

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Hipotiroid Kongenital**

Hipotiroidism adalah keadaan yang disebabkan oleh kurangnya produksi hormon tiroid atau kelainan aktivitas reseptor hormon tiroid (LaFranchi, 2000). Hipotiroid kongenital atau dikenal juga sebagai kretin sporadik merupakan gangguan yang disebabkan oleh kegagalan kelenjar tiroid janin dalam memproduksi hormon tiroid secara cukup karena berbagai macam sebab. Adapun yang disebabkan oleh defisiensi yodium disebut dengan kretin endemik (Kumorowulan, 2010).

Penyebab terjadinya hipotiroid kongenital adalah kekurangan hormon tiroid pada bayi baru lahir oleh karena kelainan pada kelenjar tiroid seperti tidak adanya kelenjar tiroid (*aplasia*), kelainan struktur kelenjar (*displasia, hipoplasia*), lokasi abnormal (kelenjar ektopik) atau ketidakmampuan mensintesis hormon karena gangguan metabolik kelenjar tiroid (*dishormonogenesis*). Kelainan tersebut dapat terjadi di kelenjar tiroid sehingga disebut hipotiroid kongenital primer, dan jika terjadi di otak (hipofisis atau hipotalamus) maka disebut hipotiroid sekunder atau tersier. Kekurangan hormon tiroid juga dapat bersifat sementara (*transient*)

seperti pada keadaan defisiensi iodium, bayi prematur maupun penggunaan obat antitiroid yang diminum ibu (Kumorowulan, 2010).

Perjalanan hormon tiroid dalam kandungan dapat dijelaskan sebagai berikut. Saat awal gestasi, janin bergantung sepenuhnya pada hormon tiroksin (T<sub>4</sub>) ibu yang melewati plasenta karena fungsi tiroid janin belumberfungsi sebelum 12-14 minggu kehamilan. Tiroksin dari ibu terikat pada reseptor sel-sel otak janin, kemudian diubah secara intraseluler menjadi FT<sub>3</sub> yang merupakan proses penting bagi perkembangan otak janin bahkan setelah produksi hormon tiroid janin, janin masih bergantung pada hormon-hormon tiroid ibu, asalkan asupan iodium ibu adekuat. *Thyroid Releasing Hormone* (TRH) dan iodium yang berguna untuk membantu pembentukan hormon tiroid janin juga bisa bebas melewati plasenta. Kurangnya kadar iodium pada ibu hamil menyebabkan defisiensi hormone tiroid. Kekurangan hormone tiroid pada janin mengakibatkan hipotiroid kongenital (Girling, 2008).

Setelah bayi hipotiroid berusia 3 bulan mulai terlihat gambaran kretin sporadik klasik yaitu suara tangis berat atau parau, lidah membesar, hipoplasia hidung / nasoorbital, kulit kasar dan kering, hernia umbilikalis, dan refleks tendon menurun serta terlambat mencapai perkembangan sesuai umur. Setelah anak berusia 6 bulan anak akan tampak bodoh karena retardasi mental. Pada kurun usia berikutnya di samping pertumbuhan tinggi badan yang sangat terganggu (cebol) terdapat juga gangguan neurologik khususnya tanda-tanda disfungsi otak, misalnya gangguan

keseimbangan, tremor, disartri, dan lainnya. Apabila hipotiroid kongenital ini tidak diobati maka akan timbul komplikasi yaitu gangguan tumbuh/*short stature*, gangguan perkembangan intelek (*intellectual disability*/retardasi mental), gangguan pendengaran dan dekomposisi kordis. Keterlambatan pemberian terapi setiap satu bulan akan menurunkan IQ 1 poin (Kumorowulan, 2010).

Hormon tiroid diperlukan untuk pertumbuhan otak dan proses mielinisasi dari sistem konektivitas jaringan saraf. Periode kritis terbesar untuk perkembangan otak akan dipengaruhi hormone tiroid, yaitu pada beberapa minggu atau bulan setelah lahir (Fadil, 2005). Organ yang paling terganggu karena kekurangan hormone tiroid adalah saraf pusat, terutama kemampuan dalam belajar. Hal ini didasarkan menurut penelitian Adi Wirawan (2013), dimana hipotiroid adalah penyebab disabilitas intelektual.

