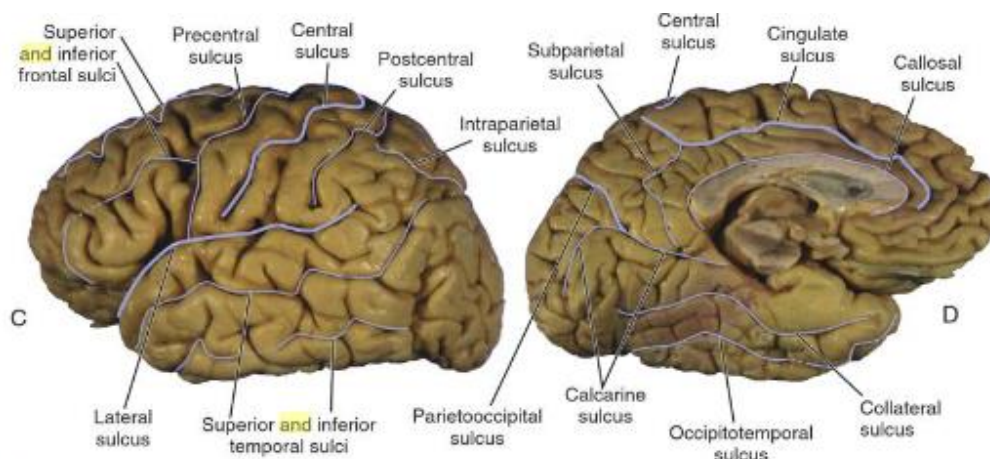


BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Otak dan Kemampuan Kognitif

Otak berasal dari kata *brain* (dari kata Anglon Saxon, *braegen*). Orang Yunani menyebutnya *enkephalos*. Kata ini menjadi asal kata *encephalon* yang biasa disebut dalam bidang kedokteran sebagai otak. Berat bersih otak adalah sekitar 1400 g atau 2% dari berat badan seseorang. Tidak ada hubungan sama sekali antara berat otak ini dengan tingkat kecerdasan seseorang (Pasiak, 2008).



Gambar 2. Struktur anatomi otak (Vanderah & Gould, 2016)

Ada beberapa bagian dari otak yang berfungsi sebagai pengolah informasi yaitu, talamus, sistem limbik, dan serebrum. Semua bagian itu terletak di otak depan. Bagian bagian inilah yang nantinya akan mengatur lalu lintas informasi yang akan masuk ke dalam otak manusia. Talamus bertugas untuk menyampaikan informasi sensori menuju ke korteks. Tambah lagi, bagian ini juga berperan dalam perhatian saat tidur. Contohnya, talamus menyampaikan informasi sensori dari mata menuju daerah visual pada korteks serebral (Rathus, 2005).

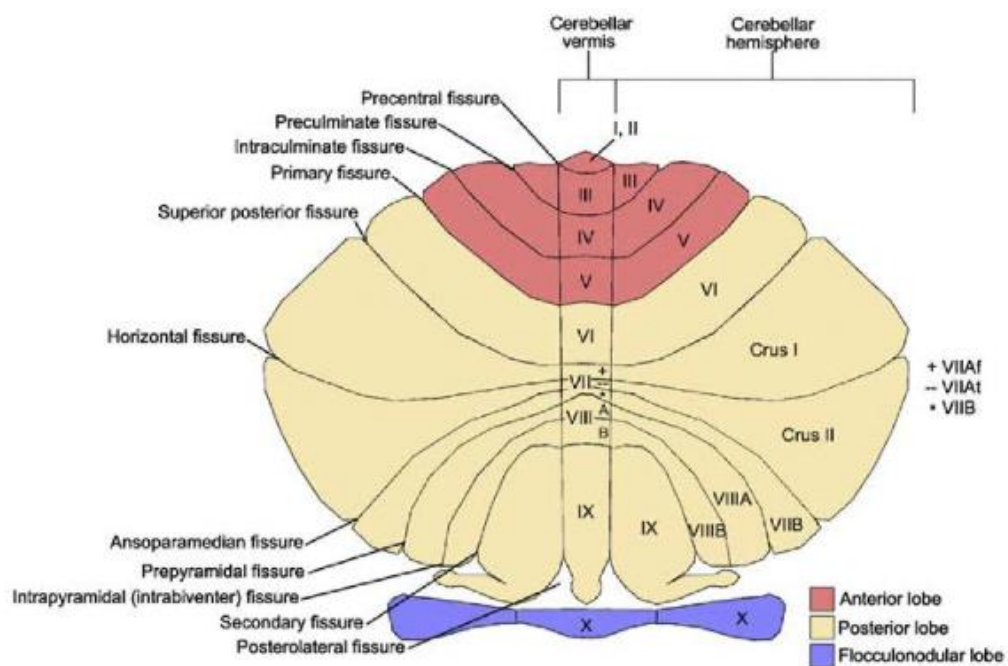
Sistem limbik merupakan struktur yang berfungsi untuk mengatur memori, hal ini dikemukakan oleh Rathus (2005). Ada tiga bagian system limbik, yaitu amigdala, hipokampus, dan beberapa bagian dari hipotalamus. Amigdala berfungsi sebagai pengatur emosi, proses belajar, dan memori. Hipokampus dan amigdala sangat berhubungan. Amigdala berfungsi untuk membentuk pengalaman emosionalnya, sementara hipokampus bertugas untuk membentuk memorinya. Selain itu hipokampus juga berfungsi untuk mengingat dan berfungsi sebagai navigasi ruangan (Passer dan Smith, 2007).

Proses mengingat dimulai dari aktivitas otot indera penglihatan dan indera pendengaran yang diatur oleh area sensorik primer yang berfungsi untuk mengenali sensasi spesifik. kemudian informasi diteruskan ke sensorik sekunder untuk mengartikan sinyal-sinyal sensorik spesifik seperti warna, intensitas cahaya, bentuk dan tekstur benda serta aspek-aspek penglihatan lainnya dan kombinasi nada suara, urutan nada, dan mulai menginterpretasikan memberi tafsiran derajat tinggi sinyal-sinyal dari seluruh area sensorik di sekitarnya secara spesifik (Guyton dan Hall, 2007).

