

# Kapita Selekta Memori dan Nutrisi

*by* Triawanti Triawanti

---

**Submission date:** 23-Sep-2020 10:58PM (UTC+0700)

**Submission ID:** 1394908089

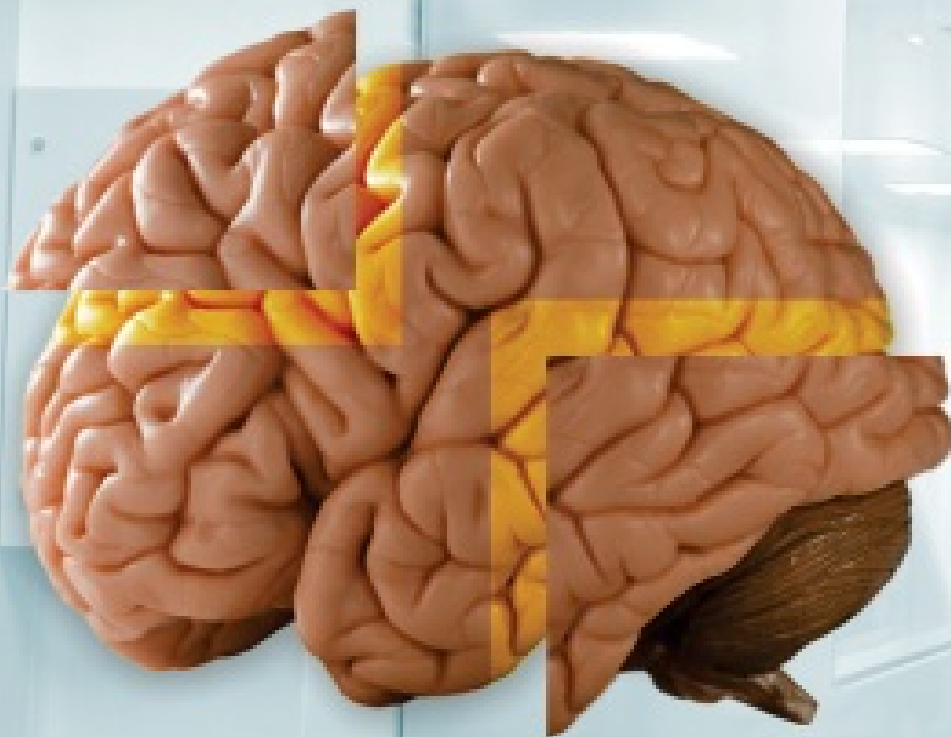
**File name:** 3.\_Memory\_dan\_Nutrisi\_30-11-2016.pdf (3.56M)

**Word count:** 15768

**Character count:** 99369

kapita selekta

# memori & nutrisi

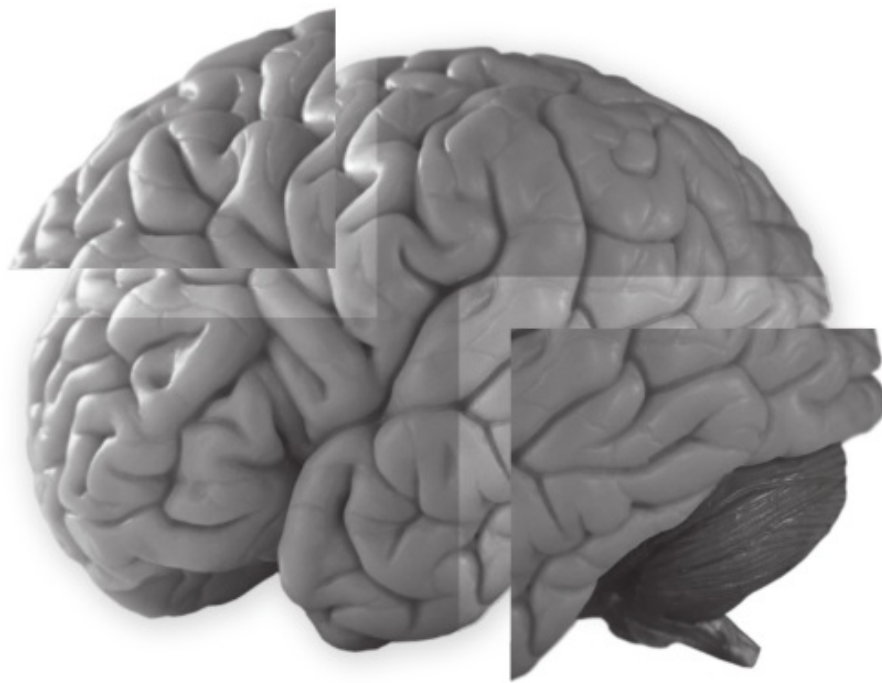


Ari Yunanto  
Didik Dwi Sanyoto  
Meitria Syahadatina Noor  
Ika Kustiyah Oktaviyanti  
Triawanti

kapita selekta  
**memori &  
nutrisi**



kapita selekta  
**memori &  
nutrisi**



Ari Yunanto  
Didik Dwi Sanyoto  
Meitria Syahadatina Noor  
Ika Kustiyah Oktaviyanti  
Triawanti

*Kapita Selekta* MEMORI DAN NUTRISI

©Ari Yunanto, Dkk

28

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

*All Rights Reserved*

Editor : Maulana Aenul Yaqin, S.Pd.I

Desain Sampul : Tim UB

Tata Letak : Onie Creativa

Diterbitkan Oleh:

**Fakultas Kedokteran**

**Universitas Lambung Mangkurat**

**Banjarmasin**

11 berjasama dengan:

**CV. ISTANA AGENCY**

**(Istana Publishing)**

Jl. Nyi Adi Sari Gg. Dahlia I, Pilahan KG.I/722 RT 39/12

Rejowinangun-Kotagede-Yogyakarta

Telp: 085100523476 , Email: [info@istanaagency.com](mailto:info@istanaagency.com)

Web: [www.istanaagency.com](http://www.istanaagency.com)

Cetakan, Desember 2016

xvi +84 hlm; 15,5x 23 cm

ISBN: 978-602-60586-0-7

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT, atas berkat dan rahmatNya, maka buku kapita selekta ini dapat diselesaikan.

Nutrisi adalah zat gizi yang sangat diperlukan oleh tubuh. Berbagai nutrisi penting sangat berpengaruh terhadap otak. Dalam perkembangannya, memori berlangsung pada bagian otak. Berbagai kaitan antara nutrisi dan memori, coba dijabarkan secara singkat pada kapita selekta ini, termasuk hasil penelitian yang berhubungan antara memori dengan nutrisi pada ikan.

Semoga kapita selekta memori dan nutrisi ini dapat memberikan kontribusi terhadap ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang neuroscience.

Tidak ada gading yang tak retak, kritik, saran guna perbaikan buku ini sangat kami harapkan.

Banjarmasin, 1 Oktober 2016

Tim Penulis





### *Ucapan Terima Kasih*

Terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu kami dalam menyelesaikan Buku ini, terutama kepada Direktorat Pendidikan Tinggi melalui Dana Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi (UPT) tahun Anggaran 2014-2015



# DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR -----	v
DAFTAR ISI -----	ix
DAFTAR SINGKATAN-----	xi
DAFTAR GAMBAR -----	xiii
DAFTAR TABEL -----	xv

## **BAB I**

<b>PENDAHULUAN</b> -----	<b>1</b>
--------------------------	----------

## **BAB II**

<b>MEMORI</b> -----	<b>5</b>
2.1. Pengertian Memori -----	5
2.2. Struktur Otak Penyimpan Memori-----	9
2.3. Tinjauan Seluler tentang Memori-----	13
2.4. Mekanisme Molekuler Memori-----	14
2.5. Keterlibatan Neurotransmitter dalam Memori-----	18
2.6. Efek Neurotrofin Terhadap Memori -----	23
2.7. Pengukuran Memori-----	24

**BAB III**

<b>MEMORI DAN NUTRISI</b> -----	31
3.1. Pengaruh Nutrisi terhadap Memori -----	31
3.2. Pengaruh Nutrisi terhadap Perkembangan Otak -----	59
3.3. Potensi Ikan Seluang ( <i>Rasbora SPP</i> ) Sebagai Sumber Nutrisi -----	65

**BAB IV**

<b>PENUTUP</b> -----	69
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> -----	71

## DAFTAR SINGKATAN

ALA	= $\alpha$ linolenat acid
AMPA	= 2-amino-3-methylisoxazol-4-yl propionic acid
BBB	= Blood Brain Barrier
BDNF	= brain derived neurotrophic factor
CaMKII	= Ca <sup>2+</sup> /calmodulin-dependent protein kinase II
CA	= cornu ammonis
cAMP	= cyclic adenosine monophosphate
CCO	= cytochrome c oxidase
CREB	= cyclic AMP respon binding protein
DHA	= Docosaheksanoat acid
EPA	= eikosapentanoat acid
FABP	= Fatty Acid Banding Protein
GABA	= gamma-aminobutyric acid
LC-PUFA	= long chain polyunsaturated fatty acid
PUFA	= polyunsaturated fatty acid
KVA	= kekurangan vitamin A,
GAKI	= gangguan akibat kekurangan iodium
GFAP	= Glial Fibrillary Acidic Protein
iGluR	= ionotropik glutamate receptor

LTM	= long term memory
LTP	= long-term potentiation
mGluR	= metabotropic glutamate receptor
MAPK	= mitogen-activated protein kinase
MWM	= Morris Water Maze
NGF	= nerve growth factor
NMDA	= N-methyl-D-aspartat acid
NSC	= neural stem cells
NSP	= neuroendocrine-specific protein
PKA	= Protein Kinase A
PKC	= Protein Kinase C
PPAR	= peroxisome proliferator- activated receptors
PSANCAM	= polysialic acid–neural cell adhesion molecule
RAR	= Retinoic acid receptors
ROS	= Reaktif Oksigen Spesies
RXR	= Retinoid X receptors
STM	= short term memory

# DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Kategori memori pada manusia (Disadur dari Purves <i>et al.</i> , 2004)-----	8
Gambar. 2.2. Proses dan tipe dari memori (disadur dari Georgia, 2005) -----	9
Gambar 2.3. Formatio Hippocampus pada tikus -----	10
Gambar 2.4. Struktur utama dari area limbic. Terlihat pada kotak segiempat (disadur dari Sousa, 2013)	12
Gambar 2.5. Kejadian molekuler yang mendasari awal dan akhir LTP (Disadur dari Abel & Lattal, 2001)----	16
Gambar 2.6. Stuktur sinaps beserta alur neurotransmitter (disadur dari Gluck <i>et al.</i> 2014). -----	18
Gambar 2.7. Metabolisme asetilkholin pada saraf kholinergik terminal (disadur dari Purves et al. 2004) --	21
Gambar 2.8. Bentuk maze sederhana jalur “T” dan Jalur ‘Y’---	25
Gambar 2.9. Radial Maze -----	27
Gambar 2.10. Morris Water Maze (disadur dari Bromley-Brits et al, 2011) -----	28

Gambar 3.1. DHA, mengandung 22 atom karbon dan 6 ikatan ganda atau tempat unsaturasi (Disadur dari Holub, 2002) -----	35
Gambar 3.2. Desaturasi, elongasi dan konversi balik dari <i>polyunsaturated fatty acids</i> (PUFA) (Disadur dari Hulob, 2002) -----	37
Gambar 3.3. Skema jalur signalling PUFA pada neurogenic niche.-----	44
Gambar 3.4. Kejadian pada perkembangan otak termasuk kebutuhan zat besi bagi otak (disadur dari Fretham <i>et al.</i> , 2011)-----	49
Gambar 3.5. Proses metabolisme dan efek n-6 dan n-3 pada tubuh (Disadur dari Uauy & Dangour, 2006). ---	64



## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Kandungan asam lemak omega-3 pada berbagai makanan dan suplemen (Disadur dari Holub, 2002). --	36
Tabel 3.2. Ekspresi berbagai tipe dari gen FABP (disadur dari Chmurzynska, 2006). -----	43
Tabel 3.4. Konsekuensi pada saraf otak akibat defisiensi zat gizi Modifikasi dari Holden (2007) -----	61
Tabel 3.5. Kandungan nutrisi/gizi pada 100 gram ikan seluang -----	65
Table 3.6. Kandungan nutrisi ikan seluang Kalsel per 100 gram -----	66



## Bab I

# PENDAHULUAN

Manusia dalam kehidupan sehari-hari tidak lepas dari proses belajar dan mengingat. Memori atau ingatan adalah suatu proses penyimpanan dan pengeluaran kembali informasi yang didapat dari proses belajar. Proses belajar memerlukan fungsi otak yang rumit. Daya ingat (memori) dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti genetik, lingkungan dan nutrisi. Faktor genetik meliputi: usia, kemampuan berkonsentrasi, hormonal dan jenis kelamin. Faktor lingkungan meliputi olahraga (latihan fisik) dan latihan memori berulang-ulang. Jenis makanan (nutrisi) juga turut andil dalam membentuk memori.

Manusia di usia dewasa memiliki lebih dari 100 milyar neuron, yang satu sama lain berhubungan secara spesifik dan rumit sehingga memungkinkan untuk proses-proses rumit seperti mengingat, belajar, berpikir, kesadaran dan lain-lain. Pada saat baru lahir, hampir seluruh neuron yang harus dimiliki sudah ada, akan tetapi berat otak bayi masih  $\frac{1}{4}$  dari otak dewasa. Otak menjadi bertambah besar akibat pertambahan neuron, bertambahnya jumlah akson dan dendrit serta meningkatnya hubungan antar sesama neuron.

Perkembangan otak anak kecil akan berlangsung sempurna jika anak tersebut diberi rangsangan melalui raba, penglihatan, *speech* (berbicara) dan *images* (daya hayal) (Schatz, 1992).

Indonesia merupakan negara berkembang yang masih memiliki sejumlah permasalahan gizi. Dibandingkan dengan negara ASEAN lainnya, Indonesia yang paling lengkap permasalahan gizinya meliputi kekurangan kalori protein, anemia gizi, kekurangan vitamin A (KVA), gangguan akibat kekurangan iodium (GAKI) dan gizi lebih. Hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2010 dilaporkan bahwa prevalensi gizi buruk pada balita sebesar 4,9%, menurun dari tahun 2007 yaitu 5,4%. Prevalensi balita gizi kurang tidak menurun yaitu tetap 13,0%. Selain itu dari 33 provinsi yang ada di Indonesia, sebanyak 18 provinsi memiliki prevalensi gizi kurang dan buruk di atas rata-rata nasional, dan Kalimantan Selatan termasuk dalam 18 provinsi tersebut (Kemenkes RI, 2010). Hal ini menjadi ironi karena Kalimantan Selatan memiliki sumber daya pangan yang melimpah. Salah satu sumber pangan di Kalimantan Selatan adalah bahan pangan yang berasal dari perairan tawar (sungai) meliputi berbagai jenis ikan. Berdasarkan data Dinas Perikanan dan Kelautan Provinsi Kalimantan Selatan tahun 2010, tingkat konsumsi ikan penduduk Kalimantan Selatan sebesar 36,84 kg/Kapita. Angka ini lebih tinggi dibandingkan konsumsi ikan nasional yaitu 33,89 kg/kapita, tetapi masih di bawah negara Malaysia (55,4 kg/kapita) dan Singapura (37,9 kg/kapita).

Nutrisi secara jelas berperan langsung dalam neurobiologi sistem saraf pusat, dalam hal ini memori. Bagaimana hubungan antara nutrisi yang spesifik dengan dampak fungsional/perilaku pada manusia masih belum jelas. Hasil penelitian terhadap kasus kekurangan gizi menunjukkan faktor lingkungan secara konstan mempengaruhi perkembangan sel-sel otak dan perilaku. Meskipun

demikian, defisiensi zat gizi pada awal kehidupan memiliki efek samping yang jelas terhadap perkembangan sel otak dan perilaku.



## Bab II

# MEMORI

### 2.1. PENGERTIAN MEMORI

*Learning and memory* merupakan proses yang kompleks yang melibatkan banyak area di sistem saraf pusat, termasuk sistem limbik. Salah satu struktur penyusun sistem limbik adalah *hippocampus*. *Hippocampus* merupakan bagian yang penting untuk menyimpan informasi yang baru saja didapat. *Learning* secara sederhana mengacu kepada akuisisi pengetahuan baru atau informasi baru. *Memory* mengacu pada proses dimana informasi yang baru saja didapatkan itu disimpan dan dipergunakan untuk dipergunakan diwaktu yang akan datang (Carlson, 1994).

Memori bukanlah suatu proses dimana segala informasi yang didapat dalam hidup ini dapat terekam secara pasif dalam otak akan tetapi merupakan suatu proses selektif aktif yang terprogram dan tertata rapi dalam otak (Yudiarto dkk., 2011). Fungsi memori sangat penting karena menentukan intelegensi seseorang. Dalam penyimpanan dan pengaturan memori ini, struktur otak manusia yang berperan penting adalah hippocampus. Pada hippocampus ini interaksi pada sistem memori neokorteks dapat memfasilitasi

proses informasi yang bersifat fleksibel (Yeshenko dan Mizumori, 2006).

Memori atau ingatan adalah kemampuan untuk mengingat kembali pikiran yang asalnya diawali oleh isyarat sensoris yang datang. Secara fisiologi memori disebabkan oleh hasil perubahan kemampuan penjalaran sinaptik dari satu neuron ke neuron berikutnya sebagai akibat dari aktivitas neural sebelumnya. Perubahan ini kemudian menghasilkan jaras-jaras baru atau jaras yang terfasilitasi untuk membentuk penjalaran sinyal-sinyal melalui lintasan neural di otak. Jaras yang baru atau yang terfasilitasi ini disebut jejak-jejak ingatan atau *memory traces*. Jaras yang telah terfasilitasi tersebut akan diaktifkan untuk menimbulkan memori yang sebelumnya telah ada, dan mungkin sebagian besar dari proses memori terjadi dalam korteks serebri (Guyton & Hall, 1997).

Pembagian memori berdasarkan isi dari memori (Yudiarto dkk, 2011):

- a) *Episodic memory*  
Yaitu penyimpanan dari suatu peristiwa yang berkaitan dengan waktu, tempat kejadian dan emos.
- b) *Semantic memory*  
Yaitu Pengetahuan dasar, tidak terikat oleh suatu peristiwa tertentu.
- c) *Declarative memory (explicit memory)*  
Yaitu gabungan dari memori *semantic* dan *episodic*
- d) *Nondeclarative memory (implicit memory)*  
Yaitu memori yang penyimpanannya berlangsung secara tidak disadari biasanya lebih cepat.
- e) *Procedural memory*  
Yaitu yang menyangkut proses belajar keahlian atau kebiasaan yang menyangkut perseptuomotorik, urutan dari tindakan tertentu.



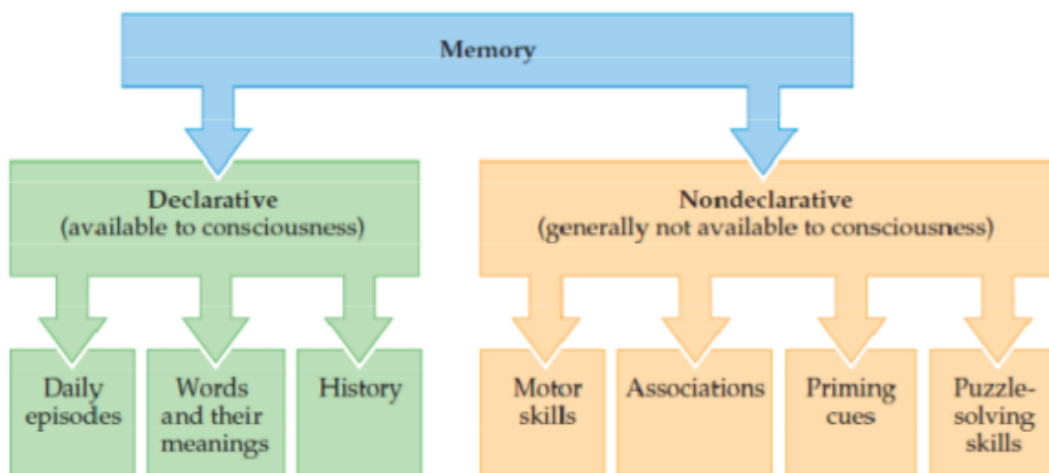
Squire (1996) membagi memori hanya 2 yaitu memori deklaratif dan memori prosedural. Karakteristik memori deklaratif adalah melibatkan memori tentang fakta dan kejadian, mudah dibentuk tetapi mudah dilupakan. Pengetahuan deklaratif (*declarative knowledge*) mengandung sesuatu yang jelas. Jika ada pengalaman baru maka akan dicatat oleh individu tersebut. Pengetahuan deklaratif terjadi terutama di daerah temporal dan bagian dari thalamus. Karakteristik memori prosedural adalah melibatkan memori tentang keterampilan dan tingkah laku, cenderung membutuhkan pengulangan dan latihan yang memerlukan waktu lama tetapi lebih sukar untuk dilupakan. Belajar prosedural (*procedural learning*) telah terbentuk lebih awal dari belajar deklaratif (*declarative learning*). Proses belajar procedural bersifat tidak disadari. Ingatan prosedural terjadi dengan adanya perubahan biokimia atau biofisika pada sirkuit neural yang terlibat langsung dalam belajar prosedural tersebut. Memori spasial termasuk dalam memori prosedural. Pada ingatan deklaratif perlu terjadi *remodelling* dari sirkuit neural. Selain adanya perbedaan fungsional dalam berbagai aspek dari memori, faktor kualitatif pada proses belajar pada manusia juga mempengaruhi apakah informasi tersebut harus disimpan dalam ingatan dan dapat dipanggil kembali, atau apakah aksi tersebut cukup hanya dapat hadiah atau hukuman dan tidak perlu disimpan.

Kategori memori berdasarkan waktu (Purves *et al.*, 2004) yaitu:

- a. *Immediate memory* (Ingatan segera)  
Yaitu kemampuan rutin untuk memperoleh informasi pada pikiran dalam periode beberapa detik.
- b. *Short term memory* (STM) (Ingatan jangka pendek)  
Yaitu kemampuan untuk memperoleh informasi pada pikiran dalam periode beberapa detik hingga menit pada suatu peristiwa, bersifat temporer, kapasitas terbatas serta

membutuhkan ulangan yang kontinu. *Working/spatial memory* termasuk dalam STM. *Spatial memory* berusaha untuk mendapatkan suatu proses secara efisien. *Spatial memory* dapat diuji pada hewan coba.

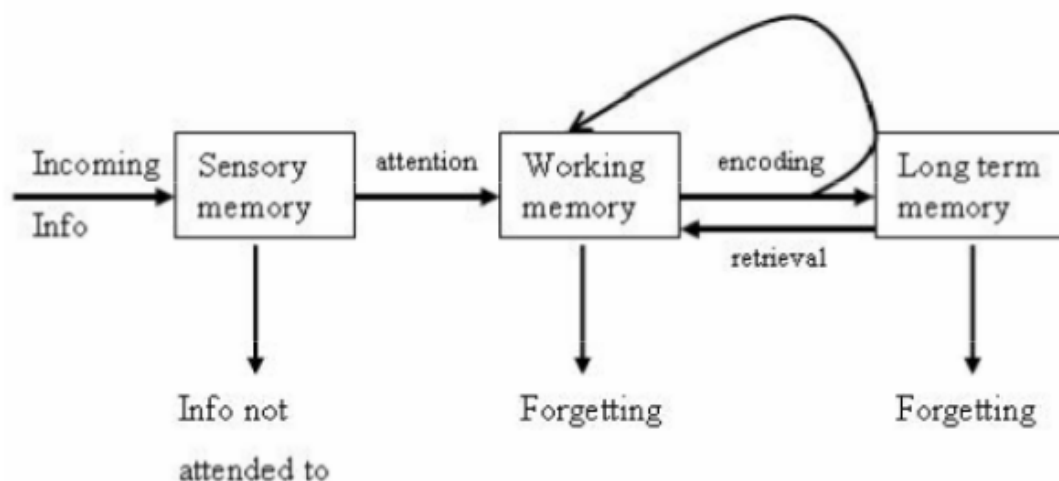
- c. *Long term memory* (ingatan jangka panjang)  
Yaitu informasi dapat bertahan mulai hari, minggu bahkan seumur hidup.