Selain itu kekurangan iodine akan menimbulkan kerusakan otak primer. Hasil penelitian menunjukkan perempuan dengan hipotiroid selama kehamilan adalah 4 kali lebih besar memiliki anak dengan IQ rendah. Penelitian ini menunjukkan 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. Sedangkan bayi dengan ibu tanpa kelainan hipotiroid

penurunan level IQ hanya 5% , nilai IQ <85 dapat signifikan bagi anak-anak (Banawa, 2009).

Penelitian yang dilakukan kepada hewan uji tikus menunjukkan bahwa pemberian *Propylthiouracil* (PTU) menyebabkan tikus menjadi hipotiroid. Penelitian Hapon *et al.* (2003) menyatakan bahwa intervensi PTU 0,1 g/L selama satu bulan dapat menjadikan tikus sudah hipotiroid. PTU menghambat organifikasi iodium sehingga mencegah sintesis hormon tiroid. Obat PTU ini juga menghambat penggabungan iodotirosin dan menghambat deiodinasi T4 dan T3 di perifer. Kegagalan pembentukan hormon tiroid akan mengganggu pertumbuhan otak dan proses mielinisasi dari sistem konektivitas jaringan saraf (Sukandar, 2014).

Cara lain untuk membuat tikus menjadi hipotiroid selain dengan PTU adalah dengan pemberian obat Methimazole (MMI) dan potassium iodide (Almeida, 1996). Tiroidektomi (operasi pengangkatan semua atau sebagian dari kelenjar tiroid) juga menyebabkan hipotiroid. Selain itu yodium radioaktif untuk penanganan kasus hipertiroid dan radiasi sinar X juga menyebabkan hipotiroid (Pauwels, 2000).

## **2. Otak dan Memori**

Perkembangan otak pada anak mencapai masa-masa tercepat pada beberapa fase, yaitu fase pertama pada usia 2 tahun, fase kedua pada usia 7-9 tahun dan terakhir pada pertengahan masa remaja. Pada rodensia, masa penyapihan berakhir pada hari ke 21 sedangkan pada manusia pada usia 6 bulan. Pada rodensia akan memasuki masa pubertas pada hari ke 40

hingga 60 sedangkan pada manusia berkisar pada 8-16 tahun. Rentang usia 7-9 tahun yang merupakan fase kedua perkembangan tercepat otak manusia, maka usia hewan uji yang digunakan ditetapkan berada antara rentang 21 dan 40 hari dan diputuskan menggunakan tikus dengan usia 30 hari atau satu bulan (Pallav, 2011).

Beberapa bagian pada otak yang berfungsi sebagai pengolah informasi yaitu, thalamus, system limbic, dan cerebrum. Thalamus bertugas untuk menyampaikan informasi sensori menuju ke korteks. Contohnya, thalamus menyampaikan informasi sensori dari mata menuju daerah visual pada serebral korteks (Rathus, 2005).

Cerebrum adalah bagian terbesar dari otak manusia yang juga disebut dengan nama Cerebral Cortex, Forebrain atau Otak Depan. Cerebrum membuat manusia memiliki kemampuan berpikir, analisa, logika, bahasa, kesadaran, perencanaan, memori dan kemampuan visual (Budiyono, 2011).

Sistem limbik merupakan struktur yang berfungsi untuk mengatur memori, hal ini dikemukakan oleh rathus (2005). Ada tiga bagian system limbik, yaitu amygdala, hipokampus, dan beberapa bagian dari hypothalamus. Hipokampus memiliki peran dalam mempertahankan ingatan serta mengingat lingkungan dan atau ruangan disaat suatu kejadian sedang terjadi. Pada stimulus berulang, lama kelamaan akan menimbulkan terbentuknya *Long Term Potentiation* di hipokampus, yang merupakan suatu peningkatan transmisi sinaps pada stimulasi yang memiliki frekuensi

tinggi dari serabut aferen. Proses *LongTerm Potentiation* menggunakan aktivasi dari reseptor *N-Methyl-D-Aspartate* yang merupakan satu reseptor glutamate (Cain, 1998).

