

BEBERAPA ASPEK MAKRO DAN MIKROANATOMI OTAK TIKUS (*Rattus sp.*) YANG MENGALAMI HIPOTIROID

Nurhidayat Said, Ita Djuwita, Koeswinarning Sigit
Jurusan Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan IPB

ABSTRAK

Perlakuan hipotiroidisme maternal dan fetal pada tikus sampai berumur 10 minggu, memberikan dampak pada perkembangan somatis dan otak.

Secara kuantitatif, hasil penelitian ini menunjukkan penurunan bobot tubuh dan otak, volume otak. Berdasarkan berat relatif otak terhadap bobot tubuh, pertumbuhan otak tetap menjadi prioritas dalam keadaan hipotiroidisme. Beberapa parameter mikroskopik, menunjukkan penurunan tebal korteks, kepadatan serabut syaraf subkortikal, dia metersel syaraf korteks dan hipokampus juga jumlah sel syaraf dan penunjang pada korteks serebri.

PENDAHULUAN

Penyakit gondok (goiter/hipotiroidisme) merupakan penyakit metabolisme dengan gejala berupa pembesaran kelenjar tiroid. Berdasarkan data yang dikumpulkan sampai dengan tahun 1978, 12 juta penduduk Indonesia dicurigai berada dalam keadaan hipotiroid, 500 ribu kriteroid, dan 100 ribu orang mengalami kretin endemik (Muchtadi, 1987). Di dunia, diperkirakan ada 800 juta orang yang mempunyai resiko defisiensi yodium (Hetzal dan Mano, 1989).

Secara umum, akibat hipotiroidisme dikenal dua tipe, yaitu tipe neurologik dan tipe miksedematosa. Tipe neurologik menunjukkan gejala utama pada sis-

tem yang berhubungan dengan syaraf seperti gangguan mental, tuli, bisu dan displesia dan kretin neurologik. Sedangkan tipe miksedematosa, gejala yang dominan adalah kretin (kerdil), tetapi kedua tipe tersebut dapat muncul bersamaan (Djokomoeljanto, 1985; Muchtadi, 1987).

Defisiensi yodium merupakan faktor utama sebagai penyebab gondok endemik. Keadaan ini umumnya dihubungkan dengan miskinnya kadar yodium lingkungan, yang menyebabkan tanaman dan hewan konsumsi juga miskin yodium. Selain defisiensi yodium, makanan dicurigai sebagai penyebab yang cukup dominan hipotiroidisme. Makanan tersebut mengandung zat-zat yang bersifat goiterogen (Muchtadi, 1987).

METODOLOGI

Penelitian ini menggunakan konsentrasi tiourea 0,1% (P1/hipotiroidisme ringan) dan 0,3% (P3/hipotiroidisme berat), yang diberikan sejak umur kebuntingan induk 1 hari sampai anak disapih, dan anak sampai berumur 10 minggu peroral. Sebagai kontrol dipakai air leding (PO) diberikan sampai anak berumur 10 minggu. Makanan yang diberikan berupa campuran pelet ikan, jagung ayak dan kacang hijau dengan perbandingan 10 : 1 : 0,5. Makanan dan minuman diberikan *ad libitum*.

Anak-anak tikus yang lahir dihitung jumlahnya, dan ditimbang beratnya sekali dalam seminggu sampai berumur 10 minggu. Pada umur 2 bulan antara jantan dan betina dipindahkan pada kandang terpisah, baik pada perlakuan maupun kontrol.

Pemeriksaan Mikroanatomi Kelenjar Tiroid

Kelenjar tiroid tikus yang terletak di kiri dan kanan pangkal trakhea dipotong beserta trakeanya. Kelenjar tiroid dibuat preparat histologi setebal 7 μm secara transversal. Pembuatan dan pewarnaan preparat dengan hematoksin dan eosin dilakukan menurut Humason (1967). Hasil pemeriksaan mikroskopis kelenjar tiroid tikus perlakuan dibandingkan dengan kontrol untuk pembuktian terjadinya hipotiroidisme.

