

## ***Exercises Improve Serum Thyroxine Levels And Amount of Cerebrum Cells In Congenital Hypothyroidism Rats***

### **Latihan memperbaiki kadar Tiroksin Dan Jumlah Sel Serebrum Tikus Hipotiroid Kongenital**

Zulkhah Noor<sup>1</sup>, Idiani Darmawati<sup>2</sup>, Satya Nugraha<sup>3</sup>, Marthin Bhara<sup>3</sup>, Laksono Nugraha<sup>3</sup>

1 Department of Physiology Faculty of Medicine and Health Sciences Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. Email: [zulkhah.noor@umy.ac.id](mailto:zulkhah.noor@umy.ac.id)

2 Department of Histology of Faculty of Medicine and Health Sciences Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

3 Student of Faculty of Medicine and Health Sciences Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

#### **Abstract**

The purpose of this study is to determine the effects of exercise on serum thyroxine level and the number of cerebral cells of congenital hypothyroid rat. This research is experimental, pretest- posttest control group and posttest control group design. Twelve Sprague Dawley rats, aged 4-5 months, healthy and ready to mate were divided into 6 groups that is (1) Normal, (2) Normal exercise, (3) Hypothyroidism, (4) hypothyroidism thyroxine, (5) Hypothyroidism exercise, and (6) hypothyroidism thyroxine exercise . Hypotiroid rat were induced 0.025% prophilthiourasil (PTU) in drinking water is starting on the pregnant day-5 to Lactation day-15. The pups began adapted to exercise in the wheel since the age of 17 days and increased exercise duration up to 30 minutes per day at the age of 30 to 60 days. FT4 levels were measured in pregnant mother, children aged 3 weeks and the end of the treatment that is at the age of 2 months, and taken blood and brain. The number of pyramid and neuroglia cells count of brain histological preparations with HE staining. Statistical analysis using one way ANOVA test and the Kruskal Wallis, and poshoc. Mean FT4 levels (ng / dL) to normal rat, normal exercise, hypothyroidism, hypothyroid exercise, hypothyroidism thyroxine, and hypothyroidism thyroxine exercise respectively  $1.32 \pm 0.20$ ,  $1.77 \pm 0.11$ ,  $0.50 \pm 0.09$ ,  $1.46 \pm 0.37$ ,  $1.50 \pm 0.2$  and  $1.20 \pm 0.33$  ( $p < 0.05$ ). The highest number of pyramid cells found in hypothyroid thyroxine exercise rats group, followed by normal exercise rat s group, and the lowest was found in hypothyroid group ( $p < 0.05$ ). There were no significant differences in the number of neuroglia cells ( $p, > 0.05$ ). Exercises improve serum thyroxine level and increasing the number of pyramid cells significantly.

Keywords: Exercise, hypothyroid, thyroxine, pyramid cells and neuroglia

#### **PENDAHULUAN**

Dampak terberat dari hipotiroid kongenital adalah penurunan fungsi saraf pusat (Djokomoelyanto, 2006). Neonatus tikus hipotiroid mengalami gangguan srtuktur otak

antara lain sel-sel lebih kecil dan membentuk agregat lebih rekat dp normal, kepadatan axon menurun (mungkin penurunan axo-dendritic) hingga 80%, penurunan jumlah denrit(dendritic spines) di berbagai bagian korteks serebri, sel-sel piramid, korteks visual, neuron cholinergik basal forebrain (Thompson & Potter, 2000). Upaya penanganan hipotiroid ditujukan untuk meningkatnya tiroksin dalam darah dengan suplementasi yodium jika hipotiroid disebabkan defisiensi yodium dan terapi sulih hormon jika tidak defisiensi yodium. Upaya ini telah terbukti dapat menurunkan angka kejadian dan kesakitan pasien hipotiroid. Terapi sulih hormon pada bayi HK dapat mencegah defisit neurologis, mencegah retardasi mental ( Calvo *et al*, 1990; Deliana *et al.*, 2003; Wirawan, 2012). Pemberian T3 atau T4 memperbaiki kualitas hidup dan penurunan depresi pasien hipotiroid (Nygaard et al, 2009). Akan tetapi terapi sulih hormon belum sepenuhnya dapat mengembalikan fungsi saraf anak (Deliana *et al.*, 2003; Wirawan, 2012). Substitusi tiroksin secara cepat dan intens dapat menyebabkan gagal jantung dan infark miokard pada pasien hipotiroid (Hylander et al 1983). Perlu dicari solusi alternative berupa perlakuan fisiologis untuk lebih memperbaiki fungsi kelenjar tiroid dan otak dalam kemampuan belajar dan mengingat. Perlakuan fisiologis tersebut adalah latihan.

Hasil penelitian efek positif latihan pada hipotiroidism antara lain peningkatan level yodium yang ditangkap dan disimpan dalam kelenjar tiroid dibandingkan control (Rhodes, 1967), meningkatkan kadar serum tiroksin dan tiroksin bebas atlet sesaat setelah latihan dan kembali normal pada hari selanjutnya (Kirkeby *et al* 1977), dan meningkatkan kadar hormone tiroid yang bersirkulasi (Ciloglu *et al*, 2005).