Gambar 2.1. Kategori memori pada manusia (Disadur dari Purves *et al.*, 2004)

Untuk memori yang lebih lama diperlukan modifikasi pada sirkuit dan efektifitas pada sinap, baik pada membran sinaptik (reseptor, enzim) maupun pada alat-alat sinaptik intraseluler (presinaptik dan postsinaptik). Perubahan ini akan meningkatkan kemampuan fungsional sebuah sinap (fasilitasi sinaptik), sehingga stimulus yang sama dineuron presinaptik akan di respon berbeda pada neuron postsinaptik. Sinap baru dapat saja terbentuk setiap menghadapi pengalaman baru (pertumbuhan sinap). Pembentukan sinap baru memerlukan sintesa protein. Neuron merupakan salah satu sel aktif dalam sintesa protein (Mardiati, 2010).

Proses pembentukan memori meliputi 3 hal yaitu menerima informasi (*encoding*), menyimpan (*storage*) dan menimbulkan kembali apa yang dialami atau diterima (*retrieval* atau *recall*) (Walgito, 1997). Proses yang paling menentukan dalam pembentukan memori yaitu proses encoding atau menerima informasi. Proses menerima informasi sangat berkaitan dengan fungsi sensoris individu misalnya fungsi visual, audio dan kinestetik.



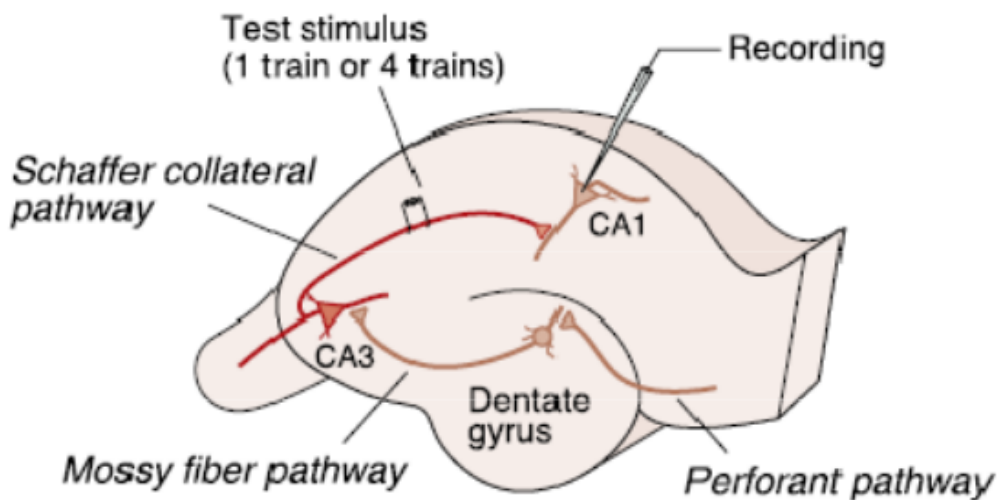
Gambar. 2.2. Proses dan tipe dari memori (disadur dari Georgia, 2005)

## 2.2. STRUKTUR OTAK PENYIMPAN MEMORI

Fungsi memori sangat penting karena menentukan intelegensia seseorang. Dalam penyimpanan dan pengaturan memori ini, *hippocampus*, amigdale dan struktur otak lain yang berhubungan dengan kedua struktur tersebut berperan pada konsolidasi memori. Struktur otak pada manusia yang berperan penting dalam proses *learning and memory* adalah *hippocampus*. Pada *hippocampus* interaksi sistem memori neokorteks diduga memfasilitasi proses informasi yang bersifat fleksibel (Yeshenko & Mizumori, 2006). *Hippocampus* berkembang pada otak fetus melalui proses ekspansi yang berkelanjutan dari tepi medial lobus temporalis, sehingga

menempati cornu inferior ventriculus lateralis. Pada *hippocampus* otak dewasa permukaan eksterna berlanjut dengan hippocampus sepanjang tepi medial lobus temporalis dan meluas sepanjang lantai cornu inferior ventriculus lateralis dan selanjutnya menjadi fornix (Waxman & deGroof, 1995).

Gyrus dentatus, subiculum dan *hippocampus* adalah sebagian dari koneksi intrinsik pada formatio hippocampus. Bagian utama yang terpenting dari hippocampus adalah lapangan cornu ammonis (CA)1 dan lapangan CA3. Dari photomikrograf terlihat adanya koneksi intrinsik neuron pada korteks entohirnal dalam merelay informasi yang berasal dari sel-sel granul gyrus dentatus. Dari lempeng CA3 terdapat axon yang menuju gyrus dentatus yang dikenal sebagai *mossy fiber*. *mossy fiber* ini bersinaps dengan sel-sel pyramidal lempeng CA3. Axon yang berasal dari sel CA3 sel pyramidal memiliki 2 cabang. Cabang ke-1 dikenal sebagai *schaffer collateral system*, yang berasal dari lempeng CA1, cabang yang ke-2 berasal dari fimbriae. CA1 sel-sel pyramidal juga menerima input dari hippocampus kontralateral yang dikenal sebagai *schaffer commissural system* (Carlson, 1994; Martin, 1996).

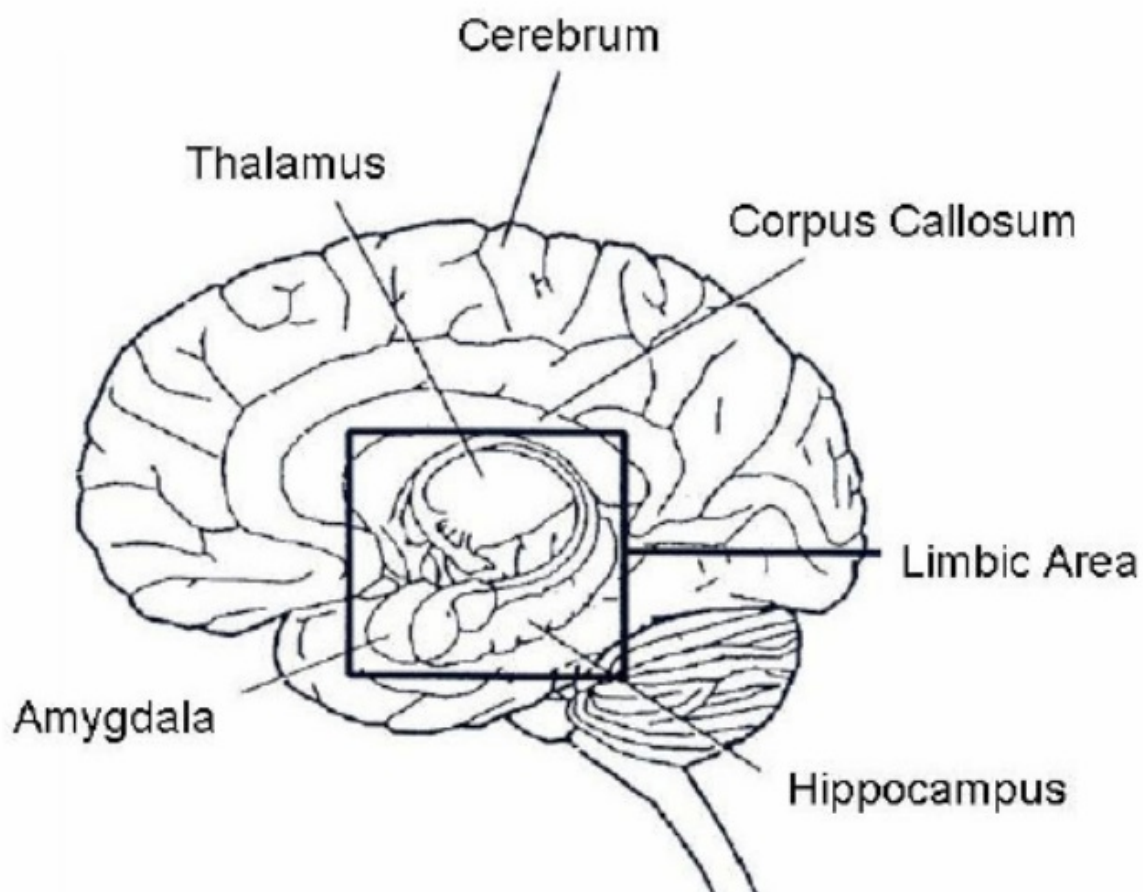


Gambar 2.3. Formatio Hippocampus pada tikus

Hippocampus penting dalam menyimpan sebagian besar tetapi tidak semua memori. Jika seseorang telah mempunyai ingatan yang sama kemudian menjadi terbiasa terhadap hal itu maka kejadian yang sama akan gagal menstimulasi hippocampus. Disisi lain jika ingatan memiliki kualitas yang sangat kuat misalnya senang atau sedih maka *hippocampus* akan terstimulasi. Bagaimana mekanismenya masih belum banyak dipahami, akan tetapi perolehan isyarat pada *hippocampus* ini, diyakini bekerja sama dengan struktur lain di otak sehingga penyimpanan memori menjadi permanen (Guyton, 1995). Pada tikus, hippocampus juga berperan dalam mempelajari *spatial map*. Pada hewan coba bila sel hippocampus dirangsang berulang-ulang dengan elektrode maka sel akan terus bekerja sampai beberapa minggu setelah rangsangan berakhir, ini disebut long term potentiation. Ini memungkinkan binatang untuk memperoleh sesuatu.

Hippocampus terlibat dalam akuisisi dan retensi informasi spatial. Beberapa sel piramidal di area CA1 dan CA3 pada hippocampus tikus mengalami stimulasi ketika hewan coba tersebut menempati lokasi tertentu pada lingkungannya atau pada saat tikus bergerak dengan arah tertentu. Bukti lain yang menunjukkan bahwa hippocampus berperan dalam retensi memori adalah gangguan pada hippocampus tikus secara bilateral dapat menyebabkan kerusakan yang berat dalam akuisisi dan retensi memori pada bermacam-macam tugas spatial (Gasbari *et al.*, 1996). Hippocampus menterjemahkan isyarat ingatan jangka pendek kedalam suatu bentuk yang sesuai dengan kondisi sehingga ingatan jangka pendek tersebut dapat disimpan didalam ingatan jangka panjang dan juga menghantarkan isyarat tambahan ke daerah simpanan ingatan jangka panjang. Ingatan jangka pendek memerlukan mekanisme neuronal yang dapat mempertahankan isyarat informasi spesifik

selama beberapa detik hingga beberapa menit. Jika ada rangsangan pada neuron lalu rangsangan itu dihilangkan setelah satu detik maka neuron yang dirangsang tersebut akan terus memancarkan potensial aksi berirama selama periode waktu yang singkat. Hal ini dikenal dengan peningkatan ekstabilitas neuron. Jika neuron itu dirangsang lagi maka neuron tersebut akan berespon jauh lebih kuat dari biasanya. Dalam ingatan jangka panjang, fiksasi ingatan didalam otak disebabkan oleh perubahan fisik didalam sinaps, antara lain perubahan dalam jumlah terminal sinaps, ukuran terminal sinaps dan ukuran dendrit (Guyton, 1995).



Gambar 2.4.  
Struktur utama dari area limbic. Terlihat pada kotak segiempat  
(disadur dari Sousa, 2013)

### 2.3. TINJAUAN SELULER TENTANG MEMORI

Perubahan pada tingkat seluler dalam pembentukan memori telah banyak diungkapkan peneliti. Sebagian besar ahli neurosains berpendapat bahwa ingatan disimpan dalam bentuk keamatan hubungan sinaptik antar neuron. Makin erat hubungannya, makin kuat aktivitas neuron yang terjadi dan semakin kuat kejadian tersebut diingat. Trasmisi sinaptik menjadi lebih efektif disertai perubahan menetap pada saluran dan reseptor dalam membran neuron (Markam, 1994). Menurut Martini (1992) pada tingkat seluler konsolidasi memori melibatkan perubahan-perubahan anatomi dan fisiologi. Penelitian pada beberapa hewan coba mengindikasikan terjadinya pengeluaran neurotransmitter yang meningkat, terjadi fasilitasi pada sinaps serta pembentukan hubungan antar sinaps bertambah.

Untuk menyelidiki peran sel-sel hippocampus pada spatial memory, diberikan stimulasi elektrik intensitas rendah pada sel-sel granulus dentatus, sel-sel pyramidal pada lapangan CA1 dan CA3 dari dorsal hippocampus. Hasilnya stimulus pada sel-sel granulus dentatus menyebabkan *amnesia retrograd*. Meskipun lesi *hippocampus* jelas memberikan gangguan pada memori namun gangguan lebih panjang terjadi jika melibatkan lesi pada nukleus amigdala. Pada manusia, kerusakan *hippocampus* menyebabkan *amnesia anterograd*. *Amnesia Anterograd* sendiri adalah kesukaran dalam mempelajari informasi terbaru. Para peneliti menemukan bahwa neuron-neuron lapangan CA1 pada *hippocampus* menghilang, akibat berdegenerasi. Dalam fotomikrograf terlihat pada penderita tersebut gambaran lapangan CA1 hippocampusnya tipis. Lesi pada lapangan CA1 dapat mengganggu jalur utama informasi dari gyrus dentatus yang berakhir pada kompleks subicular dan entorhinal. Wilayah CA1 ini sangat kaya akan reseptor NMDA, sehingga gangguan metabolik,

kejang, anoksia, hipoglikemia dapat menyebabkan ujung terminal glutamatergik mengeluarkan glutamat dengan konsentrasi tinggi yang menimbulkan neurotoksisitas (Carlson, 1994; Squire, 1986).

Formatio hippocampus terlibat dalam *learning* dan *memory* dan berperan pada konstruksi peta spasial kognitif terhadap lingkungan sekitar. Dengan peta ini hewa coba menggunakan untuk mengidentifikasi perbedaan tempat (situasi). Informasi yang masuk akan diorganisasikan kedalam working memory sebagai memori jangka pendek (Valadares *et al.*, 2010).

#### 2.4. MEKANISME MOLEKULER MEMORI

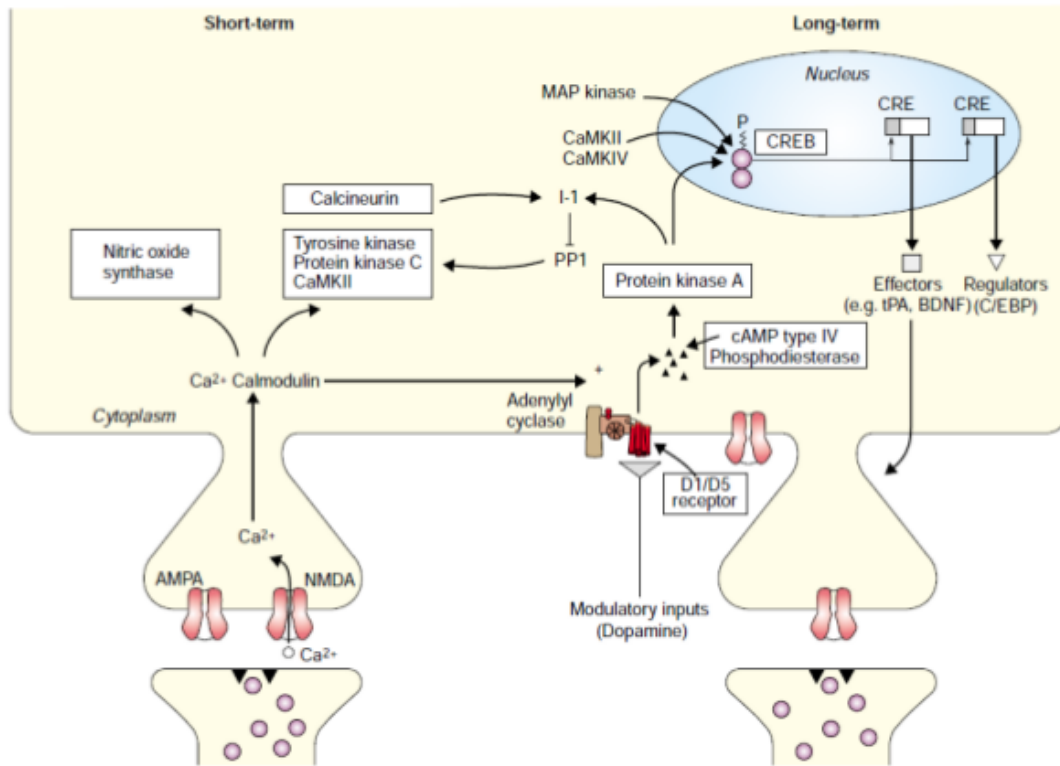
Salah satu bentuk plastisitas sinaps adalah proses habituasi dan sensitisasi. Pada proses habituasi makhluk hidup kurang responsif. Hal ini disebabkan transmisi pada sinaps glutamatergik antara neuron sensoris dan motoris menurun. Glutamat yang dikeluarkan vesikel menurun. Keadaan ini dikenal sebagai sinapstik depression. Sebaliknya pada proses sensitisasi terjadi pengeluaran serotonin yang memicu eksitasi sinaps sehingga memodulasi transmisi sinaps. Dalam jangka pendek dikenal sebagai short term sensitization. Short term sensitization secara molekuler dimediasi oleh cascade transduksi signal yang melibatkan neurotransmitter, *second messenger*, beberapa protein kinase dan ion channel. Pemanjangan durasi plastisitas ini dapat mengubah ekspresi gen dan sintesis protein. Pola aktivitas sinaps pada sistem saraf pusat yang dihasilkan oleh peningkatan long-lasting pada kekuatan sinaps dikenal sebagai *long term potentiation* (LTP). LTP pada hippocampus penting dalam pembentukan dan mendapatkan kembali memori (Purves *et al.*, 2004).

LTP yaitu proses dimana kekuatan sinapstik ditambah pada saat input eferens spesifik ke hippocampus dirangsang pada pola



berpasangan. Hal ini melengkapi landasan seluler atau molekuler untuk memahami peranan hippocampus dalam *learning and memory*. LTP yang dipacu oleh akumulasi  $\text{Ca}^{2+}$  pada neuron pasca sinaptik yang mengikuti aktivitas dengan frekuensi tinggi nampaknya memainkan peran penting dalam proses pembentukan memori. Pengamatan secara klinis dan eksperimental memperkirakan bahwa pengkodean (*encoding*) memori jangka panjang melibatkan hippocampus dan korteks yang berdekatan pada lobus temporalis medialis (Waxman & deGroot, 1995).

LTP yang terjadi pada formasio hippocampus merupakan stimulus elektrik pada sirkuit formasio tersebut, sehingga dapat memicu perubahan fisiologis jangka panjang yang responsif untuk belajar. Stimulasi elektrik pada axon dari entohirnal korteks ke gyrus dentatus menyebabkan peningkatan jangka panjang *magnitude* dari potensial eksitatorik postsinaps. Potensial eksitatorik postsinaps ini membawa 100 fulse dalam beberapa detik. LTP dapat dipicu oleh stimulasi axon dari wilayah lain dari formatio hippocampus. LTP sendiri memerlukan 2 hal yaitu aktivasi sinaps dan depolarisasi neuron postsinaps (Carlson, 1994).



Gambar 2.5.  
Kejadian molekuler yang mendasari awal dan akhir LTP  
(Disadur dari Abel & Lattal, 2001)

Mekanisme molekuler yang mendasari LTP, dimulai tahun 80an ketika ditemukan bahwa NMDA reseptor dari glutamate mencegah LTP. Kanal reseptor NMDA sangat mudah ditembus oleh  $\text{Ca}^{2+}$ , namun diblok oleh konsentrasi  $\text{Mg}^{2+}$ . Pada saat membrane post sinaptik terjadi depolarisasi maka  $\text{Mg}^{2+}$  akan dilepas, maka glutamate akan dikeluarkan oleh serabut collateral Schaffer dan berikatan pada NMDA, AMPA dan kainite reseptor-reseptor dari glutamate. Akibatnya ion  $\text{Ca}^{2+}$  dapat masuk, sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  pada spina dendritik neuron post sinaptik sehingga memicu LTP. Masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  ke ruang intraseluler merupakan langkah penting untuk induksi LTP.

Glutamate juga merangsang dan membuka reseptor metabotropik glutamate (mGluR) sehingga mengakibatkan semakin banyak Ca masuk ke ruang intraseluler. Ion  $Ca^{2+}$  ini kemudian akan merangsang enzim kinase dan fosforilasi protein yang nantinya akan mengubah Ca menjadi bentuk aktif yaitu tipe II Ca/Calmodulin-dependent kinase (CaMKII), Ca/phospholipids-dependent protein kinase C (PKC) dan Mitogen-activated protein kinase (MAPK) (Mizuno et al., 2003; Purves *et al.*, 2004).

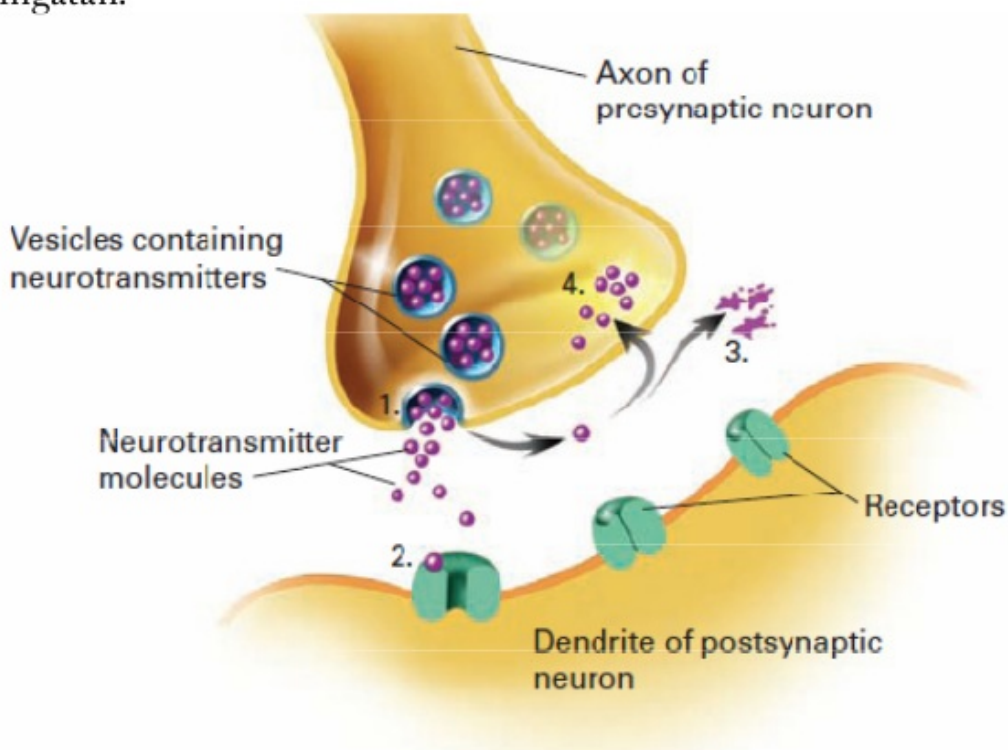
LTP terjadi ketika adenil siklase diaktivasi oleh  $Ca^{2+}$  atau oleh input modulatori yang menstimulasi adenil siklase melalui reseptor pasangan G-protein. Hal ini akan meningkatkan kadar c-adenosine monophosphate (cAMP). cAMP kemudian mengaktivasi protein kinase A (PKA), untuk berpindah ke dalam nucleus. Di nucleus PKA akan memfosforilasi *cyclic AMP respon binding protein* (CREB). Protein kinase lain seperti CaMKII, CaMKIV dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), dapat juga meregulasi ekspresi gen dan saat ini dipahami sebagai informasi silang yang ekstensif terhadap jalur kinase yang berbeda (Kandel, 2001; Yudianto dkk, 2011).

