

**Nutrisi
Molekuler
& Fungsi
Kognitif**

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Nutrisi Molekuler & Fungsi Kognitif

Dr. ROEDI IRAWAN, dr., M.Kes., Sp.A(K)

Staf Departemen Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran

Universitas Airlangga



Airlangga
University
Press

■ Pusat Penerbitan dan Percetakan
Universitas Airlangga

NUTRISI MOLEKULER DAN FUNGSI KOGNITIF

Roedi Irawan

ISBN 978-602-473-379-7

© Penerbit **Airlangga University Press** 2020

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Layout (Tohir)

Cover (Erie Febrianto)

Dicetak oleh:

Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR
AUP 613.28 - OC189/06.20/B1E

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.



Prakata

Anak merupakan generasi penerus bangsa. Setiap anak memiliki hak memperoleh kehidupan yang layak, termasuk memperoleh kebutuhan nutrisi optimal. Kecerdasan anak selain dipengaruhi faktor genetik dan lingkungan, juga dipengaruhi kuat oleh nutrisi yang optimal. Ketiga faktor ini bekerja sinergis dalam sistem molekuler, biokimia, dan metabolisme, terutama selama fase perkembangan otak. Tidak dapat dipungkiri, nutrisi berperan penting baik secara langsung dan tidak langsung terhadap kecerdasan anak, yaitu menyediakan prekursor dan substrat yang dibutuhkan dalam fase perkembangan.

Buku ini membahas secara detil dalam perspektif neurologi perkembangan, metabolisme nutrisi secara molekuler dan biokimia molekul tertentu yang terlibat dalam perkembangan otak yang dimulai dari janin hingga anak-anak, termasuk serangkaian. Selain itu, dibahas pula nutrisi tertentu yang terlibat secara langsung dalam proses perkembangan anak, baik makronutrien maupun mikronutrien. Misalnya peran glukosa dalam menyediakan energi bagi semua proses perkembangan dan akibat defisiensinya dalam perkembangan. Buku ini juga membahas sumber glukosa itu sendiri, metabolisme hingga menghasilkan ATP, pengangkutannya hingga perannya dalam perkembangan otak. Contoh lain peran zink dan zat besi dalam perkembangan otak, metabolisme dalam tubuh, dan pengaruhnya terhadap epigenetik anak.

Buku ini diharapkan memberi manfaat dalam pelaksanaan pemberian nutrisi pada anak selama periode emas pertumbuhan dan perkembangannya.

Periode 1.000 hari pertama kehidupan yang dimulai dari masa kehamilan hingga usia 2 tahun agar mampu mengoptimalkan seluruh potensi anak, baik potensi genetik, fisik, mental, dan kecerdasannya sehingga tercipta generasi bangsa yang sehat, cerdas, dan tangguh dalam menghadapi tantangan masa depan.

Penulisan buku ini didedikasikan bagi kalangan akademisi baik mahasiswa kedokteran dan dosen terkait pada umumnya, dan para sejawat dokter spesialis anak yang berkecimpung dalam praktik tumbuh kembang dan nutrisi pada khususnya dengan harapan menambah wawasan dan literasi akademik.

Meskipun dalam pembuatan buku ini penulis telah berupaya maksimal, namun penulis menyadari bahwa makalah ini masih belum sempurna. Oleh karena itu, setiap saran maupun kritik yang konstruktif demi perbaikan akan diterima dengan terbuka dan senang hati. Akhir kata, semoga karya ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua.

Surabaya, Januari 2020

Penulis



Daftar Isi

Prakata.....	v
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Tabel.....	xv
Daftar Singkatan.....	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
Perkembangan Otak.....	3
Neurulasi dan Pembentukan Prosensefalon	4
Proliferasi Neuronal	7
Migrasi Sel	8
Sinaptogenesis	8
Sinaps Pertama dalam Perkembangan Otak.....	10
Neurotransmitter	11
Mielinasi.....	13
Perkembangan Oligodendrosit dan Mielinasi	15
Model Mielinasi	16
Mielin: <i>Proteomic</i> dan <i>Lipidomic</i>	16
Mekanisme Sinyal yang Mengatur Mielinasi di Saraf Pusat.....	18
Kontrol Mielinasi pada Axolema: Sinyal Neuregulin (RrbB) dan Sekret.....	18
Kontrol Mielinasi Melalui Matriks Ekstraseluler dan Faktor Terlarut	19

BAB 2	NUTRISI UNTUK PERKEMBANGAN OTAK.....	21
	Prinsip Dasar Nutrisi dalam Memengaruhi Perkembangan Otak.....	23
	Makronutrien untuk Kecerdasan Otak.....	25
	Karbohidrat	25
	<i>Sialic Acid</i> (Sia).....	28
	Sia dan Gangliosida.....	30
	Laktosa	31
	Peran Karbohidrat terhadap Fungsi Kognitif	32
	Lipid (Lemak)	33
	α -Oksidasi Asam Lemak	36
	β -Oksidasi Asam Lemak.....	38
	Peran Vitamin dalam Siklus Asam Sitrat	40
	Ketogenesis–Pembentukan <i>Ketone Bodies</i>	40
	Lipogenesis–Sintesis Pembentukan Lipid.....	44
	Elongasi Rantai Asam Lemak.....	44
	Asam Lemak dan Mielin	45
	Sintesis Lemak di Dalam Otak	46
	Kolesterol.....	46
	Sumber Kolesterol di Dalam Otak	47
	Sintesis <i>de Novo</i> Kolesterol: Faktor Kritis Neurogenesis	48
	Transpor Kolesterol	49
	Regulasi Kolesterol.....	50
	Kolesterol dan Transmisi Sinaptik	52
	Mekanisme Pre-Sinaps dan Kolesterol.....	52
	Post-Sinaptik dan Kolesterol	54
	Glikolipid	55
	<i>Ceramide</i>	57
	<i>Galactolipid</i> dan Sulfatida	59
	Pembentukan <i>Glycosphingolipid</i>	61
	Pembentukan <i>Sphingolipid</i>	61
	Fungsi Biologis Membran Glikolipid.....	62
	Gangliosida.....	64
	LC-PUFA (<i>Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids</i>)	66
	DHA (Docosahexanoic Acid) dan ARA (Arachidonic Acid/ AA).....	69
	1. DHA (<i>Docosahexanoic Acid</i>).....	70
	2. ARA (<i>Arachnoic acid</i>).....	72

