

Neuronutrisi

Otak merupakan salah satu komponen dari sistem saraf pusat. Pertumbuhan volume jaringan otak, ketebalan kortikal, luas permukaan serta pembentukan gyrus sebagian besar terjadi setelah lahir sampai dengan usia 2 tahun. Setelah usia 2 tahun terjadi penurunan pada pertumbuhan dan perkembangan otak namun pertumbuhan dan penurunan terus berlanjut. Sel saraf membutuhkan pasokan oksigen dan nutrisi yang konstan. Sel saraf menerima zat makanan, terutama lemak berupa LC-PUFA, khususnya DHA. Jika kekurangan asam lemak omega 3, sel otak akan kekurangan energi untuk melakukan proses metabolisme dalam pertumbuhan dan perkembangannya sehingga dapat mengganggu kerja dan fungsi otak. Kekurangan zat ini pada usia dewasa dapat membuat hilangnya daya ingat dan turunya fungsi otak secara drastis. Kekurangan DHA mempengaruhi perkembangan otak yang menyebabkan gangguan kinerja kognitif dan perilaku. Kekurangan DHA pada area saraf hipokampus akan mengakibatkan cabang neuron menjadi lebih pendek dan berkurang secara signifikan. Beberapa gangguan otak pada anak dapat disebabkan oleh infeksi, tumor ataupun sebab lain. Beberapa infeksi selama kehamilan yang tampaknya berhubungan dengan gangguan autisme yaitu virus campak, rubella kongenital, herpes simpleks, mumps, varisela, sitomegalovirus, toksoplasma, sifilis, dan rubeola. Penanggulangan masalah gizi yang berdampak pada kesehatan otak harus segera dilaksanakan agar tidak terjadi kehilangan generasi berikut. Kalimantan Selatan memiliki potensi alam yang sangat banyak baik berasal dari hewan maupun tumbuhan. Ikan seluang merupakan sumber nutrisi protein yang sangat baik karena mengandung asam amino esensial dan non esensial yang lengkap. Selain itu ikan seluang mengandung DHA yang merupakan substrat utama untuk pembentukan sel-sel otak. Potensi alam lainnya yang dimiliki oleh Kalimantan selatan yaitu pasak bumi. Pasak bumi selama ini pada umumnya dikenal sebagai afrodisiak. Hasil penelitian membuktikan bahwa ekstrak etanol 70% akar pasak bumi dapat memperbaiki stres oksidatif di otak akibat malnutrisi.

 SARI MULIA *Indah*



Neuronutrisi

Didik Dwi Sanyoto | Triawanti | Meitria Syahadatina Noor
Nurul Hidayah | Rahmad Ramadhani | Husnul Fatimah | Dimas Ikhsan Airlangga



NEURONUTRISI

Didik Dwi Sanyoto | Triawanti | Meitria Syahadatina Noor
Nurul Hidayah | Rahmad Ramadhani | Husnul Fatimah | Dimas Ikhsan Airlangga

 SARI MULIA *Indah*

Neuronutrisi

Didik Dwi Sanyoto
Triawanti
Meitria Syahadatina Noor
Nurul Hidayah
Rahmad Ramadhani
Husnul Fatimah
Dimas Ikhsan Airlangga



Neuronutrisi

Copyright @2021

Penulis : Didik Dwi Sanyoto
Triawanti
Meitria Syahadatina Noor
Nurul Hidayah
Rahmad Ramadhani
Husnul Fatimah
Dimas Ikhsan Airlangga

Layout & Cover : Wawan Wicaksono

Cetakan Pertama, September 2021

Ukuran : 16 x 23 cm ; vi + 158 hlm

ISBN : 978-623-93475-5-0

Diterbitkan oleh :

CV SARI MULIA INDAH

Jl. Pramuka No 2 Km 6 Banjarmasin

Telp. (0511) 6742822 | 0821 3644 7888

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh buku ini dalam bentuk apapun, juga tanpa izin tertulis dari penerbit

Sanksi Pelanggaran Pasal 72

Undang Undang Nomor 19 Tahun 2002

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp. 1.000.000.000,00 (satu juta), atau pidana penjara paling lama 7 (Tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 5.000.000.000,00 (lima milyar rupiah).
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur dipanjatkan ke hadirat Allah SWT yang memberikan petunjuk dan hidayah-Nya sehingga penulisan buku ini dapat diselesaikan sesuai waktunya.

Malnutrisi atau lebih tepatnya undernutrisi memiliki dampak yang sangat merugikan bagi seorang individu terlebih lagi pada anak-anak. Usia emas pertumbuhan dan perkembangan seluruh organ tubuh yaitu pada 1000 hari pertama kehidupan terutama otak. Asupan gizi yang optimal sangat dibutuhkan pada fase tersebut. Kekurangan nutrisi baik makronutrien maupun mikronutrien akan berpengaruh terhadap perkembangan otak sehingga dapat berdampak pada kecerdasan anak.

Otak melaksanakan semua fungsi baik yang disadari maupun yang tidak disadari. Otak bertanggung jawab terhadap gerakan-gerakan yang menuruti kemauan (disadari), gerakan yang bersifat otonom dan kemampuan untuk melaksanakan berbagai macam proses mental, seperti ingatan atau memori, perasaan emosional, intelegensia, berkomunikasi, sifat atau kepribadian. Ingatan atau memori merupakan salah satu fungsi otak yang sangat hebat. Secara natural, manusia akan mengingat sesuatu yang sering ia lakukan atau temui. Menurut banyak penelitian manusia tidak akan mampu mengingat semua hal. Hal ini terjadi karena banyaknya informasi yang masuk ke otak secara bersamaan dan kita tidak bisa menyimpan semuanya.

Buku ini diharapkan dapat memberikan wawasan pengetahuan dan informasi tentang pertumbuhan dan perkembangan otak, struktur anatomi otak, biokimia dan nutrisi otak, epidemiologi gangguan otak anak serta potensi alam Kalimantan Selatan yang dapat dimanfaatkan untuk kesehatan otak. Dalam buku ini juga diuraikan tentang hasil-hasil penelitian yang telah dilakukan oleh penulis maupun peneliti lain sehingga diharapkan dapat menjadi referensi dalam penelitian-penelitian selanjutnya.

Akhir kata penulis mengharapkan masukan dan saran dari seluruh pembaca agar dapat menjadi kesempurnaan bagi buku ini.

Banjarmasin, September 2021

Penulis

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kami sampaikan kepada seluruh pihak yang membantu dalam penyelesaian dan penerbitan buku ini, terutama kepada Kementerian Pendidikan Kebudayaan, Riset dan Teknologi – DRPM/BRIN yang telah memberikan Hibah Penelitian Dasar Tahun 2019 dan 2021

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
BAB 1 PENDAHULUAN	1
BAB 2 PERKEMBANGAN OTAK ANAK	7
BAB 3 STRUKTUR ANATOMI OTAK	23
BAB 4 BIOKIMIA DAN NUTRISI OTAK	51
BAB 5 EPIDEMIOLOGI GANGGUAN OTAK PADA ANAK	86
BAB 6 POTENSI ALAM KALIMANTAN SELATAN UNTUK KESEHATAN OTAK	112
BAB 7 PENUTUP	131
DAFTAR PUSTAKA	136

BAB 1

PENDAHULUAN

Otak manusia merupakan organ yang sangat misterius, rumit serta memiliki fungsi yang sangat vital. Otak tentu tidak dapat berfungsi sendirian, sebagai bagian dari sistem tubuh, otak juga saling bergantung dan bekerja sama dengan organ lain sebagai satu kesatuan sehingga kondisi normal (homeostatis) di dalam tubuh dapat dipelihara. Otak sebagai bagian dari sistem saraf berperan sebagai koordinator utama. Kondisi baik di dalam tubuh lebih-lebih di luar tubuh selalu berubah, maka otak beserta sistem sarafnya bertugas untuk menanggapi perubahan-perubahan baik yang internal maupun eksternal (dikenal sebagai stimulus) sehingga tubuh dapat beradaptasi dengan kondisi yang baru. Melalui pengarahan dan instruksi yang dikirim dari otak ke berbagai organ melalui jaringan saraf dan hormon, keharmonisan dan keseimbangan antara seseorang dengan lingkungannya dapat dipertahankan.

Otak melaksanakan semua fungsi baik yang disadari maupun yang tidak disadari. Otak bertanggung jawab terhadap pengalaman-pengalaman berbagai macam sensasi atau rangsangan terhadap kemampuan manusia untuk melakukan gerakan-gerakan yang menuruti kemauan (disadari), gerakan berbagai organ vital yang bersifat otonom dan kemampuan untuk melaksanakan berbagai macam proses mental, seperti ingatan atau memori, perasaan emosional, intelegensia, berkomunikasi, sifat atau kepribadian.

Ingatan atau memori merupakan salah satu fungsi otak yang sangat hebat. Secara natural, manusia akan mengingat sesuatu yang sering ia lakukan atau temui, misalnya wajah kedua orang tuanya, rumah yang ia tinggali dan masih banyak lagi. Menurut banyak penelitian manusia tidak akan mampu mengingat semua hal. Hal ini terjadi kerana banyaknya informasi yang masuk ke otak secara bersamaan dan kita tidak bisa menyimpan semuanya.

Kemampuan kognitif meningkat bersama dengan pematangan otak hingga usia 20- 30, kemudian mendatar dan mulai menurun pada usia 40-50 tahun. Fungsi kognitif yang optimal sangat penting dalam setiap tahap perkembangan manusia. Selama masa kanak-kanak perlu dilakukan

optimalisasi perkembangan otak, kemudian fungsi kognitif yang optimal harus dipertahankan selama masa dewasa, dan selanjutnya perlu dilakukan usaha untuk memperlambat penurunan fungsi kognitif dan mencegah demensia pada usia lanjut (Hidayaturrahmah, dkk. 2016). Menurut penelitian yang dilakukan oleh National Health of Mental Health dan University of California, Los Angeles, otak manusia berkembang dalam beberapa tahap. Bagian otak yang matang pertama kali adalah otak bagian depan dan belakang yang berperan memproses sensasi indrawi dan melakukan gerakan. Itu sebabnya bayi yang baru lahir hanya bisa memproses sensasi yang ia rasakan dari inderanya dan memberikan respon dalam bentuk gerakan. Bagian otak selanjutnya yang tumbuh adalah yang berperan mengembangkan orientasi spasial dan bahasa. Saat ini adalah ketika si kecil mulai belajar berbicara. Bagian otak yang matang paling akhir adalah bagian yang berperan mengintegrasikan informasi dari berbagai indera, termasuk bagian otak yang berfungsi sebagai pusat perencanaan, pemecahan masalah (problem solving), nalar, dan emosi. Tahapan perkembangan otak ini berjalan hingga usia dewasa awal, yaitu usia 19-40 tahun. Jadi, selama proses kematangan otak masih terus berjalan, kesempatan untuk mendukung tumbuh kembang otak masih bisa dilakukan. Pada pertumbuhan, otak rentan terhadap kekurangan gizi yang mengakibatkan disfungsi otak. Zat gizi memiliki efek besar selama akhir periode waktu janin dan neonatal, termasuk protein, zat besi, zinc, selenium, iodium, folat, vitamin A, kolin, dan asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang. Efek dari setiap kekurangan gizi pada perkembangan otak dipengaruhi oleh prinsip waktu, dosis, dan durasi. Satu zat gizi yang membangun otak yang normal pada perkembangan, pada satu waktu mungkin menjadi racun pada titik lain di daerah otak lain. Kemampuan untuk mendeteksi efek khusus kekurangan gizi tergantung pada pengetahuan tentang daerah mana dari otak dan penilaian neurologis terhadap fungsi daerah – daerah tertentu (Bernardi J. R et al., 2016).

Sejak kandungan ibu berusia 2-3 bulan, sel saraf otak janin sudah berkembang, dan terus berlanjut hingga terbentuk berbagai struktur otak sampai nyaris sempurna menjelang kelahiran. Perkembangan sel-sel otak janin dibentuk sejak 3 - 4 bulan di dalam kandungan ibu, kemudian setelah lahir sampai umur 3 - 4 tahun jumlahnya bertambah dengan cepat mencapai milyaran sel, tetapi belum ada hubungan antar sel-sel tersebut.

Sel-sel saraf otak balita berkembang sangat pesat. Hal ini dapat diketahui dari penambahan berat otak ataupun lingkaran kepala balita.

Perkembangan otak bayi setelah dilahirkan, rangkaian penglihatan, bau, suara, sentuhan, bahasa, dan kontak mata membantu membentuk hubungan neural otak. Otak bayi menunggu pengalaman untuk menentukan bagaimana hubungan dibentuk. Pada saat bayi baru lahir otaknya hanya sekitar 25% dari berat otak dewasa. Pada tahun kedua, otak sekitar 75% berat otak dewasa. Dua perkembangan kunci selama 2 tahun pertama mencakup selubung myelin (lapisan sel lemak yang mempercepat impuls elektrik sepanjang akson) dan ikatan sinapsis. Puncak produksi sinapsis di daerah yang berhubungan dengan visual terjadi sekitar bulan keempat setelah kelahiran, diikuti oleh pemutusan secara bertahap hingga tahun-tahun pertengahan dan akhir prasekolah. Di korteks prefrontal (daerah otak di mana berpikir tingkat tinggi dan pengaturan diri terjadi), puncak kelebihan produksi terjadi tidak lama setelah usia 3 tahun. Saat lahir, hemisfer telah mulai mengkhususkan diri, bayi yang baru lahir menunjukkan aktivitas listrik yang lebih besar di hemisfer kiri daripada di hemisfer kanan saat mereka mendengarkan suara bicara. Pada saat 2 bulan, pusat kendali motorik otak berkembang hingga titik bayi mampu secara tiba-tiba meraih dan menggenggam objek yang dekat. Usia 4 bulan hubungan neural yang diperlukan untuk persepsi kedalaman mulai terbentuk. Usia 12 bulan pusat bicara otak diseimbangkan untuk menghasilkan kata pertama. Aktivitas listrik otak terjadi dari sekitar usia 1 ½ hingga 2 tahun. Gelombang aktivitas ini dihubungkan dengan peningkatan dalam perkembangan konseptual dan bahasa.

Sepanjang masa kanak-kanak, otak tidak tumbuh secepat masa bayi. Meskipun demikian, otak dan kepala masih tumbuh lebih cepat daripada anggota tubuh lainnya. Beberapa peningkatan otak dalam ukuran disebabkan oleh myelinasi dan beberapa disebabkan peningkatan dalam jumlah dan ukuran dendrit. Dari usia 3 hingga 6 tahun, pertumbuhan yang paling cepat terjadi di area lobus frontal yang terlibat dalam perencanaan dan pengaturan tindakan baru dan dalam mempertahankan perhatian terhadap tugas. Usia 6 hingga masa puber, pertumbuhan yang paling dramatis terjadi dalam lobus temporal dan parietal, khususnya pada area yang memainkan peran utama dalam bahasa dan hubungan spasial. Konsentrasi dopamine

dalam otak anak biasanya meningkat secara signifikan dari usia 3 hingga 6 tahun, dihubungkan dengan keterampilan kognitif anak yang sedang berkembang (Santrock, 2007).

Malnutrisi merupakan masalah serius di Indonesia. Kalimantan Selatan berada di peringkat ke-5 dari 18 provinsi yang memiliki balita dengan berat badan kurang di atas angka rerata nasional. Anak dengan status gizi kurang atau buruk dan pendek atau sangat pendek mempunyai risiko kehilangan kecerdasan sebesar 10-15 poin. Protein, mineral, vitamin dan asam lemak esensial sangat dibutuhkan dalam perkembangan sel-sel otak. Malnutrisi akibat defisiensi protein juga mengganggu sintesis enzim yang berperan sebagai antioksidan sehingga menimbulkan kekurangan antioksidan dan stres oksidatif pada otak. Kadar radikal bebas yang berlebih akan merusak komponen seluler yaitu protein, DNA, membran fosfolipid, dan enzim. Hal ini berdampak pada kerusakan otak yang mengakibatkan penurunan kecerdasan. Malnutrisi juga mengakibatkan perubahan pada sistem imun. Pada malnutrisi biomarker anti-inflamasi mengalami penurunan dan pro-inflamasi mengalami peningkatan. Perubahan sistem imun pada otak juga akan mempengaruhi perkembangan sel dan fungsi otak.

Selain malnutrisi yang meliputi kekurangan kalori protein dan mikronutrien yang dapat mempengaruhi perkembangan otak, kognitif dan memori, terdapat beberapa gangguan otak lain yang berhubungan dengan nutrisi. Gangguan otak ini dapat terjadi pada masa tumbuh kembang anak, dewasa maupun pada orang tua. Gangguan otak yang sering terjadi pada anak meliputi autisme, cerebral palsy, epilepsi, penyakit infeksi otak (meningitis, ensefalitis, toksoplasmosis, malaria serebral, abses otak), tumor otak, hidrosefalus.

Autisme merupakan gangguan perkembangan saraf yang memiliki karakteristik adanya gangguan perilaku dan defisit komunikasi. Autisme lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan rasio 4:1. Autisme dianggap sebagai gangguan multifaktor yang dipengaruhi oleh genetik, imunologis dan faktor lingkungan termasuk stress oksidatif. Angka kejadian autisme berkisar antara 6,5-6,6 per 1000 penduduk (Meguid *et al.*, 2011). Autisme bukanlah suatu istilah medis yang sempit, namun merupakan sindrom yang luar yang memiliki berbagai variasi dengan

pertimbangan intensitas gejala utama sampai pada adanya gejala terkait yang mengakibatkan berbagai presentasi klinis (Meguid *et al.*, 2016).

Saat ini autisme tampak meningkat tajam di seluruh dunia termasuk Indonesia. Angka kejadian anak autisme tampak meningkat tajam di seluruh dunia termasuk Indonesia. Suatu penelitian di Inggris pada tahun 2006 hampir 57.000 anak-anak berusia sembilan dan sepuluh tahun dilaporkan 3,89 per 1.000 autisme dan 11,61 per 1.000 untuk ASD, sedangkan pada tahun 2009 di Cambridgeshire, Inggris diperkirakan 40% kasus ASD tidak terdiagnosis, dan diperkirakan terjadi peningkatan 11,3 dan 15,7 per 1.000. Sebuah studi 2009 US berdasarkan data tahun 2006 memperkirakan prevalensi ASD pada anak-anak berusia 8-tahun menjadi 9,0 per 1.000 (perkiraan kisaran 8,6-9,3). Di Indonesia sendiri belum ada data yang lengkap untuk mengetahui jumlah anak autisme, namun diperkirakan jumlah anak autisme dapat mencapai 150.000–200.000 orang (Andarini *et al.*, 2013).

Selain autisme, gangguan otak yang juga banyak terjadi pada anak yaitu cerebral palsy. *Cerebral Palsy* adalah suatu gangguan yang terjadi pada jaringan serebral secara menetap, sering mengenai usia dini dan muncul sebagai defisit motorik sentral yang bersifat non progresif, disebabkan karena terhambatnya perkembangan otak secara normal. *Cerebral Palsy* ditandai dengan adanya kelainan pada tonus otot seperti spastisitas, ataksia, pergerakan involunter, maupun kombinasi dari seluruh kelainan tersebut (Kenneth, 2017). WHO melaporkan, pada tahun 2000-2016 terjadi peningkatan jumlah penderita *Cerebral Palsy* di dunia sebesar 0,6-0,7 dari 1000 kelahiran hidup yang ada di seluruh dunia. Sementara itu di Indonesia pada tahun 2017 terdapat 1,6 juta anak berkebutuhan khusus dengan berbagai jenis ragam, salah satunya *Cerebral Palsy*. Kejadian *Cerebral Palsy* di Indonesia masuk ke dalam kategori delapan jenis kecacatan yang menjadi titik pusat khusus oleh pemerintah di Indonesia. Data Riskesdas tahun 2013 di Indonesia, terdapat sebanyak 0,09% anak usia 24-59 bulan merupakan penyandang cerebral palsy. Hal ini berarti terdapat 9 kasus anak *Cerebral Palsy* disetiap 1000 kelahiran (Kemenkes RI, 2012).

Penanganan gangguan otak yang terjadi pada anak, khususnya yang disebabkan karena kekurangan kalori protein dan mikronutrien dapat dicegah sejak dini. Asupan gizi yang adekuat sejak masa konsepsi sampai

1000 hari pertama kehidupan sangat mempengaruhi. Program pemberian suplemen vitamin dan mineral pada ibu hamil dimaksudkan untuk mencukupi kebutuhan ibu dan janin. Nutrisi ibu sebelum hamil juga perlu dipersiapkan dengan baik. Alam Kalimantan Selatan menyediakan berbagai kekayaan hayati yang dapat menjadi sumber gizi hewani dan nabati. Hal ini yang harus digali lebih dalam dan dikembangkan melalui penelitian. Dengan demikian diharapkan mampu menjadi produk makanan ataupun suplemen yang berbasis kearifan lokal. Penelitian membuktikan bahwa pemberian ikan seluang asal Kalimantan Selatan mampu meningkatkan IGF-1, pertumbuhan tulang, kadar Hb, protein, mengatasi stress oksidatif pada otak, dan meningkatkan memori pada tikus yang mengalami malnutrisi. Hal ini menjadi peluang besar bagi pengembangan produk pangan lokal bergizi tinggi yang dapat digunakan untuk penanggulangan masalah malnutrisi di Kalimantan Selatan serta Indonesia secara luas.

BAB 2

PERKEMBANGAN OTAK ANAK

2.1. DEFINISI

Perkembangan saraf adalah proses dimana sistem saraf dengan semua komponennya terbentuk secara bertahap. Perkembangan saraf memerlukan basis seluler yang mendasari untuk berlangsungnya proses perkembangan, termasuk induksi saraf, diferensiasi seluler, migrasi, panduan aksonal, dan pembentukan sinaps. Perkembangan saraf mulai terjadi sejak di dalam kandungan tepatnya pada usia gestasi 3 minggu dan berlangsung hingga remaja akhir, bahkan seumur hidup (Gibb & Kovalchuk, 2018).

Perkembangan sistem saraf merupakan rangkaian kompleks yang dinamis dan adaptif, untuk memicu kemunculan dan diferensiasi saraf baru dengan berbagai struktur dan fungsinya. Perkembangan sistem saraf manusia adalah proses yang berlangsung sejak kehamilan minggu ketiga berupa diferensiasi sel saraf progenitor dan berlanjut setidaknya sampai akhir masa remaja, bahkan seumur hidup.

Perkembangan sistem saraf manusia dibagi menjadi perkembangan periode prenatal dan postnatal. Perkembangan prenatal dibagi lagi menjadi perkembangan periode embrional dengan periode fetal (Jessel & Sanes, 2000). Pada akhir periode embrional, struktur otak dan sistem saraf pusat telah terbentuk walaupun belum sempurna. Selama periode fetal terjadi pertumbuhan yang pesat dan elaborasi struktur kortikal dan subkortikal. Perubahan besar yang terjadi ditingkat sel juga menimbulkan perubahan pada morfologi dari sistem saraf. Terbentuknya sel saraf (neuron) pada manusia terjadi 42 hari pasca konsepsi dan sebagian besar telah selesai pada pertengahan usia gestasi. Neuron-neuron yang terbentuk bermigrasi ke area otak yang berbeda dimana mereka membuat koneksi dengan neuron lain membangun dasar jaringan saraf (Hans et al., 2014).

Pada akhir periode prenatal, jalur koneksi termasuk jalur talamokortikal telah selesai terbentuk. Perkembangan otak kemudian berlanjut ke periode postnatal dan berkeangsur untuk waktu yang lama. Perubahan struktural pada *greys matter* maupun *white matter* berlanjut hingga masa kanak-kanak

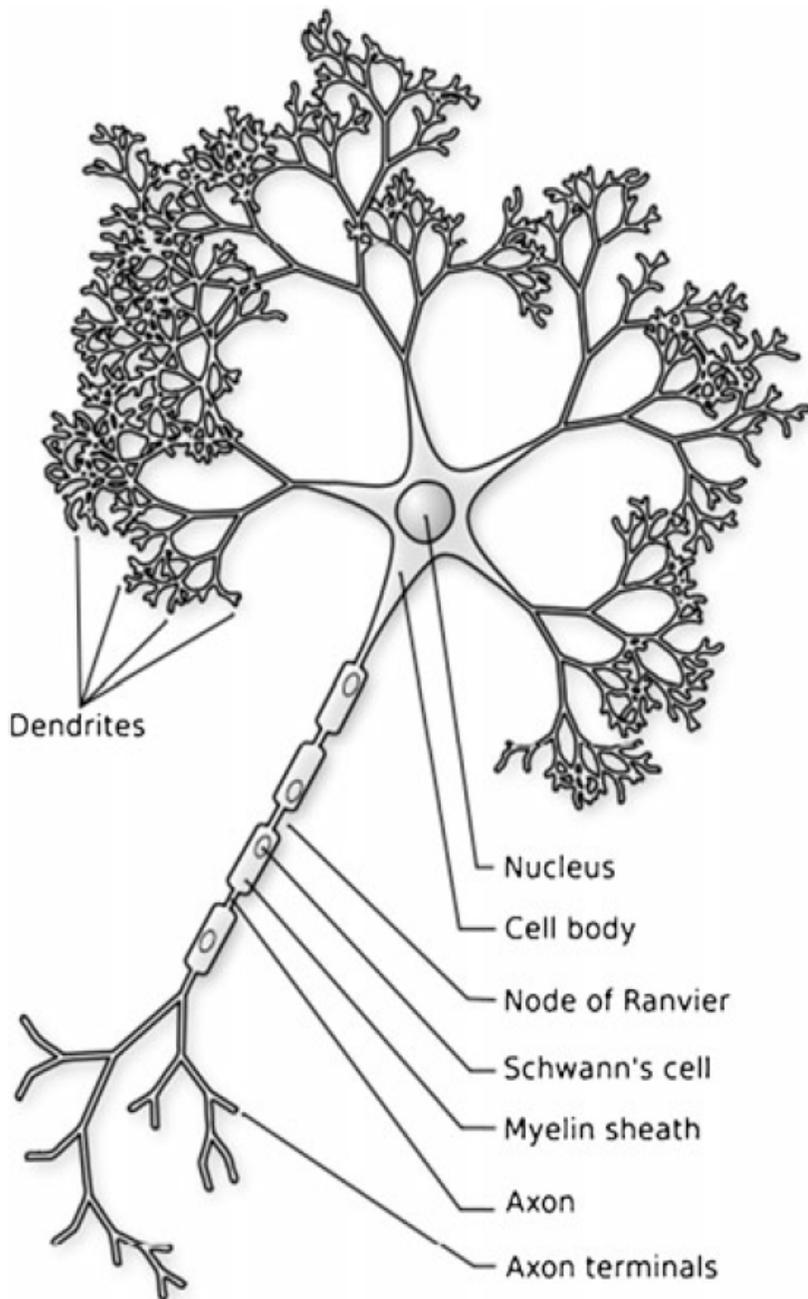
dan masa remaja. Selama periode postnatal awal, tingkat konektivitas di seluruh otak yang sedang berkembang jauh melebihi orang dewasa. Konektivitas ini secara bertahap dipangkas melalui serangkaian proses regresi sehingga konektivitas mencapai tingkatan yang sesuai (Gibb & Kovalchuk, 2018).

Pengetahuan tentang perkembangan otak struktural pada masa anak-anak telah meningkat pesat dalam dekade terakhir berkat berkembangnya penelitian mengenai perkembangan otak menggunakan pencitraan. Meskipun studi pencitraan tidak dapat memberikan informasi pada tingkat sel, namun secara signifikan meningkatkan pemahaman tentang perkembangan otak struktural anak usia dini. Melalui pencitraan dapat digambarkan bagaimana perkembangan volume jaringan otak, ketebalan kortikal, luas permukaan serta pembentukan *gyrus* (Taki & Kawashima, 2012).

2.2. SEL-SEL SARAF

Otak terdiri dari dua jenis sel utama yaitu neuron dan glia. Neuron adalah sel yang aktif secara elektrik yang membentuk koneksi dengan neuron lain (sinaps) dan berkomunikasi secara sistematis. Neuron terdiri dari badan sel, dendrit dan akson. Dendrit menerima informasi yang masuk dari sel lain yang terhubung. Badan sel adalah pusat kendali sel yang berfungsi mengintegrasikan dan mengolah informasi yang diterimanya. Respon elektrokimia (neurotransmitter) kemudian dikirim ke sel-sel di sekitarnya melalui akson (Gibb & Kovalchuk, 2018).

Sel glial adalah sel yang mendukung, menunjang dan melindungi neuron. Sel glial lebih kecil dari neuron dan hanya mengandung sedikit dendrit dan akson. Pemahaman lama menyebutkan sel glial sebagai “sel penolong” dari neuron, namun bukti terkini menunjukkan peran yang jauh lebih besar dalam modulasi dan pemeliharaan fungsi saraf. Selain itu, sel glial terlibat dalam proses *re uptake* neurotransmitter, memberikan penyangga struktural untuk migrasi saraf, dan mendukung pemulihan setelah cedera otak (Gibb & Kovalchuk, 2018).



Gambar 2.1. Gambaran skematik sel neuron (Joan & Jernigan, 2010)

2.3. PROSES PERKEMBANGAN SISTEM SARAF

Secara umum, proses perkembangan sistem saraf terjadi dalam tujuh tahap yang terjadi selama dalam kandungan hingga luar kandungan. Ketujuh tahap tersebut tergambar pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1. Tujuh tahapan proses perkembangan sistem saraf (Gibb & Kovalchuk, 2018).

Fase perkembangan	Proses
1. Kelahiran sel	Genesis neuron dan glia
2. Migrasi sel	Pergerakan sel menuju posisi fungsional masing-masing
3. Diferensiasi sel	Sel precursor bertransformasi menjadi tipe sel spesifik
4. Pematangan sel	Pertumbuhan dendrit dan axon
5. Sinaptogenesis	Pembentukan komunikasi sel sites-synaps
6. Kematian sel dan <i>Synaptic pruning</i>	Kematian sel yang terprogram dan pembongkaran sirkuit yang tidak terpakai
7. Mielinasi	Pembentukan mielin untuk meningkatkan kecepatan neurotransmisi

2.4. PERKEMBANGAN SISTEM SARAF SAAT DALAM KANDUNGAN

Perkembangan saraf saat di dalam kandungan terbagi menjadi beberapa fase antara lain (Joan & Jernigan, 2010) :

1. Fase embrional (0-8 minggu)
2. Fase fetal (9 minggu s/d lahir)

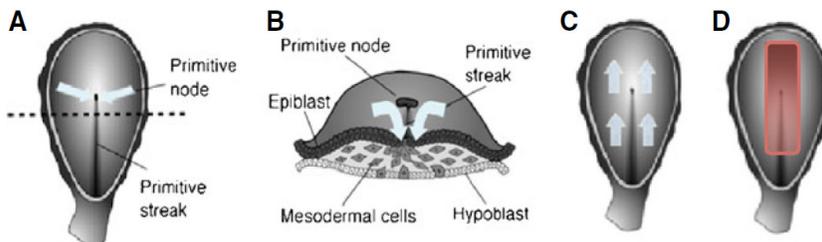
A. Perkembangan saraf fase embrional

Pada fase embrional terjadi perkembangan sistem saraf tahap 1 yang melalui berbagai proses:

a. Diferensiasi sel saraf progenitor

Pasca pembuahan, terjadi diferensiasi dan pertumbuhan yang cepat dari zigot menjadi beberapa sel. Dua minggu setelah pembuahan, embrio telah berubah menjadi blastula. Setiap lapisan blastosit mengandung dua jenis sel yang berbeda: sel epiblast, yang akan menjadi janin, dan sel-sel hipoblas yang akan membentuk jaringan ekstra-embrional. Sel epiblast akan berdiferensiasi menjadi tiga garis sel induk primer yang pada akhirnya akan memunculkan semua struktur dalam embrio yang sedang berkembang, sedangkan sel hipoblas lapisan bawah akan membentuk jaringan ekstraembriolik seperti komponen janin dari plasenta dan batang penghubung (Joan & Jernigan, 2010; de Lahunta et al., 2016).

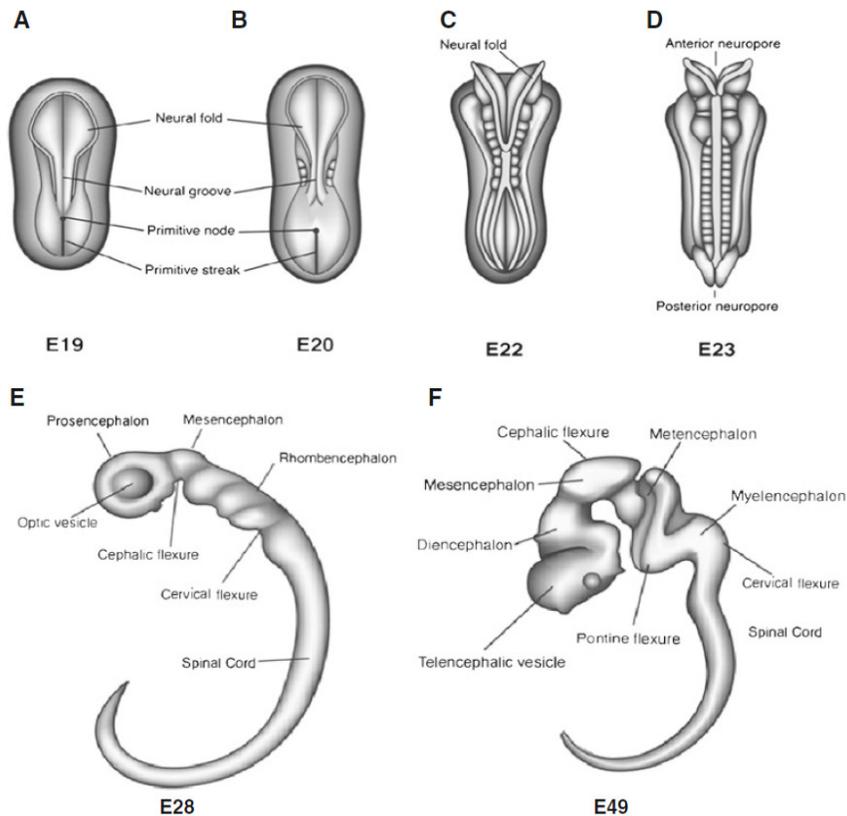
Setelah blastula terbentuk, terjadi gastrulasi terjadi antara hari ke 13 dan 20 dari periode embrio. Tahap pertama dalam proses gastrulasi ditandai dengan munculnya celah yang disebut *primitive streak*. Selanjutnya terjadi migrasi dan diferensiasi sel epiblas dan hipoblas menjadi sel induk ektodermal, mesodermal, dan endodermal. Sel induk endodermal akan membentuk struktur usus dan saluran pernafasan, sel induk mesoderm akan menimbulkan struktur otot, tulang, tulang rawan dan sistem vaskular. Sel induk ektodermal terdiri atas sel induk epidermal yang akan membentuk kulit, kuku, dan kelenjar keringat, dan sel induk neuroektodermal yang akan membentuk otak dan susunan saraf pusat. Sel induk neuroektodermal adalah sel saraf progenitor yang merupakan sel saraf progenitor (Joan & Jernigan, 2010; de Lahunta et al., 2016).



Gambar 2.2. Terbentuknya *primitive streak* dan *primitive node* (Joan & Jernigan, 2010).

b. Pembentukan *neural tube*

Neural tube terbentuk selama minggu ketiga usia kehamilan, antara hari ke 20-27. Wilayah embrio yang mengandung sel saraf progenitor disebut sebagai neural plate. Awalnya muncul dua tonjolan di sepanjang kedua sisi neural plate, kedua tonjolan kemudian semakin meninggi dan melipat ke dalam hingga membentuk tabung yang berlubang. Saat *neural tube* terbentuk, sel saraf progenitor membentuk satu lapisan sel yang melapisi bagian tengah *neural tube*. Sel saraf progenitor yang berada paling rostral dari neural tube akan membentuk otak, sedangkan sel saraf progenitor pada bagian kaudal akan membentuk otak belakang dan tulang belakang (Joan & Jernigan, 2010; de Lahunta et al., 2016).



Gambar 2.3. a. Terbentuknya *neural tube*; b. Terbentuknya prosencephalon, mesencephalon dan rhombencephalon (Joan & Jernigan, 2010).

Pada akhir pembentukan *neural tube*, embrio memiliki panjang 3 sampai 5 mm, dan pada akhir minggu ke 8 embrio tumbuh pesat menjadi 27 sampai 31 mm. Selama periode ini, bentuk sistem saraf primitif berubah secara dramatis. Sebelum penutupan *neural tube*, ujung anterior tabung mulai memperluas membentuk tiga vesikula otak utama. Vesikula otak paling anterior disebut "*prosencephalon*" yang merupakan prekursor embrionik otak depan. Vesikel tengah adalah "*mesencephalon*" yang merupakan prekursor otak tengah, dan yang paling posterior adalah "*rhombencephalon*" yang akan menjadi otak belakang. Ketiga segmen ini membagi lebih lanjut dan pada akhir periode embrio menjadi lima vesikula otak sekunder. *Prosencephalon* terbagi menjadi "*telencephalon*" dan "*diencephalon*", dan *rhombencephalon* terbagi menjadi "*metencephalon*" dan "*myelencephalon*". Mesencephalon tidak membagi lebih jauh (Joan & Jernigan, 2010; Houston et al., 2013).

c. Pembentukan pola saraf

Transformasi dalam bentuk keseluruhan embrio mencerminkan perubahan yang lebih spesifik dalam pola saraf di semua daerah sistem saraf embrionik. Pola yang muncul pada periode embrio hanya merupakan peta primitif dari organisasi sistem saraf, tetapi merupakan langkah awal untuk perkembangan selanjutnya. Pada akhir periode embrio daerah sensorimotor di dalam neokorteks telah ditetapkan, kompartemen utama dalam *diencephalic* dan daerah otak tengah telah dibedakan, dan pembatasan organisasi otak belakang dan tulang belakang telah ditentukan. Neokorteks yang matang terbagi menjadi "area" yang secara struktural dan fungsional berbeda (Sousa et al., 2017; Joan & Jernigan, 2010;).

Pola awal neokorteks dihasilkan dari sinyal molekuler yang berbeda di berbagai wilayah dari proliferasi daerah neokortikal. Dua molekul pensinyalan, *Emx2* dan *Pax6*, memainkan sebuah peran penting dalam pola awal neokorteks. *Emx2* dan *Pax6* adalah protein faktor transkripsi yang merupakan produk molekuler dari ekspresi gen *Emx2* dan *Pax6*. Konsentrasi dari *Emx2* paling tinggi di daerah posterior dan medial, dan terendah di regio lateral anterior; sedangkan *Pax6* kebalikannya. Konsentrasi tinggi *Pax6* dikombinasikan dengan *Emx2* rendah menginduksi sel saraf progenitor menghasilkan neuron yang sesuai untuk korteks motorik, sedangkan konsentrasi sebaliknya menginduksi produksi neuron korteks visual.

Konsentrasi seimbang keduanya menghasilkan korteks somatosensorik (Gibb & Kovalchuk, 2018; Joan & Jernigan, 2010).

B. Perkembangan saraf periode fetal

Perkembangan saraf periode fetal dimulai dari minggu kesembilan sampai akhir kehamilan. Perkembangan morfologi kasar dari otak berkembang pesat selama fase ini. Terjadi pembentukan *gyri* dan *sulci* mengikuti urutan yang teratur. *Sulcus* pertama yang terbentuk adalah *sulcus* longitudinal yang memisahkan dua belahan otak.

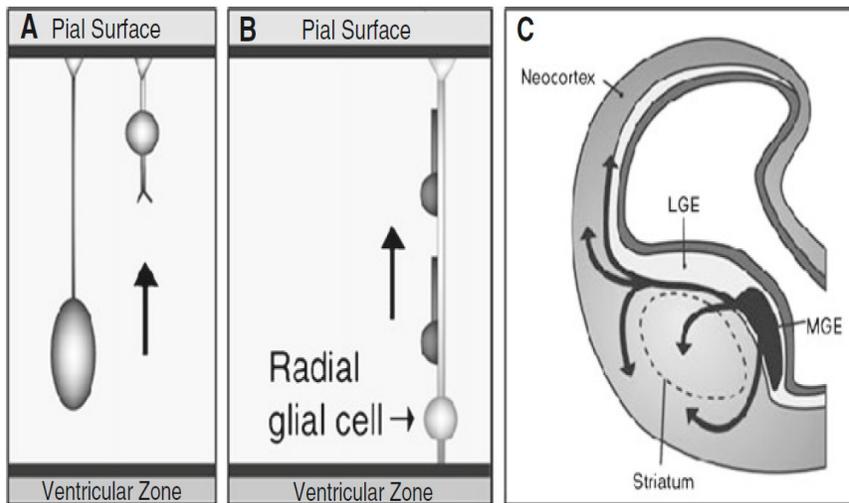
Sulci primer lainnya antara lain *sulcus Sylvian*, *Cingulate*, *Parieto-Occipital* dan *Calcarine*; Tengah dan Superior Temporal; dan Superior Frontal, Precentral, Frontal Inferior, Postcentral, dan Intraparietal. *Sulci* sekunder muncul antara usia gestasi 30-35; formasi dari sulkus tersier dimulai selama usia gestasi 36 dan meluas hingga ke periode pasca kelahiran. Perubahan pada anatomi kasar otak janin mencerminkan perubahan dramatis yang terjadi pada tingkat sel, antara lain (Joan & Jernigan, 2010).

1. Produksi neuron (perkembangan saraf tahap 1)

Pada fase fetal juga terjadi perkembangan saraf tahap 1 melanjutkan fase embrional. Sebagian besar otak manusia mengandung miliaran neuron yang diproduksi pada pertengahan kehamilan. Langkah pertama dalam produksi neuron melibatkan peningkatan ukuran sel saraf progenitor. Sel saraf progenitor dapat membelah menjadi bentuk sel baru. Neuron adalah sel pasca-mitosis; sekali terbentuk mereka tidak ada lagi mampu membelah dan memproduksi sel baru. Pada akhir proses gastrulasi, populasi sel saraf progenitor mulai membelah secara "simetris". Pembelahan sel secara simetris menghasilkan dua sel progenitor saraf yang identik. Sejak hari ke 42 dimulailah mode pembelahan asimetris. Selama pembelahan sel asimetris, dua jenis sel diproduksi. Pada sel saraf progenitor, pembelahan sel asimetris menghasilkan satu sel saraf progenitor dan satu neuron. Sel saraf progenitor baru tetap pada zona proliferasi dan terus membelah, sedangkan neuron postmitotic meninggalkan zona proliferasi untuk membentuk neokorteks. Pembelahan asimetris pada populasi sel saraf progenitor berlangsung secara bertahap hingga akhirnya berakhir pada hari ke 108 (Jessel & sanes, 2000; Joan & Jernigan, 2010).

2. Migrasi neuron (perkembangan saraf tahap 2)

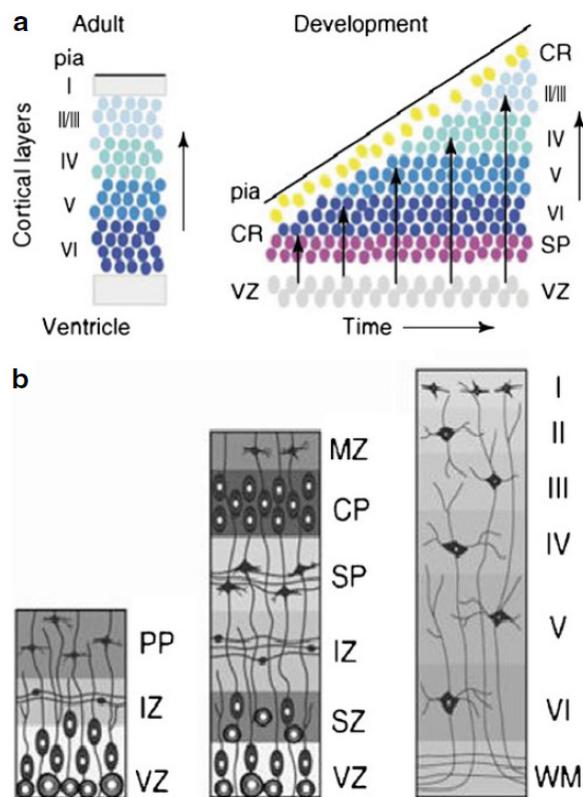
Sebagian besar neuron diproduksi di zona ventrikular dan bermigrasi secara radial ke arah luar hingga terbentuk neokorteks. Neuron yang paling awal diproduksi bermigrasi secara translokasi somal. Dalam translokasi somal neuron akan memperpanjang tubuh sel ke bagian luar wilayah kompartemen otak yang berkembang. Inti sel kemudian bergerak melalui sitoplasma, dan pada akhir translokasi somal sel nukleus telah keluar dari zona ventrikular dan masuk ke korteks embrio. Selama perkembangan berlangsung, ukuran otak menjadi lebih besar dan mode migrasi berubah menjadi migrasi dengan “*radial glial guides*”. Migrasi dengan “*radial glial guides*” mirip seperti translokasi somal, namun inti sel glial radial tetap berada di zona ventrikular dan menentukan neuron mana yang dapat bermigrasi. Neuron yang akan bermigrasi menempelkan diri *radial glial guides* dan bermigrasi menuju pelat kortikal yang sedang berkembang. Setiap *radial glial guides* dapat mendukung migrasi banyak neuron (Sousa et al., 2017; Joan & Jernigan, 2010).



Gambar 2.4. Gambaran skematik migrasi sel saraf. a. Translokasi somal; b. Radial glial guides; c. Migrasi tangensial dari zona proliferasi kedua (Joan & Jernigan, 2010).

Studi terbaru telah mengidentifikasi zona proliferasi kedua selain zona ventrikular yang terletak di wilayah telencephalon ventral yang kemudian akan berkembang menjadi ganglia basalis. Tidak seperti neuron yang bermigrasi dari zona ventrikular, neuron pada zona ini melintasi

jarak panjang menggunakan mode “migrasi tangensial”. Migrasi tangensial melibatkan berbagai jalur pensinyalan yang berbeda dengan migrasi radial. Migrasi tangensial menggunakan sejumlah molekul pemandu di sepanjang rute migrasi mereka untuk mengarahkan pergerakan mereka korteks. Migrasi neuron ke neokorteks yang sedang berkembang menghasilkan pembentukan struktur 6 lapis yang teratur dimana migrasi lebih awal neuron membentuk lapisan korteks terdalam dan kemudian bermigrasi neuron membentuk lapisan yang lebih dangkal berturut-turut, kecuali pada sel-sel neuron yang bermigrasi paling awal (gambar 2.5) (Joan & Jernigan, 2010; Houston et al., 2013).



Gambar 2.5. a. Migrasi dari neuron produksi tahap awal lapisan lebih permukaan; b. Migrasi neuron dari zona ventrikular membentuk preplate kemudian preplate terpecah menjadi marginal zone dan subplate. Otak matur tampak mempunyai 6 lapisan kortikal tanpa adanya struktur embrional (zona ventrikular, *subplate*, *marginal zone*) (Joan & Jernigan, 2010).

3. Diferensiasi, maturasi dan sinaptogenesis neuron (perkembangan saraf tahap 3,4 dan 5)

Lapisan korteks yang berbeda mengandung berbagai jenis neuron. Diawal kortikogenesis sel saraf progenitor mampu memproduksi tipe neuron apapun, namun seiring perkembangannya, kemampuan sel saraf progenitor dalam memproduksi jenis sel neuron semakin terbatas (Gibb & Kovalchuk, 2018; Joan & Jernigan, 2010).

Setelah neuron yang bermigrasi mencapai wilayah target korteks mereka, neuron muda membentuk akson dan dendrit yang memungkinkannya berkomunikasi dengan neuron lain. Akson adalah sarana utama pengiriman sinyal dari neuron, sedangkan dendrit adalah sarana utama untuk menerima sinyal dari neuron lain. Setiap sel memiliki banyak dendrit di sekitar sel, dan akson tunggal yang bisa memperpanjang jarak tertentu dari sel. Di ujung setiap akson terdapat struktur yang disebut kerucut pertumbuhan. Kerucut pertumbuhan adalah bagian akson yang dapat memanjang. Saat akson diperpanjang, kerucut pertumbuhan memandu mengarahkan akson menuju targetnya. Setelah akson mencapai targetnya, dibentuklah sinapsis dengan sel target. Sinapsis memungkinkan transmisi elektrokimia informasi yang merupakan sarana penting komunikasi di otak (Jessel & Sanes, 2000; Joan & Jernigan, 2010).

Dua jalur terpenting di otak yang mengirimkan informasi sensorimotorik, adalah jalur *thalamocortical* (TC) dan jalur *corticothalamic* (CT). TC menyampaikan informasi sensorik dan motorik dari reseptor di retina, koklea, otot atau kulit ke area sensorimotor neokorteks dan melalui talamus. Jalur CT melengkapi umpan balik dengan mengirimkan informasi dari korteks kembali ke talamus. Jalur penting ini mulai terbentuk dari trimester kedua dan selesai pada akhir trimester kedua (Joan & Jernigan, 2010).

4. Fase regresif (perkembangan saraf tahap 6)

Sebagian besar peristiwa dalam perkembangan saraf melibatkan proses proliferasi, namun terdapat dua proses regresif yang melibatkan hilangnya elemen saraf secara substansial. Kedua proses ini antara lain

kematian sel yang terjadi secara alami, yang melibatkan kehilangan normal 50% atau lebih neuron dan koneksi di dalam otak.

Kedua proses ini memainkan peran penting dalam membentuk jaringan kompleks dari otak yang sedang berkembang. Kematian neuron terjadi sebelum proses kelahiran sedangkan kehilangan koneksi otak terjadi pasca lahir (Gibb & Kovalchuk, 2018; Joan & Jernigan, 2010).