2. Serebelum dan sel *Purkinje*

Serebelum memiliki peran sebagai pengatur keseimbangan dalam tubuh dan perencanaan serta eksekusi gerakan sadar. Sehingga, tanpa serebelum gerakan menjadi tidak stabil meskipun perangsangan listrik serebelum tidak akan menimbulkan sensasi sadar apapun dan jarang menimbulkan gerakan motorik (Hall, 2011). Serebelum merupakan bagian otak terbesar kedua setelah cerebrum yang menempati bagian inferior dan posterior dari rongga tengkorak. Struktur

permukaan serebelum berlipat-lipat, menyebabkan permukaan korteks menjadi luas, sehingga berdampak pada banyaknya jumlah neuron di serebelum. Serebelum memiliki massa 10 % dari volume otak, namun jumlah neuron pada serebelum lebih dari 50% dari jumlah total neuron otak (Sherwood, 2007; Tortora dan Derrickson, 2009).



Gambar 3. *Serebelum* (Marien & Manto, 2016)

Anatomi dan fisiologi. Serebelum memiliki ukuran seperti bola *softball* terletak dibawah lobus oksipitalis serebrum, berada di belakang *medulla* dan *pons* pada *fossa cranii posterior* dan di atasnya tertutup oleh *tentorium cerebelli*. Serebelum duduk dan menempel disebuah batang yang disebut *pedunculus*. Serebelum terpisah dari cerebrum oleh sebuah alur melintang sepanjang *tentorium serebelum* yang di sebut *fissure transversum* (Bear ., 2007; Mauk dan Thach, 2008; Tortora dan Derrickson, 2009).

Secara anatomis serebelum dibagi menjadi 3 lobus yang dipisahkan oleh dua fisura yang dalam (primer dan sekunder), yaitu lobus anterior dan lobus posterior berperan dalam pengaturan pergerakan bawah sadar otot skelet, serta lobus *flokulonodular* berada di permukaan inferior yang berkontribusi dalam keseimbangan (Hall, 2011; Tortora dan Derrickson, 2009). Serebelum terbagi menjadi lobus-lobus yang diberi nomor dari nomor I sampai X, dimulai dorsal vermis dan berakhir pada inferior posterior vermis (Mauk dan Thach, 2008).

Dilihat dari inferior dan superior bentuk serebelum menyerupai kupu-kupu. Pada *region midline* terdapat lapisan yang berbentuk seperti cacing yang disebut vermis dan bagian lateral disebut *hemispherium cerebelli*. Pada area vermis dan bagian lateral disebut *hemispherium cerebelli*. Pada area vermis terdapat sebagian besar pengatur untuk pergerakan otot menurut sumbu tubuh, leher, bahu, dan pinggul. Sedangkan *hemispherium cerebelli* dibagi menjadi zona intermediate dan zona lateral. Zona intermediate berkontribusi pada pengaturan kontraksi otot bagian distal ekstremitas atas dan bawah, khususnya tangan dan jari serta kaki dan ibu jari kaki. Sedangkan zona lateral berperan untuk merencanakan, mengurutkan dan menghitung waktu gerakan-gerakan kompleks anggota tubuh. Berbeda dengan serebrum, hemisfer kiri serebelum bertanggung jawab mengatur pergerakan anggota badan sebelah kiri dan hemisfer kanan mengatur pergerakan sebelah kanan (Bear, 2007; Hall, 2011).

Bagian luar tersusun oleh tiga lapisan korteks yang terdiri dari lembaran-lembaran besar yang tipis, melipat secara parallel dengan arah menyilang, dan setiap lipatan disebut *folia*. *Folia* pada manusia memiliki panjang 120 cm dan lebar

17 cm. lapisan dalam yang terdapat di bawah korteks yang berlipat disebut nukleus dalam (Hall, 2011; Mauk dan Thach, 2008).

Korteks serebelum diatur dalam tiga lapisan, yaitu

1. Lapisan Granular (GL)

Dimana mossy fiber aferen tiba dan sel kontak granular dan sel golgi (*flocculus* dan sel-sel *brush unipolar*).

2. Lapisan sel *Purkinje* (PC)

Sebuah lembaran datar yang mengandung sel somata *purkinje*, berbaring diatas sel granular.

3. Lapisan Molekuler (ML)

Tingkat perifer ke lapisan sel *purkinje*, yang berisi interneuron molekuler lapisan (keranjang dan sel *stellate*), *arbors dendritic* sel *purkinje* dan serat paralel (Llinas & Negrello, 2015).

Berdasarkan proyeksi dari korteks ke nukleus dalam, korteks dibagi menjadi tiga zona longitudinal yaitu medial, intermedial dan lateral. Masing-masing zona dibedakan berdasarkan jenis informasi yang diterima yang berasal dari serabut *mossy*. Zona medial didominasi oleh informasi yang berasal dari region *vestibular*, *somatosensoris*, visual dan auditoris. Zona intermedial menerima informasi proprioseptif dan somatosensoris dari batang otak dan korteks motorik. Sedangkan zona lateral menerima informasi melalui nukleus pontin dari korteks motorik, korteks premotor dan kemungkinan dari semua bagian lain dari korteks serebri kecuali bagian lobus temporal (Mauk dan Thach, 2008).

