BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Hipotiroid Kongenital

a. Hipotiroid Kongenital Secara Umum

Hipotiroidisme adalah suatu sindrom klinis akibat penurunan produksi dan sekresi hormone tiroid (Soewondo & Cahyanur, 2008). Salah satu hipotiroid adalah hipotiroid kongenital. Hipotioid kongenital merupakan gangguan metabolisme yang disebabkan tubuh kekurangan hormon tiroid pada saat bayi berada dalam kendungan ibu dan berlanjut setelah lahir (Yusuf & Zulkarnain, 2006). Hal tersebut mengakibatkan laju metabolism akan menurun serta adanya penurunan glikosaminoglikan di interstisial kulit dan otot. Hipotiroidisme disebabkan proses dimana jumlah produksi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid tidak memadai. Selain itu, hipotiroidisme sekunder disebabkan oleh gangguan sekresi hormone TSH (*thyroid stimulating hormone*). Pasien bisa tidak mengalami apapun atau malah koma karena kegagalan multi organ (Soewondo & Cahyanur, 2008).

a. Epidemiologi

Data dari Kemenkes RI (2012) di negara-negara Asia, angka kejadian di Singapura 1:3000-3500, Malaysia 1:3026, Filipina 1:3460, HongKong 1:2404. Angka kejadian lebih rendah di Korea 1:4300 dan Vietnam 1:5502. Proyek pendahuluan di India menunjukkan kejadian yang lebih tinggi di

India, 1:1700 dan di Bangladesh 1:2000. Dari tahun 2000-2005 telah di skrining 55.647 bayi di RSHS dan 25.499 bayi di RSCM, dengan angka kejadian 1:3528 kelahiran.

Bila diasumsikan rasio angka kejadian HK adalah 1:3000 dengan proyeksi angka kelahiran adalah 5 juta bayi per tahun, maka diperkirakan >160 bayi dengan HK akan lahir tiap tahun. Tanpa upaya deteksi dan terapi dini maka secara kumulatif keadaan ini akan menurunkan kualitas sumber daya manusia Indonesia di kemudian hari dan akan menjadi masalah kesehatan masyarakat yang besar pada masa mendatang (Kemenkes RI, 2012).

b. Etiologi

Hasil penelitian dan skrining menunjukkan bahwa dishomogenesis yang disertai gangguan pada sintesis T4 (tiroksin) ditemui pada 10-20% bayi baru lahir dengan hipotiroid kongenital. Sedangkan resistensi TSH sebagai akibat kelainan pada reseptor tirotropin dijumpai pada sekitar 10% kasus HK. HK pada bayi yang sementara dapat disebabkan oleh beberapa hal antara lain: adanya bloking antibodi ibu terhadap tirotropin, adanya paparan terhadap obat antitiroid yang dikonsumsi oleh ibu, defisiensi iodium serta iodium yang berlebihan juga dapat menjadi etiologi (Setiati et al, 2014). Selain itu Hipotiroid kongenital dapat juga disebabkan oleh tiroid agenesis, tiroid disgenesis (aplasi, hipoplasi), tiroid ektopik sekitar 75-78% (Moelyo, 2011).

c. Patofisiologi

Sintesis hormon tiroid yaitu tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3) dilakukan oleh kelenjar tiroid yang terdiri dari enam langkah utama:(1) transpor aktif dari I melintasi membrana basalis ke dalam sel tiroid *(trapping of iodide); (2)* oksidasi dari iodida dan iodinasi dari residu tirosil dalam tiroglobulin; (3) penggabungan molekul iodotirosin dalam toirglobulin membentuk T3 dan T4; (4) proteolisis dari tiroglobulin, dengan pelepasan dari iodotirosin dan iodotironin bebas; (5) deiodinasi dari iodotirosin di dalam sel tiroid, dengan konservasi dan penggunaan dari iodida yang dibebaskan, dan (6) di bawah lingkungan tertentu, deiodinisasi-5' dari T4 menjadi T3 intratiroidal (Anwar, 2005).