2.5. PERKEMBANGAN SARAF POSTNATAL

A. Proliferasi dan migrasi postnatal (perkembangan saraf tahap 1 dan 2)

Pada periode postnatal, neurogenesis berlanjut dengan sangat terbatas. Di zona subventrikuler, neuron baru terus muncul dan bermigrasi ke bulbus olfaktorius, dan neuron juga diproduksi pada gyrus dentata di hipokampus. Neurogenesis yang terbatas ini berlanjut hingga dewasa tetapi hanya menghasilkan sebagian kecil populasi neuronal. Selain itu, proliferasi dan migrasi sel saraf progenitor glial (khususnya *oligodendrocyte progenitor cells*, atau OPCs), terus berlanjut untuk waktu yang lama dan bahkan bertahan tanpa batas waktu di otak orang dewasa, dan dapat berdiferensiasi jika terdapat cedera. OPC berproliferasi di zona subventrikular otak depan dan bermigrasi ke luar menuju lapisan *white matter*, korteks, striatum, dan hipokampus dan berdiferensiasi menjadi oligodendrosit dan astrosit. Tidak seperti sel saraf progenitor, OPC terus berkembang biak saat mereka bermigrasi (Taki & Kawashima, 2012; Brown & Jernigan, 2012).

B. Fase regresif postnatal (perkembangan saraf tahap 6)

Fase regresif juga terjadi pada periode postnatal, meski apoptosis sel saraf mencapai puncaknya pada periode prenatal. Apoptosis dari populasi sel glial terjadi seiring diferensiasi dari OPC. Selama periode mielinisasi awal, banyak oligodendrosit yang jumlahnya berlebihan mengalami apoptosis setelah berdiferensiasi, akibat adanya sinyal dari akson terdekat, sehingga jumlah oligodendrosit yang tersisa sesuai dengan luas permukaan aksonal. Fase regresif juga terjadi pada sinaps dan koneksi saraf. Dalam perkembangan jaringan saraf dibutuhkan pembentukan yang tepat dari neuron serta koneksinya yang dicapai dengan serangkaian proliferasi maupun regresi (Taki & Kawashima, 2012; Harsten et al., 2016).

C. Mielinisasi (perkembangan saraf tahap 7)

Setelah mencapai tujuannya, OPC mulai berdiferensiasi dengan memperpanjang prosesus dan meningkatkan ekspresi protein mielin. Proses tersebut kemudian mulai membentuk membran pembungkus akson di dekatnya. Oligodendrosit akhirnya membentuk selubung berlapis-lapis. Proses myelinisasi meningkat secara dramatis kecepatan konduksi aksonal terkait (Brown & Jernigan, 2012; Haartsen et al., 2016).

2.6. PERKEMBANGAN SARAF SAAT MASA ANAK-ANAK

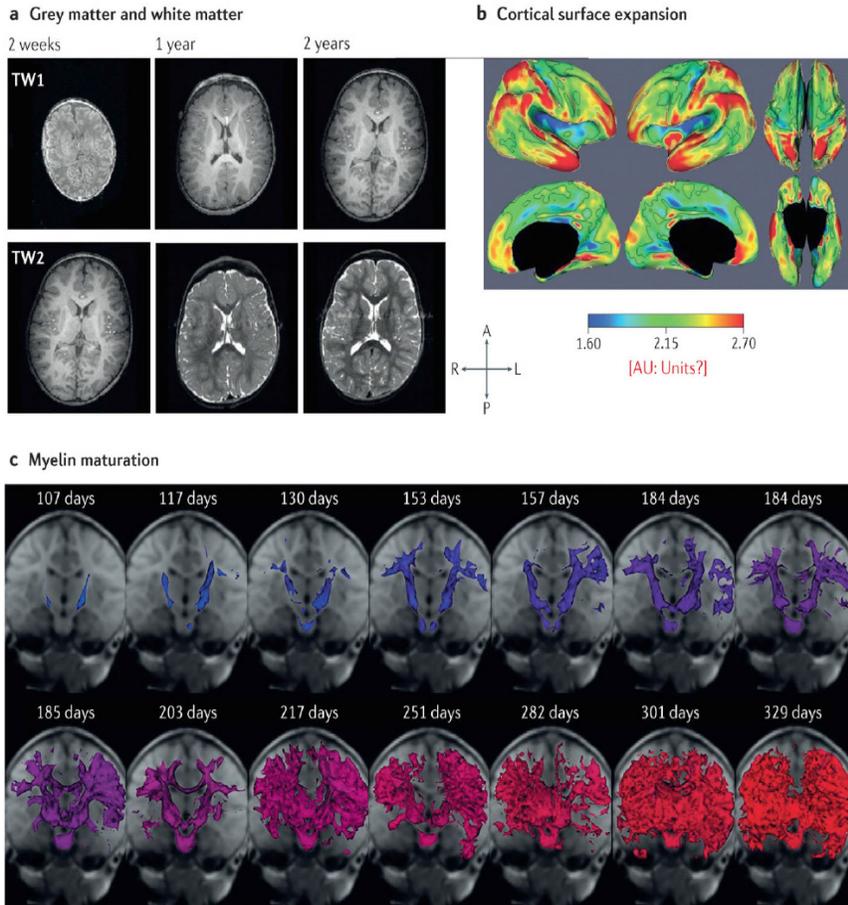
Pengetahuan tentang perkembangan struktur otak pada masa anak-anak telah meningkat pesat dalam dekade terakhir berkat berkembangnya penelitian mengenai perkembangan otak menggunakan pencitraan. Studi pencitraan tidak dapat memberikan informasi pada tingkat sel, namun secara signifikan meningkatkan pemahaman tentang perkembangan otak struktural anak usia dini (Taki & Kawashima, 2012; Quispe-Tintaya, 2017).

A. Volume jaringan otak dan struktur subkortikal

Pertumbuhan otak secara keseluruhan sangat cepat pada tahun-tahun pertama kehidupan. Pertumbuhan volume otak dua kali lipat pada tahun pertama kehidupan jika dibandingkan saat lahir dan meningkat 15% pada tahun kedua (80% dari ukuran orang dewasa). Setelah usia 2 tahun, peningkatan volume lebih lambat. *Greys matter* meningkat pesat dibandingkan *white matter*. Dari lahir sampai usia 1 tahun, volume *greys matter* kortikal meningkat 108-149%, sedangkan *white matter* meningkat sekitar 11%; dari usia 1-2 tahun, *greys matter* meningkat 14-19%, sedangkan *white matter* meningkat 19%. Setelah usia 2 tahun, total volume *greys matter* menunjukkan peningkatan minimal selama masa kanak-kanak dan bahkan menurun pada masa remaja, sedangkan volume *white matter* terus meningkat hingga awal masa dewasa, memuncak sekitar usia 30 (Haartsen et al., 2016; Quispe-Tintaya, 2017).

Tingkat pertumbuhan *greys matter* subkortikal mirip dengan tingkat pertumbuhan *greys matter* kortikal, dengan amigdala, talamus, kaudatus, putamen, dan pallidum tumbuh sekitar 105% pada tahun pertama dan sekitar 15% pada tahun kedua. Hipokampus tumbuh agak lebih lambat

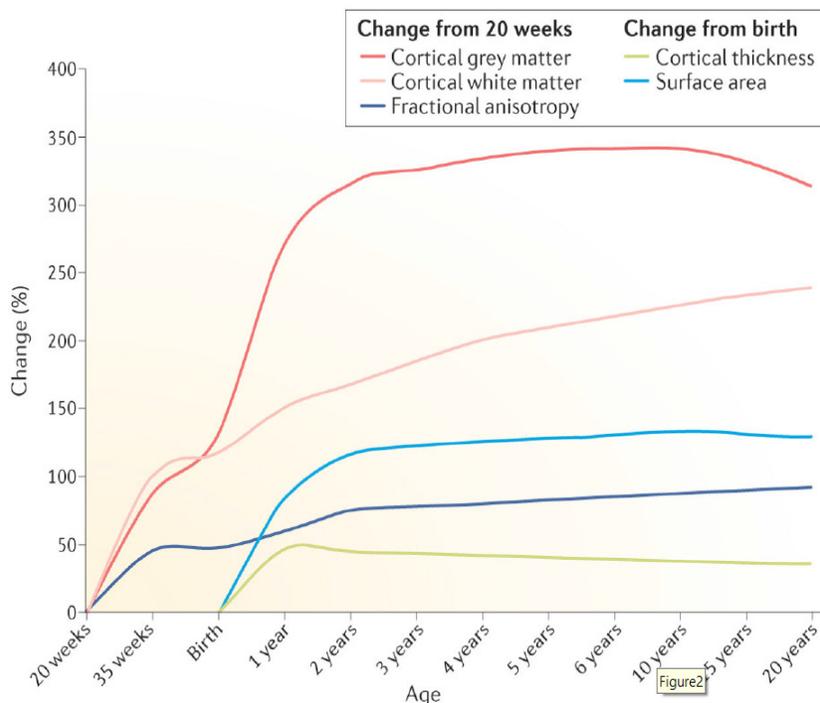
(sekitar 84%) dibandingkan struktur subkortikal lainnya pada tahun pertama. Volume ventrikel lateral meningkat lebih dari 100% pada tahun pertama, tetapi kemudian menurun sebesar 7-24% pada tahun kedua kehidupan (Brown & Jernigan, 2012; Quispe-Tintaya, 2017).



Gambar 2.6. Perkembangan otak berdasarkan penelitian pencitraan. a. Tampak ukuran otak keseluruhan meningkat dua kali lipat pada usia 1 tahun dan terus tumbuh secara bertahap setelah usia 1 tahun; b. Tampak ekspansi regional dari area permukaan kortikal dari lahir hingga usia 2 tahun; c. Tampak pematangan dari mielin pada tahun pertama kehidupan, mielinisasi dimulai di tengah kemudian menyebar ke perifer (Quispe-Tintaya, 2017)

B. Ketebalan kortikal, luas permukaan dan pembentukan *gyrus*

Studi pencitraan pada bayi dan anak-anak telah memperlihatkan bahwa ketebalan kortikal memuncak pada kisaran 1-2 tahun dan menurun setelahnya, sedangkan luas permukaan terus berkembang hingga akhir masa kanak-kanak atau remaja awal. Ketebalan kortikal meningkat rata-rata 31% ditahun pertama dan penambahan 4,3% ditahun kedua; pada usia 2 tahun, ketebalan kortikal rata-rata sekitar 97% dari nilai orang dewasa. Wilayah dengan pertumbuhan ketebalan kortikal yang lebih cepat setelah lahir mencakup wilayah bicara dan bahasa (*gyrus Heschel*, *operulum Rolandic*) serta korteks insula dan *cingulate*. Korteks sensorik primer dan sekunder cenderung tumbuh lebih lambat. Ketebalan kortikal menurun secara linier setelah usia 4-5 tahun (Quispe-Tintaya, 2017).



Gambar 2.7. Estimasi perkembangan struktur otak selama fase pertumbuhan. Setelah perkembangan prenatal yang substansial, ada pertumbuhan volume *greys matter* kortikal pasca kelahiran yang signifikan dalam 2 tahun pertama kehidupan, dan pertumbuhan *white matter* kortikal yang relatif lebih lambat.

Ketebalan kortikal memuncak pada 1-2 tahun kehidupan dan menurun secara bertahap setelahnya, sedangkan luas permukaan berkembang pesat pada tahun pertama kehidupan dan terus meluas setelahnya. Volume *greys matter* dan ketebalan kortikal cenderung menurun selama masa remaja (10-20 tahun), sedangkan volume *white matters* terus meningkat selama periode ini (Quispe-Tintaya, 2017)

Secara keseluruhan, pola utama pembentukan gyrus otak bayi baru lahir sangat mirip dengan otak orang dewasa. *Gyrification indeks* (jumlah korteks dalam lipatan sulcal), meningkat dalam 2 tahun pertama kehidupan secara paralel dengan pertumbuhan otak secara keseluruhan. Luas permukaan kortikal meningkat 76% sejak lahir ditahun pertama dan 22% lainnya ditahun kedua; pada usia 2 tahun, luas permukaan rata-rata adalah sekitar 69% dari luas permukaan dewasa. Luas permukaan mengembang secara linier dari usia 3 sampai sekitar 8-12 tahun dan kemudian menurun secara bertahap (Taki & Kawashima, 2012; Quispe-Tintaya, 2017).

BAB 3

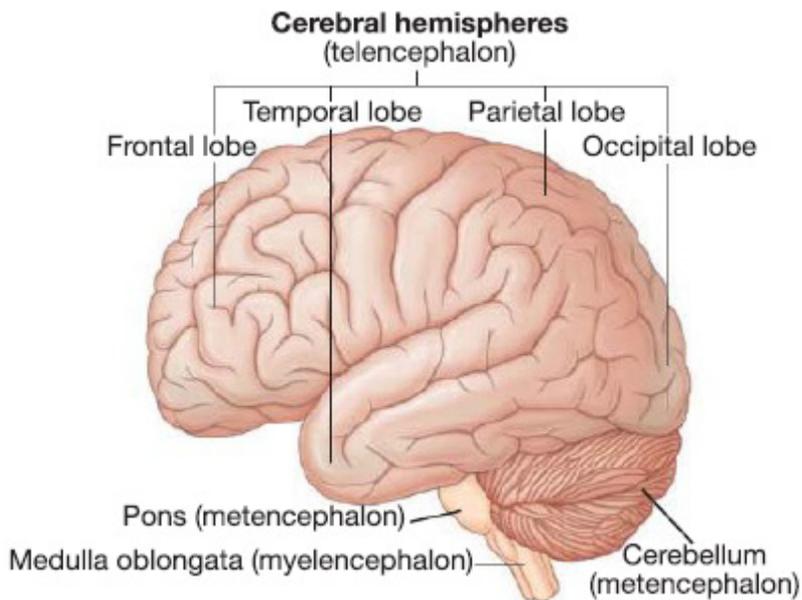
STRUKTUR ANATOMI OTAK

3.1 STRUKTUR OTAK

A. Anatomi Umum Otak

Otak adalah salah satu komponen dari sistem saraf pusat. Selama perkembangan otak dapat dibagi menjadi lima bagian yang berkesinambungan. Dari rostral (atau tengkorak) ke arah caudal (ekor) otak terdiri dari (Drake *et al.*, 2018):

1. Telencephalon (cerebrum), yang menjadi belahan otak besar, permukaannya terdiri dari gyri dan sulci dan sebagian dipisahkan oleh celah longitudinal yang dalam. Cerebrum mengisi sebagian besar tengkorak dan dibagi lagi menjadi lobus-lobus berdasarkan posisinya.



Gambar 3.1. Otak dilihat dari samping (Drake *et al.*, 2018)

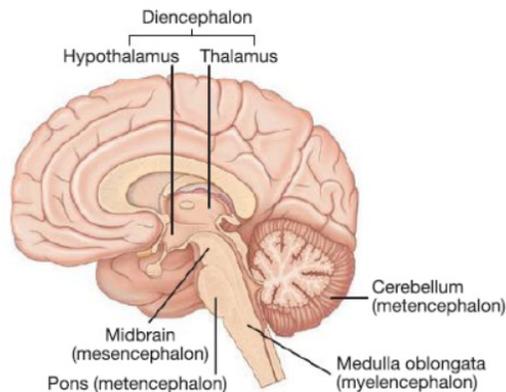
2. Diencephalon, yang tertutup oleh struktur otak besar, terdiri dari talamus, hipotalamus, dan struktur terkait lainnya, dan secara klasik dianggap sebagai bagian paling rostral dari batang otak. Sedikit ke

bawah terdapat mesencephalon (otak tengah). Diencephalon terletak di persimpangan antara dan di fosa kranial tengah dan posterior;

3. Metencephalon, yang membentuk serebelum (terdiri dari dua belahan lateral dan bagian garis tengah di fosa kranial posterior di bawah tentorium cerebelli) dan pons (anterior ke otak kecil, bagian menonjol dari batang otak di bagian paling anterior dari fosa kranial posterior melawan clivus dan dorsum sellae); dan
4. Myelencephalon (medulla oblongata), bagian paling kaudal batang otak, yang berakhir di foramen magnum atau akar paling atas dari saraf serviks pertama dan tempat melekatnya saraf kranial VI hingga XII.

B. Cerebrum (Otak Besar)

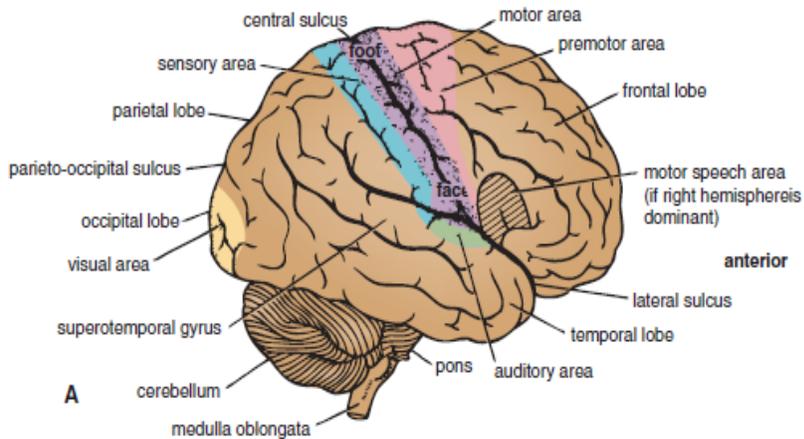
Otak terletak di dalam tengkorak. Otak besar (cerebrum) manusia terdiri dari hemisfer cerebri yang mempunyai 2 belahan setangkup tapi tidak simetris., yaitu hemisfer kiri dan hemisfer kanan. Kedua hemisfer kiri dan kanan dihubungkan oleh struktur padat yaitu corpus calosum. Hemisfer cerebri terdiri dari korteks cerebri yang merupakan bagian paling luar terdiri dari berbagai macam sel neuron yang secara makroskopis tampak berwarna kelabu sehingga disebut substantia nigra. Bagian di bawahnya (subkortikal) terdiri dari lanjutan sel neuron berupa axon dan dendrit sehingga kumpulannya tampak berwarna lebih putih dan disebut substantia alba. Area terbesar dari korteks terdiri atas lekukan (*sulcus*) dan tonjolan (*girus*). Korteks cerebri dibagi atas 4 lobus yaitu : lobus frontalis, lobus parietalis, lobus temporalis, dan lobus oksipitalis.



Gambar 3.2. Otak pada potongan sagital (Drake *et al.*, 2018)

Korteks serebral sangat berkembang pada manusia. Korteks ini bertanggung jawab atas karakteristik yang membedakan manusia dari hewan. Salah satu contohnya kemampuan menggunakan tangan untuk gerakan yang terampil dan sulit, bahasa yang sangat berkembang, pemikiran logis, kepribadian, dan hati nurani. Semua ini telah banyak diteliti dan ditemukan oleh para ahli dan karakteristik ini hilang atau sangat berkurang ketika area kortikal tertentu mengalami kerusakan. Dari dua belahan otak, otak kiri dominan pada 80-90% otak manusia. Hal ini ditunjukkan dengan dominasi penggunaan tangan kanan (proyeksi dari belahan otak kiri menuju anggota tubuh bagian kanan dengan menyilang serabut saraf). Kedua belahan otak juga dikenal berbeda dalam kemampuan intelektualnya. Misalnya, kemampuan membaca, berbicara, dan menulis sangat menonjol di belahan kiri. Di sisi lain, belahan otak kanan menonjol untuk ingatan, pemahaman bahasa, visualisasi hubungan spasial, dan pemahaman musik. Korteks serebral pada hewan tingkat rendah berukuran kecil, bertanggung jawab atas pemrosesan rangsangan penciuman (archicortex dan paleocortex), yang merupakan salah satu sensasi terpenting bagi hewan-hewan ini. Talamus memproses semua rangsangan dari saraf sensorik dan indra khusus, sedangkan ganglia basal ikut bertanggung jawab dalam motorik (Faller *et al.*, 2004)

Dalam perjalanan evolusi, korteks serebral bertambah besar (neokorteks) dan mengambil alih fungsi lain. Gyrus post sentral, yang terletak di belakang fisura sentral, telah menjadi pusat terpenting untuk persepsi somatik sadar (area somatosensori). Sementara itu, pusat filogenetik yang lebih tua, thalamus, telah menjadi stasiun transmisi dan relay untuk semua impuls dari indera umum dan khusus yang mengalir menuju korteks serebral dan menuju pusat kesadaran. Dari perkembangan korteks motorik (gyrus precentral) dapat disimpulkan bahwa ganglia basalis manusia hanya melakukan aktivitas motorik kasar. Ketika neokorteks bertambah besar dan mengambil alih lebih banyak fungsi, jumlah neuron juga meningkat. Mereka disusun dalam enam lapisan. Agar dapat meningkatkan permukaannya tanpa meningkatkan volumenya, korteks serebral mengembangkan struktur menjadi berbentuk lipatan-lipatan, dengan karakteristik berupa gyri dan sulci.

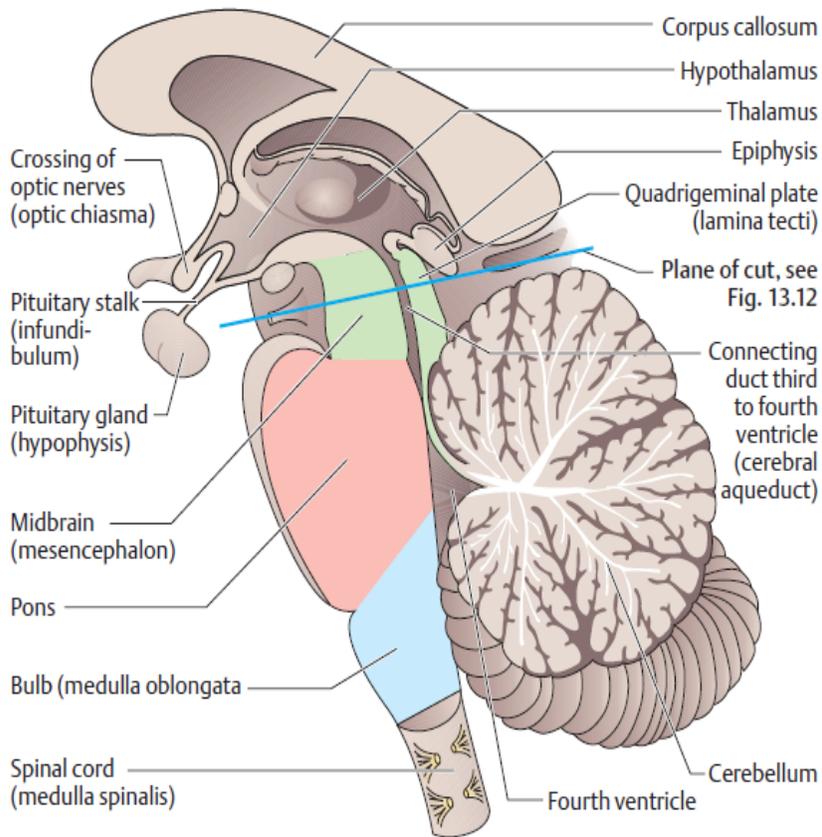


Gambar 3.3. Struktur penting korteks serebri dan fungsinya
(Snell, 2012)

Seperti yang disebutkan sebelumnya, area tertentu di otak memiliki fungsi tertentu. Ini dapat dibagi menjadi area primer dan sekunder (asosiasi). Area utama berisi permulaan atau penghentian jalur proyeksi tertentu. Sekitar 80% dari permukaan otak diambil oleh area asosiasi yang mengelilingi area primer yang terisolasi dan memproses informasi. Gyrus precentral bertanggung jawab untuk pelaksanaan gerakan sukarela (korteks motorik primer), sedangkan gyrus postcentral adalah pusat somatosensori untuk sensasi sadar (korteks sensorik primer). Di sisi medial dari dua lobus oksipital, daerah di setiap sisi fisura kalkarin (fisura visual) adalah pusat penglihatan sadar (korteks visual primer). Itu dikelilingi oleh area asosiasi visual di mana rangsangan visual dikenali. Gyri transversal jauh di dalam sulkus lateral lobus temporal membentuk korteks akustik (korteks akustik primer). Mereka dibingkai oleh area asosiasi pendengaran (pusat akustik sekunder). Pada lobus ini terdapat area motor speech (area broca) sehingga kita bisa berkata-kata dengan baik (Faller *et al.*, 2004)

C. Cerebellum (Otak Kecil)

Cerebellum (otak kecil) menempati bagian belakang batang otak, melekat pada otak tengah, dan berfungsi untuk mengkoordinasikan gerakan. Nuklei pusat motorik somatik di otak tengah mengatur gerakan waktu berjalan, postur tubuh, gerak kepala dan bola mata Serebellum atau otak kecil yang merupakan pusat gerakan dan koordinasi.

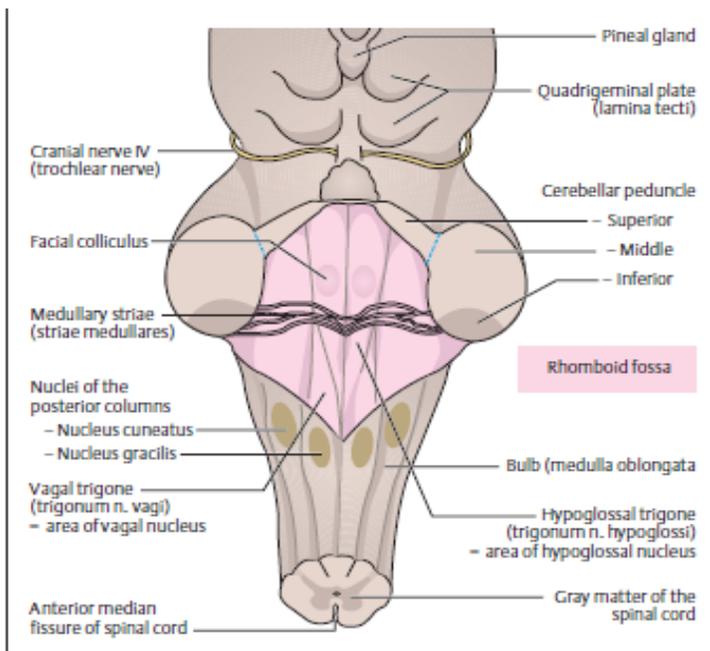


Gambar 3.4. Diencephalon, serebellum dan batang otak
(Faller *et al.*, 2004)

D. Truncus Cerebri (Batang Otak)

Batang otak terletak di ujung atas medulla spinalis dan terdiri dari medulla oblongata, pons, otak tengah, thalamus, dan hipotalamus. Struktur batang otak berkaitan dengan fungsi vital somatik, otonomik, dan refleks yang merupakan fungsi vegetatif agar manusia dapat bertahan hidup dan memelihara kehidupannya. Pusat pengawasan sistem respirasi, kardiovaskular dan pencernaan terletak di medulla, bagian otak yang paling primitif. Pons bertugas untuk mengatur inhibisi pusat pernapasan, pons dan cerebellum bersama-sama mengatur gerakan motorik. Nuklei retikular di pons dan medulla merupakan pusat pengatur tidur dan eksitasi struktur otak besar di atasnya (Faller *et al.*, 2004).

Beberapa *landmark* yang menonjol terdapat pada permukaan anterior batang otak. Di otak tengah, tangkai serebral berpasangan (*crus cerebri*) berada di lateral fosa interpeduncular yang melewati saraf okulomotor (saraf kranial ketiga). Kolikuli superior dan inferior membentuk empat protusi pada permukaan posterior otak tengah; saraf trochlear (saraf kranial keempat) muncul dari batang otak segera ke batang otak. Saraf trigeminal (saraf kranial kelima, terdiri dari akar motorik kecil dan akar sensorik besar) muncul di aspek lateral pons masif. Piramid dan akar dari saraf kranial ketujuh adalah fitur yang terlihat di permukaan medula. Piramid dibentuk oleh serat saluran piramidal (saluran kortikospinal). Dari medial ke lateral, saraf abduksen (keenam), wajah (ketujuh) dan vestibocochlear (kedelapan) muncul di persimpangan medula. Saraf glossopharyngeal (kesembilan) dan vagus (kesepuluh) muncul sebagai rangkaian akar kecil dari sulkus di tepi posterior oliva. Saraf aksesoris tulang belakang (kesebelas) muncul dalam bentuk akar dari medula dan dari sumsum tulang belakang (antara akar dorsal dan ventral dari enam saraf tulang belakang serviks pertama). Saraf hipoglossus (kedua belas) muncul dari sulkus antara oliva dan piramid (Noback *et al.*, 2005).



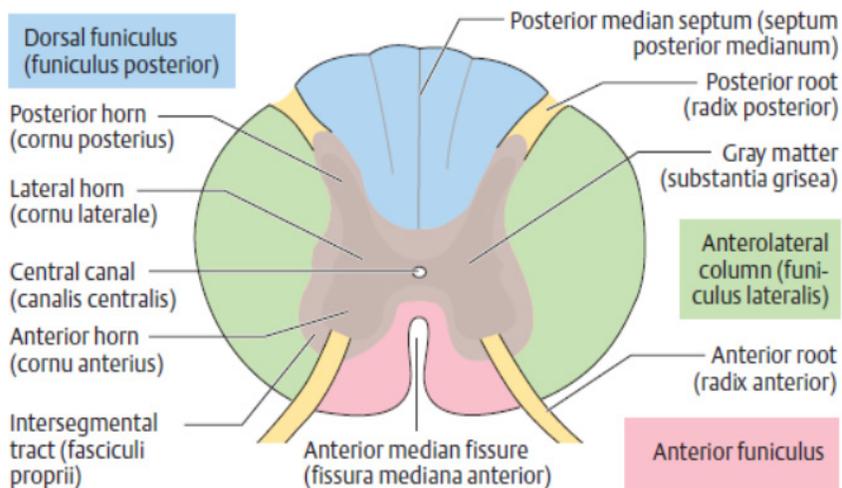
Gambar 3.5. Pons dan Medulla Oblongata (Faller *et al.*, 2004)

Secara umum batang otak sesuai dengan perannya di bagi dalam tiga kategori yaitu:

1. Sebagai tempat persinggahan nukleus yang dilewati oleh jaras ascendens dan descendens yang menuju serebrum, serebelum dan medula spinalis dan pengaturan fungsi motorik dan sensori.
2. Memainkan peranan yang besar dalam sistem kesadaran, siklus tidur dan bangun ,mengontrol sistem pernapasan dan kardiovaskuler dan gerakan steriotipi.
3. Berhubungan dengan aktivitas nervus kranialis seperti gerakan mata, pendengaran dan keseimbangan (Noback *et al*, 2005)

E. Medulla Spinalis (Sumsum Tulang Belakang)

Sumsum tulang belakang adalah struktur silinder ramping dengan diameter kurang dari 2 cm yang terdiri dari materi abu-abu dan putih yang terletak di dua pertiga bagian atas kanal vertebral dan dikelilingi oleh kolom tulang belakang. Medulla spinalis adalah pusat pemrosesan dan stasiun pemancar untuk (1) menuju saraf perifer dari otak dan (2) memproyeksikan keluaran melalui saraf tepi dari tubuh naik kembali ke otak. Sumsum tulang belakang memanjang dari foramen magnum di dasar tengkorak berakhir berbentuk kerucut, dikenal dengan istilah konus medullaris, yang terletak di tingkat kaudal. Terminal nonneuralfilum berlanjut secara kaudal sebagai filamen dari konus medullaris ke daerah di tulang ekor (Noback *et al.*, 2005)

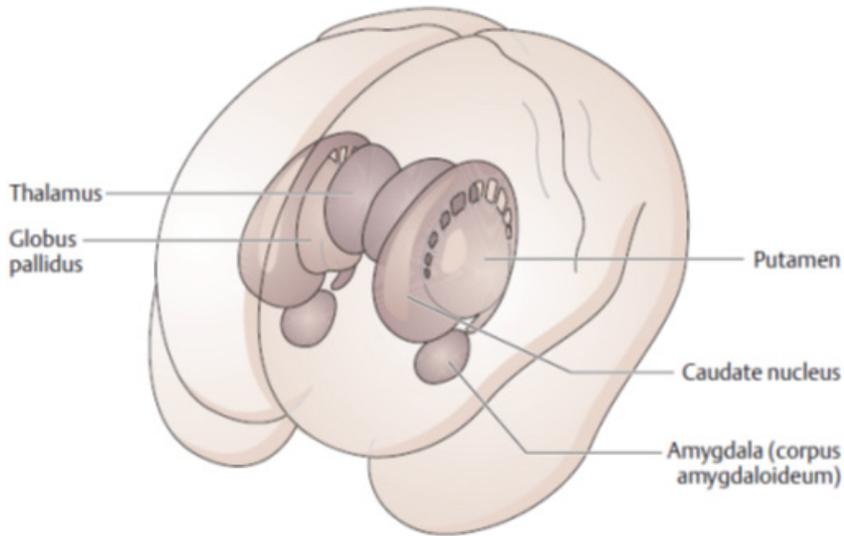


Gambar 3.6. Medulla spinalis (potongan melintang) (Faller *et al.*, 2004)

3.2. STRUKTUR OTAK DENGAN FUNGSI KHUSUS

A. Ganglia Basalis

Istilah ganglia basalis mengacu pada beberapa inti subkortikal bersama dengan inti diencephalon dan pasangan di otak tengah. Struktur yang termasuk ganglia basalis adalah nukleus kaudatus, nukleus lentikularis, nukleus subthalamicus dan substansia nigra. Nukleus kaudatus dan nukleus lentikularis secara kolektif disebut sebagai korpus striatum. Corpus striatum merupakan inti dalam belahan otak. Nukleus lenticularis dibagi lagi menjadi putamen dan globus pallidus. Putamen dan nukleus kaudatus disebut the striatum (neostriatum). Inti subthalamik terletak di dalam ventral thalamus. Substantia nigra adalah inti yang berada di dalam otak tengah (Noback *et al.*, 2005)

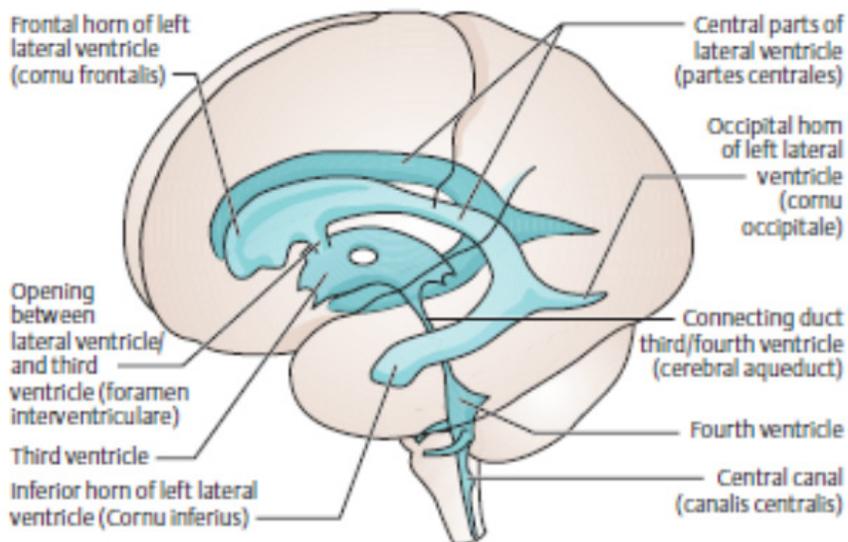


Gambar 3.7. Ganglia basalis (Faller *et al.*, 2004)

B. Sistem Ventrikuler

Ventrikel otak terdiri dari dua ruang ventrikel lateral, satu ruang ventrikel ketiga, dan satu ruang ventrikel keempat. Kedua ventrikel lateral berkomunikasi dengan ventrikel ketiga melalui foramina interventrikulare. Ventrikel ketiga berkomunikasi dengan ventrikel keempat melalui aquaductus mesencephali. Ventrikel keempat akan terus menerus

mengalirkan cairan liquor serebrospinal ke kanal tengah sempit dari sumsum tulang belakang (canalis centralis) dan melalui tiga foramina di atasnya dengan ruang subarachnoid. Ventrikel diisi dengan cairan tulang belakang otak, yang diproduksi oleh pleksus koroid dari dua ventrikel lateral, ventrikel ketiga, dan ventrikel keempat. Ukuran dan bentuk ventrikel serebral dapat divisualisasikan secara klinis menggunakan pemindaian tomografi tomografi (CT) dan pencitraan resonansi magnetik (MRI). (Snell, 2012)



Gambar 3.8. Sistem ventrikuler (Faller *et al.*, 2004)

C. Formatio Retikularis

Area yang disebut formasi retikuler terdiri dari sekelompok nuclei yang tersebar jauh di dalam batang otak. Struktur ini meluas dari medula spinalis, seluruh batang otak hingga ke diencephalon. Perkembangan paling menonjol terjadi di tegmentum otak tengah. Area inti ini menerima impuls melalui saluran hipotalamus dan juga terhubung ke ganglia basalis. Melalui serabut saraf, formation retikularis menurun terhubung dengan sel cornu anterior dan neuron preganglionik dari cornu lateral otonom. Mereka juga menerima informasi dari semua organ sensorik dan indra khusus yang penting (antar lain nyeri, suhu, tekanan, sentuhan, serta penglihatan dan pendengaran), dan meneruskannya ke talamus, sebuah stasiun relai berbagai saluran sensorik dan motorik, dan dari di sana informasi tersebut akhirnya mencapai korteks serebral. Di antara fungsi lainnya, sistem

retikuler memainkan peran penting dalam keadaan kesadaran, yaitu dalam keadaan terjaga serta siklus tidur-bangun. Keadaan terjaga dan atau tidur bergantung pada jumlah rangsangan yang mencapai korteks serebral melalui formasi retikuleris ini. Jika jumlah rangsangan lingkungan menurun dan tanda perhatian ikut menurun, hal ini mengarah pada transisi ke keadaan tidur. Di sisi lain, peningkatan jumlah rangsangan yang mencapai korteks serebral meningkatkan perhatian dan ini mengarah pada transisi ke keadaan terjaga (Faller *et al.*, 2004).

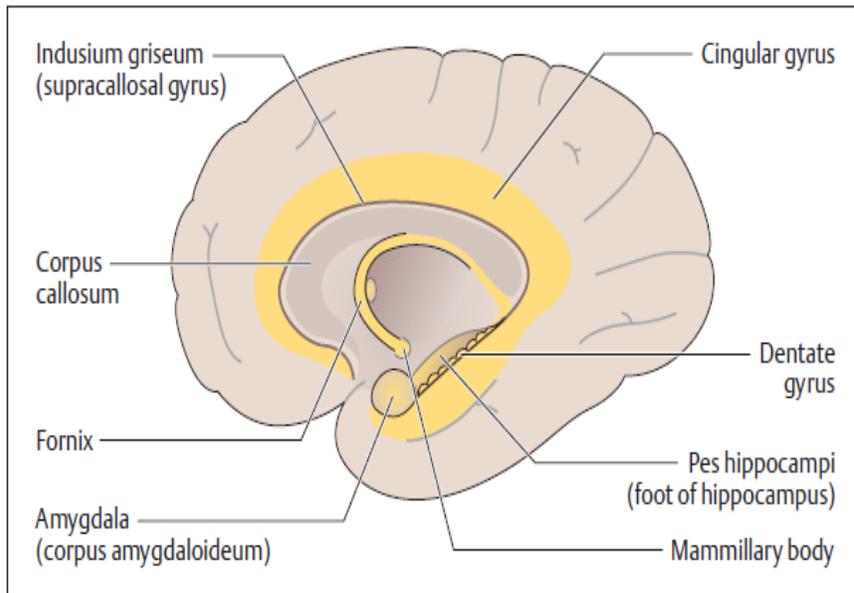
Formatio retikularis batang otak ikut berperan dalam mengendalikan tonus otot. Terdapat dua pusat yaitu 1) pusat eksitasi yang berada dibagian dorsolateral dari batang otak dan digalakkan oleh sistem ARAS, nukleus vestibularis dan korteks serebri dengan melalui basal ganglia. 2) Pusat inhibisi terdapat di medioventral dari medula oblongata, dicetuskan oleh impuls yang berasal dari area korteks serebri dan dari nukleus dentatus serebelum. Selanjutnya impuls ini akan dibawa oleh traktus retikulo spinal, merupakan traktus polisinaps, ke kornu anterior, yang nantinya bersifat menggalakkan dan menghambat alfa dan gama motorneuron. Traktus yang berasal dari pusat eksitasi tidak menyilang garis tengah sedangkan dari pusat inhibisi akan menyilang garis tengah. Pusat eksitasi akan mempengaruhi alfa dan gama motor neuron secara terus menerus karena menerima impuls dari ARAS dan nukleus vestibularis. Dengan jalan ini ARAS selain menimbulkan keadaan waspada, juga melalui jalur eksitasi akan menyediakan landasan tonus otot untuk reaksi fight or flight (Noback *et al.*, 2005).

D. Lobus Limbicus (area limbik)

Istilah "sistem limbik" berasal dari hubungan anatomis dengan korpus kalosum, yang mengelilinginya seperti limbus. Dalam perjalanan evolusinya, sistem limbik terbentuk dari bagian lama otak besar yang sebagian besar terdiri dari paleokorteks dan arsikorteks (archipallium). Paleokorteks dan arsikorteks sering disebut dengan istilah alokorteks, yang menempati bagian utama korteks pada mamalia tingkat rendah. Pada manusia, bagian otak yang lebih tua ini ditutup oleh neokorteks yang lebih baru dan sangat berkembang (isokorteks). Paleokorteks pada dasarnya terdiri dari struktur otak penciuman, sedangkan arsikorteks meliputi struktur amigdala (almond), hipokampus, gyrus dentatus, gyrus cingulatus, dan indusium griseum (gyrus supracallosus). Dari hipokampus, saluran serabut saraf melengkung ke area

hipotaamus, terutama corpus mammillaris. Dari corpus mammillaris ini kemudian jalur serabut saraf menuju ke formasi reticularis di batang otak. Hipokampus dan gyrus cingulatus adalah struktur sentral dari sistem limbik. Hipokampus memainkan peran penting dalam agresi dan motivasi perilaku, serta dalam proses pembelajaran, terutama dalam pembentukan ingatan eksplisit, yaitu ingatan yang dapat diakses oleh ingatan sadar dan disengaja. Memori jangka pendek dan memori jangka panjang adalah komponen memori eksplisit (Faller *et al.*, 2004).

Sistem limbik mengevaluasi pengalaman secara efektif dan memicu reaksi emosional. Rangsangan di wilayah ini tidak saja dapat memicu kemarahan, namun juga reaksi yang menyenangkan. Dengan demikian, tidak mengherankan bahwa banyak dari jalur saraf berakhir di hipotalamus yang merupakan pusat koordinasi dan refleks utama untuk banyak sensasi seperti bau dan rasa. Karena hipotalamus juga mengatur sistem saraf otonom, maka bisa dipahami bahwa reaksi emosional menyebabkan gangguan otonom (seperti peningkatan tekanan darah, wajah memerah, menjadi pucat, dll.). Gangguan otonom dapat mengekspresikan diri dalam bentuk emosi dan penyakit psikosomatis.



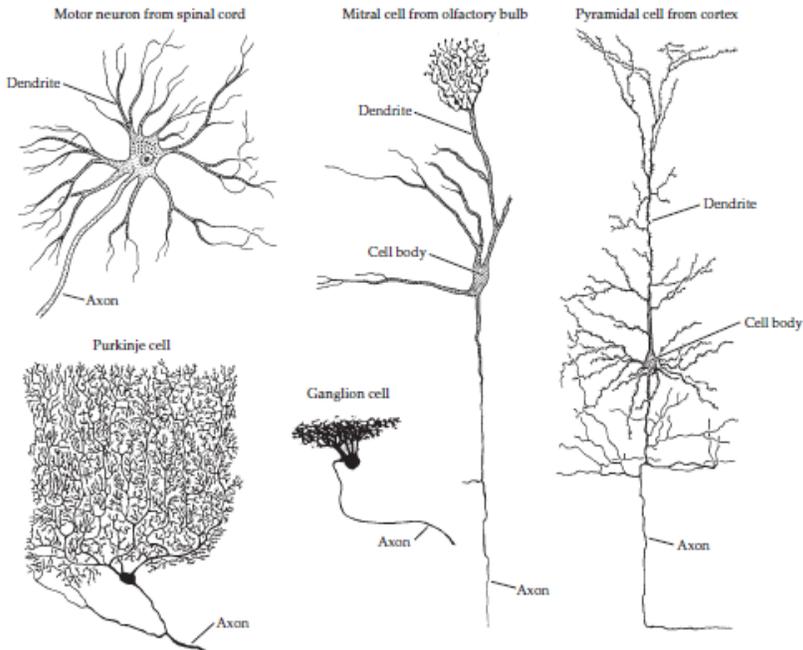
Gambar 3.9. Area limbik (Faller *et al.*, 2004)

3.3. JARINGAN OTAK DAN FUNGSINYA

Jaringan otak terutama dibangun oleh neuron, neuroglia, pembuluh darah dan matriks.

A. Neuron

Neuron adalah sel saraf yang merupakan unit dasar sistem saraf dan berfungsi untuk menghantarkan impuls yang membawa informasi dari lingkungan. Neuron juga dapat mengontrol kontraksi/gerakan otot dan berkomunikasi satu sama lain. Neuron berbeda-beda dalam ukuran dan bentuknya tergantung pada tugas khusus yang harus dilakukannya, namun secara umum setiap neuron terdiri dari: badan sel (perikarion/soma), nucleus (inti sel), axon, dendrit, dan tombol terminal. Setiap neuron memiliki sebuah badan sel yang berisi nucleus yang di dalamnya terdapat kromosom (DNA). Dari badan sel menjulur prosesus-prosesus (tonjolan) yang disebut axon dan dendrit. Axon merupakan prosesus yang menghantarkan impuls dari badan sel ke tombol terminal dan jumlahnya biasanya satu. Sedangkan dendrit merupakan prosesus yang menghantarkan impuls menuju badan sel dan jumlahnya biasanya banyak.



Gambar 3.10. Bentuk-bentuk neuron (Nicholls *et al.*, 2011)

Dengan menggunakan teknik pewarnaan neuronal nuclei protein (Neun) Diperkirakan jumlah neuron pada otak manusia dewasa adalah 86 milyar dan 84 milyar nya lagi adalah non sel neural. Pada tikus dewasa, jumlah total sel pada otaknya adalah 330 juta sel, dengan 200 juta adalah sel neuron, sedangkan neuroglianya adalah sesuai dengan ratio dengan neuron yaitu 0,65. Meskipun demikian jumlah neuron dan neuroglia variasinya sangat tergantung pada tempat/wilayah otak itu berada. Pada cerebellum dari 70 milyar neuron, neuroglianya hanya 16 milyar, sedangkan di cortex cerebri, neuronnya justru lebih sedikit yaitu 16 milyar dibandingkan neuroglia yang mencapai 60 milyar sel. Sebaran jenis neuroglia pada otak manusia adalah astrosit 20%, oligodendrosit 70% dan microglia 5%. (Verkhatsky *et al.*, 2013).

Di otak banyak sekali neuron yang saling berhubungan satu dengan yang lain membentuk rangkaian atau sirkuit neuron, akan tetapi banyak yang belum berfungsi. Dengan berbagai proses latihan ataupun proses belajar, rangkaian neuron itu dapat dibuat menjadi berfungsi untuk menghantarkan impuls-impuls biolistrik. Proses menjadi berfungsinya rangkaian neuron-neuron itu melibatkan proses sensitisasi yang menyebabkan terjadinya plastisitas sinaptik. Bila latihan itu dilakukan terus menerus, akan terjadi *long term potentiation* (LTP) (Setiadji, 2012).

Proses neurogenesis (pembentukan neuron) pada otak mamalia terjadi sepanjang hidup pada daerah tertentu di otak yaitu pada wilayah neurogenic. Neuron-neuron baru yang terus muncul pada otak dewasa akan ditambahkan pada sirkuit neural dan akan bertanggung jawab terhadap plastisitas di kemudian hari. Pada mamalia daerah neurogenic itu terbatas pada hippocampus (sub granular zone/SGZ), bulbus olfactorius dan Sub Ventricular Zone (SVZ). Pada vertebrata non mamalia, neurogenesis dapat terjadi pada banyak tempat di otak. Baik di hippocampus maupun di SVZ stem sel yang diidentifikasi adalah astrosit. Pada bagian otak lain, masih belum jelas bagaimana astrosit memiliki kemampuan seperti stem sel (Verkhatsky *et al.*, 2013).

B. Peran Neuron dalam Fungsi *Learning and Memory*

Neuron di otak saling berhubungan satu dengan yang lain membentuk sebuah rangkaian yang dikenal sebagai sirkuit neuron, akan tetapi

banyak yang belum berfungsi. Dengan berbagai proses latihan ataupun proses belajar, sirkuit neuron itu dapat dibuat menjadi berfungsi untuk menghantarkan impuls-impuls biolistrik. Proses menjadi berfungsi sirkuit neuron ini melibatkan proses sensitisasi yang menyebabkan terjadinya plastisitas sinapsis. Bila latihan itu dilakukan terus menerus, akan terjadi *long term potentiation* (LTP) (Setiadji, 2012).

Pada model LTP di hipokampus terutama pada jalur *schaffer collateral*, terlihat potensial aksi akan memicu *early* LTP melalui aktivasi reseptor NMDA. Ca^{2+} masuk sel *postsinaps* neuron dan mengaktivasi set *second messenger*. Dengan adanya pengulangan aksi potensial berupa masuknya Ca^{2+} juga mempengaruhi adenil siklase yang kemudian mengaktivasi cAMP dependent protein kinase. Dengan kata lain masuknya Ca^{2+} menstimulasi Ca^{2+} untuk berikatan dengan protein Ca^{2+} /calmodulin yang meningkatkan produksi cAMP. cAMP ini kemudian berikatan dengan PKA. Protein Kinase ini kemudian dibawa ke nucleus untuk berfosforilasi pada *cAMP response element-binding* (CREB) (Kandel, 2012).