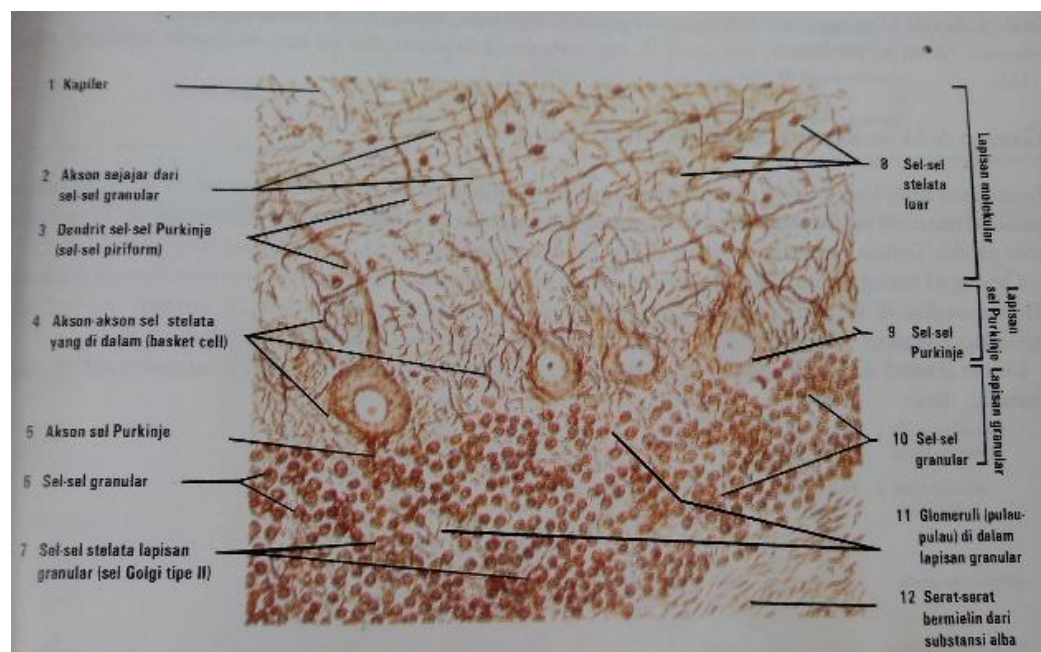
Serabut *mossy* merupakan serabut aferen paling banyak pada korteks yang berasal dari saraf sensoris perifer, namun sebagian besar berasal dari saraf *medulla spinalis* dan batang otak. Serabut *mossy* melepas *glutamate* sebagai *transmitter* dan bersinaps pada sel *granul*. Sedangkan serabut *climbing* merupakan lanjutan dari *olive inferior* dapat bersinaps pada sel *purkinje* di banyak tempat (Ito, 2012; Purves ., 2004). Selain itu, korteks juga terdiri dari lima jenis sel utama yang terdapat pada korteks serebelum, tersebar dalam tiga lapisan molekuler, lapisan sel *purkinje* dan lapisan sel *granul* (Barlow, 2002). Lima jenis sel tersebut antara lain sel *granul*, sel *purkinje*, sel *golgi*, sel *basket* dan sel *stelat*.

Sel *granul* merupakan satu-satunya *neuron eksitatorik* pada korteks serebelum, terletak di lapisan *granul*, memiliki 4-5 lapis *dendrit* pendek. Setiap satu sel *granul* menerima 4-5 *impuls eksitatorik* dari serabut *mossy* melalui reseptor AMPA dan NMDA, aksonnya menuju lapisan molekuler bercabang dua (bentuk T) paralel terhadap sumbu longitudinal *folia* disebut serabut paralel yang bersifat eksitatorik dan bersinaps dengan sel *purkinje*. Selain itu, sel *granul* juga mendapatkan impuls inhibitorik dari sel *golgi*.

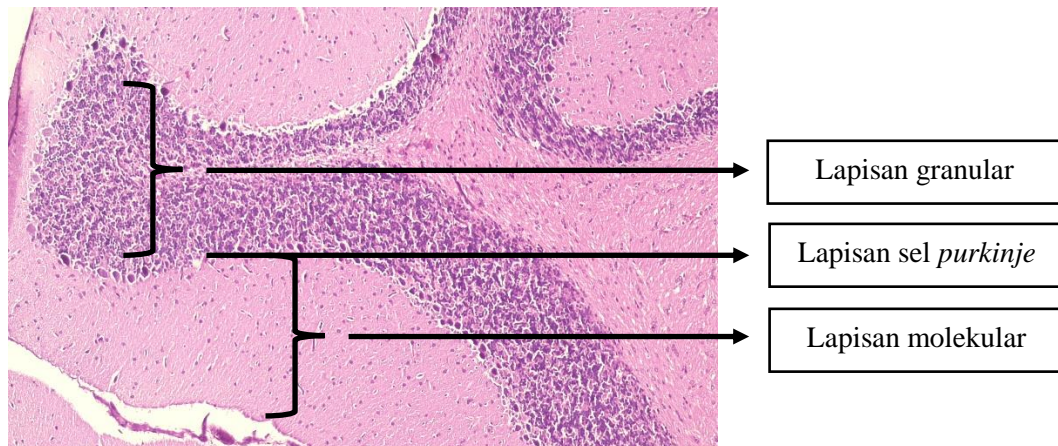
Lapisan molekuler mengandung sel-sel stelata yang dilintasi secara horizontal oleh akson tanpa myelin. Sel basket kolateral desendens yang letaknya lebih dalam bercabang-cabang sekitar sel *purkinje* dengan susunan mirip keranjang. Akson sel *granul* di dalam lapisan granular meluas ke dalam lapisan molekuler dan juga berjalan horizontal sebagai serabut-serabut tanpa myelin (*microcitus*, tipe2 *microglia* dan fungsi)(Eroschenko, 2010)

Di lapisan granular, ditemukan banyak sel *granul* kecil dengan inti terpulas gelap dan sedikit sitoplasma. Di dalam lapisan granular, tersebar sel-sel stelata besar atau sel golgi tipe II dengan inti vesikuler khas dan lebih banyak sitoplasma. Diseluruh lapisan granular, terdapat celah-celah kecil bening, tersebar tidak teratur, yang disebut glomeruli (Eroschenko, 2010).