Sistem hipotalamus-hipofisis janin berkembang dan berfungsi secara lengkap bebas dari fungsi kelenjar tiroid ibu. Pada kehamilan 11 minggu, sistem porta hipofiseal telah berkembang, dan ditemukan adanya *thyroid stimulating hormone* (TSH) dan *thyroid realising hormone* (TRH) yang terukur. Pada waktu yang bersamaan, tiroid janin mulai menangkap iodin. Namun sekresi hormon tiroid kemungkinan dimulai pada pertengahan kehamilan (18-20 minggu). TSH meningkat dengan cepat hingga kadar puncak pada 24-28 minggu, dan kadar T4 memuncak pada 35-40 minggu. Kadar T3 tetap rendah selama kehamilan; T4 diubah menjadi rT3 oleh deiodinase-5 tipe 3 selama perkembangan janin. Pada saat lahir, terdapat peningkatan mendadak yang nyata dari TSH, suatu peningkatan T4, suatu

peningkatan T3, dan suatu penurunan rT3, parameter ini secara berangsur-angsur kembali normal dalam bulan pertama kehidupan (Anwar, 2005).

Adapun proses perjalanan hormon tiroid dalam kandungan dapat dijelaskan sebagai berikut. Selama kehamilan, plasenta berperan sebagai media transportasi elemen-elemen penting untuk perkembangan janin. *Thyroid releasing hormone* (TRH) dan iodium yang berguna untuk membantu pembentukan hormon tiroid janin, dapat bebas melewati plasenta demikian juga hormon tiroksin (T4). Namun, elemen yang merugikan tiroid janin seperti antibodi *(TSH receptor antibody)* dan obat anti tiroid yang dimakan ibu juga dapat melewati plasenta. Sementara TSH, yang mempunyai peranan penting dalam pembentukan dan produksi hormon tiroid, justru tidak bisa melewati plasenta karena terganggu oleh antibodi dan agen anti tiroid. Dengan demikian keadaan hormon tiroid dan obat-obatan yang sedang dikosumsi ibu sangat berpengaru terhadap kondisi hormon tiroid janinnya (Kemenkes RI, 2012).

d. Manifestasi Klinis

Manifestasi yang bisa diamati dari HK ialah ikterus fisiologik yang menetap, tangisan parau, konstipasi somnolen, serta kesulitan makan. Penampilan struktur tubuh pada anak yang terkena penyakit ini memperlihatkan tubuh yang pendek, lidah menjulur keluar, kulit kering, mata yang jaraknya jauh, perut menonjol dan hernia umbilikalis. Melalui pemeriksaan penunjang berupa radiologi rangka pada pasien hipotiroid kongenital menunjukan bahwa tulang mengalami keterlambatan dalam

pertumbuhan, disgenesis epifisis, dan keterlambatan perkembangan gigi. (Price & Wilson, 2006). HK dapat terjadi secara permanen ataupun sementara. Adapun HK yang permanen ditandai dengan adanya perubahan struktur atau terjadi perubahan lokasi kelenjar tiroid (ektopik) (Setiati et al, 2014).

e. Komplikasi

Organ yang paling terganggu karena kekurangan hormone tiroid adalah saraf pusat, terutama kemampuan dalam belajar. Hal ini didasarkan pada penelitian Wirawan et al (2013), Hipotiroid adalah penyebab disabilitas intelektual. Selain itu kekurangan iodium akan menimbulkan kerusakan otak primer.

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). Individu dengan hipotiroidisme kongenital (CH), bahkan setelah mereka diagnosis dan diobati dini, pengalaman kognitif yang spesific masih mengalami defisit, sebagian besar melibatkan domain visuocognitif (Simic et al, 2013).