Transpor Nonesterifikasi DHA dan ARA.....	74
Transpor <i>Lysophosphatidylcholine (Lyso-PtdCho)</i> DHA.....	76
Metabolisme DHA dan ARA.....	77
Lipoksigenasi dan <i>Cyclooxygenase</i> DHA	77
<i>Lipoxygenase</i> dan <i>Cyclooxygenase Arachidonic Acid</i>	78
Peran PUFA dalam Perkembangan Otak.....	86
DHA dan Ketahanan Hidup Neuron (<i>Neuronal Survival</i>).....	87
ARA pada Saluran Ion.....	89
Fosfatidilkolin	90
Transpor Kolin	92
<i>Choline Kinase (CK)</i>	93
<i>Phosphocholine Cytidylyltransferase (PCT)</i>	93
<i>Choline Phosphotransferase (CPT)</i>	93
Protein	94
Asam Amino	96
<i>Tryptophan (TRP)</i>	98
Jalur Hidroksilasi.....	100
Jalur <i>Kynurenine</i>	103
Tirosin dan Fenilalanin.....	105
Arginin.....	107
Treonin	110
Glisin	111
Penangkapan dan Transpor Glisin	112
Histidin	115
Metabolisme Histidin dan Histamin.....	117
Histamin dan Plastistas Sinaptik.....	118
Glutamat.....	120
Siklus Glutamat-Glutamin.....	120
<i>Gamma-Aminobutyric Acid (GABA)</i>	122
Transpor dan Sintesis GABA.....	123
Aspartat.....	124
Lisin.....	125
Jalur <i>Saccharophine</i>	126
Jalur <i>Pipecolate</i>	127
Metionin.....	127
Defisiensi Metionin dan Vitamin B	129
Taurine	130
Serin	132

Sintesis Serin	132
Peran Reseptor Glutamat NMDA	133
Peptida.....	135
Hubungan Mikrobiota Usus Ibu dengan Perkembangan Otak dan Kognitif Bayi.....	135
Peran <i>Microbiome</i> dalam Penurunan Kognitif Terkait Usia.....	138
Enzim	139
Nukleotida.....	141
Mikronutrien dan Perkembangan Otak.....	142
Vitamin A (<i>All-Trans-Retinol</i>).....	144
Vitamin B	144
Vitamin B1 (<i>Thiamine</i>).....	144
Vitamin B3 (<i>Niacin</i>).....	145
Vitamin B5 (<i>Pantothenic Acid</i>)	146
Vitamin B6 (<i>Pyridoxine</i>)	146
Vitamin B7 (Biotin).....	147
Vitamin B9 (<i>Folic Acid</i>).....	148
Peran Asam Folat dalam Epigenetik.....	150
Vitamin B12 (<i>Cyanocobalamine</i>).....	151
Vitamin C (<i>Ascorbic Acid</i>)	152
Vitamin D (<i>Ergocalciferol</i> dan <i>Cholecalciferol</i>)	153
Vitamin E (<i>Tocopherols</i>)	155
Mineral.....	156
Zat Besi	156
Peran Zat Besi dalam Perkembangan Otak.....	160
Zat Besi dan Epigenetik.....	162
Zink.....	162
Zink Sinaptik.....	164
Zink dan Faktor Transkripsi DNA.....	166
Zink dan Neurogenesis.....	167
Iodin (Yodium).....	168
Defisiensi Tiroid dan Perkembangan Neuron.....	169
Copper.....	170
Fungsi <i>Neuromodulator Copper</i>	172
Kalsium.....	172
Magnesium	174
Selenium	176

BAB 3	PERAN NUTRISI PADA NEUROTRANSMITER.....	179
	Dopamin	181
	Sintesis Dopamin	183
	Nutrisi untuk Meningkatkan Level Dopamin.....	185
	Norepinefrin atau Noradrenalin.....	186
	Epinefrin atau Adrenalin	187
	Katekolamin	188
	Penyimpanan Katekolamin	188
	Pelepasan Katekolamin	190
BAB 4	NUTRISI DASAR UNTUK MENINGKATKAN FUNGSI	
	KOGNITIF	191
	Glukosa sebagai Energi Utama Otak.....	192
	Metabolisme Energi Neuron dan Sel Glial.....	195
	Pasokan Darah Otak.....	196
	Kecepatan Impuls Saraf	196
BAB 5	RINGKASAN	199
	Daftar Pustaka	201