Pembentukan memori, bukan merupakan proses yang berjalan sekali jadi, namun terdiri dari beberapa proses. Belajar diawali dengan transkripsi gen di neuron lalu diikuti translasi sintesa protein, yang kemudian memicu perubahan konektivitas sinapsis terhadap proses konsolidasi memori untuk menghasilkan jejak memori yang stabil (Dudai, 2012). Selama pembentukan memori ini, terjadi penyusunan kembali struktur spina dendritik untuk memberikan modulasi konektivitas sinapsis pada jaringan neuronal lebih tahan lama. Neuron baru yang dihasilkan oleh *gyrus dentatus* hipokampus berkontribusi dalam proses belajar dan mengingat. Neuron-neuron tersebut akan dimasukkan dalam jaringan, yang kemudian menghasilkan koneksi-koneksi baru yang mengubah sistem sirkuit dan fungsi hipokampus (Petsophonsakul *et al.*, 2017). Plastisitas sinapsis merupakan kemampuan otak mamalia untuk beradaptasi dan memodifikasi dirinya sendiri dalam merespon suatu pengalaman atau lingkungan sekitar. Hal ini tergantung pada plastisitas hubungan antar sinapsis (Woo & Lu, 2009).

Peran neuron dalam proses pembentukan memori, juga terlihat pada tingkat genetik. Pada daerah otak tertentu, terutama hipokampus sebagai pusat pembentukan memori deklaratif, gen seperti *Arc*, *c-fos*, and *egr-1* mengalami induksi saat aktivitas saraf berkaitan dengan perilaku. Ekspresi gen-gen ini yang merupakan *immediate-early genes* (IEGs) akan cepat dan

selektif di *upregulasi* oleh neuron di hipokampus. Ekspresi IEGs ini banyak digunakan sebagai marker molekuler yang mengalami perubahan plastisitas sinapsis yang mendasari pembentukan *long term memory* (LTM). Saat proses pembelajaran terjadi, neuron dengan IEG-positif mengkode dan menyimpan informasi yang diperlukan sebagai memori. Hal ini menunjukkan bahwa IEG terlibat dalam pembentukan jejak memori (Minatohara *et al.*, 2016).

Plastisitas sinapsis merupakan salah satu teori yang menunjang penjelasan terkait dengan proses belajar dan mengingat. Plastisitas sinapsis menyebabkan perubahan anatomi dan biokimia. Salah satu mekanisme utama yang mengontrol kekuatan sinapsis saat plastisitas adalah perubahan dalam reseptor di membran *postsinaps*. Salah satu yang paling berperan adalah reseptor glutamat tipe AMPA. Perubahan itu meliputi jumlah, komposisi dan bentuk biofisik dari reseptor tersebut. AMPA adalah pintu ion *channel* reseptor glutamat yang memperantarai mayoritas transmisi sinapsis eksitasi di otak. Ada 4 subunit ion *channel* fungsional yang berbeda pada AMPA yaitu GluA1–GluA4. Pada saat plastisitas sinapsis terjadi fosforilasi dari GluA1 terjadi selama LTP di hipokampus yang dimediasi neurotransmitter noradrenalin. Saat LTP terjadi GluA1 ini merupakan homomer yang pertama diperlukan. Hal ini membuktikan bahwa plastisitas sinapsis memerlukan kepekaan dari mekanisme regular dari aksi dari reseptor AMPA (Diering & Huganir, 2018).

3.4. NEUROGLIA

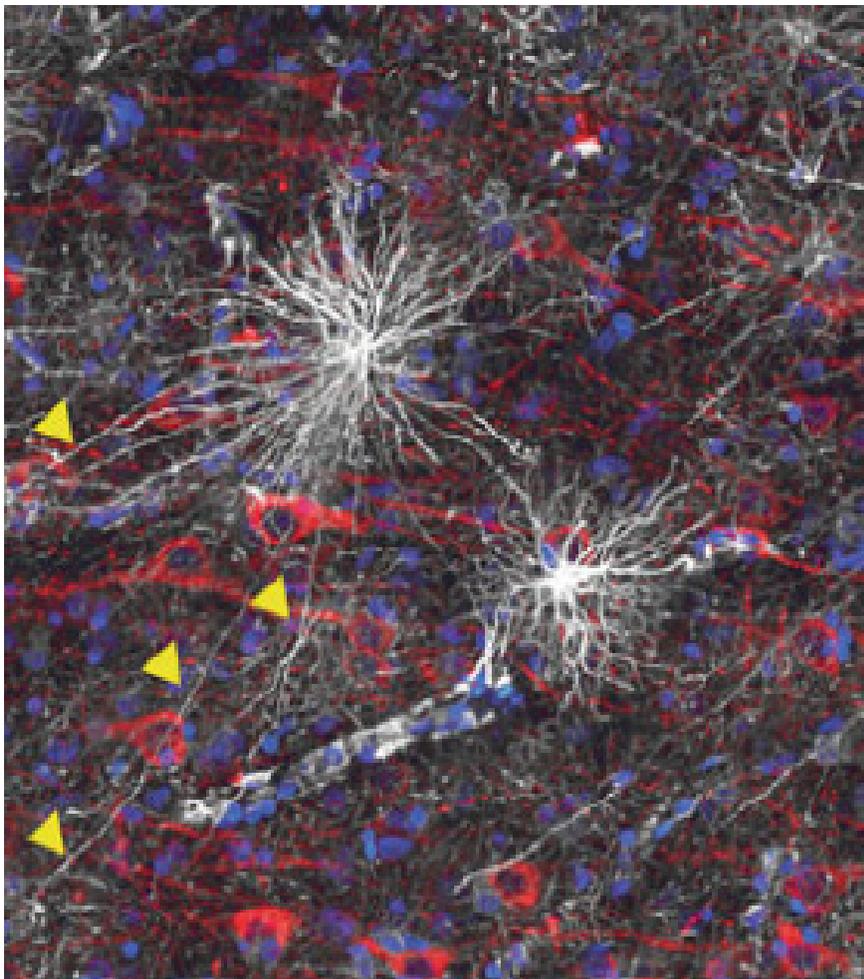
Sistem saraf pusat (SSP) terdiri dari dua sel utama jenis, neuron dan sel glia (neuroglia). Neuroglia yang merupakan sel-sel pendukung (*supporting cells*) untuk keefektifan kerja neuron. Sel glia ini dapat membantu neuron melekat pada tempatnya dan memberinya nutrisi.

Macam-macam sel glia yaitu :

1. Astrosit (*star cell*), berfungsi mengikat neuron-neuron dengan pembuluh darah, mengatur larutan kimia dalam cairan yang mengelilingi neuron, menyokong dan memproteksi sistem saraf.
2. Oligodendrosit, berfungsi mengikat neuron-neuron dengan jaringan ikat, membentuk selubung myelin di sekitar axon pada SSP.
3. Mikroglia, berfungsi sebagai fagosit pada proses fagositosis sel-sel mati di jaringan otak yang rusak

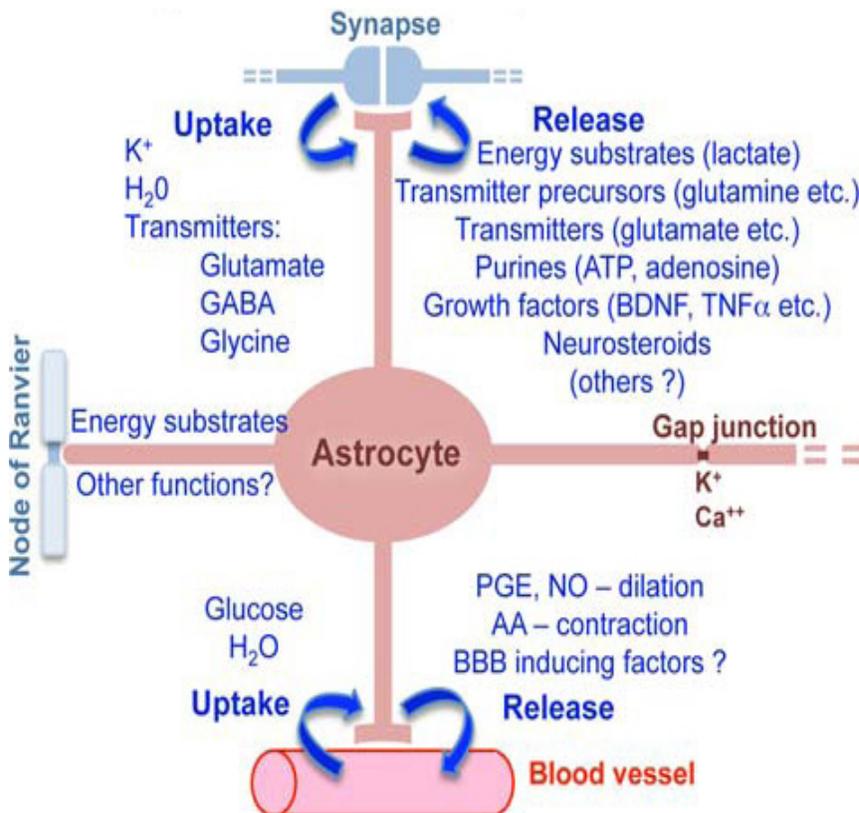
A. Astrosit

Astrofit adalah sel glia yang ditemukan di sistem saraf pusat, baik di *substansia grisea* maupun *substansia alba*. Bentuk astrofit yang seperti bintang, karena adanya prosesus-prosesus sitoplasma multipolar, bercabang-cabang yang keluar dari badan sel dan mengandung protein filamen intermediet sitoplasma khusus yang disebut GFAP. Astrofit tumbuh dan berkembang setelah neuron tumbuh terlebih dahulu. Sebagian prosesus astrofit menuju neuron kemudian bersinapsis. Prosesus yang lain mengelilingi kapiler pembuluh darah dan berfungsi sebagai sawar darah di otak (Morris, 2005).



Gambar 3.11. Astrofit (Oberheim *et al*, 2011)

Astrocyt adalah komponen sel glial yang mendukung jaringan neural. Peran penting astrocyt antara lain transmisi sinapsis serta proses informasi melalui fungsi sirkuit neuronal, diferensiasi dan survival neuron, memproduksi matriks ekstraseluler, angiogenesis dan pembentukan *Blood Brain Barrier* (BBB) (Sofroniew & Vinters, 2010). Secara *in vivo*, astrocyt memiliki kemampuan untuk mengurangi dan menyimpan Ca^{2+} pada celah sinapsis serta memodulasi Ca^{2+} wave sehingga dapat mengontrol pelepasan neurotransmitter. Selain itu, astrocyt dapat berfungsi sebagai *clearance* dari ion-ion ekstraseluler serta memodulasi neurotransmitter sinapsis. Pada plastisitas sinapsis, rangsangan *presinaps* di hipokampus akan menaikkan kadar Ca^{2+} di astrocyt, yang bila rangsangannya kuat dapat melepaskan glutamat dan mengaktifkan reseptor glutamat di astrocyt (Yudiarto *et al.*, 2011).



Gambar 3.12. Skema fungsi astrocyt pada sistem saraf pusat yang sehat (Sofroniew & Vinters, 2010)

Astrosit berperan memberi nutrisi pada neuron. Astrosit mengeluarkan berbagai enzim penting untuk beberapa jalur metabolisme yang justru tidak diekspresikan oleh neuron termasuk didalamnya enzim yang terlibat pada metabolisme asam amino, metabolisme karbohidrat dan metabolisme glikogen. Astrosit mengatur metabolisme energi di otak. Energi utama disimpan dalam bentuk glikogen pada astrosit otak mamalia. Glikogen astrosit dengan cepat akan dipakai sebagai sumber energi untuk neuron ketika glukosa otak menurun (Rossi *et al.*, 2007).

Astrosit mengatur konsentrasi kalsium intraseluler (Ca^{++}) yang berfungsi dalam hubungan astrosit-astrosit serta dalam komunikasi antarsel neuron-astrosit. Peningkatan konsentrasi (Ca^{++}) astrosit dapat terjadi sebagai akibat dari pelepasan penyimpanan intraseluler dan dipicu oleh *transmitter* termasuk glutamat dan purin selama aktivitas neuron. Pelepasan *transmitter* glutamat dari astrosit ke ruang ekstraseluler akan memicu arus yang dimediasi reseptor di neuron dan disebarkan ke astrosit tetangga. astrosit dapat berpasangan dengan astrosit tetangga melalui sambungan celah yang dibentuk oleh koneksin dan hubungan sinapsis astrosit ke dalam jaringan multiseluler dapat berperan dalam fungsi normal maupun gangguan SSP. Fungsi astrosit dalam keadaan fisiologis dapat dilihat pada gambar 3.12. Salah satu peran astrosit terhadap fungsi kognitif adalah pada pembentukan dan fungsi dari sinapsis, terutama selama masa perkembangan. Astrosit diketahui mengeluarkan signal-signal molekuler seperti thrombospondin (Sofroniew & Vinters, 2010).

Astrosit juga berperan pada plastisitas sinapsis. Pada proses tersebut astrosit meregulasi konsentrasi neurotransmitter ekstraseluler, mengatur aktivitas dan ekspresi reseptor pada neuron *postsinaps* melalui aktivitas gliotransmitter serta berperan dalam mengurangi aktivitas dan memicu pergantian koneksi yang tidak menguntungkan (Ota *et al.*, 2013).

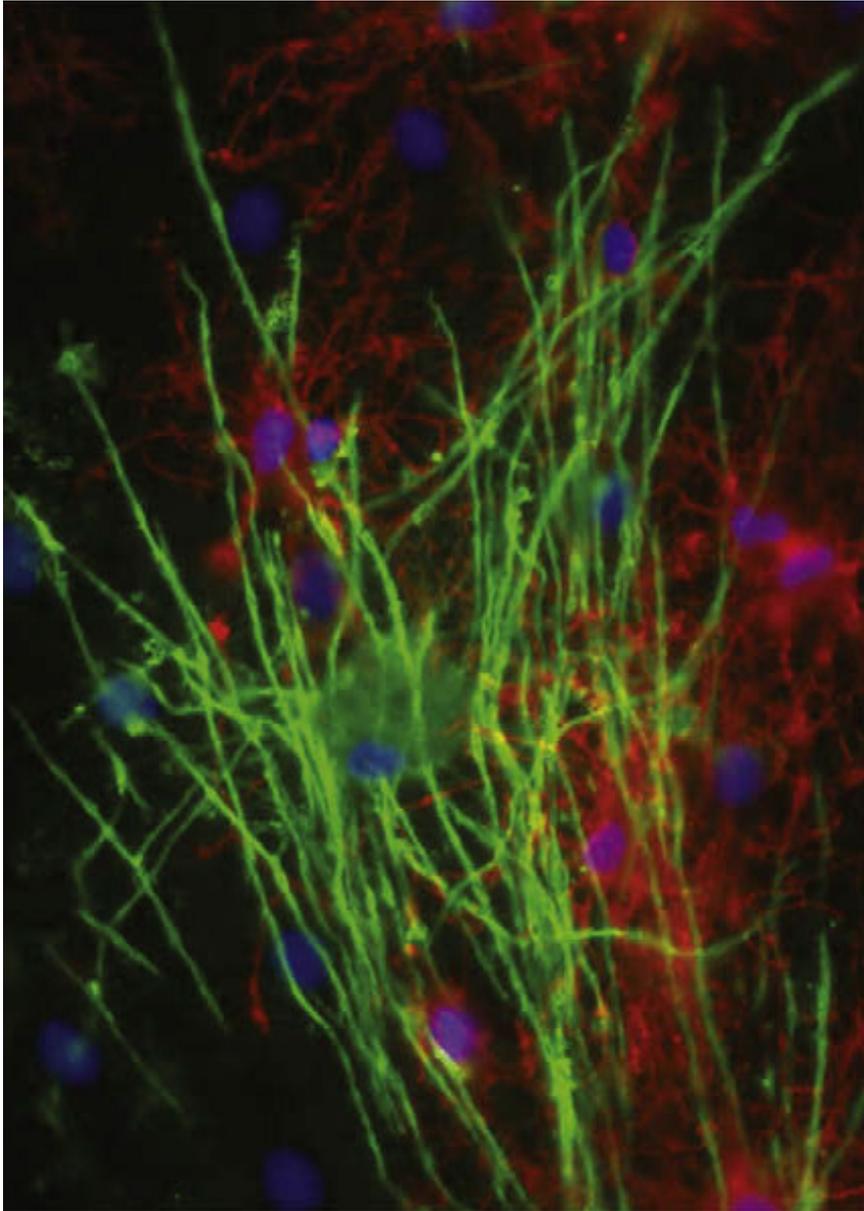
Dalam sistem glutaminergik, astrosit mengeluarkan glutamat untuk merespon aktivitas, memodulasi ekspresi reseptor glutamat dan memasukkan kembali glutamat dari celah sinapsis ke dalam astrosit melalui *transporter* glutamat. Regulasi glutamat dicelah sinapsis ini sangat penting bagi fungsi normal sistem saraf pusat. Keberadaan glutamat *transporter* di astrosit berhubungan dengan pengaturan kadar glutamat ekstraseluler (Maragakis & Rothstein, 2006).

Astrodit adalah elemen penting dari sistem saraf terutama kemampuan plastisitas adaptifnya. Hal ini penting sebagai fungsi regenerasi setelah terjadi cedera atau gangguan pada sistem saraf. Plastisitas adaptif melibatkan arborisasi dendritik dan aksonal, jumlah dan ukuran sinapsis (struktur plastisitas sinapsis), perubahan komposisi dan kepadatan reseptor, regulasi pelepasan neurotransmitter di sinapsis tertentu, atau mengatur ulang kekuatan semua sinapsis dalam neuron tertentu. Astrodit terlibat juga dalam neurogenesis pada sistem saraf pusat mamalia dewasa. Hal ini menunjukkan bahwa astrodit secara positif mengontrol neurogenesis pada dua wilayah otak khususnya pada *gyrus dentatus* hipokampus dan zona subventrikuler (Pekny *et al.*, 2016). Neurogenesis memainkan peran penting dalam kapasitas memori (pembelajaran dan informasi memori) di hipokampus. Neurogenesis mengatur proses LTP. Penurunan dan peningkatan dalam neurogenesis berpengaruh pada memperpanjang atau memperpendeknya persistensi LTP (Alam *et al.*, 2018).

B. Oligodendrosit

Interaksi seluler oligodendrosit dengan Schwann yang membungkus membrann neuron di sekitar akson untuk membentuk mielin. Selain memberikan isolasi dan dukungan trofik untuk neuron, glia mielinisasi adalah sel aktif dalam fungsi sistem saraf, membentuk sifat struktural dan listrik akson dengan mengontrol diameternya, serta jarak dan pengelompokan saluran ion di node dan paranodalnya. Sel Schwann juga membantu mendorong regenerasi akson dan pembentukan serta fungsi sinapsis di sambungan neuromuskuler. Hingga saat ini, pemahaman tentang bagaimana sel Schwann dan oligodendrosit melakukan proses mielinisasi masih sangat terbatas. Oligodendrosit dihasilkan oleh Oligodendrosit Precursor Cells (OPC) yang bermigrasi dari zona germinalnya selama perkembangan dan setelah cedera ke daerah di mana akson tidak bermielin, melapisi akson ini dan kemudian membungkusnya. Sementara mekanisme pembungkus sebagian besar masih belum diketahui, neuregulin-1 telah diidentifikasi sebagai sinyal aksonal kritis yang mengendalikan mielinisasi di sistem saraf tepi dan gliomedin telah diidentifikasi sebagai kunci sinyal sel Schwann yang memicu pengelompokan saluran natrium pada node Ranvier. Meskipun sinyal di SSP dan SST akan sama, namun regulasi diferensial sinyal aksonal sensorik oleh NGF menunjukkan mekanisme yang berbeda. Neuregulin-1

isoform yang mengendalikan mielinisasi sel Schwann ternyata tidak penting untuk mielinisasi SSP, dan gliomedin tidak terlibat dalam pengelompokan saluran ion yang diinduksi oleh oligodendrosit (Barres, 2008).



Gambar 3.13. Oligodendrosit (Barres, 2008)

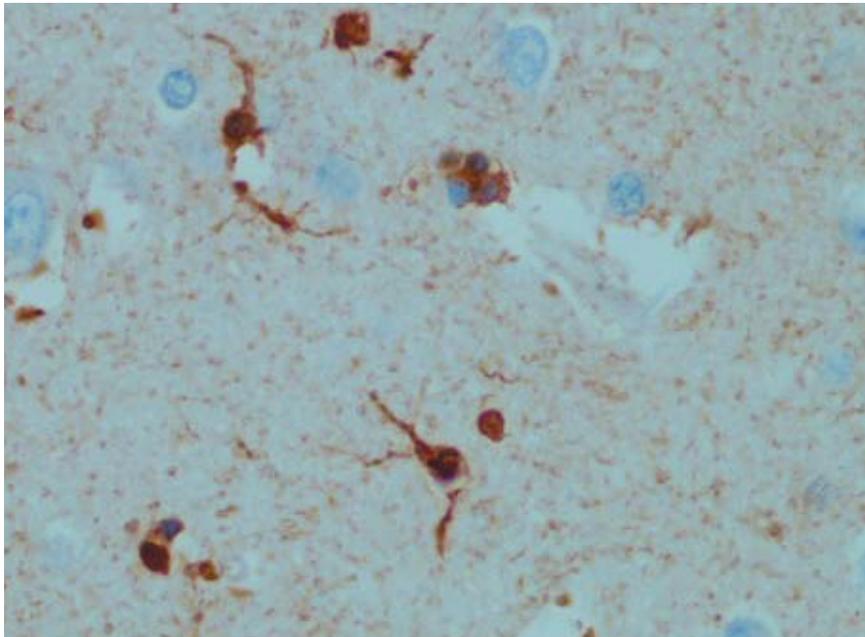
Mekanisme molekuler yang memungkinkan oligodendrosit untuk mengenali, menyelubungi, dan membungkus akson masih banyak yang tidak diketahui. Tikus knockout yang tidak mengekspresikan protein mielin utama dan lipid, ternyata menunjukkan proses mielinisasi lebih baik, yang jelas diperlukan untuk membungkus di SSP (tetapi buka saraf tepi). Pada transkriptom astrosit dan transkriptom oligodendrosit telah mengungkapkan sejumlah besar molekul spesifik yang diekspresikan oleh oligodendrosit yang perannya sebagian besar belum diketahui (Barres, 2008).

C. Mikroglia

Mikroglia berjumlah sekitar 5-12% dari total populasi glial. Mikroglia memainkan peran penting sebagai sel fagositik imunokompeten dalam proses penyakit SSP yang menular, traumatis, inflamasi, iskemik dan degeneratif. Mikroglia pertama kali dikenali oleh Nissl di otak dan kemudian diklasifikasikan sebagai jenis sel yang berbeda selain oligodendrosit dan astrosit. Secara umum mikroglia diturunkan dari sel hematopoietik mesodermal. Hal itu telah banyak dibuktikan dari sel prekursor merupakan garis keturunan monosit-makrofag pada otak yang sedang berkembang selama embrionik, janin atau tahap pascakelahiran dan berubah menjadi sel mikroglial yang mengekspresikan beberapa protein (Dheen *et al.*, 2007).

Berdasarkan studi morfologi, sel mikroglia diklasifikasikan menjadi tiga jenis: amoeboid, bercabang dan reaktif. Bentuk reaktif ditemukan secara kondisi patologis. Sel mikroglial amoeboid ditemukan pada otak yang sedang berkembang dengan ukuran besar tubuh sel bulat dan proses pendek. Selama tahap pascakelahiran, perkembangan mikroglia amoeboid berubah menjadi mikroglia bercabang, badan sel kecil dengan banyak proses percabangan yang ramping, yang mewakili populasi yang relatif permanen di CNS dewasa. Sel mikroglia bercabang ini, pada otak sehat dapat dilihat di semua wilayah SSP. Mikroglia membantu dalam renovasi dan pematangan otak dan mendukung pembersihan sisa-sisa sel setelah apoptosis. Bentuk mikroglia reaktif dipicu oleh berbagai penyakit neurodegeneratif maupun cedera otak. Jika ada stimulasi, sel mikroglia bercabang akan mengalami serangkaian perubahan morfologis dan fungsional untuk memobilisasi seluler dan sistem pertahanan molekuler SSP. Mikroglial yang diaktifkan akan mengekspresikan berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan sebagai tanggapan cedera saraf dalam kondisi patologis. Diyakini mikroglia yang

diaktifkan akan mengerahkan efek sitotoksik di otak melalui dua proses yang sangat berbeda namun saling melengkapi. Pertama, mereka dapat bertindak sebagai fagosit yang melibatkan kontak sel-ke-sel secara langsung. Kedua, mereka mampu melepaskan berbagai macam zat yang berpotensi berbahaya seperti oksida nitrat melalui sintase oksida nitrat yang diinduksi. Mikroglia teraktivasi mengatur banyak reseptor permukaan seperti major histocompatibility complex (MHC) atau melengkapi reseptor dan mengeluarkan berbagai faktor aktif biologis yang dapat larut, yang dapat berupa neurotropic, antara lain Glia -Derived Neurotrophic Factor (GDNF) atau proinflamasi dan neurotoksik antara lain tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukin 1 β (IL-1 β), nitric oxide (NO), superoxide, eicosanoids dan quinolinic acid) (Wojtera *et al.*, 2005).



Gambar 3.14. Mikroglia (Wojtera *et al.*, 2007)

3.5. PEMBULUH DARAH

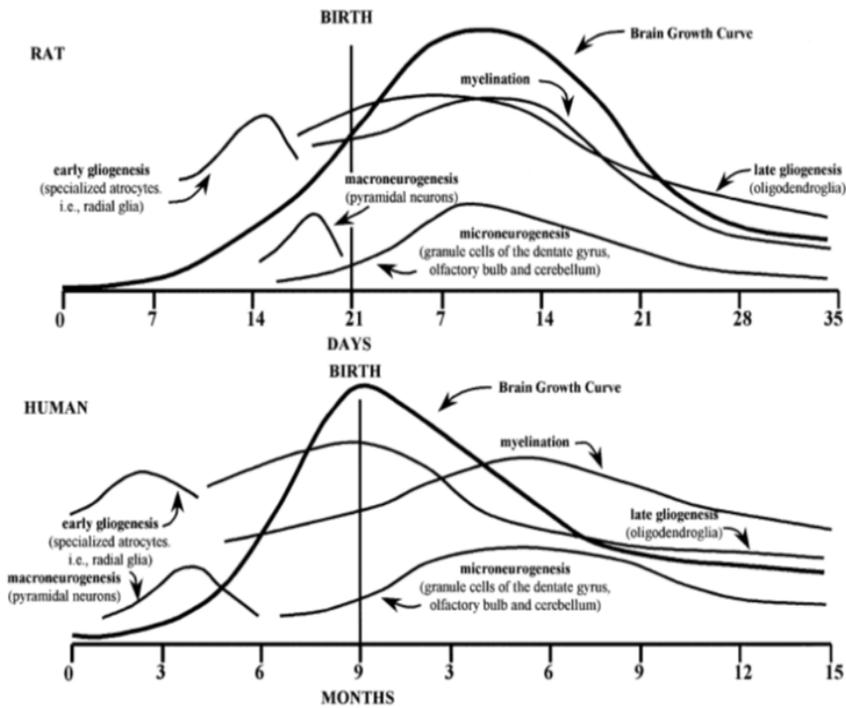
Pada orang dewasa, berat otak kira-kira 1,4 kg dengan konsumsi oksigen pada otak diperkirakan 50 cc/menit. Jadi meskipun berat otak hanya 2% dari total berat tubuh namun kecepatan metabolismenya mencapai 20% dari keseluruhan konsumsi oksigen tubuh. Untuk mensuplai

kebutuhan oksigen yang demikian besar, maka aliran darah ke otak harus lancar dan efisien. Kecepatan aliran darah ke otak kira-kira 750 cc/menit atau 15% dari jumlah aliran darah ke seluruh tubuh. Jika terjadi peningkatan aktivitas di otak maka diperlukan suplai darah di otak juga akan makin meningkat (Mardiati, 2010).

Berbagai faktor ikut mempengaruhi peredaran darah di otak. Gas dalam darah, keadaan metabolisme otak dan autoregulasi merupakan faktor utama yang mempengaruhi peredaran darah tersebut. Hypercapnea dan hypoxia dapat menimbulkan dilatasi pembuluh darah cerebral dan hipocapnia sebaliknya dapat menimbulkan vasokonstriksi pembuluh darah otak. Perubahan dalam faktor kimiawi ini bahkan dapat meningkatkan sampai 10 kali lipat aliran darah ke otak. Autoregulasi oleh pembuluh darah otak dapat mempertahankan suatu aliran yang konstan walaupun terjadi perubahan-perubahan yang besar dalam tekanan darah arteri. Salah satu contoh, aliran darah cerebral akan menurun jika terjadi hipotensi berat (dibawah 60 mmHg) dan akan meningkat pada hipertensi berat (diatas 160 mmHg). Meskipun terjadi perubahan cukup besar terhadap tekanan darah sistemik namun aliran darah ke substansia grisea dan substansia alba di otak, medulla spinalis, truncus cerebri dan cerebellum, tetap dapat dipertahankan tidak berubah.

3.6. PERIODE KRITIS PERKEMBANGAN OTAK

Peran nutrisi pada awal kehidupan berpengaruh dalam perkembangan kognitif, terutama pada periode kritis saat perkembangan otak. Selama masa perkembangan otak, terjadi berbagai proses seperti neurogenesis, gliogenesis, diferensiasi sel, migrasi sel, mielinisasi, pembentukan sinaps serta pembentukan dan pengeluaran neurotransmitter (Morgane *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* (Laus *et al.*, 2011).

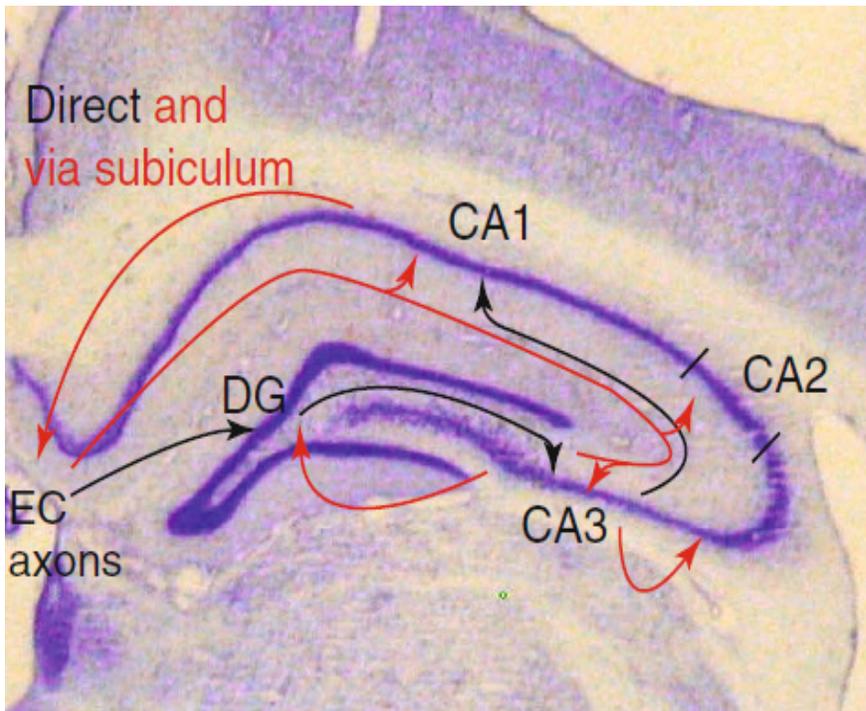


Gambar 3.15. Perbandingan perkembangan otak tikus dan otak manusia (Morgane *et al.*, 2002)

Proses perkembangan sistem saraf pusat pada tikus mirip dengan manusia. Perbedaan spesifik maturitas otak antara tikus dan manusia terlihat pada gambar 3.14. Siklus hidup yang pendek memungkinkan dilakukan penelitian dalam beberapa generasi sehingga perkembangan pada model hewan coba terutama perubahan biologi dan tingkah laku dapat dipelajari (Laus *et al.*, 2011; Morgane *et al.*, 2002).

3.7. STRUKTUR OTAK PENYIMPAN MEMORI

Memori mengacu pada proses dimana informasi yang baru saja didapatkan disimpan dan digunakan untuk kegunaan yang akan datang. Secara fisiologi memori disebabkan oleh perubahan kemampuan transmisi sinapsis dari satu neuron ke neuron berikutnya yang dihasilkan oleh aktivitas neural sebelumnya. Perubahan ini menyebabkan jalur yang difasilitasi berkembang menjadi transmisi sinyal pada sirkuit neural di otak. Jalur yang difasilitasi ini disebut *memory traces* (Guyton & Hall, 2016).



Gambar 3.16. Struktur Hipokampus beserta lapisan CA1 dan CA3 (Knierim, 2015)

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 *et al.*, 2011). Fungsi memori sangat penting karena menentukan intelegensi seseorang. Dalam penyimpanan dan pengaturan memori ini, struktur otak manusia yang berperan penting adalah hipokampus (Borovok *et al.*, 2016). Pada manusia, hipokampus adalah struktur memanjang yang terkubur dalam lobus temporal medial. Penampang dari sumbu panjangnya mengungkapkan konektivitas anatomi hipokampus, yang disebut *loop trisynaptic*. Korteks *entorhinal* memberikan masukan kortikal utama ke hipokampus melalui proyeksi jalur *gyrus dentatus* (Sinapsis 1). *Gyrus dentatus* memproyeksikan ke wilayah CA3 melalui jalur *mossy fiber* (Sinapsis 2). Proyek CA3 ke wilayah CA1 melalui jalur *Schaffer Collateral* (Sinapsis 3). CA1 memproyeksikan kembali ke korteks *entorhinal*, menyelesaikan *loop*. Akson CA3, selain proyeksinya ke CA1, juga mengirim kolateral yang membuat sinapsis ke neuron CA3 lainnya. Berbagai jalur ini dapat dilihat

pada gambar 3.1. Jalur kolateral berulang ini menginspirasi sejumlah teori berpengaruh CA3 sebagai sistem memori asosiatif, menampilkan dinamika penting untuk mendukung proses memori (Knierim, 2015).

Memori spasial adalah kemampuan organisme (manusia maupun hewan) dalam mengetahui lokasi tempat dia berada dilingkungannya dan mampu melakukan navigasi secara efektif. Memori spasial berkenaan dengan struktur spasial ruang dan peta, menentukan dimana suatu objek berada, menentukan rute dari suatu tempat ke tempat lain dan jarak antar tempat satu dengan tempat lain (Byrne, 2003). Hipokampus sendiri merupakan bagian yang esensial untuk menyimpan informasi yang baru saja didapat. Hipokampus terlibat dalam memori spasial. Struktur otak yang terlibat dalam berbagai fungsi *learning* dan *memory* dapat dilihat pada tabel 3.1. O’Keefe dan Dostrovsky menemukan adanya sel tertentu di hipokampus yang mengalami lecutan ketika hewan coba berada pada lokasi spesifik di lingkungan tertentu. Mereka menyebutnya sebagai *Place cells*. *Place cells* adalah neuron yang mengalami lecutan secara maksimal ketika hewan tersebut dimasukkan ke dalam lokasi lingkungan tertentu. *Place cells* yang terdapat di dalam hipokampus akan merespon terkait pola-pola visual serta pola-pola gerakan spesifik yang keduanya dianggap sebagai kombinasi kompleks dari stimulus. Hal ini diperlukan guna mempelajari tanda-tanda dari navigasi spasial. Peta spasial ini digunakan oleh hewan untuk mengidentifikasi perbedaan tempat (situasi). Informasi yang masuk akan diorganisasikan ke dalam *working memory* sebagai memori jangka pendek (Gluck *et al.*, 2014).

Tabel 3.1. Area otak yang berperan dalam *learning* dan *memory* (Lynch, 2004)

No	Tipe <i>Learning/Memory</i>	Area Otak yang terlibat
1	<i>Spatial learning</i>	Hipokampus, Parahipokampus, <i>subiculum</i> , <i>cortex</i> (lobus temporalis, area 47, <i>posterior parietal</i>)
2	Emosional <i>memory</i>	<i>Amygdale</i>
3	<i>Recognition memory</i>	Hipokampus, lobus temporalis
4	<i>Working memory</i>	Hipokampus, <i>prefrontal</i>
5	<i>Motor skills</i>	<i>Striatum</i> , serebelum
6	<i>Habituation</i>	<i>Ganglia basalis</i>

Perubahan pada tingkat seluler dalam pembentukan memori telah banyak diungkapkan peneliti. Sebagian besar ahli neurosains berpendapat bahwa memori disimpan dalam bentuk keamatan hubungan sinapsis antar neuron. Bahan fisiologis penyimpan informasi dalam *hipokampus* berhubungan dengan keterlibatan *long term potentiation* (LTP). Pada hipokampus banyak ditemukan reseptor NMDA, khususnya pada lempeng CA1 dan *gyrus dentatus*. Reseptor NMDA ini mengontrol saluran ion kalsium. Kanal reseptor NMDA sangat mudah ditembus oleh Ca^{2+} . Hal ini berakibat ion Ca^{2+} dapat masuk dan menyebabkan peningkatan konsentrasi Ca^{2+} pada dendritik neuron *postsinaps* sehingga memicu *Long Term Potentiation* (LTP). Ca^{2+} masuk ke dalam ruang intraseluler merupakan langkah penting untuk induksi (LTP). Glutamat akan merangsang dan membuka reseptor mGlu sehingga mengakibatkan semakin banyak Ca^{2+} masuk intraseluler. Ca^{2+} ini kemudian merangsang enzim kinase dan fosforilasi protein yang nantinya mengubah Ca^{2+} menjadi bentuk aktif yaitu Ca^{2+} /*calmodulin-dependent protein kinase II* (CaMKII), *Ca/phospholipids-dependent protein kinase C* (PKC) dan *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK). CaMKII dapat melakukan *autophosphorilasi* sehingga proses LTP dapat berlangsung. Hal ini disebut *early LTP* dan berlangsung 1-3 jam (Yudiarto et al., 2011)

LTP yaitu proses dimana kekuatan sinapsis ditambah pada saat input eferens spesifik ke hipokampus dirangsang pada pola berpasangan. Peningkatan aktivitas sinapsis ini melalui proliferasi dan ketahanan sel. Selama masa pembelajaran, plastisitas sinapsis akan memicu proses neurogenesis. Disisi lain, LTP berhubungan dengan pertumbuhan spina baru sehingga terjadi perubahan morfologi spina (Leuner & Gould, 2010).

Stimulasi reseptor glutamat tipe NMDA, menghasilkan depolarisasi *postsinaps* pada reseptor α -*Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionate* (AMPA) dan mengikat glutamat, diikuti masuknya Ca^{2+} ke dalam neuron *postsinaps*. LTP dimulai ketika adenil siklase diaktivasi oleh Ca^{2+} calmodulin atau oleh input modulatori yang menstimulasi adenil siklase melalui reseptor pasangan G-protein. Hal ini memicu peningkatan kadar cAMP. Peningkatan kadar cAMP ini mengaktivasi *protein kinase A* (PKA) untuk kemudian masuk kedalam nukleus yang akan memfosforilasi *cAMP respon binding protein* (CREB). Protein kinase lain seperti CaMKII, CaMKIV dan *mitogen-activated protein* (MAP) *kinase*, juga meregulasi ekspresi gen dan saat ini dipahami

sebagai informasi silang yang ekstensif terhadap jalur kinase yang berbeda (Abel & Lattal, 2001). Apabila rangsangan diteruskan paling sedikit 24 jam (*late LTP*) maka diperlukan pembentukan protein baru dan mRNA melalui jalur *cAMP-PKA-MAPK-CREB signalling*. Salah satu sintesa protein baru di *hipokampus* adalah neurotrophin (Yudiarto *et al.*, 2011).

BAB 4

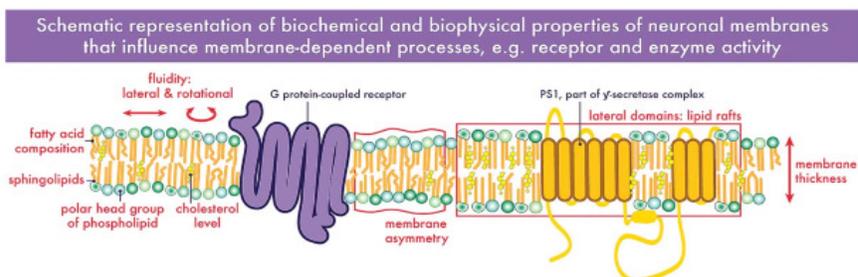
BIOKIMIA DAN NUTRISI OTAK

4.1. BIOKIMIA SEL OTAK

A. Membran sel otak

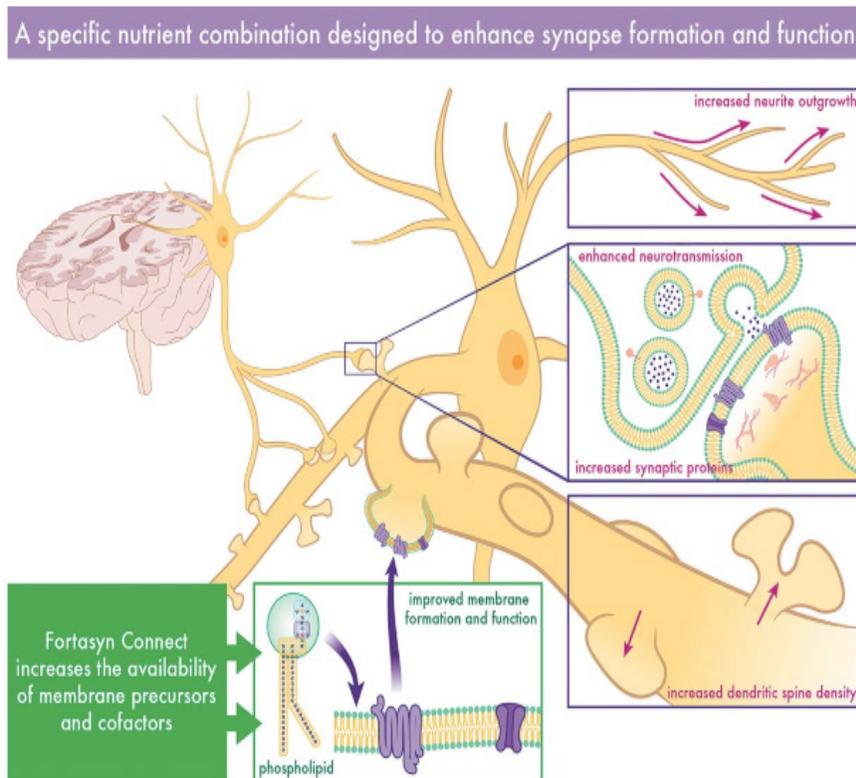
Sel otak, seperti sel pada umumnya memiliki membran sel yang merupakan syarat mutlak bagi sel untuk mempertahankan hidupnya. Membran plasma merupakan struktur yang sangat viskus dan elastis. Ia membentuk ruang tertutup di sekeliling protoplasma selular untuk memisahkan sel satu dengan lainnya dan mempunyai permeabilitas yang selektif. Fungsi utama membran adalah sebagai sawar untuk mempertahankan perbedaan komposisi antara ekstrasel dan intrasel misalnya ion-ion di cairan intra dan ekstraseluler. Membran sel bukan hanya sebagai sawar pemisah antara intra dan ekstrasel, tetapi banyak fungsi penting lainnya, sehingga kerusakan pada membran sel akan berdampak pada kematian sel.

Membran sel menunjukkan suatu susunan yang seragam yakni tersusun atas suatu lapisan rangkap dari molekul lipid yang tidak terputus dengan tebal kurang lebih 5 nm, protein dan karbohidrat yang terikat pada lipid dan protein. Karakter lipid, protein dan karbohidrat dapat sangat berbeda tergantung tipe sel dan tipe membran. Komposisi membran sel saraf terdiri atas hampir 75% lipid, 20% protein dan 5% karbohidrat. Proporsi relatif kandungan lipid terdiri atas terutama glikolipid dan kolesterol, kemudian fosfatidilkolin, fosfatidilserin, fosfatidiletanolamin, sfingomielin dengan proporssi yang hampir sama, dan sedikit lipid yang lain.



Gambar 4.1 Membran sel saraf merupakan tempat utama aktivitas neuronal (van Wijk et al, 2014)

Membran sel saraf merupakan tempat utama aktivitas neuronal, misalnya aktivasi reseptor pasangan protein G dan aktivitas γ -secretase. Kompleks γ -secretase yang aktif mencakup beberapa protein yakni presenilin (PS1 atau PS2) yang merespon pembukaan A β PP. Perubahan biokimia dan fisik secara langsung mempengaruhi komposisi dan struktur membran yang berdampak terhadap kebanyakan proses yang tergantung membran. Oleh karena itu maka sifat biokimia dan biofisik membran sel saraf ini merupakan penentu penting dari fungsi saraf. Beberapa sifat membran ditentukan oleh komposisi asam lemak dan fosfolipid, kadar kolesterol, kadar sfingolipid, fluiditas lateral dan rotasi, asimetris membran, ketebalan membran dan komposisi susunan lipid (Gambar 4.1). Sifat-sifat ini telah terbukti dapat berubah oleh induksi nutrisi (van Wijk et al, 2014).

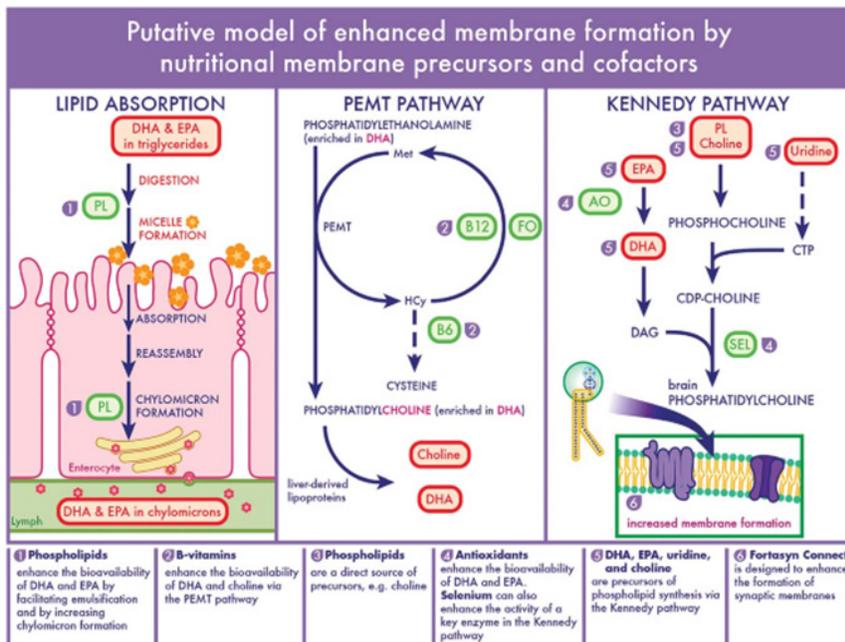


Gambar 4.2. Pembentukan sinap-sinap baru memerlukan sintesis membran sel saraf yang baru (van Wijk et al, 2014)

Asupan kombinasi nutrisi spesifik meningkatkan ketersediaan prekursor dan kofaktor membran. Uridine, DHA, EPA, dan kolin merupakan prekursor untuk fosfolipid yang merupakan penyusun utama membran sel saraf. Diet Vitamin B, C, E, selenium dan fosfolipid bekerja sebagai kofaktor dengan meningkatkan ketersediaan prekursor membran atau secara langsung mempengaruhi membran neuron atau sintesis membran. Kombinasi pemberian nutrisi prekursor dan kofaktor diperlukan untuk menstimulasi pembentukan dan fungsi membran. Perubahan ini ditunjukkan dengan meningkatnya pertumbuhan neurit, kadar protein spesifik pre dan post-sinaptik dan jumlah spinal dendritik, semuanya merupakan prasyarat untuk pembentukan sinapsis baru (Gambar 4.2) (van Wijk et al, 2014).

Fosfatidilkolin dan fosfatidiletanolamin merupakan fosfolipid terbanyak di otak yang disintesis masing-masing melalui jalur cytidine diphosphate (CDP)-choline dan CDP-ethanolamine. Jalur ini bersama-sama dikenal sebagai jalur Kennedy. Sfingomielin umumnya dibentuk dari kombinasi ceramid dan unit fosfokolin dari fosfatidilkolin. Fosfatidilkolin dibuat melalui reaksi pertukaran serin menjadi kolin atau etanolamin pada fosfatidilkolin dan fosfatidil etanolamin. Jalur *de novo* sintesis fosfatidilinositol dimulai dengan pembentukan CDP-diasilgliserol (DAG) dari DAG 3-fosfat dan sitidin trifosfat. Unit DAG yang aktif kemudian bereaksi dengan inositol membentuk fosfatidilinositol (Gambar 4.3) (van Wijk et al, 2014).