Menurut Price & Wilson (2006), komplikasi utama dari HK yang tidak dilakukan skrining sejak dini dan juga tidak ditatalaksana adalah retradasi mental seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Keadaan ini dapat dicegah dengan dilakukan skrening dan tatalksana sejak dini. Adapun tes laboratorium guna untuk memastikan HK antara lain; kadar TSH serum serta kadar FT4.

f. Penatalaksanaan Hipotiroid

Tatalaksana untuk terapi HK ialah berupa pemberian tiroksin dimulai dengan dosis 50 mikrogram/hari hingga akhirnya mencapai dosis pmeliharaan maksimal sebesar 150 mikrogram/hari khusus untuk pasien lebih tua atau pada pasien miksedema berat. Diagnosis dini berupa skrining pada ibu sebelum lahir merupakan langkah pencegahan terhadap HK yang dapat dilakukan saat ini (Rose & Brown, 2006).

Pendekatan penatalaksanaan hipotiroid dapat dialakukan dengan melihat manifestasi klinis pada penderita. Pada pasien dengan gejala hipotiroid yang nyata dan disertai dengan penurunan T4 bebas dan kenaikan TSH (hipotiroid klinis) memerlukan terapi levotiroksin. Pada umumnya dosisyang dibutuhkan sebesar 1,6 mikrogram/kgBB/hari (total: 100-150 mikrogram/hari).

2. Hipotiroid pada Tikus

Hewan coba merupakan binatang yang dikembangkan untuk uji coba dalam suatu studi (Adiyati & Nuri, 2011). Hewan uji yang digunakan pada penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Spargue Dawley. *Rattus Norvegicus* merupakan Tikus Norwegian atau Tikus Coklat yang berasal dari Asia bagian

utara Cina dan Mongolia (Pollock, 2010). Tikus sering digunakan pada berbagai macam penelitian medis hingga saat ini dikarenakan tikus memiliki karakteristik genetik yang unik, mudah berkembang biak, murah serta mudah untuk mendapatkannya selain itu tikus juga memiliki karakteristik yaitu aktivitasnya pada malam hari (nocturnal) (Adiyati & Nuri, 2011).

Pada penelitian ini tikus HK ada tikus yang dilahirkan dari induk yang diinduksi dengan menggunakan Propiltiourasil. Kerja Propiltiourasil dengan jalan mengganggu metabolisme hormon tiroid. Hormon-hormon tiroid, yaitu tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3), disintesis dengan jalan mereaksikan molekul Iodium dengan senyawa protein prekursor hormon tiroid yang disebut tiroglobulin. Reaksi ini berlangsung dengan katalisator enzim tiroperoksidase. Propiltiourasil (PTU) bekerja menghambat kerja enzim tiroperoksidase sehingga sintesis T4 dan T3 terhambat. PTU juga menghambat kerja enzim 5'-deiodinase (tetraiodotironin 5' deiodinase) yang mengkonversi T4 menjadi T3. Karena T3 lebih kuat daya hormon tiroidnya dibandingkan T4, maka hal ini juga akan mengurangi aktivitas hormon-hormon tiroid secara keseluruhan. Sehingga tikus akan mengalami hipotiroid.

3. Otak dan Pertumbuhan Otak janin

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).

Periode fetus atau yang dikenal dengan periode janin dimulai sejak akhir bulan kedua sampai lahir. Pertumbuhan dan perkembangan janin dapat dibagi berdasarkan trimester :