Sel *purkinje* merupakan sel yang memiliki ukuran terbesar, termasuk jenis neuron *GABAergic* dan merupakan output utama yang bersifat inhibitorik dari korteks serebelum. Sel *purkinje* berada di lapisan *purkinje* (*Ganglionare*) serebelum, menerima impuls dari sel *granul*, sel *stelat*, sel *basket* dan sel *purkinje* lain. Akson utamanya bersinaps pada nukleus dalam (nukleus *dentatus*) dan nukleus *vestibule*. Setiap satu sel *purkinje* dapat bersinaps dengan 35 sel nukleus. Jumlah sel *purkinje* diperkirakan 15.000.000 pada manusia, 1.500.000 pada kucing (Barlow, 2002) dan 200.000 sampai 258.000 pada tikus wistar jantan remaja (Korbo ., 1993; Miki ., 1999; Suryanti 2010).



Gambar 4. Gambar skema histologi serebelum



Gambar 5. Histologi serebelum

Sel *purkinje* secara (fungsi) khas tersusun oleh satu baris pada pertautan antara lapisan molecular dan lapisan granular. Badan selnya besar, berbentuk labu, menjulurkan satu atau lebih dendrit tebal yang melintasi lapisan molecular dan granular sampai permukaan, sambil bercabang-cabang disepanjang jalannya. Akson halus keluar dari dasar sel *purkinje*, melintasi lapisan granular dan memperoleh selubung saat memasuki substansi alba (Eroschenko, 2010).

Sel *purkinje* adalah neuron terbesar di system saraf pusat vertebra. Dendrit mereka datar (isoplanar) dan menumpuk di korteks seperti daun ditekan. Sel *purkinje* pada manusia sebanyak 200.000 sinapsis. Akson sel *purkinje* memberikan satu-satunya output dari korteks serebelum. Setiap sel memiliki dendritik yang besar dan luas, dendrit primer tunggal, bola seperti soma (20-40) dan panjang, ramping akson yang bermielin ketika meninggalkan lapisan granular. Sebagai akson sel *purkinje* utama daun cortex, memberikan jaminan berulang yang naik kembali melalui lapisan granular atas dan di bawah somata *purkinje* dan akhirnya membentuk sinapsis dengan *golgi* dan sel *purkinje* (Llinas & Negrello, 2015).

Sel *purkinje* terletak pada lapisan ganglionare korteks serebelum yang mempunyai fungsi untuk melakukan koordinasi yang mengatur gerakan volunter pada setiap fungsi motorik (Llinas & Negrello, 2015)

Input yang membentuk sinaps pada sel *purkinje* yang bersifat eksitatorik ada 2 yaitu sinaps serabut *parallel-purkinje* dan sinaps serabut *climbing-purkinje*. Pada sinaps serabut *parallel-purkinje*, serabut parallel melepaskan *glutamate* sebagai transmitternya. Terdapat 2 jenis potensial sinaps yang terjadi yaitu melalui reseptor AMPA dan mGluR1. AMPA memediasi *excitatory postsynaptic potentials* (EPSPs) yang cepat dan dapat dibangkitkan langsung dari impuls setiap sel *granul*. Sedangkan mGluR1 memediasi EPSPs lambat dan dapat diobservasi hanya dengan kejang singkat dari serabut parallel. Sedangkan sinaps serabut *climbing-purkinje* melalui *transmitter glutamate* menyebabkan EPSPs yang besar dan terjadi lonjakan Ca^{2+} pada sel *purkinje*. Hal ini terjadi akibat adanya sinaps setiap serabut *climbing* pada satu sel *purkinje* (1.300 sinaps pada tikus) (Ito,2012).

Sirkuit neuron serebelum. Informasi yang dapat secara langsung mempengaruhi kerja serebelum dalam pengaturan kerja koordinasi motorik berasal dari korteks serebri, batang otak dan dari reseptor otot-otot perifer. Hubungan antara serebelum dan bagian system saraf yang lain terjadi melalui tiga jaras besar yang disebut *pedunculus* serebelum. Jaras tersebut antara lain *pedunculus* serebelum *medial*, *pedunculus* serebelum *inferior* dan *pedunculus* serebelum superior (Hendelman, 2006; 2006; Purves., 2004).

Pedunculus serebelum *medial* merupakan jaras aferen ke serebelum, sebagian besar yang melalui jaras ini akan membentuk nukleus *ponti* di *pons*.

Nukleus *ponti* menerima input dari semua area korteks serebri dan *colliculus superior*. Satu dari dua *pedunculus serebelum medial* berisi lebih dari 20 juta *akson* (sebagai perbandingan *tractus piramidalis tractus opticus* hanya berisi kira-kira 1 juta *akson*). Jaras *pedunculus cerebelli inferior* merupakan jaras yang paling kecil, namun lebih kompleks dibandingkan dengan *pedunculus* lainnya karena berisi jaras aferen dan eferen. Jaraas eferen pada *pedunculus* ini diteruskan ke nukleus *vestibule* dan formasi *retikularis* sedangkan jaras aferennya sebagian besar membawa informasi *propioseptif* tubuh, meliputi *akson* yang berasal dari nukleus *vestibule*, *medulla spinalis* dan beberapa region dari *tegmentum* batang otak. Sedangkan *pedunculus serebelum superior* merupakan jaras eferen yang membawa sebagian besar informasi dari serebelum. Jaras akan menuju nukleus dalam, dan *aksonnya* akan di proyeksikan ke *upper motor neuron* di nukleus *rubra*, lapisan dalam *colliculus superior* dan setelah melewati talamus dorsal menuju korteks motor primer serta area korteks premotor (Purves., 2004).

Jaras aferen yang menuju korteks serebelum akan berakhir pada sel *purkinje*. Sel *purkinje* menerima informasi dari korteks serebri secara tidak langsung. Sel-sel neuron di nukleus pontin menerima informasi dari korteks cerebri yang kemudian meneruskan informasi secara kontra lateral ke korteks serebelum. *Akson* dari nukleus *pontin* dan sumber lain disebut serabut *mossy*, bersinaps dengan sel *granul*, kemudian akan naik ke serabut parallel di lapisan molekuler dan selanjutnya bersinaps sebagai eksitatorik ke *dendrit sel purkinje*. Sel *purkinje* juga menerima input secara langsung pada bagian *dendrit* dari serabut *climbing*.