Daftar Gambar

Gambar 1.	Diagram tulang ikan menunjukkan faktor yang memengaruhi perkembangan anak.....	2
Gambar 2.	<i>Milestone</i> perkembangan otak pada manusia.....	5
Gambar 3.	Pembentukan <i>neural tube</i>	6
Gambar 4.	Representasi sinapsis	9
Gambar 5.	Klasifikasi neurotransmiter.	11
Gambar 6.	Representasi skematik neurotransmiter klasik	12
Gambar 7.	Sel saraf dan mielinasi.....	14
Gambar 8.	Skematis diferensiasi <i>oligodendrocyte progenitor cell</i> (OPC).....	16
Gambar 9.	Pembentukan jaringan saraf otak anak.....	24
Gambar 10.	Diagram pengelompokan karbohidrat.....	26
Gambar 11.	Bentuk molekul <i>neural cell adhesion molecule</i> (NCAM).	27
Gambar 12.	Jalur metabolisme sintesis <i>sialic acid</i> (Sia).	28
Gambar 13.	Struktur kimia beberapa gangliosida menunjukkan posisi <i>sialic acid</i> (Sia)	29
Gambar 14.	Jalur sintesis galaktosa dari laktosa	32
Gambar 15.	Jalur metabolisme lemak.....	34
Gambar 16.	Regulasi oksidasi asam lemak rantai panjang.....	35
Gambar 17.	Jalur α -oksidasi <i>phytanic acids</i>	37
Gambar 18.	β -Oksidasi asam lemak di dalam mitokondria	39
Gambar 19.	Kontrol ketogenesis dan β -oksidasi asam lemak.....	43
Gambar 20.	Pembentukan <i>malonyl-CoA</i> dari asetil-CoA	44
Gambar 21.	Metabolisme lipid dan turunan lipid di dalam otak	45

Gambar 22.	Jalur sintesis kolesterol dan isoprene non-sterol.....	50
Gambar 23.	Fluks kolesterol antara astroisit dan neuron.....	51
Gambar 24.	Pengaruh perubahan sintesis kolesterol dalam proses presinaps....	53
Gambar 25.	Reaksi yang terlibat dalam jalur metabolik <i>sphingolipid</i>	58
Gambar 26.	Jalur <i>de novo</i> biosintesis <i>sphingolipid</i>	59
Gambar 27.	Metabolisme <i>sphingolipid</i> di dalam otak.....	60
Gambar 28.	Biosintesis <i>sphingomyelin</i>	62
Gambar 29.	Mekanisme PUFA melewati sawar darah otak.....	67
Gambar 30.	Jalur biosintesis LC-PUFA	69
Gambar 31.	Sintesis omega-3 di dalam liver dan pengaruh biologis DHA	71
Gambar 32.	Sintesis ARA dari LA di dalam liver dan pengaruh biologis.	73
Gambar 33.	Protein yang berhubungan dengan transpor asam lemak.	75
Gambar 34.	Transpor ARA dan DHA ke otak	76
Gambar 35.	Metabolisme ARA	80
Gambar 36.	Peran ARA dalam perkembangan tulang, regulasi homeostasis vitamin D3 dan kadar hormon parathroid (PTH) selama pertumbuhan.....	82
Gambar 37.	Jalur <i>arachidonic acid</i> dengan oksidasi 5-LO.....	84
Gambar 38.	Biosintesis lipoksin	86
Gambar 39.	Keterlibatan metabolisme DHA dalam diferensiasi dan kehidupan neuronal.....	88
Gambar 40.	Siklus <i>CDP-choline</i> pada sintesis PtdCho dan metabolisme fosfolipid	91
Gambar 41.	Diagram transpor protein dari maternal, plasenta dan pertumbuhan janin.....	95
Gambar 42.	Jalur metabolisme <i>tryptophan</i>	99
Gambar 43.	Sintesis sentral serotonin dan metabolisme.....	101
Gambar 44.	Jalur sintesis melatonin klasik	102
Gambar 45.	Skematik jalur kynurenin <i>tryptophan</i>	104
Gambar 46.	Jalur biosintesis <i>catecholamine</i>	106
Gambar 47.	Sintesis <i>L-arginine</i> dan <i>creatine</i> , dan siklus nitrit oksida (NO).....	107
Gambar 48.	Jalur metabolik arginin dan ornitin di dalam enterosit.....	108
Gambar 49.	Produk akhir katabolisme ornithin dan enzim aminotransferase (OAT)	109
Gambar 50.	Jalur metabolisme treonin	110
Gambar 51.	Terminal saraf pra-sinaptik <i>glycinergic</i>	113

Gambar 52.	Pre-sinaps glisin	114
Gambar 53.	Topologi membran <i>transporter</i> glisin GlyT1 dan GlyT2	115
Gambar 54.	Sistem <i>histaminergic</i> di dalam otak manusia.....	116
Gambar 55.	Lokasi seluler reseptor histamin di otak.....	116
Gambar 56.	Sintesis dan metabolisme histamin di dalam neuron.....	118
Gambar 57.	Jalur sinyal yang diaktifkan oleh reseptor histamin.....	119
Gambar 58.	Persamaan kimia siklus glutamin.....	121
Gambar 59.	Sintesis, pelepasan, dan pengambilan GABA	122
Gambar 60.	Skema transportasi, pelepasan, dan sintesis transmitter pada terminal sinaptik <i>GABAergic</i>	124
Gambar 61.	Katabolisme lisin melalui jalur <i>pipecolic acid</i> dan <i>saccharopine</i>	125
Gambar 62.	Skema metabolisme metionin	128
Gambar 63.	Siklus metionin dan hubungannya dengan kondisi pathogenesis...	130
Gambar 64.	Metabolisme <i>taurine</i> dalam berbagai sistem biologis	131
Gambar 65.	Model skematik penggambaran jalur sintesis serin dan pelepasannya.....	133
Gambar 66.	Reseptor glutamat NMDA dan non-NMDA.....	134
Gambar 67.	Jalur komunikasi yang menghubungkan mikrobioma peptida usus dengan fungsi otak	136
Gambar 68.	Pola modifikasi protein spesifik otak didorong oleh regulasi beberapa enzim.....	140
Gambar 69.	Struktur nukleotida.....	141
Gambar 70.	Metabolisme folat dimediasi oleh satu karbon.....	149
Gambar 71.	Mekanisme klasik pengambilan zat besi di sel saraf.....	157
Gambar 72.	Pengaruh ADB terhadap perkembangan.....	158
Gambar 73.	Kebutuhan zat besi selama perkembangan otak	159
Gambar 74.	Mekanisme transpor zink pada sistim saraf.....	165
Gambar 75.	tDCS menghasilkan lonjakan Ca^{2+} yang besar dan tersinkronisasi di korteks	173
Gambar 76.	Peningkatan pembelajaran dan memori otak dengan magnesium..	175
Gambar 77.	Magnesium bekerja pada NMDA reseptor.....	176
Gambar 78.	Siklus Reduksi Oksidasi <i>Glutation (Redox)</i>	177
Gambar 79.	Sintesis dopamin di dalam <i>neuron dopaminergic</i>	184
Gambar 80.	Katekolamin di bagian terminal akson	189
Gambar 81.	Transpor nutrisi melewati sawar darah otak.....	192
Gambar 82.	Metabolisme glukosa di otak.....	194