CREB dapat juga diaktivasi oleh *signalling* Ca melalui jalur MAPK/ERK. Pada jalur ini sejumlah kinase penting seperti CaMKII, PI3 Kinase dan PKC terlibat dalam signalling ini. Jalur MAPK/ERK ini berkoordinasi secara *cross-talk* dengan beberapa jalur signalling berbeda yang memberikan control terhadap CREB dalam proses transkripsi selama pembentukan memori. Dalam regulasi selanjutnya CREB akan menjadi ko-aktivator CREB *binding protein* (CBP) untuk meregulasi ekspresi gen yang berhubungan dengan plastisitas pada elemen respon CRE pada daerah promotor. Akhirnya ini akan menghasilkan gen efektor

protein yang menyusun komponen struktural yang diperlukan untuk pertumbuhan atau atau stabilisasi dari sinaps dalam pembentukan memori (Hernandes & Abel, 2008).

## 2.5. KETERLIBATAN NEUROTRANSMITER DALAM MEMORI

Berbagai neurotransmitter terlibat dalam proses memori. Belajar dan mengingat merupakan proses yang kompleks dengan melibatkan system neurotransmitter yang mengandung transmitter berbeda yang bekerja pada sejumlah reseptor. Fungsi otak optimal memerlukan tingkat keseimbangan yang baik antara neurotransmitter eksitatorik dan inhibitorik. Berbagai faktor dapat mempengaruhi keseimbangan ini yang jika terjadi gangguan dapat menyebabkan deficit atau penurunan kemampuan belajar dan ingatan.



Gambar 2.6.  
Struktur sinaps beserta alur neurotransmitter  
(disadur dari Gluck *et al.* 2014).

Neurotransmitter didefinisikan sebagai substrat yang dikeluarkan oleh neuron, bekerja pada reseptor di membrane post sinaptik dan memicu perubahan fungsional pada target sel khusus. Neurotransmitter termasuk didalamnya katekolamin (dopamine, norepinefrin dan epinefrin) serotonin, GABA, glutamate, aspartate dan asetilkolin (Square et al. 2012).

Asam amino eksitatorik khususnya glutamat, merupakan neurotransmitter utama pada sistem saraf pusat mammalia. Beberapa studi mengindikasikan bahwa asam amino eksitatorik berfungsi didalam sinapstogenesis, plastisitas sinaps, proses belajar dan pembentukan memori. Konsentrasi tinggi pada wilayah otak penting seperti pada daerah korteks serebri, gyrus dentatus dan hippocampus, berhubungan dengan fungsi kognitif (Park *et al.*, 2000).

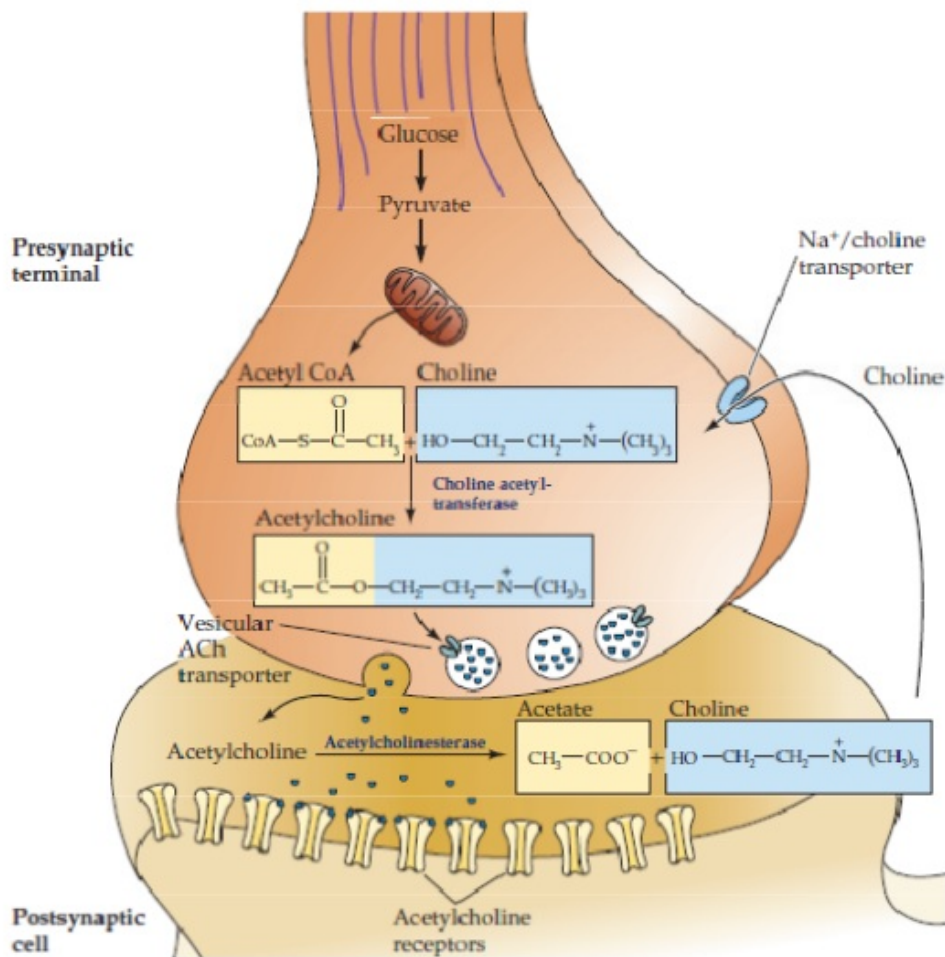
Glutamat secara umum merupakan transmitter yang sangat penting untuk fungsi otak normal. Semua neuron eksitatorik pada sistem saraf pusat bersifat glutamatergik. Kerja glutamat khususnya penting pada kajian neurologi klinis. Hal ini disebabkan peningkatan konsentrasi glutamat ekstraselluler mengakibatkan kerusakan neuron. Glutamat pada neuron menyusun kerja ekstensif pada korteks, hippocampus, striatum,, thalamus, hipotalamus dan serebellum. Neurotransmitter glutamat sangat penting untuk kognisi, memori dan gerakan (Purves *et al*, 2004).

Transmisi sinaptik pada sistem saraf pusat mamalia di lakukan utamanya oleh ion *channel* reseptor glutamate. Glutamate berperan penting dalam banyak fungsi di otak seperti untuk belajar dan ingatan. Didasarkan atas mekanisme transduksi maka reseptor glutamat digolongkan dalam 2 grup yaitu ligan gate *ionotropik glutamate receptor* (iGluR) dan G protein pasangan *metabotropic glutamate receptor* (mGluR). Tiga kelas yang termasuk dalam

ionotropik adalah *N-methyl-D-aspartat acid* (NMDA), *2-amino-3-methylisoxazol-4-yl propionic acid* (AMPA) dan Kainic acid. Reseptor Metabotropik diduga berperan dalam pertumbuhan sinapstik dan distabilitas sinaps (Hogner *et al.*, 2002).

GABA adalah neurotransmitter penghambat utama dan tersebar luas pada berbagai wilayah otak seperti pada amygdale, hippocampus, septum dan striatum. GABA bekerja pada sel post sinaptik melalui reseptor dan menyebabkan proses depolarisasi, yang menyebabkan peningkatan membrane permeabilitas terhadap clorida (Cl<sup>-</sup>); meningkatkan Cl<sup>-</sup> intraseluler yang menghambat eksitasi sel. Penelitian pada hewan coba menunjukkan pemberian reseptor GABA agonis menyebabkan gangguan atensi memori pada tikus pasca latihan (Castellano *et al.* 2004).

GABA dibentuk dari asam glutamate melalui reaksi dekarboksilasi oleh glutamic acid decarboksilasi (GAD). Kerja GABA dihentikan melalui perombakan oleh enzim GABA transporter. Sampai saat ini telah ditemukan 3 reseptor GABA yaitu GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> dan GABA<sub>C</sub>. GABA<sub>A</sub> dan GABA<sub>C</sub> merupakan reseptor ionotropik dan membuka kanal ion Cl<sup>-</sup> dan menimbulkan IPSP sedangkan reseptor GABA<sub>B</sub> merupakan reseptor metabotropic dan GPCR. Reseptor GABA<sub>B</sub> berfungsi membuka kanal ion K<sup>+</sup> dan menimbulkan hiperpolarisasi. Terdapat pada pascasinaps maupun prasinaps. Pada prasinaps, reseptor GABA tersebut berfungsi menghambat *voltage gate Ca<sup>2+</sup> channel* yang merupakan faktor utama yang memulai proses eksitotosis neurotransmitter. Hal ini menghambat neuron prasinaps untuk mensekresi glutamate. Dengan fungsi GABA yang sangat vital sebagai penghambat neuron, maka gangguan pada neurotransmitter ini dapat menyebabkan kekacauan aktivitas otak sehingga dapat terjadi serangan seperti epilepsy (Setiadji, 2012).



Gambar 2.7.  
Metabolisme asetilkolin pada saraf kholinergik terminal  
(disadur dari Purves et al. 2004)

Asetilkolin (ACh) adalah neurotransmitter pertama yang ditemukan. Neuron kholinergik utamanya terdapat pada basal forebrain dan proyeksi ke hippocampus, korteks cerebri dan amigdale (Pepeu dan Giovannini, 2004). Ada 2 kelas utama reseptor Ach yaitu reseptor muskarinik (mAChR) dan reseptor nikotinik (nAChR). Keduanya berhubungan dengan fungsi belajar dan memori. Aktivasi reseptor muskarinik mampu menurunkan ambang batas untuk menginduksi LTP pada area CA1 di hippocampus pada otak

tikus (Ovsepian et al. 2004). Sistem kholinergik nikotink diketahui memediasi belajar dan memori pada manusia dan hewan. Nikotink dapat menurunkan hambatan GABAergik pada neuron pyramidal yang akan memicu LTP (Fujii et al. 2000).

Dalam proses metabolismenya, bila berikatan dengan Ach, nAChR akan membuka kanal ion  $\text{Na}^+$  yang satu molekul dengannya sehingga ion  $\text{Na}^+$  masuk ke dalam sel dan menimbulkan depolarisasi. Melalui mAChR yang berpasangan dengan protein-G, rangsangan asetilkolin mengaktifkan enzim fosfolipase C (PLC) yang mengubah lipid membran sel menjadi diasil gliserol (DAG) dan inositol trifosfat (IP3). DAG selanjutnya akan mengaktifkan protein kinase C (PKC) yang memfosforilasi protein sasaran sedangkan IP3 merangsang pengeluaran ion  $\text{Ca}^{2+}$  dari reticulum endoplasma. Meningkatnya kadar ion  $\text{Ca}^{2+}$  sitoplasma dan fosforilasi protein sasaran menimbulkan reaksi sel. Kerja ACh dibatasi oleh enzim asetilkolinesterase (AChE) yang berfungsi merombak Ach menjadi kolin dan asetat. Kolin kemudian di reuptake oleh lempeng sinaps untuk disintesis kembali menjadi asetilkolin (Setiadji, 2012).

Serotonin (5-HT) juga terdapat pada hampir semua bagian otak. Proyeksi serabut seratonergik dari nuclei raphe ke hippocampus, prefrontal korteks, ganglia basalis dan thalamus, merupakan sirkuit yang berhubungan dengan pembentukan memori. Serotonin yang terlibat dalam belajar dan memori melalui interaksi dengan neurotransmitter utama khususnya asetilkolin. Gangguan memori lebih berat dapat terjadi akibat kondisi secara simultan kehilangan neurotransmitter baik asetilkolin maupun serotonin (Buhot et al. 2004). Studi lanjut pada interaksi reseptor serotonin dan asetilkolin pada belajar tingkah laku menunjukkan bahwa stimulasi reseptor serotonin 4 (5-TH4) meningkatkan pengeluaran ACh pada



hippocampus dan meningkatkan kemampuan belajar pada tikus (Matsumoto et al. 2001).

### **1.6. EFEK NEUROTROFIN TERHADAP MEMORI**

Neurotrofin adalah regulator penting terhadap daya tahan, perkembangan, fungsi dan plastisitas neuron. Neurotrofin terdiri dari 5 struktur yang berhubungan dengan protein yaitu nerve growth factor (NGF), brain derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), neurotrophin-4 (NT-4) dan neurotrophin-5 (NT-5). Neurotrofin ini bekerja dengan 2 reseptor yaitu reseptor p75 dengan afinitas rendah dan reseptor tyrosine kinase yang berafinitas tinggi yaitu trkA, trkB dan trkC. NGF berikatan dengan trkA, BDNF dan NT-4/5 berikatan dengan trkB dan NT-3 berikatan dengan trkC (Brandner, 2004).

Peran utama dari neurotrofin adalah memberikan dukungan terhadap neuron termasuk didalamnya neuron sensoris dan simpatetik, pyramidal hippocampal dan neuron dentatus, motoneuron, sel-sel ganglion retinal, neuron kholinergik septal dan striatal, sel purkinje dan neuron pada substansia nigra. Neurotrofin berperan penting pada diferensiasi neuronal, daya tahan neuron, pertumbuhan neurit, pemandu axon dan arborisasi terminal neuron (Bothwell, 1995).

NGF bertanggung jawab terhadap daya tahan neuron utamanya pada sistem saraf tepi dan terbatas jumlahnya pada sistem saraf pusat. NGF juga memicu percabangan dari axon dan dendrit serta mempengaruhi sintesis neurotransmitter. NGF dapat meningkatkan sintesis Ach dan katekolamin melalui up-regulasi ekspresi kolin asetiltransferase pada neuron kolinergik dan tirosin hidrosilase pada neuron adrenergic (Greene et al., 1984).

Hippocampus berperan penting dalam proses belajar dan memori. Neurotrofin yang ditemukan tingkat tinggi pada hippocampus telah menarik perhatian para peneliti untuk meneliti efek neurotrofin terhadap plastisitas neuron di hippocampus, suatu mekanisme seluler yang bertanggung jawab terhadap belajar dan memori. Studi invitro menunjukkan bahwa BDNF dan NT-3 dapat meningkatkan kalsium intraseluler pada kultur neuron hippocampus yang akhirnya meningkatkan aktivitas sel (Berninger et al., 1993).

BDNF sedikit diekspresikan pada wilayah otak yang sedang berkembang, namun akan meningkat seiring dengan maturasi dari daerah otak tersebut. mRNA BDNF di distribusikan secara luas pada otak tikus dewasa termasuk di korteks serebri, hippocampus dan hypothalamus. Ekspresi tingkat BDNF pada hippocampus ditemukan relative tetap setelah melahirnkan hingga usia dewasa (Silhol et al. 2005). Imunoreaktifitas BDNF dapat ditemukan pada nucleus dan sekitar protoplasma, spina dendrit dan axon pada neuron pyramidal hippocampus (Kawamoto et al., 1996).

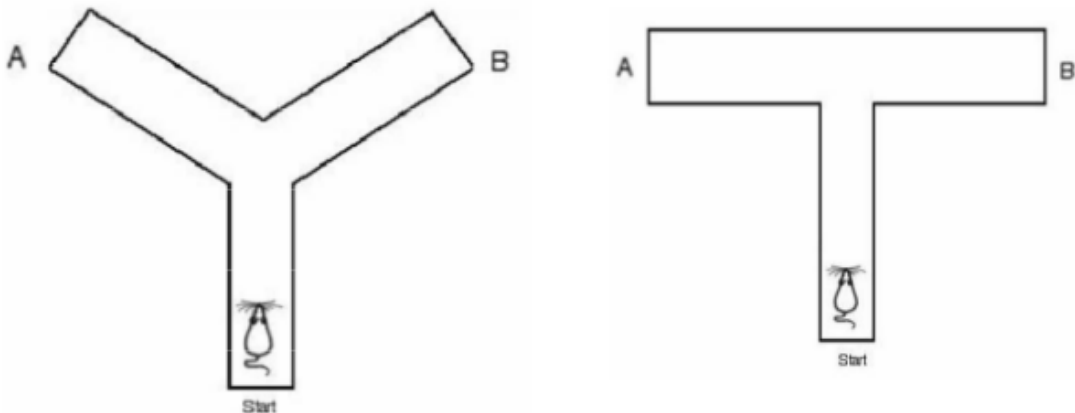
BDNF berperan penting pada perkembangan, diferensiasi, pemeliharaan, plastisitas dan daya tahan hidup dari neuron baik pada sistem saraf pusat maupun tepi (Barde, 1994). Secara in vitro menunjukkan bahwa BDNF dapat meningkatkan densitas (kepadatan) spina dendritic pada potongsn CA1 neuron pyramidal hippocampus (Tyler & Pozzo-Miller, 2001).

## **2.7. PENGUKURAN MEMORI**

### **2.7.1. Pengukuran Memori Pada Hewan Coba**

Tikus laboratorium telah banyak dipergunakan sebagai hewan model untuk studi belajar dan memori, khususnya untuk penelitian navigasi spasial. Tikus dan mencit memiliki kemampuan sangat baik

dalam belajar dan memori spasial yang merupakan keterampilan dasar bertahan hidup untuk mencari makanan. Metode *maze* merupakan salah satu metode yang paling banyak digunakan oleh peneliti untuk mengetahui atau mempelajari proses *learning* pada tikus dan mencit. Berbagai variasi tes telah banyak digunakan untuk mengestimasi kemampuan belajar dan memori spasial pada kedua hewan coba tersebut seperti T maze (Dudchenko, 2004) dan Y maze (Ungerer et al. 1998), radial maze dan Morris water maze.



Gambar 2.8.  
Bentuk maze sederhana jalur "T" dan Jalur "Y"

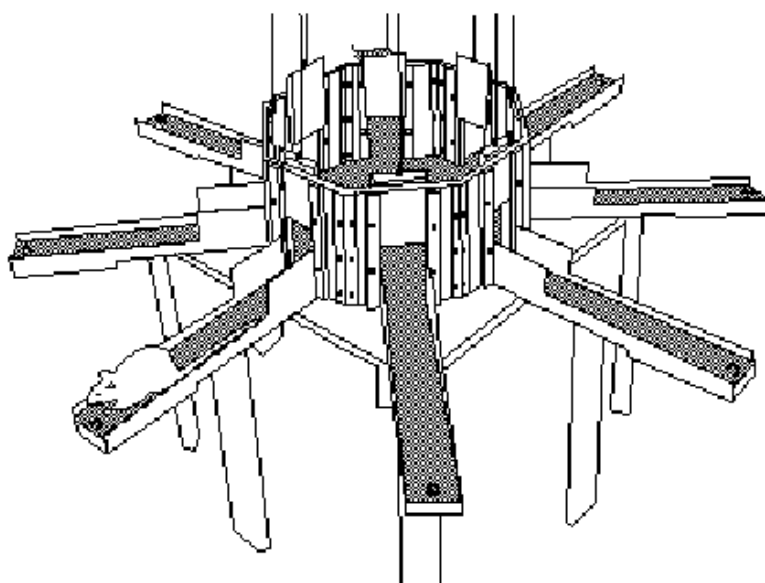
Tes maze sederhana. Ada 2 tes maze sederhana yang sering digunakan yaitu bentuk jalur "T" dan bentuk jalur "Y" (gambar 2.6). pada kedua lengan tersebut, salah satu lengan diberi makanan. Hewan coba dilatih untuk mencari lokasi yang terdapat makanan pada salah satu lengannya. Hewan coba dihadapkan pada 2 pilihan. Benar dan salah masing-masing 50%. Keuntungan dari maze ini adalah mudah untuk dilaksanakan. Kerugian dari maze model ini adalah angka kejadian betulnya tinggi oleh karena kecelakaan. Juga performa memerlukan motivasi hewan untuk mencari target.

Metode maze lain yang digunakan adalah metode *radial maze*. Menurut Crusio *et al.* (1987), *radial maze* dapat digunakan untuk

mempelajari fungsi *hippocampus*, terutama yang berkaitan dengan *learning and memory*. *Radial maze* merupakan salah satu teknik untuk mempelajari urutan belajar pada hewan uji, terutama teknik untuk mempelajari belajar serial (*serial learning*). Hal ini disebabkan *maze* melengkapi teknik yang baik untuk studi perbandingan perilaku pada hewan.

Metode *radial maze* merupakan suatu tes yang terbanyak digunakan untuk menguji memori jangka pendek meskipun pengujian kembali setelah interval yang lama juga dapat untuk memperoleh informasi mengenai memori jangka panjang. *Radial maze* merupakan suatu alat yang berguna untuk mendeteksi *steady-state reference* dan defisit memori spasial. Selain itu *radial maze* juga sangat cocok untuk menilai pengukuran yang berulang. Gambaran hasil testnya akan jelas jika terjadi gangguan pada *hippocampus*, termasuk gangguan pada *fimbriae* dan *fornix*. Kinerja *radial maze* pada hewan uji dilihat dari perhitungan jumlah pilihan yang salah (*error*) dari 8 lengan *maze radial* dan ketepatan pemilihan lengan (Hodges, 1996).

Dalam studi yang dilakukan oleh Olton & Samuelson (1976), mereka memberikan tugas yang diperlukan tikus untuk mengingat dimana mereka harus menemukan makanannya. Studi menggunakan *radial maze* 8 lengan ini, menunjukkan tikus mampu mempelajari bagaimana ia mendapat makanan secara efisien. Studi lanjutan menunjukkan tikus dapat melakukan tugasnya dengan baik meskipun ia dicegah untuk mengikuti urutan tetap dalam mengunjungi lengan. Kontrol prosedur pada beberapa studi mengungkapkan kemungkinan tikus dapat mencium bau tubuhnya pada lengan yang telah ia kunjungi. Olton juga menemukan bahwa lesi *hippocampus* menyebabkan penurunan kemampuan hewan coba untuk mengunjungi *radial maze* secara efisien (Carlson, 1994).



Gambar 2.9. Radial Maze

Metode lain yang belakangan banyak digunakan untuk menilai *learning and memory* adalah *Morris Water Maze* (MWM). Sejak 20 tahun yang lalu, MWM telah dipergunakan untuk meneliti *learning* dan *memory* spasial pada tikus. Hingga kini, MWM menjadi salah satu alat atau *tool* laboratorium yang paling banyak dipergunakan oleh kelompok peneliti dibidang *neurosciene* tingkah laku. Banyak variasi metodologi dari model MWM yang digunakan oleh para peneliti dengan berbagai aplikasi. Para peneliti menghubungkan performa MWM dengan berbagai faktor seperti jenis *apparatus*, prosedur latihan, faktor dari hewan coba itu sendiri seperti jenis kelamin, usia, status nutrisi, perlakuan, stress atau infeksi. Lesi pada daerah seperti *hippocampus*, serebelum dan korteks serebri menunjukkan gangguan pada performa MWM, terutama memori spasial. Belajar spasial dan performa MWM memerlukan koordinasi dari berbagai wilayah otak dan sistem konstitusi dari neurotransmitter yang secara fungsional di integrasikan dalam

jaringan neural. MWM sering digunakan terhadap memvalidasi hewan coba tikus untuk gangguan neurokognitif (Hooge dan Deyn, 2001).