Hippocampus dan cortex medial prefrontal merupakan area penting yang berhubungan dengan memori kerja pada tikus. Cortex medial prefrontal berhubungan dengan penyimpanan temporer dan pemrosesan informasi yang berlangsung dalam subdetik hingga beberapa detik. Sedangkan hipokampus memiliki fungsi yang lebih penting dalam perpanjangan memori kerja hingga waktu yang lebih lama. Sehingga kerusakan yang terjadi pada struktur hipokampus ini akan sangat mempengaruhi kualitas memori kerja (Yoon *et al.*, 2008).

### **3. Memori dan Proses Pengolahan Informasi**

Memori merupakan penyimpanan dari pengetahuan yang telah didapat untuk dapat dipanggil kembali (*recall*). Perubahan pada neuron yang berkaitan dengan retensi atau penyimpanan pengetahuan disebut jejak memori atau *memory trace*. Penyimpanan informasi yang didapat dilakukan melalui 2 tahap yaitu memori jangka pendek dan memori jangka panjang. Proses transfer dan penguatan memori jangka pendek menjadi memori jangka panjang disebut konsolidasi memori (Sherwood, 2010).

Pembelajaran (stimulus) akan ditampung di penampungan memori jangka pendek. Fase ini, kemungkinan akan lupa. Namun ketika memori jangka pendek ini terus diulangiakan menjadi memori jangka panjang

dimana pada memori jangka panjang, memiliki kemungkinan kecil untuk lupa (Sherwood, 2010).

Ada tiga proses pengolahan informasi yang dilakukan di dalam memori, antara lain sebagai berikut :

a. *Encoding*

Informasi dari luar akan ditangkap oleh alat indra dalam bentuk stimulus fisik dan kimiawi. Tahap pertama dalam proses pengolahan informasi adalah encoding. Encoding adalah proses memasukan informasi ke dalam sistem saraf sehingga individu dapat menempatkannya di dalam memori. Individu mengubah informasi ke dalam bentuk psikologis yang dapat diterima mental (Rathus, 2005).

b. *Storage* (penyimpanan)

Setelah proses encoding dilanjutkan dengan proses storage dimana terjadi penyimpanan informasi ke dalam otak menjadi memori. Proses ini bertujuan untuk mempertahankan informasi (Rathus, 2005). Informasi ini akan masuk ke memori jangka pendek. Selanjutnya memori akan masuk ke dalam memori jangka panjang. Proses tersimpannya informasi ke dalam memori jangka pendek maupun panjang disebut proses penyimpanan (*storage*) (Atkinson & Shiffrin, 1968).

c. *Retrieval* (pemanggilan)

Bagian terakhir dari proses pembentukan memori adalah *retrieval*, yaitu proses mengakses kembali informasi yang telah disimpan (Passer & Smith, 2007).

Proses mengingat dimulai dari tahap pengenalan sensasi spesifik oleh area sensorik primer yang mengatur aktifitas otot indera pengelihatan dan pendengaran. Informasi dari area sensorik primer diteruskan ke area sensorik sekunder untuk diartikan secara spesifik, misalnya warna, bentuk tekstur benda dan aspek-aspek pengelihatan lainnya. Informasi dari indera pendengaran juga diartikan secara spesifik seperti nada dan urutannya (Guyton & Hall, 2007).

Area selanjutnya adalah area asosiasi parieto-oksipitotemporal. Area ini memiliki sub area dengan fungsi masing-masing. Sub area pertama untuk menganalisis keserasian tubuh secara spasial sehingga gerakan tubuh akan dapat dikontrol otak dan disesuaikan dengan sekelilingnya. Sub area kedua adalah yang paling penting dalam fungsi intelektual, yakni area wernicke yang berfungsi sebagai pemahaman bahasa. Sub area ketiga berada di region girus angularis pada lobus oksipitalis yang berperan sebagai area asosiasi pengelihatan dari kata-kata yang dibaca lalu diteruskan ke area wernicke. Sub area keempat berada di daerah paling lateral dari lobus oksipitalis anterior dan lobus temporalis. Area tersebut berfungsi untuk menanamkan suatu obyek (Guyton & Hall, 2007).