1. Trimester pertama

   Pada trimester pertama atau tiga bulan pertama masa kehamilan merupakan masa dimana system organ prenatal dibentuk dan mulai berfungsi. Pada minggu ke 3 sel-sel mulai membentuk organ-organ spesifik dan bagianbagian tubuh. Pada minggu ketujuh otak menyiarkan rangsang-rangsang yang mengkoordinasikan kegiatan alatalat tubuh lain . . Minggu keduabelas Otak belum berkembang dengan sempurna, sehingga perintah untuk menggerakkan otot berasal dari tulang belakang (Muaman, 2006). Minggu ke 13, jantung telah lengkap dibentuk dan mulai berdenyut, sebagian besar organ telah dibentuk,dan janin mulai dapat bergerak. Defisiensi gizi dan pengaruh-pengaruh lain yang membahayakan janin seperti penggunaan obat, vitamin A dosisi tinggi, radiasi atautrauma dapat merusak atau menghambat perkembangan janin selanjutnya. Sebagain besar keguguran terjadi pada masa ini, bahkan sekitar sepertiga dari kejadian keguguran terjadi karena wanita tidak menyadari bahwa dia sedang benar-benar hamil. Masa trimester pertama merupakan masa yang kritis, sehingga harus dihindari hal-hal yang memungkinkan kegagalan pertumbuhan dan perkembanganjanin (Wardlaw, G.M., et al, 1992 *cit*. Muaman, 2006).

2. Trimester kedua

Pada awal trimester kedua, berat janin sudah sekitar 100 g. Gerakan gerakan janin sudah mulai dapat dirasakan ibu. Tangan, jari, kaki dan jari kaki sudah terbentuk, janin sudah dapat mendengar dan mulai terbentuk gusi, dan tulang rahang. Organ-organ tersebut terus tumbuh menjadi bentuk yang sempurna dan pada saat ini denyut jantung janin sudah dapat dideteksi dengan stetoskop. Bentuk tubuh janin saat ini sudah menyerupai bayi. Minggu kedelapan belas, bayi lebih sensitif terhadap dunia luar, ia akan memberikan reaksi berupa tendangan dan dorongan, saat ini ia sudah dapat mendengar, karena tulang-tulang pendengarannya mulai mengeras dan bagian otak yang menerima impuls serta memproses sinyal syaraf dari telinga telah berkembang (Muaman, 2006).

Minggu kesembilan belas, otak bayi berkembang ditandai dengan ukurannya yang menempati porsi terbesar dari tubuh, bayi mampu melakukan gerakan sadar secara langsung. Mingu ke duapuluh tujuh, mulai saat ini bayi telah memiliki kemampuan hidup didunia luar sebanyak 85%, bila ternyata ibu melahirkan prematur. Jutaan sel-sel syaraf (neuron) baru, mengisi seluruh bagian otak janin. Bagian otak depan membesar, agar struktur otak lainnya dapat berkembang. Minggu keduapuluh delapan, otak bayi telah membentuk lotus, dan girus, seperti layaknya otak yang telah berkembang. Jaringan otaknya meningkat secara drastis, rambut kepala tumbuh semakin panjang (Muaman, 2006).

3. Trimester ketiga

Memasuki trimester ketiga, berat janin sekitar 1-1,5 kg. Setelah usia kehamilan mencapai sekitar 28 –30 minggu, bayi yang lahir disebut prematur (sebelum minggu ke 37 kehamilan), mempunyai kesempatan untuk hidup baik bila dirawat dalam suatu perawatan "bayi baru lahir risiko tinggi". Namun, mineral dan cadangan lemak pada bayi tidak normal, yang seharusnya dibentu pada bulan terakhir kehamilan. Masalah medis lain pada bayi prematur adalah masih belum mampu mengisap dan menelan dengan baik, sehingga perawatan bayi ini sangat sulit (Wardlaw, G.M., et al, 1992 *cit.* Muaman, 2006). Minggu ketigapuluh tujuh, bayi telah berkembang sempurna dan siap dilahirkan. Lemak disimpan dalam tubuh dengan kecepatan lebih dari empat belas gram (setengah ons) per hari dan proses mielinisasi beberapa syarat pada otaknya baru dimulai (Muaman, 2006).