Daftar Tabel

Tabel 1.	Protein mielin menggunakan <i>quantitative mass spectrometry</i>	17
Tabel 2.	Pengaruh beberapa jenis <i>eicosanoid</i> turunan ARA.....	79
Tabel 3.	Mekanisme transpor asam amino melewati sawar darah otak.	98
Tabel 4.	Asam amino dan produk neurotransmitter yang dihasilkan.....	98
Tabel 5.	Kandungan zink pada porsi umum rumah tangga.	163
Tabel 6.	Proses krusial selama perkembangan saraf dipengaruhi oleh nutrisi spesifik.....	169
Tabel 7.	Ringkasan jalur dopamin dan fungsinya.	183



Daftar Singkatan

AA	= anthranilic acid
AAA	= α -aminoadipate
AAAD	= aromatic L-amino-acid decarboxylase
2',3'-aAMP	= 2,3 angio associated migratory cell
AANAT	= arylamine N-acetyltransferase
AASA	= aminoadipic semialdehyde
AASS	= aminoadipic semialdehyde synthase
ABC	= ATP-binding cassette
ABP	= Albumin-binding protein
ACBP	= acyl-CoA binding protein
ACC	= acetyl-CoA carboxylase
ACh	= asetilkolin
AdA	= adrenergic acid
ADAM	= α -disintegrin and metalloproteinase
ADH	= aldehyde dehydrogenase
AdoMet	= S-adenosylmethionine
α -FMH	= α -fluoromethylhistidine
AGA	= arginine glycine amidino transferase
AHCY	= adenosyl homocysteinase
α -KG	= α -ketoglutarate
AL	= argininosuccinate lyase
ALA	= alpha linolenic acid
ALDH7A1	= aldehyde dehydrogenase antiquitin 1
AMPA	= 2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxalone propionic acid

poE	= apolipoprotein E
ARA	= <i>arachidonic acid</i>
Arg	= <i>arginine</i>
Asetil-CoA	= <i>acetyl coenzyme A</i>
AS	= <i>argininosuccinate sintetase</i>
Asc-1	= <i>alanine-serine-cystein-1</i>
ASCT1	= <i>alanine-serine-cystein transporter-1</i>
ASI	= air susu ibu
ASMT	= <i>acetylserotonin O-methyltransferase</i>
ATP	= <i>adenosine triphosphate</i>
BBB	= <i>blood brain barrier</i>
BDNF	= <i>brain-derived neurotrophic factor</i>
BH ₄	= <i>5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin</i>
CACT	= <i>Carnitine acylcarnitine translocase</i>
CaM	= <i>Calmodulin</i>
CAT	= <i>carnitine acetyl transferase</i>
CBF	= <i>cerebral blood flow</i>
CBS	= <i>cystathionine-β-synthase</i>
CDAS	= <i>ceramidase</i>
CER	= <i>ceramide kinase</i>
CERS	= <i>ceramide synthase</i>
CERT	= <i>ceramide transfer protein</i>
Cer	= <i>ceramide</i>
cGMP	= <i>cyclic guanosine monophosphate</i>
Cit	= <i>citrulline</i>
Cldn11	= <i>Claudin 11</i>
CKBB	= <i>Brain specific creatine kinase</i>
CNF	= <i>ciliary neurotrophic factor</i>
CNS	= <i>central nervous system</i>
Cnp	= <i>cyclic nucleotide phosphodiesterase</i>
CoA	= <i>Coenzyme A</i>
CPT1	= <i>Carnitine palmitoyl transferase1</i>
CREB	= <i>cAMP response element binding</i>
COMT	= <i>Catechol-O-methyl transferase</i>
COX	= <i>cyclooxygenase</i>
CuA	= <i>ion copper-A</i>
DAAO	= <i>D-amino acid oxidase</i>
DBH	= <i>dopamine-β-hydroxylase</i>
DCI	= <i>dodecenoyl-CoA delta isomerase</i>