Gambar 2.10.  
Morris Water Maze  
(disadur dari Bromley-Brits et al, 2011)

### 2.7.2. Pengukuran Memori Pada Manusia

98  
Berbagai alat uji yang digunakan untuk mengetahui ada tidaknya gangguan kognitif atau memori pada manusia, sudah banyak di kembangkan. Salah satunya adalah *Clock Drawing Test* (CDT). CDT pertama kali diperkenalkan pada tahun 1983. Saat itulah tes tersebut digunakan di berbagai macam setting. Tes tersebut memerlukan kemampuan pemahaman, kemampuan visual spasial, kemampuan merekonstruksi, konsentrasi, pengetahuan angka, ingatan visual dan fungsi eksekutif. Meskipun tes tersebut mampu untuk menguji aspek kognitif yang luas, CDT tidak terlalu menekankan pada aspek pengetahuan dibandingkan dengan tes lain misalnya *The abbreviated mental test score* (AMTS) yang lebih pendek. 2  
8  
Inti dari tugas tes tersebut adalah aktivitas menggambar permukaan jam kemudian menggambar jarum jam yang menunjuk

pada arah tertentu sebagai simbol dari waktu. CDT<sup>2</sup> menunjukkan korelasi yang baik dengan tes fungsi kognitif yang lain yaitu *the Mini Mental State Examination* (MMSE) dan *The Blessed Dementia Rating Scale*.<sup>4</sup>

CDT<sup>2</sup> mempunyai kemungkinan kelemahan terbesar karena tidak sesuai untuk orang-orang yang mengalami gangguan penglihatan atau gangguan neurologis lengan bagian atas seperti kelumpuhan atau tremor. Beberapa ahli berpendapat bahwa umur dan pendidikan menyebabkan bias pada penilaian CDT, meskipun ahli lain mengatakan sebaliknya. Di sisi lain, CDT mempunyai banyak keuntungan dibandingkan dengan metode skrining gangguan kognitif yang lain yaitu tidak terpengaruh dengan suasana hati, bahasa atau budaya, selain itu tidak membutuhkan pengetahuan yang tidak semestinya. Selain itu, CDT biasanya menarik perhatian para penderita karena tidak terlalu lama dan mudah diterima (Hartati & Widayanti, 2010).

Tes daya ingat (memori) dan tes status mental telah digunakan untuk mendeteksi demensia pada praktik klinik maupun penelitian.<sup>4</sup> Salah satu pemeriksaan mental mini yang cukup populer adalah *Mini Mental State Examination* (MMSE) yang diperkenalkan oleh Folstein. Sejak pertama kali diperkenalkan pada 1975, MMSE-Folstein sudah merupakan metode yang banyak digunakan untuk menentukan fungsi mental kognitif. MMSE ini telah digunakan secara luas pada kultural, etnik dan diterjemahkan pada berbagai bahasa yang berbeda. Perbedaan kultur, norma, dan bahasa menyebabkan apresiasi dari MMSE di setiap daerah berbeda-beda. Di samping itu, hasil penelitian di Jakarta menunjukkan nilai MMSE pada manula sangat bervariasi, dipengaruhi oleh umur, tingkat pendidikan dan riwayat penyakit (Turana, 2010).





## Bab III

# MEMORI DAN NUTRISI

### 3.1. PENGARUH NUTRISI TERHADAP MEMORI

Perkembangan proses kognitif termasuk didalamnya daya ingat (memori) dipengaruhi oleh banyak faktor, salah satunya faktor nutrisi. Peran nutrisi pada awal kehidupan berpengaruh dalam perkembangan kognitif. Hal ini didasarkan pada periode kritis saat perkembangan otak. Selama masa perkembangan otak, regulasi yang terjadi berupa neurogenesis, gliogenesis, migrasi sel, diferensiasi sel, mielinisasi, pembentukan sinaps dan pembentukan serta pengeluaran neurotransmitter. Pada beberapa bagian wilayah otak terjadi perbedaan proses ini, namun tidak ada yang bersifat fundamental. Perbedaan antara manusia dan tikus lebih pada waktu kelahiran dan hubungannya dengan periode maturasi otak (Morgan *et al.*, 2002). Pada manusia periode kritis terjadi pada minggu ketiga masa gestasi hingga usia 2 tahun fase kehidupan sedangkan pada tikus periode kritis dari minggu pertama masa gestasi hingga akhir minggu ketiga setelah dilahirkan. Pada Periode kritis ini, gangguan nutrisi berpotensi dapat menyebabkan gangguan morfologi,

neurofisiologi, neurokimia dan fungsional yang bersifat *irreversibel* (Dobbing, 1965 cit Laus *et al.*, 2011).

Gangguan morfologi seperti pada penelitian Lukoyanov dan Andrade (2000) menemukan bahwa malnutrisi protein pada awal kehidupan dapat menyebabkan 30% kehilangan sinaps utuh antara *mossy fiber* dan dendrit pada lapisan CA3 sel piramidal *hippocampus*. Perubahan pada morfologi lain berupa jumlah neuron yang menurun, hipomeilinisasi dan gangguan proliferasi sel. Pada tahap lanjut berefek pada gangguan diferensiasi sel, termasuk ukuran, kompleksitas, *synaptogenesis* dan *arborisasi* dendritik. Gangguan neurofisiologi akibat malnutrisi berupa perubahan pada metabolisme dan *propagasi* sinyal (Georgieff, 2007).

Berbagai nutrisi yang sangat penting bagi otak digolongkan kedalam makronutrisi dan mikronutrisi. Makronutrisi yang berperan dalam *learning* dan *memory* adalah:

### 1. Asam Lemak

Asam lemak memiliki banyak fungsi dalam organisme. Mereka sangat penting sebagai sumber energi yang disimpan dalam bentuk triasilgliserol yang dihasilkan oleh otot dan hati. Asam lemak juga digunakan untuk membentuk kompleks lemak seperti fosfolipid dan kolesterol. Disamping itu asam lemak berfungsi untuk pembentuk hormon dan dengan memodifikasi protein tertentu berfungsi dalam proses *signalling*. Asam lemak didapatkan dari diet, dilepaskan dari adiposit atau di sintesis dari glukosa di hepar. Asam lemak berhubungan dengan molekul hidrofobik seperti albumin, *lipocalins* dan *fatty acid-binding proteins* (FABPs) sehingga meningkatkan solubilitas terhadap air dan juga memfasilitasi *transport* asam lemak itu sendiri (Chmurzynska, 2006).

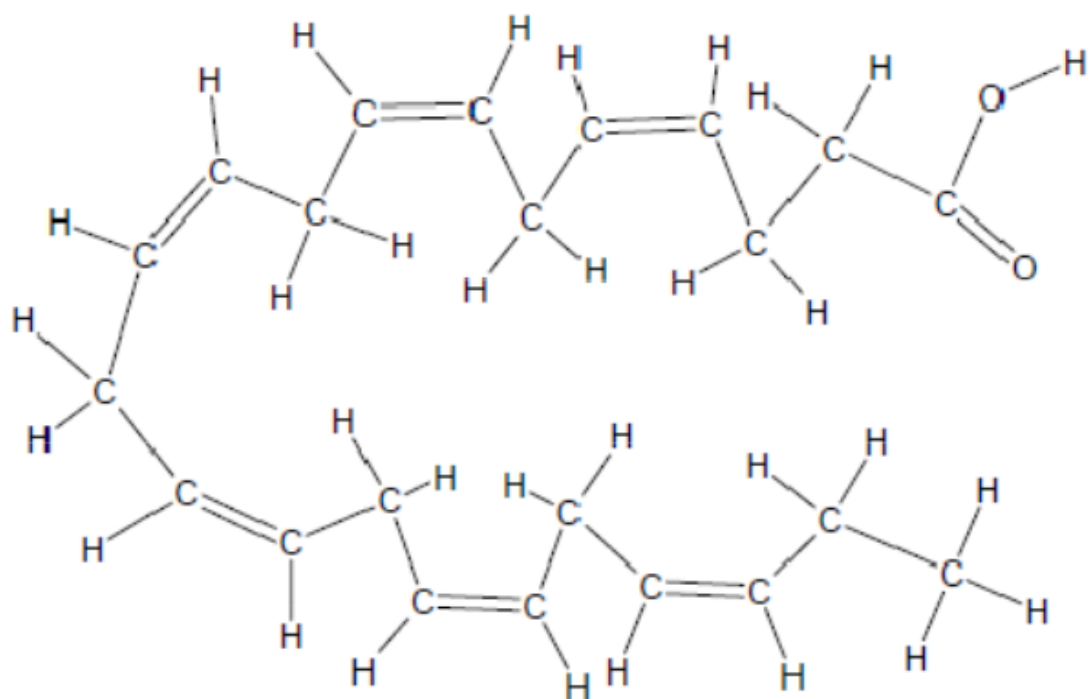
Asam lemak merupakan jaringan yang banyak terdapat di otak, penyusun struktur arsitektur membran sel otak dan modulasi ekspresi gen. seluruh sel dan organel di otak kaya akan *polyunsaturated fatty acid* (PUFA). PUFA khususnya omega 3 berfungsi sebagai komposisi utama membrane lipid, metabolisme sel, transduksi signal dan regulasi ekspresi gen. kerangka genetik neuron merespon secara sensitive terhadap asam lemak yang didapat dari makanan khususnya omega 3. Observasi terhadap ALA dan EPA plus DHA, mempengaruhi tingkat ekspresi dari sejumlah gen di otak, serta plastisitas sinaps, sitoskeleton, asosisasi membran dan transduksi signal, metabolisme energi dan regulasi protein.

<sup>73</sup> Asam linoleat (LA) dan asam alfa linolenat (ALA) merupakan asam lemak esensial. Dikatakan esensial karena mereka diperlukan tubuh, namun tidak dapat disintesis oleh tubuh (endogenous) dan harus disuplai melalui diet (asupan). Keseimbangan antara LA dan ALA dalam diet sangat penting karena mereka merupakan kompetitif alamiah dan memiliki fungsi biologis yang berbeda. Kedua asam lemak esensial tersebut kemudian dimetabolisme menjadi rantai panjang PUFA (*Long Chain PUFA/LC-PUFA*). LC-PUFA adalah komponen structural pada sebuah membrane sel dan berkontribusi terhadap modulasi kerja membrane sel seperti fluiditas, fleksibilitas membrane serta berhubungan dengan aktivitas transporter enzim dan reseptor. Beberapa LC-PUFA terutama asam arakidonat dan asam eicosapentanoat merupakan prekursor eicosanoid yang mampu memodulasi dalam jangka pendek platelet agregasi, vasodilatasi dan vasokonstriksi serta proses kemotaktik pada sistem imun. LC-PUFA juga berperan penting dalam perkembangan sistem saraf pusat (Smit *et al.*, 2004).

### 1.1. Asam docosaheksanoat (DHA)

Salah satu asam lemak yang penting bagi otak adalah Asam docosaheksanoat (DHA). DHA diperlukan untuk struktur membran sel otak dan mempengaruhi proses signalling yang sangat penting terhadap deferensiasi dan ketahanan neuron (Kim *et al.*, 2010). DHA menghambat agregasi platelet melalui penghambatan cyclooxygenase dan antagonis thromboxane A<sub>2</sub>, meningkatkan kemampuan monosit melawan apoptosis dan memperkuat status antioksidan di platelet dan merupakan lipoprotein densitas rendah (Kitajka *et al.*, 2004).

DHA (22:6(n-3)) merupakan asam lemak terbanyak pada otak mamalia. Kadar DHA pada membran lipid otak mamalia tergantung pada jenis dan jumlah asam lemak dalam diet. Kadarnya meningkat terutama saat masa pertumbuhan dan menurun saat usia tua. Mamalia memperoleh DHA dari dalam tubuhnya sendiri atau dari precursor-asam linolenat (ALA, 18:3(n-3)) dan dari intermediate antara ALA dan DHA yaitu asam eikosapentanoat (EPA, 20:5(n-3)). Sintesis DHA dan EPA terjadi pada fitoplankton dan hewan, sedangkan tumbuhan tidak bisa mensintesis DHA. DHA merupakan salah satu dari asam lemak tak jenuh esensial, yang tidak bisa dibuat oleh tubuh, sehingga harus didapatkan dari luar. DHA sendiri merupakan bagian dari asam lemak omega-3 yang banyak terdapat pada ikan dan minyak ikan. Asam lemak omega-3 selain mengandung DHA juga mengandung EPA (Innis, 2007).



Gambar 3.1.  
DHA, mengandung 22 atom karbon dan 6 ikatan ganda atau tempat  
unsaturasi (Disadur dari Holub, 2002)

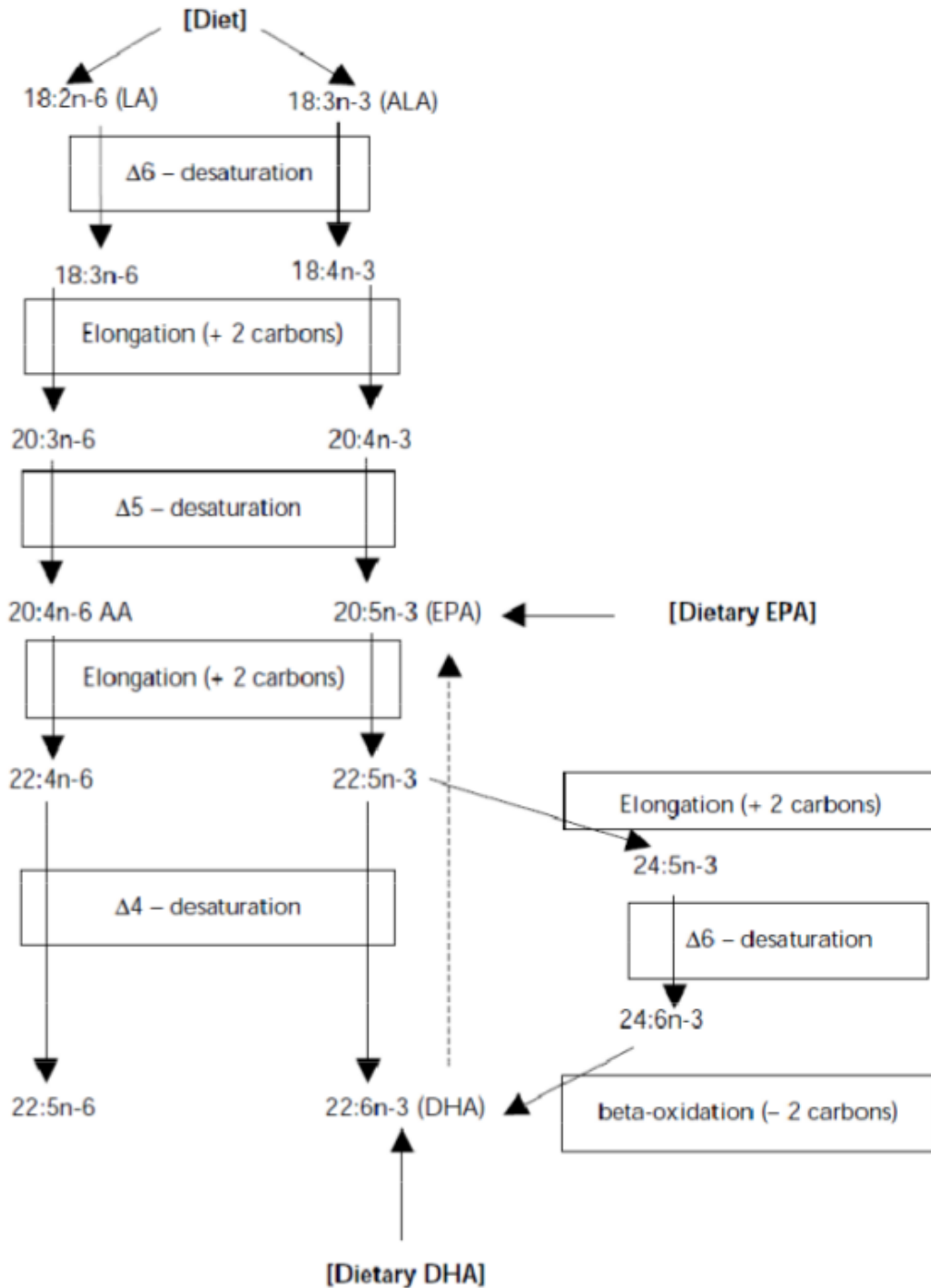
44 Berbagai sumber makanan yang kaya akan DHA dan EPA terlihat pada tabel 3.1.

**Tabel 3.1.**  
Kandungan asam lemak omega-3 pada berbagai makanan dan suplemen  
(Disadur dari Holub, 2002).

Product	Concentration of sum of EPA and DHA*
<b>Fish or seafood</b>	
Mackerel	2500 mg/100 g
Herring	1700 mg/100 g
Salmon	1200 mg/100 g
Trout	500 mg/100 g
Halibut	400 mg/100 g
Tuna	400 mg/100 g
Shrimp	300 mg/100 g
Cod	300 mg/100 g
<b>Functional foods</b>	
Liquid eggs (Omega Pro)†	900 mg/180 mL
<b>Fish oil supplements</b>	
Standard	300 mg/capsule
Specialty (Omega 600)‡	600 mg/capsule

Pemberian diet yang kaya DHA dapat menurunkan kebutuhan DHA pada sirkulasi di otak dan dari data menunjukkan bahwa mekanisme adaptasi pada BBB ikut terlibat. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan pemberian diet DHA menentukan proporsi DHA yang tidak terserap kedalam otak tikus. Studi saat ini juga menunjukkan bahwa diet DHA sangat kuat mempengaruhi konsentrasi DHA pada membran pembuluh darah mikro otak. Bukti-bukti tersebut menunjukkan bahwa DHA mampu melewati *Blood Brain Barrier* (BBB) (Ouellet *et al.*, 2009). Pada manusia mayoritas akumulasi DHA otak terjadi selama periode perinatal dari awal trimester ketiga kehamilan hingga usia dua tahun

(Dobbing & Sands, 1979). Pada jaringan otak kandungan DHA pada fosfolipid sel hampir mencapai 50% dari total jumlah asam lemak tidak jenuh (Strokin *et al.*, 2003).



Gambar 3.2.  
Desaturasi, elongasi dan konversi balik dari *polyunsaturated fatty acids* (PUFA)  
(Disadur dari Hulob, 2002)

Kemampuan mensintesis DHA dari ALA lebih banyak terjadi pada otak yang sedang berkembang dibandingkan otak yang sudah matang, sehingga diet merupakan tindakan terbaik untuk memelihara kadar DHA pada otak manusia dewasa (Balanza *et al.*, 2012). Salah satu tempat sintesis DHA adalah astrosit. Astrosit sumber utama DHA dan AA sejak saat astrosit tersebut mampu mensintesis DHA dari precursor n-3 dan n-6 asam lemak. Astrosit mensuplai neuron dengan PUFA. Pada kultur primer astrosit ditemukan bahwa DHA dikeluarkan dari astrosit dengan distimulasi oleh ATP dan P2Y reseptor agonis. Disamping itu pengeluaran DHA secara cepat dari astrosit dapat dimediasi oleh enzim independent phospholifase A2 (iPLA-2) (Strokin *et al.*, 2003).

DHA adalah asam lemak omega-3 yang berlimpah ditemukan di sistem saraf pusat. Ia merupakan komponen esensial dari membran fosfolipid. Diduga hampir 50% dari berat membran plasma mengandung DHA. Di otak DHA terlibat dalam perkembangan neuron, *neurogenesis*, pembentukan memori, *biogenesis* sel dan modulasi *signalling* neuron. Khusus dalam hal modulasi signalling ini berkaitan dengan proses biologis terhadap *signalling* interselluler. DHA sangat penting untuk memelihara fungsi membrane dan fluiditas yang bermanfaat untuk *signalling* neuron (Begum *et al.*, 2012).

Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) memiliki peran penting dalam metabolik, struktur dan transduksi sinyal. PUFAs kaya pada otak yang sedang berkembang dan penting untuk perkembangan otak secara normal (Sharifi *et al.*, 2011). Lemak yang ada di otak merupakan gliserofosfolipid yang kandungan utamanya adalah DHA dan AA, yang berperan penting dalam perkembangan dan fungsi dari sistem saraf



pusat. DHA diperlukan untuk struktur membran sel otak dan mempengaruhi proses *signalling* yang sangat penting terhadap diferensiasi dan ketahanan neuron (Kim *et al.*, 2010).

Menurut Uauy dan Dangour (2006) defisiensi DHA di hippocampus akan menurunkan kecepatan *processing* informasi di neuron *postsynaptic*. Hal ini disebabkan penurunan kadar DHA di korteks frontalis membuat rasio fraktin (*fragmented actin*) dan aktin meningkat. Akumulasi fraktin menyebabkan hilangnya formasi *dendritic spine* yang kemudian dihubungkan dengan konsentrasi protein-protein penting (terutama drebrin dan synapsin) yang bertanggung jawab untuk pemrosesan *postsynaptic* menurun.

Defisiensi DHA terhadap memori secara signifikan menunjukkan penurunan referensi memori dan working memori. Pemberian suplemen minyak ikan pada tikus selama masa perkembangan dan dewasa muda menghasilkan peningkatan secara signifikan kedua memori tersebut. Dampak pemberian diet DHA penuh pada hippocampus dan bulbus olfaktori menunjukkan adanya akumulasi DHA paling banyak pada kedua organ ini, dan lebih baik pada proses *recovery* akibat pembatasan diet DHA pada kedua organ ini dibandingkan dengan korteks frontalis, korteks visual dan serebellum. Hal ini menunjukkan bahwa DHA merupakan bagian sangat penting dalam perkembangan dan pemeliharaan performa memori belajar (Chung *et al.*, 2008).

Dampak kekurangan DHA terhadap sel saraf dapat dilihat dari penelitian Calderon & Kim (2004). Dari hasil penelitian tersebut ditemukan bahwa defisiensi DHA pada induk tikus selama kehamilan berakibat pemendekkan panjang neurit secara signifikan per neuron dibandingkan dengan neuron yang

mendapat diet DHA yang adekuat. Hal ini sejalan juga dengan penelitian secara *in vitro*, pada kultur neuron hippocampus yang mendapatkan defisiensi asam lemak omega-3 terjadi penurunan pertumbuhan neurit pada sejumlah cabang neuron.

Peran potensial dari DHA terhadap perkembangan neuron secara *in vivo* juga dilaporkan berpengaruh terhadap ukuran badan (*soma*) neuron. Pada penurunan asam lemak omega-3 selama 3 generasi menyebabkan penurunan ukuran badan neuronal pada neuron di hippocampus, hypothalamus dan korteks parietal tikus usia 21 hari (Ahmad *et al.*, 2002).

Regulasi metabolisme lemak memerlukan homeostasis energi dan melibatkan banyak kontrol sistem yang harus dikoordinasikan secara tepat. Aktivasi signal terhadap faktor transkripsi oleh asam lemak dapat menggerakkan molekul signalling. Beberapa mekanisme pengaturan transkripsi gen dimediasi oleh asam lemak. Salah satu kelompok faktor transkripsi yang bekerja sama dengan FABP adalah keluarga *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR). Anggota Keluarga PPAR merupakan reseptor nukleus yang diketahui meregulasi transkripsi beberapa gen yang terlibat dalam metabolisme lemak. Sebagai contoh PPAR adalah kunci faktor transkripsi untuk diferensiasi preadiposit. FABPs bekerja sebagai aseptor intraselular dari asam lemak dan mereka juga dapat memiliki efek ligan dependent transactivation PPAR, contohnya L-FABP dengan PPAR<sub>α</sub> and PPAR<sub>β</sub> (Chmurzynska, 2006).