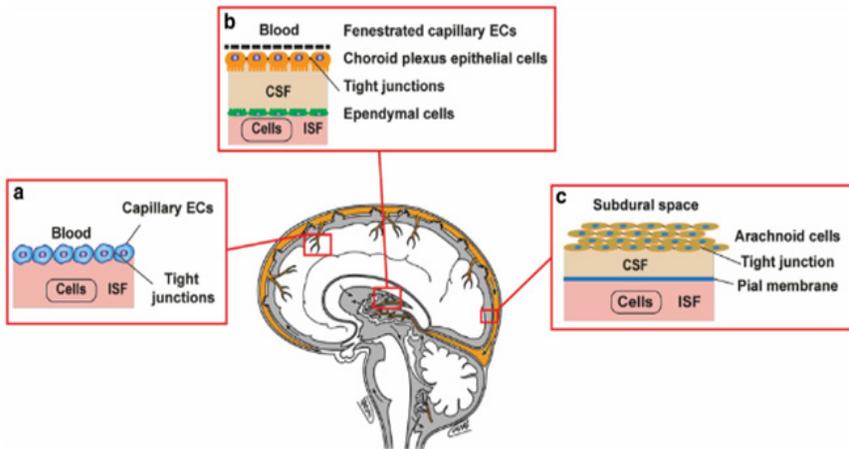
Sintesis seluruh membran fosfolipid utama tergantung pada sirkulasi nutrisi prekursor. Sebagai contoh, sintesis PC memerlukan kolin, pirimidin (uridin) dan PUFAs (DHA). Prekursor-prekursor ini bekerja dengan meningkatkan saturasi substrat-enzim yang mengkatalisis tahap penentu sintesis fosfolipid. Ketiga prekursor dibutuhkan untuk meningkatkan sintesis PC di membran saraf. Kadar dari prekursor di dalam darah sangat mempengaruhi kecepatan sintesis fosfolipid. Nutrien lain yang bekerja sebagai prekursor pada sintesis fosfolipid, baik dengan meningkatkan ketersediaan prekursor fosfolipid atau secara langsung mempengaruhi jalur Kennedy. Secara spesifik selenium menstimulasi sintesis PC dengan meningkatkan aktivitas enzim kunci pada jalur Kennedy, CDP-kolin; DAG kolinfosfo transferase (van Wijk et al, 2014).



Gambar 4.3 Prekursor dan kofaktor diduga bekerja pada beberapa proses fisiologis dan biokimia. (1) Peningkatan pembentukan membran sinaptik membutuhkan kombinasi peningkatan pasokan nutrisi prekursor dan kofaktor membran. Ketersediaan prekursor membran (berwarna merah) dipengaruhi oleh asupan nutrisi dan kofaktor (berwarna hijau) yang meningkatkan ketersediaan prekursor. Diet fosfolipid dapat meningkatkan ketersediaan prekursor DHA dan EPA dengan meningkatkan penyerapannya dari usus ke dalam enterosit dan getah bening (panel kiri). (2) Asupan folat, vitamin B12, dan vitamin B6 dalam makanan mempengaruhi konsentrasi plasma dari prekursor DHA dan kolin karena ketersediaannya mempengaruhi kapasitas metilasi dan kadar homosistein plasma, yang pada gilirannya mempengaruhi jalur PEMT (panel tengah). (3) Vitamin C, E, dan selenium dapat berfungsi sebagai antioksidan untuk melindungi prekursor membran DHA dan EPA (panel kanan). AO, antioxidants; CDP-choline, cytidine diphosphate choline; CTP, cytidine triphosphate; DAG, diacylglycerol; B6, vitamin B6; B12, vitamin B12; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; FO, folate; HCy, homocysteine; Met, methionine; PEMT, phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase; PL, dietary phospholipids; SEL, selenium (van Wijk et al, 2014)

B. Sawar darah otak (*blood brain barrier*)

Neuron membutuhkan pasokan oksigen dan nutrisi yang konstan untuk homeostasis otak yang sensitif terhadap perubahan konsentrasi oksigen dan nutrisi yang kecil sekalipun. Untuk itu otak dimodifikasi membentuk sawar darah otak (*blood brain barrier*; BBB). Sawar darah otak terdiri atas pembuluh darah yang dibangun oleh sel endotel khusus (EC), astroisit, perisit, dan neuron terminasi. Astroisit meletakkan ujung kakinya di atas lamina basal yang berkesinambungan dan membentuk penghalang yang sangat membatasi. Perisit, sejenis sel mesenkim, menempati ruang perivaskular, antara dinding kapiler dan ujung astroisit, kecuali di pembuluh darah besar dimana sel otot polos menggantikannya. Perisit berperan mengatur irama pembuluh darah, stabilitas, perbaikan dan angiogenesis, yang juga mampu memodulasi fungsi astroglial. Neuron terminal juga berpartisipasi secara aktif dalam struktur ini (Tajes et al, 2014).

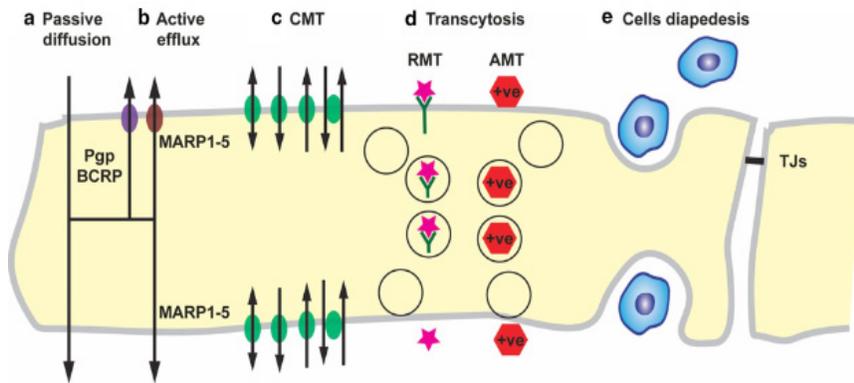


Gambar 4.4. Sawar biologis yang melindungi otak. a. blood-brain barrier; b. blood-CSF barrier; c. archnoid barrier (Kadry et al, 2020)

Sistem penghalang terintegrasi ini, sekaligus melindungi otak dari senyawa yang berbahaya, juga merupakan hambatan utama untuk transpor obat ke dalam sistem saraf pusat (SSP). Secara keseluruhan, BBB berfungsi sebagai interface dinamik yang mengatur homeostasis otak dan melindungi SSP, yang dapat merespons berbagai kondisi fisiologis dan patologis. Induksi dan pemeliharaan fungsi barrier terutama terletak pada interaksi antara

endotel mikrovaskular, prosesus kaki astrositik (yang menginvestasikan hampir 99% area permukaan abluminal dari kapiler otak), dan perisit (Kadry et al, 2020).

Fungsi fisiologis sawar darah otak pada blood-brain interface yakni (1) memelihara homeostasis ion dan nutrisi otak; (2) meregulasi kadar neurotransmitter; (3) membatasi makromolekul plasma yang merugikan otak; (4) melindungi otak dari berbagai neurotoksin. Transpor berbagai molekul yang melewati sawar darah otak dapat terjadi secara difusi pasif, efluks aktif, carier-mediated transport (CMT), receptor-mediated transport (RMT), cell diapedesis untuk sel-sel imun (Gambar 4.5) (Kadry et al, 2020).



Gambar 4.5 Berbagai metode transpor melewati sawar darah otak. CMT= carrier mediated transport; RMT=receptor mediated transport, AMT adsorptive mediated transport (Kadry et al, 2020)

C. Neurotransmitter

Neurotransmitter adalah bahan kimia endogen yang memungkinkan neuron berkomunikasi satu sama lain di seluruh tubuh sehingga memungkinkan otak untuk menyediakan berbagai fungsi melalui proses transmisi sinaptik kimia. Bahan kimia endogen ini merupakan bagian integral dalam membentuk kehidupan dan fungsi sehari-hari. Neurotransmitter terlibat dalam proses perkembangan manusia awal, termasuk neurotransmisi, diferensiasi, pertumbuhan neuron, dan perkembangan sirkuit saraf. Neurotransmitter tertentu mungkin muncul pada titik perkembangan yang berbeda.

Terdapat sejumlah neurotransmitter yang digunakan oleh tubuh untuk fungsi yang berbeda, termasuk asetilkolin, glutamat, GABA, glisin, dopamin, norepinefrin, dan serotonin. Glutamat merupakan neurotransmitter rangsang utama yang digunakan di otak dan mediator utama plastisitas sistem saraf. Glutamat terlibat dalam sinapsis yang dapat dimodifikasi, merupakan elemen penyimpanan memori otak. Asam gamma-aminobutirat (GABA) dan glisin, sebaliknya, berfungsi sebagai neurotransmitter penghambat utama. GABA terlibat dalam sekitar 40% proses penghambatan di otak. Glisin ditemukan terutama di sumsum tulang belakang. Dopamin berperan penting dalam beberapa fungsi otak, termasuk pembelajaran, kontrol motorik, penghargaan, emosi, dan fungsi eksekutif. Dopamin juga terlibat dalam gangguan kejiwaan dan neurologis. Serotonin adalah neurotransmitter yang memodulasi berbagai proses neuropsikologis dan aktivitas saraf dan menjadi target banyak obat psikiatri dan neurologi. Serotonin juga mempengaruhi motilitas usus, kontrol kandung kemih, dan fungsi kardiovaskular. Norepinefrin merupakan monoamina yang disintesis di sistem saraf pusat dan saraf simpatik. Lokus coeruleus otak memainkan peran penting dalam pensinyalan norepinefrin. Pelepasan norepinefrin di otak memberikan efek pada berbagai proses, termasuk stres, tidur, perhatian, fokus, dan peradangan. Norepinefrin berperan dalam memodulasi respons sistem saraf otonom. Histamin adalah neurotransmitter lain yang memediasi fungsi homeostatik dalam tubuh, meningkatkan kesadaran, memodulasi perilaku makan, dan mengontrol perilaku motivasi (Sheffler et al, 2021).

D. Metabolisme di Sel Otak

Otak manusia sebagai pusat dari kontrol tubuh dalam membuat keputusan, merencanakan aktivitas kompleks, hingga memproses kebutuhan emosi menghasilkan pengeluaran energi yang tinggi. Sekitar 20 % dari kebutuhan energi seseorang saat istirahat, di mana 70-80 % digunakan oleh sel neuron dan sisanya terbagi oleh sel-sel glial (astrofit, oligodendrosit, dan microglia) (Camandola dan Mattson, 2017). Pada neuron, tepatnya di celah sinaps, perubahan potensial listrik yang mengawali kerja saraf pada *post-sinaps* disebabkan oleh gradasi ion berkelanjutan (*sustained ion gradients*) yang dipertahankan oleh pompa $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ (Deltmer et al. 2019). Seperti namanya, pompa ini membutuhkan energi dalam bentuk ATP untuk bekerja. Sel manusia menghasilkan ATP melalui proses yang

melibatkan sumber energi, umumnya glukosa dan oksigen. Pada otak, hal ini tidak jauh berbeda meskipun beberapa penelitian terbaru mengatakan bahwa proses metabolisme tersebut tidak hanya bergantung dari glukosa, namun tubuh akan menyesuaikan tergantung dari kondisi dan aktivitas yang tengah berlangsung (Camandola dan Mattson, 2017, Deltmer et al. 2019, Panov et al 2014). Sebagai contoh, penggunaan badan keton saat kelaparan dan laktat saat aktivitas berat (Jha dan Morrison, 2018)

Glukosa sebagai bahan pokok pada kondisi normal ditransportasikan ke sel melalui beberapa *glucose transporter* (GLUT) GLUT 1 pada permukaan otak, astrosit, dan oligodendrosit, sedang GLUT 5 pada microglia dan GLUT 3 pada sel neuron (Falkowska et al. 2015, Jha dan Morrison, 2018). Glukosa selanjutnya dapat disimpan dalam bentuk glikogen pada astrosit atau dimetabolisasi melalui jalur glikolitik (Deltmer et al. 2019, Falkowska et al 2015). Produk akhir dari proses ini yaitu asam piruvat, jika diubah menjadi asetil Co-a dapat berlanjut ke mitokondria untuk mengalami siklus asam sitrat dan menghasilkan NADH dan FADH₂. NADH dan FADH₂ yang dihasilkan ini mengalami re-oksidasi dalam rantai transpor elektron (*electron transport chain*) menjadi energi (Camandola dan Mattson, 2017).

Asam piruvat juga dapat diubah menjadi laktat yang dikatalis oleh enzim *oxidoreductase lactate dehydrogenase* (LDH). Reaksi ini bersifat dua arah (*reversible*) sehingga memberikan sel kemampuan untuk memproduksi maupun mengonsumsi laktat, tergantung dari profil metaboliknya (Deltmer et al. 2019). Laktat terutama diproduksi di astrosit. Dari sana, laktat dipindahkan melalui *monocarboxylate transporters* (MCTs) ke neuron, di mana selanjutnya diubah menjadi piruvat untuk produksi energi aerobik di mitokondria. Hal ini menjadi sumber energi tambahan ketika tubuh melakukan aktivitas berat (Deltmer et al. 2019, Falkowska et al 2015). Di samping itu, laktat juga berperan dalam pembentukan memori dan menjadi jembatan penghubung antara olahraga dan neuroplastisitas (Muller et al 2020). Pada individu yang terbiasa untuk berolahraga, produksi laktat jauh lebih meningkat dibanding dengan individu yang tidak terbiasa berolahraga.

Jalur yang lain dapat terjadi ketika glukosa yang berada di dalam sel secara irreversibel dikonversi menjadi *glucose-6-phosphate* (G6P) oleh enzim heksokinase. Senyawa ini kemudian dimetabolisme melalui jalur *pentose*

phosphate pathway (PPP) menjadi senyawa gula 5-carbon yang digunakan dalam pembentukan NADPH. NADPH berfungsi sebagai kofaktor dari pembentukan asam lemak dan myelin yang berkaitan dengan transfer impuls saraf. Keseimbangan antara penggunaan glikolisis dan PPP sangat penting, di mana penggunaan eksklusif glikolisis berdampak pada turunnya produksi NADPH yang menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan kematian sel. Pemilihan jalur mana yang akan dipakai tergantung pada faktor-faktor yang meliputi ekspresi enzim tertentu dan ketiadaan modulator pada jalur terkait (Camandola dan Mattson, 2017).

Selain metabolisme yang dimediasi glukosa dan turunannya, senyawa lain yang dapat dipakai yaitu badan keton (*3-b-hydroxybutyrate*) dan asam asetat. Keton diasosiasikan sebagai sumber energi esensial bagi otak dalam masa perkembangannya. Pada otak dewasa, penggunaan keton meningkat pada kondisi ketersediaan glukosa yang sedikit, seperti saat berpuasa, kelaparan, maupun aktivitas berat yang berlangsung lama (Camandola dan Mattson, 2017). Di otak, hanya sel astrosit yang dapat memproduksi keton dari proses B-oksidasi asam lemak (Panov et al 2015). Selanjutnya, keton dimetabolisasi menjadi asetil Co-a untuk dipakai dalam siklus asam sitrat dan memproduksi energi. Selama proses ketosis, penggunaan glukosa di dalam otak akan menurun sekitar 10% tiap milimol plasma keton (Camandola dan Mattson, 2017).

Proses metabolisme yang sangat kompleks seperti di atas hanya dapat berlangsung dengan baik melalui sebuah regulasi yang ketat, baik secara temporal maupun spasial dari tingkat regional hingga ke tingkat sinaps tunggal, untuk menjamin fungsi otak yang normal (Watts et al. 2018). Mekanisme ini disebut sebagai *Neurovascular* dan *Neurometabolic coupling*. *Neurovascular coupling* berkaitan dengan perubahan mikrovaskular lokal yang terjadi sebagai respon terhadap perubahan aktivitas neuronal. Hal ini menyebabkan peningkatan aliran darah otak (*cerebral blood flow/ CBF*), volume darah, konsumsi glukosa, dan metabolisme oksigen pada area tersebut. Perubahan perfusi terjadi melalui efek nitrit oksida (NO) sebagai radikal bebas yang dihasilkan di neuron. NO menyebabkan vasodilatasi melalui reseptor NO yang menghasilkan cGMP yang merangsang *cGMP-dependent kinase*. Selain itu, astrosit juga memegang peranan dalam regulasi CBF selama aktivasi neuron melalui pelepasan ion Ca^{2+} . Ion tersebut

memberikan sinyal untuk kontraksi perisit di sepanjang kapiler pembuluh darah otak (Watts et al. 2018).

Neurometabolic coupling ditandai dengan peran astrosit dalam menjaga simpanan neurotransmitter melalui siklus glutamin-glutamat. Glutamat dilepaskan ke celah sinaptik selama eksitasi secara cepat dibuang oleh astrositik, terutama melalui transporter glutamat yang bergantung pada NaC GLT-1 (EAAT2), menyebabkan atenuasi aktivasi postsynaptic. Glutamat yang sudah dibuang tersebut kembali diubah oleh astrosit menjadi glutamin, yang kemudian dilepaskan ke ruang ekstraselule untuk pengambilan ulang neuronal dan konversi kembali ke glutamat. Selain itu, sebuah hipotesis yang bernama "*astrosit-neuron lactate shuttle*" (ANLS) yang diajukan oleh Pellerin dan Magistretti (1994), menyatakan bahwa efek sekunder dari penyerapan glutamate oleh astrosit mendorong peralihan dari metabolisme oksidatif ke glikolisis yang aerobik di dalam astrosit sehingga menyebabkan metabolisme glukosa menjadi dialihkan dari siklus tricabocyclic acid (TCA) ke jalur glikolitik dan produksi laktat. Perubahan ini dianggap dipicu oleh peningkatan intraseluler terkait konsentrasi NaC yang mengaktifkan pompa NaC = KC-ATPase yang merangsang pengambilan glukosa dan glikolisis (Watts et al. 2018). Meskipun terdapat beberapa bukti yang menguatkan hipotesis ini, namun sejauh ini masih menimbulkan perdebatan dan belum diterima secara luas (Camandola dan Mattson, 2017).

4.2. MAKRONUTRIEN

A. Asam Lemak Jenuh

Asam lemak jenuh merupakan asam lemak yang tidak memiliki ikatan rangkap. Rumus umum dari asam lemak jenuh, yaitu $C_nH_{2n+1}COOH$. Asam lemak jenuh yang memiliki jumlah atom karbon 10 atau kurang dari 10 atom karbon disebut sebagai *lower fatty acids*, contohnya asam asetat, asam butirat, dan lainnya. Asam lemak jenuh yang memiliki lebih dari 10 atom karbon disebut sebagai *higher fatty acids*, contohnya asam palmitat, asam stearat, dan lainnya. Contoh beberapa asam lemak jenuh, yaitu asam asetat (CH_3COOH), asam propionat (C_2H_5COOH), asam butirat (C_3H_7COOH), asam heksanoat ($C_5H_{11}COOH$), asam palmitat ($C_{15}H_{31}COOH$), asam stearat ($C_{17}H_{35}COOH$) (Chatterjea, 2012). Asam palmitat merupakan asam lemak jenuh yang dapat ditemukan dalam makanan seperti daging-dagingan dan produk susu (50- 60%), cocoa butter (26%), dan olive oil (8-20%).

Meskipun sering dianggap memiliki efek buruk pada penyakit kronis pada orang dewasa, asam palmitat menjadi komponen penting dari membran sel, sekresi dan transportasi lipid (Aisyah, 2019).

Konsumsi lemak total maksimal per hari yang dianjurkan adalah 30% dari energi total, yang meliputi 10% asam lemak jenuh (SFA), 10% asam lemak tak jenuh tunggal (MUFA) dan 10% asam lemak tak jenuh jamak (PUFA). Asam lemak jenuh tidak selalu berdampak negatif bagi tubuh. Jika dikonsumsi dalam jumlah yang proporsional, maka akan bermanfaat bagi tubuh. Asam lemak jenuh rantai pendek dan sedang, langsung diserap oleh dinding usus dibawa ke hati untuk menghasilkan energi guna meningkatkan pembakaran seluler serta mengaktifkan fungsi semua kelenjar endokrin, terutama kelenjar hipofisis sebagai *master of gland* yang terletak di bagian dasar otak. Selain itu, asam lemak jenuh rantai pendek dan sedang yang mudah dalam penyerapan akan menghasilkan energi cepat, guna mengaktifkan fungsi semua organ dan jaringan, terutama otak yang sangat membutuhkan banyak energi untuk terus bekerja.

Konsumsi diet tinggi lemak (*high fat*; HF) yang berlebihan memiliki efek yang tidak menguntungkan pada manusia dan hewan. Pada manusia, diet HF dikaitkan dengan obesitas, dan menurunkan kognitif dan defisit belajar, terutama pada pria. Pada pasien obesitas, menunjukkan profil asam lemak jenuh (SFA) yang tinggi, seperti asam palmitat dan asam stearat. Terdapat penurunan persentase dari asam lemak tak jenuh tunggal misalnya asam palmitoleat dan asam lemak tak jenuh ganda yakni asam arakidonat dan *docosahexaenoic acid* (DHA). Pada pasien berisiko sindrom metabolik terjadi peningkatan persentase profil asam lemak jenuh yakni asam stearat, asam palmitat, dan asam laurat, sedangkan pada persentase profil asam lemak tak jenuh terjadi penurunan pada asam palmitolenat dan asam linolenat (Syarifuddin, 2018).

Penelitian pada hewan menunjukkan gangguan pembelajaran, memori spasial, retensi memori, dan plastisitas sinaptik hipokampus pada model hewan yang secara genetik obesitas dan model obesitas yang diinduksi oleh diet tinggi lemak. Penelitian Previtera et al (2011) menunjukkan bahwa pemberian diet tinggi lemak (tinggi kalori) pada tikus post natal sampai hari ke-102 (pada masa pre dan periadolescens) memiliki efek panjang terhadap

kecerdasan (proses belajar) sampai dewasa. Selain itu kelebihan asam lemak jenuh dapat mengakibatkan kesulitan fokus dan konsentrasi, mengalami penurunan fungsi memori, meningkatkan risiko demensia dan sulit mengendalikan nafsu makan. Hipotalamus yang termasuk salah satu bagian organ otak dan bertugas membantu pengaturan keseimbangan energi akan dirusak oleh lemak jenuh yang masuk ke dalam tubuh dari makanan yang kita makan (Diana, 2012).

B. Asam Lemak Tidak Jenuh

Telah dijelaskan sebelumnya di atas bahwa salah satu komponen pembentuk membran sel saraf yakni asam lemak tidak jenuh tunggal (MUFAs) maupun ganda (PUFAs). DHA merupakan agen neurobiologis kuat yang mempengaruhi struktur membran saraf, sinaptogenesis dan mielinisasi. Penelitian pada bayi prematur menunjukkan manfaat penting DHA untuk perkembangan retina dan kognitif, ketajaman visual, dan hasil perkembangan global jangka pendek (Georgief, 2007). Beberapa penelitian yang melibatkan subjek manusia berusia 17 minggu hingga 89 tahun menunjukkan peningkatan perkembangan dan fungsi kognitif dikaitkan dengan peningkatan asupan ω 3-LCPUFA. Diet ω 3-LCPUFA berkontribusi signifikan dalam pengembangan dan evolusi otak modern. Hal ini tercermin dari tingginya deposisi DHA di otak selama tahap pra dan pascakelahiran. Untuk perkembangan otak yang tepat pada bayi membutuhkan lipid lima kali lebih banyak daripada orang dewasa. Bayi yang disusui atau diberi formula suplemen DHA dan arachidonic acid (AA) menunjukkan peningkatan kinerja perkembangan saraf yang baik dibandingkan dengan bayi yang diberi susu formula standar tanpa DHA atau AA. Hasil serupa diperoleh pada bayi yang berusia 18 bulan. Penelitian pada bayi sejak awal 17 minggu setelah kelahiran dengan memberikan asupan DHA dan AA dibandingkan dengan diet kontrol menunjukkan peningkatan perkembangan kognitif pada bayi cukup bulan berdasarkan indeks perkembangan mental (MDI) (Haast et al, 2014).

1. Asam dokosaheksaenoat (DHA)

DHA merupakan asam lemak tidak jenuh ganda yang mempunyai 22 buah atom karbon dan 6 buah ikatan rangkap. DHA membentuk sekitar 8% dari berat otak dan sangat penting untuk perkembangan dan fungsi otak normal. Ikatan rangkap yang pertama terletak pada atom karbon ketiga dari

gugus metal terakhir. Oleh karena itu, DHA termasuk asam omega 3 (Sinclair, 2007). DHA merupakan salah satu asam lemak esensial yang dapat disintesis dari asam alpha linolenat (ALA) melalui proses elongasi dan desaturasi atau dapat diperoleh langsung dalam bentuk DHA. Asam lemak alfa linolenat ini tidak ada pada tubuh manusia sehingga harus didapatkan dari makanan. DHA terkandung secara alami di dalam ASI. DHA banyak dijumpai pada minyak ikan, terutama ikan tuna, mackerel, salmon, sardien, dan herring. DHA ditemukan juga pada ikan laut pada umumnya, daging, sapi, dan telur dalam persentasi yang lebih kecil. Sumber nabati misalnya jamur, minyak jagung, dan minyak kelapa juga mengandung DHA walaupun jumlahnya sangat sedikit. DHA sering diformulasikan ke dalam susu dan suplemen untuk ibu hamil, bayi, atau anak-anak (Swanson, 2012).

Otak merupakan organ yang kaya lemak, jumlahnya mencapai 60%. Sel saraf menerima zat makanan, terutama lemak berupa Long Chain Poly Unsaturated Fatty Acid (LC-PUFA), khususnya Docosahexaenoic Acid (DHA). DHA adalah komponen terbesar dari LC-PUFA ini, banyak ditemukan pada sel otak dan retina (Dziechiarz, 2010). Proses metabolisme DHA pada neuron dimulai sejak masa perkembangan otak. DHA pada sel neuron bersumber dari DHA plasma darah yang bersumber dari makanan atau proses biosintesis di hati dan sintesis lokal di otak. Sel saraf terdiri dari sel neuron, astrosit, mikroglia dan aligomikroglia. Astrosit mampu mensintesis DHA. Sel neuron sebagai target DHA tidak dapat melakukan sintesis karena tidak ada enzim desaturase (Akbar, 2005). Pada periode tumbuh kembang otak, kandungan AA dan DHA meningkat pada membran sel saraf. Pada trimester tiga kehamilan hingga usia 2-3 tahun, kebutuhan janin terhadap DHA meningkat karena terjadi pertumbuhan otak yang sangat cepat. Berat badan bayi baru lahir pada kelompok yang diberi suplemen DHA lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak diberi suplemen DHA. Untuk mencukupi kebutuhan itu, janin sepenuhnya tergantung pada ibu melalui transfer plasenta (McNamara, 2010). Konsentrasi DHA pada bayi baru lahir mempunyai korelasi dengan status DHA ibu. Dengan berlanjutnya kehamilan, status DHA pada ibu hamil semakin berkurang. Sementara itu, semakin berat bayi, kadar DHA yang dibutuhkan janin semakin besar. DHA penting dalam transmisi impuls dari sel saraf dan proteksi otak dari kehilangan protein serta lemak. DHA juga penting dalam ekspresi gen, myelinisasi, serta pertumbuhan dan perkembangan neuron (Swanson, 2012).

Selama trimester ketiga, sejumlah besar DHA terakumulasi dalam jaringan janin. Jumlah asam lemak yang cukup menumpuk di otak dan retina janin sehingga membuat periode kehidupan ini rentan terhadap kekurangan gizi (Cao, 2009). Setelah lahir, ASI adalah sumber AA dan DHA ke neonatus, kandungan isi asam lemak esensial tak jenuh ganda (PUFA) dalam ASI tergantung pada asupan asam lemak ibu. Namun, tingkat DHA dalam ASI bervariasi dari 1.09/100 asam lemak dalam ASI. Konsumsi PUFA sangat penting untuk perkembangan otak dan sistem saraf anak – anak dan remaja (Purwanti, 2003). Jika kekurangan asam lemak omega 3, sel saraf di otak akan kekurangan energi untuk melakukan proses metabolisme dalam pertumbuhan dan perkembangannya sehingga dapat mengganggu kerja dan fungsi otak. Kekurangan zat ini pada usia dewasa dapat membuat hilangnya daya ingat dan turunnya fungsi otak secara dratis. Kekurangan DHA mempengaruhi perkembangan otak yang menyebabkan gangguan kinerja kognitif dan perilaku. Kekurangan DHA pada area saraf hipokampus akan mengakibatkan cabang neuron menjadi lebih pendek dan berkurang secara signifikan (Lenroot, 2007).

Sebuah studi menunjukkan bahwa pemberian suplemen Alga-DHA sebanyak 900 mg selama enam bulan dapat meningkatkan kemampuan belajardan fungsi memori pada lansia sehat. Studi lain menunjukkan pemberian suplementasi DHA dosis sedang 400 mg perhari dan dosis tinggi 1200 mg perhari selama 8 minggu pada anak laki-laki sehat 8-10 tahun menunjukkan peningkatan komposisi DHA membran eritrosit yang berkorelasi positif dengan peningkatan peningkatan kemampuan kognitif (Soetjningsih, 2000). Menurut sebuah laporan yang diterbitkan oleh American Journal of Clinical Nutrition tahun 2000, anak-anak dengan ADHD cenderung mengalami kekurangan DHA. Asam lemak omega-3 juga membantu meningkatkan perhatian dan penyelesaian tugas, serta mengurangi perilaku hiperaktif, impulsif, gelisah, dan agresi. Dalam beberapa studi, anak-anak dengan *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) memiliki kadar asam lemak omega-3 yang lebih rendah daripada teman-temannya yang normal (Lukiw, 2005). Selain itu, penelitian tahun 2008 terhadap 175 anak sehat berusia empat tahun ditemukan bahwa kadar DHA dalam darah yang lebih tinggi terkait dengan skor yang lebih tinggi pada tes kosa kata.

Analisis dari dua studi besar menemukan bahwa perempuan yang mengonsumsi 600-800 mg DHA setiap hari selama kehamilan mengurangi risiko kelahiran prematur dini lebih dari 40% di Amerika dan 64% di Australia, dibandingkan dengan mereka yang menggunakan placebo (McNamara, 2010). Penelitian lain pun menunjukkan bahwa DHA berperan dalam proses neurogenesis, neurotransmisi, dan perlindungan terhadap stres oksidatif (Innis, 2007). Menurut Garg (2017), DHA di sel otak berperan dalam mencegah apoptosis neuron. Pencegahan apoptosis dapat dilakukan dengan cara (1) Meningkatkan posphatidylserine di membran sel yang akan mengaktifkan fosforilasi Akt/PI3 kinase, proses ini akan menghambat caspase 3; (2) Meningkatkan pembentukan NPD1 (Neuroprotectin D1) yang merupakan turunan DHA, 10,17S docosatriene. NPD1 menekan pembentukan Abeta (amyloid-beta) yang merupakan gen proinflamasi dan mengatur gen anti apoptotik (Bcl-2, Bcl-xl dan Bfl-A1); (3) Meregulasi sintesis Brain Derived Neurothropic Factor (BDNF) melalui mekanisme p38-MAPK dependent. BDNF adalah suatu neurotropin yang berperan dalam perkembangan sinap, plastisitas sinap dan fungsi kognitif. Pada masa perkembangan otak, BDNF mempunyai peranan meregulasi survival sel dan kematian sel yang terprogram (apoptosis). BDNF berperan pada fungsi fisiologis SSP dan perkembangan maturasi korteks dan plastisitas sinaps. Kadar BDNF yang beredar dalam sirkulasi saat istirahat dan selama latihan 70-80% berasal dari otak.

2. Eicosapentaenoic acid (EPA)

Selain dari hewani, sumber omega 3 juga berasal dari tumbuh – tumbuhan seperti minyak kacang kenari, walnuts, alpukat, bayam, minyak canola, dan kacang kedelai. Selain itu, telur pun mengandung omega 3 yang cukup baik bagi tubuh . Ada 3 formula penting omega 3, yaitu : DHA (Docosahexaenoic acid), EPA (Eicosapentaenoic acid), LNA (Alpha – Linolenic acid). DHA dan EPA banyak ditemukan pada makanan yang berasal dari ikan – ikanan, sedangkan LNA ditemukan pada makanan yang berasal dari tumbuh – tumbuhan dan banyak juga ditemukan pada sayuran yang berwarna hijau. Ikan air dingin dan berminyak (mackarel, haring, bluefish, salmon, tuna) memiliki lemak omega 3 yang paling banyak. Tiga setengah ons (100 gram) porsi ikan salmon mengandung lebih dari 1200 miligram DHA

dan EPA. Omega 3 merupakan rantai panjang asam lemak tak jenuh ganda, yang terdiri dari asam α -linolenic (18 : 3 (b-3)), asam docosahexaenoic (20:5 (b-3)), dan asam eicosapentaenoic (22 :6 (b - 3)). Sumber primer dari asam α -linolenic adalah biji dan kacang - kacangan tertentu, sedangkan sebagian besar EPA dan DHA berasal dari seafood. Oleh karena itu, konsumsi asam lemak omega 3 dalam bentuk minyak ikan alamiah atau konsentrat asam lemak omega-3 sangat dianjurkan (Rasyid Abdullah. 2003). Asam lemak omega 3 yang mempunyai arti khusus dalam ilmu gizi adalah alfa asam linoleat (C 18 : 3 (b-3) serta turunannya asam eikosapentaenoat / EPA (C 20 : 5 (b-3) dan asam dokosaheksaenoat / DHA (C 22 : (b-3). Omega 3 merupakan asam lemak esensial, sekelompok senyawa eicosanoid karena diperoleh dari asam lemak 20 karbon yang mirip hormon, yaitu prostaglandin, prostasiklin, tromboksan, dan leukotrien. Senyawa - senyawa ini mengatur tekanan darah, denyut jantung, fungsi kekebalan dan rangsangan sistem saraf, kontraksi otot serta penyembuhan luka (Bernardi J. R et al.2016).

EPA dan DHA, keduanya terkandung dalam ikan gurame baik dalam keadaan segar dan kukus. Ikan gurame segar dan kukus memiliki EPA sebesar 0,22% dan 0,17%, dan DHA sebesar 2,04% dan 1,62%. Ikan secara umum mengandung asam lemak tak jenuh jamak yang baik terutama ikan yang berasal dari laut. Namun, minyak dari ikan tidak hanya bisa dihasilkan oleh ikan air laut tetapi bisa juga berasal dari ikan air tawar seperti ikan patin. Ekstrak minyak ikan patin mengandung omega 3 (EPA dan DHA), dan omega 6 (ARA) yang sangat bagus sebagai asupan gizi, kesehatan, pertumbuhan dan perkembangan sel khususnya pada memori otak (Hidayaturrahmah, dkk. 2016).

Asam lemak omega 3 berperan dalam sinaptogenesis, pembentukan dinding sel neuron dan mielinasi pada otak bayi. Ibu hamil dan menyusui sangat membutuhkan nutrisi yang mempengaruhi dalam pembentukan dan perkembangan otak bayi, yaitu termasuk energi protein, zat besi, zink, tembaga, dan kolin dan memiliki fungsi dan efek yang berbeda terhadap otak . Kekurangan omega 3 dapat mengakibatkan gangguan ketajaman visual, gangguan kinerja kognitif dan perilaku dan yang sangat penting mempengaruhi perkembangan sel otak.

EPA dapat memperbaiki sistem sirkulasi dan dapat membantu pencegahan penyempitan dan pengerasan pembuluh darah (atherosclerosis) dan penggumpalan keping darah (thrombosis). Dibandingkan EPA dan AA, asam lemak DHA lebih berperan untuk perkembangan sinapsis otak janin dan bayi (Megasanti M. N dkk. 2020). EPA diketahui bermanfaat dalam penanganan gangguan otak dan penanganan penyakit kanker. DHA sangat berhubungan dengan fungsi kognitif manusia sementara EPA dan stearidonic acid efektif dalam mengatasi kondisi pembengkakan tertentu (Pratama I. R. dkk. 2018).

3. Asam Arakidonat (AA)

Asam arakidonat yang disingkat AA ataupun ARA merupakan salah satu jenis asam lemak omega-6 yang banyak dijumpai pada membran sel. Senyawa ini penting dalam komunikasi antar sel dan menjadi senyawa prekursor (penyusun) bagi senyawa-senyawa penting lainnya. Senyawa induk AA yakni asam linoleat (LA = linoleic acid) atau omega 6. (Talima & El Ridi, 2018). Asam arakidonat (AA), all cis- 5, 8, 11, 14-asam eicosatetraenoic memiliki rumus kimia $C_{20}H_{32}HA_{12}$, 20: 4 (x- 6), di mana 20: 4 mengacu pada 20 rantai atom karbonnya dengan empat ikatan rangkap, dan (x-6) mengacu pada posisi ikatan rangkap pertama dari atom karbon omega terakhir. Asam arakidonat memiliki massa rata-rata 304.467 g/mol dan biasanya memiliki struktur jepit rambut. Oleh karena memiliki empat ikatan rangkap pada posisi, senyawa tersebut memiliki derajat fleksibilitas tertentu untuk berinteraksi dengan protein. (Hanna & Hafuz, 2018).

Asam arakidonat diperoleh dari makanan seperti unggas, organ hewan dan daging, ikan, makanan laut, dan telur, dan tergabung dalam fosfolipid dalam sitosol sel, berdekatan dengan membran retikulum endoplasma yang dipenuhi protein untuk sintesis fosfolipid dan alokasinya ke membran biologis yang beragam. Membran dan fosfolipid sitosol dari sel dan jaringan mamalia banyak mengandung AA. Trombosit, sel mononuklear, neutrofil, hati, otak, dan otot memiliki hingga 25% asam lemak fosfolipid sebagai AA. Asam arakidonat berpartisipasi dalam siklus Lands, siklus reasilasi / deasilasi membran fosfolipid, yang berfungsi untuk menjaga konsentrasi AA bebas dalam sel pada tingkat yang sangat rendah (Talima & El Ridi, 2018).

Asam arakidonat berfungsi membantu pembentukan senyawa yang bersifat seperti hormon, yaitu bertugas sebagai pengantar perintah dari satu sel saraf ke sel saraf lainnya dalam tubuh, termasuk ke otak. Omega 3 dan Omega 6 menjadi penting bagi pertumbuhan bayi karena merupakan bahan utama dalam pembentukan serabut saraf dan prostaglandin yang dibutuhkan oleh tubuh untuk pembekuan darah dan kekebalan tubuh. AA sangat melebihi DHA pada inositol phosphoglycerides, sedangkan DHA melebihi AA pada serine phosphoglycerides. Kedua kelas fosfoliserida ini penting dalam transduksi sinyal misalnya, fosfoliserida inositol adalah kunci jalur fosfatidil inositol-3-kinase dan pensinyalan fosfatidil inositol 4,5-bisfosfat, sedangkan fosfoliserida serin penting untuk potensiasi jangka panjang (Susan & Colombo, 2017). Pada hewan dengan status DHA rendah memiliki lebih sedikit fosfoliserida serin otak, dan asupan DHA dapat meningkatkan konsentrasi fosfoliserida serin otak dan potensiasi jangka panjang (proses penting untuk pembentukan memori). Selain peran AA dalam fosfoliserida otak, LCPUFA adalah prekursor untuk metabolit fisiologis penting, termasuk prostaglandin, leukotrien, dan keluarga metabolit teroksidasi yang lebih baru ditemukan termasuk resolvin, yang mengurangi peradangan melalui pensinyalan faktor nuklir kappa B.

Asam arakidonat dan DHA juga merupakan prekursor dari endocannabinoid docosahexaenoylethanolamide dan anandamide, masing-masing yang merupakan modulator dari sistem saraf pusat dan enterik. Sebagai contoh, docosahexaenoylethanolamide telah terbukti meningkatkan perkembangan hipokampus dan anandamide untuk memodulasi memori spasial setelah stres. Selain itu, DHA dan AA dan metabolitnya menjadi ligan untuk reseptor nuklear PPAR γ . Semua metabolit ini dapat mempengaruhi fungsi fisiologis organ dan jaringan, dan semuanya memiliki potensi efek jangka panjang pada fungsi dan perilaku otak.

Mengingat peran LCPUFA yang jelas di otak, banyak penelitian telah dihasilkan tentang efek DHA dan AA pada perkembangan otak dan kognisi pada masa bayi dan anak usia dini (Susan & Colombo, 2017). Adanya asam arakidonat di membran sel memberi mobilitas dan fleksibilitas dan permeabilitas yang selektif. Kontrol AA terhadap membran plasma mempengaruhi fungsi protein membran spesifik yang terlibat dalam pensinyalan seluler dan memainkan peran mendasar dalam pemeliharaan

integritas sel dan organel serta permeabilitas vaskular. Sifat-sifat ini mungkin menjelaskan peran penting AA dalam fungsi neuron, plastisitas sinaptik otak, dan potensiasi jangka panjang di hipokampus. (Talima & El Ridi, 2018).

Reseptor dan enzim AA yang diproduksi secara eksogen atau endogen ditemukan sangat meningkatkan aktivitas fungsional saluran ion berpagar ligan, yaitu saluran c- amino butyric acid receptor (GABA-R) yang terletak di membran saraf, melalui modulasi karakteristik interaksi GABA-R dengan ligan. Paparan AA bebas pada dasarnya menyebabkan penghambatan reseptor asetilkolin nikotik otot dan saraf (nAChR), protein membran integral yang tertanam dalam di daerah postsinaptik, dengan dua tempat pengikatan agonis dan pori ion sentral. Penghambatan reseptor terjadi akibat AA memindahkan lipid dari tempatnya di membran plasma dan bertindak langsung sebagai antagonis di *interface* PUFA-protein. AA tidak hanya mempengaruhi cairan membran sel dan aktivitas saluran ion, terutama di otak, ia bersama-sama dengan DHA, terkonsentrasi di membran luar neuron dan di selubung mielin. Oleh karena itu, AA direkomendasikan untuk pengelolaan sistem saraf pusat, kerusakan visual dan pendengaran pada bayi prematur melalui dukungan integritas membran neurovaskular. Anak autisme memiliki tingkat PUFA darah terutama AA yang lebih rendah dibandingkan anak normal, dan menunjukkan peningkatan yang signifikan setelah diberi asupan PUFA. Suplementasi AA pada orang tua mampu meningkatkan fungsi kognitif, mungkin melalui peningkatan proliferasi sel induk saraf / progenitor atau neuron baru lahir dan neurogenesis hipokampus umum (Talima & El Ridi, 2018).

C. Asam Amino

Asam amino merupakan unsur pembentuk protein yang sangat dibutuhkan oleh tubuh. Asam amino terbagi menjadi asam amino esensial dan non esensial. Sumber asam amino berkualitas tinggi yakni protein hewani, misalnya daging sapi, daging ayam, telur, produk susu. Kacang kedelai menjadi sumber asam amino nabati dengan kualitas yang hampir menyamai protein hewani. Protein nabati sumber asam amino kualitas nomor dua, misalnya alpukat, gandum, cokelat, biji labu, dan kacang-kacangan, termasuk kacang hijau, kacang tanah, dan kacang polong. Buah, sayur, dan gelatin adalah sumber asam amino berkualitas rendah yang berarti dapat melakukan fungsi dasarnya, tetapi tidak untuk waktu yang

lama. Glutein adalah protein yang terkandung dalam biji sereal (padi, jagung, gandum, jelai, sorgum), kasein terkandung dalam susu, vitelin adalah protein yang dalam kuning telur, dan albumin terkandung dalam putih telur.

Asam amino membentuk struktur otak dan zat penghantar rangsang (zat neurotransmitter) pada sambungan sel saraf. Asparagin dan Asam aspartat, diperlukan untuk menjaga keseimbangan dalam sistem saraf pusat. Asam amino berperan untuk mengatur pembentukan senyawa serotonin yang terlibat di dalam sistem saraf atau acetylcholine yang penting untuk daya ingat.. Leusin dan isoleusin merupakan asam amino esensial yang sangat diperlukan untuk pertumbuhan anak-anak dan menjaga keseimbangan nitrogen pada orang dewasa. Leusin juga berguna untuk perombakan dan pembentukan protein otot. Asam glutamat sangat diperlukan untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh dan asam aspartat untuk membantu kerja neurotransmitter otak (DA Gurnida, 2011).

Asam amino rantai cabang (BCAA: leusin, isoleusin, dan valin) termasuk asam amino esensial dan harus diperoleh dari makanan. BCAA tidak hanya bertindak sebagai blok bangunan untuk protein jaringan (mencakup 35% asam amino esensial dalam otot), tetapi juga memiliki fungsi metabolisme lainnya. Di antara tiga BCAA, leusin mendapatkan reputasi terbesar untuk fungsi spesifiknya dalam aktivasi jalur pensinyalan mTOR. Sejak tahun 1970-an, peran leusin dalam meningkatkan sintesis protein telah dilaporkan baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Selain berperan penting dalam metabolisme protein, berbagai fungsi fisiologis dan metabolik telah dilaporkan untuk BCAA. Misalnya, BCAA dilaporkan meningkatkan sekresi insulin. Namun, peningkatan kadar BCAA plasma juga telah dilaporkan menyebabkan resistensi insulin atau diabetes mellitus tipe 2. Salah satu mekanisme yang mungkin untuk ini adalah aktivasi terus-menerus jalur pensinyalan mTOR melepaskan reseptor insulin dari substrat reseptor insulin 1. Jalur pensinyalan mTOR memainkan peran penting di otak untuk mendeteksi ketersediaan nutrisi dan mengatur keseimbangan energi. Banyak percobaan menunjukkan bahwa suplementasi tambahan leusin dalam makanan tidak meningkatkan konsumsi pakan pada hewan. Hasil yang berbeda yang disebabkan oleh suplementasi leusin oral atau sentral dapat dijelaskan oleh kemampuan leusin untuk melintasi sawar darah otak dan mencapai sistem saraf pusat (Zhang, Shihai, et al., 2017).

Pertukaran berbagai molekul penting antara darah dan cairan serebrospinal secara metabolik, termasuk asam amino, diketahui telah dibatasi pada tahap perkembangan awal, yang timbul dengan pembentukan sawar darah otak (BBB). Pada kasus autism spectrum disorder (ASD) terjadi mutasi pada gen SLC7A5 yang merupakan gen pengkode protein *Large Neutral Amino Acid Transporter 1* (LAT1) walaupun sangat jarang. Penelitian membuktikan bahwa konsentrasi asam amino rantai cabang dan *Large Neutral Amino Acid* (LNAA) merupakan kunci untuk fungsi otak normal dan mutasi tersebut mempengaruhi gen-gen yang berkontribusi pada homeostasis BCAA dan cascade sinyal di bawahnya yang mendasari subgroup ASD yang lebih besar. Ekspresi Slc7a5 pada BBB merupakan bagian penting untuk mengoreksi konsentrasi BCAA di otak. Ketiadaan ekspresi Slc7a5 pada BBB memicu penurunan kadar BCAA otak secara signifikan, terutama leusin dan isoleusin (Tärnlungeanu, Dora C., et al., 2016).

4.4. VITAMIN

A. Vitamin A

Asam retinoat adalah produk alami dan sintetis dari vitamin A. Senyawa ini penting dalam kesehatan otak dan penyakit karena berperan signifikan dalam perkembangan dan fungsi normal otak serta memiliki potensi aplikasi terapeutik untuk pengobatan penyakit otak, terutama penyakit Alzheimer. Asam retinoat (*retinoic acid*; RA), metabolisme Vitamin A, melakukan sebagian besar fungsi fisiologis karena RA memiliki kemampuan untuk mengikat superfamili reseptor-reseptor nuklear untuk pengaturan ekspresi banyak gen dalam sel. Retina mampu memodulasi ekspresi banyak gen yang menjadi kode untuk enzim, pengangkut neurotransmitter, dan reseptor, transkripsi faktor, reseptor permukaan sel, dan hormon neuropeptida. Retina melakukan tranplantasi atas gen target mereka melalui intersepsi dengan penerima asam retinoat dan reseptor retina, yang merupakan regulator transkriptif dan sangat banyak terdapat dalam amigdala, korteks prefrontal, dan daerah hipokrates otak. Pengikatan reseptor nuklear ke situs DNA tertentu dapat menekan atau mengaktifkan ekspresi gen sasaran. Respon fungsional RA dan reseptornya dimodulasi oleh banyak koaktivator dan korepresor Co yang memodifikasi kromatin dan berinteraksi dengan mesin transkripsional yang khas untuk modulasi transkripsi gen target (DAS, 2019)

Vitamin A dan RA sangat penting untuk perkembangan sistem saraf pusat (SSP), di mana mereka mengontrol neurogenesis dan pola saraf. Selain itu juga berperan kunci dalam pemeliharaan beragam fungsi otak orang dewasa dengan mengatur neuroplastisitas struktur dalam otak misalnya hipokampus. Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa perubahan kadar retinoid mampu menghasilkan perubahan protein target neuronal dan akibatnya dapat mempengaruhi proses pemeliharaan fisiologis otak dewasa. Overaktivasi jalur retinoid juga menyebabkan disregulasi proses fisiologis di otak. Ekspresi berlebihan reseptor nuklear RA di otak juga terlibat dalam gangguan memori yang diamati selama konsumsi etanol kronis. Terdapat hubungan antara asam retinoat hipokampus dengan plastisitas hipokampus yang abnormal, penurunan volume hipokampus dengan penurunan dan kematian neuron, kehilangan long term potentiation hipokampus dan depresi jangka panjang, dan blokade neurogenesis hipokampus yang dapat diperbaiki oleh asam retinoat melalui gen target RA, meliputi reseptor neurotropin tropomiosin reseptor kinase A. Hal ini menunjukkan bahwa upregulasi indikator remodelling sitokeletal hipokampus dan kerusakan protein menjelaskan bagaimana kehilangan neuronal dan penurunan ukuran hipokampus terjadi pada defisiensi vitamin A (Pallet & Tauyarot, 2015).

Suplementasi vitamin A pada usia paruh baya cukup untuk memperbaiki kerusakan neurogenesis hipokampus terkait usia dengan meningkatkan arborisasi dendritik dari neuron yang belum matang, yang mengarah pada peningkatan kelangsungan hidup dan diferensiasi neuron, dan untuk mencegah penurunan memori spasial (Pallet & Tauyarot, 2015). Pada penuaan disertai dengan gangguan metabolisme vitamin A, yang menyebabkan berkurangnya sintesis RA dan hiposinyal retinoid di jaringan target. Di otak, gangguan metabolisme ini menginduksi perubahan plastisitas neuron dan berkontribusi pada gangguan proses memori. Status vitamin A mampu memodulasi produksi glukokortikoid, baik di plasma maupun hipokampus, dan efek antagonis Vitamin A pada pensinyalan glukokortikoid tampaknya berkontribusi positif terhadap pemeliharaan kinerja kognitif. (Pallet & Tauyarot, 2015).