DEGS	= <i>dihydroceramide desaturase</i>
DHA	= <i>docosahexaenoic acid</i>
DNA	= <i>deoxyribonucleic acid</i>
DOPAC	= <i>3,4-dihydroxyphenylacetic acid</i>
DPA	= <i>docosapentaenoic acid</i>
EAAC1	= <i>excitatory amino acid transporter 1</i>
ECD	= <i>extracellular domain</i>
ECM	= <i>extracellular matrix</i>
EDAAT	= <i>energy-dependent amino acid transporter</i>
EPA	= <i>eicosapentaenoic acid</i>
EGF	= <i>epidermal growth factor</i>
EMT	= <i>extraneuronal monoamine transporter</i>
eNOS	= <i>Endothelial NOS</i>
EPA	= <i>eicosapentaenoic acid</i>
ER	= <i>endoplasmic reticulum</i>
ErbB	= <i>epidermal growth factor</i>
Erk	= <i>extracellular regulated kinase</i>
ETA	= <i>eicosatetraenoic acid</i>
FABP	= <i>fatty acid-binding protein</i>
FACS	= <i>fatty acyl-CoA synthase</i>
FAD	= <i>Flavin adenine dinucleotide</i>
FAM	= <i>formamidase</i>
FAOD	= <i>long chain fatty acid oxidation disorder</i>
Fasn	= <i>fatty acid synthase</i>
FATPs	= <i>fatty acid transport protein</i>
FFA	= <i>free fatty acids</i>
FGF	= <i>fibroblast growth factor</i>
FMN	= <i>flavin mononucleotide</i>
F3-I/II	= <i>fibronectin type 3 homology domain I/II</i>
GABA	= <i>gamma-aminobutyric acid</i>
GAD	= <i>glutamate decarboxylase</i>
GAD65	= <i>glutamate decarboxylase-65</i>
Gal	= <i>galactose</i>
GaIC	= <i>galactocerebroside</i>
GalNac	= <i>N-acetylgalactosamine</i>
GAMT	= <i>guanidino acetate Sadenosylmethionine methyl transferase</i>
GAT-1	= <i>GABA transporter subtypes 1</i>
GBA	= <i>glucosyl ceramidase</i>
GC	= <i>Golgi complex</i>

GC	= <i>guanylyl cyclase</i>
GCS	= <i>glycine cleavage system</i>
GCST	= <i>galactosylceramide 3'-sulfotransferase</i>
GDC	= <i>glycine decarboxylase complex</i>
GF	= <i>growth factor</i>
GLA	= <i>g-linolenic acid</i>
GlyR	= <i>glysin Reseptor</i>
GlyT	= <i>glycine transporter</i>
GlyT1	= <i>glysin subtipe 1</i>
Gln	= <i>glutamin</i>
Glu	= <i>glutamate</i>
Glc	= <i>glucose</i>
GluN2	= <i>glutamate receptor ionotropic NMDA-2</i>
GLUT1-5	= <i>glucose transporter 1-5</i>
GRIP	= <i>glutamate receptor interacting protein</i>
GS	= <i>glutamine synthetase</i>
GSH	= <i>Glutathione</i>
Hcy	= <i>homosistein</i>
5-HIAA	= <i>5-hydroxyindoleacetic acid</i>
H1R	= <i>histamin 1 reseptor</i>
HIOMT	= <i>hydroxyindole-Omethyltransferase</i>
HMB	= <i>β-hydroxy-β-methylbutyrate</i>
HMG	= <i>3-hydroxy-3-methylglutaryl</i>
HMG-CoA	= <i>3-hydroxy-3-methyl-CoA</i>
HMT	= <i>histone methyltransferases</i>
2HPCL	= <i>2-hydroxyphytanoyl-CoA lyase</i>
5-HT	= <i>5-hydroxytryptamine</i>
5-HTP	= <i>5-hydroxytryptophan</i>
HVA	= <i>homovanillic acid</i>
HVACC	= <i>high-voltage activated Ca²⁺ current</i>
IAA	= <i>indolacetic acid</i>
ICD	= <i>intracellular domain</i>
IDO	= <i>indoleamine 2,3-dioxygenase</i>
Ig-CAM	= <i>immunoglobulin cell adhesion molecules</i>
IGF-1	= <i>insulin growth factor-1</i>
IgI-V	= <i>Ig-like domain I-V</i>
iNOS	= <i>inducible nitric oxide synthase</i>
IPA	= <i>indolepyruvic acid</i>
IRD	= <i>Infantile Refsum disease</i>

IUGR	= <i>intrauterine growth restriction</i>
KAT	= <i>K-aminotransferase</i>
KDSR	= <i>3-keto dihydrosphinganine reductase</i>
KMO	= <i>K monoxygenase</i>
LA	= <i>linolenic acid</i>
L-AAADC	= <i>L-aromatic amino acid decarboxylase</i>
LCHAD	= <i>long chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase</i>
LC-MS / MS	= <i>liquid chromatography mass spectrometry</i>
LC-PUFA	= <i>long chain poly unsaturated fatty acid</i>
L-dopa	= <i>L-3,4-dihydroxyphenylalanine</i>
LKR	= <i>lysine-ketoglutarate reductase</i>
LNAA	= <i>large neutral amino acids</i>
L-NAME	= <i>L-arginine methyl ester</i>
5-LO	= <i>5-lipoxygenase</i>
L-PA	= <i>L-pipecolate</i>
LRP1	= <i>lipoprotein receptor related protein 1</i>
LTD	= <i>long-term depression</i>
LTP	= <i>Long-term potentiation</i>
Mag	= <i>Myelin-associated glycoprotein</i>
MAPK	= <i>mitogen-activated protein kinase</i>
MARCKS	= <i>myristoylated alanine rich C-kinase substrate</i>
MAO	= <i>monoamine oxidase</i>
MAT	= <i>methionine adenosyl transferase</i>
MBP	= <i>myelin basic protein</i>
MCAD	= <i>medium chain acyl-CoA dehydrogenase</i>
MCKAT	= <i>medium chain 3-ketoacyl-CoA thiolase</i>
MCT1-4	= <i>monocarboxylic acid transporter 1-4.</i>
mGLUr	= <i>metabotropic glutamate receptor</i>
MiCK	= <i>mitokondria creatine kinase</i>
Mog	= <i>Myelin oligodendrocyte glycoprotein</i>
MPASI	= <i>makanan pendamping air susu ibu</i>
MPZ	= <i>myelin protein zero</i>
M/SCHAD	= <i>medium and short chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase</i>
MTP	= <i>mitochondrial trifunctional protein</i>
5-MT	= <i>5-methoxytryptamine</i>
MTR	= <i>methionine synthase</i>
5-MTHF	= <i>5-methyltetrahydrofolate folat</i>
NAD	= <i>nicotinamic adenine dinucleotide</i>
NADPH	= <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>