Area asosiasi prefrontal adalah kelanjutan dari area parieto-oksipitotemporal. Area prefrontal akan menerima input informasi dari area parieto-oksipitotemporal melalui serat-serat berkas subkortikal masif. Fungsi are prefrontal berkaitan dengan korteks motorik yang berperan dalam perencanaan pola kompleks dan berurutan dari suatu gerakan motorik. Peran lain dari area prefrontal yang berkaitan dengan memori adalah untuk memanggil ulang informasi (*recall*) lain dari daerah yang luas pada otak kemudian menggunakannya dalam pola pikiran yang lebih dalam. Region khusus pada korteks frontalis yang dinamakan area broca berperan hampir sama dengan area prefrontalis yakni merencanakan pola motorik untuk menyatakan kata atau kalimat pendek agar dapat dicetuskan. Area limbic adalah area yang membantu dalam memotivasi proses tersebut (Guyton & Hall, 2007). Ingatan yang berada di sekitar lobus temporalis, area limbic dan serebelum disebut ingatan procedural (Sherwood, 2010).

Semua area asosiasi baik somatic, visual dan motorik akan bertemu di bagian posterior lobus temporalis superior dimana lobus temporal, pariental, dan oksipitalbertemu. Daerah pertemuan ini yang disebut area wernicke dan daerah tersebut berkembang pada sisi otak yang dominan yaitu sisi kiri pada sebagian orang yang menggunakan tangan kanan. Fungsi daerah ini disebut intelegensia (berpikir). Kerusakan pada area wernicke menyebabkan seseorang tidak mampu menyusun kata, menginterpretasikan kata, dan menganalisis gagasan.

Sebaliknya, pengaktifan area wernicke dapat memanggil kembali pola ingatan yang rumit yang melibatkan lebih dari satu modalitas sensorik (Guyton & Hall, 2007).

#### **4. 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 genetic berubah menjadi lebih lambat dalam belajar navigasi. Hal ini telah 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 tikus dapat diuji dengan *morris water maze*. 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. Test ini bisa dilakukan minimal dalam 6 hari (Vorhees, 2006).

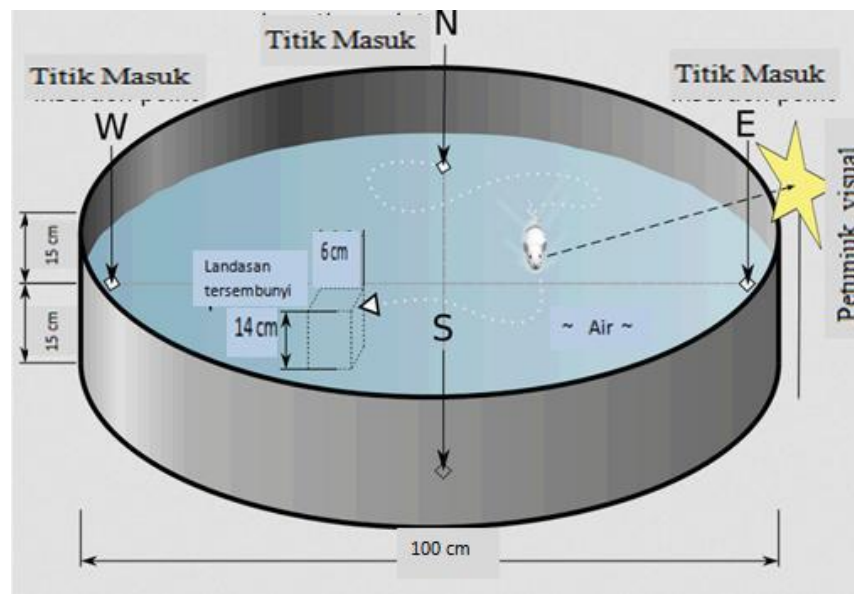
*Rattus norvegicus* strain *Sprague dawley* atau tikus rumah merupakan salah satu hewan yang sering digunakan dalam penelitian penyakit dan kesehatan, termasuk penelitian kognitif seperti pengujian memori spasial. Kemiripan genetika antara tikus dengan manusia, tingkat adaptasi terhadap uji yang diberikan merupakan alasan utama pemilihan tikus *Sprague dawley* untuk digunakan dalam pengujian preklinis (Septiana, 2014).