Berlari meningkatkan neurogenesis hipokampus, plastisitas sinaps dan kemampuan belajar mencit normal Praag *et al.* (1999). Latihan yang melancarkan aliran darah berperan penting pada integritas fungsi system saraf pusat, plastisitas otak dan peningkatan kognitif tikus dewasa (Kerr, 2010). Latihan *preconditioning* (terpelihara) meregulasi integrins serebral dan meningkatkan integritas serebrovaskular iskemik otak pada tikus (Ding *et al.*, 2006)

Tujuan penelitian ini untuk membuktikan bahwa latihan meningkatkan kadar tiroksin serum dan jumlah sel serebrum tikus hipotiroid kongenital.

## **BAHAN DAN CARA**

This research is experimental, pretest- posttest control group and posttest control group design. Twelve Sprague Dawley rats, aged 4-5 months, berat badan 350-420 gram, healthy and ready to mate diperoleh dan dipelihara di unit pemeliharaan hewan coba FKIK UMY.

### **Induksi hipotiroid**

Induk tikus dikawinkan dalam kandang plastik dengan perbandingan 4 betina 1 jantan. Induk tikus dinyatakan bunting jika terlihat kopulasi atau terdeteksi telah kopulasi dengan melihat adanya plak vagina dan ditemukan sperma dari sediaan ulas vagina yang dilihat dengan mikroskop besaran 100x dan 400x. Selanjutnya induk bunting diinduksi hipotiroid dengan diberi PTU (Kimia Farma) konsentrasi 0,025% dalam air minum pada hari ke 5 bunting hingga 15 hari pos natal, dosis ini berada dalam range dosis untuk menginduksi induk dan anak menjadi hipotiroid (Goldey *et al.*, 1995). Induk dan anak tikus were divided into 6 groups that is (1) Normal, (2) Normal exercise, (3) Hypothyroidism, (4) hypothyroidism thyroxine, (5) Hypothyroidism exercise, and (6) hypothyroidism thyroxine exercise .

## Latihan fisik

Setelah umur 17 hari, tikus kelompok ini diadaptasi melakukan latihan berjalan pada roda putar dengan kecepatan sesuai kemauan tikus. Adaptasi berupa peningkatan durasi latihan dimulai dari 5 menit/hari pada usia minggu ke3, meningkat hingga 30menit/hari pada saat anak tikus berusia 30hari dan seterusnya hingga selesai perlakuan pada usia 8 minggu.

## Pengukuran tiroksin

Hormon tiroid yang diukur adalah tiroksin bebas (FT4). FT4 levels were measured in dams at pregnant day-17, in pups at weeks 3 aged and the end of the treatment that is at the age of 2 months,

Tikus umur 60 hari dianstesi dengan khloroform, diambil darah dari jantung, dan diambil jaringan otak untuk dibuat sediaan histologi dengan pewarnaan HE. Pembuatan sediaan histologi dilakukan oleh bagian Patologi Anatomi UGM. Penghitungan jumlah sel piramid dan neuroglia dilakukan di bagian korteks serebrum di 10 lapangan pandang yang berbeda dan dirata-rata. Penghitungan dilakukan di Laboratorium histologi FKIK UMY dengan miroskop yang dilengkapi alat optilab dengan perbesaran 400x.

Data kadar tiroksin bebas dan jumlah sel piramid dan neuroglia dibuat rerata, dan dianalisis statistik. Statistical analysis using one way ANOVA test and the Kruskal Wallis

## HASIL

Penelitian ini menggunakan sampel induk tikus *Ratus Norvegicus Strain Sprague Dawley* sebanyak 2 induk tiap kelompok dan 8-10 anak. Induk tikus diperoleh dari unit pemeliharaan hewan coba FKIK UMY. Tikus diperihara dalam kandang plastic ukuran 30x45x15 cm masing-masing 1 induk dan anak-anaknya, pakan AD2 dan minum ad libitum. Lingkungan dengan suhu ruangan dan cahaya 12-12 jam terang-gelap. Ruangan tidak memiliki pengatur suhu dan kelembaban sehingga suhu berkisar 25-32 °C, kelembaban udara berkisan antara 65-87%.

Induksi induk tikus dengan PTU 0,025% menyebabkan hipotiroid pada induk dan anak. Kadar FT4 tikus hipotiroid induksi PTU lebih rendah secara signifikan. Kadar FT4 kelompok hipotiroid latihan dapat meningkat hingga setara dengan kontrol normal ( $p>0,05$ ). Demikian halnya, tikus hipotiroid yang mendapat terapi tiroksin dan perlakuan latihan menunjukkan peningkatan kadar FT4 setara tikus normal (lihat Tabel 1 dan grafik 1).