1. Memori

Memori ialah suatu proses dimana individu merekam, menyimpan, dan memanggil informasi atau pengalaman (passer dan Smith, 2007). Menurut Sternberg (2006), memori ialah proses dinamis yang berkaitan dengan kegiatan menyimpan dan mengingat kembali Informasi tentang masa lalu. Ada beberapa bagian dari otak yang berfungsi sebagai pengolah informasi yaitu, thalamus, system limbic, dan cerebrum. Bagian bagian inilah yang nantinya akan mengatur lalulintas informasi yang akan masuk ke dalam otak manusia. Thalamus bertugas untuk menyampaikan informasi sensori menuju ke korteks. Contohnya,

thalamus menyampaikan informasi sensori dari mata menuju daerah visual pada serebral korteks (Rathus, 2005).

Sistem limbik merupakan struktur yang berfungsi untuk mengatur memori, hal ini dikemukakan oleh Rathus (2005). Ada tiga bagian system limbik, yaitu amygdala, hippocampus, dan beberapa bagian dari hypothalamus. Hypocampus dan amygdala sangat berhubungan (Passer dan Smith, 2007). Amygdala berfungsi untuk membentuk pengalaman emosionalnya, sementara hippocampus bertugas unyuk membentuk memorinya. Selain itu, hippocampus juga berfungsi untuk mengingat dan berfungsi sebagai navigasi ruangan. Ada sebuah bagian dari Cerebrum yang berlipat dan berwarna abu-abu, namanya serebral korteks yang berfungsi untuk mengatur sensasi, respon, proses berpikir, dan bahasa.

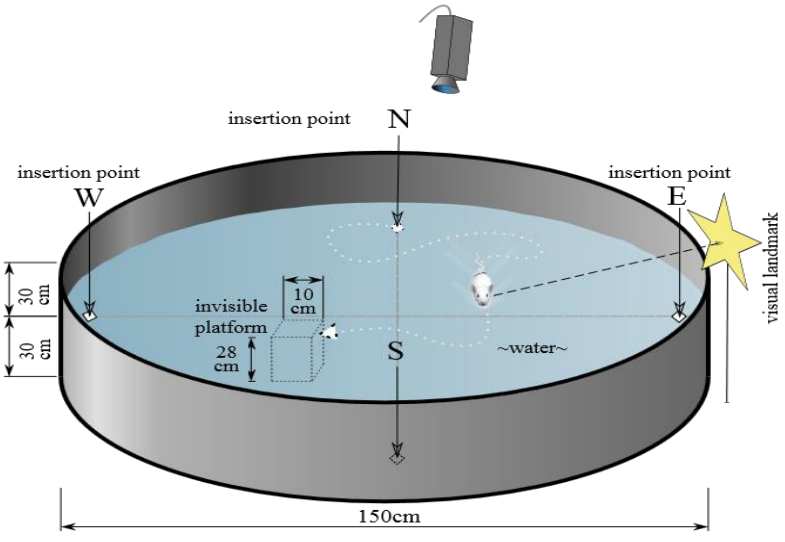
Proses mengingat dimulai dari aktivitas otot indera penglihatan dan indera pendengaran yang diatur oleh area sensorik primer yang berfungsi untuk mengenali sensasi spesifik. Informasi diteruskan ke sensorik sekunder untuk mengartikan sinyal-sinyal sensorik spesifik seperti warna, intensitas cahaya, bentuk 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 are sensorik di sekitarnya secara spesifik (Guyton dan Hall, 2007).

2. Memori Spasial

Memori spasial adalah memori yang berkaitan dengan kemampuan mengingat ruang, bentuk dan memperkirakan ukuran maupun jarak serta untuk mengetahui arah (Kusrohmainah, 2012). Neurogenesis memerankan peran penting dalam penyimpanan dan penginterpretasian dari memori spasial. Tanpa neurogenesis, tikus yang direkayasa secara genetik berubah menjadi lebih lambat dalam belajar navigasi disebuah penelitian yang diteliti oleh peneliti Salk dalam edisi 30 Januari muka Online Alam. Dalam penelitian ini langsung menetapkan neurogenesis yang memainkan peran penting dalam proses mendefinisikan dan akuisisi dan penyimpanan memori spasial.