##### **5. *Morris Water Maze***

*Morris Water Maze* adalah salah satu tugas yang paling banyak digunakan dalam ilmu saraf perilaku untuk mempelajari proses psikologis dan mekanisme neural belajar dan memori spasial. Tugas dasar sangat sederhana. Hewan yang biasanya digunakan adalah tikus, ditempatkan di kolam melingkar besar berisi air. Tikus perlu untuk menyelamatkan diri dari air ke *platform* tersembunyi yang lokasinya biasanya dapat diidentifikasi hanya menggunakan memori spasial. Secara konseptual, sinyal berasal dari sel-sel tempat neuron di hipokampus yang mengidentifikasi atau mewakili titik dalam ruang di lingkungan tempat berenang itu (O'Keefe, 1976).

*Morris water maze test* merupakan model eksperimen yang sudah sejak lama digunakan dalam pengujian kemampuan kognitif dan memori pada hewan uji. Rangkaian tes didalam uji ini terbukti dapat menggambarkan kinerja memori spasial hewan uji dengan membuat hewan uji mendayagunakan otak bagian hipokampus dengan memberikan

tes yang memerlukan penggunaan asosiasi elemental dan juga asosiasi konfigural kompleks dari hewan untuk menyelesaikannya (Septiana, 2014).



Gambar 3. Ilustrasi kondisi pengujian *Morris Water Maze* (Septiana, 2014).

Pengujian *Morris Water Maze* dilakukan di kolam melingkar besar, diameter: 180 cm, tinggi: 76 cm. Isi kolam dengan kedalaman 35 cm air (dipertahankan pada  $25^{\circ} \text{C} + 1^{\circ} \text{C}$ ). Sebuah *platform* disediakan sebagai tempat berpijak tikus. *Platform* ini harus terendam sekitar 1 cm di bawah permukaan air dan ditempatkan di salah satu dari 4 kuadran (kuadran target). Tikus diletakkan di atas *platform* selama 1 menit agar dapat melihat sekeliling kolam dan mengidentifikasi ruangan. Lalu tikus diambil lagi dan dilepaskan dari satu sisi kolam. Tikus dibiarkan berenang hingga mencapai *platform* yang telah disediakan tadi. Setiap percobaan, tikus diperbolehkan untuk berenang maksimal 90 detik. Catat waktu yang

dibutuhkan tikus untuk mencapai *platform*. Waktu yang tercatat adalah waktu yang diperoleh tikus selama pembelajaran (waktu latensi).

Pada hari ke 8 (1 hari setelah percobaan dengan *platform* tersembunyi) dilakukan pengujian atau tes probe. Pemeriksaan dilakukan dengan cara *platform* diambil atau dihilangkan dari kolam. Hal ini dilakukan untuk mengukur memori spasial pada kuadran target (kuadran tempat *platform* sebelumnya diletakkan). Tikus dimasukkan ke dalam kolam dan dibiarkan berenang mencari *platform*. Setiap percobaan, tikus diperbolehkan untuk berenang maksimal 90 detik. Catat waktu selama tikus berada di kuadran target. *Morris Water Maze* juga ada yang menggunakan alat perekam dengan *video tracking system* sehingga aktifitas dan jalur tikus selama pengujian bisa terbaca dan dilihat ulang kemudian dianalisis (Alvin & Terry, 2009).

Teknik pengujian memori spasial lainnya adalah uji maze radial 8 lengan teknik ini menggunakan jalur labirin sebanyak 8 jalur sebagai lintasan yang akan dilalui tikus menuju target (Shinomiya *et al.*, 2005).

## **6. Kedelai Hitam**

Kedelai hitam (*Glycine max (L) Merrit*) adalah salah satu bahan pangan lokal yang sangat potensial untuk menjadi bahan baku minuman fungsional karena mengandung asam amino esensial, vitamin E, saponin, kaya akan antioksidan misalnya flavonoid, isoflavon dan antosianin. Selama ini, pemanfaatan kedelai hitam terutama di Indonesia hanya sebatas sebagai bahan baku pembuatan kecap. Salah satu alternatif

pemanfaatan kedelai hitam ini adalah sebagai bahan baku sari kedelai. Di luar negeri terutama di Korea, Jepang, Cina, Taiwan dan Amerika Serikat kedelai hitam telah dikenal sebagai bahan baku olahan pangan, salah satunya adalah sari kedelai. Sari kedelai hitam ini termasuk produk baru yang masih belum beredar di pasaran Indonesia sehingga sangat potensial untuk dijadikan produk komersial (Wardani & Wardani, 2014).