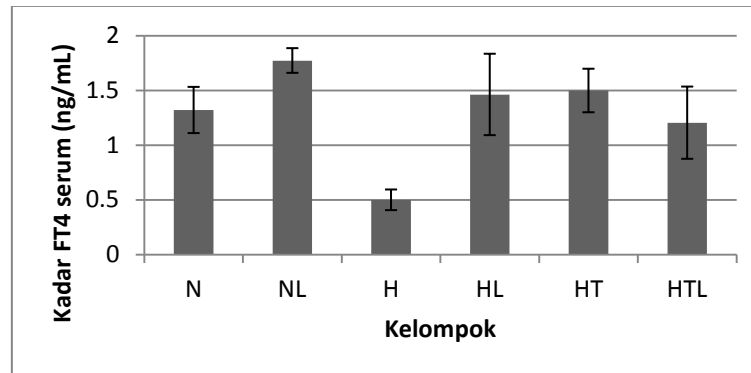
Tabel 1. Rerata kadar FT4 tikus perlakuan

KELOMPOK	Kadar FT4 serum (ng/mL)		
	INDUK	ANAK 15 HARI	ANAK 2 BULAN
Kontrol normal	1,42±0,158	1,09±0,145	1,32±0,211*
Normal Latihan	1,37±0,162		1,77±0,113**
Hipotiroid	0,07±0,089	0,09±0,164	0,50±0,094***

Hipotiroid Latihan	0,122±0,106		1,46±0,327*
Hipotiroid Tiroksin			1,50±0,20*
Hipotiroid Tiroksin Latihan	0,23±0,13	0,21±0,17	1,20±0,33

Kruskal Wallis:  $p=0,002$

Keterangan: \*Jumlah yang berbeda menunjukkan perbedaan bermakna pada  $p \leq 0,05$

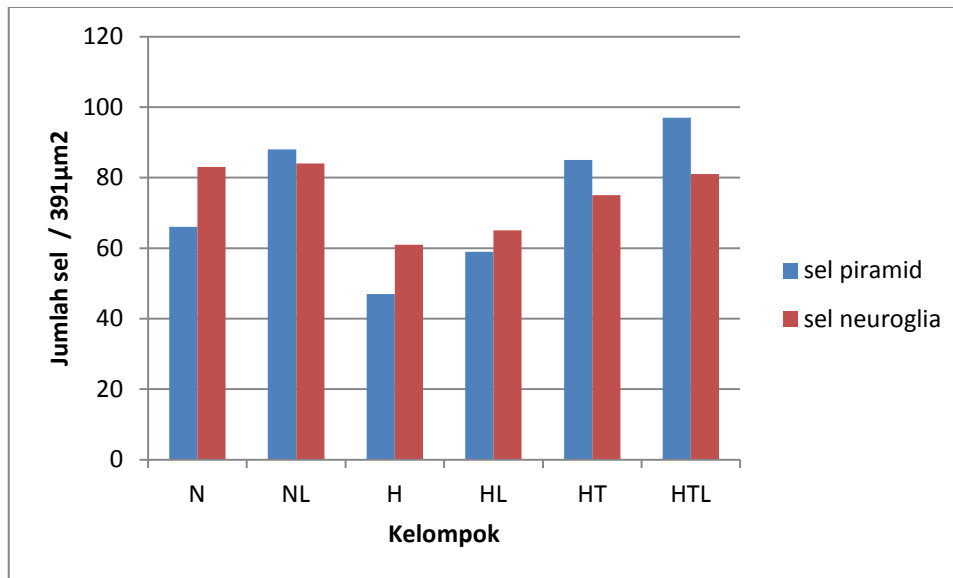


Gambar 1. Grafik Histogram Kadar FT4 Tikus kelompok Perlakuan

Hasil penghitungan sel piramid dan neuroglia serebrum tikus seluruh kelompok ditampilkan pada Tabel 3 dan Gambar 3. Jumlah sel piramid tertinggi didapatkan pada kelompok tikus hipotiroid tiroksin latihan dan diikuti kelompok tikus normal latihan, sedangkan yang terendah didapatkan pada kelompok hipotiroid ( $p < 0.05$ ). Kelompok hipotiroid latihan mengalami peningkatan jumlah sel pyramid, akan tetapi peningkatannya tidak dapat menyamai kelompok normal ( $p > 0.05$ )

Tabel 2. Rerata Jumlah Sel Pyramid Dan Neuroglia Pada Cerebrum Hewan Uji dengan Total perbesaran mikroskop 400 x

Kelompok	Jumlah sel pyramid / $391 \mu\text{m}^2$ luas lapang pandang	Jumlah sel neuroglia / $391 \mu\text{m}^2$ luas lapang pandang.
1.Kontrol normal	66,00 ± 7,00 <sup>a</sup>	83,00 ± 26,00
2.Normal Latihan	88,00 ± 12,00	84,00 ± 22,00
3.Hipotiroid	47,00 ± 10,00 <sup>a</sup>	61,00 ± 18,00
4.Hipotiroid Latihan	59,00 ± 5,00 <sup>a</sup>	65,00 ± 10,00
5.Hipotiroid Tiroksin	85,00 ± 7,00 <sup>a</sup>	75,00 ± 15,00
6.Hipotiroid Tiroksin Latihan	97,00 ± 18,00	81,00 ± 18,00