Pemeriksaan Makro dan Mikroanatomi Otak Tikus

Pemeriksaan makroanatomi otak tikus, dilakukan terhadap berat dan volume otak tikus serta perbandingan berat otak terhadap berat badan. Otak tikus diambil dan dipotong sampai posterior serebellum dan tidak termasuk hipofise.

Pemeriksaan mikroskopis otak dilakukan terhadap korteks serebri dan hipokampus yang dipotong secara longitudinal dengan ketebalan 7 mikron. Pewarnaan dengan hematoksin eosin dan pewarnaan dengan tionin 0,5%, dilakukan menurut Humason (1967).

Pengamatan dilakukan terhadap tebal lapisan korteks, jumlah sel-sel korteks per satuan luas (8100 μm^2), keduanya diamati pada bagian anterior, tengah dan posterior korteks. Pengukuran diameter sel dilakukan pada sel-sel korteks dan hipokampus dengan pewarnaan tionin 0,5%. Pengamatan serabut syaraf dilakukan di daerah korteks dan sub-kortikal otak.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Keadaan Umum

Pemberian tiourea 0.1% dan 0.3% per oral pada tikus menyebabkan terjadinya hipotiroidisme. Keadaan ini terlihat pada pembesaran kelenjar tiroid secara makroskopik. Secara mikroskopik, kelenjar tiroid mengalami hiperplasia lobularis, sel-sel folikel menjadi tidak beraturan dan isi folikel berupa tiroglobulin sangat sedikit. Mekanisme kerja dari tiourea yaitu menghambat proses iodinasi dari tirosin (Davidson *et al.* 1978). Pada tikus yang diberi iodium dengan kadar rendah (0,1 μg I/hari) selama 8 minggu, menyebabkan terjadinya gondok hiperplastik, berat kelenjar tiroid meningkat 125%, tinggi epitel, volume dan jumlah sel meningkat, dan volume koloid menurun (Many *et al.*, 1986).

Perubahan-perubahan lain terjadi pada daya hidup, pertumbuhan dan penampilan tikus perlakuan. Tikus-tikus bunting hasil perlakuan, mengalami penurunan jumlah dan bobot anak yang lahir. Tikus P3 rata-rata melahirkan 4,5 ekor anak, P1. 6,8 ekor dan PO. 7,2 ekor

dengan rata-rata bobot lahir masing-masing 4,46 gram, 4,63 gram dan 5,00 gram dan perbedaan antar perlakuan sangat berarti ($p < 0,01$). Hipotiroidisme induk mempengaruhi sistem metabolisme umum induk dan fetus, sehingga jumlah dan perkembangan anak dalam uterus akan dibatasi. Daya hidup anak tikus P3 sampai berumur 10 minggu sebesar 41,54%, P1 sebesar 85,29% dan PO mempunyai daya hidup 95 – 100%.

Tikus-tikus hipotiroidisme mengalami perlambatan pertumbuhan tubuh. Bobot

badan tikus P3 yang berumur 10 minggu adalah 30,49 gram, yang berarti hanya sepertiga berat tikus PO. Sedangkan tikus P1 bobotnya 66,77 gram, yang hanya dua pertiga bobot tikus PO (96,65 gram) (Tabel 1). Tikus-tikus P3 lebih lincah dari pada PO dan P1 seperti anak tikus normal yang berumur 4 – 5 minggu dengan berat yang sama, bulu kusut, jarang dan suram, gerakan inkordinasi. Tikus P1 kurang lincah, bulu suram tetapi tidak terlihat kusut.

