkayasa Balai Litbang Kesehatan Magelang atas dukungannya.

### Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap studi dan publikasi naskah ini.

### Daftar Pustaka

- Aakre, I., Bjørø, T., Norheim, I., Strand, T. A., Barikmo, I., dan Henjum, S. (2015). Excessive Iodine Intake and Thyroid Dysfunction Among Lactating Saharawi Women. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 31, 279–284.
- Bianco, A. C., Anderson, G., Forrest, D., Galton, V. A., Gereben, B., Kim, B. W., Kopp, P. A., Liao, X. H., Obregon, M. J., Peeters, R. P., Refetoff, S., Sharlin, D. S., Simonides, W. S., Weiss, R. E., dan Williams, G. R. (2014). American Thyroid Association Guide To Investigating Thyroid Hormone Economy And Action In Rodent And Cell Models. *Thyroid*, 24(1), 88–168. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0109>
- Çelik, I., Türkoğlu, V., dan Yeğin, E. (2000). Effects of Propylthiouracil-Induced Hypothyroidism on Plasma Lipid Table in Rabbits. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 24(2), 149–152.
- Chistiakov, D. A. (2005). Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Autoimmune Diseases*, 2(1), 1.
- Choksi, N. Y., Jahnke, G. D., St. Hilaire, C., dan Shelby, M. (2003). Role of Thyroid Hormones in Human and Laboratory Animal Reproductive Health. *Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology*, 68(6), 479–491.
- Ekott, E., dan Etukudo, U. (2017). Iodine Stability in Commercial Salt Brands in Nigeria. *International Journal of Engineering and Technical Research (IJETR)*, 7(3), 10–13.
- Erhirhie, E. O., Ekene, N. E., dan Ajaghaku, D. L. (2014). Guidelines On Dosage Calculation And Stock Solution Preparation In Experimental Animals' Studies. *Nat Sci Res*, 4(18), 100–106.
- Gourmelon, R., Donadio-Andréi, S., Chikh, K., Rabilloud, M., Kuczewski, E., Gauchez, A. S., Charrié, A., Brard, P. Y., Andréani, R., Bourre, J. C., Waterlot, C., Guédel, D., Mayer, A., Disse, E., Thivolet, C., Boullay, H. Du, Falandry, C., Gilbert, T., François-Joubert, A., Vignoles, A., Ronin, C., dan Bonnefoy, M. (2019). Subclinical Hypothyroidism: is it Really Subclinical with Aging? *Aging and Disease*, 10(3), 520–529.
- Heli, R., Mahdi, C., dan Prasetyawan, S. (2014). The Effect of KIO<sub>3</sub> and KI Salt Towards Iodine Levels (I<sub>2</sub>) in Urine, Malondialdehyde (MDA) and The Histology of Thyroid Gland of Goitrogenic Rat. *J. Pure App. Chem. Res*, 3(3), 123–130.
- Hidayat, T., dan Susbiantonny, A. (2018). Pengaruh Hipotiroid Terhadap Berat Badan Dan Konsumsi Pakan Pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Media Gizi Mikro Indonesia*, 10(1), 65–76. <https://doi.org/10.22435/mgmi.v10i1.1004>
- Hidayat, T., Susbiantonny, A., dan Yunitawati, D. (2015). Pengaruh Ekstrak Etanol Ciplukan Terhadap Penurunan Kadar Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Tikus Jantan Galur Wistar Induksi Propylthiouracil. *Media Gizi Mikro Indonesia*, 7(1), 11–24.
- Hubrecht, R., dan Kirkwood, J. (2010). *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals*: (8th ed.). Universities Federation for Animal