Memori spasial pada tikus dapat ditest dengan *Morris Water Maze* (lihat pada Gambar 1). Test *Morris* adalah test pembelajaran spasial untuk binatang pengerat seperti tikus, dimana binatang pengerat ini harus bisa kembali ke tempat awal setelah di lepaskan dari beberapa tempat dalam suatu kolam besar. Binatang pengerat ini harus menggunakan memori spasial mereka sehingga bisa menyelesaikan test ini. Test ini memiliki korelasi dengan pembentukan sinap hippocampal dan fungsi reseptor NMDA (Vorhees & William, 2006).

Gambar 1. *Morris Water Maze*



5. Omega 3

Asam lemak omega 3 adalah jenis asam lemat(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).

Kandungan Omega-3 pada ikan laut lebih tinggi dibanding pada ikan air tawar (Mu'nisa, 2008). Omega 3 ini berfungsi sebagai nutrisi bagi perkembangan otak (Aprizayanti, 2011). Peranan ikan sebagai sumber omega-3 dan omega-6 bagi manusia semakin penting karena manusia tidak mampu mensintesis kedua asam lemak tersebut dalam tubuhnya, sehingga ia harus mendapatkannya melalui makanan (Ira, 2008).

6. Ikan Kembung

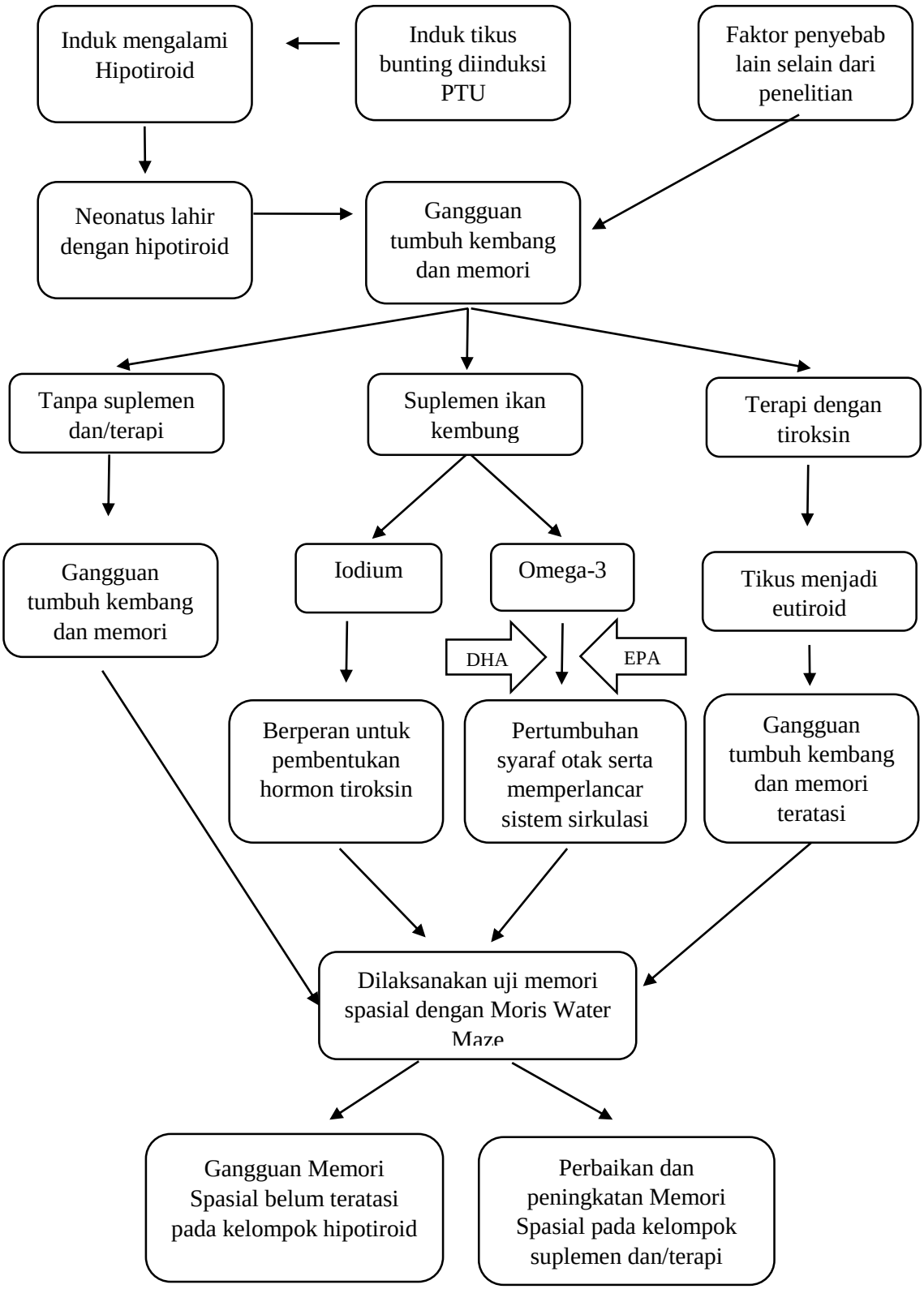
Ikan kembung (*Restrellinge*) memiliki bentuk seperti anak ikan cakalang. Panjang tubuhnya antara 15-40 cm dengan berat antara 300gr – 1kg per ekor. Ikan kembung termasuk jenis ikan yang hidupnya secara bergerombol di tengah-tengah laut, yaitu antara dasar dan permukaan yang kondisi airnya hangat (Agus, 1995). Ikan kembung jumlahnya sangat melimpah di Indonesia terutama di beberapa perairan seperti perairan Sorong. Sejauh ini hasil perikanan tangkap tertinggi di Perairan Sorong dan sekitarnya adalah ikan pelagis dan ikan karang yanga mana salah satunya adalah ikan Kembung (Suruwaky & Gunaisah, 2013).