Kedelai hitam mempunyai kandungan fenolik, tanin, antosianin dan isoflavon serta aktivitas antioksidan lebih tinggi dibanding kedelai kuning. Kedelai hitam mengandung flavonoid 6 kali lebih banyak dibanding kedelai kuning (kandungan total flavonoid kedelai kuning dan hitam berturut-turut 0,41 dan 2,57 mg dan aktivitas antioksidan 15 kali lebih tinggi. Sedangkan menurut Astadi *et al.* (2009) kulit kedelai hitam varietas Mallika memiliki kandungan antosianin 1,36 g/100 g dan senyawa fenolik 6,46 g/100 g (Xu & Chang, 2007).

## **7. Antosianin**

Antosianin adalah senyawa fenolik yang masuk kelompok flavonoid dan berfungsi sebagai antioksidan, berperan penting, baik bagi tanaman itu sendiri maupun bagi kesehatan manusia. Pigmen antosianin menyebabkan warna merah atau biru, dan bahkan berwarna hitam ketika antosianin kandungan tinggi (Damanhuri, 2005).

Manfaat antosianin yang terkandung dalam kedelai hitam terhadap kesehatan manusia adalah untuk melindungi lambung dari kerusakan, menghambat sel tumor, meningkatkan kemampuan penglihatan mata,

serta berfungsi sebagai senyawa anti-inflamasi yang melindungi otak dari kerusakan. Selain itu, beberapa studi juga menyebutkan bahwa senyawa tersebut mampu mencegah obesitas dan diabetes, meningkatkan kemampuan memori otak dan mencegah penyakit neurologis, serta menangkal radikal bebas dalam tubuh sebagai antioksidan (Cevallos, 2007).

Antosianin berperan dalam peningkatan memori melalui jalur *Brain-Derived Neurotropic Factor* (BDNF). Antosianin meningkatkan BDNF di hipokampus (BDNF booster). Beberapa studi menyebutkan bahwa flavonoid dan metabolitnya termasuk antosianin dan isoflavon dapat melewati sawar darah otak dan bisa menunjukkan aksi neurofarmakologikal di tingkat molekuler, yang mempengaruhi jalur sinyal, ekspresi gen dan fungsi protein. Antosianin murni yang diekstrak dari *blueberry* terbukti signifikan meningkatkan ekspresi mRNA BDNF pada hipokampus dan juga meningkatkan memori spasial pada tikus (Rendeiro *et al.*, 2013).

BDNF adalah suatu neurotropin yang berperan dalam perkembangan sinap, plastisitas sinap, menginduksi neurogenesis dan fungsi kognitif (Hermanto, 2004). Pada masa perkembangan otak, BDNF mempunyai peranan meregulasi *cell survival* dan kematian sel yang terprogram (apoptosis). BDNF berperan pada fungsi fisiologis system saraf pusat, perkembangan maturasi korteks dan plastisitas sinaps. Kadar

BDNF yang beredar dalam sirkulasi saat istirahat dan selama latihan 70-80% berasal dari otak (Gomez, 2008).

Erickson *et al.* (2010) menyatakan bahwa stimulasi BDNF dapat meningkatkan pertumbuhan dan proliferasi sel-sel dalam hipokampus yang berperan penting untuk pembentukan memori dan LTP. Aksi BDNF diperantarai oleh reseptor *Tropomyosin Receptor Kinase B* (TrkB), yang diekspresikan dalam sel neuron dari sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Pada sistem saraf pusat, kadar tinggi terdapat pada hipokampus, korteks serebral, thalamus, serebelum, batang otak dan saraf tulang belakang. Sedangkan pada sistem saraf perifer, diekspresikan pada ganglia kranial, sistem vestibular, dan akar ganglia dorsalis.

