

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Hipotiroid kongenital pada manusia

Salah satu penyebab disabilitas intelektual yang bisa dicegah dengan diagnosis dini diikuti dengan pemberian terapi pengganti levotiroksin (L-T4) adalah hipotiroid kongenital. Hipotiroid kongenital dapat dideteksi secara dini melalui skrining hipotiroid kongenital (SHK), tapi belum menjadi program rutin pemerintah sehingga penatalaksanaan pada kasus hipotiroid kongenital masih jarang dilakukan secara tepat dan berkelanjutan (Wirawan *et al.*, 2013).

Hipotiroid kongenital merupakan penyebab retardasi mental yang tersering dan dapat diobati. Disebabkan karena tidak adekuatnya produksi hormon tiroid pada bayi baru lahir karena defek anatomik kelenjar tiroid, *inborn error* metabolisme tiroid atau defisiensi yodium. Hipotiroid kongenital adalah kekurangan hormon tiroid sejak dalam kandungan. kira-kira satu dari 3.000 bayi lahir dengan hipotiroid kongenital, meskipun kelainan ini jarang tetapi mungkin saja terjadi pada bayi ibu.

Hipotiroid kongenital terjadi pada sekitar 1:2.000 pada 1:4.000 bayi yang baru lahir . Manifestasi klinis jarang sekali ditemui pada saat lahir. Hal ini kemungkinan disebabkan bagian trans-plasenta dari beberapa hormon tiroid maternal, sementara banyak bayi memiliki kemampuan untuk memproduksi tiroidnya sendiri. Gejala umum termasuk penurunan

aktivitas dan meningkatkan tidur, kesulitan makan, sembelit, dan penyakit kuning berkepanjangan. Pada pemeriksaan, tanda-tanda umum termasuk *fasies myxedematous*, fontanel besar, *macroglossia*, perut buncit dengan hernia umbilikalis, dan hipotonia . CH diklasifikasikan ke dalam bentuk permanen dan sementara, yang pada gilirannya dapat dibagi menjadi etiologi primer, sekunder, atau perifer. Tiroid disgenesis menyumbang 85% dari permanen, CH primer, sedangkan kesalahan bawaan dari biosintesis hormon tiroid (*dyshormonogeneses*) *account* untuk 10-15% kasus. Sekunder atau pusat CH dapat terjadi dengan defisiensi TSH terisolasi, tapi lebih sering hal ini terkait dengan *hypopituitarism* bawaan. Transient CH paling sering terjadi pada bayi prematur yang lahir di daerah kekurangan yodium endemik (Maynika *et al*, 2011).

Hipotiroid kongenital merupakan kelainan endokrin kongenital yang paling sering, dapat terjadi pada 1 dari 3.000 sampai 4.000 bayi baru lahir. Penyakit ini dapat terjadi secara transient, namun lebih sering terjadi secara permanen. Hipotiroid, termasuk yang kongenital paling sering terjadi karena defisiensi iodin. Hipotiroid neonatal disebabkan oleh disgenesis pada 80-85%, karena dishormogenesis pada 10-15%, dan antibodi TSH-R pada 5% populasi. Kelainan ini terjadi dua kali lebih sering pada anak perempuan (Stephen *et al.*, 2009). Hipotiroid kongenital biasanya bersifat sporadik, namun sampai 2% dari disgenesis tiroid bersifat familial, dan hipotiroid kongenital yang disebabkan oleh defek organifikasi biasanya diturunkan resesif (Juliaty *et al.*, 2005). Mutasi yang

menyebabkan hipotiroid kongenital semakin banyak ditemukan, namun penyebab dari sebagian besar populasi masih tidak diketahui (Stephen *et al.*, 2009)