Gambar 3. Grafik Perbandingan rerata jumlah sel pyramid dan neuroglia antar kelompok perlakuan

Hasil penghitungan sel neuroglia didapatkan bahwa jumlah sel neuroglia seluruh kelompok perlakuan tidak terdapat perbedaan bermakna. Kelompok hipotiroid mengalami penurunan yang tidak bermakna dibanding kelompok yang lain dan latihan terlihat meningkatkan neuroglia secara tidak bermakna ( $p > 0,05$ )

## B. PEMBAHASAN

Pemberian Propylthiouracil (PTU) pada induk tikus bunting menyebabkan tikus induk dan anak yang dilahirkan menjadi hipotiroid. PTU menghambat sintesis tiroksin dan menghambat konversi perifer dari throxine untuk tri-iodothyronine. (Schmutzle, 2007). Pemberian PTU mencegah sintesis hormon tiroid dengan menghambat reaksi katalisasi tiroid peroksidase dan memblokir organifikasi yodium sebagai mekanisme utama aksi, dan memblokir kopling iodotyrosin pada proses deiodinasi di perifer (deiodinase D1) dari T4 menjadi T3. PTU dapat melewati sawar plasenta dan menyebabkan hipotiroidisme janin. PTU lebih kuat terikat protein dibandingkan dengan methimazole, dan karena itu PTU lebih disukai dalam kehamilan. PTU telah dianggap lebih baik dibanding methimazole pada ibu menyusui, karena tidak menumpuk dalam ASI dan rendahnya tingkat sekresi ke dalam ASI (Dong & Greenspan, 2012).

Pemberian PTU pada induk tikus untuk membuat anak keturunannya menjadi hipotiroid kongenital, diberikan dalam dosis 0,05% pada induk bunting hari ke 9 hingga pos natal hari ke 15 (Zamoner et al, 2006). Dosis ini telah dicobakan, tetapi banyak terjadi kegagalan kelahiran dan anak tikus lahir mati. Induksi hipotiroid kongenital dapat juga diinduksi dengan PTU dosis 0,025% dalam air minum mulai hari 1 pos koitus hingga persalinan (Luez Renato et al, 1995 dan El-Wanees et al., 2014). Pemberian PTU mulai hari pertama pos koitus dengan dosis 0,025% juga banyak menyebabkan kegagalan, sehingga dilakukan beberapa modifikasi menjadi pemberian PTU mulai hari ke 5 pos koitus hingga

hari ke 15 pos natal dengan dosis 0,025%. Kondisi cuaca dimungkinkan menjadi penyebab perbedaan ketahanan terhadap dosis PTU.

Hipotiroid kongenital neonatus pada tikus coba telah banyak dilakukan untuk penelitian guna menjelaskan berbagai gangguan struktur dan fungsi organ yang terjadi pada HK anak. Review artikel yang dilakukan Thompson & Potter (2000) menyampaikan bahwa neonatus tikus hipotiroid mengalami gangguan struktur otak antara lain Sel-sel lebih kecil dan membentuk agregat lebih rekat dp normal, kepadatan axon menurun (mungkin penurunan axo-denritic) hingga 80%, penurunan jumlah denrit (denritic spines) di berbagai bagian korteks serebri, sel-sel piramid, korteks visual, neuron cholinergik basal forebrain Penurunan jumlah dan ukuran denritik spine, penurunan sel granula dan sel piramid hipokampus (penurunan percabangan apical dan basal denrit), defek migrasi dan deferensiasi sel granula di cerebellum dan sel Purkinje. Penurunan myelinisasi, gangguan pertumbuhan differensiasi sel prekursor O2A menjadi oligodendrosit.

Tikus hipotiroid mengalami penurunan berbagai komponen myelin dan sinaps neuron otak. Unsur pokok myelin: myelin basic protein (MBP), proteolipid protein (Plp), 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNPase) dan myelin associated glycoprotein (MAG). Masing-masing gen pengatur sintesis protein tersebut diatur oleh hormon tiroid. Hipotiroid menyebabkan kadar mRNA MBP menurun 4 x pd tikus hipotiroid, kadar mRNA Plp, CNPase, dan MAG menurun berturut-turut 1,5; 2, dan 4 kali mRNA Synaptotagmin-related gene 1 (Srg1) menurun 3 kali. Srg1 hanya terdeteksi di otak. Krox-24 menurun 4-8 kali pada hipotiroidism, ekspresinya diinduksi oleh membran depolarisasi dan aktivitas sinaps, berperan dalam hubungan neuron dan plastisitas saraf (Thompson & Potter, 2000).