Bukti kuat menunjukkan bahwa vitamin A, melalui metabolit utamanya yaitu asam retinoat, berperan penting dalam fisiologi otak dan perilaku pasca-embriolik dan dewasa. Studi pada unggas menunjukkan

perlunya keseimbangan asam retinoat untuk plastisitas neuron. Artinya, kadar asam retinoat dipertahankan pada tingkat sedang oleh mekanisme kontrol dan umpan balik yang kompleks, sehingga terlalu banyak atau terlalu sedikit ligan ini akan menghasilkan defisit dalam perilaku. Asam retinoat secara luas terlibat dalam neurogenesis, diferensiasi sel, konektivitas sinaptik, dan potensiasi elektrofisiologis. Semua proses ini mempengaruhi plastisitas neuron. Plastisitas diperlukan agar sistem saraf dapat beradaptasi dengan kondisi lingkungan yang luas dan terus berubah, namun plastisitas yang berlebihan juga dapat merugikan (Olson & Mello, 2010).

B. Vitamin E

Vitamin E merupakan salah satu vitamin yang penting bagi kesehatan tubuh. Vitamin E tidak dapat dihasilkan oleh tubuh. Namun, sumber vitamin ini dapat ditemukan di berbagai jenis makanan atau suplemen. Meskipun memiliki banyak manfaat bagi kesehatan, namun vitamin E tidak boleh dikonsumsi secara berlebihan. Berdasarkan rekomendasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, jumlah asupan vitamin E yang perlu dikonsumsi anak-anak berkisar antara 4–7 mg atau setara 8–15 IU per hari, sedangkan jumlah asupan vitamin E yang perlu dikonsumsi orang dewasa berkisar antara 15–19 mg atau 20–35 IU per hari. Vitamin E pada bayi sebagai antioksidan yang dapat menunjang pertumbuhan sel dan perkembangan jaringan saraf serta otak. Vitamin ini direkomendasikan untuk diberikan sebanyak 4 – 5 mg per harinya. Beberapa riset kesehatan menunjukkan bahwa asupan vitamin E yang tercukupi, baik dari makanan atau suplemen, dapat mencegah seseorang dari pikun dan demensia. Selain itu, vitamin E juga dapat digunakan untuk menjaga kulit dan meningkatkan daya tahan tubuh. Meski begitu, terlalu banyak mengonsumsi vitamin E juga tidak baik.

Kekurangan vitamin E dikaitkan dengan terjadinya beberapa gangguan neurologis, oleh karena itu perlu untuk mencegah kekurangan vitamin E pada orang yang membutuhkan vitamin E dalam jumlah besar. Hal ini mendorong untuk konsumsi minyak sawit, karena minyak sawit merupakan salah satu sumber terkaya isomer vitamin E (tokoferol dan tocotrienol) (Shahidi *et al.*, 2016). Selain itu, produk akhir minyak sawit setelah penyulingan masih memiliki konsentrasi vitamin E yang cukup besar, sebagian besar dalam bentuk tocotrienols (70%), tetapi juga beberapa tokoferol (30%) (Selvaraju *et al.*, 2014). Tocotrienols telah dilaporkan

memberikan aktivitas antioksidan yang lebih kuat daripada tokoferol. TRF telah dilaporkan bermanfaat dalam beberapa patologi, termasuk kanker, diabetes mellitus, penuaan, dan neurodegenerasi (Nasri et al., 2018).

Jaringan otak sangat rentan terhadap stres oksidatif karena mengandung konsentrasi tinggi asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) yang rentan terhadap peroksidasi lipid dan memiliki kapasitas antioksidan yang lebih rendah dibandingkan dengan sistem organ lainnya. Neuron rentan terhadap kerusakan oksidatif pada jaringan otak patologis karena kadar antioksidan glutathione endogen yang lebih rendah, dibandingkan dengan sel glial (Cahoon et al., 2003). Asam arakidonat (AA), salah satu PUFA yang paling melimpah di sistem saraf pusat, sangat rentan terhadap metabolisme oksidatif dalam kondisi patologis. Sejumlah kondisi neurodegeneratif di otak manusia berhubungan dengan metabolisme AA yang terganggu, termasuk stroke iskemik akut. Pada minyak sawit banyak terkandung vitamin E dan turunannya. Salah satu turunannya adalah α -tocotrienol. α -tocotrienol terbukti melemahkan mediator enzimatik dan nonenzimatik dari metabolisme AA dan neurodegenerative (Sen et al., 2010).

Berbagai penelitian terkait pemberian vitamin E dalam bentuk *tocotrienol-rich fraction* (TRF) telah banyak dilaporkan. Dosis harian oral tunggal 100 mg / kg (TRF) selama 10 minggu memberikan peningkatan pada fungsi kognitif tikus Wistar jantan yang sehat tanpa efek inflamasi (kadar α -TNF, IL-1 β dan NF κ B normal), apoptosis (tingkat caspase-3 normal) atau perubahan fungsi kolinergik (kadar kolinesterase normal). Selain itu, status redoks juga ditemukan dalam batas normal (kadar enzim superoksida dismutase, enzim katalase, nitrit dan malondialdehida normal) di korteks serebral dan hipokampus tikus (Kuhad et al., 2009). Fungsi kognitif tikus jantan meningkat secara signifikan ketika induknya diberikan TRF yang dicampur dengan diet ad libitum selama masa kehamilan, menyusui dan pasca penyapihan selama 8 minggu (Nagapan et al., 2013). Dosis oral tunggal selama lima minggu (200 mg/kg) TRF juga terbukti meningkatkan gambaran morfologi di bagian otak tikus serta menginduksi proliferasi sel-sel granular secara signifikan di gyrus dentatus hipokampus tikus jantan sehat yang stres (Talip et al., 2013). Pada kasus diabetes, pemberian TRF selama 10 minggu, meningkatkan fungsi kognitif serta fungsi kolinergik, menurunkan peroksidasi lipid (penurunan kadar MDA), meningkatkan

aktivitas antioksidan (peningkatan SOD dan CAT), anti inflamasi (penurunan kadar subunit TNF- α , IL-1 β dan p56 dari NF κ β) dan efek antiapoptosis (penurunan kadar caspase-3) di serebrokortikal dan hipokampus (Kuhad *et al.*, 2009).

4.5. MINERAL

A. Zat Besi

Zat besi (Fe) merupakan salah satu mineral yang merupakan substansi organik mikronutrien yang dibutuhkan oleh tubuh dalam jumlah yang lebih sedikit dari makronutrien. Sebagai salah satu bahan pembentuk hemoglobin, besi merupakan elemen vital yang jumlahnya harus tetap tercukupi. Zat besi dalam bahan makanan dapat berbentuk hem yang berikatan dengan protein dan terdapat dalam bahan makanan yang berasal dari hewani. Sedikitnya 2/3 besi di dalam tubuh merupakan besi yang bersifat fungsional, kebanyakan dalam bentuk hemoglobin. selama masa sirkulasi sel darah merah, beberapa bagian mioglobin di dalam sel otot dan sebagian ada di dalam enzim yang mengandung besi. Paling banyak sisa besi di dalam tubuh di simpan dalam bentuk cadangan besi (bentuk ferritin dan hemosiderin) yang berfungsi sebagai simpanan yang dapat digunakan bila dibutuhkan.

Secara alamiah zat besi diperoleh dari makanan. Sumber terbaik zat besi yaitu berasal dari makanan hewani, misalnya daging, ayam, dan ikan. Sumber lainnya yakni telur, sereal, kacang-kacangan, sayuran hijau dan beberapa jenis buah. Disamping jumlah besi, perlu diperhatikan kualitas besi di dalam makanan (bioavailability). Pada umumnya besi di dalam daging, ayam, dan ikan mempunyai ketersediaan biologik tinggi, besi di dalam sereal dan kacang-kacangan mempunyai ketersediaan biologik sedang, dan besi di dalam sebagian besar sayuran, terutama yang mengandung asam oksalat tinggi, seperti bayam mempunyai ketersediaan biologik rendah. Sebaiknya diperhatikan kombinasi makanan sehari-hari, yang terdiri atas campuran sumber zat besi berasal dari hewan dan tumbuh-tumbuhan serta sumber gizi lain yang dapat membantu absorpsi misalnya vitamin C.

Zat besi terlibat dalam banyak proses biologis mendasar di otak termasuk transportasi oksigen, sintesis DNA, respirasi mitokondria, sintesis mielin, dan sintesis dan metabolisme neurotransmitter. Homeostasis zat besi diperlukan untuk mempertahankan fungsi fisiologis otak normal,

sedangkan kesalahan pengaturan homeostasis zat besi dapat menyebabkan neurotoksisitas melalui mekanisme yang berbeda. Mekanisme homeostatik memberikan kondisi untuk fungsi sel yang optimal dengan menjaga keseimbangan konsentrasi zat besi yang tersedia antara kompartemen seluler dan molekul penyangga, dan mencegah efek toksik yang disebabkan oleh konsentrasi zat besi bebas yang berlebihan. Ketika konsentrasi zat besi melebihi kapasitas penyimpanan maka konsentrasi zat besi dalam kumpulan zat besi labil dapat meningkat. Hal ini dapat berbahaya dan menyebabkan kerusakan oksidatif dan kematian sel.

Peningkatan perkembangan otak juga merupakan salah satu dari sekian banyak manfaat zat besi. Oleh karena pasokan oksigen dalam darah dibantu oleh zat besi dan tentunya ini sangat penting karena otak menggunakan sekitar 20% oksigen darah. Dengan demikian zat besi secara langsung berhubungan dengan kesehatan dan fungsi otak. Ia menunjang aktivitas kognitif dan membantu untuk menciptakan jalur saraf baru untuk mencegah gangguan kognitif seperti demensia dan penyakit Alzheimer. Oleh karena itu, bagi mereka yang terpenuhi kebutuhan zat besinya, akan lebih mudah untuk konsentrasi (Georgie, 2020).

Kekurangan zat besi pada akhir prenatal dan periode awal pascakelahiran (neonatal) dapat menyebabkan defisit neurobehavioral jangka panjang. Meskipun untuk hal ini sebenarnya telah terdapat obat yang dapat mengatasinya. Akan tetapi, obat yang dibuat kebanyakan hanya berfokus terhadap permasalahan anemia. Padahal, anemia hanya merupakan tahap akhir dari gejala kekurangan zat besi. Selain anemia, masih banyak lagi contohnya berkaitan dengan otak. Kekurangan zat besi di otak mempengaruhi neurologis. Berkaitan dengan itu, zat besi sebenarnya memiliki peran dalam produksi mielin yang nantinya akan mempengaruhi sistem persarafan (Cusick et al., 2018).

Zat besi juga sangat berperan dalam proses metabolisme tubuh, pertumbuhan dan perkembangan. Zat besi dapat membantu kerja enzim untuk merangsang aktifitas saraf atau berpengaruh dalam pemberian sinyal listrik ke sistem saraf tubuh. Dalam tubuh manusia zat besi tersebar sesuai dengan kebutuhan, tetapi pada otak kebutuhan zat besi lebih banyak dikarenakan metabolisme oksidasi pada otak lebih tinggi dibandingkan pada

organ-organ lain. Kurangnya kadar zat besi dapat mengakibatkan gangguan mental dan motorik yang akan menetap sampai dewasa dan menurunkannya tingkat kecerdasan penderita. Oleh sebab itu, zat besi harus ditransfer ke sel-sel otak dengan pengaturan yang baik sesuai dengan masing-masing kebutuhan bagian otak. Jika masing-masing bagian otak mendapat bagian zat besi sesuai dengan kebutuhannya maka, zat besi akan memainkan perannya sebagai peningkatan IQ, perbaikan konsentrasi (kemampuan belajar dan berpikir meningkat), kemampuan belajar dan perilaku seseorang (Irsa, 2016).

Di dalam otak, zat besi berpartisipasi dalam aktivitas enzimatik termasuk sistim sitokrom oksidase, menurunkan nicotinamide adenin dinucleotide phosphate (NADPH) reductase dan ribonucleotide reductase yang mengatur pertumbuhan otak (Irsa, 2016). Sebagai suatu komponen integral dari metabolisme oksidatif seluler sel-sel saraf, sitokrom penting untuk fungsi seluler sel saraf yang memperlihatkan cukupnya aktifitas metabolisme sel saraf. Salah satu peranan penting zat besi (Fe) dalam tubuh yaitu sebagai kofaktor yang digunakan untuk mengaktifkan enzim Mono Amin Oksidase (MAO) yang berada pada otak yang berfungsi untuk meningkatkan daya konsentrasi (Wadhani, 2017).

B. Iodium

Iodium merupakan mikronutrien yang sangat penting bagi manusia karena dibutuhkan untuk pertumbuhan, perkembangan, dan fungsi otak. Iodium tersedia secara alami dalam tanah dan air sehingga iodium dapat diperoleh dari tanaman yang tumbuh di tanah yang kaya akan iodium. Sumber utama iodium yaitu sayur-sayuran, ikan laut, dan rumput laut. Laut merupakan sumber utama iodium. Oleh karena itu, makanan laut berupa ikan, udang, dan kerang serta ganggang laut merupakan sumber iodium yang baik. Di daerah pantai, air dan tanah mengandung banyak iodium sehingga tanaman yang tumbuh di daerah pantai mengandung cukup banyak iodium (Almatsier, 2003). Selain manusia, hewan juga memerlukan iodium untuk pertumbuhannya. Tubuh manusia memerlukan asupan iodium secara teratur setiap hari, kekurangan iodium akan menyebabkan gangguan fisik maupun mental mulai dari yang ringan sampai berat. Asupan iodium sesuai dengan rekomendasi WHO adalah sebagai berikut: (1) anak di bawah usia 5 tahun: 90 µg/hari; (2) anak usia 6-12 tahun: 120 µg/hari; (3) anak di atas 12 tahun dan orang dewasa: 150 µg/hari; (4) ibu hamil dan menyusui: 250 µg/hari.

Iodium sebagai mikronutrien esensial yang memiliki peran penting dalam metabolisme. Iodium dioksidasi untuk menghasilkan hormon tiroid. Hormon tiroid diperlukan untuk mengontrol pertumbuhan, metabolisme, dan banyak fungsi tubuh lainnya. Iodium sangat penting untuk perkembangan otak janin dan bayi. Kekurangan yodium pada kehamilan menyebabkan hipotiroidisme dan gangguan perkembangan neurobehavioral bayi (Pearce et al, 2016).

Perkembangan otak manusia dimulai pada minggu kehamilan ketiga dengan diferensiasi sel saraf progenitor dan meluas setidaknya hingga akhir masa remaja, bisa dibilang sepanjang umur. Pada akhir periode embrio (minggu kedelapan setelah pembuahan), struktur dasar otak terbentuk dan kompartemen utama dari sistem saraf pusat dan perifer ditentukan. Kehamilan melibatkan perubahan signifikan pada fungsi tiroid ibu. Meskipun tiroid janin mulai memproduksi hormon sekitar minggu ke-18 sampai 20 minggu kehamilan, suplai utama tiroksin tetap pada ibu. Hormon tiroid terlibat secara langsung dan tidak langsung dalam semua proses kunci perkembangan saraf (Mattei dan Pietrobelli, 2019). Kehamilan disertai dengan perubahan signifikan pada fungsi tiroid, yang dihasilkan dari kompleks kombinasi faktor-faktor khusus untuk kehamilan yang bersama-sama merangsang kelenjar tiroid ibu. Selama paruh pertama kehamilan, human chorionic gonadotropin yang diproduksi oleh plasenta memiliki efek yang mirip dengan thyroidstimulating hormone (TSH) dan bertindak untuk merangsang secara langsung tiroid ibu. Selama periode ini, tiroid janin tidak aktif sehingga janin sepenuhnya bergantung pada tiroksin yang berasal dari ibu. Terlepas dari kenyataan bahwa tiroid janin mulai berfungsi dari usia kehamilan 18 sampai 20 minggu, suplai Iodium masih tetap hanya melalui ibu. Asupan Iodium dalam kehamilan dibutuhkan untuk mencapai perkembangan saraf janin yang optimal (Velasco, 2018)

Kekurangan Iodium menyebabkan turunnya level hormon serum tiroid dan dengan demikian menurunkan ketersediaan hormon tiroid di otak. Selama kehidupan janin dan awal tahun, otak yang sedang tumbuh dalam keadaan rentan dan kekurangan Iodium menyebabkan keterbelakangan mental pada bayi baru lahir, kecuali jika hormon tiroid diganti (Manusou, 2018). Pada manusia, perkembangan kortikal otak terjadi antara minggu ke-6 dan ke-24 kehamilan. Hormon tiroid terlibat baik secara langsung atau

tidak langsung di sebagian besar proses perkembangan saraf dari embrio dan janin. Ini menjelaskan mengapa defisiensi hormon tiroid pada awal kehamilan menyebabkan efek yang tidak dapat diubah. Reseptor hormon tiroid diekspresikan sangat banyak baik di neuron maupun sel glial (astrokit dan oligodendrosit). Pada tingkat neuronal, T3 berikatan dengan tiroid reseptor hormon, mengaktifkan transkripsi gen; ini mendukung ekspresi pola gen tertentu yang terlibat dalam pertumbuhan aksonal dan dendrit, dan dalam pembentukan sinapsis, mielinisasi, migrasi sel, dan proliferasi populasi sel tertentu. Untuk organisasi saraf yang tepat (misalnya, sinaptik transmisi, cytoarchitecture laminar dari cerebral cortex), dibutuhkan interaksi yang sesuai dengan sel glial. Perkembangan saraf janin mengikuti urutan yang sangat tepat dan terbatas. Periode respon sel disebut "kompetensi". Sel yang sama tidak akan menanggapi sebelum atau setelah periode ini. Artinya jika proses awal sudah tidak normal maka ini akan berlanjut pada proses perkembangan berikutnya. Setiap situasi yang membahayakan transfer hormon tiroid ibu ke janin akan mengganggu proses migrasi saraf. Akibatnya, neuron tidak akan mencapai tujuan akhir di lapisan atas dan posisi abnormal mereka akan menyebabkan perubahan di lapisan arsitektur laminar dari korteks serebral. Kekurangan hormon tiroid ibu menyebabkan lesi permanen dan ireversibel di cytoarchitecture cerebral cortex (Velasco, 2018).

Dalam kekurangan iodium ringan, kadar hormon tiroid dipertahankan sedangkan kadar tiroglobulin (TG) meningkat sebagai biomarker gondok. Penggunaan hormon tiroid oleh otak tergantung pada konversi lokal dari hormon tidak aktif tiroksin (T4) menjadi hormon aktif triiodothyronine (T3), suatu proses yang dimediasi oleh deiodinase tipe 2 (D2). D2 ditemukan di hippocampus dan cerebral cortex dan aktivitasnya ditingkatkan dengan iodium untuk mempertahankan tingkat T3 yang cukup (Manusou, 2018). Bukti baru mendukung perspektif perkembangan masa kanak-kanak dengan gangguan awal yang memiliki efek fisiologis dan epigenetik jangka panjang pada perkembangan otak dan kognisi. Dalam hal ini, iodium memainkan peran penting yang secara substansial berkontribusi pada perkembangan dan plastisitas jaringan saraf postnatal. Meskipun efek iodium prenatal tidak dapat sepenuhnya diatasi dengan suplementasi iodium di anak-

anak, uji intervensi telah menunjukkan bahwa pemberian iodium saja atau kombinasi dengan mikronutrien lain pada populasi secara bersamaan dapat mencukupi kebutuhan mikronutrien yang memadai. Penelitian yang dilakukan secara double blind dan menggunakan kontrol plasebo untuk membandingkan keefektifan suplementasi iodium langsung pada bayi dengan suplementasi iodium tidak langsung (dengan memberikan suplemen iodium untuk ibu menyusui), diperoleh hasil bahwa suplementasi iodium tidak langsung lebih efektif (Velasco, 2018).

Terdapat suatu teori yang bergantung pada deiodinase, yang dapat mengubah hormon tiroid memberikan sinyal secara lokal di jaringan yang berbeda, tanpa mempengaruhi konsentrasi hormon serum. Defisiensi ringan selama kehamilan dapat berdampak pada perkembangan otak, meskipun kadar hormon tiroid tetap normal. Di Inggris, suatu studi longitudinal ditemukan anak usia 8 tahun memiliki peningkatan risiko berada pada kuartil IQ verbal terendah, jika ibunya kekurangan iodium pada awal kehamilan, dibandingkan anak dari ibu dengan nutrisi iodium normal. Dalam studi asosiasi serupa dari Australia, kekurangan iodium dikaitkan dengan kinerja kognitif yang lebih rendah pada anak-anak berusia 9 tahun. Hasil dari studi percontohan observasi dari Italia menunjukkan kekurangan iodium ringan sampai sedang selama kehidupan janin mempengaruhi perkembangan kognitif, terutama kemampuan verbal, bahkan tanpa adanya insufisiensi tiroid pada ibu (Manusou et al, 2018).

Pengurangan IQ telah di dicatat pada pemuda yang terkena dampak dari daerah kekurangan iodium yang parah dan ringan. Meta-analisis studi yang berkaitan dengan kekurangan iodium terhadap perkembangan kognitif menunjukkan bahwa kekurangan iodium kronis sedang hingga berat mengurangi IQ rata-rata yang diharapkan sekitar 13,5 poin. Efek kekurangan iodium ringan selama masa kanak-kanak lebih sulit untuk diukur. Hasil dari satu penelitian menunjukkan bahwa kekurangan iodium ringan dikaitkan dengan defisit neurodevelopmental halus dan bahwa suplementasi iodium dapat meningkatkan fungsi kognitif pada anak-anak yang kekurangan iodium ringan. Dalam suatu penelitian di Selandia Baru membuktikan bahwa memperbaiki kekurangan iodium ringan pada anak-

anak dapat meningkatkan komponen kognisi tertentu. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami efek kekurangan iodium ringan dan suplementasi iodium pada fungsi kognitif (Niwattisaiwong et al, 2017).

C. Zinc

Zinc (Zn) merupakan trace element yang esensial bagi tubuh. Beberapa jenis enzim memerlukan Zn bagi fungsinya dan bahkan ada enzim yang mengandung Zn dalam struktur molekulnya, diantaranya carbonic anhydrase (mengandung Zn 0.33%) dan phosphatase alkalis. Zn merupakan agen reduksi yang baik dan dapat membentuk ikatan yang stabil dengan ion-ion lain membentuk garam-garam (Sediaoetama, 1996). Sumber Zn yang baik terutama pada sumber protein hewani seperti daging, hati, kerang, dan ikan. Susu, keju dan beberapa produk biji-bijian dapat menjadi sumber Zn yang signifikan. Zn yang terkandung dalam protein hewani lebih mudah digunakan dalam tubuh daripada Zn yang terdapat pada nabati. Kandungan Zn dalam sayuran dan buah-buahan tidak terlalu signifikan, tetapi dapat membantu meningkatkan kadar Zn dalam tubuh, misalnya kentang, kangkung, kacang hijau, kacang tanah, almond, mede, dan biji-bijian antara lain biji rami, labu dan wijen. Penggolongan makanan sumber seng menurut Kartono (1983) adalah (a) kaya, yaitu lebih dari 5 mg Zn/100 g bahan makanan, misalnya kerang, terigu dan coklat; (b) baik, yaitu mengandung 3-5 mg Zn/100 g bahan, misalnya daging sapi, daging kambing, hati, keju, susu skim dan kacang tanah; (c) cukup baik yaitu mengandung 1-3 mg/100 g bahan, seperti kalkun, ikan tuna, kacang-kacangan dan sereal; (d) kurang baik, yaitu mengandung kurang dari 1 mg/100 g bahan, misalnya buah-buahan, sayur-sayuran, minyak goreng, mentega, gula dan sereal yang mudah dibersihkan (Kartono, 1983).

Zinc diperlukan sebagai komponen lebih dari 200 enzim dan sebagai komponen struktural dari banyak protein, hormon, reseptor hormon, dan neuropeptida. Di sistem saraf pusat, Zn memiliki peran tambahan sebagai produk neurosekretori dan kofaktor. Gangguan neuropsikologis menjadi salah satu konsekuensi kekurangan Zn. Selain diperlukan sebagai kofaktor untuk banyak enzim yang bergantung pada vitamin, Zn juga berperan langsung dalam rangsangan membran dan neurotransmisi (Huskiison et al, 2007).

Zinc berperan sebagai kofaktor dalam enzim yang memediasi biokimia protein dan asam nukleat. Kekurangan Zn pada janin menyebabkan penurunan DNA otak, RNA, dan kandungan protein. Faktor pertumbuhan IGF-1 dan ekspresi gen reseptor hormon pertumbuhan juga diatur oleh Zn. Secara neuronal, bouton prasinaptik bergantung pada kadar Zn yang cukup untuk pengiriman neurotransmitter ke celah sinaptik. Tikus yang kekurangan Zn mengalami elektrofisiologi kortikal yang abnormal. Korteks orbitofrontal sangat rentan terhadap defisiensi Zn. Dalam penelitian terhadap monyet rhesus yang kekurangan Zn terbukti memiliki ingatan jangka pendek yang buruk. Efek ini menunjukkan bahwa Zn sangat penting untuk lobus temporal medial, lobus frontal, dan perkembangan serebelum. Janin dari ibu yang kekurangan Zn menunjukkan penurunan gerakan janin dan variabilitas denyut jantung, yang menunjukkan perubahan stabilitas sistem saraf otonom. Meskipun kecerdasan tampaknya tidak terpengaruh, bayi yang lahir dari ibu yang kekurangan Zn mengalami penurunan perilaku, yang menunjukkan perubahan fungsi hipokampus (Georgieff, 2007).

4.6. PENGARUH MALNUTRISI TERHADAP OTAK

Nutrisi secara jelas berperan langsung dalam neurobiologi sistem saraf pusat. Suatu zat gizi mempengaruhi zat gizi yang lain. 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 malnutrisi dijelaskan pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Konsekuensi pada saraf otak akibat malnutrisi

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

Neonatus Protein energi malnutrisi, defisiensi iodium, defisiensi zat besi, defisiensi folat, defisiensi Ca	<i>Growth retardation, Mikrosefali, neural tube defect</i>
Bayi dan anak Protein energi malnutrisi, defisiensi iodium, defisiensi zat besi, defisiensi folat, defisiensi Ca, defisiensi vitamin A	<i>Neurodevelopmental delays, blindness</i>
Remaja Protein energi malnutrisi, defisiensi iodium, defisiensi zat besi, defisiensi folat, defisiensi Ca	<i>Delayed growth spurt, delayed/retarded intellectual development, blindness</i>

Modifikasi dari Holden (2007)

A. Malnutrisi dan stress oksidaif

Sistem saraf pusat sangat rentan terhadap kerusakan akibat stres oksidatif karena aktivitas metaboliknya yang tinggi, otak memerlukan oksigen molekuler dalam jumlah yang besar, yang kemudian diikuti dengan terbentuknya radikal bebas dalam kadar yang tinggi. Otak juga mengandung asam lemak tak jenuh ganda yang sangat mudah teroksidasi (Wiktorska *et al.*, 2005). Selain itu, kapasitas total antioksidan yang terdapat pada sistem saraf pusat relatif sedikit⁴. Peningkatan stres oksidatif juga mungkin merupakan hasil dari efek buruk defisiensi kalori dan asupan mikronutrien (Radosavljevic *et al.*, 2012).

Stres oksidatif terjadi ketika adanya ketidakseimbangan antara spesies oksigen reaktif (ROS), terdiri atas superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal-radikal hidroksil, dengan pertahanan oksidatif yang tidak adekuat, termasuk superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), dan peroksidase (POX) (Adebayo *et al.*, 2007).

Kadar radikal bebas yang berlebih akan merusak banyak komponen selular, antara lain protein seluler, DNA, fosfolipid membran, dan inaktivasi enzim (Dzobo *et al.*, 2013). Selain itu juga dapat berakibat pada hilangnya fungsi protein spesifik, pembersihan protein yang abnormal, deplesi keseimbangan redoks seluler dan gangguan terhadap siklus sel, serta akhirnya menyebabkan kematian saraf (Khare *et al.*, 2013).

B. Malnutrisi dan inflamasi

Proses perkembangan sistem imun terjadi dalam 1000 hari pertama kehidupan. Apabila terjadi defisiensi zat gizi spesifik akan mempengaruhi metabolisme sel T. Malnutrisi juga mengubah mediator homeostasis energi termasuk hormon glukokortikoid yang mengatur inflamasi dan memicu perkembangan timus dan neurokognitif, dimana hal ini terganggu pada anak yang kekurangan gizi²¹. Pada kekurangan gizi karena gangguan pola makan terjadi perubahan biomarker inflamasi yaitu peningkatan IL-1, IL-6, TNF α dan penurunan CD4, CD8, C3 dan limfosit (Mujico *et al.*, 2012)

C. Malnutrisi dan memori spasial

Memori spasial adalah kemampuan organisme (manusia maupun hewan) dalam mengetahui lokasi tempat dia berada dilingkungannya dan mampu melakukan navigasi secara efektif (Byrne *et al.*, 2003). Proses memori spasial melibatkan *formatio hippocampus* yang berperan dalam pembentukan peta kognitif spasial (Diaz-Cintra *et al.*, 2007).

Efek malnutrisi protein pada periode *postnatal* membuktikan bahwa hewan coba memerlukan waktu yang lebih lama dalam uji WMW dibandingkan kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa malnutrisi protein menurunkan memori spasial hewan coba (valadares *et al.*, 2010).

D. Malnutrisi dan neurogenesis

Malnutrisi protein memiliki efek terhadap perubahan morfologi, neurokimia dan neurofisiologi pada *formatio hippocampus*. Studi terhadap sel granula pada *gyrus dentatus* dan sel piramidal CA3 *hippocampus*, menunjukkan malnutrisi protein berpengaruh terhadap semua sel tersebut, dengan efek yang dominan pada *gyrus dentatus* (Cintra *et al.*, 1997).

Pengamatan pada neurogenesis akibat malnutrisi protein menunjukkan penurunan neurogenesis prenatal pada sel granula dentatus di *formatio hippocampus* (Debassio *et al.*, 1994). Penelitian lain menemukan bahwa pembatasan protein pada awal kehidupan menyebabkan penurunan progenitor neural di *hippocampus*. Hal ini menyebabkan penurunan pengenalan terhadap objek saat dewasa (De Godoy *et al.*, 2013) Pada neurofisiologi perubahan terjadi pada metabolisme dan penyebaran sinyal (Georgieff, 2007).

Neurogenesis adalah proses proliferasi, diferensiasi dan survival

neural stem/progenitor cell (NSPC) di daerah *subgranular zone* (SGZ) *gyrus dentatus* dan *subventricular zone* (SVZ) lateral ventrikel. Hal ini menyebabkan kedua daerah ini dikenal sebagai daerah neurogenic. SGZ merupakan sumber neural progenitor untuk lapisan granuler pada primata (Baptista & Andrade, 2018). Salah satu marker untuk identifikasi NPC adalah Tuj-1. Tuj-1 adalah tubulin yang terlibat secara spesifik selama masa diferensiasi neuron. Tubulin sendiri adalah blok bangunan utama mikrotubulin yang merupakan sitoskeleton struktur sel dan berperan dalam pemeliharaan, mitosis, meiosis dan transport intraseluler. Pewarnaan immunohistokimia dengan Tuj-1 dapat ditemukan pada badan sel, dendrit, axon dan axon terminal pada neuron imatur (Neuron Progenitor Cells/NPC). Salah satu keuntungan yang signifikan deteksi immunohistokimia menggunakan Tuj-1 adalah tingkat penampakannya sangat detail untuk axon dan terminasinya (Geisert & Frankfurter, 1989).

Sel granula pada *gyrus dentatus hippocampus* paling mudah terkena dampak dari pembatasan nutrisi khususnya pada lapisan CA1. Penurunan total neuron pada *gyrus dentatus* ini dapat berdampak pada perubahan tingkah laku. Hal ini membuktikan bahwa malnutrisi mengganggu proses neurogenesis (Braga *et al.*, 2014).

BAB 5

EPIDEMIOLOGI GANGGUAN OTAK PADA ANAK

5.1 GANGGUAN OTAK ANAK KARENA INFEKSI

A. Autisme

Definisi dan Terminologi

Menurut Budianto autisme secara umum adalah suatu Spectrum Disorder atau suatu gangguan yang mempunyai rentangan panjang dan bergradasi mulai dari yang ringan sampai dengan yang berat. Artinya walaupun memiliki simtom yang sama, setiap individu dengan autisme dipengaruhi dengan gangguan tersebut dengan cara yang berbeda dan dapat berakibat berbeda pula pada perilakunya. Simtom dapat terjadi dengan kombinasi yang berbeda-beda dan dapat bergradasi dari sangat ringan ke sangat berat (Budianto, 2014).

Menurut Tejo Sampurno autis adalah gangguan komunikasi kompleks yang membuat dirinya tidak dapat membentuk hubungan sosial atau komunikasi secara normal, dan mempengaruhi koordinasi sistem syaraf pada tubuh sehingga dalam kasus anak autisme disertai dengan gangguan perkembangan lainnya. Gangguan komunikasi tersebut membuat anak terisolasi dari orang lain dan masuk dalam dunia repetitif, aktivitas dan minta obsesif. Autisme tidak digolongkan penyakit tetapi suatu kumpulan gejala kelainan perilaku dan kemajuan perkembangan, dengan kata lain pada anak autisme terjadi kelainan emosi, intelektual, dan kemauan. Autis merupakan gangguan pervasif pada anak yang ditandai dengan adanya gangguan keterlambatan dalam bidang komunikasi, gangguan dalam bermain, bahasa, perilaku, gangguan perasaan dan emosi, interaksi sosial dan gangguan perasaan sensoris (Tejo, 2015).

Beberapa infeksi selama kehamilan yang tampaknya berhubungan dengan gangguan autisme adalah virus campak, rubella kongenital, herpes simpleks, mumps, varisela, sitomegalovirus, toksoplasma, sifilis, dan rubeola. Infeksi virus tersebut menimbulkan ensefalitis yang berkaitan dengan perkembangan perilaku autistik. (Browndyke, 2002; Newschaffer dkk, 2002; dan Ratajczak, 2011).

Epidemiologi

Pada tahun 2010, prevalensi ASD sedikit lebih rendah dalam 4 tahun dibandingkan pada anak 8 tahun (13,4 vs 14,7/1000; kesenjangan ini tampaknya dijabatani pada tahun 2014 (17,0 vs 16,8/1000 dalam 4 tahun vs 8 tahun). anak-anak), menyarankan

perbaikan dalam diagnosis awal ASD, tetapi muncul lagi pada tahun 2016 (15,6 vs 18,5/1000 pada anak 4 tahun vs 8 tahun). Peningkatan prevalensi 2008-2016 sesuai dengan variasi dalam distribusi anak-anak yang didiagnosis ASD sehubungan dengan cacat intelektual (ID; untuk rincian lihat Tabel 7. Proporsi subjek ASD dengan ID sedang tetap konstan sepanjang tahun kalender (24- 25%), sedangkan proporsi anak dengan ID parah menurun (38-31-33%) dan anak-anak tanpa ID meningkat (38-42-46%) Prevalensi meningkat sehubungan dengan tahun 2008 pada anak-anak dikelompokkan berdasarkan Tingkat IQ menunjukkan hipotesis bahwa sebagian besar peningkatan prevalensi secara keseluruhan tergantung pada peningkatan anak-anak tanpa ID, kemungkinan karena kemampuan yang lebih besar untuk mengenali anak-anak dengan bentuk ASD yang lebih ringan (termasuk autisme yang berfungsi tinggi dan sindrom Asperger) (Chiarotti F and Aldina V 2020).

Pada tahun 2018, Xu dkk. melaporkan perkiraan prevalensi ASD 24,7/1000 pada anak-anak dan remaja berusia 3-17 tahun pada periode 2014-2016, berdasarkan data dari National Health Interview Survey (NHIS), survei kesehatan tahunan di Amerika Serikat [56]. Prevalensi serupa diperoleh oleh Kogan et al. [57] menggunakan data dari Survei Nasional Kesehatan Anak (NSCH) untuk memperkirakan prevalensi nasional diagnosis ASD yang dilaporkan orang tua pada anak-anak AS dari usia 3 hingga 17 tahun pada tahun 2016. Nilai perkiraannya adalah 25,0/1000 pada kelompok keseluruhan anak-anak, dan 26,1/1000 pada anak usia 6-11 tahun. Baik NHIS dan NSCH adalah survei nasional (yang terakhir didasarkan pada sampel yang lebih besar daripada yang pertama), dan dengan demikian berpotensi mewakili seluruh negara; namun, data berasal dari orang tua, yang diminta untuk melaporkan jika anak target mereka pernah diberitahu untuk memiliki ASD oleh dokter atau profesional kesehatan. Ini memperkenalkan kemungkinan bias laporan dengan efek yang tidak dapat diukur pada perkiraan prevalensi: untuk alasan ini, data

tidak dapat dibandingkan dengan data yang berasal dari survei Jaringan ADDM (Chiarotti F and Aldina V 2020).

Pencegahan

Upaya pencegahan kasus autisme dapat dilakukan dengan memfokuskan pada fase prenatal, dengan memperhatikan:

- a. Lama kehamilan ibu, usia kehamilan normal pada ibu hamil yaitu 37- 42 minggu. Penelitian yang dilakukan Tommy Movsas dari Michigan State University menunjukkan bahwa bayi yang lahir rematur (sebelum usia kandungan cukup bulan) mempunyai risiko tinggi mengidap autisme. Demikian juga jika lahirnya lebih lama dari masa kehamilan normal, risiko mengidap autisme juga sama tinggi (Hasdianah, 2013).
- b. Berat badan ibu hamil, Menurut dr. Suririnah, bahwa selama kehamilan, ibu hamil perlu untuk bertambah berat badan. Berat badan wanita hamil akan mengalami kenaikan sekitar 6,5-16,5 kg. Metode yang biasa digunakan adalah BMI (Body Mass Index). Kenaikan berat badan terlalu banyak ditemukan pada kasus preeklampsia dan eklampsia. Hal ini berhubungan dengan hipertensi pada kehamilan yang dapat dengan cepat menimbulkan oliguria dan disfungsi ginjal. Sehingga prognosis pada bayi dan ibunya menjadi serius (Solikhah, 2011).
- c. Pencegahan diabetes pada ibu hamil. hasil penelitian para ilmuwan yang berafiliasi dengan UC Davis MIND Institue juga menemukan bahwa penderita diabetes berisiko 2,3 kali lebih besar memiliki anak dengan gangguan perkembangan dibandingkan ibu dengan kondisi sehat. proporsi ibu dengan diabetes yang memiliki anak autisme lebih tinggi daripada ibu yang sehat, meski secara statistik tidak terlalu signifikan. Studi ini juga menemukan, anak autisme dari ibu penderita diabetes lebih mungkin mengalami kecacatan (rendahnya pemahaman bahasa dan komunikasi) dari pada anak autisme yang lahir dari ibu yang sehat. Namun, anak-anak tanpa autisme yang lahir dari ibu penderita diabetes juga rentan mengalami gangguan sosialisasi jika dibandingkan dengan anak tanpa autisme dari ibu yang sehat (Joko, 2013).
- d. Usia ibu saat hamil, sebaiknya ibu memutuskan untuk hamil di

usia yang ideal yaitu rentang 20-35 tahun. Terlalu tua untuk hamil (usia diatas 35 tahun) bisa jadi berakibat pada persalinan, yaitu persalinan memakan waktu cukup lama, disertai perdarahan dan risiko cacat bawaan. Sedangkan hamil di bawah usia 20 tahun bisa berakibat kesulitan dalam melahirkan dan keracunan saat hamil (Hasdianah, 2013).

- e. System pencernaan, Kurangnya enzim sekretin diketahui berhubungan dengan munculnya gejala autisme. Kasus semacam ini ditemukan pada seorang penderita autisme bernama Parker Back pada tahun 1997. Selain itu, hasil pemeriksaan usus anak-anak yang mengalami autisme ditemukan adanya peradangan. Dari hasil penelitian, peradangan ini diketahui disebabkan oleh virus campak (Sunu, 2012).

B. Cerebral Palsy (CP) / Lumpuh Otak

Definisi dan Terminologi

Cerebral palsy adalah kecacatan motorik yang paling umum dimasa tumbuh-kembang seorang anak. Cerebral palsy adalah kecacatan yang berhubungan dengan gangguan di otak. Palsy sendiri dapat diartikan dengan kelemahan atau masalah yang berhubungan dengan otot. Pada masa anak-anak otak akan berkembang, dan perkembangan otak akan berhenti ketika seorang anak berusia 6-7 tahun. Cerebral palsy disebabkan oleh perkembangan otak yang tidak normal atau kerusakan pada otak yang sedang berkembang dimana dapat memengaruhi kemampuan seseorang untuk mengendalikan otot-ototnya (Wollack, 2006).

Istilah cerebral palsy, yang dipergunakan secara luas, meliputi kelainan sistem saraf yang ditandai dengan gejala kelumpuhan pada masa bayi atau anak-anak. Kelompok heterogen ini mencakup kelainan dan kerusakan pada sistem saraf yang terjadi di dalam uterus, pada saat lahir atau pada masa postnatal yang dini, dan kelainan tersebut disebabkan oleh defek dalam pertumbuhan, trauma lahir, anoxia postnatal, ensefalitis atau meningitis intrauterin, cerebrovascular accident pada masa infansi dan kernicterus (Chusid, 1983).

Infeksi yang sering mengakibatkan CP ialah Infeksi intrauterin, yaitu TORCH (toksoplasmosis, rubella, cytomegalovirus (CMV), herpes simplex).

Penularan melalui plasenta sangat mungkin terjadi dari ibu hamil yang terinfeksi pada janinnya. Infeksi toksoplasma sangat ditakuti oleh ibu hamil, terutama yang kehamilannya baru memasuki trisemester pertama dan kedua. Jika infeksi terjadi pada janin berusia kurang dari 6 bulan maka akan mengakibatkan neonatal congenital toxoplasmosis (gangguan pada sistem saraf pusat) dan yang lebih parah adalah keguguran. ada kasus yang lebih berat disebut cerebral toxoplasmosis akan terjadi sakit kepala yang berat, kejang otot, kelebihan cairan di otak (encephalitis), mati rasa pada salah satu sisi badan, perubahan kepribadian dan mood, serta gangguan penglihatan (rri, 2006).

Infeksi Rubela (campak jerman) pada kehamilan biasanya hanya menyebabkan penyakit sistemik sedang pada ibu tetapi menyebabkan kerusakan yang parah pada janin pada saat pajanan terjadi di awal kehamilan. Infeksi rubela maternal adalah teratogen bagi janin yang menyebabkan organogenesis pada embrio beresiko tinggi di awal kehamilan. Kerusakan pada janin mencakup ketulian, retardasi mental, atau motorik, katarak, kerusakan jantung, pertumbuhan intrauterin terhambat (bayi berukuran kecil untuk masa gestasi), trombositopenia, purpura, dan defek gigi serta wajah seperti bibir sumbing atau sumbing palatum. CMV adalah infeksi maternal yang bersifat teratogen terhadap janin dan dapat menyebabkan kerusakan yang berat pada janin. Jika wanita mengalami CMV selama kehamilan, penularan virus melalui plasenta dapat menyebabkan infeksi CMV kongenital. Jika ibu diketahui menderita CMV, harus diantisipasi adanya kelahiran neonatus dengan masalah seperti kerusakan otak yang berat termasuk hidrosefalus, mikrosefali, atau spastisitas, kerusakan mata, ketulian, atau penyakit hati kronik.

Virus herpes simpleks adalah infeksi herpes genital, suatu penyakit menular seksual (Pillitteri, 2002). Penyakit ini merupakan infeksi yang menetap dan kambuh-kambuhan. Keguguran, kepala bayi besar dan berair dan gangguan penglihatan bisa dikaitkan dengan infeksi herpes pada janin. Bayi yang dapat bertahan hidup mungkin akan menunjukkan gejala retardasi mental. Infeksi yang menyebabkan CP adalah Meningitis atau ensefalitis yang terjadi pada 6 bulan kehidupan (Hassan, 2020). Selain disebabkan karena meningitis maupun ensefalitis kejang dengan frekuensi yang tinggi

juga dapat terjadi karena infeksi tetanus. Kejang yang hebat dapat diatasi dengan memberikan antikonvulsan dan penenang. Tetapi anak dianjurkan untuk di rawat di Unit Perawatan Khusus bila kejang sukar diatasi dengan antikonvulsan biasa. (Hassan, 2002) Pemberian imunisasi pada anak penting untuk mengurangi mortalitas dan morbiditas terhadap penyakit-penyakit yang bisa dicegah dengan imunisasi. Dengan melaksanakan imunisasi yang lengkap diharapkan timbulnya penyakit-penyakit yang menimbulkan kecacatan dapat dicegah. ASI juga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas anak karena ASI disamping nilai gizinya tinggi juga mengandung berbagai macam zat anti yang melindungi anak dari berbagai macam infeksi. (Soetjiningsih, 1995)

Epidemiologi

Cerebral palsy adalah masalah umum yang terjadi di seluruh dunia, insidennya 2-2,5 dari tiap 1000 kehidupan neonatus. Ketika William Little pertama kali mendeskripsikan cerebral palsy, dia sudah mengaitkan faktor resiko terjadinya cerebral palsy adalah akibat terjadinya trauma lahir, dan pandangan ini sudah di pertahankan selama beberapa dekade. Kemajuan manajemen neonatus dan perawatan obstetric belum menunjukkan penurunan kejadian cerebral palsy. Sebaliknya, dengan penurunan angka kematian bayi sebenarnya telah terjadi peningkatan insiden dan keparahan dari cerebral palsy. Insiden pada bayi premature lebih tinggi di banding bayi cukup bulan (Munkur, 2005)

Cerebral palsy di tandai dengan adanya gangguan motorik dan dapat menunjukkan adanya disfungsi mental. pada tahun 2001, United Cerebral Palsy Foundation memperkirakan bahwa 764.000 anak dan dewasa di United States di diagnosis carrier cerebral palsy dengan kata lain di perkirakan 8000 bayi dan Seperti di ketahui bahwa insiden cerebral palsy di seluruh dunia adalah sekitar 2-2,5 tiap 1000 kelahiran hidup. Dimana hal ini sangat terkait dengan usia kehamilan, terjadi pada 1 dari bayi premature yang masih hidup. Penting untuk di catat bahwa, meskipun prematuritas adalah faktor resiko yang paling umum terhadap terjadinya cerebral palsy, sebagian besar anak-anak yang terkena dampak jangka panjang. Meskipun

terjadi penurunan tingkat kelahiran dengan asfiksia dari 40/100.000 pada tahun 1979 menjadi 11/100.000 pada tahun 1996, namun tidak tampak terjadinya penurunan prevalensi cerebral palsy. Faktanya, prevalensi cerebral palsy di USA malah meningkat dari 20% (dari 1,9-2,3/1000 lahir hidup) diantara tahun 1960 dan 1986 (Jan, 2006).

Insiden cerebral palsy dan jumlah kasus baru yang terjadi selama beberapa periode terakhir sangat bervariasi dan berbeda berdasarkan kriteria, waktu dan study komunitas. Angka dari 1 hingga 3 kasus tiap 1000 bayi lahir hidup telah di jadikan acuan. Angka akurat tersebut hanya dapat diperoleh di kebanyakan Negara berkembang. Di Denmark angka kejadian sekitar 3/1000 di awal tahun 1950 turun menjadi 2/1000 di pertengahan tahun 60-an (Glenting 1973). Di swedia antara tahun 1954 dan 1970 penurunan drastic tercatat dari 2,24 menjadi 1,34/1000 (Departemen of Pediatric University Hospital).

Prevalensi dari cerebral palsy adalah jumlah kasus yang muncul selama beberapa tahun terakhir. Itu menunjukkan pengukuran cerebral palsy lebih berguna berdasarkan tingkat prevalensi umur yang spesifik. Prevalensi kelahiran mengindikasikan jumlah dari kasus cerebral palsy per 1000 neonatal hidup. Prevalensi dari cerebral palsy pada umur berikutnya bisa berbeda, setelah beberapa anak cerebral palsy mengalami kematian dan klinik dari waktu ke waktu sehingga dapat berakibat pada penetapan diagnosis yang berbeda (Departemen of Pediatric University Hospital)

Pencegahan

Cerebral palsy adalah kondisi neurologis yang di sebabkan oleh cedera pada otak yang terjadi sebelum perkembangan otak sempurna. Karena perkembangan otak berlangsung selama dua tahun pertama. Cerebral palsy dapat di sebabkan oleh cedera otak yang terjadi selama periode prenatal, perinatal, dan postnatal. 70-80% kasus cerebral palsy diperoleh selama masa prenatal dan sebagian besar penyebab tidak di ketahui. Bentuk pencegahan CP adalah menghindari komplikasi persalinan (persalinan prematur), infeksi saat kehamilan, komplikasi kehamilan, anoxia, perdarahan, dan trauma akibat cidera otak (Departemen of Pediatric University Hospital).

C. Meningitis

Definisi dan Terminologi

Meningitis adalah suatu infeksi meninges serebral, terjadi pada usia 1 bulan sampai 5 tahun, setengah dari kasus terjadi pada anak yang berusia kurang dari 1 tahun (Pilliteri, 2002). Meningitis dapat disebabkan oleh virus seperti enterovirus (poliomielitis, coxackie A dan B), echovirus, herpes simplex, varisela, herpes zooster, arbovirus, dan adenovirus. Selain disebabkan karena virus, meningitis juga dapat disebabkan karena basil tuberkulosa (Hassan, 2002). Meningitis adalah peradangan yang terjadi pada meninges, yaitu lapisan pelindung yang mengelilingi otak dan saraf tulang belakang. Kondisi ini umumnya disebabkan oleh infeksi virus, namun terkadang bisa juga disebabkan oleh bakteri dan jamur. Sakit kepala hebat, demam tinggi, mual dan muntah, leher terasa kaku, kejang, serta linglung hingga sulit konsentrasi adalah gejala yang umum ditemui pada kasus meningitis. Sementara gejala meningitis pada bayi dapat berupa penonjolan fontanel (bagian lunak di kepala), lemas, kurang mau makan atau menyusu, tidur berlebihan, dan rewel. Meningitis merupakan penyakit infeksi otak yang harus segera ditangani, baik pada orang dewasa maupun anak-anak, karena dapat menyebabkan kecacatan dan kematian (Young, 2018).