NALD	= <i>neonatal adrenoleukodystrophy</i>
NAS	= <i>N-acetylserotonin</i>
NAT	= <i>N-acetyltransferase</i>
NE	= <i>norepinefrin</i>
NET	= <i>noradrenaline transporter</i>
NFK	= <i>N-formylkynurenine</i>
NG2	= <i>neuron/glial antigen 2</i>
NMDA	= <i>N-methyl-D-aspartate</i>
NO	= <i>nitric oxide</i>
NO-cAMP	= <i>nitric oxide - Cyclic adenosine monophosphate</i>
NOS	= <i>nitric oxide synthase</i>
nNOS	= <i>neuronal NOS</i>
NRG-1	= <i>neurogulin-1</i>
NSF	= <i>N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein</i>
OAA	= <i>Oksaloasetat</i>
OAT	= <i>ornithin aminotransferase</i>
OPC	= <i>Oligodendrocyte Progenitor Cell</i>
PAG	= <i>phosphate-activated glutaminase</i>
PAPS	= <i>3'-phosphoadenosine - 5'phosphosulfate</i>
P2C	= <i>$\Delta 1$-piperidine-2-carboxylate</i>
P5CR	= <i>pyrroline-5-carboxylate reductase</i>
PGE2	= <i>prostaglandin E2</i>
Phgdh	= <i>3-phosphoglycerate dehydrogenase</i>
PhyH/Pahx	= <i>phytanoyl-CoA hydroxylase</i>
PICK1	= <i>protein interacting C-kinase1</i>
PIF	= <i>prolactin-inhibiting factor</i>
PIH	= <i>prolactin-inhibiting hormone</i>
PIPOX	= <i>pipecolate oxidase</i>
PI3-K	= <i>phosphatidylinositol 3-kinase</i>
PKA	= <i>protein kinase A</i>
PKC	= <i>protein kinase C</i>
PKG	= <i>protein kinase G</i>
PLA2	= <i>phospholipase A2</i>
PLP	= <i>proteolipid protein</i>
PM	= <i>plasma membrane</i>
PS	= <i>phosphatidylserine</i>
PNMT	= <i>phenylethanolamine-N-methyltransferase</i>
PNS	= <i>peripheral nervous system</i>
PIM	= <i>plasma membran</i>

plp-1	= Protein <i>proteolipid-1</i>
POST	= <i>postsynaptic a sel target</i>
PPAP2A/B/C	= <i>phosphatidic acid phosphatase 2A/B/C</i>
Pro	= <i>proline</i>
Prx	= <i>Periaxin</i>
Put	= <i>putrescine</i>
R	= <i>receptor</i>
RCDP 1	= <i>rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1</i>
RDA	= <i>recommended dietary allowance</i>
tRNA	= <i>transfer ribonucleic acid</i>
ROS	= <i>reactive oxygen species</i>
SA	= <i>stearidonic acid</i>
SAH	= <i>s-adenosyl homocysteine</i>
SAM	= <i>s-adenosyl methionine</i>
SCAD	= <i>short chain acyl-CoA dehydrogenase</i>
SDH	= <i>saccharopine dehydrogenase</i>
SGMS	= <i>sphingomyelin synthase</i>
SGPP	= <i>sphingosine-1-phosphate phosphatase</i>
SMPD	= <i>sphingomyelin phosphodiesterase</i>
SPH	= <i>sphingosine kinase</i>
SPT	= <i>serine palmitoyll transferase</i>
SGZ	= <i>subgranular zona</i>
SHMT	= <i>serine hydroxymethyltransferase</i>
sirt-2	= <i>Sirtuin 2</i>
SNAAT	= <i>small neutral amino acid transporters</i>
SNARE	= <i>soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein attachment receptors</i>
SNAT	= <i>serotonin N-acetyltransferase</i>
SNP	= <i>single-nucleotide polymorphism</i>
SR	= <i>serine racemase</i>
SSV	= <i>smalll sinaptik vesicel</i>
Suc	= <i>succinate</i>
SVZ	= <i>Subventricular zona</i>
TCA	= <i>tricarboxylic acid</i>
TDO	= <i>Trp 2,3-dioxygenase</i>
TFA	= <i>total fatty acid</i>
THA	= <i>tetrahexaenoic acid</i>
TH	= <i>tyrosine hydroxylase</i>
THF	= <i>tetrahydrofolate</i>
TMD	= <i>transmembrane domain;</i>