Hipotiroid kongenital didefinisikan sebagai penyakit defisiensi hormon tiroid yang bersifat bawaan, berdasarkan klinis dan laboratorium *Microparticel Enzyme Immunoassay* (MEIA) yang menunjukkan penurunan hormon tiroid kadar FT4 <0,9 ng/dL, dan/atau peningkatan TSH >20 μ IU/mL (berdasarkan hasil SHK), atau TSH >9,1 μ IU/mL (diperiksa >2 minggu setelah lahir). Apabila kadar TSH >50 μ IU/mL maka dikatakan hipotiroid kongenital primer, dan hipotiroid kongenital berat apabila kadar TSH >100 μ IU/mL. Gangguan pertumbuhan dapat dinilai berdasarkan pemeriksaan antropometri dan dinilai menggunakan kurva WHO Anthro-2005, sedangkan gangguan perkembangan dapat dinilai berdasarkan skala Bayley (BSID II). Apabila anak dengan hipotiroid kongenital yang sudah diterapi dengan L-T4 sebelum berusia 6 bulan dapat dilakukan terapi dini, dan terapi tidak dini dapat dilakukan apabila diterapi setelah usia 6 bulan. Penyakit lain yang menyertai, atau komorbid yang juga diderita oleh anak dengan hipotiroid kongenital antara lain penyakit jantung bawaan dan *Down Syndrome* (Wirawan *et al.*, 2013).

Wanita lebih sering dibandingkan pria, dan prevalensinya meningkat dengan bertambahnya usia. Dari pasien dengan SCH, 80% memiliki TSH serum kurang dari 10 mIU/L. Implikasi yang paling penting dari SCH

adalah kemungkinan tinggi pengembangan menjadi hipotiroid klinis (Fatourech, 2003)

2. Hipotiroid pada tikus

Hewan kontrol eutiroid terdiri dari tikus mutan heterozigot (TSHR + / HYT) dan tikus *wild type* berasal dari pasangan progenitor. Tikus mutan heterozigot dan tikus *wild type* tidak bisa dibedakan dari satu sama lain (pengamatan tidak dipublikasikan). Subjek eutiroid dan hipotiroid dipilih secara acak untuk pengujian. Kontrol hewan diamati antara postnatal pada hari ke-12 (P12) dan P90, dan hewan hipotiroid diamati antara P24 dan P90 karena respon perkembangan tertunda terhadap stimulasi akustik (Lagu *et al.* 2006).

Salah satu cara untuk membuat tikus menjadi hipotiroid adalah dengan menginduksi tikus dengan propiltiourasil (PTU). PTU menghambat sintesis hormon tiroid dengan menghambat oksidasi dari iodin dan menghambat sintesis tiroksin dan *triiodothyronin*. Obat ini dapat memperlambat fungsi tiroid dengan cara mengurangi pembentukan hormon tiroid oleh kelenjar.

Hormon tiroid yang tidak mampu berfungsi sebagaimana mestinya menyebabkan gangguan neurogenesis, perubahan perilaku dan defisit kognitif. Reseptor hormon tiroid, dinyatakan dalam daerah otak yang terlibat dalam perilaku ini, menengahi efek dari kekurangan hormon tiroid atau kelebihan. Untuk menentukan kontribusi hormon tiroid reseptor alfa ($TR\alpha$) dalam perilaku ini, diuji perilaku eutiroid serta tikus hipo-dan

hipertiroid pada semua isoform dari TR α (TR α o / o). *Hypothyroxinemic* TR α o / o tikus menunjukkan inhibisi perilaku, yang diwujudkan dalam penurunan aktivitas dan peningkatan kecemasan / ketakutan dalam uji lapangan terbuka (OFT) dan peningkatan imobilitas dalam tes berenang secara paksa (FST) dibandingkan dengan tikus C57BL/6J. TR α o / o tikus juga menunjukkan kerusakan pada proses belajar dan mengingat pada *Morris Water Maze* (MWM). Ini adalah gangguan yang timbul bersamaan dengan peningkatan *thigmotaxis*. Hal ini menunjukkan peningkatan kecemasan tikus TR α o / o di MWM (Jennifer *et al.*, 2006).