Sel *purkinje* menerima lebih dari 100.000 input dan menjadi satu-satunya sel output di korteks serebelum (Abrams dan Zhang, 2011). Informasi yang telah sampai sel *purkinje*, akan diarahkan ke nukleus dalam. Seluruh output yang keluar bersifat inhibitorik karena sel *purkinje* bersifat *GABAergik*. Hal ini berfungsi untuk memodulasi eksitasi pada sel nukleus dalam. Selain inhibisi dari sel *purkinje*, nukleus dalam juga menerima input eksitatorik dari serabut *mossy* dan serabut *climbing*.

Sel *purkinje* mendapatkan inhibisi dari sirkuit saraf local yang bersinaps pada *dendrit* dan badan sel *purkinje*. Input inhibitori yang kuat berasal dari sel basket yang membentuk kompleks sinap di badan sel *purkinje*. Sirkuit saraf local yang lainnya adalah sel stellat yang menerima input dari serabut parallel dan memberi input inhibitorik dengan bersinaps pada *dendrit* sel *purkinje*. Masing-masing sel *purkinje* menerima 100.000 input serabut parallel. Selain itu terdapat satu sel di lapisan molekuler yaitu sel *golgi* yang mendapat input dari serabut parallel (sel *granul*). Sel *golgi* berperan sebagai umpan balik dengan menginhibisi sel *granul*. Proses ini selanjutnya menjadi satu kompleks sirkuit intrinsik yang berulang dan berlangsung terus menerus yang merupakan dasar fungsional modulasi serebelum dalam pengaturan pergerakan dan perubahan pengaturan pembelajaran motorik jangka panjang (Purves ., 2004).

Pengaturan motorik selain diperankan oleh beberapa area di korteks serebri juga dibantu oleh *ganglia basalis* dan serebelum. *Ganglia basalis* membantu merencanakan dan mengendalikan pola gerakan yang kompleks (Hall, 2011). Sedangkan serebelum secara umum mempunyai fungsi utama melakukan

koordinasi gerakan-gerakan sadar meliputi aktivitas otot dan mengontrol keseimbangan dan tonus otot melalui hubungan dengan system *vestibulum* dan *medulla spinalis* melalui *neuron motor gamma* (Waxman, 2007). Berdasarkan pengaturan fungsi koordinasi motorik, serebelum dapat dibagi menjadi tiga bagian atau tingkatan, yaitu:

Vestibuloserebelum. Merupakan bagian serebelum yang bertanggung jawab menyediakan sirkuit saraf bagi sebagian besar gerakan keseimbangan tubuh dan gaya berjalan. Bagian ini terdiri dari dua komponen kortikal yaitu *flocculus* dan *nodulus*, karenanya bagian ini juga disebut *lobus flocculonodular*. *Flocculus* adalah lobus kecil dari serebelum yang berada di bawah serebelum posterior dan sebagian *vermis* yang ada di sekitarnya. Vestibule serebelum mengirim serabutnya ke nukleus *fastigial* (salah satu jenis *nucleus* dalam).

Spino serebelum. Bagian ini berisi sirkuit yang berfungsi untuk mengkoordinasi tonus otot dan gerakan-gerakan bagian distal tubuh terutama tangan dan kaki. Sebagian besar bagian ini terdiri dari *vermis* anterior dan posterior, ditambah zona intermediat yang letaknya berdekatan pada kedua sisi *vermis*. Input bagian ini berasal dari reseptor regang pada otot melalui hubungan antara *medulla spinalis* dan batang otak. Sedangkan informasi output yang berasal dari *spino serebelum* keluar menuju nukleus dalam, dan sebagian besar pada nukleus *interpositus* (*globus* dan *emboliformis*).

Serebelum. Pada level ini berfungsi untuk merencanakan, mengurutkan dan menghitung waktu gerakan-gerakan kompleks anggota tubuh. Bagian ini terdiri dari zona lateral *hemispherium*, zona intermediat bagian lateral, dan merupakan bagian

terbesar dari serebelum serta memiliki hubungan ke korteks serebri. Semua inputnya berasal dari korteks motorik serebrum, ditambah korteks *premotor* dan *somatosensorik* serebrum yang berdekatan dengannya. Informasi outputnya (nukleus *dentatus*) menjalar ke arah atas untuk kembali ke otak, berfungsi sebagai alat umpan balik bersama dengan sistem korteks *somatosensoris* serebrum untuk merencanakan gerakan sadar tubuh dan anggota tubuh secara berurutan dengan cepat (sepersepuluh detik sebelum gerakan terjadi (Hall, 2011; Hendelman, 2006).

3. Hipotiroidism

Hipotiroidisme adalah suatu sindrom klinis akibat penurunan produksi dan sekresi hormon tiroid. Hal tersebut mengakibatkan laju metabolisme akan menurun serta adanya penurunan *glikosaminoglikan* di *interstisial* kulit dan otot (Soewondo & Cahyanur, 2008).

Hipotiroidisme disebabkan proses dimana jumlah produksi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid tidak memadai. Selain itu, hipotiroidisme sekunder disebabkan oleh gangguan sekresi hormon TSH (*thyroid stimulating hormone*). Pasien bisa tidak mengalami apapun atau malah koma karena kegagalan multi organ (Soewondo & Cahyanur, 2008).