Tabel 1. Rataan bobot tikus selama 10 minggu,

Waktu (minggu): Lahir	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Perlakuan	(G r a m)										
P0	5,00 ^a	8,24	13,64	20,63	33,02	44,65 ^a	54,78	65,64	74,25	87,82	96,65 ^a
P1	4,63 ^b	8,43	12,01	15,15	22,29	28,99 ^b	37,27	43,34	50,30	58,76	66,77 ^b
P3	4,46 ^c	7,77	10,80	14,80	16,44	19,54 ^c	22,37	25,26	27,56	29,20	30,49 ^c

Keterangan : Huruf yang berbeda pada lajur yang sama menyatakan berbeda secara berarti ($P < 0,05$),

Gambaran Makroskopik Otak

Hasil penimbangan bobot otak, menunjukkan kecenderungan penurunan bobot otak pada tikus perlakuan. Rataan

bobot otak PO. 1,47 gram; P1. 1,37 gram dan P3. 1,07 gram (Tabel 2). Rataan bobot otak tersebut menunjukkan perbedaan yang sangat berarti antar perlakuan ($p < 0,01$).

Tabel 2. Rataan bobot badan, bobot otak, volume otak dan perbandingan bobot otak dan bobot badan pada umur 10 minggu,

Perlakuan	Bobot Badan (BB) ----- Gram -----	Bobot Otak (BO) -----	Volume Otak (cm3)	BO/BB (%)
Jantan :				
P0	127,50	1,48	1,36	1,18
P1	102,85	1,41	1,25	1,25
P3	37,59	1,06	0,93	2,96
Betina :				
P0	107,81	1,46	1,47	1,36
P1	90,66	1,33	1,22	1,47
P3	38,56	1,08	0,99	2,93
Rataan :				
P0	117,66	1,47 ^a	1,42 ^a	1,27 ^a
P1	96,76	1,37 ^b	1,23 ^b	1,42 ^b
P3	38,08	1,07 ^c	0,96 ^c	2,95 ^c

Keterangan : Huruf yang berbeda pada lajur yang sama menyatakan berbeda secara berarti ($P < 0,05$)

Rataan volume otak menunjukkan pola penurunan yang sama dengan rataan bobot otak. Rataan volume otak pada P0. 1,42 ml; P1. 1,23 ml. dan P3. 0,96 ml, ketiga perlakuan hipotiroidisme tersebut menunjukkan perbedaan yang sangat berarti antara perlakuan ($p < 0,01$)

Peningkatan bobot relatif otak paling tinggi terjadi pada P3 sebesar 2,95%. Pada tikus P0. persentase bobot otak 1,27%, P1. 1,42%; keduanya tidak menunjukkan peningkatan yang tinggi, tetapi berbeda secara berarti ($p < 0,05$). Pada P3, menunjukkan peningkatan yang sangat tinggi yang memberikan perbedaan yang sangat berarti ($p < 0,01$) dari kedua perlakuan lainnya. Bobot relatif otak dapat memberikan informasi bahwa dalam keadaan hipotiroid, pertumbuhan

otak tetap menjadi prioritas dibandingkan dengan pertumbuhan somatis. Percobaan pada domba yang mengalami perlakuan defisiensi iodium berat, sebelum atau selama kehamilan, memberikan dampak pada perkembangan otak yaitu bobot otak anak domba menjadi berkurang (Hetzl dan Porter, 1983 *dalam* Djokomoeljanto, 1990).

Gambaran Mikroskopis Otak

Pengukuran tebal korteks serebri dilakukan pada tiga daerah yaitu; anterior, tengah dan posterior. Rataan tebal korteks serebri P1 dan P3 masing-masing 1055 mikron dan 1003 mikron, namun perbedaan keduanya tidak berarti ($p < 0,05$). P0 mempunyai ketebalan 1178 mikron yang berbeda dengan P1 dan P3 (Tabel 3).

Tabel 3. Ukuran tebal korteks serebri.

Perlakuan	Lokasi Pengukuran			Rataan
	Anterior	Tengah	Posterior mikron.....	
P0	1474,25	995,00	1065,75	1178,01a
P1	1373,25	912,00	879,00	1054,72b
P3	1266,00	873,00	870,00	1002,78b

Keterangan : Huruf yang berbeda pada lajur yang sama menyatakan berbeda secara berarti ($P < 0,05$).