Epidemiologi

Peradangan yang terjadi pada meningen yang ditandai peningkatan jumlah sel polimorf nuklear dalam cairan serebrospinal (CSS) merupakan tanda terjadinya meningitis bakteri (Saharso dan Hidayati, 2000). Selain karena bakteri, meningitis juga dapat disebabkan oleh virus, jamur, parasit dan akibat adanya trauma kepala yang menyebabkan rusaknya meningen (Ross et al, 2002). Menurut World Health Organization (WHO), angka kematian meningitis pada neonatus dan anak masih tinggi sekitar 1,8 juta pertahun. Meningitis bakteri berada pada urutan 10 teratas penyebab kematian akibat infeksi di seluruh dunia dan menjadi salah satu infeksi yang paling berbahaya pada anak. Anti mikroba dan vaksin telah tersedia, tetapi penyakit ini masih menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada anak. Angka mortalitas meningitis sebesar 25-50% sedangkan angka morbiditas sebesar 25-45%. Insidens meningitis bakteri pada anak di Afrika Selatan diperkirakan sebesar 4 per 100.000, dengan insiden tertinggi pada usia kurang dari 1 tahun sebesar 40 per 100.000 (Boyle, 2013; Mago dkk.,

2012). Prevalensi meningitis bakteri lebih dari 2,5 per 100.000 orang per tahun di Amerika Serikat (Roos and Tyler, 2005). Lebih dari 2000 kematian disebabkan oleh meningitis bakteri terjadi setiap tahunnya. Selama tahun 2000 – 2013 Sekitar 70% terjadi pada anak usia dibawah 5 tahun. Menurut WHO, meningitis merupakan penyebab utama kematian pada anak usia dibawah 5 tahun pada tahun 2015.

Faktor risiko utama meningitis yaitu respons imunologi terhadap patogen spesifik yang lemah terutama pada usia muda. Risiko terbesar terjadi pada bayi yang berusia antara 1 sampai 12 bulan dengan 95% kasus terjadi pada usia antara 1 bulan sampai 5 tahun, tetapi meningitis dapat terjadi pada semua golongan usia. Insidens tertinggi juga terjadi pada suku asli Amerika, suku asli Alaska dan suku Aborigin di Australia, hal ini menunjukkan bahwa faktor genetika sangat berpengaruh terhadap kerentanan penyakit. Risiko lainnya adalah kolonisasi baru dengan bakteri patogen, kontak erat dengan individu yang menderita penyakit invasif (rumah, pusat perawatan harian, sekolah, asrama tentara), penuh sesak, kemiskinan, ras kulit hitam, laki-laki dan kemungkinan tidak diberikan ASI untuk bayi yang berusia 2 sampai 5 bulan (Karen dkk, 2011). Mortalitas paasien HIV penderita meningitis yang penyebabnya *Cryptococcus* angka kejadiannya cukup tinggi yaitu 10-30% (Efrida, 2012).

Pencegahan

Pencegahan meningitis dapat dilakukan dengan mengurangi kemungkinan penyebaran infeksi dan mengubah gaya hidup agar jauh lebih sehat. Seperti lebih rajin berolahraga dan menjauhi asap rokok. Meningitis bakteri ditularkan melalui kontak langsung dengan droplet pernapasan dari hidung atau tenggorok. Individu yang paling berisiko adalah mereka yang tinggal bersama anak ataupun yang bermain bersama anak atau kontak dekat dengan anak tersebut. Pengendalian dapat dilakukan pada lingkungan yang berisiko. Seperti disinfeksi mainan dan benda yang digunakan bersama untuk mengurangi penularan mikroorganisme kepada individu lain (Kyle dan Carman, 2014).

Pencegahan meningitis juga dapat dilakukan dengan meberikan imunisasi atau vaksinasi kepada anak. Pemberian vaksin bertujuan untuk agar pasien dapat terlindungi dari bakteri dan virus penyebab meningitis.

Menurut Kemenkes RI tahun 2018 vaksin DPT-HB-HIB diberikan untuk mencegah enam penyakit yaitu meningitis, difteri, pertussis, tetanus, hepatitis B, dan pneumonia. Vaksin Hib rutin diberikan sejak usia 2 bulan dan semua anak harus mendapatkan imunisasi tersebut untuk mengurangi meningitis bakteri yang disebabkan oleh bakter *H. Influenzae* tipe B. Vaksin Pneumokokus juga harus rutin diberikan kepada anak sejak berusia 2 bulan dan harus dipertimbangkan untuk anak prasekolah yang berisiko. Pencegahan dapat dilakukan dengan imunoprolifaksis (meningkatkan kekebalan tubuh) seperti vaksin heptavalent conjugate untuk *S. pneumonia*, vaksin quadrivalent terhadap *N. meningitidis*, dan vaksin conjugate untuk *H. influenza* tipe B. Untuk mengurangi infeksi streptokokus B pada neonatus, dilakukan skrining pada ibu hamil. Jika hasil skrining positif, maka diberikan antibiotik intrapartum. Anak yang berisiko yaitu yang mengalami defisiensi imun (Widagdo, 2011).

D. Ensefalitis (Radang Otak)

Definisi dan Terminologi

Ensefalitis menurut Mansjoer dkk adalah radang jaringan otak yang dapat disebabkan oleh bakteri, virus, jamur dan protozoa.⁶ Sedangkan, menurut Soedarmo dkk, Ensefalitis adalah suatu penyakit yang menyerang susunan syaraf pusat di medula spinalis dan meningen yang disebabkan oleh Japanese Ensefalitis virus yang ditularkan oleh nyamuk (Soedarmo dkk, 2008). Ensefalitis adalah inflamasi pada jaringan otak dan kemungkinan meninges. Penyebab ensefalitis adalah bakteri, virus, protozoa dan jamur. Ensefalitis dapat terjadi karena virus Selain itu ensefalitis juga dapat terjadi sebagai komplikasi campak, gondongan (mumps), atau cacar. Baik meningitis maupun ensefalitis dapat menyebabkan gejala kejang (Pilliteri, 2002) Kejang yang berlangsung lama (lebih dari 15 menit) biasanya disertai apneu, meningkatnya kebutuhan oksigen dan energi untuk kontraksi otot skelet yang akhirnya terjadi hipoksemia, hiperkapnia, asidosis laktat disebabkan oleh metabolisme anaerobik, hipotensi arterial disertai denyut jantung yang tidak teratur, dan suhu tubuh makin meningkat disebabkan meningkatnya aktifitas otot dan selanjutnya menyebabkan metabolisme otak meningkat. Rangkaian kejadian di atas adalah faktor penyebab hingga terjadinya kerusakan neuron otak selama terjadinya kejang lama.

Epidemiologi

Virus Japanese Ensefalitis pertama kali dikenal pada tahun 1871 di Jepang. Diketahui menginfeksi sekitar 6000 orang pada tahun 1924, kemudian terjadi KLB besar pada tahun 1935 hampir setiap tahun terjadi KLB dari tahun 1946-1950. Virus Japanese Ensefalitis pertama diisolasi pada tahun 1934 dari jaringan otak penderita Ensefalitis yang meninggal. Penyakit ini endemik di daerah Asia, mulai dari Jepang, Filipina, Taiwan, Korea, China, Indo-China, Thailand, Malaysia, sampai ke Indonesia serta India. Diperkirakan ada 35.000 kasus Japanese Ensefalitis di Asia setiap tahun. Angka kematian berkisar 20-30%.³ Di Indonesia, kasus Japanese Ensefalitis pertama kali dilaporkan pada tahun 1960 dan pertama diisolasi dari nyamuk pada tahun 1972, di daerah Bekasi. Survei di rumah sakit Sanglah Bali pada tahun 1990-1992 atas 47 kasus Ensefalitis menemukan 19 kasus serologi positif terhadap Japanese Ensefalitis. Penelitian yang dilakukan oleh Liu et al. 2009 menyebutkan bahwa identifikasi kasus Ensefalitis di rumah sakit di Bali antara tahun 2001-2004 menemukan 163 kasus ensephalitis dan 94 diantaranya secara serologis mengarah pada kasus Japanese Ensefalitis (Sendow, 2014).

Di Indonesia, Meningitis/Ensefalitis merupakan penyebab kematian pada semua umur dengan urutan ke-17 dengan persentase 0,8% setelah malaria. Meningitis/Ensefalitis merupakan penyakit menular pada semua umur dengan persentase 3,2%. Sedangkan proporsi Meningitis/Ensefalitis merupakan penyebab kematian bayi pada umur 29 hari-11 bulan dengan urutan ketiga yaitu dengan persentase 9,3% setelah diare 31,4% dan pneumoni 23,8%. Proporsi Meningitis/Ensefalitis penyebab kematian pada umur 1-4 tahun yaitu 8,8% dan merupakan urutan ke-4 setelah Necroticans Entero Colitis (NEC) yaitu 10,7% (Balitbangkes, 2008).

Pencegahan

Menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia (2007) bahwa perilaku pencegahan adalah suatu proses, cara, tindakan mencegah atau tindakan menahan agar sesuatu tidak terjadi. Sehingga dengan demikian, pencegahan merupakan suatu tindakan dan sangat identik dengan perilaku. Berdasarkan Kementerian Kesehatan RI dalam buku "Pedoman Pengendalian Japanese Encephalitis" bahwa perilaku pencegahan atau upaya pencegahan dan pengendalian terhadap vektor penyebab JE dapat dilakukan secara cara non kimiawi dan kimiawi (Sumarno, 2018).

Pengendalian secara non kimiawi merupakan upaya pertama yang dapat dilakukan untuk mencegah penyakit JE. Upaya ini meliputi (Sumarno, 2018) :

1. Pengendalian sarang nyamuk (PSN)
2. Penggunaan kelambu
3. Kawat kasa
4. Bahan biologi
5. Membersihkan got/saluran air secara rutin agar terjaga kelancaran alirannya.
6. Ruangan rumah dijaga cahaya dan suhunya agar tidak gelap dan lembab. Sebab rumah yang gelap dan lembab sangat disukai oleh nyamuk *Culex* sebagai tempat perkembangbiakannya.
7. Sirkulasi udara dalam rumah harus dijaga dengan baik. Hal ini dapat dilakukan dengan membuka ventilasi pada siang hari.
8. Pencahayaan rumah harus dijaga jangan sampai gelap.
9. Jangan menggantung baju terlalu lama, dan baju kotor juga harus segera dicuci, dilipat dan dimasukkan ke dalam lemari. Karena baju kotor yang terlalu lama dicuci akan menjadi tempat yang bagus untuk perkembangbiakan nyamuk *Culex*.
10. Lingkungan peternakan harus dijaga kebersihannya, dengan membersihkan kandang ternak setiap hari secara rutin.
11. Kobakan, kubangan dan genangan air lainnya harus dikeringkan agar tidak menjadi habitat perkembangbiakan nyamuk.
12. Kandang harus dijaga agar tidak lembab dan gelap. Karena tempat seperti ini akan menjadi habitat yang sangat baik perkembangbiakan nyamuk *Culex*.

Adapun upaya pencegahan secara kimiawi antara lain sebagai berikut (Sumarno, 2018):

1. Pengasapan (fogging)
2. Kelambu berinsektisida
3. Insektisida rumah tangga
4. Penyuluhan masyarakat

E. Abses Otak

Definisi dan Terminologi

Abses otak adalah infeksi lokal intracranial yang dimulai dengan

fase cerebritis dan berkembang menjadi kumpulan nanah yang dikelilingi oleh kapsul. Abses otak dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme seperti bakteri, fungi, dan parasite (Winn, 2017). Penegakan penyakit abses otak sulit didiagnosis secara dini, karena gejala klinis yang ditemukan pada abses otak tidak spesifik. Gejala klinis yang ditimbulkan sesuai dengan ukuran dan lokasi lesi di otak serta virulensi organisme penyebab infeksi. Defisit neurologis pada penderita abses otak dapat bersifat permanen walaupun abses otak telah diobati sehingga dalam penegakan diagnosis diperlukan pemeriksaan penunjang segera seperti CT-Scan ataupun MRI segera untuk menegakkan diagnosis dan menentukan terapi yang sesuai.

Abses otak terjadi pada anak-anak sebesar 25%, hal ini terutama disebabkan oleh infeksi sekunder yang berasal dari infeksi telinga atau pada anak-anak dengan penyakit jantung kongenital. Laporan dari University of Virginia Children's melaporkan bahwa dari tahun 2000 sampai 2007 rata-rata ada 2 anak yang didiagnosis menderita abses otak setiap tahunnya (Winn, 2017).

Infeksi yang menyebabkan abses otak diantaranya dapat dikarenakan:

a. Bakteri

Bakteri yang paling sering menyebabkan abses otak adalah Streptococcus (aerob, anaerob, dan mikroaerophil) yang ditemukan hingga pada 70% kasus. Organisme ini termasuk grup Streptococcus anginosus (milleri), yang merupakan flora normal di rongga mulut, appendix, dan traktur genitalia wanita. Staphylococcus aureus ditemukan pada 10% sampai 20% kasus, umumnya ditemukan pada penderita dengan cedera kranial atau endocarditis infeksi. Bakteri lainnya dapat dipertimbangkan sesuai dengan penyakit penyerta yang dialami (Winn, 2017).

b. Fungi

Insidensi abses otak karena infeksi fungsi semakin meningkat akibat peningkatan terapi kortikosteroid, terapi antimikroba spektrum luas, dan agen immunokompromais. Candida merupakan jamur yang paling sering menyebabkan abses otak berupa mikroabses, makroabses dan difusi nodul glial. Penyakit saluran saraf pusat akibat Rhizopus arrhizus bisa disebabkan karena masuknya mikroorganisme secara langsung akibat trauma kepala

terbuka ataupun penyebaran hematogen. Pasien immunokompromais termasuk pasien tranplantasi dan AIDS, infeksi jamur lebih sering ditemukan. Organisme tersebut yakni *Toxoplasma gondii*, *Nocardia asteroides*, *Candida albicans*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium*, *Aspergillus fumigatus*. Jamur lainnya yang telah dilaporkan menjadi penyebab abses otak adalah *Cryptococcus neoformans* dan mikosis endemic (*Coccidioides* spp., *Histoplasma* spp., dan *Blastomyces dermatitis*) (Winn, 2017).

c. Parasit

Abses otak juga dapat disebabkan oleh parasit. Beberapa parasit yang diketahui menjadi penyebab abses otak ialah protozoa dan helminthes seperti *Trypanosoma cruzi*, *Taenia solium*, *Entamoeba histolytica*, *Schistosoma* spp., *Microsporidia* spp., dan *Paragonimus* spp. Protozoa penyebab infeksi otak yang terpenting adalah *Toxoplasma gondii* yang bisa terlihat terutama pada penderita HIV (Greenberg, 2016).

Epidemiologi

Insidensi abses otak di Amerika Serikat mencapai 1500 sampai 2500 kasus setiap tahunnya, angka kejadian ini lebih tinggi pada negara berkembang. Kasus abses otak lebih banyak diderita oleh pria dibandingkan wanita dengan perbandingan 2:1 sampai 3:1, dan rata-rata umur penderita berusia 30 sampai 40 tahun. Ada perbedaan usia dalam insidensi abses otak sesuai sumber infeksi, penderita abses otak dengan sumber utama berasal dari infeksi telinga biasanya berusia 20 sampai 40 tahun dan risiko kejadian akan meningkat jika infeksi diikuti trauma kepala dan pasca prosedur bedah. Abses otak terjadi pada anak-anak sebesar 25%, hal ini terutama disebabkan oleh infeksi sekunder yang berasal dari infeksi telinga atau pada anak-anak dengan penyakit jantung kongenital. Laporan dari University of Virginia Children's melaporkan bahwa dari tahun 2000 sampai 2007 rata-rata ada 2 anak yang didiagnosis menderita abses otak setiap tahunnya (Winn, 2017).

Pencegahan

Abses otak dapat terjadi karena adanya infeksi yang berdekatan dengan otak ataupun sumber infeksi di tempat lain yang menyebar secara hematogen. Selain itu, infeksi dapat terjadi karena adanya trauma tajam kepala dan prosedural bedah saraf (Winn, 2017). Seseorang berisiko menderita

abses otak jika memiliki kelainan paru seperti infeksi, fistula arterivenosa, sinusitis kronis atau otitis media, dan penyakit imunokompromais seperti HIV/AIDS. Penyakit jantung bawaan sianotik juga meningkatkan risiko terjadinya abses otak pada anak-anak (Greenberg, 2016). Oleh karenanya upaya pencegahan terhadap abses otak pada anak ialah menghindari penyakit penyerta yang dapat meningkatkan risiko abses otak.

F. Toksoplasmosis

Definisi dan Terminologi

Penyakit ini disebabkan oleh infeksi parasit *Toxoplasma gondii* yang menyerang organ tubuh tertentu, termasuk otak. Sebagian orang yang terkena toksoplasmosis tidak mengalami gejala. Namun, infeksi otak akibat toksoplasmosis bisa menimbulkan gejala berupa demam, sakit kepala, pembengkakan kelenjar getah bening, kejang, penurunan kesadaran, atau gangguan koordinasi tubuh. Penyakit ini rentan terjadi pada orang yang sering bersentuhan dengan kotoran kucing atau memiliki daya tahan tubuh lemah, misalnya karena pengobatan kemoterapi, mengonsumsi obat-obatan immunosupresan, dan infeksi HIV (Lloyd, 1999).

Epidemiologi

Penyakit ini tersebar di seluruh dunia karena kemampuannya untuk menimbulkan infeksi yang pada hakekatnya bisa mengenai setiap sel penjamu yang berinti. *T. gondii* dapat menginfeksi sejumlah mamalia dan burung. Sero prevalensinya tergantung pada kondisi setempat dan usia populasinya. Umumnya kondisi lingkungan yang panas dan kering disertai dengan prevalensi infeksi yang rendah. Tanah merupakan sumber infeksi untuk herbivora seperti kambing, domba, dan babi. Karena infeksi pada kebanyakan hewan menetap secara menahun, maka daging yang mentah / setengah matang menjadi sumber infeksi untuk manusia, karnivora dan kucing (Lloyd, 1999).

Di AS dan sebagian besar Negara Eropa, prevalensi serokonversi meningkat bersamaan dengan usia dan pajanan. Sebagai contoh, di AS 5-30% individu yang berusia 10-19 thn dan 10-67% pada individu yang berusia > 50 tahun, memperlihatkan bukti serologis riwayat pajanan sebelumnya. Peningkatan pada seroprevalensi \pm 1% per thn (Ernawati, 2011).

Pencegahan

Toksoplasmosis terjadi karena infeksi parasit *Toxoplasma gondii*. Penyakit ini ditularkan dari hewan ke manusia dan tidak bisa ditularkan antar manusia, kecuali pada ibu hamil ke janin yang dikandungnya. Penyebab lain infeksi *T. gondii* adalah terpapar kotoran kucing, mengonsumsi makanan dan minuman mentah, serta melalui transfusi darah atau transplantasi organ dari donor yang terinfeksi parasit *T. gondii*. Meskipun umumnya tidak berbahaya, infeksi *T. gondii* bisa menyebabkan masalah serius pada ibu hamil (halodoc, 2018).

Toksoplasmosis *gondii* bisa menginfeksi plasenta dan bayi dalam kandungan, sehingga meningkatkan risiko keguguran, bayi lahir mati, kerusakan otak, dan dampak negatif lainnya. Bayi yang terinfeksi *T. gondii* awalnya terlihat normal, tapi beberapa kemudian bisa menunjukkan gejala toksoplasmosis. Gejala tersebut berupa infeksi mata, masalah pendengaran, gangguan belajar, dan tumbuh kembangnya menjadi terhambat. Wanita yang terinfeksi *T. gondii* sekitar 6 - 9 bulan sebelum hamil umumnya tidak berisiko menularkan infeksi ini ke janin. Namun, wanita yang terinfeksi *T. gondii* saat hamil berisiko besar menularkan infeksi ini pada janin melalui plasenta. Ibu hamil yang berisiko tinggi terinfeksi *T. gondii* adalah yang memiliki sistem kekebalan tubuh lemah dan sering berinteraksi dengan hewan liar (halodoc, 2018).

Sebelum terinfeksi *T. gondii*, ada beberapa cara yang bisa dilakukan untuk meminimalkan risiko penularan toksoplasmosis pada janin (halodoc, 2018):

1. Rutin Mencuci Tangan
2. Cuci Bersih Bahan Makanan dan Peralatan Masak
3. Hindari Konsumsi Makanan Mentah
4. Jaga Kebersihan Saat Memelihara Hewan
5. Pemeriksaan Toksoplasmosis Sebelum dan Saat Hamil

G. Malaria serebral

Definisi dan Terminologi

Merupakan infeksi otak yang disebabkan oleh malaria. Penyakit ini biasanya terjadi akibat komplikasi dari penyakit malaria yang tidak diobati.

Penderita infeksi otak ini biasanya akan merasakan beberapa gejala berupa demam, menggigil, kejang, mual muntah, kesulitan bicara, gangguan pendengaran atau penglihatan, sakit kepala berat, perubahan perilaku, serta penurunan kesadaran atau koma. Apa pun penyebab dan jenisnya, infeksi otak adalah penyakit berbahaya yang perlu segera diperiksa dan diobati oleh dokter. Jika terlambat diobati, infeksi otak berisiko tinggi menyebabkan kecacatan atau bahkan kematian (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

Epidemiologi

Malaria adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh suatu organisme filum protozoa dari genus *Plasmodium*. Infeksi terhadap manusia terjadi melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Malaria sampai saat ini masih merupakan penyakit penyebab kematian utama di dunia. Lebih dari 40 % penduduk dunia dari seratus negara berada pada daerah endemic malaria (Warel, 2003). Setiap tahun dilaporkan 210 –220 juta penderita malaria, bahkan sampai 300 –500 juta, menyebabkan kematian 1,5 – 3 juta jiwa, terutama pada anak dan bayi di Afrika (Arif, 1995; Warel, 2003). Di Indonesia, sebagai salah satu negara sedang berkembang, malaria merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat. Setiap tahun dilaporkan lebih dari 30 juta penderita dan lebih dari 100.000 orang mengalami kematian karena malaria. Banyak faktor di Indonesia yang memperburuk keadaan antara lain luasnya daerah, banyaknya vector malaria, perpindahan penduduk serta pembangunan irigasi yang secara tidak sengaja menjadi tempat perindukan (breeding place) bagi vector malaria (Ritarwan, 2010).

Pada daerah endemik malaria, manifestasi keparahan malaria *falcifarum* dan komplikasinya, hanya terlihat pada anak, dimana mereka belum mempunyai immunitas (yang didapat) sebagai akibat dari infeksi yang berulang (Warel, 2003; Gilles, 1991). Gejala pendahuluan yang bersifat umum adalah demam, anoreksia, muntah, batuk dan kejang-kejang. Malaria serebral dijumpai pada anak lebih sering menimbulkan flaksid paralise sedangkan pada dewasa spastis. Perdarahan retina dijumpai pada malaria serebral anak di Zambia 16 %, Malawi 35%. Di Manado telah dilaporkan malaria serebral pada anak sebanyak 41 orang penderita dari bulan Januari 1980 sampai dengan bulan desember 1987, dimana ini adalah 9,7% dari

semua penderita malaria falcifarum yang ditemui usia dari 6 bulan sampai 13 tahun (Arif, 1995). Sebagian besar penderita berusia dibawah 5 tahun (63,4%), laki-laki lebih banyak dari perempuan. Lama sakit sebelum dibawa ke Rumah Sakit 6 jam sampai 14 hari. Suhu tubuh penderita berkisar 37 – 41 °C, penderita dirawat dalam keadaan koma 77,7%, confusion 19,8%, delirium 9,8%. Penderita yang mengalami kejang umum lebih dari 90%, sebagian besar mengalami kejang untuk pertama kalinya. Ada 25 % dari penderita yang sadar kembali dibawah 24 jam, 50% setelah dirawat 25-48 jam, 14,6% setelah 2-3 hari. Mortaliti rate adalah 14,6%. Satu dari penderita yang selamat, menderita hemiparese setelah sembuh (Ritarwan, 2010).

Pencegahan

Pencegahan terhadap malaria serebral adalah sama dengan pencegahan terhadap malaria umumnya. Cara yang dapat ditempuh adalah (Herijanto, 1999; Rasyad, 1999):

- a. Dengan pemberian preparat anti malaria (chemoprophylaxis), antara lain:
 - 1) Chloroquine
 - 2) Mefloquine
 - 3) Obat lain: pirimetamin, proguanilamodiaquin, fansidar.
- b. Perlindungan diri terhadap gigitan nyamuk
Perlindungan diri terhadap nyamuk Dengan mencegah terhadap gigitan nyamuk Anopheles betina seperti: pemakaian repellent, kelambu, kasa, dll.
- c. Vaksinasi.
Secara teoritis ada beberapa kemungkinan vaksinasi: vaksin anti penyakit
 - 1) Vaksin anti penyakit
 - 2) Vaksin anti infeksi
 - 3) Vaksin anti transmisi

Sampai saat ini telah banyak dicoba dan berhasil dibuat, tetapi belum dipasarkan karena secara klinik manfaatnya belum jelas dan belum berhasil.

5.2. GANGGUAN OTAK ANAK KARENA TUMOR/KEGANASAN

Definisi dan Terminologi

Tumor otak adalah massa atau pertumbuhan sel abnormal yang terjadi di otak atau jaringan dan struktur di sekitarnya. Ada banyak jenis tumor otak anak yang berbeda – beberapa tidak bersifat kanker (jinak) dan beberapa bersifat kanker (ganas). Secara angka kejadian dari laporan yang ada, tumor otak yang sering terjadi pada anak berbeda dengan jenis yang sering terjadi pada pasien dewasa. Hal ini dapat mempengaruhi cara pendekatan diagnostik dan tatalaksana yang akan diterapkan oleh dokter ahli bedah saraf (FK UNAIR, 2021).

Perawatan dan peluang pemulihan (prognosis) tergantung pada jenis tumor, lokasinya di dalam otak, ada atau tidaknya penyebaran (metastasis), usia, serta kondisi kesehatan anak secara umum. Perawatan untuk tumor otak pada anak-anak biasanya sangat berbeda dari perawatan untuk tumor otak orang dewasa. Maka dari itu, sangatlah penting bagi orang tua untuk mencari keahlian dan pengalaman seorang ahli bedah saraf yang mendalami ilmu saraf dan bedah saraf anak. Tumor otak anak yang sering terjadi meliputi karsinoma koroid pleksus, kraniofaringioma, tumor embryonal, ependimoma, glioma, medulloblastoma, dan pineoblastoma (FK UNAIR, 2021).

Tanda dan gejala tumor otak pada anak sangat bervariasi dan bergantung pada jenis, ukuran, lokasi dan kecepatan pertumbuhan tumor otak. Gejala tumor otak muncul karena pertumbuhan abnormal yang berlebihan dari tumor tersebut dapat menekan atau merusak bagian otak yang normal, sehingga fungsi yang dimiliki bagian otak tersebut bisa terganggu/hilang. Beberapa tanda dan gejala mungkin tidak mudah dideteksi karena menyerupai gejala kondisi selain tumor otak. Beberapa gejala tumor otak yang umum terjadi pada anak-anak meliputi (FK UNAIR, 2021):

- a. Sakit kepala, yang lama kelamaan menjadi lebih sering dan berat
- b. Rasa tekanan yang meningkat di kepala
- c. Mual atau muntah yang tidak bisa dijelaskan penyebabnya
- d. Gangguan penglihatan (penglihatan ganda, kabur, sampai kebutaan total)

Tanda dan gejala lainnya yang juga dapat terjadi, tergantung pada lokasi tumor, meliputi (FK UNAIR, 2021):

- a. Ubin-ubin yang tegang dan cembung pada bayi
- b. Kejang (terutama bila tidak ada riwayat kejang sebelumnya)
- c. Gerakan mata yang tidak normal
- d. Gangguan menelan
- e. Nafsu makan terganggu
- f. Gangguan keseimbangan
- g. Lemah pada lengan dan/atau tungkai
- h. Gangguan ingatan
- i. Kepribadian atau perilaku berubah
- j. Gangguan pendengaran

Tumor adalah satu pertumbuhan abnormal di jaringan otak yang bersifat jinak (benign) ataupun ganas (malignant), membentuk massa dalam ruang tengkorak kepala (intrakranial) atau disusun tulang belakang (medulla spinalis).

Apabila sel tumor berasal dari jaringan otak itu sendiri disebut tumor otak primer dan bila berasal dari organ-organ lain disebut sebagai (metastasis) seperti kanker paru, kanker payudara, dan kanker prostate disebut sebagai tumor otak sekunder (Harsono, 2015).

Epidemiologi

Berdasarkan data-data dari Central Brain Tumor Registry of the United State (CBTRUS) insidensi kanker otak ganas dan jinak adalah 22.36 per 100,000 per tahun; (7.18 per 100,000 untuk kanker otak ganas, 15.18 per 100,000 untuk tumor otak jinak). Tingkat kejadian dikalangan wanita lebih tinggi (24.46 kasus per 100,000 untuk jumlah kiraan 213.301 kasus tumor kejadian) dibanding den laki-laki (20.10 kasus per 100,000 untuk jumlah kiraan 154.816 tumor kejadian) pada tahun 2009-2013. Dianggarkan 79.270 kasus baru otak malignan dan bukan malignan utama dan tumor CNS lain dijangka didiagnosis di Amerika Serikat pada 2017. Ini termasuk kira-kira 26.070 kasus utama malignan dan 53,200 kasus bukan malignan yang dijangka akan didiagnosis di Amerika Serikat dalam 2017. Kadar insiden di seluruh dunia, otak malignan utama dan tumor CNS lain pada

tahun 2012, umur terlaras menggunakan penduduk dunia standard, adalah 3.4 bagi setiap 100,000. Kadar insiden pada wanita adalah 3.9 dari setiap 100,000 dan 3.0 bagi setiap 100,000 laki-laki. Ini merupakan dianggarkan 139.608 orang lelaki dan 116.605 orang perempuan yang didiagnosis di seluruh dunia dengan tumor otak malignan utama pada tahun 2012, jumlah keseluruhan 256.213 orang. Kadar kejadian adalah lebih tinggi di negara-negara yang lebih maju (5.1 kasus per 100,000) daripada di negara-negara kurang maju (3.0 kasus per 100,000).

Etiologi dan faktor

Penyebab dari tumor otak belum dapat diketahui secara pasti faktor risiko adalah sesuatu yang dapat meningkat kejadian penyakit tersebut. Menurut (National Cancer Institute 2009, Harsono, 2015; Herbert B. Newton, 2016). Faktor risiko untuk tumor otak:

- a. Herediter
- b. Radiasi
- c. Virus.

Gejala di lokasi otak

Gejala tumor otak bergantung pada size tumor, jenis tumor dan lokasi tumor. Ini adalah gejala paling sering pada tumor otak: (National Cancer Institute, 2015; David A. Greenberg, Roger P.Simon, 2015) yaitu sakit kepala, pening dan muntah, perubahan mood atau kekurangan konsentrasi, gangguan pemikiran, masalah peringatan, gangguan penglihatan dan pendengaran, gangguan psikiatri, dan kejang.

Pencegahan

Hingga saat ini belum ada metode yang efektif untuk bisa mencegah munculnya kanker otak. Namun, terdapat beberapa hal yang dapat dilakukan untuk mengurangi risiko munculnya sel kanker. Berikut beberapa diantaranya (Ciputra Hospital, 2021):

- Menghindari terpapar pestisida dan insektisida
- Menghindari konsumsi rokok atau alkohol
- Menghindari terpapar radiasi secara terus menerus
- Menghindari paparan bahan kimia karsinogenik
- Memiliki pola hidup sehat
- Rutin melakukan cek kesehatan

5.3. GANGGUAN OTAK ANAK KARENA SEBAB LAIN

A. Hidrosefalus

Definisi dan Terminologi

Hidrosefalus adalah kondisi saat terjadinya penumpukan cairan berlebihan di dalam otak. Pada keadaan normal, terdapat cairan otak yang mengisi ruangan-ruangan (ventrikel) di dalam otak dalam jumlah tertentu. Namun, pada hidrosefalus, jumlah cairan otak tersebut berlebihan, sehingga menimbulkan penekanan sel-sel otak dan gangguan saraf. Beberapa jenis hidrosefalus, antara lain (*National Health Service UK, 2019*):

- a. Hidrosefalus kongenital, yaitu kelainan bawaan yang terjadi akibat gangguan di dalam kandungan ibu saat hamil, seperti infeksi toksoplasma, kekurangan asam folat, atau penyebab lainnya.
- b. Hidrosefalus yang didapat (*acquired hydrocephalus*), terjadi karena gangguan di dalam otak, seperti misalnya stroke, radang selaput otak, atau tumor otak. Kemudian, kondisi tersebut menyebabkan sirkulasi cairan otak tersumbat, sehingga terjadi hidrosefalus.

Terdapat beberapa beberapa kondisi yang memperbesar peluang seorang anak mengalami hidrosefalus pada bayi baru lahir, antara lain (*National Health Service UK, 2019*):

- Adanya perkembangan yang tidak normal pada sistem saraf pusat, sehingga menghalangi aliran cairan serebrospinal.
- Adanya perdarahan di ventrikel otak, sehingga memicu kemungkinan bayi lahir prematur.
- Saat hamil, ibu mengalami infeksi pada rahim, sehingga timbul peradangan di jaringan otak janin. Misalnya akibat infeksi rubella, toksoplasma, gondok atau bahkan cacar air.

Sementara itu, jika hidrosefalusterjadi setelah anak tumbuh besar, faktor risikonya antara lain (*National Health Service UK, 2019*):

- Tumbuhnya tumor di otak atau sumsum tulang belakang anak.
- Terjadinya infeksi yang menyerang otak atau sumsum tulang belakang.
- Mengalami perdarahan di pembuluh darah otak.
- Operasi di area kepala.

Epidemiologi

Insidensi hidrosefalus antara 0,2-4 setiap 1000 kelahiran. Insidensi hidrosefalus kongenital adalah 0,5-1,8 pada tiap 1000 kelahiran dan 11%-43% disebabkan oleh stenosis aqueductus serebri. Tidak ada perbedaan bermakna insidensi untuk kedua jenis kelamin, juga dalam hal perbedaan ras. Hidrosefalus dapat terjadi pada semua umur. Pada remaja dan dewasa lebih sering disebabkan oleh toksoplasmosis. Hidrosefalus infantil; 46% adalah akibat abnormalitas perkembangan otak, 50% karena perdarahan subaraknoid dan meningitis, dan kurang dari 4% akibat tumor fossa posterior (Rahmayani, 2017).

Pencegahan

Upaya untuk mencegah hidrosefalus pada anak ialah sebagai berikut (Kitabisa, 2019):

- a. Melakukan imunisasi secara lengkap
- b. Melakukan pemeriksaan berkala
- c. Memastikan asupan gizi yang cukup dan seimbang
- d. Menjaga kebersihan lingkungan sekitar
- e. Menjaga bayi dari cedera kepala

B. Epilepsy

Definisi dan Terminologi

Epilepsi merupakan penyakit saraf yang ditandai dengan episode kejang dapat disertai hilangnya kesadaran (Kristanto, 2017). Berdasarkan International League Against Epilepsy (ILAE) pada tahun 2005, epilepsi yang didefinisikan secara konseptual merupakan kelainan otak dengan ditandai kecenderungan untuk menimbulkan bangkitan epileptik secara terus-menerus dengan konsekuensi neurobiologis, kognitif, dan sosial dari kondisi ini (Fisher et al., 2014). Kejang/ bangkitan epilepsi adalah manifestasi klinis disebabkan oleh lepasnya muatan listrik secara sinkron dan berlebihan dari sekelompok neuron di otak yang bersifat transien (IDAI, 2016). Etiologi epilepsi ada beberapa, yaitu: struktural, genetik, infeksi, metabolik, imunitas, dan tidak diketahui. Pasien epilepsi bisa diklasifikasikan lebih dari satu kategori etiologi (Scheffer et al., 2017). Faktor risiko menurut Raharjo (2007), yaitu: faktor prenatal, natal, dan postnatal.

Faktor prenatal terdiri dari:

- a. Usia ibu pada waktu hamil <20 tahun atau >35 tahun

- b. Kehamilan dengan eklamsia dan hipertensi
- c. Kehamilan primipara dan multipara
- d. Pemakaian bahan toksik

Faktor natal terdiri dari:

- a. Asfiksia
- b. Partus lama
- c. Kelahiran prematur dan postmature
- d. Persalinan dengan alat (forsep, vakum, seksio sesaria)

Faktor postnatal terdiri dari:

- a. Kejang demam
- b. Trauma kepala
- c. Infeksi sistem saraf pusat

Epidemiologi

Menurut data World Health Organization (WHO), diperkirakan sekitar 50 juta orang di dunia yang menderita epilepsi, menjadikannya salah satu penyakit neurologi yang paling umum secara global. Hampir 80 % orang yang menderita epilepsi tinggal di negara berpendapatan rendah dan menengah (WHO, 2019). Insidensi pada anak lebih tinggi dibanding dewasa dan sering dimulai sejak usia bayi. Insidensi epilepsi pada anak di negara berkembang berkisar 40 kasus/ 100.000 anak per tahun (IDAI, 2016). Di Indonesia terdapat paling sedikit 700.000-1.400.000 kasus epilepsi dengan penambahan sebesar 70.000 kasus baru setiap tahun dan diperkirakan 40-50% terjadi pada anak-anak (Suwarba, 2011).

Dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis insisi penelitian, tingkat kejadian epilepsi yang dikumpulkan adalah 61,4 per 100.000 orang-tahun (95% CI 50,7–74,4) (Fiest et al, 2017). Insiden lebih tinggi di negara berpenghasilan rendah/menengah (LMIC) daripada di negara-negara berpenghasilan tinggi (HIC), 139,0 (95% CI 69,4–278,2) vs. 48,9 (95% CI 39,0–61,1). Hal ini dapat dijelaskan oleh perbedaan struktur populasi yang berisiko dan paparan yang lebih besar terhadap faktor risiko perinatal, tingkat infeksi SSP yang lebih tinggi, dan TBI di LMIC. Insiden epilepsi juga lebih tinggi di kelas sosial ekonomi terendah di HIC dan, dalam populasi yang sama, orang-orang dari asal etnis yang berbeda (Beghi and Hesdorffer,

2007). Perbedaan juga dapat dijelaskan oleh masalah metodologis, seperti verifikasi kasus yang lebih ketat dan pengecualian kejang simtomatik terisolasi dan akut dalam beberapa penelitian.

Prevalensi epilepsi berbeda secara signifikan antar negara tergantung pada distribusi lokal dari faktor risiko dan etiologi, jumlah kejang saat diagnosis dan jika mempertimbangkan hanya epilepsi aktif (prevalensi aktif) atau termasuk juga kasus dalam remisi (prevalensi seumur hidup). Dalam Fiest (2017), prevalensi epilepsi seumur hidup secara keseluruhan adalah 7,60 per 1.000 populasi (95% CI 6,17-9,38) dan lebih tinggi di LMIC (8,75 per 1.000; 95% CI 7,23-10,59) dibandingkan di HIC (5,18 per 1.000; 95% CI 3,75-7,15). Prevalensi titik epilepsi aktif adalah 6,38 per 1.000 (95% CI 5,57-7,30). Prevalensi titik median epilepsi aktif di LMIC adalah 6,68 (95% CI 5,45-8,10) dan di HIC adalah 5,49 (4,16-7,26). Pada populasi tertentu, perkiraan prevalensi juga bervariasi dan cenderung lebih tinggi pada individu dari etnis tertentu (Kelvin et al, 2007), orang dengan kesehatan yang buruk, dan subjek yang kekurangan sosial (Kaiboriboon et al, 2013). Seiring dengan masalah dalam desain penelitian, struktur demografi populasi penelitian, prevalensi faktor risiko lingkungan, dan kualitas manajemen kesehatan dapat terlibat (Beghi E, 2019).

Epilepsi sendiri membawa risiko kematian yang rendah, tetapi perbedaan yang signifikan dalam angka kematian diharapkan ketika membandingkan studi insiden dan prevalensi, anak-anak dan orang dewasa, dan orang-orang dengan kejang idiopatik dan simtomatik (Thurman et al, 2017). Seperti halnya prevalensi dan kejadian, kematian epilepsi mencerminkan kualitas kepastian kasus, keakuratan informasi tentang penyebab kematian dan metode survei (Thurman et al, 2011). Orang dengan epilepsi berada pada peningkatan risiko kematian dibandingkan populasi umum (Thurman et al, 2017). Di antara kematian yang disebabkan oleh epilepsi atau kejang, penyebab langsung yang penting termasuk Sudden Unexpected Death in *Epilepsy* (SUDEP), SE, cedera yang tidak disengaja, dan bunuh diri (Beghi E, 2019).

Pencegahan

Data tentang beban global epilepsi telah dengan jelas menunjukkan bahwa, bertentangan dengan kondisi klinis lainnya, penyakit ini menunjukkan tren penurunan, sebagian besar dijelaskan oleh penurunan angka kematian yang signifikan. Penurunan signifikan penyakit menular sebagai cerminan dari sanitasi yang lebih baik dan pengenalan tindakan pencegahan mengarah pada pengurangan banyak faktor risiko lingkungan dan kondisi epileptogenik. Perawatan kesehatan yang lebih baik juga diikuti dengan peningkatan kelangsungan hidup dan, pada gilirannya, dengan harapan hidup yang lebih lama. Penuaan progresif dari populasi di seluruh dunia disertai dengan pergeseran insiden spesifik usia dan prevalensi epilepsi dengan penurunan progresif penyakit pada kelompok usia termuda dan peningkatan yang sesuai pada orang tua. Kontrol yang lebih baik dari penyebab kejang epilepsi yang dapat dicegah, yang sebagian besar meliputi cedera pra-/perinatal, infeksi dan infestasi SSP, TBI, dan stroke (Thurman et al, 2018), akan diikuti oleh penurunan kondisi klinis ini tetapi peningkatan penyakit terkait penuaan (khususnya, tumor SSP dan penyakit Alzheimer dan demensia lainnya) (Beghi E, 2019).

BAB 6

POTENSI ALAM KALIMANTAN SELATAN UNTUK KESEHATAN OTAK

6.1. POTENSI IKAN SELUANG SEBAGAI SUMBER NUTRISI UNGGUL

Ikan seluang (*Rasbora* spp) atau lebih spesifiknya yaitu *Rasbora argyrotaenia* merupakan ikan air tawar yang banyak sekali ditemukan di sungai-sungai di Kalimantan Selatan. Ikan ini biasa dikonsumsi oleh masyarakat luas karena rasanya yang gurih dan harganya relatif terjangkau oleh seluruh lapisan. Ikan berukuran maksimal 170 mm ini sering dikonsumsi dalam bentuk digoreng atau dipepes dengan seluruh bagian ikan kecuali isi perut. Oleh karena dimakan bersama dengan seluruh tulangnya maka sangat baik untuk memenuhi kebutuhan kalsium, Fe dan mineral lain.

Ikan seluang merupakan sumber nutrisi protein yang sangat baik karena mengandung asam amino esensial dan non esensial yang lengkap yaitu aspartat 3,71%; glutamate 4,98%; serin 1,94%; glisin 3,06%; histidine 1,82%; arginin 3,05%; treonin 2,15%; alanin 2,83%; prolin 1,92%; valin 2,41%; metionin 0,48%; isoleusin 2,07%; leusin 3,62%; fenilalanin 2,37%; lisin 4,81%; sistin 0,32%; tirosin 1,62%. Asam amino rantai cabang (BCAA: leusin, isoleusin, dan valin) termasuk asam amino esensial dan harus diperoleh dari makanan. BCAA tidak hanya bertindak sebagai blok bangunan untuk protein jaringan (mencakup 35% asam amino esensial dalam otot), tetapi juga memiliki fungsi metabolisme lainnya. Di antara tiga BCAA, leusin mendapatkan reputasi terbesar untuk fungsi spesifiknya dalam aktivasi jalur pensinyalan mTOR. Sejak tahun 1970-an, peran leusin dalam meningkatkan sintesis protein telah dilaporkan baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Selain berperan penting dalam metabolisme protein, berbagai fungsi fisiologis dan metabolik telah dilaporkan untuk BCAA. Misalnya, BCAA dilaporkan meningkatkan sekresi insulin. Namun, peningkatan kadar BCAA plasma juga telah dilaporkan menyebabkan resistensi insulin atau diabetes mellitus tipe 2. Salah satu mekanisme yang mungkin untuk ini adalah aktivasi terus-menerus jalur pensinyalan mTOR melepaskan reseptor insulin dari substrat reseptor insulin 1. Jalur pensinyalan mTOR memainkan peran penting di otak untuk mendeteksi ketersediaan nutrisi dan mengatur keseimbangan energi.

Banyak percobaan menunjukkan bahwa suplementasi tambahan leusin dalam makanan tidak meningkatkan konsumsi pakan pada hewan. Hasil yang berbeda yang disebabkan oleh suplementasi leusin oral atau sentral dapat dijelaskan oleh kemampuan leusin untuk melintasi sawar darah otak dan mencapai sistem saraf pusat (Zhang, Shihai, et al., 2017).

Penelitian membuktikan bahwa konsentrasi asam amino rantai cabang dan *Large Neutral Amino Acid* (LNAA) merupakan kunci untuk fungsi otak normal dan mutasi tersebut mempengaruhi gen-gen yang berkontribusi pada homeostasis BCAA dan cascade sinyal di bawahnya yang mendasari subgroup ASD yang lebih besar. Ekspresi Slc7a5 pada BBB merupakan bagian penting untuk mengoreksi konsentrasi BCAA di otak. Ketiadaan ekspresi Slc7a5 pada BBB memicu penurunan kadar BCAA otak secara signifikan, terutama leusin dan isoleusin (Tărlungeanu, Dora C., et al., 2016).

Selain itu ikan seluang mengandung DHA yang merupakan substrat utama untuk pembentukan sel-sel otak. DHA penting dalam transmisi impuls dari sel saraf dan proteksi otak dari kehilangan protein serta lemak. DHA juga penting dalam ekspresi gen, myelinisasi, serta pertumbuhan dan perkembangan neuron (Swanson, 2012). Jika kekurangan asam lemak omega 3, sel saraf di otak akan kekurangan energi untuk melakukan proses metabolisme dalam pertumbuhan dan perkembangannya sehingga dapat mengganggu kerja dan fungsi otak. Kekurangan zat ini pada usia dewasa dapat membuat hilangnya daya ingat dan turunnya fungsi otak secara dratis. Kekurangan DHA mempengaruhi perkembangan otak yang menyebabkan gangguan kinerja kognitif dan perilaku. Kekurangan DHA pada area saraf hipokampus akan mengakibatkan cabang neuron menjadi lebih pendek dan berkurang secara signifikan (Lenroot, 2007).

Selain DHA, kandungan Zn, Fe, Ca yang cukup tinggi menjadikan keunggulan ikan seluang sebagai bahan pangan yang berkualitas baik. Telah diketahui Zn sangat berperan dalam metabolisme sel-sel otak karena Zn merupakan kofaktor dari berbagai enzim yang terlibat dalam metabolisme. Kekurangan Zn pada janin menyebabkan penurunan DNA otak, RNA, dan kandungan protein. Faktor pertumbuhan IGF-1 dan ekspresi gen reseptor hormon pertumbuhan juga diatur oleh Zn. Secara neuronal, bouton prasinaptik bergantung pada kadar Zn yang cukup untuk pengiriman

neurotransmitter ke celah sinaptik. Tikus yang kekurangan Zn mengalami elektrofisiologi kortikal yang abnormal. Korteks orbitofrontal sangat rentan terhadap defisiensi Zn. Dalam penelitian terhadap monyet rhesus yang kekurangan Zn terbukti memiliki ingatan jangka pendek yang buruk. Efek ini menunjukkan bahwa Zn sangat penting untuk lobus temporal medial, lobus frontal, dan perkembangan serebelum (Georgieff, 2007).

Zat besi terlibat dalam banyak proses biologis mendasar di otak termasuk transportasi oksigen, sintesis DNA, respirasi mitokondria, sintesis mielin, dan sintesis dan metabolisme neurotransmitter. Homeostasis zat besi diperlukan untuk mempertahankan fungsi fisiologis otak normal, sedangkan kesalahan pengaturan homeostasis zat besi dapat menyebabkan neurotoksisitas melalui mekanisme yang berbeda. Kekurangan zat besi pada akhir prenatal dan periode awal pascakelahiran (neonatal) dapat menyebabkan defisit neurobehavioral jangka panjang (Cusick et al., 2018). . Jika masing-masing bagian otak mendapat bagian zat besi sesuai dengan kebutuhannya maka, zat besi akan memainkan perannya sebagai peningkatan IQ, perbaikan konsentrasi (kemampuan belajar dan berpikir meningkat), kemampuan belajar dan perilaku seseorang (Irsa, 2016).