Goldey *et al.*, 1995 membuat tikus hipotiroid dengan memberi propylthiouracil (PTU) konsentrasi 0, 1, 5, and 25 ppm dalam air minum dari kebuntingan hari ke 18 hingga 21. Anak-anak tikus menunjukkan konsentrasi T4 menurun signifikan pada kelompok tikus yang mendapat PTU konsentrasi 5 dan 25 ppm diukur pada usia posnatal PND 1, 7, 14, dan 21 hari. Gilbert, 2011 melaporkan bahwa pemberian PTU dosis 1,2, dan 3 ppm dalam air minum induk tikus bunting mulai hari ke 6 hingga hari ke 22 menurunkan kadar T4 dan T3 induk dan anak semakin rendah tergantung dosis yang diukur pada hari ke 15 dan 22. Pemberian PTU pada tikus Wistar induk bunting dosis 0,025% mulai hari 1 bunting hingga melahirkan tidak menimbulkan anak mengalami hipotiroid pada usia 60 hari maupun 100 hari, akan tetapi pemberian PTU mulai hari 1 pos natal hingga 15 hari menurunkan kadar hormone tiroksin anak pada usia 60 dan 100 hari (Hamouli-Said et al, 2007)

Kadar FT4 kelompok hipotiroid latihan dapat meningkat hingga setara dengan kontrol normal ( $p > 0,05$ ). Latihan membutuhkan energi dan sintesis energi membutuhkan tiroksin (Guyton and Hall, 2008). Stimulus aktivitas fisik diberikan secara perlahan-lahan untuk menghindari stress fisik jauh melampaui kemampuan anak tikus hipotiroid. Aktivitas fisik ini diharapkan merangsang sistem metabolisme dan meningkatkan fungsi tiroid untuk memproduksi tiroksin. Selain itu, stimulus aktivitas fisik merangsang saraf pusat untuk berkembang, peningkatan plastisitas dan berfungsi lebih baik. Penelitian ini menghasilkan temuan bahwa kelompok tikus hipotiroid yang melakukan aktivitas fisik mengalami peningkatan kadar FT4 hingga menjadi normal. Pemberian latihan dengan beban 70%, 90% aerobik meningkatkan kadar hormon tiroksin yang bersirkulasi (Ciloglu et al., 2006). Latihan akan meningkatkan TSH dan sekresi T4, tetapi menurunkan T3 bebas

(Alvero Cruz, 2011) . Hal ini diduga terjadi penggunaan tiroksin pada tingkat jaringan yang aktif beraktivitas.

Gerak badan telah diyakini banyak manfaatnya bagi kesehatan. Berbagai perubahan fisiologis tubuh terjadi menyertai peningkatan aktivitas tubuh pada olahragawan. Olah raga merupakan kegiatan yang menyebabkan terjadinya perubahan besar dalam sistem kardiovaskuler dan pernafasan. Perubahan yang terjadi pada kedua system tersebut berlangsung bersamaan dan terpadu sebagai bagian dari respons homeostatic (Guyton and Hall, 2006).

Berbagai perubahan struktur dan fungsi otak sebagai respon terhadap aktivitas motorik ditemukan pada hewan coba. Latihan mengurangi infark otak dan edema otak pada stroke ischemia tikus. Ekspresi subunit, integrin 1, 6, 1, dan 4 meningkat setelah latihan. Latihan memperbaharui ekspresi integrin yang berkurang karena stroke . Penelitian *in vitro* menunjukkan hubungan sebab akibat antara upregulation bertahap TNF-(bukan VEGF) dan ekspresi seluler integrin. Hasil ini menunjukkan peningkatan ekspresi integrin otak dan penurunan cedera otak dari stroke setelah latihan prekondisi. Studi ini menunjukkan bahwa upregulation integrin selama latihan meningkatkan integritas neurovaskular setelah stroke (Ding *et al.*, 2006).

Raichlen & Gordon (2011) menyampaikan hasil penelitian bahwa adanya kecenderungan hubungan antara ukuran otak terhadap evolusi perilaku lokomotoris pada berbagai spesies mamalia. Olah raga meningkatkan kemampuan metabolisme, kapasitas aerobik dan merangsang plastisitas otak.

Latihan aerobik pada tikus dewasa dengan treadmill diberikan selama 30 menit dengan kecepatan 20m/menit. Latihan anaerobik diberikan selama 20 menit dengan kecepatan 35m/menit. Latihan anaerobik meningkatkan asam laktat 2 kali lebih tinggi dibanding latihan aerobik (Farenia dkk, 2010).