Fungsi dari kelenjar tiroid diatur oleh TSH yang bekerja pada tiroid untuk meningkatkan produksi hormon tiroid. TSH disintesis dan di sekresi oleh sel-sel thyrotrop dalam kelenjar hipofisis anterior yang dirangsang oleh TRH yang dihasilkan oleh hipotalamus. TSH adalah salah satu keluarga hormon *glikoprotein hipofise* dengan struktur bercirikan adanya dua subunit, alfa dan beta. Subunit alfa mirip dengan LH, FSH, dan hCG. Sedangkan subunit beta berbeda untuk masing-

masing hormone (Satananthan ., 2008). Kadar TSH normal adalah 0,5-5 μ U/L, meningkat pada hipotiroid dan menurun pada keadaan hipertiroid. Sedangkan kadar T4 bebas pada orang dewasa normal adalah 0,9-2 μ g/dL (12-26 pmol/L) (Greenspan, 2000).

Janin yang kekurangan hormon tiroksin (T4) yang terbukti pada percobaan binatang menyebabkan kerusakan otak (*brain damage*) dan menurunkan kemampuan kognitif (Bernal & Nunes, 1995). Gangguan ini menyebabkan penurunan kemampuan belajar dengan IQ 13.5 point lebih rendah, gangguan kesehatan reproduksi wanita, penurunan kualitas hidup masyarakat dan penurunan produktivitas ekonomi (WHO, 2007). Selain itu, hipotiroidisme juga bisa menyebabkan retardasi mental, menurunnya kemampuan berbicara dan mendengar dan gangguan motoric. Gangguan perkembangan otak yang dialami bersifat irreversible (Berbel, 2007).

Defisiensi hormon tiroid pada masa perkembangan otak bisa menyebabkan disfungsi motoric dan gangguan koordinasi gerakan yang menjadikan aktivitasnya terganggu (Sinha, 2009).

Hipotiroid kongenital adalah penyebab disabilitas intelektual yang bisa dicegah dengan diagnosis dini, kemudian diberikan terapi pengganti dengan levo-tiroksin (L-T4) (Rose, 2006). Deteksi dini melalui skrining hipotiroid kongenital (SHK) belum menjadi program rutin pemerintah sehingga kasus hipotiroid kongenital belum banyak dapat dikelola secara tepat (Sunartini, 2005).

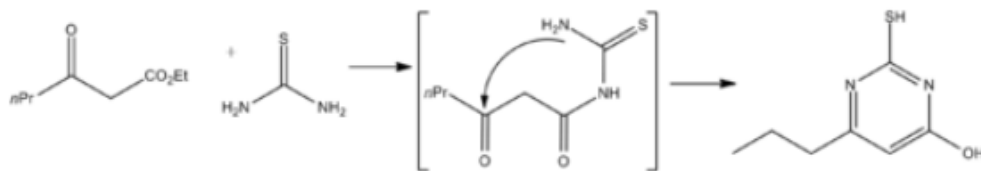
Fungsi dari hormon tiroksin salah satunya adalah meningkatkan ukuran dan jumlah dari mitokondria sel. Dengan meningkatnya jumlah dari mitokondria,

aktivitas bagian tersebut akan mengalami peningkatan juga. Setelah itu, akan meningkatkan pembentukan *adenosine trifosfat* (ATP) untuk energy pada seluler (Guyton and Hall, 2007).

Diagnosis hipotiroid menggunakan pemeriksaan laboratorium modern (immunoassay). Hipotiroid klinis didefinisikan TSH lebih tinggi dari normal dan T4 bebas lebih rendah dari kadar normal. Hipotiroid subklinis menjelaskan perubahan yang ringan atau awal ketika TSH meningkat, T4 bebas belum turun dibawah normal. Peningkatan TSH disebabkan penurunan awal produksi T4 oleh kelenjar Tiroid (Hershman, 2010)

Propylthiouracil adalah obat yang paling umum digunakan untuk mengobati hipertiroidisme. Mereka bekerja dengan mengurangi produksi kelenjar hormon tiroid. Wanita hamil yang mengambil *propylthiouracil* atau *methimazole* erat dipantau karena obat ini melewati plasenta dan dapat menyebabkan gondok atau hipotiroidisme pada janin (Jerome, 2014). Kerja PTU menghambat enzim *tiroperoksidase* yang normalnya beraksi pada sintesis hormone tiroid dengan oksidasi *anion iodide* (I^-) menjadi iodium (I^2), memfasilitasi penambahan iodium menjadi tirosin sresidu pada precursor hormone *tiroglobulin*. Ini adalah langkah yang penting dalam pembentukan T4 (Boron and Boulpaep, 2005). PTU juga bekerja menghambat enzim *5-deiodinase* (*tetraiodothyronin 5-deiodinase*) mengubah T4 menjadi T3 yang lebih aktif. Diberikan secara oral dengan konsentrasi puncak selama satu jam dan aktif di kelenjar tiroid. Setelah pemberian PTU menjadi eutiroid sekitar 2-4 bulan pengobatan. Obat ini sekitar 70% terikat protein dan terionisasi pada pH normal dan dapat melewati sawar plasenta

(Abalovich., 2007). Dosis PTU untuk menginduksi hipotiroid ialah 0,05% yang dicampurkan ke dalam air minum, diberikan pada hari ke 7 sampai hari ke 14 (Zamoer, A., et al, 2008)



Gambar 6. Struktur *propylthiourasil* (Anderson *et al*, 1945).

Selain PTU, Hipotiroid bisa diinduksi menggunakan *methimazole*. *Methimazole* adalah obat anti tiroid/ obat hipertiroidisme dari golongan *thionamide* yang sering digunakan di Amerika Serikat (Diav-Citrin and Ornoy, 2002). *Methimazole* untuk menginduksi hipotiroid dibutuhkan sebanyak 0,02% yang diberikan bersama cairan minuman yang diberikan setiap hari (Hayat et al, 2010). Selain yang telah disebutkan diatas, ada beberapa cara untuk menginduksi hipotiroid, diantaranya ialah menggunakan radiasi leher, obat-obat glucocorticoid, dan amiodarone (Akgun et al, 2014)(Haugen, 2010).