Dalam penelitian Goldey *et al.*, (1995) dikatakan cara membuat tikus menjadi hipotiroid yaitu dengan mencampur air minum dengan (PTU) pada konsentrasi 0, 1, 5, dan 25 ppm dari umur kehamilan 18 hari sampai hari postnatal (PND) 21.

Menurut Claudia Cortés *et al.*, (2012) tikus jantan *Sprague Dawley*, berat 250-280 g, diperlakukan dengan 0,05 % dari 6-propil-2-thiouracil (PTU, Sigma) dalam air minum selama 20 hari untuk menginduksi hipotiroid, seperti yang dijelaskan sebelumnya (17). Pada kelompok kontrol tikus diberi air minum tanpa PTU. Sampel serum dari kedua kelompok disimpan untuk menganalisis kadar hormon tiroid T3, T4, dan TSH. Tingkat serum total T3 (TT3) dan T4 bebas (fT4) diukur dengan *chemiluminescence* di laboratorium *Institute of Advanced Medical Studies* (IEMA), Santiago, Chili (18). Radioimmunoassay digunakan untuk mengukur TSH di Carlos Chagas Filho *Institute Biophysics of*

Federal University of Rio de Janeiro, Brasil. Tingkat hormon tiroid yang ditemukan dalam serum tikus kami serupa dengan yang sebelumnya dilaporkan dalam literatur. Semua perlakuan hewan dilakukan sesuai dengan panduan untuk perawatan dan penggunaan hewan laboratorium (National Institute of Health), persetujuan dari Komite Bioetika Andrés Bello University, dan pedoman kelembagaan diawasi oleh dokter hewan.

3. Latihan Adekuat

Pada penelitian ini digunakan latihan jalan cepat adekuat. Latihan menggunakan otot-otot besar. Pada otot yang bekerja tanpa beban, walaupun dilatih selama berjam-jam kekuatan pada otot itu tidak akan banyak meningkat. Sedangkan pada otot yang dilatih secara teratur sekitar 50% dari gerakan maksimum, kekuatannya bisa meningkat (Guyton and Hall, 2008).

Di usia yang sudah tua, kebanyakan orang jarang menggerakkan tubuhnya, sehingga gerakan otot menjadi berkurang dan ini bisa menyebabkan atrofi otot. Dalam keadaan seperti ini, kekuatan otot bisa meningkat bahkan lebih dari 100% saat dilakukan latihan otot.

Dalam jangka panjang, latihan fisik berguna untuk otak dengan:

- a. Menambah aliran darah dan oksigen ke otak
- b. Menambah faktor pertumbuhan yang membantu menciptakan sel saraf yang baru dan memperbaiki keliatan *sinaps*
- c. menambah bahan kimia di otak yang membantu kognisi, seperti dopamin, glutamat, norepinefrin, dan serotonin

Secara khusus, latihan menyebabkan pelepasan neurotransmitter tertentu dalam otak yang dapat mengurangi rasa sakit, baik fisik dan mental. Selain itu, salah satu dari penelitian para ilmuwan ditemukan bahwa latihan juga dapat menghasilkan neuron baru. Latihan memberikan efek pada otak melalui beberapa mekanisme, termasuk neurogenesis, peningkatan suasana hati, dan pelepasan endorfin (McGovern, 2005).

Penelitian pada hewan telah menunjukkan bahwa olahraga memiliki pengaruh baik pada kesehatan dan plastisitas sistem saraf. Bukti baru menunjukkan bahwa olahraga memberikan dampak pada kognisi dengan mempengaruhi peristiwa molekuler yang terkait dengan pengelolaan metabolisme energi dan plastisitas sinaptik. Pengaruh penting dalam peristiwa molekuler yang dirangsang oleh latihan adalah faktor neurotropik yang diturunkan dari otak, yang bertindak pada pertemuan antara metabolisme dan plastisitas (Gomez-Pinilla *et al.*, 2013).