Penelitian penilaian fungsi kognitif dan perkembangan neurofisiologis pada anak-anak hipotiroid (CH). sejak lahir dengan stundi cross-sectional pada pasien rawat jalan, didapatkan bahwa pasien CH yang dirawat 30 hari setelah kelahiran menunjukkan skor rendah pada tes neuropsikologi, tetapi tidak pada tes neurofisiologis, dibandingkan dengan pasien yang memulai terapi pengganti sebelumnya. Pasien dengan hipotiroidisme kongenital lebih parah (tingkat T4 pada diagnosis <atau = 2 mikrogram / dl) memiliki skor neuropsikologi lebih rendah, dan hasil neurofisiologis yang sama, dibandingkan dengan pasien dengan hypothyroidism kongenital moderat. Tingkat keparahan hipotiroidisme pada janin dan pengobatan dini mempengaruhi hasil mental pasien CH. Hasil neurofisiologis menunjukkan bahwa kerusakan sistem saraf pusat terjadi pada beberapa pasien meskipun pengobatan dini (Weber *et al.*, 2000).

Jumlah sel piramid tertinggi didapatkan pada kelompok tikus hipotiroid tiroksin latihan dan diikuti kelompok tikus normal latihan, sedangkan yang terendah didapatkan pada kelompok hipotiroid ( $p < 0.05$ ). Kelompok hipotiroid latihan mengalami peningkatan jumlah sel piramid, akan tetapi peningkatannya tidak dapat menyamai kelompok normal ( $p > 0.05$ ).

Hasil penghitungan sel neuroglia didapatkan bahwa jumlah sel neuroglia seluruh kelompok perlakuan tidak terdapat perbedaan bermakna. Kelompok hipotiroid mengalami

penurunan yang tidak bermakna dibanding kelompok yang lain dan latihan terlihat meningkatkan neuroglia secara tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

Peningkatan jumlah sel piramid otak tikus hipotiroid yang melakukan aktivitas fisik menunjukkan bahwa aktivitas fisik menstimuli pembentukan neuron otak pada tikus masa pertumbuhan. Penelitian tentang efek latihan pada tikus untuk peningkatan dan rehabilitasi neuron telah banyak dilakukan. Latihan teratur meningkatkan fungsi kognitif dan menurunkan kerusakan oksidatif pada otak tikus (Radak *et al.*, 2001). Latihan melindungi kerusakan sel-sel otak tikus yang diinduksi dengan alkohol (Leasure and Nixon, 2010), mencegah apoptosis dan meningkatkan fungsi otak tikus yang mengalami kerusakan otak karena trauma (Itoh, *et al.*, 2011), mengurangi efek toksik 6-ODHA pada tikus stress prenatal (Mabanla, *et al.*, 2009).

Otak berpotensi mengalami neuroplastisitas. Salah satu faktor berkontribusi terhadap kemampuan neuroplastisitas otak baik perubahan struktur maupun fungsi adalah olahraga. Banyak efek fisiologis yang mendasari neuroplastisitas juga berkontribusi terhadap sejumlah proses kognitif, sehingga mengarah ke gagasan bahwa olahraga bermanfaat tidak hanya terhadap fungsi tubuh, tetapi otak juga. Penelitian plastisitas otak pada manusia berfokus pada mencegah penurunan kemampuan pembelajaran dan memori akibat penuaan atau penyakit gangguan fungsi otak. Namun, ternyata olahraga terbukti bermanfaat untuk kinerja kognitif sepanjang usia kehidupan (Swain, *et al.*, 2012). Penelitian latihan dan kognisi pada manusia, perlu memperhatikan adanya variasi metodologi (jenis penelitian, rentang usia responden, kondisi responden sebelum intervensi olahraga, intensitas latihan, panjang intervensi latihan, jenis latihan (Swain, *et al.*, 2012).

Aktivitas fisik mempengaruhi kesehatan mental. Terdapat hubungan terbalik antara aktivitas fisik dan depresi atau kecemasan [Parfitt, *et al.*, 2005; Brosnahan, *et al.*, 2004; Nabkasorn, *et al.*, 2005) serta berbanding lurus dengan mood anak dan remaja (Jerstad, *et al.*, 2010).

Penelitian terbaru dari fisiologi proses kognitif telah menemukan bahwa BDNF (Brain Derived neurotrophic Factor) adalah molekul kunci yang terlibat dalam pembelajaran dan memori. Temuan bahwa latihan fisik meningkatkan produksi molekul ini tampaknya sangat penting. Ia telah mengemukakan bahwa faktor neurotropik ini bertanggung jawab untuk neuron genesis, kelangsungan hidup mereka dan ketahanan terhadap stres, yang bersama-sama memfasilitasi proses pembelajaran.