A. Potensi Ikan Seluang Untuk Diet Autisme

Autism spectrum disorder (ASD) ditandai dengan gangguan interaksi sosial, komunikasi, dan perilaku *Autism spectrum disorder* (ASD). Penanganan anak-anak ASD meliputi terapi perilaku, pendidikan dan intervensi farmakologis. Selain hal-hal tersebut pemberian nutrisi sangat diperhatikan pada anak-anak ASD. Diet bebas gluten dan kasein sangat sering dianjurkan untuk mereka (Sathe et al, 2017). Banyak penelitian membuktikan bahwa gluten dan kasein dapat bertindak sebagai alergen dan menimbulkan reaksi alergi bagi anak yang menderita ASD. Gluten dan kasein merupakan peptida yang mampu mempengaruhi neurotransmitter di susunan saraf pusat. Gluten dan kasein mampu menembus sawar darah akibat terabsorpsi dari usus yang mengalami defisiensi enzim sulfotransfase. Gluten dan kasein yang beredar di sirkulasi menduduki reseptor opioid, menyebabkan serabut saraf pusat terganggu. Serabut saraf pusat ini mengatur fungsi persepsi, kognitif, emosi dan tingkah laku. Hal ini mengakibatkan penderita ASD akan mengalami hiperaktif atau terlalu senang akibat diet gluten dan kasein yang tidak terkontrol (Berawi & Pusphita, 2016). Gluten banyak terdapat di

tepung terigu dan maizena, sedangkan kasein terdapat dalam produk susu. Sementara itu untuk konsumsi protein yang terdapat di ikan terutama ikan seluang belum ada penelitian tentang efek konsumsi ikan seluang pada anak ASD.

Kandungan gizi ikan seluang meliputi Ca, P, Fe, Zn, asam linoleat, asam linolenat, DHA dan 20 asam amino baik esensial maupun tidak esensial. Hasil penelitian Yunanto et al, 2014 menunjukkan dalam 100 gram ikan seluang asal sungai Martapura di Kalimantan Selatan mengandung 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%; glutamate 4,98%; serin 1,94%; glisin 3,06%; histidine 1,82%; arginin 3,05%; treonin 2,15%; alanin 2,83%; prolin 1,92%; valin 2,41%; metionin 0,48%; isoleusin 2,07%; leusin 3,62%; fenilalanin 2,37%; lisin 4,81%; sistin 0,32%; tirosin 1,62%.

Beberapa penelitian tentang potensi seluang sebagai sumber nutrisi antara lain ikan seluang dapat memperbaiki stress oksidatif otak pada tikus malnutrisi (Triawanti et al, 2017), ikan seluang memperbaiki status nutrisi pada tikus pasca malnutrisi yaitu dengan meningkatkan kadar hormon pertumbuhan, kadar protein, kadar Hb dan kalsium tulang (Triawanti et al, 2018) dan ikan seluang dapat memperbaiki memori spasial dan meningkatkan ekspresi PPAR gamma pada tikus pasca malnutrisi (Yunanto et al, 2015).

Penelitian tentang hubungan asupan gizi terutama ikan dengan autisme telah banyak dilaporkan. Penelitian Lei et al (2016) yang bertujuan untuk mencari hubungan antara konsumsi ikan perikonsepsi pada orangtua dan ASD serta defisiensi intelegensi menyimpulkan bahwa konsumsi ikan pada parental memiliki keuntungan mencegah ASD dan ID. Akan tetapi efek perlindungan konsumsi ikan terhadap ASD dan ID berbeda. Kekhawatiran terhadap dugaan adanya kandungan merkuri pada ikan yang dapat menyebabkan toksisitas pada sel-sel saraf membuat kehati-hatian mengkonsumsi ikan terutama pada anak autisme. Akan tetapi jika dibandingkan dengan keuntungan yang diperoleh dari kandungan nutrisi pada ikan tentunya hal ini menjadi pertimbangan positif. Efek kombinasi nilai gizi dan kandungan neurotoksin pada ikan terhadap perkembangan saraf masih belum jelas..

Ikan banyak mengandung asam lemak omega 3 dan DHA yang sangat bermanfaat bagi perkembangan otak. Sebuah review tentang penelitian epidemiologi nutrisi menuliskan bahwa defisiensi asam folat, vitamin D, PUFA, Omega 3 (linolenat) termasuk DHA dan zat besi berhubungan dengan peningkatan risiko ASD. Ikan seluang diketahui memiliki kandungan DHA, omega 3 (asam linolenat), zat besi, Ca dan asam-asam amino lengkap yang sangat baik untuk pertumbuhan dan perkembangan otak.

1. Efek pemberian ikan seluang terhadap stress oksidatif otak tikus yang diinduksi endosulfan prenatal

Endosulfan merupakan salah satu pestisida yang memberikan dampak kerusakan lingkungan dan menyebabkan gangguan pada sistem saraf (Wilson, 2014). Gangguan sistem saraf yang terjadi meliputi hiperaktivitas, tremor, kejang gangguan koordinasi. Penelitian Triawanti dkk (2019) menunjukkan bahwa pada tikus bunting yang diinduksi endosulfan peroral akan melahirkan anak tikus yang menunjukkan penurunan kadar serotonin otak. Penelitian Adamsen et al (2014) menjelaskan bahwa kadar serotonin di cairan serebrospinal pada pasien autisme lebih rendah dibandingkan normal. Dengan demikian maka dapat disimpulkan bahwa induksi endosulfan selama masa kebuntingan tikus dapat menghasilkan anak tikus model autisme.

Hasil penelitian Triawanti et al, 2019 membuktikan bahwa kadar serotonin otak tikus yang diinduksi endosulfan lebih rendah dibandingkan yang normal, dan setelah diberi pakan seluang ternyata terjadi peningkatan kadar serotonin tersebut secara bermakna. Selain itu ikan seluang mampu meningkatkan kadar serotonin otak, meningkatkan aktivitas SOD di otak, menurunkan kadar radikal peroksida (H_2O_2) dan menurunkan kadar kerusakan membran sel (MDA) otak secara bermakna (Tabel 6.1).

Tabel 6.1. Kadar serotonin dan parameter oksidatif otak anak tikus yang diinduksi endosulfan prenatal (Triawanti et al, 2019)

Parameter yang diukur	Kelompok				Nilai p
	KN	KP	P1	P2	
Serotonin otak (ng/mL)	22,02	11,29	16,38	15,56	0,000
SOD (unit)	10	2	6	5	0,000
H_2O_2 (mmol)	5,36	9,03	5,72	6,95	0,000
MDA (μ M)	205,62	324,87	207,57	227,12	0,000

Keterangan : KN= kelompok control normal; KP=kelompok tikus yang diinduksi endosulfan; P1=kelompok tikus yang diinduksi endosulfan + pakan standar; P2=kelompok tikus yang diinduksi endosulfan + pakan seluang

Serotonin adalah senyawa monoamin ubikuitari yang berfungsi sebagai neurotransmitter pada sinaps sel saraf. Tabel 6.1. menunjukkan kadar serotonin darah pada kelompok yang dipapar endosulfan lebih rendah daripada kontrol, yang berarti bahwa proses perjalanan sinaps sel saraf dari anak tikus dengan induk yang terpapar endosulfan kurang baik, sehingga akan mempengaruhi fungsi otak. Salah satu gangguan neurotransmitter sinaps sel saraf yang mungkin bisa muncul adalah autisme pada anak. Penelitian Adamsen et al (2014) membuktikan bahwa kadar serotonin dalam cairan serebrospinal pasien autisme lebih rendah dibandingkan dengan normal. Pada penelitian ini paparan endosulfan pada tikus hamil membuat produksi serotonin otak anak yang dilahirkan lebih sedikit. Dengan demikian maka paparan endosulfan pada tikus hamil dapat membuat model anak tikus autisme. Kadar serotonin otak pada kelompok anak tikus yang diberikan diet seluang meningkat lebih tinggi daripada kelompok paparan endosulfan saja dan tidak berbeda jauh dengan kelompok yang diberi pakan standar. Hal ini mengindikasikan bahwa diet seluang mampu meningkatkan kadar serotonin otak sehingga fungsi transmisi sinyal ke otak dapat berjalan dengan lebih baik. Seluang mengandung berbagai asam amino yang dibutuhkan untuk mensintesis berbagai protein otak termasuk serotonin.

Pada penelitian ini diet seluang juga mampu memperbaiki kerusakan sel otak akibat paparan endosulfan melalui mekanisme oksidatif. Hal ini dibuktikan dengan peningkatan kadar SOD, penurunan H₂O₂ dan MDA. Sel otak yang rusak akibat stress oksidatif mengalami regenerasi dan akhirnya mampu mensekresikan serotonin dalam jumlah yang cukup untuk menjalankan fungsinya sebagai neurotransmitter.

SOD berfungsi untuk menetralkan oksigen radikal. SOD akan membantu reaksi oksigen radikal menjadi H₂O₂. Jika kadar SOD rendah maka tubuh tidak dapat menetralkan oksigen radikal yang ada di dalam tubuh akibat paparan endosulfan, sehingga stres oksidatif terjadi secara luas. Indikator lain yang menunjukkan bahwa paparan endosulfan intrauterine dapat menimbulkan stres oksidatif pada otak anak tikus yang dilahirkan adalah kadar H₂O₂ otak. Jika oksigen radikal tinggi, maka SOD

yang fungsional akan menetralkannya menjadi H_2O_2 sehingga kadar H_2O_2 juga akan meningkat. Senyawa H_2O_2 mengakibatkan reaksi peroksidasi lipid berantai yang menghasilkan produk akhir MDA sebagai penanda kerusakan lipid.

Meta analisis lainnya menunjukkan bahwa pada darah pasien ASD terdapat penurunan kadar glutathione tereduksi (27%), GPx (18%), methionine (13%) dan sistein (14%) serta peningkatan konsentrasi glutathione teroksidasi (45%) dibandingkan kelompok kontrol (Frustaci *et al.*, 2012). Di otak, glutathione adalah antioksidan yang paling banyak di sel dan penurunan gugus thiol-nya merupakan ciri pada beberapa penyakit neurodegeneratif. Glutathione berfungsi sebagai agen reduksi dan antioksidan (Abdel-salam, 2015).

Penelitian ini menunjukkan diet seluang yang diberikan mampu mengatasi stres oksidatif yang terjadi akibat induksi endosulfan. Ikan seluang mengandung asam amino sistein dan asam lemak DHA. Kandungan asam amino sistein yang memiliki gugus thiol dalam ikan seluang mampu berperan sebagai antioksidan. Hal ini telah dibuktikan oleh Triawanti *et al* (2017) yaitu tikus malnutrisi yang diberi ikan seluang menunjukkan perbaikan kondisi stress oksidatif. Kadar MDA nya menurun, sedangkan aktivitas antioksidan enzimatisnya lebih baik. Kadar sistein yang berperan sebagai antioksidan pada ikan seluang yaitu 0,32 mg/100g. Pada ikan seluang juga mengandung glisin dan glutamat (Yunanto *et al*, 2014). Secara *in vitro* sistein berperan dalam pengikatan berbagai jenis radikal bebas, salah satunya $OH\bullet$, sedangkan secara *in vivo*, sistein bersama-sama dengan glisin dan glutamat merupakan prekursor enzim glutation, yaitu enzim yang berperan dalam reduksi oksidasi ROS (Piste, 2013).

Ikan seluang juga mengandung DHA dengan kadar 1,04 g/100 gram (Yunanto *et al*, 2014). Asam docosaheksanoat (DHA) adalah salah satu dari asam lemak tak jenuh dan merupakan asam lemak esensial, yang tidak bisa dibuat oleh tubuh, sehingga harus didapatkan dari luar. DHA merupakan salah satu asam lemak omega-3 yang banyak terdapat pada ikan dan minyak ikan. DHA merupakan asam lemak esensial yang sangat diperlukan oleh otak karena sel-sel otak tidak memiliki enzim $\Delta 6$ -desaturase yang berfungsi dalam sintesis DHA. DHA dapat berperan sebagai antioksidan (Martinez-

Soto et al, 2016). Beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa diet DHA meningkatkan ekspresi mRNA katalase dan glutathion peroxidase (GPx) di otot, otak dan hepar. DHA menghambat proses neurodegeneratif dengan meningkatkan aktivitas antioksidan (Hashimoto et al, 2017).

Kemampuan diet seluang menetralkan stres oksidatif akibat induksi endosulfan diikuti kemampuannya dalam mengatasi neurotoksisitas yang terjadi terbukti dengan meningkatnya kadar serotonin otak. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian diet seluang tidak memperberat neurotoksisitas yang terjadi akibat induksi endosulfan bahkan dapat memperbaikinya.

2. Efek Pemberian ikan seluang terhadap GABAergik dan neuroinflamasi otak tikus yang diinduksi endosulfan prenatal

Salah satu etiopatogenesis *autisme spectrum disorder* (ASD) yang diyakini yaitu kondisi proinflamasi seperti halnya perubahan molekul adesi pada tahap awal perkembangan saraf. Peningkatan kadar sitokin telah dilaporkan pada sampel otak, cairan serebrospinal, plasma dan kultur sel mononuklear. Kadar TNF- α , IL-6, IL-8 dan *monocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) dan interferon gamma (IFN- γ) dilaporkan lebih tinggi pada otak pasien ASD dibandingkan populasi sehat (Gomez-Fernandez, 2018). Sejumlah penelitian neurokimia terkait autisme dengan mengukur Gamma-aminobutyric acid (GABA). GABA adalah salah satu substansi transmitter yang berhubungan dengan komunikasi sinaps secara umum pada sistem saraf pusat. GABA bertanggung jawab untuk sebagian besar penghambatan komunikasi pada otak (Lam 2006).

Penelitian Sanyoto et al (2020) menunjukkan bahwa otak anak tikus yang diinduksi endosulfan prenatal sebagai model hewan autisme memiliki kadar GABA yang lebih tinggi dari normal dan terjadi reaksi inflamasi yang ditandai dengan peningkatan kadar *Tumor Necrotizing Factor alfa* (TNF α), *Advanced Oxidation Protein Product* (AOPP) dan penurunan kadar *Heat Shock Protein 70* (HSP70). Setelah diberi pakan seluang terdapat perubahan pada parameter-parameter tersebut, dimana terjadi penurunan kadar TNF α , AOPP dan peningkatan HSP70, namun kadar GABA tidak berbeda bermakna antara yang diberi pakan standar dan ikan seluang (Tabel 6.2).

Tabel 6.2. Kadar GABA dan neuroinflamasi otak anak tikus yang diinduksi endosulfan prenatal (Sanyoto *et al.* 2020)

Parameter yang diukur	Kelompok				Nilai p
	KN	KP	P1	P2	
GABA otak (ng/mL)	5,847	9,483	9,542	10,024	0,029
TNF α (ng/mL)	352,72	436,05	489,43	388,83	0,009
HSP70 (ng/mL)	1,138	0,992	1,396	1,547	0,004
AOPP (μ M)	0,534	9,558	0,571	5,947	0,000

Keterangan : KN= kelompok control normal; KP=kelompok tikus yang diinduksi endosulfan; P1=kelompok tikus yang diinduksi endosulfan + pakan standar; P2=kelompok tikus yang diinduksi endosulfan + pakan seluang (Sanyoto *et al.*, 2020)

Molekul TNF- α dapat menyebabkan neurotoksisitas dengan memicu pelepasan glutamate yang dapat merusak saraf. TNF- α berperan dalam penyakit neurodegenratif antara lain Alzheimer's, Parkinson's, amyotrophic lateral sclerosis, and multiple sclerosis (Takeuchi *et al.*, 2006; Ye *et al.*, 2013). Pada anak-anak autisme ditemukan adanya peningkatan kadar TNF- α di limfosit, cairan serebrospinal dibandingkan kelompok kontrol (Rose *et al.*, 2014).

TNF- α disekresi utamanya oleh makrofag dan secara luas terlibat dalam respon imun alamiah melalui reseptor TNF dan mengaktifasi NF- κ B untuk meregulasi down-stream gen-gen. TNF- α , sama halnya dengan IL-1's and IL-6, dapat melintas dari darah perifer ke otak secara langsung mempengaruhi fungsi otak melalui reseptor. Pada manusia, preeklamsia dan iskemia plasenta dihubungkan dengan peningkatan insiden ASD, juga terjadi peningkatan TNF- α dan dapat mengubah permeabilitas sawar darah otak dan mempengaruhi perkembangan dan fungsi otak (Xie *et al.*, 2017).

Peran HSP70 pada sistem saraf pusat masih kurang banyak diteliti, meskipun beberapa bukti mendukung kemampuannya untuk mempengaruhi

keadaan pro-inflamasi. HSP terpicu sebagai akibat dari banyak cedera termasuk stroke, penyakit neurodegeneratif, epilepsi dan trauma. Ekspresi berlebihan HSP70 menyediakan peran proteksi pada beberapa model cedera sistem saraf yang berbeda, namun juga terkait dengan kejadian penyakit (Lin *et al.*, 2014)

Ikan seluang dapat meningkatkan kadar HSP70 sehingga memberikan efek protektif terhadap cedera sel-sel otak yang disebabkan oleh endosulfan. Beberapa penelitian melaporkan bahwa over-ekspresi HSP70 dapat menjadi pelindung bagi kerusakan akibat berbagai faktor penyebab. Pada kelompok yang diinduksi endosulfan kadar HSP70 otak menjadi rendah karena terjadinya kerusakan sel-sel otak selama dalam kehamilan dan saat masih menyusui pada induknya. Setelah diberi intervensi dengan menggunakan pakan standar (P1) dan seluang (P2) terlihat adanya peningkatan kadar HSP70, dimana pada kelompok P2 memiliki rerata kadar HSP70 yang lebih tinggi dibanding P1. Hal ini mengindikasikan bahwa seluang dapat memicu sintesis HSP70 untuk memproteksi sel-sel otak dari kerusakan yang lebih parah akibat proses inflamasi dan stress oksidatif.

Penelitian Turturici (2011) menunjukkan bahwa HSP70 dapat memproteksi apoptosis di otak. Efek neuroprotektifnya mungkin karena induksi Hsp70 dan pencegahan aktivasi faktor nuklir (NF) - κ B yang bergantung pada Hsp70 dan faktor nekrosis tumor factor (TNF)- α . Penghambatan ini menurunkan pelepasan sitokin pro-inflamatori dan astrogliosis. Efek proteksi Hsp70 ekstraseluler juga telah diamati pada penyakit otak. Secara khusus, Hsp70 telah dibuktikan terlibat dalam melindungi motoneuron terhadap degenerasi pada tikus model ALS

Advanced oxidation protein products (AOPP), merupakan marker baru pada inflamsi dan oksidasi protein. Sebagian besar AOPP ditemukan meningkatkan kadar myeloperoksidase yang dilepaskan dari fagosit aktif (Ahmad *et al.*, 2013). Pada penelitian lain disebutkan bahwa AOPP juga menjadi marker protein stress oksidatif dengan gambaran pro-inflammatory yang terakumulasi di sirosis hepar (Zuwala-Jagiello *et al.*, 2011). Pada penelitian Ahmad *et al.* (2013) yang memeriksa pada anak-anak autisme usia 2-12 tahun dengan berbagai derajat keparahan autisme ditemukan bahwa terjadi peningkatan kadar AOPP sebesar 120,6% pada autisme berat dibanding

kelompok lain. Modifikasi oksidasi protein juga berimplikasi pada pasien ASD melalui determinasi AOPP. AOPP dapat menyebabkan gangguan dengan mengaktifkan monosit dan menyediakan produksi sitokin pro-inflamasi. Inflamasi akut yang terjadi pada ASD berat dapat mengakselerasi pembentukan AOPP. Peningkatan kerusakan oksidatif berhubungan dengan stress oksidatif dan neuroinflamasi menjadi gambaran umum pada ASD. AGEs merupakan salah satu produk dari oksidasi protein oleh glukosa.

Penelitian Sanyoto et al (2020) membuktikan bahwa kadar AOPP pada kelompok K1 yang diinduksi endosulfan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal (K0). Setelah diberi intervensi dengan pakan standar dan seluang terjadi penurunan secara signifikan, walaupun pada kelompok yang diberi seluang (P2) penurunannya tidak sebanyak kelompok yang diberi pakan standar (P1). Hal ini membuktikan bahwa ikan seluang dapat menurunkan kadar AOPP pada tikus model autisme.

Sejumlah penelitian neurokimia terkait autisme dengan mengukur Gamma-aminobutyric acid (GABA). GABA adalah salah satu substansi transmitter yang berhubungan dengan komunikasi sinaps secara umum pada sistem saraf pusat. GABA bertanggung jawab untuk sebagian besar penghambatan komunikasi pada otak (Lam 2006).

Penelitian Dhossche et al, 2002 membuktikan bahwa peningkatan kadar GABA plasma ditemukan pada anak-anak yang masih muda dengan autisme. Pada penelitiannya obat-obat psikotropik tidak memperlihatkan efek pada kadar GABA plasma. Seiring dengan bertambahnya usia kadar GABA plasma akan menurun. Peningkatan kadar GABA plasma dapat menjadi marker biokimia autisme. Penelitian tersebut memperkuat hipotesis bahwa mekanisme GABA-ergik berperan dalam etiologi atau patofisiologi autisme.

Glutamat dan GABA merupakan neurotransmitter eksitatori dan inhibitori pada otak manusia dan keduanya berperan penting selama perkembangan awal sistem saraf, suatu tahap ontologi dimana autisme dimulai. Dengan demikian menjadi penting untuk menganalisis status fungsional neurotransmission glutamatergik dan GABAergik pada otak autisme. Bukti-bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa disfungsi sinaps eksitatori dan inhibitori mendasari beberapa karakteristik autisme. Hal ini menjadi target penting dalam intervensi farmakologi (Limon et al, 2011).

Pada penelitian Sanyoto et al (2020) dibuktikan bahwa kadar GABA serum dan otak pada kelompok yang diinduksi endosulfan (K1) mengalami peningkatan dibanding kelompok normal (K0). Setelah diberi intervensi pakan standar (P1) dan seluang (P2) tidak menunjukkan penurunan kadar GABA. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian pakan standar dan seluang belum dapat menurunkan kadar GABA. Sejalan dengan penelitian Dhossche et al (2002) yang menunjukkan bahwa pemberian obat psikotropik tidak berpengaruh terhadap kadar GABA serum pasien autisme. Akan tetapi Dhossche et al (2002) menyimpulkan bahwa kadar GABA serum akan menurun bersamaan dengan bertambahnya usia. GABA dianggap sebagai neurotransmitter penghambat utama di otak dewasa karena mungkin 25-40% dari semua terminal saraf mengandung GABA. Peranan GABA yang lain meliputi molekul sinyal parakrin, intermediet metabolik dan juga trofik atau faktor morfogenetik selama perkembangan awal manusia.

Pada anak autisme, diet free glutein dan kasein sangat dianjurkan. Protein kasein banyak terdapat pada susu sedangkan glutein merupakan salah satu protein dalam tepung. Diasumsikan apabila anak autisme tidak diberi susu karena menghindari protein kasein maka dikhawatirkan anak akan mengalami kekurangan protein dan kalsium yang berasal dari susu. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa anak-anak autisme mengkonsumsi produk susu dan Ca yang lebih rendah dibanding kontrol. Oleh karena itu perlu dicari alternatif sumber protein lain yaitu ikan.

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok tikus model autisme yang diberi pakan seluang memiliki kadar TNF- α yang lebih rendah, kadar HSP70 yang lebih tinggi, kadar AOPP yang lebih rendah dibanding kelompok yang diinduksi endosulfan tanpa seluang. Hal ini menunjukkan bahwa ikan seluang dapat memperbaiki kondisi inflamasi yang terjadi akibat induksi endosulfan. Ikan seluang mengandung DHA sebesar 1,04 %. Kandungan asam lemak omega 3 termasuk DHA berperan penting dalam berbagai proses perkembangan saraf. Hubungan PUFA dengan ASD meliputi proses myelinisasi, pembentukan sinaps, ekspresi BDNF dan transmisi GABAergik (Akbaraly et al, 2019). Asam lemak esensial omega 3 (EPA 20:5n-3) umumnya tidak banyak dalam jaringan saraf tetapi memiliki aktivitas anti-inflamasi yang signifikan karena kemampuannya untuk bersaing dengan asam arakidonat (ARA) dan melemahkan produksi

eikosanoid yang diturunkan dari ARA di jaringan dan membran sel (Bell et al, 2010). Hasil penelitian terhadap pasien autisme yang mengonsumsi minyak ikan menunjukkan penurunan ARA dan total asam lemak omega 6 di eritrositnya, sedangkan kadar EPA dan total asam lemak omega 3 mengalami peningkatan bersamaan dengan penurunan rasio n-6:n-3 dan ARA:EPA rasio.

Selain DHA, ikan seluang juga mengandung Fe yang berperan dalam perkembangan saraf awal. Di otak, zat besi berkontribusi terhadap produksi neurotransmitter, myelinisasi dan disregulasi fungsi imun tiga jalur yang terlibat dalam ASD (Akbaraly et al, 2019).

Kadar HSP70 dan AOPP berkaitan erat dengan stress oksidatif yang terjadi. Pada penelitian sebelumnya dibuktikan bahwa pada tikus model autisme yang diinduksi endosulfan terjadi peningkatan stress oksidatif yang ditandai dengan penurunan aktivitas SOD, peningkatan kadar H₂O₂ dan MDA. Akan tetapi setelah diberi pakan ikan seluang terjadi perubahan pada marker stres oksidatif dimana kadar H₂O₂ dan MDA menurun, sedangkan aktivitas SOD meningkat (Triawanti et al, 2019). Pada penelitian ini, terbukti bahwa HSP70 meningkat pada kelompok tikus model autisme setelah diberi pakan standar dan seluang. Ekspresi HSP70 yang berlebihan dapat menjadi unsur prooksidatif terhadap stress oksidatif yang terjadi dan mengurangi efek inflamasi TNF- α . Unsur asam amino yang terdapat pada ikan seluang memiliki efek menguntungkan terhadap sintesis HSP70.

Kadar AOPP dapat menjadi marker stress oksidatif maupun inflamasi. Pada penelitian Sanyoto et al, (2020) terbukti bahwa ikan seluang dapat menurunkan kadar AOPP diduga melalui mekanisme oksidatif. Ikan seluang telah terbukti memiliki potensi sebagai antioksidan dengan adanya kandungan DHA dan asam amino sistein sebagai substansi utama antioksidan enzimatis glutathione peroxidase.

Adanya disfungsi GABA-ergik telah dibuktikan dimana kadar GABA meningkat pada tikus model autisme yang diinduksi endosulfan. Pemberian pakan standar maupun ikan seluang belum dapat menurunkan kadar GABA di otak maupun di serum. Hal ini menunjukkan bahwa disfungsi GABA-ergik pada autisme merupakan hal yang sulit untuk diperbaiki sehingga gangguan ini sifatnya menjadi permanen. Penelitian Triawanti dkk. (2019) juga

membuktikan bahwa disfungsi neurotransmitter lain yaitu serotonin juga tidak dapat diperbaiki dengan pemberian seluang. Hal ini mengindikasikan bahwa pada pasien-pasien autisme tidak dapat sembuh secara total tetapi hanya dapat dikontrol dengan farmako terapi dan asupan gizi. Sejalan dengan penelitian Dhossche et al, 2002 yang melaporkan bahwa obat-obatan psikotropik tidak mempengaruhi kadar GABA plasma. Akan tetapi hal ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Pada penelitian ini telah dibuktikan bahwa ikan seluang memiliki efek yang menguntungkan karena dapat memperbaiki kondisi inflamasi. Sebelumnya juga telah diteliti ikan seluang dapat memperbaiki kondisi stres oksidatif pada tikus model autisme. Dengan demikian dapat dilakukan penelitian lebih lanjut pada pasien-pasien autisme dengan memberikan diet seluang, selain kandungan asam aminonya yang lengkap, adanya DHA, omega 3, zat besi dan kalsium dapat menunjang pertumbuhan dan perkembangannya. Hasil penelitian Nastiti dkk (2019) yang menggunakan tepung ikan lele untuk membuat jajanan bagi anak autisme dengan beberapa formula menunjukkan tingkat kesukaan responden terhadap formula 5. Kadar protein dan kalsium per 100 g cookies formula F5 mengandung protein 8 gram, dan kandungan kalsium 247,5 mg. Dalam 100 gram cookies dapat memenuhi 19% kecukupan protein dan 24,8% kecukupan kalsium anak usia 4-6 tahun berdasarkan Angka Kecukupan Gizi 2013. Hal ini menjadi referensi menarik untuk membuat jajanan dengan bahan ikan seluang dan diaplikasikan untuk pasien autisme.

6.2. POTENSI PASAK BUMI (*Eurycoma longifolia*. Jack) SEBAGAI SUPLEMEN PENINGKAT KECERDASAN PASCA MALNUTRISI

Potensi alam lainnya yang dimiliki oleh Kalimantan selatan yaitu pasak bumi. Pasak bumi selama ini pada umumnya dikenal sebagai afrodisiak. Pasak bumi memiliki potensi yang mirip dengan ginseng sebagai afrodisiak. Penelitian terdahulu membuktikan ternyata ginseng mampu meningkatkan proses neurogenesis. Senyawa kimia aktif yang dikandung oleh pasak bumi yakni 14,15 beta-dihydroxykline-anone; 9-methoxy-canthin-6-one, β -carboline-1-propionic acid, dan 7-methoxy- β -carboline-1-propionoc acid, eurycomaoside, canthin-6-one alkaloids, β -carboline alkaloids, tirucallane-type triterpenes, squalene derivat, biphenylneolignans. Berdasarkan hal tersebut maka patut diduga jika pasak bumi juga memiliki potensi yang sama dengan ginseng dalam perbaikan otak pada malnutrisi.

Kandungan fitokimia ekstrak etanol 70% pasak bumi yang diambil dari Kalimantan Selatan menunjukkan senyawa aktif saponin 8,73%, alkaloid 14,47%, flavonoid 21,5 mg/mL, steroid 42,28 mg/mL, terpenoid 244,3 mg/mL dan tannin 2,33 mg/mL (Triawanti et al, 2020). Senyawa flavonoid telah diketahui memiliki potensi antioksidan yang kuat. Senyawa flavonoid pada beberapa tanaman juga telah dibuktikan berpotensi sebagai antioksidan melalui penekanan pembentukan radikal bebas dengan cara penghambatan enzim atau dengan pengelatan logam (*metal ionic chelating*) yang terlibat dalam produksi radikal bebas dan melalui peredaman radikal bebas (Triawanti et al, 2018).

Kekurangan protein menjadi salah satu permasalahan gizi di Indonesia. Hal ini harus mendapat perhatian serius 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* (Morgan et al, 2002; Valadares et al 2010).

Sistem saraf pusat sangat rentan terhadap kerusakan akibat stres oksidatif karena aktivitas metaboliknya yang tinggi, otak memerlukan oksigen molekuler dalam jumlah yang besar, yang kemudian diikuti dengan terbentuknya radikal bebas dalam kadar yang tinggi. Otak juga mengandung asam lemak tak jenuh ganda yang sangat mudah teroksidasi (Wiktorska et al, 2005). Selain itu, kapasitas total antioksidan yang terdapat pada sistem saraf pusat relatif sedikit (Dzobo & Naik, 2013). Peningkatan stres oksidatif juga mungkin merupakan hasil dari efek buruk defisiensi kalori dan asupan mikronutrien (Radosavljevic et al, 2019)

Pada kondisi malnutrisi terutama kekurangan protein terjadi peningkatan stress oksidatif secara sistemik termasuk di organ otak. Banyak penelitian yang telah membuktikan adanya peningkatan stress oksidatif pada otak selama malnutrisi. Penelitian Triawanti et al (2016) membuktikan bahwa pada otak tikus yang diberi pakan rendah protein terjadi peningkatan

aktivitas enzim superoksida dismutase (SOD) yang menunjukkan bahwa pada otak tikus tersebut terjadi peningkatan substrat oksigen radikal yaitu oksigen superoksid yang sangat reaktif. Selain itu pada kekurangan protein kadar H_2O_2 juga mengalami peningkatan akibat dari hasil aktivitas enzim SOD. Enzim ini mengkatalisis perubahan oksigen superoksid menjadi senyawa hidrogen peroksida yang masih bersifat oksidan walaupun tidak sereaktif oksigen superoksid.

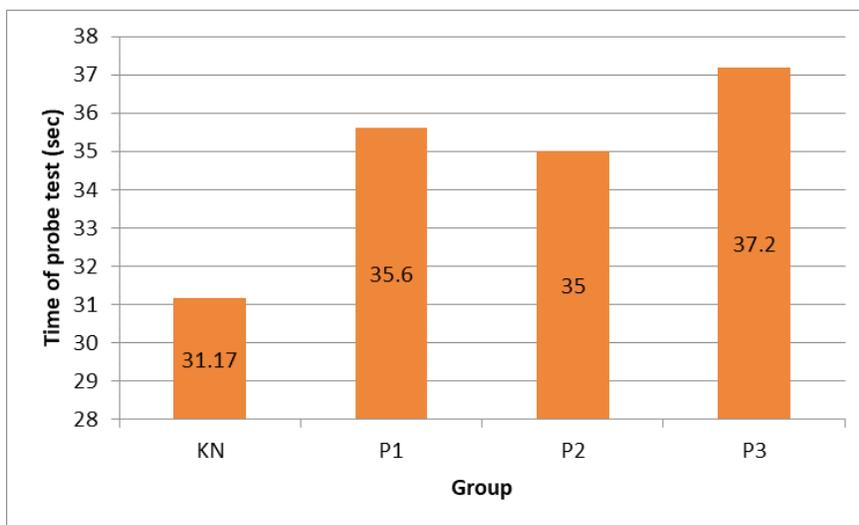
Penelitian Triawanti et al (2020) yang membuat model tikus kekurangan protein kemudian diberi ekstrak etanol pasak bumi 70% dengan variasi dosis 7,5 mg/kgBB, 15 mg/kgBB menunjukkan hasil bahwa pasak bumi mampu memperbaiki kondisi stress oksidatif otak tikus pasca kekurangan protein (Tabel 6.3).

Tabel 6.3. Kadar parameter stress oksidatif pada model tikus defisiensi protein setelah pemberian ekstrak etanol 70% pasak bumi

Parameter yang diukur	Kelompok				Nilai p
	KN	P1	P2	P3	
SOD (Unit)	0,006 ^a	0,001 ^b	0,002 ^c	0,004 ^d	0,000
H_2O_2 (μM)	13,955 ^a	19,55 ^b	15,338 ^c	14,557 ^d	0,000
Katalase (Unit)	9,315 ^a	0,504 ^b	1,631 ^b	4,37 ^c	0,000
MDA	175 ^a	182 ^b	178 ^c	176 ^a	0,000

(KN= normal; P1= malnutrition + placebo; P2= malnutrition + PB extract 7,5 mg/kgBW; P3 = malnutrition + PB extract 15 mg/kgBW; p=0,000. Huruf yang berbeda menunjukkan ada perbedaan) (Triawanti et al, 2020)

Pada penelitian Triawanti et al (2020) juga dilakukan pengukuran memori spasial tikus malnutrisi post pemberian ekstrak etanol 70 pasak bumi dengan menggunakan metode Morris Water Maze. Pada penelitian tersebut tidak ditemukan adanya perbedaan bermakna antara kelompok (Gambar 6.2).



Gambar 6.2. Rerata waktu Probe Test tikus *Rattus norvegicus* setelah pemberian ekstrak etanol 70% pasak bumi. (KN= normal; P1= malnutrition + placebo; P2= malnutrition + PB extract 7,5 mg/kgBW; P3 = malnutrition + PB extract 15 mg/kgBW; $p=0.524$) (Triawanti et al, 2020)

Hasil Probe tes pada 6.2. menunjukkan bahwa lamanya waktu berada di kuadran D yang dihabiskan oleh kelompok malnutrisi yang diberi ekstrak PB 15 mg/kgBW adalah yang paling lama 37,2 detik dibanding kelompok lain. Semakin lama tikus berada di kuadran tersebut maka semakin baik memori spasialnya. Hal ini menunjukkan bahwa memori spasial tikus kelompok tersebut memiliki kecenderungan lebih baik dibandingkan tikus kelompok lain walaupun uji statistik anova menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan ($p=0,524$).

Pada penelitian ini dibuktikan bahwa tikus yang mengalami malnutrisi dan hanya diberi placebo memperlihatkan peningkatan stress oksidatif otak dimana aktivitas antioksidan enzimatik lebih rendah dibanding dengan oksidan. Aktivitas SOD dan katalase lebih rendah dibandingkan kelompok normal, sedangkan kadar peroksida dan MDA lebih tinggi dibandingkan tikus normal. Pada keadaan normal, otak dilindungi dari kerusakan akibat radikal bebas oleh keseimbangan antara peroksidan dan mekanisme antioksidan, termasuk di antaranya adalah enzim-enzim antioksidan dan pengumpul radikal bebas kimiawi. Keseimbangan ini tampaknya terganggu

pada malnutrisi energi protein (MEP). Banyak manifestasi klinis dan patologis pada MEP diduga merupakan hasil dari ketidakseimbangan antara pertahanan radikal bebas dan produksi radikal bebas. Ciri patologis pada kekurangan protein antara lain penyusutan ukuran otak dan peningkatan peroksidasi lipid di otak (Adebayo & Adegijuna, 2007).

SOD merupakan antioksidan yang banyak terdapat di otak dan berperan penting dalam mencegah kerusakan otak akibat kerusakan oksidatif (Cechetti et al, 2012). Pada malnutrisi protein terjadi penurunan kadar SOD (Bonnato et al, 2006). Temuan pada penelitian ini menunjukkan pasak bumi meningkatkan kadar SOD. Begitu juga dengan MDA, ekstrak pasak bumi menurunkan kadar MDA otak tikus. Hal ini diduga adanya bioaktif yang terkandung dalam pasak bumi, antara lain phenol, alkaloid, flavonoid dan glycosid (Khanam et al., 2015).

Pembatasan protein pada awal kehidupan menyebabkan penurunan progenitor neural di *hippocampus*. Hal ini menyebabkan penurunan pengenalan terhadap objek saat dewasa (de Godoy et al., 2013). Penurunan pengenalan objek ini akan menyebabkan penurunan memori spasial. Pada penelitian Wang dan Xu (2007) ditemukan bahwa anak tikus yang mengalami malnutrisi protein sejak dalam kandungan memiliki berat otak lebih ringan di banding kontrol, tingkat protein total pada *hippocampus* secara signifikan lebih rendah, kandungan BDNF *hippocampus* lebih rendah, uji MWM menunjukkan kemampuan belajar dan memori ikut terganggu. Hasil ini mengindikasikan bahwa malnutrisi protein mempengaruhi spasial navigasi hewan coba, yang disebabkan oleh rendahnya konsentrasi BDNF di *hippocampus*.

Pada malnutrisi protein, juga terjadi penurunan volume pada *gyrus dentatu* dan juga CA1 *hippocampus*. Penurunan terjadi hingga 66%. Adanya lesi pada *gyrus dentatus* dan CA1 *hippocampus* ini memicu penurunan terhadap *acquisisi* tugas dengan keterlambatan memori jangka pendek dan gangguan performa *Working memory*. *Working memory* adalah kemampuan untuk menyimpan dan memanipulasi informasi mnemonic untuk menuntun perjalanan (peta) dari tingkah lakunya termasuk memori spasial (Lee dan Kesner, 2003).

Pada studi ini, kelompok yang diberi pasak bumi dosis 15 mg/kgBB menunjukkan kecenderungan memiliki memori spasial yang lebih baik dibanding kelompok kontrol dan malnutrisi yang diberi placebo, walaupun secara statistik tidak berbeda bermakna. Penelitian terdahulu menunjukkan *E. longifolia* juga meningkatkan kognisi pada tikus normal umur 4 minggu (Wizneh & Asmawi, 2014). Pada penelitian ini kecenderungan peningkatan memori spasial diduga melalui mekanisme oksidatif. Hal ini terbukti dari penurunan stres oksidatif pada otak yang ditandai dengan peningkatan aktivitas enzim SOD, katalase dan penurunan peroxide dan MDA. Stres oksidatif terjadi ketika adanya ketidakseimbangan antara spesies oksigen reaktif (ROS), terdiri atas superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal-radikal hidroksil, dengan pertahanan oksidatif yang tidak adekuat, termasuk superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), dan peroksidase (POX) (Adebayo & Adenuga, 2007).

Pembentukan ROS yang berlebihan menyebabkan kerusakan sel neuron dan menginduksi kematian melalui jalur apoptosis dan nekrosis. Penelitian terdahulu membuktikan bahwa terdapat link antara stres oksidatif dan disfungsi mitokondrial dengan perkembangan kematian sel pada berbagai gangguan neurologis. Disfungsi mitokondrial meliputi kegagalan bioenergetika dan peningkatan kalsium sitosol, stres oksidatif, mitochondrial permeability transition pore opening, dan pelepasan protein kunci ke dalam sel memicu kematian sel. Enzim-enzim stres oksidatif menginduksi berbagai masalah seluler yang dapat memicu disfungsi mitokondria dan akumulasi ROS/RNS tidak hanya berkontribusi terhadap jejas makromolekul seperti lipid, protein dan DNA tetapi juga mempengaruhi bioenergetik, glutamate excitotoxicity, dan DNA, dengan menginduksi sinyal apoptosis (Mendez-Armenta et al, 2014).

Peningkatan radikal bebas ataupun spesies oksigen reaktif harus diimbangi dengan peningkatan sintesis antioksidan enzimatik. Akan tetapi, hal ini sering tidak cukup teratasi hanya dengan antioksidan endogen, sehingga diperlukan antioksidan eksogen. Pertahanan antioksidan endogen di otak yang tidak adekuat, dapat diatasi dengan pemberian antioksidan eksogen, sehingga keseimbangan spesies oksigen reaktif dan antioksidan dapat terbentuk kembali (Khare *et al*, 2014; Dzobo & Naik, 2013).

BAB 7

PENUTUP

Perkembangan saraf adalah proses dimana sistem saraf dengan semua komponennya terbentuk secara bertahap. Otak terdiri dari dua jenis sel utama: yaitu neuron dan glia. Neuron adalah sel yang aktif secara elektrik yang membentuk koneksi dengan neuron lain (sinapsis) dan berkomunikasi secara sistematis. Sel glial adalah sel yang mendukung fungsi saraf. Secara umum, proses perkembangan sistem saraf terjadi dalam tujuh tahap yang terjadi selama dalam kandungan hingga luar kandungan (postnatal). Perkembangan saraf saat di dalam kandungan terbagi menjadi beberapa fase antara lain fase embrional (0-8 minggu) dan fase fetal (9 minggu s/d lahir). Selama fase embrional terjadi perkembangan sistem saraf tahap 1 sedangkan pada fase fetal terjadi perkembangan saraf tahap 1 sampai 6. Perkembangan sistem saraf postnatal terjadi perkembangan sistem saraf tahap 1,2,6 dan 7. Pertumbuhan volume jaringan otak, ketebalan kortikal, luas permukaan serta pembentukan gyrus sebagian besar terjadi setelah lahir sampai dengan usia 2 tahun. Setelah usia 2 tahun terjadi penurunan pada pertumbuhan dan perkembangan otak namun pertumbuhan dan penurunan terus berlanjut.

Otak adalah salah satu komponen dari sistem saraf pusat. Selama perkembangan otak dapat dibagi menjadi lima bagian yang berkesinambungan. Dari rostral (atau tengkorak) ke arah caudal (ekor) otak terdiri atas telencephalon, diencephalon, metencephalon, myelencephalon. Otak besar (cerebrum) manusia terdiri dari hemisfer cerebri yang mempunyai 2 belahan setangkup tapi tidak simetris., yaitu hemisfer kiri dan hemisfer kanan. Kedua hemisfer kiri dan kanan dihubungkan oleh struktur padat yaitu corpus calosum. Hemisfer cerebri terdiri dari korteks cerebri yang merupakan bagian paling luar terdiri dari berbagai macam sel neuron yang secara makroskopis tampak berwarna kelabu sehingga disebut substantia nigra. Bagian di bawahnya (subkortikal) terdiri dari lanjutan sel neuron berupa axon dan dendrit sehingga kumpulannya tampak berwarna lebih putih dan disebut substantia alba. Area terbesar dari korteks terdiri atas lekukan (*sulcus*) dan tonjolan (*gyrus*). Korteks cerebri dibagi atas 4 lobus yaitu : lobus frontalis, lobus parietalis, lobus temporalis, dan lobus oksipitalis.

Memori spasial adalah kemampuan organisme (manusia maupun hewan) dalam mengetahui lokasi tempat dia berada dilingkungannya dan mampu melakukan navigasi secara efektif. Memori spasial berkenaan dengan struktur spasial ruang dan peta, menentukan dimana suatu objek berada, menentukan rute dari suatu tempat ke tempat lain dan jarak antar tempat satu dengan tempat lain. Hipokampus merupakan bagian yang esensial untuk menyimpan informasi yang baru saja didapat. Hipokampus terlibat dalam memori spasial.

Sel otak, seperti sel pada umumnya memiliki membran sel yang merupakan syarat mutlak bagi sel untuk mempertahankan hidupnya. Membran plasma merupakan struktur yang sangat viskus dan elastis. Ia membentuk ruang tertutup di sekeliling protoplasma selular untuk memisahkan sel satu dengan lainnya dan mempunyai permeabilitas yang selektif. Fungsi utama membran adalah sebagai sawar untuk mempertahankan perbedaan komposisi antara ekstrasel dan intrasel misalnya ion-ion di cairan intra dan ekstraseluler. Membran sel bukan hanya sebagai sawar pemisah antara intra dan ekstrasel, tetapi banyak fungsi penting lainnya, sehingga kerusakan pada membran sel akan berdampak pada kematian sel. Perubahan biokimia dan fisik secara langsung mempengaruhi komposisi dan struktur membran yang berdampak terhadap kebanyakan proses yang tergantung membran. Asupan kombinasi nutrisi spesifik meningkatkan avabilitas prekursor dan kofaktor membran. Uridine, DHA, EPA, dan kolin merupakan prekursor untuk fosfolipid yang merupakan penyusun utama membran sel saraf. Diet Vitamin B, C, E, selenium dan fosfolipid bekerja sebagai kofaktor dengan meningkatkan avabilitas prekursor membran atau secara langsung mempengaruhi membran neuron atau sintesis membran. Kombinasi pemberian nutrisi prekursor dan kofaktor diperlukan untuk menstimulasi pembentukan dan fungsi membran.

Neuron membutuhkan pasokan oksigen dan nutrisi yang konstan untuk homeostasis otak yang sensitif terhadap perubahan konsentrasi oksigen dan nutrisi yang kecil sekalipun. Untuk itu otak dimodifikasi membentuk sawar darah otak (*blood brain barrier*; BBB). Sawar darah otak terdiri atas pembuluh darah yang dibangun oleh sel endotel khusus (EC), astrosit, perisit, dan neuron terminasi. Asam lemak jenuh rantai pendek dan sedang, langsung diserap oleh dinding usus dibawa ke hati

untuk menghasilkan energi guna meningkatkan pembakaran seluler serta mengaktifkan fungsi semua kelenjar endokrin, terutama kelenjar hipofisis sebagai *master of gland* yang terletak di bagian dasar otak. Selain itu, asam lemak jenuh rantai pendek dan sedang yang mudah dalam penyerapan akan menghasilkan energi cepat, guna mengaktifkan fungsi semua organ dan jaringan, terutama otak yang sangat membutuhkan banyak energi untuk terus bekerja. Penelitian Previtara et al menunjukkan bahwa pemberian diet tinggi lemak (tinggi kalori) pada tikus post natal sampai hari ke-102 (pada masa pre dan periadolescen) memiliki efek panjang terhadap kecerdasan (proses belajar) sampai dewasa. Selain itu kelebihan asam lemak jenuh dapat mengakibatkan kesulitan fokus dan konsentrasi, mengalami penurunan fungsi memori, meningkatkan risiko demensia dan sulit mengendalikan nafsu makan. Hipotalamus yang termasuk salah satu bagian organ otak dan bertugas membantu pengaturan keseimbangan energi akan dirusak oleh lemak jenuh yang masuk ke dalam tubuh dari makanan yang kita makan. Otak merupakan organ yang kaya lemak, jumlahnya mencapai 60%. Sel saraf menerima zat makanan, terutama lemak berupa Long Chain Poly Unsaturated Fatty Acid (LC-PUFA), khususnya Docosahexaenoic Acid (DHA). DHA adalah komponen terbesar dari LC-PUFA ini, banyak ditemukan pada sel otak dan retina. Jika kekurangan asam lemak omega 3, sel saraf di otak akan kekurangan energi untuk melakukan proses metabolisme dalam pertumbuhan dan perkembangannya sehingga dapat mengganggu kerja dan fungsi otak. Kekurangan zat ini pada usia dewasa dapat membuat hilangnya daya ingat dan turunnya fungsi otak secara dratis. Kekurangan DHA mempengaruhi perkembangan otak yang menyebabkan gangguan kinerja kognitif dan perilaku. Kekurangan DHA pada area saraf hipokampus akan mengakibatkan cabang neuron menjadi lebih pendek dan berkurang secara signifikan.

Malnutrisi protein memiliki efek terhadap perubahan morfologi, neurokimia dan neurofisiologi pada formatio hippocampus. Studi terhadap sel granula pada *gyrus dentatus* dan sel piramidal CA3 *hippocampus*, menunjukkan malnutrisi protein berpengaruh terhadap semua sel tersebut, dengan efek yang dominan pada *gyrus dentatus*.

Pengamatan pada neurogenesis akibat malnutrisi protein menunjukkan penurunan neurogenesis prenatal pada sel granul dentatus di

formatio hippocampus (Debassio et al., 1994). Penelitian lain menemukan bahwa pembatasan protein pada awal kehidupan menyebabkan penurunan progenitor neural di *hippocampus*. Hal ini menyebabkan penurunan pengenalan terhadap objek saat dewasa. Pada neurofisiologi perubahan terjadi pada metabolisme dan penyebaran sinyal.