Penghitungan jumlah sel syaraf dilakukan pada tiga daerah korteks, anterior, tengah dan posterior. Jumlah sel syaraf per $8100 \mu^2$ masing-masing PO. 23,68; P1; 22,05 dan P3. 23,53 ketiganya tidak menunjukkan perbedaan yang berarti ($p > 0,05$). Tetapi secara relatif terhadap ketebalan korteks, jumlah sel syaraf korteks persatuan luas PO lebih banyak dari P1 dan P3. Jumlah sel penunjang per $8100 \mu^2$ korteks serebri hanya kira-kira setengah jumlah sel syaraf dengan rata-rata masing-masing PO. 10,99;

P1. 11,16 dan P3. 11,14 sel tidak menunjukkan perbedaan yang berarti ($p > 0,05$) (Tabel 4).

Pengukuran diameter sel syaraf pada korteks serebri dan hipokampus menunjukkan perbedaan, yaitu diameter sel syaraf pada hipokampus lebih besar dari korteks serebri (Tabel 5). Diameter rata-rata sel syaraf lebih rendah pada P1 dan P3, masing-masing 13,36 mikron dan 12,35 mikron dan berbeda secara berarti dengan PO yang berdiameter 15,71 mikro ($p > 0,05$).

Tabel 4. Jumlah sel syaraf dan sel penunjang pada korteks serebri per $8.000 \mu^2$

Perlakuan	Lokasi Pengukuran			Rataan
	Anterior	Tengah	Posterior mikron.....	
Sel syaraf				
P0	20,59	22,37	26,89	23,28a
P1	18,88	22,81	24,48	22,05a
P3	20,40	24,83	24,28	23,17a
Sel Penunjang				
P0	11,50	10,76	11,21	10,99a
P1	11,06	10,77	11,65	11,16a
P3	11,75	10,62	11,06	11,14a

Keterangan : Huruf yang berbeda pada lajur yang sama menyatakan tidak berbeda secara berarti ($P < 0,05$).

Pada tikus, kera marmoset dan domba yang diberikan perlakuan hipotiroidisme maternal dan fetal yang berat, memberikan dampak pada maturasi dari korteks serebri dan serebellum. Keadaan ini mengakibatkan berkurangnya bobot otak disertai berkurangnya jumlah sel syaraf, tetapi kepadatan sel pada korteks serebri lebih besar (Hetzl, Chavadej dan Potter, 1988).

Dengan pewarnaan hematoksilin dan eosin, serabut syaraf terlihat baik pada korteks serebri maupun di daerah subkortikal otak (Tabel 5). Skoring serabut syaraf daerah subkortikal menunjukkan ter-

jadinya penurunan pembentukan serabut syaraf pada P1 dan P3, masing-masing 22,40 dan 27,03, dibandingkan dengan PO sebesar 41,07 didapatkan perbedaan yang sangat berarti ($p < 0,01$). Keadaan yang hampir sama terlihat pada daerah korteks serebri. Diameter sel syaraf dan keberadaan serabut syaraf sangat dipengaruhi oleh keadaan hipotiroid. Dalam penelitiannya Eayrs (1955) menggunakan tiourasil selama 24 hari setelah kelahiran, memberikan hasil berupa penurunan densitas serabut syaraf korteks dan aksonisasi lebih pendek.

Tabel 5. Diameter sel syaraf korteks serebri dan hipokampus dan "skoring" serabut sel syaraf dan daerah sub kortikal.

Perlakuan	Lokasi Pengukuran		Rataan diameter sel	"Skoring" Serabut Syaraf
	Konteks	Hipokampus		
 mikron.....			
P0	14,75	16,67	15,71a	41,07a
P1	13,08	13,63	13,36b	22,40b
P3	11,29	13,42	12,35c	27,03c

Keterangan : Huruf yang berbeda pada lajur yang sama menyatakan berbeda secara berarti ($P < 0,05$).