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa BDNF adalah faktor keajaiban pertumbuhan bagi otak). Ini juga telah ditemukan dalam hippocampus, wilayah otak yang terlibat langsung dalam pembelajaran (Kamijo *et al.*, 2007; Hillman, *et al.*, 2009). Kemampuan belajar telah terbukti berhubungan erat dengan efek BDNF pada plastisitas sinaptik, yang merupakan dasar potensial proses kognitif (Bulk, *et al.*, 2008; Hilman *et al.*, 2005). Zat ini dapat meningkatkan kemampuan belajar dan memori tikus untuk waktu singkat, yaitu hanya satu minggu berjalan pada roda (Davis, *et al.*, 2011). Pengaruh latihan fisik pada sistem BDNF diberikan melalui fungsi sistem sinyal intraseluler, termasuk kalsium kalsmodulin kinase II dan mitogen mengaktifkan protein kinase. Mereka menjalankan efek akhir pada sintesis dan fungsi elemen respon CAMP mengikat protein (CREB). Ada bukti yang menunjukkan bahwa latihan fisik secara signifikan meningkatkan kadar mitokondria



uncoupling protein 2, yang merupakan faktor perlindungan homeostasis energi diberikan melalui pelestarian homeostasis kalsium, produksi ATP dan kontrol radikal bebas.

Infus BDNF pada manusia meningkatkan pembelajaran (Davis, *et al.*, 2007), sementara kekurangan BDNF menyebabkan gangguan pada kapasitas belajar. Fakta bahwa latihan fisik menaikkan BDNF menunjukkan bahwa latihan fisik memiliki potensi untuk meningkatkan pembelajaran. Selain hipotesis bahwa peningkatan BDNF yang disebabkan oleh latihan fisik merupakan salah satu mekanisme kunci dari efek positif dari aktivitas fisik pada belajar, tidak tertutup kemungkinan bahwa aktivitas fisik memodulasi beberapa faktor lain yang terlibat dalam mendapatkan pengetahuan baru. Neurogenesis hippocampal yang merupakan hasil dari latihan fisik, atau penempatan hewan di lingkungan diperluas (Chaddock *et al.*, 2011) berhubungan dengan peningkatan kinerja pada tes memori spasial. Oleh karena itu penelitian ini perlu diperdalam dengan pengukuran molekul-molekul yang berperan dalam neurogenesis

## KESIMPULAN

Latihan fisik pada tikus normal maupun hipotiroid dengan atau tanpa terapi tiroksin meningkatkan kadar hormon tiroksin bebas serum dalam batas normal dan meningkatkan jumlah sel pyramid secara bermakna, tetapi meningkatkan sel neuroglia secara tidak bermakna

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis ucapkan kepada FKIK UMY yang telah mendanai pelaksanaan penelitian ini

## DAFTAR PUSTAKA

- Buck, S.M.; Hillman, C.H.; Castelli, D.M. The relation of aerobic fitness to stroop task performance in preadolescent children. *Med. Sci. Sport Exerc.* **2008**, *40*, 166–172.
- Davis, C.L.; Tomporowski, P.D.; Boyle, C.A.; Waller, J.L.; Miller, P.H.; Naglieri, J.A.; Gregoski, M. Effects of aerobic exercise on overweight children's cognitive functioning: A randomized controlled trial. *Res. Q. Exerc. Sport* **2007**, *78*, 510–51
- Davis, C.L.; Tomporowski, P.D.; McDowell, J.E.; Austin, B.P.; Miller, P.H.; Naglieri, J.A. Exercise improves executive function and achievement and alters brain activation in overweight children: A randomized, controlled trial. *Health Psychol.* **2011**, *30*, 91–98
- Deliana, M., Batubara, JRL, TriDjaya, B., Pulungan, AB., 2003, Hipotiroidisme Kongenital di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Ciptomangunkusumo Jakarta, tahun 1992-2002, *Sari Pediatri*, Vol.5 No. 2, hal 79-84
- Djokomoeljanto. (2009) Gangguan Akibat Kekurangan Yodium. Aru WS., Bambang S., Idrus A., Marcellus S, Siti S., (Eds), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam 5<sup>th</sup>. Ed.* (hal. 2009-2015). Jakarta: Balai Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