DHA berfungsi dalam modulasi learning dan memory. Hasil penelitian yang menggunakan diet asam lemak omega 3 pada tikus mampu meningkatkan ekspresi gen PPAR yang selanjutnya meningkatkan *learning* dan memori spasial. Asam

lemak omega 3 meningkatkan fluiditas membran dengan menggantikan posisi omega-6 dan kolesterol dari membran sel, memelihara fluiditas membran optimal yang diperlukan untuk pengikatan neurotransmitter dan sinyal di dalam sel. Inkorporasi omega-3 di dalam membran sel saraf juga meningkatkan ekspresi protein sinaptik dan memperkuat plastisitas sinaps di hippocampus. Proses ini dimodulasi oleh faktor transkripsi yaitu PPARs (Hajjar *et al.*, 2012). Disamping itu DHA juga memodulasi faktor ekspresi gen. Hal ini terlihat pada tikus yang makan makanan yang kaya DHA, mengalami perubahan ekspresi gen di jaringan saraf pusat (Kitajka *et al.*, 2004).

PPARs berperan penting sebagai sensor lipid dan regulator metabolisme lipid. Di jaringan adiposa PPAR berperan penting dalam regulasi proses diferensiasi sel lemak (adipogenesis) (Morison & Farmer, 2000). PPAR dan PPAR merupakan kunci terhadap respon pesan untuk translasi rangsang nutrisi yang diubah menjadi ekspresi gen, terutama gen-gen yang terlibat dalam metabolisme lipid. Asam lemak dapat mengaktivasi dan menginduksi enzim-enzim jalur -oksidasi peroksisom pada level transkripsi dengan mediasi faktor transkripsi yang diaktivasi ligan (PPARs). PPAR berperan penting dalam regulasi biosintesis asetilkolin yang berkontribusi pada fungsi kognitif, sedangkan PPAR memiliki peran menonjol pada regulasi inflamasi sistem saraf pusat, neuroprotektif dan memicu peningkatan performa kognitif. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa performa kognitif dapat ditingkatkan melalui reseptor-reseptor nuklear PPAR (Hajjar *et al.*, 2012). Penelitian lain menunjukkan bahwa aktivasi PPARs berperan dalam regulasi kematian sel neuron akibat jejas iskemik otak dan penyakit neurodegeneratif (Wang *et al.*, 2012). Kuang *et al.* (2012) melaporkan bahwa

preaktivasi PPAR dapat meningkatkan memori spasial dan fungsi kognitif serta perubahan sitomorfologi sel-sel neuron hippocampus setelah terkena *global cerebral ischemia-reperfusion injury* (GCIRI). PPAR juga me-up-regulasi protein Bcl-2 anti-apoptotik di neuron dan menginduksi stabilisasi mitokondrial dan melindungi dari stres oksidatif dan apoptosis pada kultur sel neuron (Fuenzalida *et al.*, 2007).

### 1.2. *Fatty acid-binding proteins* (FABP).

Salah satu pemain penting dalam *signalling* FUPA adalah anggota dari keluarga *Fatty acid-binding proteins* (FABP). FABP memiliki sifat ikatan ligan hidrofobik dengan tujuan untuk meningkatkan solubilitas rantai panjang asam lemak. Hal ini bertujuan agar FABP sebagai tempat dan terdistribusi pada ligan dapat mengatur proses *signalling* dan aktivitas enzim. Asam lemak secara fungsional terikat di FABP dan efek intraselulernya tergantung pada *chaperon* tersebut. FABP dengan berbagai tipe sel, memiliki kapasitas untuk melakukan metabolisme lemak. Ekspresi FABP sendiri dipicu oleh peningkatan jumlah asam lemak (Boneva *et al.*, 2011).

FABP adalah polipeptida intraseluler dengan berat molekul rendah (14–15 kDa) dan merupakan molekul kunci dalam *uptake*, transportasi dan penyimpanan *long-chain fatty acids* serta memediasi berbagai *signal transduction* dan aktivitas regulasi gen. Sejauh ini sudah ada 12 anggota keluarga FABP yang diketahui dan diekspresikan secara berbeda pada berbagai tipe organ, jaringan dan sel (Sharifi *et al.*, 2011). Berbagai tipe berbeda dari FABP tersebut terbagi menjadi 2 kelompok, ada yang berhubungan dengan membran plasma dan ada yang berhubungan dengan intraseluler atau sebagai protein

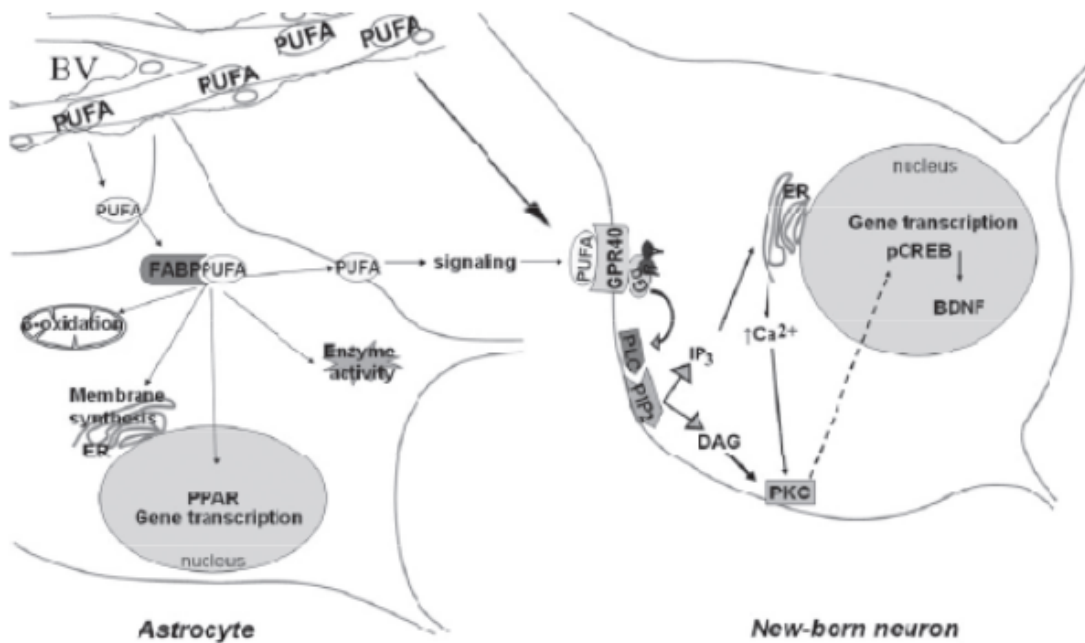
sitoplasma. Jaringan spesifik sitoplasma FABP yang sudah teridentifikasi dapat di lihat pada tabel 2.3.

Ada 3 FABP yang diekspresikan oleh otak, yaitu FABP 3, 5, and 7. FABP 3 (disebut juga *heart-type* FABP: H-FABP) lebih berperan pada jantung dan otot skeletal, akan tetapi juga terdapat pada ginjal, paru, jaringan payudara, plasenta, testis, ovarium, lambung dan otak. FABP 5 (*epidermal-type* FABP: E-FABP) diekspresikan secara luas pada kulit, paru, jantung dan otot skeletal, ginjal, testis, dan jaringan adiposa termasuk retina dan otak. FABP 7 (*brain-type* FABP: B-FABP) awalnya hanya ada di otak, akan tetapi sekarang diketahui juga ada di retina dan kelenjar payudara (Boneva *et al.*, 2011).

Tabel 3.2  
Ekspresi berbagai tipe dari gen FABP  
(disadur dari Chmurzynska, 2006).

Gene name	Common name	Alternative names*	Various expression experiments	Microarray analysis (GNF Atlas 2; Su <i>et al.</i> 2004)
<i>FABP1</i>	Liver FABP	<i>L-FABP</i>	liver (Ockner <i>et al.</i> 1982); intestine (Lowe <i>et al.</i> 1985; Sweetser <i>et al.</i> 1987)	fetal liver, liver, pancreas, kidney, small intestine
<i>FABP2</i>	Intestinal FABP	<i>I-FABP</i>	intestine (Sweetser <i>et al.</i> 1987; Green <i>et al.</i> 1992)	small intestine
<i>FABP3</i>	Heart FABP	<i>H-FABP</i> ; muscle and heart FABP; mammary-derived growth inhibitor (MDGI)	heart, skeletal muscle, brain, kidney, adrenal gland (Heuckeroth <i>et al.</i> 1987); mammary gland (Kurtz <i>et al.</i> 1994)	heart, mammary gland, blastocysts
<i>FABP4</i>	Adipocyte FABP	<i>A-FABP</i>	adipose tissue (Amri <i>et al.</i> 1991; Bernlohr <i>et al.</i> 1997)	adipocyte, ciliary ganglion, appendix, skin, fetal thyroid, placenta
<i>FABP5</i>	Epidermal FABP	<i>E-FABP</i> ; psoriasis-associated FABP ( <i>PAFABP</i> )	skin, tongue, adipose tissue, mammary gland, brain, intestine, kidney, liver (Krieg <i>et al.</i> 1993); psoriatic skin (Madsen <i>et al.</i> 1992)	tongue, eye, snout epidermis, digits
<i>FABP6</i>	Ileal FABP	<i>Il-FABP</i> ; gastrotropin	ileum, ovary (Gong <i>et al.</i> 1994)	hypothalamus, tongue, large intestine
<i>FABP7</i>	Brain FABP	<i>B-FABP</i>	brain (Kurtz <i>et al.</i> 1994; Shimizu <i>et al.</i> 1997)	fetal brain, occipital lobe, amygdala, olfactory bulb
<i>FABP8</i>	Myelin FABP	<i>MP2</i>	peripheral nervous system (Hayasaka <i>et al.</i> 1991)	olfactory bulb, spinal cord, amygdala
<i>FABP9</i>	Testis FABP	<i>T-FABP</i>	testis (Oko and Morales 1994)	salivary gland, mammary gland

Semua FABP mengikat rantai panjang asam lemak dengan perbedaan pada selektivitas ligan, afinitas ikatan dan mekanisme ikatan (Chmurzynska, 2006). FABP 7 memiliki selektif yang tinggi terhadap n-3 PUFA yang secara berlimpah diekspresikan oleh *neural stem cells* (NSC) dan astrosit saat perkembangan otak, contohnya adalah DHA (Xu *et al.*, 1996; Sharifi *et al.*, 2011).



Gambar 3.3.

Skema jalur signalling PUFA pada neurogenic niche.

BV= bloodvessel; PUFA= polyunsaturated fatty acids; FABP= fatty acid-binding proteins; PPAR= peroxisome proliferator-activated receptor; PLC= phospholipase C; PKC= protein kinase C; PIP2= phosphoinositol diphosphate; IP3= inositol triphosphate; DAG= diacylglycerol; pCREB= phosphorylated cAMP response element-binding protein; ER= endoplasmic reticulum; BDNF= brain-derived neurotrophic factor (Disadur dari Boneva *et al.*, 2011)

Pada sistem saraf pusat, FABP menunjukkan perbedaan ekspresi antara saat embrional dengan saat dewasa muda, juga antara hewan pengerat dan primata. Ekspresi mRNA dari FABP 3 dimulai sesaat setelah kelahiran dan terus ada selama dewasa muda dan berperan memelihara fungsi normal neuron daripada neurogenesis. FABP 5 dan 7 banyak terdapat pada otak embrional dan secara perlahan akan turun pada saat dewasa. FABP 5 dan 7 secara aktif berperan pada neurogenesis embrionik. FABP7 lebih banyak ditemukan pada radial glia dan astrosit (Boneva et al., 2011). Ekspresi FABP 7 diatur oleh Pax6, salah satu kunci dari faktor transkripsi pada neurogenesis postnatal (Arai et al., 2005).

Pada primata, FABP diekspresikan hanya pada astrosit didalam neurogenic niches. Progenitor neuronal, neuron yang baru lahir, dan neuron yang sudah matang negatif terhadap FABP, akan tetapi disekitar astroglia FABP diekspresikan sangat kuat oleh astrosit. Astrosit diketahui dapat memicu proliferasi dan diferensiasi neuron pada NSC. FABP di astrosit memiliki kontribusi terhadap pemeliharaan tingkat PUFA di *neurogenic niches*, yang diperlukan untuk proses neurogenesis. FABP dapat menangkap PUFA dari pembuluh darah dan mengeluarkan disekitar progenitor neural untuk *paracrine signalling* melalui G-protein receptor 40 (GPR40) (gambar 1.2) (Boneva et al., 2011).

Schmid et al. (2006) menggunakan tikus transgenic dengan dibawah kontrol FABP7 promotor untuk mempelajari distribusi dan morfologi seluler dari ekspresi FABP7. Radial glia berubah menjadi *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP)+ astrosit dan promotor FABP7 melekat secara aktif di astrosit sejak awal kelahiran (Schmid et al., 2006). Penelitian lain mengobservasi ekspresi FABP7 di GFAP+ astrosit pada korteks serebral dan *hippocampus* otak dewasa. Sel positif ganda FABP7/GFAP ditemukan pada permukaan luar

korteks meluas ke permukaan pial dan pada sel yang berbatasan dengan ventrikel. Hasil beberapa studi juga menunjukkan bahwa FABP7 terlibat dalam proses patologi pada CNS dewasa. Beberapa peneliti mengungkapkan bahwa FABP7 merupakan ekspresi awal dari astrosit dan progenitornya pada girus dentatus *hippocampus* non trauma dan pada cornu ammonis, setelah trauma FABP7 diekspresikan meningkat pada *hippocampus* dan lokasi sekitarnya untuk proliferasi sel (Kipp *et al.*, 2011).

## 2. Asam Amino (Protein)

Asam amino merupakan makronutrien yang sangat penting di otak. Enzim, protein dan peptide di otak mengandung asam amino yang berasal dari diet protein. Zat yang bertanggung jawab terhadap transmisi antar neuron merupakan substansi yang dibentuk oleh asam amino esensial disuplai melalui diet protein. Beberapa defisiensi genetik yang berdampak pada asam amino menyebabkan gangguan pada otak. Hal ini disebabkan nutrisi tersebut tidak dapat di metabolisme di otak secara normal, misalnya fenilketonuria, yang disebabkan metabolisme abnormal dari asam amino triptofan.

Otak memerlukan suplai terus menerus dari asam amino untuk mensintesis neurotransmitter khusus, termasuk katekolamin dan serotonin. Beberapa peneliti mengemukakan bahwa intelegensi manusia dibangun dari pertumbuhan sistem dopaminergik dalam perkembangan kognisi manusia. Saat perkembangan, makronutrien berperan penting pada pembentukan neurotransmitter. Kualitas diet protein mempengaruhi jenis dan jumlah protein yang dibentuk dan neurotransmitter otak. Profil asam amino pada lingkungan ekstraseluler otak merupakan hasil dari diet protein tersebut (Bourre, 2006).



Protein sangat diperlukan pada periode fetus dan neonatus. Pada penelitian dengan hewan coba, pengurangan protein dan kalori pada periode tersebut menyebabkan penurunan DNA dan RNA neuron. Secara neuropatologi juga menunjukkan jumlah neuron yang menurun, sintesis protein menurun dan hipomielinisasi. Ukuran otak yang menurun disebabkan oleh penurunan berbagai mekanisme oleh perubahan struktur protein, konsentrasi faktor pertumbuhan dan produksi neurotransmitter (Georgieff, 2007).

3 Otak mengontrol seluruh aktivitas tubuh termasuk emosi, kecerdasan, dan menyimpan memori. Penyakit yang menyerang sel otak atau neuron (neurodegenerative disease) seperti alzheimer, parkinson dan Huntington dan Creutzfeldt-Jakob (CJD) dapat berakibat fatal karena melumpuhkan fungsi kemanusiaan kita yang paling esensial itu. Penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa penyakit-penyakit tersebut disebabkan oleh protein-protein yang tidak berbentuk dan secara alamiah ada dalam sel itu namun berubah menjadi patogen dengan perubahan bentuk/strukturnya. Pemahaman kita terhadap protein selama ini menyatakan bahwa protein selalu harus memiliki bentuk alias struktur agar dapat berfungsi. Protein adalah rantai asam amino dengan panjang minimal 50-an asam amino yang melalui proses pelipatan (*folding*) untuk membentuk struktur yang unik (Bourre, 2006).

Malnutrisi protein pada anak atau *kwashiorkor* adalah bentuk malnutrisi yang paling parah. *Kwashiorkor* menjadi nyata terutama jika malnutrisi terjadi semenjak masa bayi hingga sampai usia 5 tahun, biasanya terlihat setelah disapih. Pada anak diperlukan makanan yang mengandung nitrogen guna mempertahankan keseimbangan nitrogen positif. Perubahan yang paling khas dari malnutrisi protein adalah penurunan konsentrasi albumin dalam

serum. Kadar normal albumin serum pada bayi berkisar antara 4 – 5 gr% (Barness & Curran, 2000)

Malnutrisi protein mendapat perhatian khusus karena protein adalah salah satu substansi penting yang mengandung asam amino untuk mensintesis protein struktural dan fungsional (enzim, neuropeptida, dan neurotransmitter). Kekurangan protein saat awal kehidupan dapat menurunkan aktivitas enzim, mengakibatkan sintesis dan pembentukan struktur protein ikut terganggu. Hal ini berakibat penggabungan lipid dengan membran sel termasuk sel neuron terganggu. Membran neuron yang tidak sempurna terbentuk dapat mengganggu sirkuit neuronal dan menyebabkan penurunan kualitas *learning*. Atas dasar teori inilah dikatakan malnutrisi dapat berakibat buruk pada perkembangan otak yang merujuk pada kelainan neuroanatomis, neurokimia dan neurofisiologis yang merupakan parameter fungsional dari sistem saraf pusat (Morgane, 2002; Valadares, *et al.*, 2010).

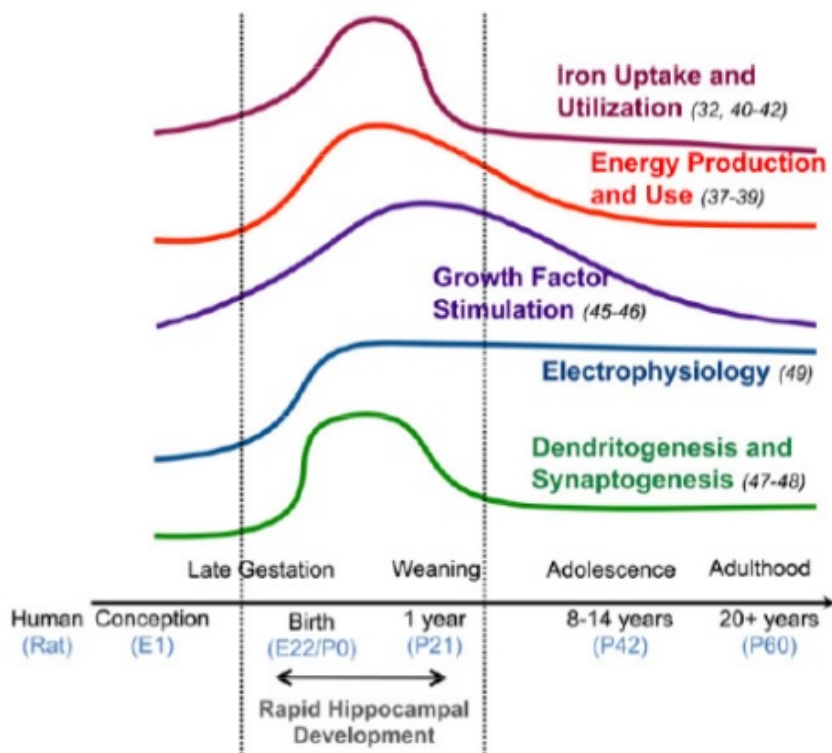
Mikronutrisi yang berperan dalam *learning* dan *memory* antara lain:

### 1. **Zat Besi (Fe)**

Defisiensi nutrisi dapat berdampak pada perkembangan dan fungsi otak yang diestimasi dapat menurunkan nilai IQ sebesar 10 points. Kekurangan zat besi merupakan keadaan yang paling sering terjadi pada defisiensi nutrisi, yang diderita lebih dari 2 milyar orang diseluruh dunia, termasuk 20-30% wanita hamil dan menyusui. Pada *hippocampus* hewan coba, mengalami periode perkembangan yang cepat antara usia 10 hari hingga 25 hari pasca kelahiran. Selama periode ini terjadi peningkatan aktivitas metabolik termasuk produksi dan penggunaan energi, ambilan dan penggunaan zat besi di otak dan stimulasi faktor-faktor pertumbuhan. Peningkatan aktivitas metabolik ini seiring

dengan proses arborisasi dendrit yang ekstensif, sinaptogenesis dan maturasi elektrofisiologi sinaptik (Fretham *et al.*, 2011).

Konsentrasi zat besi *hippocampus* manusia yang sedang berkembang terlihat pada Gambar 2.9. Kebutuhan yang tinggi terhadap zat besi selama trimester terakhir periode fetus diperlukan karena zat besi diperlukan untuk proses-proses dasar neuronal seperti mielinisasi, produksi neurotransmitter dan metabolisme energi.



Gambar 3.4.

Kejadian pada perkembangan otak termasuk kebutuhan zat besi bagi otak (disadur dari Fretham *et al.*, 2011)

Pada manusia, adanya defisiensi zat besi sejak awal kehidupan berdampak pada belajar dan mengingat baik saat defisiensi maupun saat dilakukan penggantian zat besi pasca

defisiensi. Hal ini didukung dengan studi jangka pendek maupun studi jangka panjang yang menitikberatkan pada faktor perkembangan otak. Hal lain juga menunjukkan bahwa defisiensi zat besi mempengaruhi perkembangan neuron yang mendasari gangguan belajar dan ingatan (Georgieff, 2007).

Zat besi berperan sangat penting dalam perkembangan neuron normal. Zat besi diperlukan untuk proses myelinisasi pada medulla spinalis dan subtansia alba serebelum. Zat besi juga berfungsi sebagai ko-faktor bagi sejumlah enzim yang terlibat dalam sintesis neurotransmitter. Metabolisme zat besi dalam neuron terlibat pada transport elektron enzim, sintesis dan pemuatan neurotransmitter serta pengambilan dan degradasi dari neurotransmitter. Zat besi juga berfungsi sebagai ko-faktor untuk enzim *ribonucleotide reductase*, suatu pengatur batas dalam sintesis DNA dan berfungsi dalam jalur ekspresi gen untuk protein. Sel yang banyak mengandung zat besi pada otak hewan dan manusia adalah oligodendrosit. Oligodendrosit bertanggung jawab terhadap produksi myelin, melalui sintesis asam lemak dan kolesterol. Kekurangan zat besi pada oligodendrosit berhubungan dengan penurunan jumlah dan komposisi myelin. Gambaran oligodendrosit dengan kekurangan zat besi memiliki gambaran berupa immature (Beard & Connor, 2003).