Tikus yang ditiroidektomi pada umur 40 hari dan diperiksa umur 80 – 90 hari, menunjukkan penurunan secara berarti dari jumlah cabang dendrit dari sel-sel piramidal daerah visual korteks serebri. Hal ini mungkin akibat dari menurunnya aktifitas RNA polimerase tipe I, karena lima hari setelah operasi aktifitas enzim ini menurun (Ruiz-Marcos, 1988).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Perlakuan hipotiroidisme maternal dan fetal menyebabkan terjadinya perlambat-

an pertumbuhan somatis dan otak, tetapi pertumbuhan otak tetap menjadi prioritas dibandingkan dengan pertumbuhan somatis. Pada hipotiroidisme berat, bobot tubuh tikus 10 minggu hanya sepertiga bobot tubuh kontrol, sedangkan bobot tubuh hipotiroidisme ringan dua pertiga kontrol.

Beberapa aspek otak yang dipengaruhi oleh perlakuan ini adalah terjadinya penurunan bobot dan volume otak, ketebalan korteks serebri, jumlah relatif sel syaraf dan sel penunjang, diameter sel-sel syaraf pada korteks serebri dan hipokampus, serta serabut syaraf pada korteks serebri dan daerah subkortikal.

Several macroscopical and microscopical aspects of brains
in hypothyroid rats (*Rattus* sp.).

ABSTRACT

Rats raised under hypothyroidism during their fetal and first 10 week of neonatal period showed lower body and brain weights, and brain volumes. There were decreasing in the brain cortex thickness, the neural fibrous density at subcortical area, the neuron cell diameters at cortex and hippocampus as well as the density of neuron cell and neuroglia at cortex.

DAFTAR PUSTAKA

- Davidson, B., M. Soodak, H.V. Strout, J.T. Neary, C. Nakamura, and F. Maloof. 1979. Thiourea and Cyanamide As Inhibitors of Thyroid Peroxidase : The Role of Iodide. *Endocrinology* 104 : 919.
- Djokomoeljanto, S. 1985. Masalah IDD (Iodine Deficiency Disorders) di Indonesia. Kumpulan makalah pertemuan ilmiah III Perhimpunan Kedokteran dan Biologi Nuklir Indonesia, Bandung 20 April 1985.
- Eayrs, J.T. 1955. The Cerebral Cortex of Normal dan Hypothyroid Rats. *Acta anat.* 25 : 160-183.
- Hetzel, B.S., and B.J. Potter. 1983. Iodine deficiency and the role of thyroid hormones in brain developments. *Dalam* R. Djokomoeljanto. 1990 Masalah GAKI dan Penanggulangannya dengan Pendekatan Mutakhir. *Dalam* Kesadaran Gizi Nasional dalam Rangka Peningkatan Kualitas Sumber Daya Manusia. Prosiding : Simposium Pangan dan Gizi, serta Kongres IV Perhimpunan Peminat Pangan dan Gizi Indonesia (Pergizi-Pangan Indonesia).
- , J. Chavadej, B.J. Potter, 1988. The Brain in Iodine Deficiency. *Neuropathol-Appl-Neurobiol*, Vol : 14 (2) p : 93-104.
- , and M.T. Mano. 1989. A Review of Experimental Studies of Iodine Deficiency During Fetal Development. *J-Nutr*, Vol. 119 (2), P : 145-151.
- Humason, G.L. 1987. *Animals tissue technique*. 2nd ed. W.H. Freeman and Co., San Fransisco.
- Many, M.C., J.F. Deneff, S. Hamudi, C. Cornette, S. Hapumont and C. Beckers. 1986. Effects of Iodine and Thyroxine on Iodine-deficient Mouse Thyroid : A Morphological and Functional Study. *J. Endoor.* 110 : 203-210.
- Muchtadi, D. 1987. The control of endemic goiter in Indonesia, case studies in Central dan East Java. Institute of Southeast Asian Studies, Singapore.
- Ruiz-Marroos, A, P. Cartagena-Abela, A. Garcia-Garcia, F. Escobar-del-Rey, G. Morreale-de-Escoler. 1988. Rapid Effects of Adult-onset Hypothyroidism on Dendritic Spines of Pyramidal of The Rat Cerebral Cortex. *Exp-Brain-Res*, Vol : 73 (3) , P : 583-8.