Beberapa gangguan otak pada anak dapat disebabkan oleh infeksi, tumor ataupun sebab lain. Beberapa infeksi selama kehamilan yang tampaknya berhubungan dengan gangguan autisme adalah virus campak, rubella kongenital, herpes simpleks, mumps, varisela, sitomegalovirus, toksoplasma, sifilis, dan rubeola. Infeksi virus tersebut menimbulkan ensefalitis yang berkaitan dengan perkembangan perilaku autistik. Autisme selain dapat disebabkan oleh infeksi dapat juga dipengaruhi oleh faktor lain selama kehamilan ibu, misalnya karena paparan senyawa kimia berbahaya misalnya pestisida. *Cerebral palsy* (CP) adalah kecacatan motorik yang paling umum dimasa tumbuh-kembang seorang anak. Infeksi yang sering mengakibatkan CP ialah Infeksi intrauterin, yaitu TORCH (toksoplasmosis, rubella, cytomegalovirus (CMV), herpes simplex). Penularan melalui plasenta sangat mungkin terjadi dari ibu hamil yang terinfeksi pada janinnya. Infeksi toksoplasma sangat ditakuti oleh ibu hamil, terutama yang kehamilannya baru memasuki trisemester pertama dan kedua. Peradangan yang terjadi pada meningen yang ditandai peningkatan jumlah sel polimorf nuklear dalam cairan serebrospinal (CSS) merupakan tanda terjadinya meningitis bakteri. Selain karena bakteri, meningitis juga dapat disebabkan oleh virus, jamur, parasit dan akibat adanya trauma kepala yang menyebabkan rusaknya meningen. Menurut World Health Organization (WHO), angka kematian meningitis pada neonatus dan anak masih tinggi sekitar 1,8 juta pertahun. Meningitis bakteri berada pada urutan 10 teratas penyebab kematian akibat infeksi di seluruh dunia dan menjadi salah satu infeksi yang paling berbahaya pada anak. Anti mikroba dan vaksin telah tersedia, tetapi penyakit ini masih menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada anak. Upaya pencegahan terhadap gangguan otak pada anak ini dapat dimulai sejak masa prenatal, post natal, bayi, balita dan anak sepanjang tumbuh kembangnya. Upaya pencegahan dapat melalui pemberian nutrisi yang adekuat, imunisasi, pengasuhan yang baik dan lingkungan yang kondusif.

Penanggulangan masalah gizi yang berdampak pada kesehatan otak harus segera dilaksanakan agar tidak terjadi kehilangan generasi berikut. Salah satu upaya tersebut yaitu dengan memanfaatkan potensi alam yang ada sebagai sumber gizi maupun suplemen kesehatan. Kalimantan Selatan memiliki potensi alam yang sangat banyak baik berasal dari hewan maupun tumbuhan. Ikan seluang (*Rasbora spp*) atau lebih spesifiknya yaitu *Rasbora argyrotaenia* merupakan ikan air tawar yang banyak sekali ditemukan di sungai-sungai di Kalimantan Selatan. Ikan seluang merupakan sumber nutrisi protein yang sangat baik karena mengandung asam amino esensial dan non esensial yang lengkap. Selain itu ikan seluang mengandung DHA yang merupakan substrat utama untuk pembentukan sel-sel otak. DHA penting dalam transmisi impuls dari sel saraf dan proteksi otak dari kehilangan protein serta lemak. DHA juga penting dalam ekspresi gen, myelinisasi, serta pertumbuhan dan perkembangan neuron. Selain DHA, kandungan Zn, Fe, Ca yang cukup tinggi menjadikan keunggulan ikan seluang sebagai bahan pangan yang berkualitas baik. Telah diketahui Zn sangat berperan dalam metabolisme sel-sel otak karena Zn merupakan kofaktor dari berbagai enzim yang terlibat dalam metabolisme. Kekurangan Zn pada janin menyebabkan penurunan DNA otak, RNA, dan kandungan protein. Faktor pertumbuhan IGF-1 dan ekspresi gen reseptor hormon pertumbuhan juga diatur oleh Zn. Zat besi terlibat dalam banyak proses biologis mendasar di otak termasuk transportasi oksigen, sintesis DNA, respirasi mitokondria, sintesis mielin, dan sintesis dan metabolisme neurotransmitter. Homeostasis zat besi diperlukan untuk mempertahankan fungsi fisiologis otak normal, sedangkan kesalahan pengaturan homeostasis zat besi dapat menyebabkan neurotoksisitas melalui mekanisme yang berbeda. Potensi alam lainnya yang dimiliki oleh Kalimantan selatan yaitu pasak bumi. Pasak bumi selama ini pada umumnya dikenal sebagai afrodisiak. Hasil penelitian membuktikan bahwa ekstrak etanol 70% akar pasak bumi dapat memperbaiki stres oksidatif di otak akibat malnutrisi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-salam OME, Youness ER, Mohammed NA, Elhamed WAA, 2015. Nuclear Factor-Kappa B and Other Oxidative Stress Biomarkers in Serum of Autistic Children. *J Mol Integr Physiol* 5: 18-27.
- Adamsen D, Ramaekers V, Ho Horace TB, Britschgi C, Rufenacht V et al. 2014. Autism spectrum disorder associated with low serotonin in CSF and mutations in the SLC29A4 plasma membrane monoamina transporter (PMAT) gene. *Molecular autism* 5 (43): 2-11.
- Adebayo OL, Adenuga, GA. 2007. Protective effect of selenium on protein-undernutrition-induced brain damage in rats. *Biol Trace Elem Res.* 116:228.
- Ahmad T.Y, Tawfeeq F.K and Al-Ameen S.A. 2013. Biochemical Studies of Autism Spectrum Disorder Patients in Mosul City Research Journal of Chemical Sciences Vol. 3(10): 8-15.
- Aisyah, N.F., Aisyah, N., Kusuma, T.S. and Widyanto, R.M., 2019. Profil Asam Lemak Jenuh dan Tak Jenuh serta Kandungan Kolesterol Nugget Daging Kelinci New Zealand White (*Oryctolagus cuniculus*). *Jurnal Al-Azhar Indonesia Seri Sains dan Teknologi*, 5(2), pp.92-100.
- Akbar M, Calderon F, Wen Z, Kim HY. 2005. Docosahexaenoic acid: A positive modulator of signaling in neuronal survival, *PNAS.* 102(36). p. 10858-63
- Akbaraly T, Stephanie MIOT, Baghdadli A. 2019. Nutritional Epidemiology Research in the Field of Autism Spectrum Disorders–A Review. *Neuropsychiatry (London)* 9(3), 2372–2378
- Alam MJ, Kitamura T, Saitoh Y, Ohkawa N, Kondo T, & Inokuchi K, 2018. Adult neurogenesis conserves hippocampal memory capacity. *Journal of Neuroscience*, 38(31), 6854–6863.
- Almatsier, Sunita. 2003. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. Jakarta : PT Gramedia Pustaka Utama
- Andarini,S., Asmika, H. Suyuti, 2013. Pengaruh pemberian endosulfan

terhadap ekspresi serotonin, gaba dan apoptosis sel pada otak tikus. Laporan Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi, Universitas Brawijaya, Malang.

Arif ID, Kapoyos MY, Tjiuadi J. Cerebral Malaria in Children Hermans GH, Lembean and Neurol, Dept. Gunung Wenang GH, 1995. Medical Faculty Sam Ratulangi, Manado.

Balitbangkes Departemen Kesehatan RI. 2008. Riskesdas 2007. <http://www.k4health.org/system/files/laporanNasional.20Riskesdas.202007.pdf>

Barres BA, 2008. The Mystery and Magic of Glia: A Perspective on Their Roles in Health and Disease, *Neuron* 60; 430-440.

Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy – an unknown quantity. *Epilepsia*. 2014 Jul; 55(7): 963–7.

Beghi E. 2019. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* 54: 185–191.

Bell JG, Miller D, MacDonald DJ, MacKinlay EE, Dick JR, Cheseldine S, Boyle RM, Graham C, O'Hare AE. 2010. The fatty acid compositions of erythrocyte and plasma polar lipids in children with autism, developmental delay or typically developing controls and the effect of fish oil intake. *British Journal of Nutrition* 103: 1160–1167

Berawi KN, Puspitha FC. 2016. Terapi Diet Bebas Gluten dan Bebas Casein pada Autism Spectrum Disorder (ASD). *Majority | Volume 5 | Nomor 1 | Februari 2016 | 38-42*

Bonnato F, Polydoro M, Andrades ME, Júnior MLCF, Dal-Pizzol F, Rotta LN, Souza DO, Perry ML, Moreira JCF, 2006. Effects of maternal protein malnutrition on oxidative markers in the young rat cortex and cerebellum. *Neuroscience Letters* Volume 406, Issue 3 Pages 281-284.

Boyle, M. & Bothamley, J., (2013). *Patofisiologi dalam kebidanan*. Jakarta: EGC

Braga, N. N., Fukuda, M. T. H., & Almeida, S. S. 2014. Early postnatal protein

- malnutrition impairs recognition memory in rats (*Rattus norvegicus*). *Psychology and Neuroscience*, 7(2), 103–111.
- Brown TT, Jernigan TL. 2012. Brain development during the preschool years. *Neuropsychology review* 22(4):313-33.
- Browndyke JN. 2002. Autistic Behaviour: Etiology an Evaluation. {[Http://www.neuropsychologycentral.com](http://www.neuropsychologycentral.com), diakses 10 november 2012).
- Budianto, dkk. 2014. *Layanan Pedidikan Transisi Anak Auits*, Jakarta: Pustaka Setia
 Byrne, J. H. (2003). *Learning and Memory* (B. John (ed.); Second). Macmillan Reference
 Bernardi JR., Escobar R, Ferreira C, and Pelufobsilveira P. 2016. Fetal and Neonatal levels of Omega 3 : Effects on Neurodevelopment, Nutrition, and Growth..*The Scientific World Journal.*; 8.
- Cahoon EB, Hall SE, Ripp KG, Ganzke TS, Hitz WD, Coughlan SJ. 2003. Metabolic redesign of vitamin E biosynthesis in plants for tocotrienol production and increased antioxidant content. *Nat Biotechnol.* 21:1082–1087
- Camandola S & Mattson MP. 2017. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *The EMBO Journal* Vol 36 | No 11 |
- Cao D, Kevala K, Kim J, et al. 2009. Docosahexaenoic acid promotes hippocampal neuronal development and synapyc function. *International Society for Neurochemistry, J.Neurochem.* 111(2). p 510-21.
- CBTRUS. 2012, Primary Brain and Central Nervus System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008.
- Cechetti F, Worm PV, Elsner VR, Bertoldi K, Sanches E, Ben J, Siqueira IR, Netto CA. 2012. Forced treadmill exercise prevents oxidative stress and memory deficits following chronic cerebral hypoperfusion in the rat. *Neurobiol Learn Mem* 97:90–6.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2018. Parasites – Toxoplasmosis (*Toxoplasma Infection*). Disease.

- Centers for Disease Control and Prevention. 2019. Malaria. Disease.
- Chatterjea, M.N. and Shinde, R., 2012. Textbook of medical biochemistry. 8th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.
- Chiarotti F, Aldina V. 2020. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders: A Review of Worldwide Prevalence Estimates Since 2014. *Brain Sci.* 10(274): 1-21.
- Chusid J.G. 1983. Neuroanatomi Korelatif dan Neurologi Fungsional. Dalam: Hartono A, Editor. Yogyakarta: Yayasan Essentia Medica;. Hal. 516-520.
- Cintra L, Aguilar A, Granados L, Galvan A, Kemper T, DeBassio W, Galler J, Morgane P, Duran P, dan Diaz-Cintra S. 1997b. Effects of prenatal protein malnutrition on hippocampal ca1 pyramidal cells in rats of four age groups. *Hippocampus* 7:192-203.
- Ciputra hospital, 2021. Gejala Kanker Otak. Artikel diakses pada 14 September 2021. <https://ciputrahospital.com/gejala-kanker-otak/>
- Cusick, et al. 2018. Approaches for Reducing the Risk of Early-Life Iron Deficiency-Induced Brain Dysfunction in Children. USA: Division of Global Pediatrics, Department of Pediatrics, and Center for Neurobehavioral Development, University of Minnesota.
- DAS, Bhaskar C.; DASGUPTA, Somsankar; RAY, Swapan K. 2019., Potential therapeutic roles of retinoids for prevention of neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neural regeneration research*, 14.11: 1880
- Debassio WA, Kemper TL, Gallerg JR dan Tonkiss J. 1994. Prenatal malnutrition effect on pyramidal and granule cell generation in the hippocampal formation. *Brain Research Bulletin* 35(1):57-61.
- De Godoy MA, de Souza AS, Lobo MA, Sampaio OV, Moraes L, Baldanza MR, Magri TPR, de Castro JPSW, do Carmo MGT, Soares-Mota M, Rocha MS, Mendez-Otero R dan Santiago MF. 2013. Effects of protein restriction during gestation and lactation on cell proliferation in the hippocampus and subventricular zone: Functional implications.

- Protein restriction alters hippocampal/SVZ cell proliferation. *Brain Research* 1496:10-27.
- Deitmer JW., Shefееq M. Theparambil , Ivan Ruminot , Sina I. Noor and Holger M. Becker, 2019. Energy Dynamics in the Brain: Contributions of Astrocytes to Metabolism and pH Homeostasis. *Frontiers in Neuroscience* vol 13. Article 1301
- de Lahunta A, Glass EN, Kent M. 2016. Embryonic development of the central nervous system. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 46(2):193-216.
- Dheen ST, Kaur C and Ling E, 2007. Microglial Activation and its Implications in the Brain Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 14, 1189-1197.
- Dhossche D, Applegate H, Abraham A, Maertens P, Bland L, Bencsath A, Martínez José. 2002 Elevated plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in autistic youngsters: stimulus for a GABA hypothesis of autism. *Med Sci Monit* 8(8): PR1-6
- Diana, F.M., 2012. Omega 3. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Andalas*, 6(2), pp.113-117.
- Diaz-Cintra S, González-Maciел A, Morales MA, Aguilar A, Cintra L dan Prado-Alcala RA. 2007. Protein malnutrition differentially alters the number of glutamic acid decarboxylase-67 interneurons in dentate gyrus and CA1-3 subfields of the dorsal hippocampus. *Experimental Neurology* 208: 47-53.
- Diering GH & Huganir RL, 2018. The AMPA Receptor Code of Synaptic Plasticity. *Neuron*, 100(2), 314-329.
- Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM, 2018. Head and Neck in *Gray's Basic Anatomy*, Second Edition, Elsevier, Philadelphia, USA
- Dudai Y, 2012. The restless engram. *Annu Rev Neurosci*, 35, 227-247.
- Dziechiarz P, Horvath A, Szajewska H. 2010. Effects of n-3 Long- chain Polyunsaturated fatty Acid Supplementation during Pregnancy and/ or Lactation on Neurodevelopment and visual Function in Children:

A Systematic Review of Randomized controlled Trials. *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 29.

Dzobo K, Naik YS. 2013. Effect of selenium on cadmium-induced oxidative stress and esterase activity in rat organs. *S Afr J Sci*. 109:1-8.

Efrida, Desiekawati, 2012. Kriptokokal Meningitis: Aspek Klinis dan Diagnosis Laboratorium. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 1(1). <http://jurnal.fk.unand.ac.id>

Ernawati. 2011. Toxoplasmosis, terapi dan pencegahannya. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*: 103-109.

Falkowska A, Gutowska I, Goschorska M, Nowacki P, Chlubek D and Bosiacka I B. 2015. Energy Metabolism of the Brain, Including the Cooperation between Astrocytes and Neurons, Especially in the Context of Glycogen Metabolism. *Int. J. Mol. Sci*. 16: 25959–25981; doi:10.3390/ijms161125939

Faller A, Schünke M and Schünke G, 2004. *The Human Body An Introduction to Structure and Function*. Ethan Taub Ed. Thieme Stuttgart, Germany.

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Jr., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshe, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M. & Wiebe, S. 2014, 'A practical clinical definition of epilepsy', *Epilepsia*, vol. 55, no. 4, pp. 475-482.

Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan; 88(3): 296–303.

FK UNAIR. 2021. Diakses pada 3 Agustus 2021. <https://spesialis1.ibs.fk.unair.ac.id/tumor-otak-pada-anak.html>

Frustaci A, Neri M, Cesario A, Adams JB, Domenici E, Dalla Bernardina B, et al. Oxidative stress-related biomarkers in autism: Systematic review and meta-analyses. *Free Radic Biol Med* 2012;52: 2128-2141.

- Garg P, Pejaver RK, Sukhija M, Ahuja A. 2017. Role of DHA, ARA, & phospholipids in brain development: An Indian perspective. India: Elsevier: 5(4). p 155-162
- Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. 8th ed. Nerw York: Thieme; 2016. p.320-6.
- Georgieff MK, 2007. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement1–3. Am J Clin Nutr;85(suppl):614S–20S.
- Georgie, Michael K, 2020. Iron deficiency in pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Volume 223, Issue 4, Pages 516-524.
- Gibb R, Kovalchuk A. 2018. Brain Development. In The Neurobiology of Brain and Behavioral Development. Academic Press. 2018:3-27.
- Gilles,MH. Management of fever and complicated malaria, A Practical Handbook, WHO Geneve, 1991; 52-75.
- Gluck M, Mercado E & Myers C, 2014. *Learning and Memory From Brain To Behavior* (second). Worth Publishers.
- Gomez-Fernandez A, de la Torre-Aguilar MJ, Gil-Campos M, Flores-Rojas K, Cruz-Rico MD, Martin-Borreguero P, et al. 2018. Children with autism spectrum disorder with regression exhibit a different profile in plasma cytokines and adhesion molecules compared to children without such regression. Front Pediatr. 6(September):1-9.
- Gurnida DA. 2011. Revolusi Kecerdasan : Nutrisi bagi Perkembangan Otak . Bandung: Pustaka Universitas Padjadjaran. Hh. 2-5.
- Guyton AC dan Hall JE, 2016. Thoughts, consciousness, and memory: The nervous system. In *Textbook of medical physiology* (thirteenth, pp. 745–747). Elsevier.
- Haast R.A.M., Kiliaan A.J., 2014. Impact of fatty acids on brain circulation, structure and function, Prostaglandins Leukotrienes Essent. Fatty Acids <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2014.01.002>
- Haartsen R, Jones EJ, Johnson MH. 2016. Human brain development over the early years. Current opinion in behavioral sciences 10:149-54.

- Halodoc. 2018. 5 cara mencegah toksoplasmosis pada ibu hamil. Artikel. Diakses pada 12 September 2021. <https://www.halodoc.com/artikel/5-cara-mencegah-toksoplasmosis-pada-ibu-hamil>.
- Hans J, Lammens M, Hori A. 2014. Clinical neuroembryology: development and developmental disorders of the human central nervous system. Springer. 2014:1-51
- Hasdiana,H.(2013). Autis Pada Anak (Pencegahan, Perawatan Dan Pengobatan). Yogyakarta: Nuha Medika.
- Harsono, 2015. Buku Ajaran Neurologi klinis, Cetakan ke-6 , Yogyakarta, Indonesia: Gadjah Mada University Press , p 201-206
- Hashimoto M, Hossain S, Al Mamun A, Matsuzaki K, Arai H. 2017. Docosahexaenoic acid: one molecule diverse functions. Crit Rev Biotechnol 37: 579-597.
- Hassan, R. 2002. Ilmu Kesehatan Anak, Jakarta: Bagian Ilmu Kesehatan Anak, 590-637.
- Hatem T dan El Ridi R. 2018. Arachidonic acid: Physiological Roles and Potential Health Benefits. J Adv Res. 11: 33-41
- Herbert B. Newton, 2016. Overview of Pathology and Treatment of Primary BrainTumor. In Handbook of Neuro-Onkologi Neuroimaging, 2nd Edition, Elsevier, UK, p9.
- Herijanto, PN. 1999. Malaria. Epidemiologi,Patogenesis,Manifestasi Klinis dan Penanganan Penerbit EGC, 54 - 181.
- Hidayaturrahmah, Muhamat, Akbar A. 2016. Efek Ekstrak Minyak Ikan Patin (*Pangasius hypophthalmus*) Terhadap Peningkatan Memori dan Fungsi Kognitif Mencit Berdasarkan Passive Avoidance Test. Jurnal Pharmascience 3(2); 14-22.
- 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.

- Houston SM, Herting MM, Sowell ER. 2013. The neurobiology of childhood structural brain development: conception through adulthood. In *The Neurobiology of Childhood*. Springer 13:3-17.
- Huskisson E, Maggini S and Ruf M. 2007. The Influence of Micronutrients on Cognitive Function and Performance. *The Journal of International Medical Research* 35:1-19.
- I G. Paediatric Neurology. Division of Child Neurology, Department of Paediatric, University Hospital, Uppsala, Swedden.
- Innis SM. 2007. Dietary (n-3) "Fatty Acids and Brain Development". American Society For Nutrition
- Irsa L. 2016. Gangguan kognitif pada anemia defisiensi besi. *Sari Pediatri*. 4(3):114-8.
- I Sendow, S Bahri. 2014. Perkembangan Japanese Encephalitis di Indonesia. *Peternakan.litbang.pertanian*. Bogor.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). 2016, Epilepsi pada Anak, Mangunatmadja, I., Handryastuti. S. & Risan N. M. (ed), Badan penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia, Jakarta.
- Jan MMS. Cerebral Palsy: Comprehensive Review and Update. *Ann Saudi Med* 2006; 26(2): 123-132.
- Jha MK and Brett M. Morrison. 2018. Glia-neuron energy metabolism in health and diseases: New insights into the role of nervous system metabolic transporter. *Exp Neurol*. 309: 23-31
- Jessell TM, Sanes JR. 2000. Development: The decade of the developing brain. *Current opinion in neurobiology*.10(5):599-611.
- Joan S, Jernigan Terry L. 2010. The basics of brain development. *Neuropsychology Review* 20:327-48.
- Kadry H , Noorani B and Cucullo L. 2020. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS* 17(69):1-24

- Kaiboriboon K, Bakaki PM, Lhatoo SD, Koroukian S. 2013. Incidence and prevalence of treated epilepsy among poor health and low-income Americans. *Neurology* May; 80(21): 1942–9.
- Kandel ER, 2012. The molecular biology of memory: CAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. *Molecular Brain*, 5(1), 1.
- Karen., dkk. (2011). *Nelson Ilmu Kesehatan Anak Esensial* (6th ed.). New York: Elsevier.
- Kasper Lloyd. 1999. Infeksi Toxoplasma dan Toxoplasmosis. Dalam: Prinsip-prinsip Ilmu Penyakit Dalam. Edisi 13. Editor: Ahmad H. Penerbit Buku Kedokteran EGC, hlm 1021-1027.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2012. Infodatin_Disabilitas.Pdf. Penyandang Disabilitas Pada Anak
- Kenneth F. Swaiman, Stephen Ashwal DMF. 2017. *Pediatric Neurology: Principles & Practice*. Philadelphia: Elsevier Inc;.
- Kelvin EA, Hesdorffer DC, Bagiella E, Andrews H, Pedley TA, Shih TT, et al. Prevalence of self-reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. *Epilepsy Res.* 2007 Dec; 77(2-3): 141–50.
- Khare M, Mohanty C, Das BK, Jyoti A, Mukhopadhyay B, Mishra SP. 2014. Free radicals and antioxidant status in protein energy malnutrition. *Intl J Pediatr.* (3).
- Khanam Z, Wen CS, Bhat IUH. Phytochemical screening and antimicrobial activity of root and stem extracts of wild *Eurycoma longifolia* Jack (Tongkat Ali). *J King Saud Univ Sci*, 2015; 27:23–30.
- Kita bisa. 2019. 5 Kiat Pencegahan Hidrosefalus pada Janin dan Bayi. Artikel diakses pada 14 September 2021. <https://blog.kitabisa.com/5-kiat-pencegahan-hidrosefalus-pada-janin-dan-bayi/>.
- Knierim JJ, 2015. The hippocampus. *Current Biology*, 25(23), R1116–R1121.
- Kristanto, A. 2017, 'Epilepsi bangkitan umum tonik-klonik di UGD RSUP Sanglah Denpasar-Bali, *Intisari Sains Medis*, vol. 8, no. 1, pp. 69-73.

- Kuhad, A.; Bishnoi, M.; Tiwari, V.; Chopra, K. 2009. Suppression of NF- κ B signaling pathway by tocotrienol can prevent diabetes associated cognitive deficits. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 92, 251–259.
- Kyle, Terri., & Carman, Susan. (2014). *Buku Ajar Keperawatan Pediatri* (2th ed.). Jakarta: EGC.
- Lam K.S.L. 2006. Neurochemical correlates of autistic disorder: A review of the literature. *Res Dev Disabil* 27(3): 254-289
- Laus MF, Vales LDMF, Costa TMB & Almeida SS, 2011. Early postnatal protein-calorie malnutrition and cognition: A review of human and animal studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(2), 590–612
- Lee I dan Kesner RP, 2003. Differential roles of dorsal hippocampal subregions in spatial working memory with short versus intermediate delay. *Behavioral Neuroscience*, vol. 117, pp. 1044–1053.
- Lei Gao, Cui Shan Shan , Han Yu , Dai Wei , Su Yuan Yuan , And Zhang Xin. 2016. Does Periconceptional Fish Consumption by Parents Affect the Incidence of Autism Spectrum Disorder and Intelligence Deficiency? A Case-control Study in Tianjin, China. *Biomed Environ Sci* 29(12): 885-892
- Leuner B & Gould E, 2010. Structural plasticity and hippocampal function. *Annual Review of Psychology*, 61(Shors 2008), 111–140.
- Limon A, Jorge M. Reyes-Ruiz and Ricardo Miledi (2011). GABA and Glutamate Receptors of the Autistic Brain, *Autism - A Neurodevelopmental Journey from Genes to Behaviour*, Dr. Valsamma Eapen (Ed.), ISBN: 978-953-307-493-1, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/autism-a-neurodevelopmental-journey-from-genes-to-behaviour/gaba-and-glutamate-receptors-of-the-autistic-brain>
- Lin, M., Zhao, D., Hrabovsky, A., Pedrosa, E., Zheng, D. and Lachman, H. M. 2014. Heat shock alters the expression of schizophrenia and autism candidate genes in an induced pluripotent stem cell model of the human telencephalon, *PLoS ONE*, 9 (4).

- Lenroot R, Schmitt J, Ordaz S, et al. 2007. Differences in Genetic and Environmental Influences on the Human Cerebral Cortex Associated with Development During Childhood and Adolescence. Wiley InterScience.
- Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL, et al. 2005. A role for docosahexaenoic acid derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 115 (10). p. 2774-2782
- Lynch A, 2004. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev*, 84, 87-136.
- Mago, V., et al.,. 2012. Supporting Meningitis Diagnosis Among Infants and Children Through The Use Of Fuzzy Cognitive Mapping. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. Vol. 12, no. 98, hlm. 98-111.
- Manusou S, Johansson B, Chmielewska A, et al. 2018. Role of iodine-containing multivitamins during pregnancy for children's brain function: protocol of an ongoing randomised controlled trial: the SWIDDICH study. *BMJ open*. 8 (4)
- Maragakis NJ & Rothstein JD, 2006. Mechanisms of Disease: Astrocytes in neurodegenerative disease. *Nature Clinical Practice Neurology*, 2(12), 679-689.
- Mardiati R, 2010. Neurologi: belajar dan memori. Buku kuliah susunan saraf otak manusia. Edisi kedua, Sagung seto, Jakarta, hlm. 119-23.
- Mattei, D., & Pietrobelli, A. 2019. Micronutrients and Brain Development. *Current nutrition reports*, 8(2), 99-107
- Meguid, N. A., Azab, S. N., Saber, A. S., Mostafa, H. A., El-bana, M. A., Hashish, A., et al. 2016. Impact of Oxidative Stress on Autism Spectrum Disorder Behaviors in Children with Autism, *IJ CPR*, 8 (3), pp. 193-197.
- Meguid, N. A., Dardir, A. A., Abdel-Raouf, E. R. and Hashish, A. 2011. Evaluation of oxidative stress in autism: Defective antioxidant enzymes and increased lipid peroxidation, *Biological Trace Element*

Research, 143 (1), pp. 58–65. DOI:10.1007/s12011-010-8840-9.

Minatohara K, Akiyoshi M & Okuno H, 2016. Role of immediate-early genes in synaptic plasticity and neuronal ensembles underlying the memory trace. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 8(JAN2016), 1–11.

Morgan PJ, Mokler DJ dan Galler JR, 2002. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. *Neuroscience and Biobehavioral reviews*, vol. 26, pp.471-483.

Morris, J. H. (2005). sistem saraf. In Robin & Cotran (Ed.), *Dasar Patologi Penyakit* (7th ed., pp. 1374–1375). Penerbit Buku Kedokteran EGC.

Mujico JR, Perez-de-Heredia F, Gomez-Martinez S, Marcos A. 2012. Malnutrition and Inflammation. *Inflammation, Chronic diseases and Cancer Cell and Molecular Biology, Immunology and Clinical Bases*. Institute of Food Science, Technology and Nutrition, Spain 2012: 357-374

Munkur N, C S. 2005. Cerebral Palsy-Definition, Classification, Etiology and Early Diagnosis. *Indian Journal Pediatric* 72: 865-868.

Nagapan, G.; Goh, Y.M.; Razak, I.S.A.; Nesaretnam, K.; Ebrahimi, M. 2013. The effects of prenatal and early postnatal tocotrienol-rich fraction supplementation on cognitive function development in male offspring rats. *BMC Neurosci*. 14: 77.

Nancy Ann Oberheim , Steven A. Goldman , and Maiken Nedergaard, 2011. Heterogeneity of Astrocytic Form and Function in *Astrocyte Methods and Protocols*, editor Richard Milner, Humana Press, London, pg; 23-48

Nasri, W.; Nurzulaikha, W.; Makpol, S.; Mazlan, M.; Tooyama, I.; Ngah, W.Z.W.; Zurinah, W.; Damanhuri, H.A. 2018. Tocotrienol Rich Fraction Supplementation Modulate Brain Hippocampal Gene Expression in APP^{swe}/PS1^{dE9} Alzheimer's Disease Mouse Model. *J. Alzheimer's Dis*.70:1–16.

Nastiti AN, Christyaningsih J. 2019. Pengaruh Substitusi Tepung Ikan Lele Terhadap Pembuatan Cookies Bebas Gluten Dan Kasein Sebagai

Alternatif Jajanan Anak Autism Spectrum Disorder. Media Gizi Indonesia 14(1):35-43

National Cancer Institute, 2009. Risk factor, Treatment and Symptoms.

National Health Service UK. Diakses pada 2019. Hydrocephalus.

Newschaffer CJ, Fallin D, Lee NL. 2002. Heritable and Nonheritable Risk Factors for Autism Spectrum Disorders. *Epidemiologic Review* 24: 137-153

Nicholls JG, Martin R, Fuchs PA, Brown DA, Diamond ME & Weisblat DA, 2011. *From Neuron to Brain*, Fifth Edition, Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts, USA.

Niwattisaiwong, S., Burman, K.D. and Li-Ng, M., 2017. Iodine deficiency: Clinical implications. *Cleve Clin J Med*, 84(3), pp.236-244

Noback CR, Strominger NL, Demarest RJ, Ruggiero DA, 2005. *The Human Nervous System Structure and Function* Sixth Edition, Humana Press Totowa, New Jersey.

Martínez-Soto JC, Domingo JC, Cordobilla B, Nicolás M, Fernández L, Albero P, et al. Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decreases sperm DNA fragmentation. *Syst Biol Reprod Med* 2016;62: 387-395

McNamara RK, Able J, Jandacek R, et al. 2010. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *Am. J Clin. Nutr.* 91(4). p 1060-7.

Megasanti M. N., Pontoh Julius, Koleangan Harry S. J. 2020. Pengayaan asam lemak omega-3 dari minyak ikan tuna (*thunnus sp.*) Di sulawesi utara. *Chem. Prog.* 13(2): <https://doi.org/10.35799/cp.13.2.2020.31458>

Mendez-Armenta M, Nava-Ruiz C, Juarez-Rebollar D, Rodriguez-Martinez E, and Gomez PY. Oxidative Stress Associated with Neuronal Apoptosis in Experimental Models of Epilepsy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014; Vol 2014. Article ID 293689. Diunduh dari <https://>

www.hindawi.com/journals/omcl/2014/293689/

- Olson CR. and Mello CV. 2010. Significance of vitamin A to brain function, behavior and learning *Mol Nutr Food Res.* 54(4): 489–495. doi:10.1002/mnfr.200900246
- Ota Y, Zanetti AT & Hallock RM, 2013. The role of astrocytes in the regulation of synaptic plasticity and memory formation. *Neural Plasticity*, 2013.
- Palleta V. and Touyarota K.. 2015. Vitamin A and cognitive processes. *Nutrition and Aging* 3: 21–31 DOI 10.3233/NUA-150048 IOS Press 21
- Panov A, Zulfiya Orynbayeva, Valentin Vavilin, and Vyacheslav Lyakhovich. 2014. Fatty Acids in Energy Metabolism of the Central Nervous System. *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 472459, 22 pages
- Pearce, E. N., Lazarus, J. H., Moreno-Reyes, R., & Zimmermann, M. B. 2016. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *The American journal of clinical nutrition*, 104 Suppl 3(Suppl 3), 918S–235.
- Pekny M, Pekna M, Messing A, Steinhäuser C, Lee JM, Parpura V, Hol EM, Sofroniew MV & Verkhratsky A, 2016. Astrocytes: a central element in neurological diseases. *Acta Neuropathologica*, 131(3), 323–345.
- Petsophonsakul P, Richetin K, Andraini T, Roybon L & Rampon C, 2017. Memory formation orchestrates the wiring of adult-born hippocampal neurons into brain circuits. *Brain Structure and Function*, 222(6), 2585–2601.
- Pillitteri, Adele, 2002. *Buku Saku Perawatan Ibu Dan Anak*, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 121-503.
- Piste P. Cysteine-master antioxidant. *Int J Pharm , Chem Biol Sci* 2013;3: 143-149
- Pratama I. R., , dkk. 2018. Profil Asam Amino, Asam Lemak dan Komponen Volatil Ikan Gurame Segar (*Osphronemus gouramy*) dan Kukus. *Jurnal*

Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia 21(2).

Privitera1 GJ, Zavala AR, Sanabria F and Sotak KL.2011. High fat diet intake during pre and periadolescence impairs learning of a conditioned place preference in adulthood Behavioral and Brain Functions 7:21 <http://www.behavioralandbrainfunctions.com/content/7/1/2>

Purwanti SN. 2003. Konsep penerapan ASI eksklusif. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran

Quispe-Tintaya W. 2017. Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Physiol Behav.*176(3):139-148

Radosavljevic T, Mladenovic D, Ninkovic M, et al. 2012. Oxidative stress in rat liver during acute cadmium and ethanol intoxication. *J Serb Chem Soc.* 77:159-76.

Raharjo, T. B. 2007, Faktor-Faktor Risiko Epilepsi pada Anak Dibawah Usia 6 tahun, Tesis.

Rahmayani D.D., Gunawan P.I., Utomo, B. 2017. Profil Klinis dan Faktor Risiko hydrocephalus Komunikans dan Non Komunikans pada Anak di RSUD dr. Soetomo. *Sari Pediatri.* Aug 22;19(1): 25

Ratajczak HV.2011. Theoretical Aspect of Autism: Cause - A Review. *Tnforma Journal of Immunotoxicology* 8 (1): 68-79

Ritarwan K. 2010. Malaria serebral. *Neurona* 28(1): 1-8.

Rtw/ TOKSOPLASMA: Tak Hanya Menjangkiti Wanita Hamil. [http:// www.rri-online.com](http://www.rri-online.com). (sitasi 21 Maret 2006)

Rodwell V. W., Kennelly P. J. 2015. Harper's illustrated Biochemistry. 30th Ed. Mc-Graw-Hill Education : New York :

Rose, S., Frye, R. E., Slattery, J., Wynne, R., Tippett, M., Pavliv, O., et al. 2014. Oxidative stress induces mitochondrial dysfunction in a subset of autism lymphoblastoid cell lines in a well-matched case control cohort, *PLoS One*, 9 (1).

Roos, K. L., and Tyler, K. L., 2005. Harrison's Principle of Internal Medicine,

- ed.16th. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Devison, pp. 2471-2477.
- Ross, et al. 2002. Corporate Finance. Sixth Edition. McGraw-Hill. New York.
- Stephen, F. O'Byine dan S. David Young. 2001. EVA dan Manajemen Berdasarkan Nilai (Panduan Praktis untuk Implementasi). PT. Salemba Empat Patria, Jakarta.
- Rossi DJ, Brady JD & Mohr C, 2007. Astrocyte metabolism and signaling during brain ischemia. *Nature Neuroscience*, 10(11), 1377–1386.
- Said HV dan Aziz HEA. 2018. Synopsis of Arachidonic Acid Metabolism: A Review *J Adv Res* 11:23-32.
- Saharso, D., Hidayati, S. 2000. Infeksi Susunan Saraf Pusat dalam Buku Ajar Neurologi Anak. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia
- Santrock W . 2007. *Perkembangan Anak*. Erlangga, Jakarta.
- Sanyoto DD, Triawanti, Hendra wana Nur'amin. 2020. Potensi ikan seluang untuk memperbaiki gangguan sistem gaba-ergik dan respon inflamasi pada tikus model autism. Laporan Penelitian Hibah Dosen Wajib Meneliti. Universitas Lambung Mangkurat.
- Sathe N, Andrews JC, Melissa L, McPheeters, Zachary E. Warren. 2017. Nutritional and Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *PEDIATRICS* Volume 139, number 6 :e20170346. Downloaded from www.aappublications.org/news at Indonesia: AAP Sponsored on August 11, 2021
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshe, L. S., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H. & Zuberi, S. M. 2017, 'ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for Classification and Terminology' , *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 512-521.
- Sedioetama. 1996. Ilmu Gizi Dasar. Dian rakyat. Jakarta.
- Sen CK, Rink C, and Khanna S. 2010. Palm Oil-Derived Natural Vitamin

- E α -Tocotrienol in Brain Health and Disease. *J Am Coll Nutr.* 29(3 Suppl): 314S–323S.
- Selvaraju, T.R.; Khaza'ai, H.; Vidyadaran, S.; Mutalib, M.S.A.; Vasudevan, R. 2014, The neuroprotective effects of tocotrienol rich fraction and alpha tocopherol against glutamate injury in astrocytes. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 14, 195–204.
- Setiadji VS, 2012. *Neurotransmitter: reseptor dan cara kerja*. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran UI.
- Shahidi, F.; De Camargo, A.C. 2016. Tocopherols and tocotrienols in common and emerging dietary sources: Occurrence, applications, and health benefits. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, 1745
- Sheffler ZM, Reddy V, Pillarisetty LS, 2021. Physiology, Nuerotransmitters. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. StatPearls Publishing.
- Sinclair, A.J., Begg D., Mathai M., Weisinger R.S. 2007. Omega 3 Fatty Acids and The Brain: Review of Studies in Depression. *Asia Pac J Clin Nutr.* 16(Suppl). p 391 -397.
- Snell RS, 2012. *Clinical anatomy by regions*, ninth edition, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer, Philadelphia, USA.
- Soedarmo SS, Garna H, Hadinegoro SR, Satari HI. 2008. Malaria. Dalam : Buku ajar infeksi & pediatrik tropis. Edisi ke-2. Jakarta: IDAI. <https://azurama.wordpress.com> diakses pada tanggal 22 maret 2016
- Sofroniew MV & Vinters HV, 2010. Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 7–35.
- Solikhah, Umi. 2011. Asuhan kebidanan gangguan kehamilan persalinan dan nifas. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Soetjningsih, 1995. Tumbuh Kembang Anak, Jakarta: EGC, 127-234.
- Soetjningsih. 2000. Peran Asam Lemak Esensial pada Kecerdasan Anak. Simposium Penambahan LC-PUFAs. Semarang: Konas Perinasia VII.

- Sousa A, Meyer A. Kyle & Santpere, Gabriel & O. Gulden, Forrest & Sestan, Nenad. 2017. Evolution of the Human Nervous System Function. Structure, and Development. *Cell*.170:226-47.
- Sumarno. 2018. Survei bionomik vektor, tempat perindukan vektor dan reservoir di lokasi kejadian japanese encephalitis. Skripsi. Universitas Muhammadiyah Pontianak.
- Sunu, Cristopher. (2012). Paduan Memrcahkan Masalah Autisme,Unlocking Autism. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Susan C dan Colombo J. 2016. Docosahexanoic Acid and Arachdonic Acid Nutrition in Early Development. *Adv Pediatr* 63(1):453-71
- Suwarba, I. G. N. M. 2011, 'Insidens dan Karakteristik Klinis Epilepsi pada Anak', *Sari Pediatri*, vol. 13, no. 2, pp. 123-128.
- Swanson D, Block R, and Mousa S. 2012. Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA : Health Benefits Throughout Life. *Adv.Nutrition*. p 1-7
- Syahril Rasyad. Malaria serebral, *Neurona*,1999; 17; 24 – 30.
- Syarifuddin, N., 2018. Jenis asam lemak jenuh dan asam lemak tak jenuh yang teridentifikasi pada pasien berisiko sindrom metabolik. *JIKI Jurnal Ilmiah Kesehatan IQRA*, 6(1), pp.55-60
- Tajes M, Ramos-Ferna´ndez E, Weng-Jiang X, Mo`nica Bosch-Morato´, Biuse Guivernau , Abel Eraso-Pichot , Bertra´n Salvador , Xavier Ferna`ndez-Busquets, Jaume Roquer , and Francisco J. Mun˜oz. 2014. The blood-brain barrier: Structure, function and therapeutic approaches to cross it. *Mol Membr Biol*. 31(5): 152–167
- Takeuchi, H., Jin, S., Wang, J., Zhang, G., Kawanokuchi, J., Kuno, R., *et al.* (2006): Tumor necrosis factor- α induces neurotoxicity via glutamate release from hemichannels of activated microglia in an autocrine manner, *J. Biol. Chem.*, **281** (30), 21362–21368.
- Taki Y, Kawashima R. 2012. Brain development in childhood. *The Open Neuroimaging Journal* 6:103.
- Talip, S.B.; Asari, M.A.; Khan, A.A.; Sirajudeen, K.N.S. 2013. Evaluation of

the protective effects of tocotrienol-rich fraction from palm oil on the dentate gyrus following chronic restraint stress in rats. *Braz. J. Pharm. Sci.* 49:373–380

Tărlungeanu, Dora C., et al. 2016. *Impaired amino acid transport at the blood brain barrier is a cause of autism spectrum disorder*. *Cell.* 167(6): 1481–1494.

Tejo Sampurno, 2015. *Seni Melukis dan Anak Autis*, Yogyakarta: Psikosain. h. 7-10.

Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. 2011. ILAE Commission on Epidemiology. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia.* Sep; 52 Suppl 7: 2–26.

Thurman DJ, Begley CE, Carpio A, Helmers S, Hesdorffer DC, Mu J, et al. 2018. The primary prevention of epilepsy: A report of the Prevention Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* May; 59(5): 905–14.

Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. 2017. Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* Jan; 58(1): 17–26.

Triawanti, Sanyoto DD, Yunanto A. 2018. *Kapita Selektta Malnutrisi*. Penerbit Sari Mulia Indah. Banjarmasin ;73-101

Triawanti T, Yunanto A, Dwi Sanyoto D, Wana Nuramin H. 2018. Nutritional Status Improvement in Malnourished Rat (*Rattus norvegicus*) after Seluang Fish (*Rasbora* spp.) Treatment. *Curr Res Nutr Food Sci J* 6: 127-134.

Triawanti, Noor MS, Nur'amin HW, Sanyoto DD. 2019. The seluang fish (*Rasbora* spp.) diet to improve neurotoxicity of endosulfan-induced intrauterine pup's brain through of oxidative mechanism. *Clinical Nutrition Experimental* 28 (2019) 74-82

- Triawanti, Sanyoto DD, Noor MS, 2021. Pengembangan Potensi Pasak bumi (*Eurycoma longifolia* Jack) sebagai Suplementasi Peningkat Kecerdasan Otak Pasca malnutrisi. Laporan Hibah Penelitian DRPM Tahun Anggaran 2021. Universitas Lambung Mangkurat.
- Triawanti T, Sanyoto DD, Nur'amin HW. 2017. Reduction of Oxidative Stress by Seluang Fish (*Rasbora spp.*) in Brain of Malnourished Rats (*Rattus norvegicus*). ETP Int J Food Eng 3: 107-111.
- Triawanti, Sanyoto DD, Noor MS. 2020. The supplementation of pasak bumi (*Eurycoma longifolia* Jack.) in undernourished rats to increase spatial memory through antioxidant mechanism. Clinical Nutrition Experimental 33:49-59.
- Triawanti, Noor MS, Sanyoto DS, Nur'amin HW. 2019. Oxidative Stress and Inflammation Marker Profiles of White Rat Pup's Brain Endosulfan-induced Neurotoxicity in Pregnant Rat Model. In Proceedings of the 2nd Syiah Kuala International Conference on Medicine and Health Sciences (SKIC-MHS 2018), pages 31-38 ISBN: 978-989-758-438-1 Copyright c 2020 by SCITEPRESS – Science and Technology Publications, Lda.
- Turturici G, Sconzo G, & Geraci F, 2011. Hsp70 and Its Molecular Role in Nervous System Diseases. Biochemistry Research International Volume 2011, Article ID 618127, Hindawi Publishing Corporation.
- Warel, David A. 2003. Cerebral Malaria. Tropical neurology. The Centre for Tropical Medicine, University Oxford, Nuffield Dept. of Clinical medicine JR Hosp. Headington Oxford OX DU, UK.
- Widagdo. 2011. Masalah dan Tatalaksana Penyakit Infeksi Pada Anak. Jakarta: CV Sagung Seto.
- Wilson WW, Onyenwe W, Bradner JM, Nennig SE, Caudle WM. 2014. Developmental exposure to the organochlorine insecticide endosulfan alters expression of proteins associated with neurotransmission in the frontal cortex. Synapse 68: 485-497
- Winn HR. Brain abscess. In: Tunkel AR, Scheld WM, 2017. editors. Youmans

- and Winn Neurological Surgery. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier: p. e187-97.
- Wollack JB, Nichter CA. Ensefalopati Statik. Dalam: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD, Editor. 2006. Buku Ajar Pediatri Rudolph. Edisi 20. Jakarta: EGC: 2079-2084.
- World Health Organization (WHO). 2019, Epilepsy fact sheet, accessed on 21th March 2020, a available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- Ye, L., Huang, Y., Zhao, L., Li, Y., Sun, L., Zhou, Y., *et al.* 2013: IL-1 β and TNF- α induce neurotoxicity through glutamate production: A potential role for neuronal glutaminase, *J. Neurochem.*, 125 (6), 897–908.
- Young, N. & Thomas, M. 2018. Meningitis In Adult: Diagnosis and Management. *Internal Medicine Journal*, 48(11), pp. 1294-1307.
- Yunanto A, Sanyoto DD, Noor MS, Kustiyah I. 2015. The Quality of Rat Brain Spatial Memory and Expression of Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) Which Fed with Seluang (*Rasbora spp.*). *J Life Sci Technol* 3: 43-47.
- Yuwono, Joko. 2013. Memahami Anak Autistik (Kajian Teoritik Dan Emperitik). Bandung: Alfa Beta.
- Valadares, C. T., Fukuda, M. T. H., Françolin-Silva, A. L., Hernandez, A. S., & Almeida, S. S. 2010. Effects of postnatal protein malnutrition on learning and memory procedures. *Nutritional Neuroscience*, 13(6), 274–282.
- van Wijka N, Laus M. Broersena, Martijn C. de Wildea, Robert J.J. Hagemana, Martine Groenendijka, John W.C. Sijbena and Patrick J.G.H. Kamphuis. 2014. Targeting Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease by Administering a Specific Nutrient Combination. *Journal of Alzheimer's Disease* 38:459–479.
- Velasco, I., Bath, S. C., & Rayman, M. P. 2018. Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life. *Nutrients*, 10(3), 290.

- Verkhatsky A, Rodríguez JJ, & Parpura V, 2013. Astroglia in neurological diseases. *Future Neurology*, 8(2), 149–158.
- Wadhani L.P.H., Yogeswara I.B.A. 2017. Tingkat konsumsi zat besi (Fe), seng (Zn) dan status gizi serta hubungannya dengan prestasi belajar anak sekolah dasar. *Jurnal Gizi Indonesia*, 5 (2), : 82-87.
- Wang L dan Xu RJ, 2007. The effects of perinatal protein malnutrition on spatial learning and memory behaviour and brain-derived neurotrophic factor concentration in the brain tissue in young rats. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, vol.16 (Suppl 1), pp:467-472
- Watts ME., Pocock R and Claudianos C. 2018. Brain Energy and Oxygen Metabolism: Emerging Role in Normal Function and Disease *Frontiers in Neuroscience* vol 11. Article 216
- Wiktorska JA, Lewinski A, Sewerynek E. 2005. Effects of different antioxidants on lipid peroxidation in brain homogenates induced by thyrotoxicosis in rats. *Neuroendocrinol Lett.* 26:704-8.
- Wizneh FM dan Asmawi MZ, 2014. *Eurycoma longifolia* Jack (Simarubaceae); Advances in Its Medicinal Potentials. *Phcog J* Vol 6 Issue 4. Wojtera A, Sikorska B , Sobow T & Liberski PP, 2005. Microglial cells in neurodegenerative disorders. *Folia Neuropathol* 43 (4): 311-321
- Woo NH & Lu B, 2009. BDNF in Synaptic Plasticity and Memory. *Encyclopedia of Neuroscience*, 135–143.
- Xie J, Huang L, Li X, Li H, Zhou Y, Zhu H, Pan T, Kendrick KM & Xu W, 2017. Immunological cytokine profiling identifies TNF- α as a key molecule dysregulated in autistic children. *Oncotarget*, 8(47):82390-82398.
- Yudiarto F, Putra ST & Kasan U, 2011. Memori ditinjau dari neuroanatomi dan biomolekuler. In *Psikoneuroimunologi Kedokteran*, Edisi 2, Airlangga University Press. pp. 205–218.
- Zhang S, Zeng X, Ren M, Mao X, Qiao S. 2017. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review. *Journal of Animal Science and Biotechnology* 8, article 10.