Ikan ini memiliki kandungan asam lemak omega 3 yang cukup tinggi dibandingkan dengan ikan laut yang lain. Menurut calorie-count, ikan ini mengandung asam lemak sebanyak 2,2 tiap 100 gr. 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. Ikan kembung dapat digunakan untuk memenuhi kebutuhan protein dan mineral tubuh karena kandungan protein, kalsium dan fosfor cukup tinggi (Ira, 2008).

Jika dilihat dari persen Angka Kecukupan Gizi (AKG) berdasarkan kebutuhan energi 2000 kkal, ikan kembung dapat memenuhi kebutuhan protein sebesar 41,45%, kalsium sebesar 4,49% dan fosfor sebesar 28,85% (Ira, 2008). Ikan kembung juga mengandung banyak nutrisi yang dipelukan oleh tubuh terutama untuk metabolisme, pertumbuhan dan perkembangan sel saraf seperti zat besi, natrium, kalium, tiamin, vitamin B 6, vitamin B 12 serta nutrisi lainnya (Roe *et al*, 2013). Kandungan nutrisi ikan yang luar biasa tersebut, menyebabkan penting-nya ikan dalam diet diperluas dari diet untuk menyembuhkan penyakit menjadi diet untuk pencegahan penyakit. Mengkonsumsi ikan minimal 2-3 kali seminggu dapat mencegah beberapa penyakit. Disamping itu, efek jangka panjangnya generasi akan datang menjadi cerdas dan sehat (Anonim e, 2007 dalam Ira, 2008).