Efek defisiensi zat besi terhadap otak pada periode perkembangan yaitu pada masa fetus dan neonatus, telah banyak di ungkap oleh para peneliti. Secara biokimia menyebabkan penurunan metabolisme oksidatif pada *hippocampus* dan korteks frontal, meningkatkan konsentrasi glutamat neuron intraseluler, menurunkan konsentrasi dopamine striatum dan mengganggu profil asam lemak dan myelin di otak. Secara

struktural menyebabkan arborisasi cabang-cabang dendrit di hippocampus dan menurunnya massa otak secara keseluruhan. Secara tingkah laku, terjadi penurunan dalam jangka panjang terhadap *trace recognition memory*, *procedural memory* dan *spatial navigation* yang mengindikasikan adanya abnormalitas dari struktur dan fungsi dari hippocampus dan striatum (Georgieff, 2007).

Studi elektrofisiologi pada infant yang beresiko mengalami kekurangan zat besi, menunjukkan adanya gangguan perkembangan *hippocampus* sebagai area pusat memori. *Hippocampus* dimulai perkembangannya sejak *prenatal* hingga *postnatal* baik pada manusia maupun pada tikus. Pada tikus diteruskan dengan neurogenesis secara ekstensif *remodeling* pada dendrit sel piramidal, puncak velositas myelin dan proliferasi sinaps yang menghasilkan peningkatan dalam ukuran hippocampus selama 4 minggu pertama post natal. Rata-rata pertumbuhan yang cepat disebabkan oleh *upregulasi* dari zat besi regional dan kebutuhan yang meningkat dari penggunaan zat besi oleh hippocampus yang berkembang. Sejalan dengan proses pertumbuhan ini juga meningkatkan kerentanan *hippocampus* terhadap berbagai variasi trauma baik saat *prenatal* maupun *postnatal* (Rao *et al.*, 2003).

Beberapa spesies mamalia memiliki variasi dalam neuromaturasi. Otak tikus memerlukan zat besi untuk puncak proses myelinisasi antara hari ke-8 dan hari ke-14 pasca lahir, sedangkan pada otak manusia terjadi pada usia 8 hingga 15 bulan. Berdasarkan penelitian, kekurangan zat besi pada neonatus dan pasca menyusui lebih mudah mengembalikan ke kondisi normal melalui refeeding, dibandingkan jika terjadi prenatal (intra-uterin) (Beard & Connor, 2003).

## 2. Iodium

Iodium merupakan mikronutrisi yang sangat penting untuk sintesis hormon tiroid, tidak terkecuali saat hamil. Hormon tiroid pada ibu hamil berperan sangat penting pada perkembangan otak. Regulasi perubahan baik secara morfologi maupun biokimia sebelum dimulainya fungsi tiroid dari fetus. Defisiensi iodium dari sedang hingga berat selama kehamilan dapat memicu insufisiensi hormon tiroid ibu. Konsekuensi dari hal ini dapat menyebabkan efek buruk yang bersifat reversible terhadap fungsi neurologi dan kognitif pada anak yang dikandung (Zhang *et al.*, 2012).

Hubungan antara iodium dengan perkembangan kognitif secara intensif telah banyak diteliti. Saat ini kita mengetahui bahwa kekurangan iodium berat selama kehamilan dapat menyebabkan kreatinisme pada anak. Manifestasi klinik kreatinisme tergantung pada berat ringanya kekurangan iodium dengan gambaran berupa retardasi mental, gangguan bicara dan pendengaran, lesi pada upper motor neuron dan ekstrapiramidal.

Iodium diperlukan untuk memproduksi hormone tiroid, 70-80% ditemukan pada kelenjar tiroid. Defisiensi iodium menyebabkan terjadinya hipotiroidisme yang menyebabkan produksi hormone tiroid menurun termasuk triiodotironin (T3) dan tiroksin (T4). Hormone tiroid berperan penting dalam perkembangan neuron dan proses sejumlah system saraf termasuk diferensiasi, maturasi, migrasi, myelinisasi, transmisi neuron dan plastisitas sinaps. Dalam penelitian di laboratorium terhadap hewan model dengan hipotiroidisme, menunjukkan adanya gambaran gangguan pada neurogenesis, perkembangan serta fungsi sinaps di hippocampus (Nyaradi *et al.*, 2013).

Defisiensi iodium, merupakan salah satu penyebab terbesar dari penyebab gangguan perkembangan sistem saraf pusat. *Hippocampus* merupakan komponen utama dari otak manusia dan mamalia. Integritas struktur dari *hippocampus* tergantung dari kecukupan hormon tiroid selama masa perkembangan. Pada hewan coba tikus, neurogenesis di *hippocampus* dimulai pada kira-kira hari ke-15 masa embrionik dan diteruskan pada girus dentatus pada saat kelahiran. Synaptogenesis dimulai saat kelahiran dan diteruskan hingga masa laktasi. Pada penelitian lain ditemukan bahwa defisiensi iodium meningkatkan apoptosis sel dan aktivitas caspase 3. Peningkatan apoptosis sel dan penurunan synaptotagmin-1 pada *hippocampus* berdampak pada perkembangan otak. Synaptotagmin-1 ditemukan pada *vesicle cone* dari pertumbuhan neuron dan berperan penting pada perkembangan neuron terutama untuk synaptogenesis dan pertumbuhan neurit (*neurite outgrowth*) (Dong *et al.*, 2013)

Gen-gen c-Fos dan c-jun sangat penting untuk konsolidasi *learning and memory* pada tikus. Hipotiroidisme akibat defisiensi iodine banyak dihubungkan dengan penurunan ekspresi c-Fos dan c-Jun di wilayah CA1 hippocampus tikus. Efek hipotiroidisme pada induk yang hamil mempengaruhi ekspresi *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) pada fetus dan neonatus dan neuroendocrine-specific protein (NSP)-A. BDNF dan NSP-A merupakan mediator dari hormone tiroid dan sangat penting untuk perkembangan otak (Zhang *et al.*, 2012).

Berdasarkan kajian diatas, dapat disimpulkan bahwa iodium sangat penting untuk perkembangan kognitif termasuk memori pada anak-anak. Meskipun suplementasi iodium merupakan hal yang sangat penting untuk wanita hamil yang mengalami

kekurangan iodium, namun belum ada consensus secara global terkait efektivitas suplementasi iodium pada ibu hamil di Negara-negara dengan kekurangan iodium ringan (Nyarandi et al., 2013).

### 3. Zinc (Zn)

Defisiensi zinc (zn) masih sering terjadi, meskipun kasus yang berat jarang ditemukan, namun kekurangan zn pada tingkat ringan hingga sedang masih banyak di jumpai dipenjuru dunia. Wanita yang hamil dan menyusui, memerlukan 1 – 2 mg zn perhari dibandingkan wanita yang tidak hamil dan tidak menyusui. Kehamilan dan menyusui meningkatkan risiko untuk terjadinya kekurangan zn jika asupan tidak mencukupi atau keberadaan zn yang rendah dimakanan. Diperkirakan 82% wanita hamil di dunia mengkonsumsi zn yang tidak cukup jika dibandingkan dengan apa yang direkomendasikan oleh Badan nutrisi Amerika, bahkan di negara berkembang prevalensi wanita hamil yang mengkonsumsi zn yang kurang dapat mencapai 100% (Chowanadisai et al., 2004).

Zn memiliki fungsi yang penting bagi tubuh. Pertama sebagai kofaktor esensial lebih dari 70 enzim. Pada fungsi ini, zn berikatan dengan histidin dan sistein yang merupakan residu dari protein enzim serta membuka dan menstabilisasi bagian aktif enzim dimana reaksi katalisasi terjadi. Fungsi yang kedua adalah adanya ikatan zn pada DNA yang mengikat protein, ditemukan dalam nucleus. Dalam fungsi ini, zn berikatan juga dengan residu histidin dan sistein. Ikatannya pada bagian linear molekul menyebabkan bentuknya menjadi seperti jaringan tangan (Berdanier, 1998).



1 Beberapa penelitian menunjukkan bahwa defisiensi zn akut dapat merusak fungsi otak. Defisiensi zn pada percobaan hewan selama awal perkembangan otak menyebabkan cacat, sedangkan defisiensi selanjutnya dalam perkembangan otak menyebabkan ketidaknormalan mikroskopik dan akhirnya dapat merusak fungsi otak. Sejumlah studi terbatas menunjukkan bahwa fenomena yang sama dapat terjadi pada manusia (Sandstead dan Evans, 1988). 1 Metalotionein-III (MT-III) merupakan bagian yang spesifik dari metalotionein yang terdapat pada otak, yang mengikat zn dan berfungsi sebagai simpanan (cadangan) zn dalam otak. Metalotionein-III merupakan senyawa kompleks zn yang kemungkinan berperan dalam utilisasi zn sebagai neuromodulator .

1 Dua puluh lima tahun yang lalu, Henkin *et al.* (1975) menemukan bahwa defisiensi zn berat mengganggu tampilan neuromotor dan kognitif orang dewasa. Ia merangsang defisiensi zn dengan pemberian dosis histidin dalam jumlah yang banyak, yang menyebabkan eksresi zn yang tinggi lewat urin. Semua responden mengalami perkembangan ketidaknormalan ketajaman rasa dan ukuran lingkaran kepala yang lebih besar diantara bayi yang diberi zn pada ibu yang berpendapatan rendah (Sandstead dan Evans, 1988). 1 Bentley *et al.* (1997) juga menemukan bahwa bayi Guatemala yang diberi 10 mg zn/hari selama 7 bulan, duduk dan bermain lebih baik dibandingkan dengan bayi yang diberi placebo.

Penelitian lain menemukan kekurangan zn sejak awal *prenatal* hingga *postnatal* mengganggu belajar dan ingatan. Defisit ini akan menetap hingga usia dewasa muda. Modulator kunci dari proses ini adalah keterlibatan reseptor NMDA. Dampak dari kekurangan zn terhadap pengaturan aktivitas

NMDA ditemukan terganggu. Pada pengukuran reseptor NMDA di hippocampus yaitu NR1, NR2A, NR2B and PSANCAM (*polysialic acid–neural cell adhesion molecule*) menunjukkan penurunan ekspresi dibandingkan kontrol di hari ke-11 postnatal. Konsentrasi BDNF dan nerve growth factor (NGF) pada beberapa wilayah otak juga mengalami penurunan. Pemeriksaan ekspresi reseptor NR1 menurun pada perlakuan dibanding kontrol di hari ke-65 *postnatal*. Data ini mengindikasikan bahwa kekurangan zn pada masa perkembangan dapat mengganggu belajar dan ingatan, bahkan hingga dewasa (Chowanadisai *et al.*, 2005).

#### 4. Vitamin A

Bentuk bioaktif dari vitamin A yaitu asam retinoat, memiliki kemampuan sebagai molekul signal pada otak yang sedang tumbuh dan pada otak mamalia dewasa. Selain itu asam retinoat juga mengatur sejumlah produk gen dan memodulasi neurogenesis, meningkatkan ketahanan neuron dan plastisitas sinaps (Shahar *et al.*, 2013).

Vitamin A merupakan mikronutrien dengan cakupan fungsi biologis yang cukup luas termasuk berfungsi dalam morphogenesis, penglihatan, fungsi imun dan reproduksi. Keterlibatan langsung vitamin A terjadi dalam proses deferensiasi sel. Asam Retinoat yang merupakan turunan langsung dari vitamin A, berperan utama dalam perkembangan system saraf pusat. *Retinoic acid receptors* (RAR) dan *Retinoid X receptors* (RXR) adalah DNA terikat protein yang setelah diaktivasi oleh ligan retinoid khusus, memicu transkripsi gen melalui interaksi dengan promoter sequences pada gen target. Ligan RAR dan RXR akan berinteraksi dengan reseptor pada

nucleus. Reseptor RAR dan RXR mempengaruhi target pasti dari gen coding untuk protein neuron seperti Ca sensitive calmodulin-binding protein neurogranin (RC3) yang berperan penting dalam *spatial learning* dan dalam LTP hippocampus yang telah banyak diketahui sebagai bentuk plastisitas sinap yang mendasari penyimpanan informasi. Berbagai penelitian telah menunjukkan bukti bahwa regulasi yang tepat pada retinoid dapat memediasi ekspresi gen yang secara fundamental penting untuk fungsi otak yang optimal (Etchamendy *et al.*, 2003).

#### 5. Vitamin B kompleks dan asam folat

Pada penelitian oleh Riggs *et al.* (1996) menunjukkan konsentrasi yang tinggi vitamin B-6 berhubungan dengan performa yang baik terhadap memori. Hasil ini menunjukkan bahwa vitamin dapat memberi efek yang berbeda terhadap kemampuan kognitif. Semua vitamin B penting untuk fungsi otak. Vitamin B-12 dan asam folat diperlukan sebagai koenzim dalam sintesis neurotransmitter serotonin dan katekolamin. Kekurangan vitamin B-12 dapat menyebabkan proses demyelinasi. Vitamin B-6 merupakan kofaktor dalam memproduksi neurotransmitter seperti dopamine, norepineprin, serotonin, GABA dan taurin. Defisiensi vitamin B-6 berhubungan dengan gangguan mielin pada sistem saraf pusat.

#### 6. Vitamin E

Beberapa studi mengkaitkan hubungan antara status vitamin dan gangguan kognitif. Vitamin E yang merupakan vitamin yang larut dalam lemak memiliki efek antioksidan. Bentuk bioaktif vitamin E yang merupakan *major lipophilic* dari

antioksidan pada manusia memiliki peran fisiologi sebagai *scavenger* pada *Reaktif Oksigen Spesies* (ROS) yang dihasilkan selama proses peroksidasi lemak (Shahar *et al.*, 2013).

Vitamin E sebagai antioksidan mempunyai efek neuroprotektor. Vitamin E terdistribusi terutama di *hippocampus* dan region otak lainnya, dimana proses memori terjadi. Pada penelitian dengan hewan model stress yang diberi vitamin E selama 3 minggu menunjukkan. Tikus yang diberi vitamin E memiliki tampilan memori yang lebih baik secara signifikan dibandingkan kontrol (Sari dkk, 2006).

## 7. Tembaga (Cu)

Tembaga atau Copper (Cu) adalah mikronutrien esensial untuk perkembangan otak. Gangguan metabolisme tembaga pada manusia dapat menyebabkan penyakit menkes. Kegagalan tembaga pada perkembangan otak, dapat berdampak pada cerebellum ditandai dengan menurunnya mielinisasi dan sinaptogenesis seperti halnya gangguan fungsi motorik. Keterlambatan perkembangan pada hippocampus juga telah dilaporkan pada anak tikus akibat kekurangan Cu. Cu juga penting untuk divalent kation protein yang terlibat dalam metabolisme energi di otak, metabolisme dopamine, aktivitas antioksidan dan penambahan besi pada otak fetus dan neonates. Kekurangan Cu pada hewan coba menunjukkan gangguan pada serebelum berupa gangguan pada fungsi motorik, keseimbangan dan koordinasi (Georgieff, 2007).

Kekurangan tembaga mengganggu perkembangan otak disebabkan oleh gangguan metabolisme energi di otak melalui disfungsi mitokondria. Tembaga adalah ko-faktor untuk kompleks IV transport rantai elektron mitokondria yang

juga merujuk pada *cytochrome c oxidase* (CCO). Kekurangan tembaga berdampak besar pada aktivitas CCO otak dan tingkat protein. Kekurangan tembaga juga cenderung menyebabkan abnormalitas morfologi mitokondria otak tikus. Peningkatan tingkat laktat suatu marker gangguan mitokondria telah di deteksi pada otak dan cairan liquor serebrospinal pada pasien dengan penyakit menkes (Gybina *et al.*, 2009)

### **3.2. PENGARUH NUTRISI TERHADAP PERKEMBANGAN OTAK**

Nutrisi secara jelas berperan langsung dalam neurobiologi sistem saraf pusat (*central nervous system*). Berbagai nutrisi jelas mempengaruhi proses perkembangan otak. Hasil penelitian terhadap kasus kekurangan gizi menunjukkan faktor lingkungan secara konstan mempengaruhi perkembangan sel-sel otak dan perilaku. Jika suatu zat gizi mempengaruhi zat gizi yang lain, hal ini mungkin menjadi tidak jelas mana yang menyebabkan timbulnya gejala abnormal, sebagai contoh: zinc (Zn) dan copper (Cu) mempengaruhi metabolisme asam lemak. Meskipun demikian, kemungkinan defisiensi zat gizi pada awal kehidupan memiliki efek samping yang jelas terhadap perkembangan sel otak dan perilaku (Holden, 2007). Beberapa konsekuensi terhadap perkembangan otak akibat defisiensi zat gizi dijelaskan pada tabel 3.2.1.

Beberapa asam amino yang bekerja sebagai prekursor neurotransmitter, antara lain: triptofan menjadi 5-hidroksi triptamin (serotonin) dan tirosin menjadi dopamin, norepinefrin dan epinefrin. Serotonin memiliki 2 efek sekaligus yakni menghambat dan menstimulasi pertumbuhan neurit, proliferasi glial dan sinaptogenesis. Serotonin mengaktifasi autoreseptor pada neuron juga reseptor post sinaptik glial dan target neuronal. Serotonin

juga penting dalam mengembangkan sinyal selama perkembangan otak dan sebagai modulator proliferasi sel neuroepitelium. Defisit memori spasial diakibatkan oleh pengaruh kombinasi serotonin dan sistem kolinergik (Holden, 2007).

Nutrient	Brain requirement for the nutrient	Predominant brain circuitry or process affected by deficiency
Protein-energy	Cell proliferation, cell differentiation	Global
Iron	Synaptogenesis	Cortex
	Growth factor synthesis	Hippocampus
	Myelin	White matter
	Monoamine synthesis	Striatal-frontal
Zinc	Neuronal and glial energy metabolism	Hippocampal-frontal
	DNA synthesis	Autonomic nervous system
Copper	Neurotransmitter release	Hippocampus, cerebellum
	Neurotransmitter synthesis, neuronal and glial energy metabolism, antioxidant activity	Cerebellum
LC-PUFAs	Synaptogenesis	Eye
	Myelin	Cortex
Choline	Neurotransmitter synthesis	Global
	DNA methylation	Hippocampus
	Myelin synthesis	White matter

<sup>1</sup> LC-PUFAs, long-chain polyunsaturated fatty acids.

Tabel 3.3.  
Nutrisi penting selama untuk perkembangan otak pada masa akhir fetus dan neonatus  
(Disadur dari Georgieff, 2007)

Diet tinggi karbohidrat meningkatkan triptofan dan serotonin otak dan mereduksi tirosin, sehingga modulasi satu neurotransmitter oleh diet dapat mempengaruhi neurotransmitter lain. Beberapa neurotransmitter lain memiliki dasar asam amino misalnya *gamma-aminobutyric acid* (GABA), glutamat dan glisin. Sangat sedikit yang diketahui tentang efek diet pada neurotransmitter tersebut, terutama yang disintesis di otak. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengklarifikasi peran defisiensi nutrisi pada fungsi

Tabel 3.4.  
Konsekuensi pada saraf otak akibat defisiensi zat gizi  
Modifikasi dari Holden (2007)

Malnutrisi pada tiap siklus kehidupan	Konsekuensi pada saraf dan otak
<b>Hamil dan menyusui:</b> Protein energi malnutrisi, defisiensi iodium, defisiensi zat besi, defisiensi folat, defisiensi Ca	<i>Neural tube defect</i> , bayi berat lahir rendah/bayi lahir mati
<b>Embrio/fetus</b> Protein energi malnutrisi, defisiensi iodium, defisiensi zat besi, defisiensi folat	Mikrosefali, <i>neural tube defect</i>
<b>Neonatus</b> Protein energi malnutrisi, defisiensi iodium, defisiensi zat besi, defisiensi folat, defisiensi Ca	<i>Growth retardation</i> , Mikrosefali, <i>neural tube defect</i>

<p><b>Bayi dan anak</b> Protein energi malnutrisi, defisiensi iodium, defisiensi zat besi, defisiensi folat, defisiensi Ca, defisiensi vitamin A</p>	<p><i>Neurodevelopmental delays, blindness</i></p>
<p><b>Remaja</b> Protein energi malnutrisi, defisiensi iodium, defisiensi zat besi, defisiensi folat, defisiensi Ca</p>	<p><i>Delayed growth spurt, delayed/retarded intellectual development, blindness</i></p>

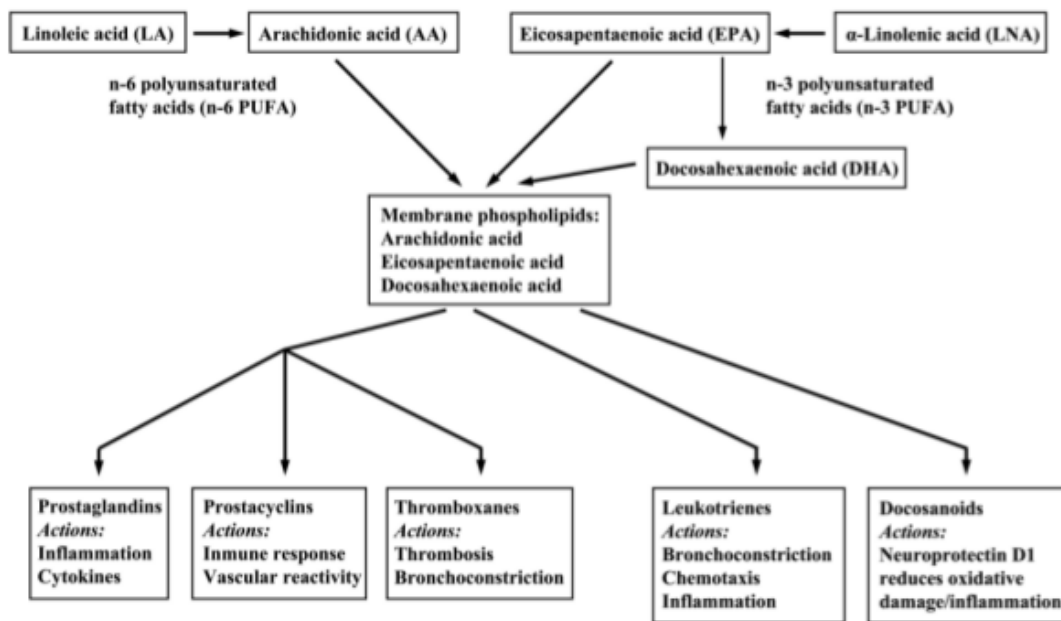
Enzim otak, protein dan peptide mengandung asam amino dan beberapa berasal dari protein diet. Berbagai agen yang bertanggung jawab terhadap proses transmisi antar neuron yang secara substansi dibentuk oleh asam amino yang didapat dari diet. Adanya dampak dari ketiadaan makanan penting di otak juga membuktikan bahwa makanan tersebut juga esensial. Otak memerlukan suplai asam amino secara terus-menerus untuk sintesis neurotransmitter penting, seperti katekolamin dan serotonin. Pada intelegensi manusia, ini merupakan cabang dari pertumbuhan system dopaminergik pada perkembangan kognisi manusia. Makronutrien penting untuk pembentukan neurotransmitter, khususnya selama masa perkembangan. Kualitas diet protein berpengaruh terhadap keadaan dan kuantitas protein dan neurotransmier cerebral (Bourre, 2006).