- Welfar. <https://doi.org/10.1002/9781444318777>
- Hussein, A. E. A. M., Abbas, A. M., El Wakil, G. A., Elsamanoudy, A. Z., dan El Aziz, A. A. (2012). Effect Of Chronic Excess Iodine Intake On Thyroid Function And Oxidative Stress In Hypothyroid Rats. *Bull. Egypt. Soc. Physiol. Sci*, 90(5), 617–625.
- Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. (2001). *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc* (Iodine). National Academies Press (US).
- Jahnke, G. D., Choksi, N. Y., Moore, J. A., dan Shelby, M. D. (2004). Thyroid Toxicants: Assessing Reproductive Health Effects. *Environmental Health Perspectives*, 112(3), 363–368. <https://doi.org/10.1289/ehp.6637>
- John, R., Gary, D., Steven, G. S., dan Amata, R. (2004). Toxicological Profile for Iodine. In *U.S. Department of Health and Human Services* (Issue April). Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Khalawi, A. A., Al-Robai, A. A., Khoja, S. M., dan Shaker Ali, S. (2013). Can Nigella Sativa Oil (Sno) Reverse Hypothyroid Status Induced By PTU In Rat? Biochemical And Histological Studies. *Life Sci*, 10(2), 802–811.
- Karbownik-Lewinska, M., Stepniak, J., Milczarek, M., dan Lewinski, A. (2015). Protective Effect of KI in mtDNA in Porcine Thyroid: Comparison with KIO<sub>3</sub> and nDNA. *Eur J Nutr*, 54(2), 319–323.
- Leung, A. M., dan Braverman, L. E. (2014). Consequences of Excess Iodine. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(3), 136–142.
- Li, Q., Mair, C., Schedle, K., Hammerl, S., Schodl, K., dan Windisch, W. (2012). Effect Of Iodine Source And Dose On Growth And Iodine Content In Tissue And Plasma Thyroid Hormones In Fattening Pigs. *Eur J Nutr*, 51(6), 685–691.
- Liu, Y. Y., dan Brent, G. A. (2010). Thyroid Hormone Crosstalk With Nuclear Receptor Signaling In Metabolic Regulation. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 21(3), 166–173.
- Luo, Y., Kawashima, A., Ishido, Y., Yoshihara, A., Oda, K., Hiroi, N., Ito, T., Ishii, N., dan Suzuki, K. (2014). Iodine Excess As An Environmental Risk Factor For Autoimmune Thyroid Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(7), 12895–12912. <https://doi.org/10.3390/ijms150712895>
- Marković, L., Mihailović-Vučinić, V., dan Artonović, J. (2010). Hormones Of Thyroid Gland In Sera Of Rats Treated With Different Dose Of Concentrated Potassium Iodine Solutions. *Srp Arh Celok Lek*, 138(5–6), 323–327.
- Milczarek, M., Stepniak, J., Lewinski, A., dan Karbownik-Lewinska, M. (2013). Potassium Iodide, But Not Potassium Iodate, As A Potential Protective Agent Against Oxidative Damage To Membrane Lipids In Porcine Thyroid. *J Thyroid Res*, 6(1).
- Mullur, R., Liu, Y. Y., dan Brent, G. A. (2014). Thyroid Hormone Regulation Of Metabolism. *Physiological Reviews*, 94(2), 355–382. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013>
- Nambiar, P. R., Palanisamy, G. S., Okerberg, C., Wolford, A., Walters, K., Buckbinder, L., dan Reagan, W. J. (2014). Toxicities Associated with 1-month Treatment with Propylthiouracil (PTU) and Methimazole (MMI) in Male Rats. *Toxicologic Pathology*, 42(6), 970–983.
- Ozturk, T., Sengul, D., dan Sengul, I. (2021). Jod-Basedow Phenomenon: Phenomenal Thyrotoxicosis? *Sanamed*, 16(3), 221–226. <https://doi.org/10.24125/sanamed.v16i3.531>
- Paget, G. E., dan Barnes, J. M. (1964). Toxicity Test. In D. R. Laurence dan A. L. Bacharach (Eds.), *Evaluation of Drug Activities Pharmacometrics*, 1, pp. 135–166. Academic Press London and New York.
- Park, S. H., dan Song, M. Y. (2016). Effects Of Aerobic And Anaerobic Exercise On Spatial Learning Ability In Hypothyroid Rats: A Pilot Study. *Journal of Physical Therapy Science*, 28(12), 3489–3492. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.3489>

- Roti, E., dan Degli, U. E. (2001). Iodine Excess And Hyperthyroidism. *Thyroid*, 11(5), 493–500. <https://doi.org/10.1089/105072501300176453>
- Shahid, M. A., dan Sharma, S. (2019). Physiology, Thyroid Hormone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
- Sinha, R. A., Singh, B. K., dan Yen, P. M. (2018). Direct Effects Of Thyroid Hormones On Hepatic Lipid Metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 259–269. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.10>
- Sun, R., Wang, J., Li, X., Li, L., Yang, J., Ren, Y., Xi, Y., dan Sun, C. (2015). Effect Of Iodine Intake on p14ARF and p16INK4a expression In Thyroid Papillary Carcinoma In Rats. *Med Sci Monit*, 21, 2288–2293. <https://doi.org/10.12659/MSM.893486>
- Welch-White, V., Dawkins, N., Graham, T., dan Pace, R. (2013). The Impact Of High Fat Diets On Physiological Changes In Euthyroid And Thyroid Altered Rats. *Lipids Health Dis*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-100>
- Wilson, G., Mooradian, A., Alexandraki, I., dan Samrai, G. (2011). Chapter 35 - Endocrinology. In R. E. Rakel & D. P. Rakel (Eds.), *Textbook of Family Medicine (Eighth Edition)* (Eighth Edi, pp. 756–801). W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1160-8.10035-1>
- World Health Organization. (2001). *Assessment Of Iodine Deficiency Disorders And Monitoring Their Elimination : A Guide For Programme Managers* (2nd ed., pp. 1–99). World Health Organization.
- World Health Organization. (2007). *Assessment Of Iodine Deficiency Disorders And Monitoring Their Elimination : A Guide For Programme Managers* (3rd ed., pp. 1–107). World Health Organization.
- World Health Organization. (2014). Guideline: Fortification Of Food-Grade Salt With Iodine For The Prevention And Control Of Iodine Deficiency Disorders. In *Who Guideline*. World Health Organization.
- Zhixin, Y., Chang, D., Daixing, H., Denghui, W., Jiang, Z., dan Xinliang, S. (2021). Correlation Between Body Mass Index And Clinicopathological Characteristics Of Papillary Thyroid Carcinoma. *Chinese Journal of Endocrine Surgery*, 15(5), 494–498. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn.115807-20201117-00346>
- Zimmermann, M. B. (2013). Iodine Deficiency And Excess In Children: Worldwide Status In 2013. *Endocr Pract*, 19(5), 839–846. <https://doi.org/10.4158/EP13180.RA>