## **8. Isoflavon sebagai Fitoestrogen**

Fitoestrogen atau sumber estrogen berbasis tumbuh-tumbuhan yang merupakan senyawa non steroidal mempunyai aktivitas estrogenik atau dimetabolisme menjadi senyawa beraktivitas estrogen. Fitoestrogen dapat berikatan dengan kedua reseptor estrogen yaitu ER $\alpha$  dan ER $\beta$ . Afinitas ikatan fitoestrogen pada kedua reseptor tidak sama, afinitas fitoestrogen lebih besar terhadap ER $\beta$  dibanding ER $\alpha$  (Tsourounis, 2004).

Isoflavon dikenal sebagai fitoestrogen karena struktur molekul isoflavon mirip dengan struktur estrogen endogen. Hal ini menyebabkan isoflavon dapat berikatan dengan reseptor estrogen (RE), dan mampu memberikan efek estrogenik dan atau efek antiestrogenik (Robertson, 2002).

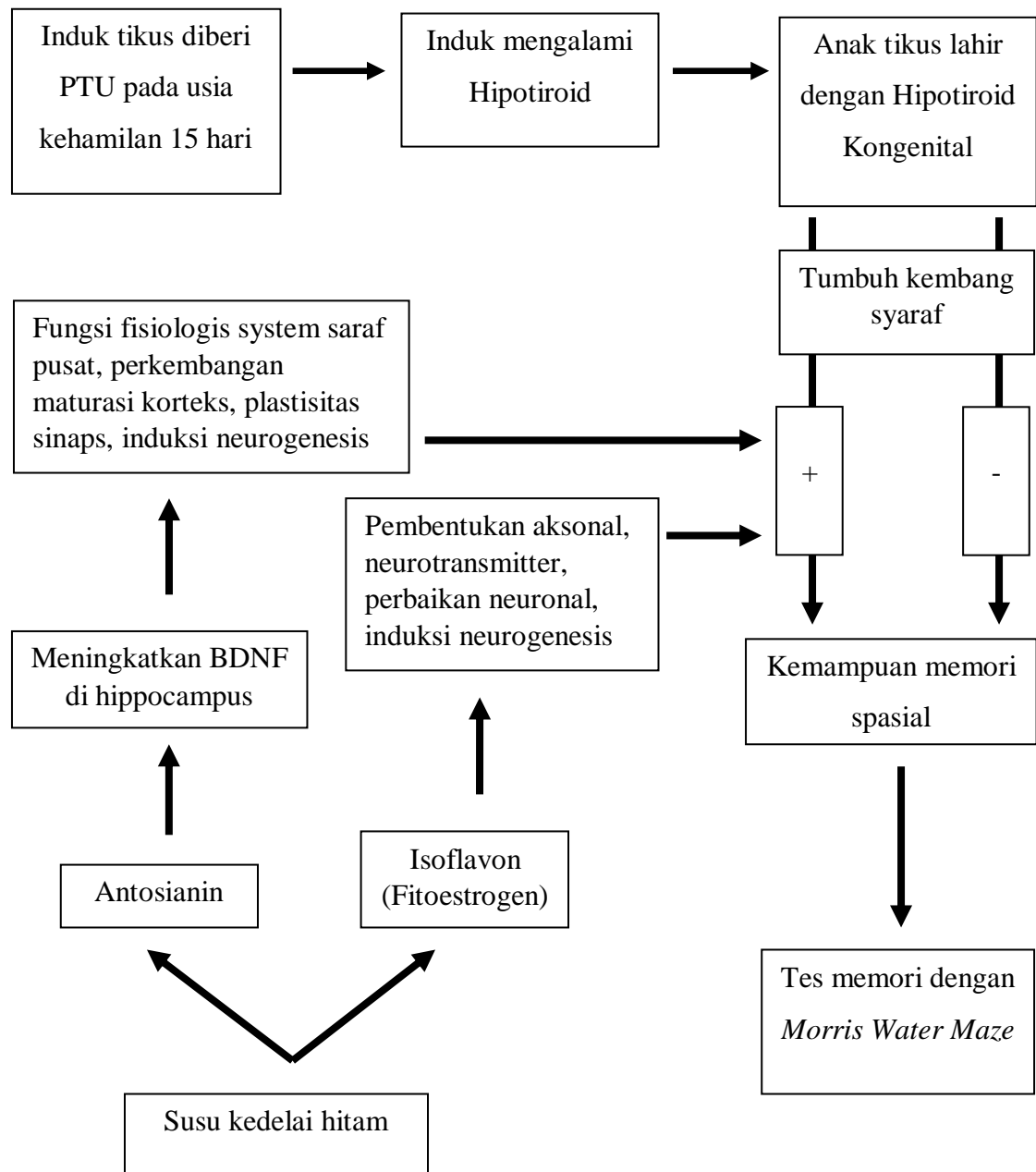


Menurut Dixon dan Ferreira (2002), genistein merupakan salah satu isoflavon yang terdapat di kedelai dan mampu berikatan dengan reseptor estrogen. (Zhao *et al.*, 2005) juga menyatakan isoflavon menunjukkan efek estrogenesis, dapat berikatan dengan reseptor estrogen dan menginduksi produk spesifik dari gen yang merespon estrogen.