Hampir 10% berat otak adalah lipid. Sekitar 50% berat keringnya adalah lipid. Komposisi lipid di otak meliputi 50% fosfolipid, 20% kolesterol dan 15-20% cerebrosida. Sintesis struktur lipid otak yang sangat cepat terjadi pada trimester ketiga menyebabkan



peningkatan jumlah sel, tipe sel dan ukuran sel. Jumlah yang adekuat dari EFA linoleat dan alpha-linolenic acid diperlukan dari sumber diet sebagai prekursor asam arakidonat dan asam dokosaheksanoat (DHA) (Holden, 2007). Penelitian yang lain melaporkan bahwa defisiensi kronis asam lemak alfa linolenat menyebabkan perubahan pada beberapa parameter kolinergik dengan peningkatan pelepasan spontan asetilkolin (Ach) di hippocampus dan menyebabkan pelepasan yang lebih rendah yang berhubungan dengan pengurangan pengikatan terhadap reseptor muskarinik. Efek ini dapat menghasilkan respon berbeda terhadap hilangnya DHA neuronal dan PUFA n-6 yang berlebihan, khususnya oleh sistem kolinergik septo-hippocampal yang berperan dalam regulasi fungsi kognitif. Modifikasi tersebut dapat berkontribusi pada gangguan kognitif yang terjadi akibat defisiensi PUFA n-3 (Aid *et al*, 2003).

Penelitian Hajjar *et al.* (2012) melaporkan bahwa dengan pemberian diet asam lemak omega-3 yang lebih tinggi dibanding asam lemak omega-6 (rasio omega-6 : omega-3 yang rendah) meningkatkan memori spasial dan up-regulasi ekspresi gen PPAR dan PPAR di hippocampus. Hal ini menunjukkan bahwa PPAR dan PPAR sebagai faktor transkripsi dapat mempengaruhi ekspresi protein-protein sinaptik yang memicu peningkatan plastisitas sinaptik dan meningkatkan memori spasial pada hewan coba yang diberi diet tinggi asam lemak omega-3.



Gambar 3.5.

Proses metabolisme dan efek n-6 dan n-3 pada tubuh  
(Disadur dari Uauy & Dangour, 2006).

7 PPARs merupakan subset dari superfamili reseptor hormon nuklear yang memiliki aktivitas transkripsional, dimodulasi oleh interaksi ligan-reseptor. Ada 3 famili PPARs yang telah diketahui yakni PPAR, PPAR dan PPAR. Mereka mengikat elemen respon peroxisome proliferasi yang serupa tetapi menunjukkan perbedaan fungsi transaktivasi, yang dimediasi sebagian oleh distribusi jaringan, spesifisitas ligan dan rekrutmen koaktivator (Morison & Farmer 2000, Wang *et al* 2012). Peroxisome proliferasi-activated receptors diekspresikan di berbagai sel jaringan antara lain hepar, ginjal, adiposa dan otak. Di jaringan otak PPARs diekspresi di sejumlah sel otak terutama di hippocampus (Wang *et al.*, 2012).

53

### 3.3. POTENSI IKAN SELUANG (*RASBORA SPP*) SEBAGAI SUMBER NUTRISI

4

Ikan Seluang merujuk kepada kesemua spesies *Rasbora spp.*. Ikan seluang merupakan ikan yang banyak terdapat di sungai ASEAN, termasuk Malaysia, Brunei, dan Indonesia. Ikan ini bersisik seperti ikan lampam tetapi berbentuk tirus seperti anak ikan Jelawat. Ukuran panjang antara 2-4 inci. Beberapa subspecies ikan seluang antara lain *Rasbora argyrotaenia*, *Rasbora daniconius*, *Rasbora dusonensis*, dan *Devario regina* (Wikipedia, 2008).

Ikan seluang banyak dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia. Di Kalimantan Selatan ikan ini didapat dengan sangat mudah di sungai-sungai dan hampir tersedia setiap hari. Hasil penelitian terhadap 100 gram ikan seluang diketahui kandungan zat gizinya yang disajikan pada table 3.5.

Tabel 3.5.  
Kandungan nutrisi/gizi pada 100 gram ikan seluang

Zat gizi	kandungan
Energy	361 Kkal
Protein	10 gram
Lemak	3,2 gram
Karbohidrat	5,3 gram
Kalsium	80 mg
Fosfor	224 mg
Zat besi	4,7 mg
Vitamin A	86 IU
Vitamin B1	0,03mg
Vitamin C	0 mg

Sumber : Keju.blogspot.com (2012)

Berdasarkan penelitian yang pernah dilakukan Yunanto dkk (2014) di Kalimantan Selatan ikan seluang mengandung asam amino glutamat 4,98 gram, lisin 4,81 gram, asam oleat 11,77 gram, asam linoleat 7,33 gram dan DHA 1,04 gram per 100 gramnya. Hal ini menjadi peluang dilakukannya penelitian terhadap potensi ikan seluang dalam upaya penanggulangan masalah gizi buruk serta peningkatan kualitas kecerdasan anak di Kalimantan Selatan secara khusus dan Indonesia secara umum. Hasil lengkap tersaji dalam tabel 3.6.

Table 3.6.  
Kandungan nutrisi ikan seluang Kalsel per 100 gram

Zat gizi	Kadar (%b/b)
Ca	1,6
Fe	19,9 ppm
P	1,67
Zn	122,7 ppm
Asam oleat	11,77
Asam linoleat	7,33
DHA	1.04
Aspartat	3,71
Glutamat	4,98
Serin	1,94
Glisin	3,06
Histidin	1,82
Arginin	3,05
Threonin	2,15
Alanin	2,83
Prolin	1,92
Valin	2,41

Metionin	0,48
Isoleusin	2,07
Leusin	3,62
Phenilalanin	2,37
Lisin	4,81
Sistin	0,32
Tirosin	1.62

---

Penelitian potensi ikan seluang yang dilakukan oleh Tim FK Unlam menunjukkan bahwa pemberian ikan seluang dapat membuat memori spasial lebih baik pada hewan coba yang diberi ikan seluang dibanding kontrol. (Yunanto dkk, 2014). Pada penelitian tahap selanjutnya (Yunanto dkk, 2015), yaitu dengan hewan coba yang mengalami malnutrisi menunjukkan perubahan pada aspek PPAR nya namun tidak pada aspek pemeriksaan MWM. Hal ini perlu penelitian lebih lanjut, mengingat aspek pengukuran memori spasial memiliki banyak faktor yang mempengaruhinya.

Peningkatan memori spasial yang tidak terlalu tinggi pada kelompok yang diberi pakan seluang diduga disebabkan oleh jangka waktu pemberian yang masih singkat. Apabila pemberian seluang diteruskan selama 8 minggu kemungkinan dapat terjadi peningkatan yang lebih tinggi. Pada penelitian Yunanto dkk (2014) sebelumnya pemberian seluang selama 8 minggu pada tikus normal memiliki memori spasial yang lebih baik dibanding dengan yang diberi pakan rendah protein dan pakan standar. Hal ini membuktikan bahwa jangka waktu pemberian pakan dapat mempengaruhi kualitas memori spasial hewan coba. Pemberian pakan seluang pada hewan coba yang mengalami malnutrisi protein berfungsi untuk mengembalikan kerusakan struktur formation hippocampus dan proses neurogenesis sehingga dibutuhkan waktu yang lebih lama (Yunanto dkk, 2015).



## Bab IV

# PENUTUP

Otak manusia merupakan salah satu struktur organ tubuh yang paling rumit. Diantara semua organ tubuh, otak paling belakangan diteliti. Dalam dasawarsa belakangan ini telah banyak temuan terkait dengan fungsi dan mekanisme memori. Lompatan dalam temuan jenis-jenis baru neurotransmitter atau zat kimiawi penghantar antar sel otak menambah khasanah ilmu pengetahuan dibidang neurosains. Berbagai factor ikut mempengaruhi fungsi otak terutama fungsi dalam belajar dan memori, tidak terkecuali factor nutrisi. Seiring dengan hal itu pengetahuan akan nutrisi yang mempengaruhi otak sangat penting diketahui, mengingat generasi penerus bangsa harus memiliki kemampuan otak yang baik guna menghadapi persaingan global. Karena proses menua tidak mungkin dilawan dan otak semakin melemah seiring bertambahnya usia, maka temuan bahan-bahan nutrisi yang berkhasiat meningkatkan fungsi otak terutama fungsi memori ada baiknya terus dipertimbangkan.





## DAFTAR PUSTAKA

- 48 Abel T & Lattal KM, 2001. Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Neurobiology* 11:180–7.
- 17 Ahmad A, Moriguchi T dan Salem N, 2002. Decrease in neuron size in docosahexaenoic acid-deficient brain. *Pediatr Neurol* 26: 210–18.
- Aid S, Vancassel S, Poumes-Ballihaut C, Chalon S, Guesnet P, Lavialle M. 2003. Effect of a diet-induced n-3 PUFA depletion on cholinergic parameters in the rat hippocampus. *J Lipid Res* 44:1545-1551.
- 5 Arai Y, Funatsu N, Numayama-Tsuruta K, Nomura T, Nakamura S dan Osumi N, 2005. Role of *Fabp7*, a Downstream Gene of Pax6, in the Maintenance of Neuroepithelial Cells during Early Embryonic Development of the Rat Cortex. *The Journal of Neuroscience* 25 (42): 9752–61.
- 16 Balanzá-Martínez V, Fries GR, Colpo GD, Silveira PP, Portella AK, Tabarés-Seisdedos R dan Kapczinski F, 2012. Therapeutic use of omega-3 fatty acids in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 11(7): 1029–47.

- 39 Barde YA, 1994. Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Prog Clin Biol Res*, 390: 45-56.
- Barness LA dan Curran JS, 2000. *Nutrisi dalam Ilmu Kesehatan Anak Nelson*, vol. 3, Edisi 15, Editor Behrman RE, Kliegman RM dan Arvin AM. Alih Bahasa A. Samik Wahab. EGC Jakarta: 211-4.
- 22 Begum G, Kintner D, Liu Y, Cramer SW dan Sun D, 2012. DHA inhibits ER Ca<sup>2+</sup> release and ER stress in astrocytes following in vitro ischemia. *Journal of Neurochemistry* 120: 622-30.
- 85 Bentley ME, Caulfield LE, Santizo MG, Hurtado E, Rivera JA, Ruel MT, Brown KH, 1997. Zinc Supplementation Affects the activity Patterns of Rural Guatemalan Infants. *J. Nutr* 127:13333-8.
- Berdanier CD, 1998. *Advence Nutrition: Micronutrients*. CRC Press, Amerika.
- 24 Berninger B, Garcia DE, Inagaki N, Hahnel C, Lindholm D, 1993. BDNF and NT-3 induce intracellular Ca<sup>2+</sup> elevation in hippocampal neurones. *Neuroreport*, 4: 1303-1306
- 46 Beard JL dan Connor JR, 2003. Iron status and neural functioning. *Annu. Rev. Nutr.* 23: 41-58
- Boneva NB, Kikuchi M, Minabe Y dan Yamashima T, 2011. Neuroprotective and Ameliorative Actions of Polyunsaturated Fatty Acids Against Neuronal Diseases: Implication of Fatty Acid-Binding Proteins (FABP) and G Protein-Coupled Receptor 40 (GPR40) in Adult Neurogenesis. *J Pharmacol Sci* 116: 163 - 72.
- 52 Bothwell M, 1995. Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu Rev Neurosci*, 18: 223-253
- 14 Bourre JM, 2006. Effect of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary

- requirements for brain. Part 2: Macronutrients. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 10 (5): 386-99.
- 23 Brandner C, 2004. Nerve growth factors and neurotrophins In: Riedel, G., Platt, B. (Eds.) *From messengers to molecules: memories are made of these*, pp. 287-299, Kluwer academic, New York.
- 5 Bromley-Brits K, Deng Y, dan Song W, 2011. Morris Water Maze test for learning and memory deficits in alzheimer's disease model mice. *Journal of visualized experiment* 53, e2920. www.jove.com
- 84 Buhot M-C, Wolff M, Segu L, 2004. Serotonin. 23 In: Riedel, G., Platt, B. (Eds.) *From messengers to molecules: memories are made of these*, pp. 125-142, Kluwer academic, New York.
- 45 Calderon F dan Kim HY, 2004. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal Neurons. *Journal of Neurochemistry* 90: 979-88
- 60 Carlson NR, 1994. Learning and memory. Basic mechanism. *Physiology of behaviour*. 5<sup>th</sup> ed. Boston Allyn and Bacon: 432-503.
- 83 Castellano C, Cestari V, Ciamei A, 2004. K-Amino-Butyric Acid (GABA). In: Riedel, G., Platt, B. (Eds.). *From messengers to molecules: memories are made of these*, pp. 72-89, Kluwer academic, New York.
- 35 Chowanadisai W, Kelleher SL dan Lonnerdal B, 2004. Maternal Zinc Deficiency Raises Plasma Prolactin Levels in Lactating Rats. *J. Nutr.* 134: 1314-9.
- 21 Chowanadisai W, Kelleher SL dan Lonnerdal B, 2005. Maternal zinc deficiency reduces NMDA receptor expression in neonatal rat brain, which persists into early adulthood. *Journal of Neurochemistry* 94: 510-9.

- 32 Chmurzynska A, 2006. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): Function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 47 (1): 39–48.
- 76 Chung WL, Chen JJ dan Su HM, 2008. Fish Oil Supplementation of Control and (n-3) Fatty Acid-Deficient Male Rats Enhances Reference and Working Memory Performance and Increases Brain Regional Docosahexaenoic Acid Levels. *J. Nutr.* 138: 1165–71.
- 82 Crusio WE, Schwegler H dan Lipp HP, 1987. Radial maze performance and structural variation of the hippocampus in mice; correlation with mossy fiber distribution. *Brain research* 425: 182-5.
- 43 Dobbing J dan Sands J, 1979. Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Human Development* 311: 79-83.
- 65 Dong J, Wang Y, Wang Y, Wei W, Min H, Song B, Xi Q, Teng W, Chen J, 2013. Iodine deficiency increases apoptosis and decreases synaptotagmin-1 and PSD-95 in rat Hippocampus. *Nutritional Neuroscience* 16 (3): 135-41.
- 34 Dudchenko PA, 2004. An overview of the tasks used to test working memory in rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 28: 699-709.
- 10 Etchamendy N, Enderlin V, Marighetto A, Pallet V, Higuieret P, Jaffard R, 2003. Vitamin A deficiency and relational memory deficit in adult mice: relationships with changes in brain retinoid signaling. *Behavioural Brain Research* 45: 37–49.
- 42 Fretham SJB, Carlson ES dan Georgieff MK, 2011. The Role of Iron in Learning and Memory *Adv. Nutr* 2: 112–21.
- 75 Fuenzalida K, Quintanilla R, Ramos P, Piderit D, Fuentealba RA, Martinez G, Inestrosa NC, dan Bronfman M, 2007. Peroxisome Proliferator-activated Receptor Up-regulates the Bcl-2 Anti-apoptotic Protein in Neurons and Induces

Mitochondrial Stabilization and Protection against Oxidative Stress and Apoptosis. *The journal of biological chemistry* 282 (51): 37006–15.

20 Fujii S, Jia Y, Yang A, Sumikawa K, 2000. Nicotine reverses GABAergic inhibition of long-term potentiation induction in the hippocampal CA1 region. *Brain Res*, 863: 259-265

5 Gasbari A, Sulli A, Innocenzi R, Pacitti C, Brioni JD, 1996. Spatial memory impairment induced by lesion of mesohippocampal dopaminergic system in the rat. *Neuroscience* 74(4): 1037-44 (abstract).

Georgia T, 2005. Human memory. In *Human Capabilities* Georgia, Atlanta, [http://www-static.cc.gatech.edu/classes/cs6751\\_97\\_winter/Topics/human-cap/memory.html](http://www-static.cc.gatech.edu/classes/cs6751_97_winter/Topics/human-cap/memory.html).

41 Georgieff MK, 2007. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr* 85:614S-20S.

59 Gluck MA, Mercado E, Myers CE, 2014. *Learning and Memory: From Brain to Behavior*, Second Edition, pp. 53. Worth Publishers, New York.

Guyton AC, 1995. Korteks serebri dan fungsi intelektual otak dalam *Fisiologi manusia dan mekanisme Penyakit edisi 3*. Alih Bahasa: Petrus Adrianto. EGC Jakarta: 487-95.

103 Guyton AC dan Hall JE, 1997. Korteks serebri; Fungsi Intelektual otal dan proses belajar dan mengingat dalam *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 9*. ALih Bahasa Irawati Setiawan. EGC Jakarta: 909-926.

40 Gybina AA, Tkac I, Prohaska JR. 2009. Copper deficiency alters the neurochemical profile of developing rat brain. *Nutritional Neuroscience* 12 (3): 144-22.

10 Hajjar T, Meng GY, Rajion MA, Vidyadaran S, Othman F, Farjam AS, Li TA dan Ebrahimi M, 2012. Omega 3 polyunsaturated

- fatty acid improves spatial learning and hippocampal Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPAR $\alpha$  and PPAR $\delta$ ) gene expression in rats. BMC Neuroscience 13: 109.
- 31 Hartati S dan Widayanti CG, 2010. Clock Drawing: Asesmen Untuk Demensia (Studi Deskriptif Pada Orang Lanjut Usia Di Kota Semarang). Jurnal Psikologi Undip Vol. 7, No. 1.
- 26 Hernandez PJ dan Abel T, 2008. The role of protein synthesis in memory consolidation: Progress amid decades of debate. Neurobiol Learn Mem, vol. 89, no. 3, pp. 293–311
- 33 Hooge RD dan Deyn PPD, 2001. Applications of the Morris water maze in the study of learning and Memory. Brain Research Reviews 36: 60–90.
- 64 Hodges H, 1996. Maze procedure; the radial arm and water maze compared. Brain research codn 3 (3-4): 167-81.
- 68 Hogner A, Kastrup JS, Jin R, Liljefors T, Mayer ML, Egebjerg J, Larsen IK dan Gouaux E, 2002. Structural basis for AMPA receptor activation and ligand selectivity: crystal structures of five agonist complexes with the GluR2 ligand binding Core. J. Mol. Biol 322:93-109.
- 96 Holden KR, 2007. Malnutrition and Brain Development: A review. In Neurologic Consequences of Malnutrition. Editor: Jerome Engel Jr. World Federation of Neurology, Seminars in Clinical Neurology. New York
- 47 Holub BJ, 2002. Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. CMAJ 66 (5): 608-15.
- 63 Innis SM, 2007. Dietary (n-3) Fatty Acids and Brain Development. J. Nutr. 137: 855–9.
- 38 Kandel ER, 2001. The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialogue Between Genes and Synapses, Science, vol. 294, pp. 1030-8.

- 71 Kawamoto Y, Nakamura S, Nakano S, Oka N, Akiguchi I, Kimura J, 1996. Immunohistochemical localization of brain-derived neurotrophic factor in adult rat brain. *Neuroscience*, 74: 1209-1226
- Keju.blogspot.com (2012). <http://www.organisasi.org/1970/01/isi-kandungan-gizi-ikan-seluang-komposisi-nutrisi-bahan-makanan.html>. Di akses pad tanggal 20 Maret 2014.
- 95 Kemenkes RI. 2010. Riset Kesehatan Dasar 2010. Jakarta
- 94 Kim HY, Akbar M, dan Kim YS, 2010. Phosphatidylserine-dependent neuroprotective signalling promoted by docosahexaenoic acid. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 82(4-6): 165-72.
- 54 Kipp M, Clarner T, Gingele S, Pott F, Amor S, Van Der Valk P, Beyer C, 2011. Brain Lipid Binding Protein (FABP7) as Modulator of Astrocyte Function. *Physiol. Res* 60 (Suppl. 1): S49-60
- 93 Kitajka K, Sinclair AJ, Weisinger RS, Weisinger HS, Mathai M, Jayasooriya AP, Halver JE dan Puskas LG, 2004. Effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain gene expression. *PNAS* 101 ( 30): 10931-6.
- 58 Kuang G, He Q, Zhang Y, Zhuang R, Xiang A, Jiang Q, Luo Y, dan Yang J, 2012. Modulation of Preactivation of PPAR- $\alpha$  on Memory and Learning Dysfunction and Inflammatory Response in the Hippocampus in Rats Exposed to Global Cerebral Ischemia/Reperfusion. *PPAR Research*, Hindawi Publishing Corporation, vol. 2012.
- 81 Laus MF, Vales LDMF, Costa TM dan Almeida SS, 2011. Early postnatal protein-calorie malnutrition and cognition: A review of human and animal studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 8:590-612.

- Mardiati R, 2010. Neurologi: belajar dan memori. <sup>8</sup> Buku kuliah susunan saraf otak manusia. Edisi kedua, Sagung seto, Jakarta: 119-23.
- Markam S, 1994. <sup>92</sup> Beberapa segi perkembangan pengetahuan mengenai otak dan fungsinya. MKI 44(4): 260-7.
- <sup>62</sup> Matsumoto M, Togashi H, Mori K, Ueno K, Ohashi S, Kojima T, Yoshioka M, 2001. Evidence for involvement of central 5-HT(4) receptors in cholinergic function associated with cognitive processes: behavioral, electrophysiological, and neurochemical studies. J Pharmacol Exp Ther 296: 676-682.
- Martin JH, 1996. <sup>62</sup> The limbic system. In Neuroanatomy, text and atlas. Second edition. Appleton and lange, Connecticut, USA: 448-61.
- Martini F, 1992. Fundamental of anatomy and fisiology. 2<sup>nd</sup> eds. <sup>67</sup> New Jersey: Prentice Hall Englewood Cliff: 488-90.
- Mizuno M, Yamada K, Olariu A, Nawa H dan Nabeshima T, 2000. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in spatial memory formation and maintenance in a radial arm maze test in rats. The Journal of Neuroscience 20 (18): 7116-21.
- <sup>37</sup> Morgan PJ, Mokler DJ dan Galler JR, 2002. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. <sup>13</sup> Neuroscience and Biobehavioral reviews 26:471-83.
- <sup>13</sup> Morrison RF dan Farmer SR, 2000. Hormonal Signaling and <sup>13</sup> Transcriptional Control of Adipocyte Differentiation. Journal of Nutrition 22: 3116S-21S.
- <sup>80</sup> Ovsepian SV, Anwyl R, Rowan MJ, 2004. Endogenous acetylcholine lowers the threshold for long-term potentiation induction in the CA1 area through muscarinic receptor activation: in vivo study. Eur J Neurosci, 20: 1267-1275.



- 10 Ouellet M, Emond V, Chen CT, Julien C, Bourasset F, Oddo S, LaFerla F, Bazinet RP, Calon F, 2009. Diffusion of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid through blood brain barrier : An *in situ* cerebral perfusion study. *Neurochemistry International* 55: 476-82.
- 57 Park CH, Choi SH, Piao Y, Kim SH, Lee YJ, Jeong SJ, Rah JL, Seo JH, Chang KA dan. Suh YA, 2000. Glutamate and aspartate impair mempry retention and damage hypothalamic neurons in adult mice. *Toxicol letters* 115:117-25.
- 102 Pepeu G, Giovannini MG, 2004. *Acetylcholine: I. Muscarinic receptors*. In: Riedel, G., Platt, B. (Eds.) *From messengers to molecules: memories are made of these*, pp. 90-112, Kluwer academic, New York
- Purves D, Augustine DJ, Hall WC,. Lamantia AS, McNamara JO dan Williams SM, 2004. *Human memory in Neurosciene*, Third edition. Sinauer Associated Inc, Massachusetts: 108-13.
- 19 Rao R, Tkac I, Townsend EL, Rolf Gruetter R dan Georgieff MK, 2003. Perinatal iron deficiency alters the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *J. Nutr.* 133: 3215–21.
- 70 Riggs KM, Spiro A, Tucker K, dan Rush D, 1996. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 63:306-14.
- 1 Sandstead and Evans. 1988. Seng. *Dalam Pengetahuan Gizi Mutaakhir : Mineral*. Olson, R.E. (Ed). PT Gramedia. Jakarta.
- 50 Sari DCR, Aswin S dan Iskandar K, 2006. *Efek proteksi vitamin E per oral terhadap gangguan memori spasial pada tikus (Rattus norvegicus)*. *Berkala Ilmu Kedokteran* 38 (3): 124-33.