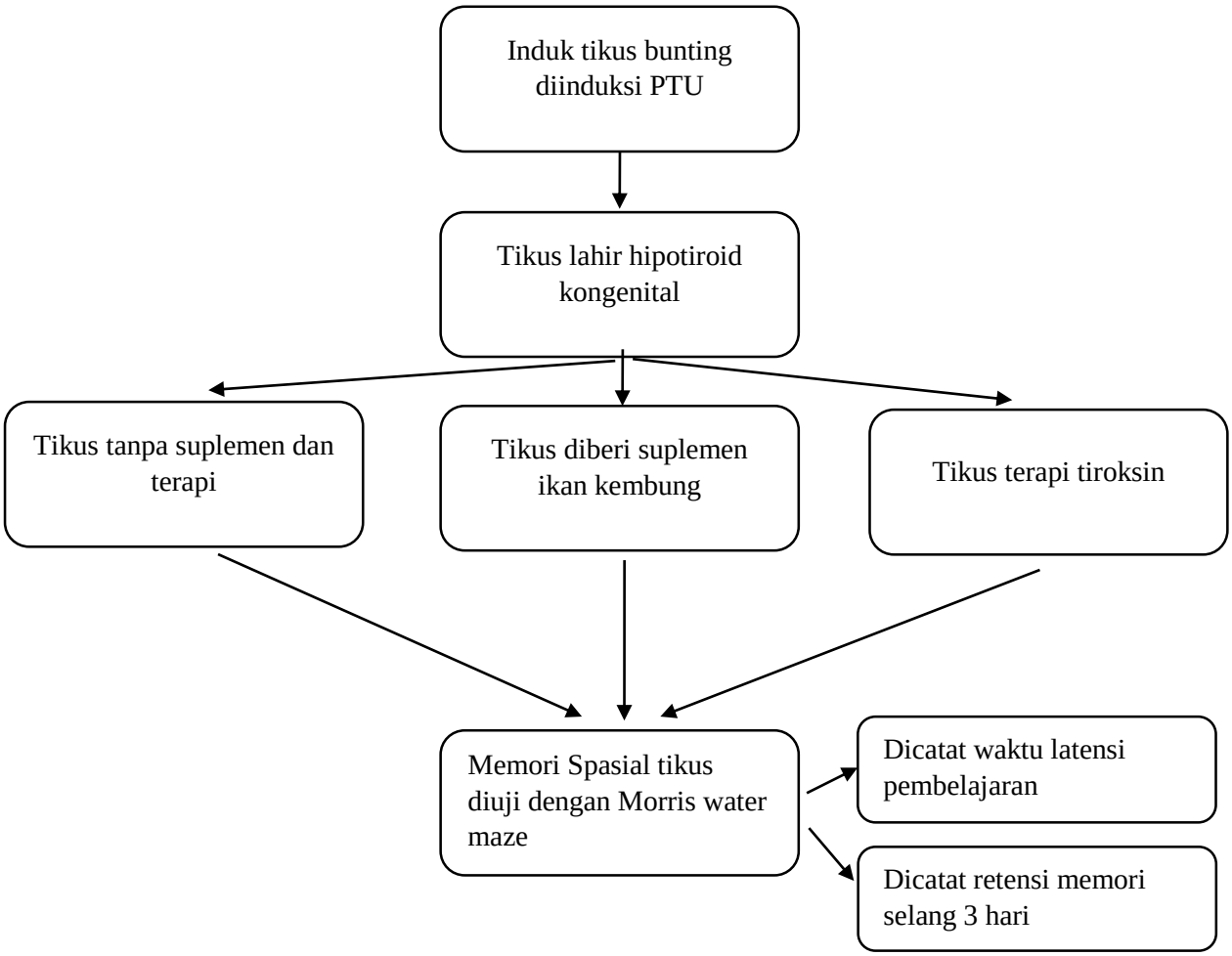
B. Kerangka Teori

Gambar 2. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep

Gambar 3. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah ikan kembung dapat meningkatkan memori spasial pada tikus putih Hipotiroid Kongenital.