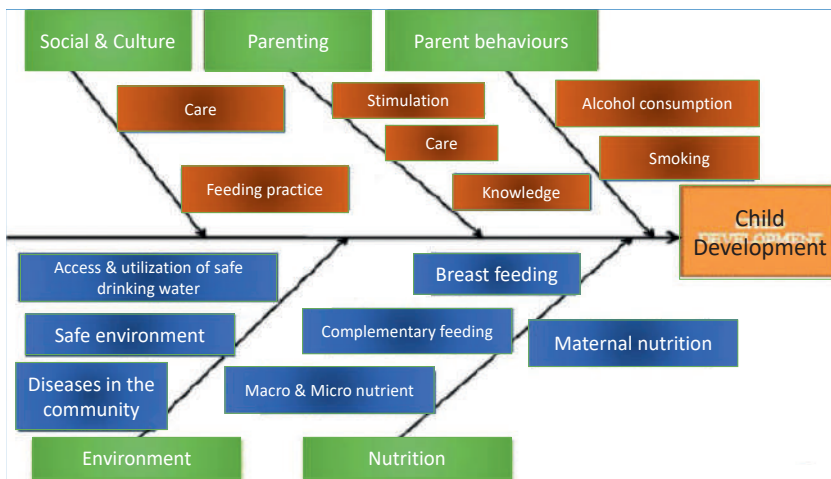
TMN	= <i>tuberomamillary nucleus</i>
TORC1	= <i>target of rapamycin complex 1</i>
TPA	= <i>tetraeicosapentaenoic acid</i>
TPH	= <i>tryptophan hydroxylase</i>
TRP	= <i>Tryptophan</i>
TTA	= <i>tetracosatetraenoic acid</i>
UGCG	= <i>UDP-glucose ceramide glucosyltransferase</i>
VIAAT	= <i>vesicular inhibitory amino acid transporter</i>
VLCAD	= <i>very long-chain acyl-CoA</i>
VLDL	= <i>very low density lipoprotein</i>
VMAT	= <i>Vesicular monoamine transporter</i>
XA	= <i>xanthurenic acid</i>

Pendahuluan

Setiap anak memiliki hak untuk mengembangkan perilaku emosional, sosial, dan kognitif secara optimal, ketiga hal tersebut merupakan fungsi otak yang terus menerus berkembang. Struktur dan kapasitas otak terasah pada awal kehidupan hingga sebelum usia 3 tahun. Periode ini merupakan waktu yang sensitif untuk mengasah perkembangan otak yang optimal, karena itu 1000 hari pertama kehidupan disebut sebagai periode emas (*golden period*) yang akan memengaruhi perkembangan anak di masa depan. Penelitian klinis dan epidemiologis menunjukkan fungsi perkembangan otak tercepat pada usia tersebut (Cusick & Georgieff, 2016).

Faktor nutrisi, genetik, dan lingkungan sangat berpengaruh dalam perkembangan otak. Seorang anak dapat mengembangkan berbagai kecerdasan jika mendapatkan asupan nutrisi yang cukup, mempunyai faktor keturunan yang baik dan dirangsang oleh lingkungan terus menerus dengan optimal. Kebutuhan fisik dan biologis terutama nutrisi yang baik dan seimbang sejak di dalam kandungan sampai remaja terutama untuk perkembangan otak, pencegahan, dan mengobati terhadap penyakit yang dapat memengaruhi perkembangan kecerdasan, serta memberikan keterampilan fisik untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Pemberian nutrisi yang lengkap dan seimbang sejak di dalam kandungan sampai usia 3 tahun, membuat semakin banyak jumlah sel-sel otak bayi dan semakin bagus kualitas percabangan sel-sel otak, dan akan meningkatkan fungsi sinaps antara sel-sel otak bayi dan balita (Loughrey & Duggan, 2000).

Perkembangan awal anak normal meliputi perkembangan fisik, sosial, emosional, dan kognitif, namun banyak anak gagal mencapai potensinya dalam hal perkembangan kognitif dan sosial akibat kekurangan nutrisi, khususnya di daerah Asia Selatan dan Afrika sub Sahara (Pem, 2016). Perkembangan sirkuit otak sangat bergantung pada kualitas nutrisi dan stimulasi yang didapat oleh balita sejak dalam kandungan sampai tiga tahun setelah ia dilahirkan. Sel-sel otak janin dibentuk sejak 3–4 bulan masa kehamilan, setelah lahir sampai umur 3-4 tahun jumlahnya bertambah dengan cepat hingga miliaran sel, membentuk hubungan sinyal antar sel-sel sehingga sel-sel saraf otak balita berkembang pesat yang dibuktikan dengan penambahan berat otak dan lingkaran kepala balita. Saat lahir, berat otak bayi sekitar 25% dari otak orang dewasa. Pada usia setahun, berat otaknya sudah mencapai 70% usia otak dewasa. Proses perkembangan otak ini berlangsung sangat cepat hingga balita berusia 3 tahun, setelah itu proses melambat. Mulai kehamilan 6 bulan, terbentuk hubungan antar sel sehingga membentuk rangkaian sirkuit. Fungsi kualitas dan kompleksitas rangkaian



Gambar 1. Diagram tulang ikan menunjukkan faktor yang memengaruhi perkembangan anak (Pem, 2016).

Keterangan: perkembangan anak dipengaruhi 5 faktor, yaitu sosial & kultur, peran orang tua, perilaku orang tua, lingkungan dan nutrisi, kondisi yang terjadi selama fase ini memiliki pengaruh besar terhadap perkembangan di kemudian hari.

Hubungan antar sel-sel otak ditentukan oleh stimulasi (Gibson & Blass, 1999; Haller, 2005).

Tumbuh kembang otak sejak kehamilan 6 bulan sampai umur 2 tahun kehidupan berlangsung sangat cepat sehingga bayi membutuhkan banyak makronutrien (karbohidrat, protein, dan lemak) dan mikronutrien (vitamin dan mineral), karena sampai berumur 1 tahun, 60% energi hasil metabolisme digunakan untuk pertumbuhan otak. Bayi dan balita membutuhkan makronutrien seperti laktosa, AA, DHA, *sphingomyelin*, *sialic acid*, dan asam-asam amino seperti *tyrosine* dan *tryptophan* juga mikronutrien seperti vitamin B1, B6, asam folat, yodium, zat besi, dan seng. Semua kebutuhan nutrien tersebut sudah terkandung di dalam ASI, jadi jangan sampai melupakan ASI sebagai zat nutrisi yang paling sempurna bagi bayi (Katz & Friedman, 2008).