- 5 Schmid RS, Yokota Y dan Anton ES, 2006. Generation and Characterization of Brain Lipid-Binding Protein Promoter-Based Transgenic Mouse Models for the Study of Radial Glia. *GLIA* 53: 345–51.
- Setiadji VS, 2012. Neurotransmitter: reseptor dan cara kerjanya. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran UI, Jakarta, hlm. 35-7. 61
- Shahar S, Lee LK, Rajab N, Lim CL, Harun NA, Noh MFNM, Mian-Then S, Jamal R, 2013. Association between vitamin A, vitamin E and apolipoprotein E status with mild cognitive impairment among elderly people in low-cost residential areas. *Nutritional Neuroscience* 16 (1).
- 5 Sharifi K, Morihiro Y, Maekawa M, Yasumoto Y, Hoshi H, Adachi Y, Sawada T, Tokuda N, Kondo H, Yoshikawa T, Suzuki N dan Owada Y, 2011. FABP7 expression in normal and stab-injured brain cortex and its role in astrocyte proliferation. *Histochem Cell Biol* 136: 501–13.
- Shatz CJ, 1992. The developing brain. *Scientific American*: 35-41
- 66 Silhol M, Bonnichon V, Rage F, Tapia-Arancibia L, 2005. Age-related changes in brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor isoforms in the hippocampus and hypothalamus in male rats. *Neuroscience*, 132: 613-624.
- 79 Smit EN, Muskieta FAJ, Boersma ER, 2004. The possible role of essential fatty acids in the pathophysiology of malnutrition: a review. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 71:241–250.
- Sousa DA, 2003. Brain structure and learning. In: Sousa, D.A. (Ed.) *How the gifted brain learns*, pp. 13-31, Corwin Press, Thousand Oaks, Calif
- Squire LR, 1986. Mechanisms of memory. *Science* 2:1612-9.

- 12 Squire LR, Berg D, Bloom FE, Du Lac S, Gosh A, Spitzer NC, 2012. Neurotransmitters. In: Squire, L.R., Berg D, Bloom FE, Du Lac S, Gosh A, Spitzer NC (Eds.) Fundamental neuroscience, 4<sup>th</sup> eds, pp. 117-122, Academic Press, Oxport, UK
- 91 Strokin M, Sergeeva M dan Reiser G, 2003. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid release in rat brain astrocytes is mediated by two separate isoforms of phospholipase A2 and is differently regulated by cyclic AMP and Ca<sup>2+</sup>. British Journal of Pharmacology 139: 1014–22.
- 4 Turana Y, 2004. Pemeriksaan Status Mental Mini pada Usia Lanjut di Jakarta. *Medika* XXX No.9: 563-8.
- 5 Tyler WJ, Pozzo-Miller LD, 2001. BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. J Neurosci, 21: 4249-4258.
- 36 Uauy R dan Dangour AD, 2006. Nutrition in Brain Development and Aging: Role of Essential Fatty Acids. *Nutrition Reviews* 64 (5): S24-S33
- 30 Ungerer A, Mathis C, Melan C, 1998. Are glutamate receptors specifically implicated in some forms of memory processes? *Exp Brain Res* 123: 45-51.
- 90 Valadares CT, Fukuda MTH, Francolin-Silva AL, Hernandez AS dan Almeida SS, 2010. Effects of post natal protein malnutrition on learning and memory procedures. *Nutritional Neuroscience* 13 (6):274-82.
- Waxman dan deGroof, 1995. Correlative neuroanatomy. 22<sup>th</sup> ed. Connecticut: Appleton & Lange Company: 31-47.
- 78 Walgito B, 1997. *Pengantar Psikologi Umum*. Yogyakarta: Andi Offset: 109-12

- 13 Wang H, Jiang H, He Q, Zhang Y, Zhang Y, Li Y, Zhuang R, Luo Y, Li Y., Wan J, Tang Y, Yu J, Jiang Q, dan Yang J, 2012. Expression Pattern of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in Rat Hippocampus following Cerebral Ischemia and Reperfusion Injury. PPAR Research, Hindawi Publishing Corporation.
- Wikipedia, 2008. <https://id.wikipedia.org/wiki/Seluang>. Diakses pada tanggal 20 Maret 2014.
- 29 Xu LZ, Sanchez R, Sali A dan Heintz N, 1996. Ligand Specificity of Brain Lipid-binding Protein. *The Journal Of Biological Chemistry* 271 (40): 24711-9.
- 12 Yeshenko O dan Mizumori SJY, 2006. Memory Influences on Hippocampal and Striatal Neural Codes: Effects of a Shift Between Task Rules. *Neurobiol Learn Mem* 87 (4): 495-509.
- Yudiarto FL, Putra ST, Kasan U, 2011. Memori ditinjau dari neuroanatomi dan biomolekuler dalam Psikoneuroimunologi Kedokteran, edisi 2, Editor Suhartono TP, Airlangga University Press: 205-18.
- 11 Yunanto A, Sanyoto DD, Noor MS, Oktaviyanti IK. 2014. Pengembangan Potensi Ikan Saluang (*Rasbora spp.*) sebagai Sumber Nutrisi yang Meningkatkan Memori Spasial dan Ekspresi Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) Otak: Studi Eksperimental pada Tikus *Rattus novergicus*. Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi Universitas Lambung Mangkurat.
- 25 Yunanto A, Sanyoto DD, Noor MS, Oktaviyanti IK. 2015. Pengembangan Potensi Ikan Saluang (*Rasbora spp.*) sebagai Sumber Nutrisi yang Meningkatkan Memori Spasial dan Ekspresi Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) Otak: Studi Eksperimental pada Tikus *Rattus novergicus*.

Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi Universitas Lambung Mangkurat.

49

Zhang L, Teng W, Liu Y, Li J, Mao J, Fan C, Wang H, Zhang H and Shan Z, 2012. Effect of maternal excessive iodine intake on neurodevelopment and cognitive function in rat offspring BMC Neuroscience, 13:121.





# kapita selekta memori & nutrisi

Manusia dalam kehidupan sehari-hari tidak lepas dari proses belajar dan mengingat. Memori atau ingatan adalah suatu proses penyimpanan dan pengeluaran kembali informasi yang didapat dari proses belajar. Proses belajar memerlukan fungsi otak yang rumit. Daya ingat (memori) dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti genetik, lingkungan dan nutrisi. Faktor genetik meliputi: usia, kemampuan berkonsentrasi, hormonal dan jenis kelamin. Faktor lingkungan meliputi olahraga (latihan fisik) dan latihan memori berulang-ulang. Jenis makanan (nutrisi) juga turut andil dalam membentuk memori.

Manusia di usia dewasa memiliki lebih dari 100 milyar neuron, yang satu sama lain berhubungan secara spesifik dan rumit sehingga memungkinkan untuk proses-proses rumit seperti mengingat, belajar, berpikir, kesadaran dan lain-lain. Pada saat baru lahir, hampir seluruh neuron yang harus dimiliki sudah ada, akan tetapi berat otak bayi masih  $\frac{1}{4}$  dari otak dewasa. Otak menjadi bertambah besar akibat pertambahan neuron, bertambahnya jumlah akson dan dendrit serta meningkatnya hubungan antar sesama neuron. Perkembangan otak anak kecil akan berlangsung sempurna jika anak tersebut diberi rangsangan melalui raba, penglihatan, speech (berbicara) dan imajinasi (daya hayal) (Schatz, 1992).

Indonesia merupakan negara berkembang yang masih memiliki sejumlah permasalahan gizi. Dibandingkan dengan negara ASEAN lainnya, Indonesia yang paling lengkap permasalahan gizinya meliputi kekurangan kalori protein, anemia gizi, kekurangan vitamin A (KVA), gangguan akibat kekurangan yodium (GAKI) dan gizi lebih. Hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2010 dilaporkan bahwa prevalensi gizi buruk pada balita sebesar 4,9%, menurun dari tahun 2007 yaitu 5,4%. Prevalensi balita gizi kurang tidak menurun yaitu tetap 13,0%. Selain itu dari 33 provinsi yang ada di Indonesia, sebanyak 18 provinsi memiliki prevalensi gizi kurang dan buruk di atas rata-rata nasional, dan Kalimantan Selatan termasuk dalam 18 provinsi tersebut (Kemenkes RI, 2010). Hal ini menjadi ironi karena Kalimantan Selatan memiliki sumber daya pangan yang melimpah. Salah satu sumber pangan di Kalimantan Selatan adalah bahan pangan yang berasal dari perairan tawar (sungai) meliputi berbagai jenis ikan. Berdasarkan data Dinas Perikanan dan Kelautan Provinsi Kalimantan Selatan tahun 2010, tingkat konsumsi ikan penduduk Kalimantan Selatan sebesar 36,84 kg/kapita. Angka ini lebih tinggi dibandingkan konsumsi ikan nasional yaitu 33,89 kg/kapita, tetapi masih di bawah negara Malaysia (55,4 kg/kapita) dan Singapura (37,9 kg/kapita).

Ari Yunanto - Didik Dwi Sanyoto  
Moitria Syahadatina Noor - Ika Kustiyah Oktaviyanti  
Triawanti



UNIVERSITAS  
LAMBUNG  
MANGKURAT

ISBN 978-602-60586-0-7



9 786026 058607

# Kapita Selekt Memori dan Nutrisi

## ORIGINALITY REPORT

15%

SIMILARITY INDEX

15%

INTERNET SOURCES

8%

PUBLICATIONS

9%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://tumoutou.net">tumoutou.net</a> Internet Source	2%
2	<a href="http://ejournal.undip.ac.id">ejournal.undip.ac.id</a> Internet Source	1%
3	<a href="http://www.klikpdpi.com">www.klikpdpi.com</a> Internet Source	1%
4	<a href="http://es.scribd.com">es.scribd.com</a> Internet Source	<1%
5	<a href="http://link.springer.com">link.springer.com</a> Internet Source	<1%
6	<a href="http://pt.scribd.com">pt.scribd.com</a> Internet Source	<1%
7	<a href="http://dokumen.tips">dokumen.tips</a> Internet Source	<1%
8	<a href="http://www.scribd.com">www.scribd.com</a> Internet Source	<1%
9	Boneva, Nadezhda B., Mitsuru Kikuchi, Yoshio Minabe, and Tetsumori Yamashima. "Neuroprotective and Ameliorative Actions of Polyunsaturated Fatty Acids Against Neuronal Diseases: Implication of Fatty Acid Binding Proteins (FABP) and G Protein-Coupled Receptor 40 (GPR40) in Adult Neurogenesis", Journal of Pharmacological Sciences, 2011. Publication	<1%
10	<a href="http://tel.archives-ouvertes.fr">tel.archives-ouvertes.fr</a>	



Internet Source

<1%

11

Submitted to Lambung Mangkurat University

Student Paper

<1%

12

[academic.oup.com](http://academic.oup.com)

Internet Source

<1%

13

Submitted to Chulalongkorn University

Student Paper

<1%

14

[helvia.uco.es](http://helvia.uco.es)

Internet Source

<1%

15

[ar.scribd.com](http://ar.scribd.com)

Internet Source

<1%

16

Submitted to King's College

Student Paper

<1%

17

[decisionneurosciencelab.org](http://decisionneurosciencelab.org)

Internet Source

<1%

18

[eprints.undip.ac.id](http://eprints.undip.ac.id)

Internet Source

<1%

19

Raghavendra Rao, Ivan Tkac, Elise L Townsend, Kathleen Ennis, Rolf Gruetter, Michael K Georgieff. "Perinatal Iron Deficiency Predisposes the Developing Rat Hippocampus to Greater Injury from Mild to Moderate Hypoxia —Ischemia", *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2006

Publication

<1%

20

[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

Internet Source

<1%

21

[hdl.handle.net](http://hdl.handle.net)

Internet Source

<1%

22

Xiaoli Zhu, Ningxun Cui, Lingling Yu, Ping Cheng, Mingling Cui, Xueping Zhu, Jian Wang.

<1%

"Potential role of endoplasmic reticulum stress is involved in the protection of fish oil on neonatal rats with necrotizing enterocolitis", Scientific Reports, 2020

Publication

- 
- |    |                                                                     |     |
|----|---------------------------------------------------------------------|-----|
| 23 | <a href="http://www.scielo.br">www.scielo.br</a><br>Internet Source | <1% |
|----|---------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                                                               |     |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 24 | <a href="http://openresearch-repository.anu.edu.au">openresearch-repository.anu.edu.au</a><br>Internet Source | <1% |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                           |     |
|----|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| 25 | <a href="http://media.neliti.com">media.neliti.com</a><br>Internet Source | <1% |
|----|---------------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                 |     |
|----|-------------------------------------------------|-----|
| 26 | Submitted to Woodcroft College<br>Student Paper | <1% |
|----|-------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                      |     |
|----|------------------------------------------------------|-----|
| 27 | Submitted to Syiah Kuala University<br>Student Paper | <1% |
|----|------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                   |     |
|----|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 28 | <a href="http://mafiadoc.com">mafiadoc.com</a><br>Internet Source | <1% |
|----|-------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                           |     |
|----|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| 29 | <a href="http://www.wikizero.com">www.wikizero.com</a><br>Internet Source | <1% |
|----|---------------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                           |     |
|----|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| 30 | <a href="http://ecommons.luc.edu">ecommons.luc.edu</a><br>Internet Source | <1% |
|----|---------------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                                                                                                                           |     |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 31 | Reza B. Susanto, Rizal Tumewah, Arthur H. P. Mawuntu. "GAMBARAN SKOR MMSE, CDT, TMT A DAN TMT B PADA LANSIA DI PANTI WERDHA AGAPE TONDANO", e-CliniC, 2015<br>Publication | <1% |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                         |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| 32 | <a href="http://qmro.qmul.ac.uk">qmro.qmul.ac.uk</a><br>Internet Source | <1% |
|----|-------------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                             |     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| 33 | <a href="http://www.lume.ufrgs.br">www.lume.ufrgs.br</a><br>Internet Source | <1% |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                                           |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 34 | Virginie Da Silva Costa-Aze, Anne Quiedeville, Michel Boulouard, François Dauphin. "5-HT6 | <1% |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

receptor blockade differentially affects scopolamine-induced deficits of working memory, recognition memory and aversive learning in mice", *Psychopharmacology*, 2012

Publication

- 
- |    |                                                                                     |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 35 | <a href="http://nutrition.ucdavis.edu">nutrition.ucdavis.edu</a><br>Internet Source | <1% |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                             |     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| 36 | <a href="http://www.cambridge.org">www.cambridge.org</a><br>Internet Source | <1% |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                             |     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| 37 | <a href="http://journals.plos.org">journals.plos.org</a><br>Internet Source | <1% |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                               |     |
|----|---------------------------------------------------------------|-----|
| 38 | Submitted to University of Western Australia<br>Student Paper | <1% |
|----|---------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                                 |     |
|----|---------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 39 | <a href="http://genoma.unsam.edu.ar">genoma.unsam.edu.ar</a><br>Internet Source | <1% |
|----|---------------------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 40 | Rawiah A. Alsiary, Mawadda Alghrably, Abdelhamid Saoudi, Suliman Al-Ghamdi, Lukasz Jaremko, Mariusz Jaremko, Abdul-Hamid Emwas. "Using NMR spectroscopy to investigate the role played by copper in prion diseases", <i>Neurological Sciences</i> , 2020<br>Publication | <1% |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                         |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| 41 | <a href="http://vdocuments.site">vdocuments.site</a><br>Internet Source | <1% |
|----|-------------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 42 | Natacha E. Piloni, Juan C. Perazzo, Virginia Fernandez, Luis A. Videla, Susana Puntarulo. "Sub-chronic iron overload triggers oxidative stress development in rat brain: implications for cell protection", <i>BioMetals</i> , 2015<br>Publication | <1% |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                |     |
|----|------------------------------------------------|-----|
| 43 | Submitted to Brown University<br>Student Paper | <1% |
|----|------------------------------------------------|-----|
- 
- |    |                                                                |  |
|----|----------------------------------------------------------------|--|
| 44 | <a href="http://repository.its.ac.id">repository.its.ac.id</a> |  |
|----|----------------------------------------------------------------|--|

<1%

45

[genome-explorations.com](http://genome-explorations.com)

Internet Source

<1%

46

M Ferrari. "Evaluation of iron status in European adolescents through biochemical iron indicators: the HELENA Study", European Journal of Clinical Nutrition, 01/19/2011

Publication

<1%

47

Submitted to University of Melbourne

Student Paper

<1%

48

Submitted to Uniformed Services University of the Health Sciences

Student Paper

<1%

49

[www.utupub.fi](http://www.utupub.fi)

Internet Source

<1%

50

[www.globalsciencejournals.com](http://www.globalsciencejournals.com)

Internet Source

<1%

51

[www.dunia-irly.com](http://www.dunia-irly.com)

Internet Source

<1%

52

[etd.ohiolink.edu](http://etd.ohiolink.edu)

Internet Source

<1%

53

[eprints.ulm.ac.id](http://eprints.ulm.ac.id)

Internet Source

<1%

54

Sarah Foerster, Alerie Guzman de la Fuente, Yoshiteru Kagawa, Theresa Bartels, Yuji Owada, Robin J. M. Franklin. "The fatty acid binding protein FABP7 is required for optimal oligodendrocyte differentiation during myelination but not during remyelination", Glia, 2020

Publication

<1%

55	<a href="http://advertisementanalysispaper.blogspot.com">advertisementanalysispaper.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
56	<a href="http://jurnal.fp.uns.ac.id">jurnal.fp.uns.ac.id</a> Internet Source	<1%
57	Submitted to University of Scranton Student Paper	<1%
58	<a href="http://preview-behavioralandbrainfunctions.biomedcentral.com">preview-behavioralandbrainfunctions.biomedcentral.com</a> Internet Source	<1%
59	<a href="http://unitedscientificgroup.com">unitedscientificgroup.com</a> Internet Source	<1%
60	<a href="http://shofauye.blogspot.com">shofauye.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
61	Submitted to Endeavour College of Natural Health Student Paper	<1%
62	<a href="http://www.cimbi.org">www.cimbi.org</a> Internet Source	<1%
63	Simões, Tiago, João Carvalho, Ana Sousa, Marco F.L. Lemos, Maria M. Gil, Rui Pedrosa, and Carla Tecelão. "Seasonal Variation in Proximate Composition and Fatty Acid Profile of Grey Triggerfish ( <i>Balistes capriscus</i> ) Captured Along the Coast of Portugal : Grey triggerfish ( ) ...", <i>Journal of Food Science</i> , 2013. Publication	<1%
64	Submitted to International Islamic University Malaysia Student Paper	<1%
65	<a href="http://www.spandidos-publications.com">www.spandidos-publications.com</a> Internet Source	<1%
66	Rhoshel K. Lenroot. "Annual Research Review:	<1%

Developmental considerations of gene by environment interactions : Developmental considerations of gene by environment interactions", Journal of Child Psychology and Psychiatry, 04/2011

Publication

67

[web.stanford.edu](http://web.stanford.edu)

Internet Source

<1%

68

[pharmrev.aspetjournals.org](http://pharmrev.aspetjournals.org)

Internet Source

<1%

69

[portal.research.lu.se](http://portal.research.lu.se)

Internet Source

<1%

70

[library.wur.nl](http://library.wur.nl)

Internet Source

<1%

71

[physiologie.uni-mainz.de](http://physiologie.uni-mainz.de)

Internet Source

<1%

72

[jurnal.fk.unand.ac.id](http://jurnal.fk.unand.ac.id)

Internet Source

<1%

73

[lobsterlovest.blogspot.com](http://lobsterlovest.blogspot.com)

Internet Source

<1%

74

[gupea.ub.gu.se](http://gupea.ub.gu.se)

Internet Source

<1%

75

Chen, Yen-Chung, Ling-Yun Chu, Shu-Fan Yang, Hua-Ling Chen, Shaw-Fang Yet, and Kenneth K. Wu. "Prostacyclin and PPAR $\alpha$  Agonists Control Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis and Phenotypic Switch through Distinct 14-3-3 Isoforms", PLoS ONE, 2013.

Publication

<1%

76

[www.psc-literature.org](http://www.psc-literature.org)

Internet Source

<1%

77

[digilib.isi.ac.id](http://digilib.isi.ac.id)

Internet Source

<1%

---

78	<a href="http://eprints.uny.ac.id">eprints.uny.ac.id</a> Internet Source	<1%
79	<a href="http://diposit.ub.edu">diposit.ub.edu</a> Internet Source	<1%
80	<a href="http://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de">opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de</a> Internet Source	<1%
81	<a href="http://www.omicsonline.org">www.omicsonline.org</a> Internet Source	<1%
82	<a href="http://epdf.tips">epdf.tips</a> Internet Source	<1%
83	L. Robinson, G. Riedel. "Cannabinoid Function in Spatial Learning: An Update", Current Neuropharmacology, 2004 Publication	<1%
84	<a href="http://jvr.ut.ac.ir">jvr.ut.ac.ir</a> Internet Source	<1%
85	<a href="http://documents.mx">documents.mx</a> Internet Source	<1%
86	<a href="http://doi.org">doi.org</a> Internet Source	<1%
87	Etchamendy, N.. "Vitamin A deficiency and relational memory deficit in adult mice: relationships with changes in brain retinoid signalling", Behavioural Brain Research, 20031017 Publication	<1%
88	<a href="http://repository.radenintan.ac.id">repository.radenintan.ac.id</a> Internet Source	<1%
89	<a href="http://tugastugaskampusku.blogspot.com">tugastugaskampusku.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
90	<a href="http://www.tandfonline.com">www.tandfonline.com</a> Internet Source	<1%

---

91	<a href="http://docnum.univ-lorraine.fr">docnum.univ-lorraine.fr</a> Internet Source	<1%
92	<a href="http://perpustakaan.fk.ui.ac.id">perpustakaan.fk.ui.ac.id</a> Internet Source	<1%
93	<a href="http://etds.ncl.edu.tw">etds.ncl.edu.tw</a> Internet Source	<1%
94	<a href="http://www.biorxiv.org">www.biorxiv.org</a> Internet Source	<1%
95	<a href="http://yosefmondo.blogspot.com">yosefmondo.blogspot.com</a> Internet Source	<1%
96	Sokolovic, N, S Selvam, K Srinivasan, P Thankachan, A V Kurpad, and T Thomas. "Catch-up growth does not associate with cognitive development in Indian school-age children", <i>European Journal of Clinical Nutrition</i> , 2014. Publication	<1%
97	<a href="http://www.slideshare.net">www.slideshare.net</a> Internet Source	<1%
98	<a href="http://eprints.upnjatim.ac.id">eprints.upnjatim.ac.id</a> Internet Source	<1%
99	<a href="http://allie.dbcls.jp">allie.dbcls.jp</a> Internet Source	<1%
100	Daniela Catarzi. "Competitive AMPA receptor antagonists", <i>Medicinal Research Reviews</i> , 03/2007 Publication	<1%
101	<a href="http://eprints.umpo.ac.id">eprints.umpo.ac.id</a> Internet Source	<1%
102	Giovannini, Maria. "The Role of the Cholinergic System in Cognitive Processes", <i>The Brain Cholinergic System</i> , 2006.	<1%



103

angsadarat.blogspot.com

Internet Source

<1%

---

Exclude quotes      On

Exclude matches      Off

Exclude bibliography      On