4. Memori

Memori merupakan kombinasi imajinasi dan *sensus communis* (indera bersama). Ada imajinasi terhadap sesuatu ditambah kesadaran terhadap masa lampau. Imajinasi juga menyediakan hubungan antara pengetahuan dan perbuatan karena keinginan menyaratkan imajinasi akhir yang dicapai, yang mungkin disengaja jika dipengaruhi oleh akal. Keinginan tergantung pada sensasi dan pikir. Cepat lambatnya fungsi latihan juga dipengaruhi oleh objek yang akan dimasukkan ke dalam memori (Yeli, 2008).

Memori dilihat dari waktu dan kapasitasnya dapat diklasifikasikan kepada memori jangka pendek (*short term memory*) dan memori jangka panjang (*longterm memory*). Beberapa informasi yang diperoleh individu ditransfer ke memori jangka pendek (*short term memory*). Jangka pendek (*short term memory*) membuat individu dapat mengingat sesuatu dalam waktu beberapa detik sampai beberapa menit tanpa ulangan. Akan tetapi, kapasitas memori jangka pendek (*short term memory*) ini terbatas. Jarak waktu memori ini dapat bertahan dan bisa diingat juga tidak lama. George A. Miller melakukan eksperimen mengenai memori jangka pendek (*short term memory*) ini dan menyimpulkan bahwa kapasitas dari memori jangka pendek (*short term memory*) ini hanyalah maksimal tujuh dan minimal dua. Perkiraan modern justru lebih rendah, dimana kapasitas memori jangka pendek (*short term memory*) ini diperkirakan terdiri dari kurang lebih empat item (Yeli, 2008).

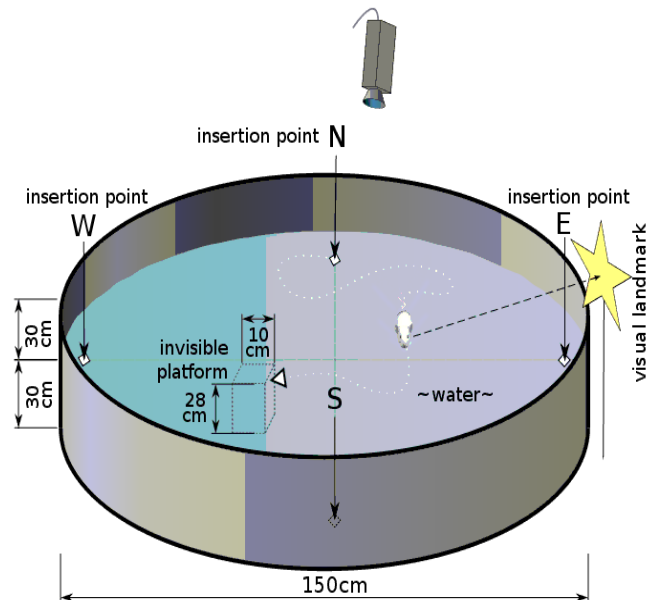
Secara umum ada 3 jenis atau fungsi memori, yaitu tempat penyaringan (sensor), tempat memproses ingatan (memori jangka pendek), memori jangka panjang. Isi memori selalu diperbaharui setiap kali ada rangsang yang masuk, contohnya kita dapat mengetahui perubahan letak jari tangan kita yang digerakkan di depan mata kita. Informasi akan dilanjutkan ke memori jangka pendek dengan catatan hanya rangsang yang dibutuhkan saat itu, berupa perhatian pikiran pada salah satu dari sekian banyak rangsang yang masuk. Memori jangka pendek/memori kerja bertindak sebagai tempat menyimpan data sementara, digunakan untuk menyimpan informasi yang hanya dibutuhkan sesaat (Wahyudin, 2012).