4. Hipotiroidisme dan Serebelum

Organ yang paling terganggu karena kekurangan hormone tiroid adalah saraf pusat, terutama kemampuan dalam belajar. Hal ini didasarkan menurut penelitian, dimana hipotiroid adalah penyebab disabilitas intelektual. Selain itu kekurangan iodine akan menimbulkan kerusakan otak primer (Wirawan, 2013).

Penelitian menunjukkan perempuan dengan *tiroid underactive* selama kehamilan adalah 4 kali lebih besar memiliki anak dengan IQ rendah. Penelitian ini ditujukan untuk anak usia 7 sampai 9 tahun yang dilahirkan oleh 124 wanita sehat dan anak-anak dengan umur yang sama yang dilahirkan oleh 62 ibu dengan

hipotiroid. Hasil penelitian menunjukkan 19% anak-anak lahir dari ibu hipotiroid mempunyai IQ 85 atau lebih rendah. Ini dibandingkan dengan penurunan level IQ hanya 5% dari bayi dengan ibu tanpa kelainan hipotiroid, nilai IQ <85 dapat signifikan bagi anak-anak (Banawa, 2009).

Selain itu, hipotiroidism bias menyebabkan *ataxic gait* atau gangguan gaya berjalan. Jika hipotiroidism ini tidak segera ditangani, akan menyebabkan kerusakan otak yang irreversible. Otak hipotiroid menunjukkan ruang intraseluler dipadatkan dan penurunan berat otak. Pematatan ruang intraseluler ditandai berkurangnya pertumbuhan *aksonal* dan arbor *dendritik*. Di otak kecil, perkembangan koneksi *axodendritic* antara sel *Purkinje* dan neuron granul diatur oleh TH. Hypothyroidism akan menghasilkan perkembangan sel *purkinje* yang tidak normal (Anderson, 2008).

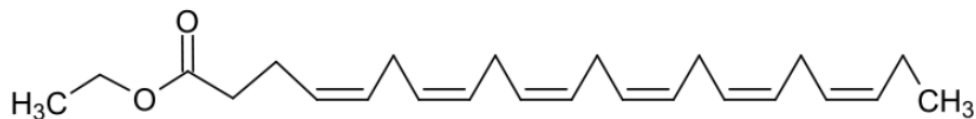
Pengganti TH dapat mencegah penurunan sel *Purkinje* pada tikus hipotiroid. Namun, pengobatan hanya efektif jika TH diberikan selama dua minggu pertama setelah melahirkan. Jika pengobatan dimulai setelah periode waktu itu, hipotiroidisme akan sulit disembuhkan (Anderson, 2008).

5. Omega 3

Asam lemak *omega 3* adalah jenis asam lemak (esensial) tak jenuh ganda yang paling banyak dimanfaatkan untuk berbagai produk makanan. Asam lemak *Omega-3* terdiri dari *Docosahexaenoic acid* (DHA), *Eicosapentaenoic acid* (EPA), dan *Alpha-linolenic acid* (ALA). Dari ketiganya, EPA dan DHA adalah yang lebih bermanfaat bagi tubuh dan hanya diperoleh dari ikan-ikan berlemak, terutama ikan dari laut (Salma,2010).



EPA-Ethylester



DHA-Ethylester

Gambar 7. Struktur EPA dan DHA (Collins, 2010)

Asam lemak *omega-3* sangat penting bagi pertumbuhan otak, terutama pada anatomi, histologi, dan aspek biokimia otak (Songour., 2004). Disamping itu, DHA yang berasal dari bahan makanan yang memiliki bahan dasar ikan ini bias terlihat dan ditumukan pada membrane seluler dari otak. DHA yang terdapat melimpah di otak ini terlibat dalam memodulasi komunikasi dari neuron0neuron otak (Simopoulos., 2000). Selain itu, *omega-3* juga memiliki efek *neuroprotective* di jaringan otak salah satunya adalah di sel *purkinje* serebelum yang disebabkan akibat beberapa hal salah satunya ialah hipotiroid dan diabetes (Bak , 2015).

6. Ikan Kembung

Ikan kembung (*Restrellinger*) memiliki bentuk seperti anak ikan cakalang. Panjang tubuhnya antara 15-40 cm dengan berat antara 300gr – 1kg per ekor. Ikan kembung termasuk jenis ikan yang hidupnya secara bergerombol di tengah- tengah laut, yaitu antara dasar dan permukaan yang kondisi airnya hangat (Agus, 1995).



Gambar 8. Ikan kembung atau *Mackerel* (Kano, 2016)

Klasifikasi ikan kembung adalah sebagai berikut:

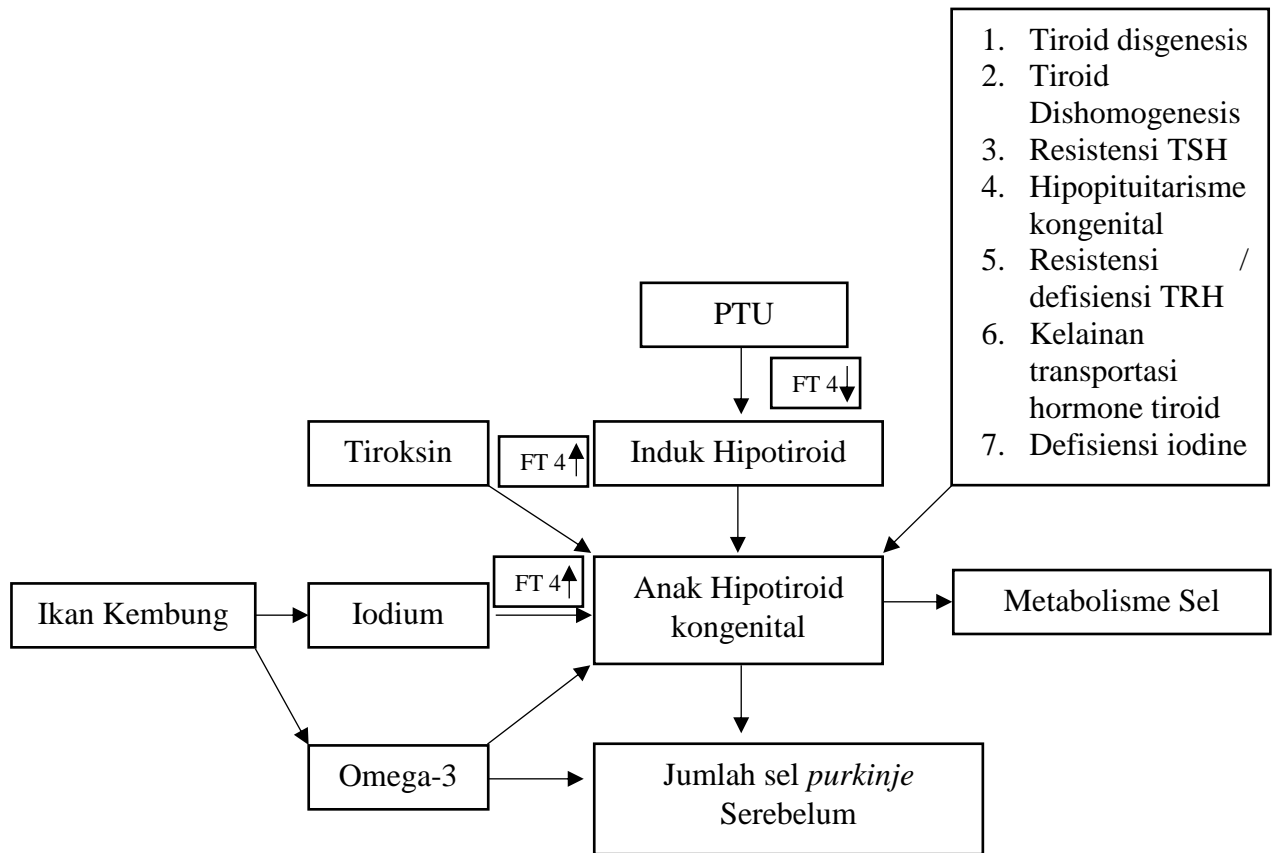
Kingdom	Animalia
Subkingdom	Bilateria
Infrakingdom	Deuterostomia
Phylum	Chordata
Subphylum	Vertebrata
Superclass	Osteichthyes
Class	Actinopterygii
Subclass	Neopterygii
Infraclass	Teleostei

Superorder	Acanthopterygii
Order	Perciformes
Suborder	Scombroidei
Family	Scombridae
Subfamily	Scombrinae
Genus	Rastrelliger
Species	Rastrelliger kanagurta

(Colette et al, 2001)

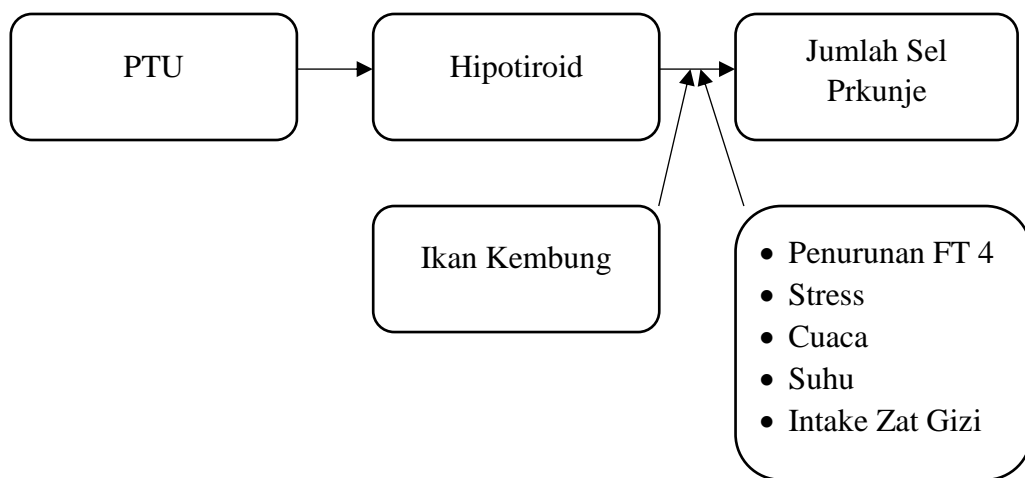
Ikan Kembung juga merupakan ikan yang mudah di dapat serta memiliki kandungan *omega-3* yang tinggi, yaitu 2,6 gram per 100 gram ikan kembung, kandungan ini lebih tinggi dibandingkan dengan ikan tuna, udang, maupun ikan salmon (Nettleton, 1995). Kandungan *linolenat*, EPA dan DHA pada masing-masing bagian tubuh ikan adalah sebagai berikut: *linolenat* pada bagian kepala berkisar antara (0,026-0,160)g/100g; perut antara (0,043-0,190)g/100g; daging antara (0,031-0,199)g/100g. EPA pada bagian kepala (0,031-0,199)g/100g; perut antara (0,120-0,212)g/100g; daging antara (0,035-0,132)g/100g. DHA pada bagian kepala (0,034-0,084)g/100g; perut antara (0,076-0,157)g/100g; daging antara (0,041-0,176)g/100g. *omega-3* bagian perut lebih tinggi dibandingkan dengan bagian-bagian lain. Hal ini disebabkan karena fungsi perut sebagai bagian organ pencernaan yang memerlukan energi yang cukup besar, sehingga cadangan lemak tidak jenuh ganda ini sangat potensial sebagai sumber energi yang cepat dan menunjang fungsi tersebut (Salamah, 2004). Selain itu, Direktorat Gizi Departemen Kesehatan RI mengemukakan bahwa ikan ini juga memiliki protein yang cukup tinggi, yaitu 22 gram setiap 100 gr ikan kembung.

B. Kerangka Teori



Gambar 9. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep panah



Gambar 10. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Ikan kembung dapat meningkatkan jumlah sel *purkinje* pada tikus hipotiroid kongenital.