- Ding Y. H. , Li, J. Yao, W. X. , Rafols, J. A., Clark , J. C. , Ding, Y.,2006, *Exercise preconditioning upregulates cerebral integrins and enhances cerebrovascular integrity in ischemic rats*. *Acta Neuropathol* (2006) 112: 74–84 DOI 10.1007/s00401-006-0076-6
- Dong BJ & Greenspan FS (2012): *Thyroid & Antithyroid Drugs* (Chapter 38). In: *Basic & Clinical Pharmacology*. 12e. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (Editors). McGraw-Hill / Lange
- Henriette van Praag, Brian R. Christie, BR, Sejnowski,TJ, and Gage, FH.,1999, Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 November 9; 96(23): 13427–13431. *PMCID: PMC2396*
- Hillman, C.H.; Castelli, D.M.; Buck, S.M. Aerobic fitness and neurocognitive function in healthy preadolescent children. *Med. Sci. Sport Exerc.* **2005**, 37, 1967–1974
- Itoh, T., Imano, M., Nishida, S., Tsubaki, M., Hashimoto, S., Ito, A., and Satou, T., 2011, Exercise inhibits neuronal apoptosis and improves cerebral function following rat traumatic brain injury, *J Neural Trans* (2011) 118: 1263-1272
- Gilbert, EM, Paczkowski, C, 2003, Propylthiouracil (PTU)-induced hypothyroidism in the developing rat impairs synaptic transmission and plasticity in the dentate gyrus of the adult hippocampus, *Developmental Research report, Brain Research, Volume 145, Issue 1, 10 October 2003, Pages 19–29*
- Goldey, E.S, Kehn L.S. , Rehnberg G.L. , Crofton K.M., 1995, Effects of *Developmental Hypothyroidism on Auditory and Motor Function in the Rat*.US EPA, Div Neurotoxicol, Res Triangle Pk, NC 27711, USA and US EPA, Div Dev Toxicol, Res Triangle Pk, NC 27711, USA Diakses dari <http://dx.doi.org/10.1006/taap.1995.1209>, How to Cite or Link Using DOI
- Guyton, A.C dan Hall, JE. (2006). *Textbook of Medical Physiology, 11 th Ed*. Elsevier Saunders.
- Hamouli-Said, Z., Tahari, F. Hamoudi, Hadj-Bekkouche, F., 2007, Comparative study of the effects of pre and post natal administration of a thyroid drug on testicular activity in adult rat, *FOLIA HISTOCHEMICA ET CYTOBIOLOGICA* Vol. 45, Supp. 1, 2007 pp. 51-57
- Hillman, C.H.; Buck, S.M.; Themanson, J.R.; Pontifex, M.B.; Castelli, D.M. Aerobic fitness and cognitive development: Event-related brain potential and task performance indices of executive control in preadolescent children. *Dev. Psychol.* **2009**, 45, 114–129
- Jerstad, S.J.; Boutelle, K.N.; Ness, K.K.; Stice, E. Prospective reciprocal relations between physical activity and depression in female adolescents. *J. Consult. Clin. Psychol.* **2010**, 72, 268–272.
- Kamijo, K.; Nishihira, Y.; Higashiura, T.; Kuroiwa, K. The interactive effect of exercise intensity and task difficulty on human cognitive processing. *Int. J. Psychophysiol.* **2007**, 65, 114–121
- Kerr, ALR, 2010, *Neural plasticity associated with exercise-induced cognitive facilitation in the adult rat*. A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of Requirements fo the Degree of Doctor Of Phylosophy in Psychology of The University of Wilconsin Wilwaukee, UMI Dissertation Publishing, ProQuest LLC.
- Kleina, R.Z., Mitchell M.L,1999 . Maternal Hypothyroidism and Child Development, *A Review Horm Res* 1999;52:55–59
- Leasure, J.L. and Nixon, K. , 2010, Exercise Neuroprotection in a Rat model of Binge Alcohol Consumption, *Alcohol Clin Exp Res*, Vol 34, No 3, 2010:pp404-4014

- Radák Z<sup>1</sup>, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucsok J, Sasvári M, Nyakas C, Goto S. (2001), Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain, *Neurochem Int.* 2001 Jan;38(1):17-23
- Raichlen, DA, and Gordon, AD, 2011, Relationship between Exercise Capacity and Brain Size in Mammals, *Plos One* 6(6): e20601 doi:10.1371/journal.pone.0020601
- Ran, Y., 2007, *Differential gene expression during the development of neonatal hypothyroid rat brain*, For the degree of Doctor of Philosophy, The Chinese University of Hong Kong
- Sigit, K., 1997, Neurogliosis pada Serebrum Fetus Tikus (*Rattus Noevigicus*) dari Induk Hipotiroid, *Media Veteriner* Vol. 4(2)
- Swain, R.A., Berggren, K.L., Kerr, A.L., Patel, A., Peplinski, C. and Sikorski, A.M., 2012, On Aerobic Exercise and Behavioral and Neural Plasticity, Review, *Brain. Sci.* 2012, 2(4), 709-744; doi:10.3390/brainsci2040709
- Thompson, CC, and Potter, GB, Thyroid Hormone Action in Neural Development, *Cerebral Cortex* Oct 2000; V 10, N0 10:939-945 Oxford University Press
- Wirawan, IKA., 2012, *Tumbuh kembang Anak Hipotiroid Kongenital yang Sudah diterapi dengan Levo-Tiroksin Sejak Dini*, Thesis, program Studi Ilmu kedokteran Klinis Minat Utama MS-PPDS I Ilmu Kesehatan Anak, Program Pascasarjana Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
- Zhang, HM. Su, Q, Luo, M, 2008, Thyroid Hormone Regulates the Expression of SNAP-25 during Rat Brain Development, *Mol Cell Biochem* 307, 169-175
- Zamoner, A, Barreto, KP., Filho, DW, Sell, F, Woeh, VMI, Guma, FCR, Pessoa-Pureur, R, and Silva, FRMB, 2006, Propylthiouracil-induced congenital hypothyroidism upregulates vimentin phosphorylation and depletes antioxidant defenses in immature rat testis, *Journal of Molecular Endocrinology* (2008) 40, 125–135