Menurut Dryden (2001) dirumuskan 10 Hukum Dasar otak sebagai berikut:

- a. Otak menyimpan informasi dalam sel-sel sarafnya
- b. Otak mempunyai komponen untuk menciptakan kebiasaan dalam berpikir dan berperilaku
- c. Otak menyimpan informasi dalam bentuk kata, gambar, dan warna
- d. Otak membedakan fakta dan ingatan. otak bereaksi terhadap ingatan sama persis dengan reaksinya terhadap fakta
- e. Imajinasi dapat memperkuat otak dan mencapai apa saja yang dikehendaki
- f. Konsep dan informasi dalam otak disusun dalam bentuk pola-pola
- g. Alat indra dan reseptor saraf menghubungkan otak dengan dunia luar. Latihan indra dan latihan fisik dapat memperkuat otak
- h. Otak tidak pernah istirahat. Ketika otak rasional kelelahan dan tidak dapat menuntaskan pekerjaan, otak intuitif akan melanjutkannya
- i. Otak dan hati berusaha dekat. otak yang diasah terus menerus akan menjadi semakin bijak dan tenang
- j. Kekuatan otak juga ditentukan oleh makanan fisik yang diterima otak.

Senam otak pada anak-anak disleksia meningkatkan kefasihan membaca, kecepatan pemahaman serta fungsi memory jangka pendek dan jangka panjang (Donczik, 2001). *Morris Water Maze* adalah salah satu uji yang menantang bagi tikus karena memerlukan berbagai proses pemikiran yang rumit (Alvin *et al.*, 2009).