Estrogen dapat memunculkan beberapa efek pada saraf otak. Estrogen memfasilitasi pembentukan aksonal, perbaikan neuronal, dan induksi neurogenesis dan mungkin juga mengurangi *Reactive Oxygen Species* (ROS) terkait kerusakan neuronal dan melindungi asam nukleat neuronal terhadap konsekuensi merugikan dari stres oksidatif (Dong *et al.*, 2013).

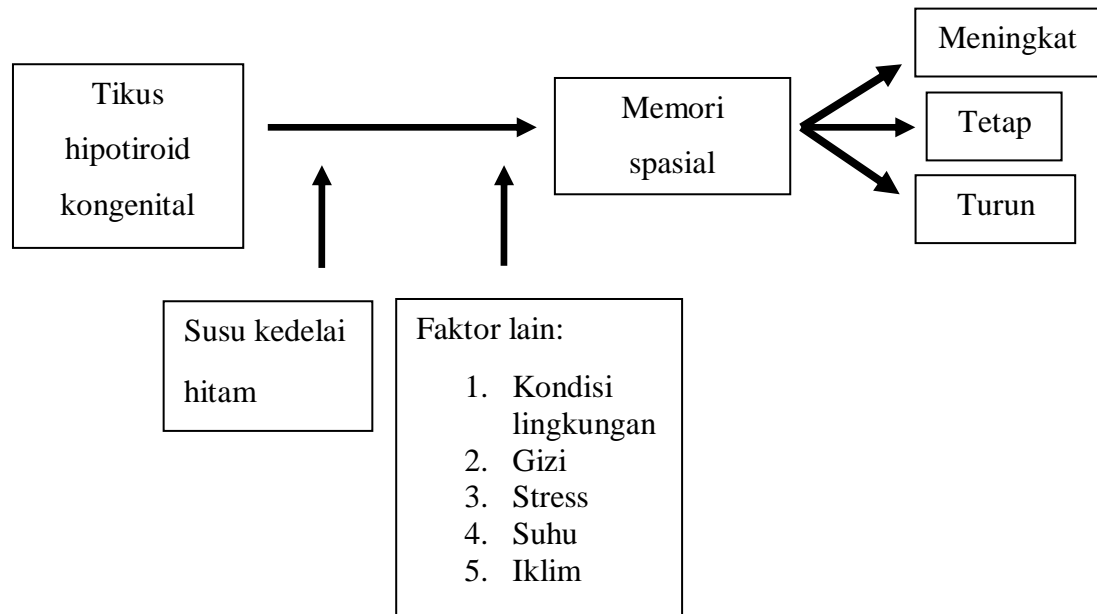
Penurunan produksi hormon estrogen dalam tubuh dapat mengakibatkan penurunan kadar neurotransmitter yang berperan dalam fungsi ingatan yaitu asetilkolin, glutamat, neurotrophic, dan endorfin yang berada di otak. Hal ini dapat menyebabkan penurunan daya ingat pada wanita post menopause (Proverawati 2010).

## B. Kerangka Teori



Gambar 4. Skema Kerangka Teori.

### C. Kerangka Konsep



Gambar 5. Skema Kerangka Konsep.

### D. Hipotesis

Susu kedelai hitam dapat meningkatkan memori spasial pada tikus hipotiroid kongenital.