5. *Morris Water Maze*



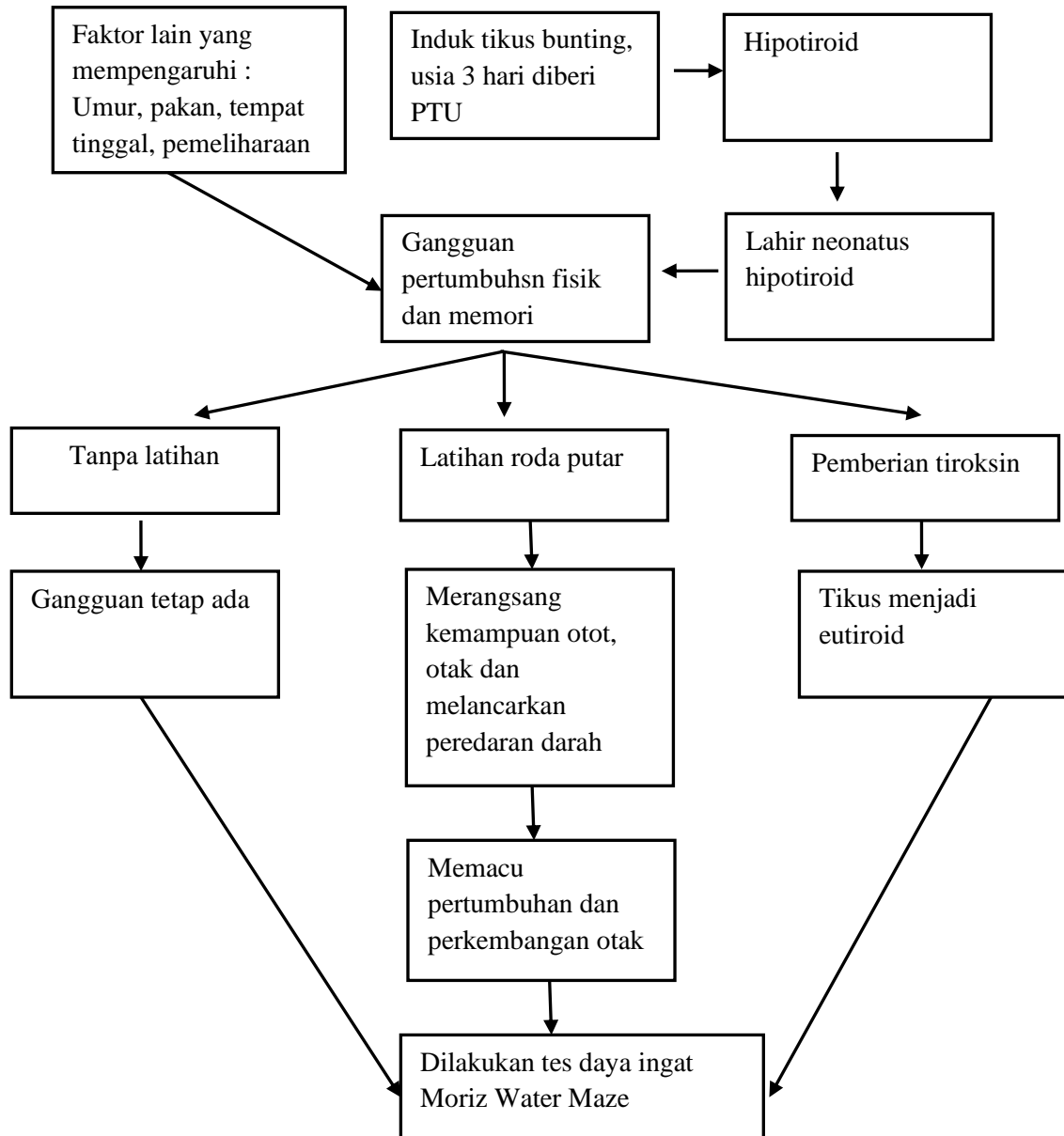
Gambar 1. *Morris Water Maze*

Tugas dikembangkan di Marine Laboratory Gatty di St Andrews, yang pernah terkenal untuk bekerja pada neurobiologi dari berbagai hewan laut. Laboratorium Richard Morris ditempatkan di sana setelah pengangkatannya pada tahun 1979 untuk lembaga ini, yang tertua di Skotlandia University. Berenang di dalam sebuah wadah besar berisi air ini bisa menjadi cara yang berguna dalam menguji memori spasial dan menyelidiki makna fungsional dari sel-sel *hippocampal* bagaimana tempat baru ditemukan oleh tikus. Pembelajaran ini dikenalkan karena penelitian berpengaruh di tahun 1980 oleh sekelompok orang Kanada di Lethbridge dipimpin oleh Ian Whishaw, Bryan Kolb dan Robert Sutherland, dengan persaingan ramah antara kelompok Kanada dan Skotlandia membantu mendorong penelitian ini maju (Richard G.M. Morris, (2008)).

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 yang diisi air dan tikus perlu untuk menyelamatkan diri dari air ke *platform* tersembunyi yang lokasinya biasanya dapat diidentifikasi hanya menggunakan memori spasial. Tidak ada isyarat lokal yang menunjukkan dimana platform tersebut berada. Secara konseptual, sinyal berasal dari sel-sel tempat neuron di *hippocampus* yang mengidentifikasi atau mewakili titik dalam ruang di lingkungan tempat berenang itu (O'Keefe, 1976).

Cara mengoperasikan *Morris Water Maze* yaitu protokol memori referensi yang banyak digunakan di mana *platform* adalah di lokasi yang tetap relatif terhadap isyarat kamar di lain hari. Hewan-hewan ditempatkan ke dalam air dan menghadap dinding samping kolam renang di posisi *start*, dan mereka dengan cepat belajar berenang ke lokasi yang benar dengan penurunan kemampuan untuk menyelamatkan diri. Sistem pelacakan mengukur kemampuan melarikan diri secara bertahap menurun di platform, dan parameter seperti jalan-panjang, berenang kecepatan, *directionality* dalam kaitannya dengan lokasi panggung, dan sebagainya. Pengamatan hewan mengungkapkan bahwa, setelah naik ke *platform* dan menyelamatkan diri, mereka sering bingung dan melihat-lihat, seolah-olah mencoba untuk mengidentifikasi lokasi mereka. (Sutherland dan Dyck, 1984).

B. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

C. Hipotesis

Latihan jalan cepat memperbaiki memori spasial pada tikus hipotiroid kongenital.