PERKEMBANGAN OTAK

Otak bukanlah organ homogen. Pertumbuhan otak terdiri atas bagian anatomis dan proses multipel, misalnya pembentukan mielinasi, dan masing-masing proses tersebut memiliki lintasan perkembangan yang unik. Bagian ini memiliki lintasan perkembangan yang dimulai dan dipercepat pada masa fetus atau segera setelah lahir. Pada proses pembentukan mielinisasi, mielin meningkat saat usia kehamilan 32 minggu dan aktif selama dua tahun pertama setelah kelahiran. Sistem neurotransmitter monoamine (terdiri dari proses mediasi *reward*, afeksi, dan suasana hati) mulai berkembang pada masa kehamilan (*prenatal*) dan berlanjut hingga setidaknya usia 3 tahun pasca kelahiran. Hipokampus merupakan area krusial untuk rekognisi dan memori spasial mulai tumbuh cepat pada usia kehamilan 32 minggu hingga 18 bulan setelah lahir. Korteks prefrontal yang mengatur perilaku yang kompleks seperti perhatian (atensi) dan pekerjaan lebih dari satu memiliki onset puncak pertumbuhan pada usia kehamilan 6 minggu setelah kelahiran, karena itu menjaga perkembangan otak pada masa 1.000 hari sangat penting (Cusick & Georgieff, 2016).

Faktor yang memengaruhi perkembangan otak adalah

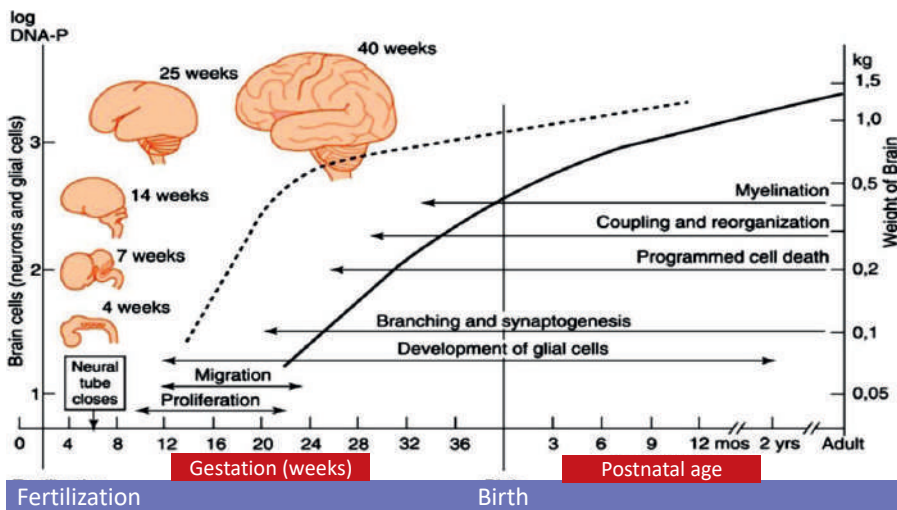
1. mengurangi stres toksik dan inflamasi;
2. dukungan sosial dan kasih sayang; dan
3. pemberian nutrisi yang optimal.

Beberapa masalah di awal kehidupan, yaitu defisiensi nutrisi dan stres toksik dapat memengaruhi perkembangan otak anak, meskipun pengaruhnya berbeda pada masing-masing bagian, tergantung pada waktu, dosis, dan durasi kejadian (Cusick & Georgieff, 2016). Nutrisi yang adekuat dapat menjadi faktor utama yang terlibat dalam perkembangan normal otak (Prado & Dewey, 2014), yang secara langsung memodifikasi struktur gen dan mediasi ekspresi genetik dengan menyediakan molekul spesifik yang memungkinkan gen untuk menunjukkan potensinya atau targetnya dalam perkembangan otak anak (Rosales *et al.*, 2009).

Perkembangan otak berlangsung secara bertahap, berlangsung secara simultan dan beberapa tahapan saling tumpang tindih. Sel-sel saraf bayi berawal dari proses neurulasi dan pembentukan proensefalon, kemudian berproliferasi dan mengalami perkembangan berupa migrasi, sinaptogenesis, apoptosis, dan mielinasi. Trimester ke-3 kehamilan merupakan masa paling kritis dalam perkembangan otak, khususnya pada tumbuh kembang struktur substansi putih (Clarke & Sokoloff, 1999). Terdapat 6 tahap penting dalam perkembangan otak, yaitu 1) neurulasi; 2) proliferasi neuron; 3) pertumbuhan akson dan dendrit; 4) pembentukan sinaps; 5) mielinasi; dan 6) apoptosis neuron atau program kematian sel (Clarke & Sokoloff, 1999; Prado & Dewey, 2014).

Neurulasi dan Pembentukan Prosensefalon

Neurulasi, berasal dari kata *neuro* yang berarti saraf, adalah proses penempatan jaringan yang akan tumbuh menjadi saraf. Jaringan ini berasal dari diferensiasi *ectoderm*, sehingga disebut *ectoderm neural*. Neurulasi dapat juga diartikan proses awal perkembangan embrio dalam membentuk tabung saraf dan menghasilkan otak serta medula spinalis. Pembentukan sistem saraf ini melibatkan perubahan sel-sel *ectoderm* bakal neural. *Neural tube* terbenam dalam dinding tubuh dan berdiferensiasi menjadi otak dan korda spinalis dan berakhir dengan terbentuknya bumbung neural, diduga bahwa perubahan morfologi yang terjadi selama neurulasi sejalan dengan perubahan kromosom dan pola proteinnya. Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan morfologi kromosom dan pola protein. Sebagai *inducer* pada proses neurulasi adalah *mesoderm notochord* yang terletak di bawah *ectoderm neural*. Dimulai dengan pembentukan keping



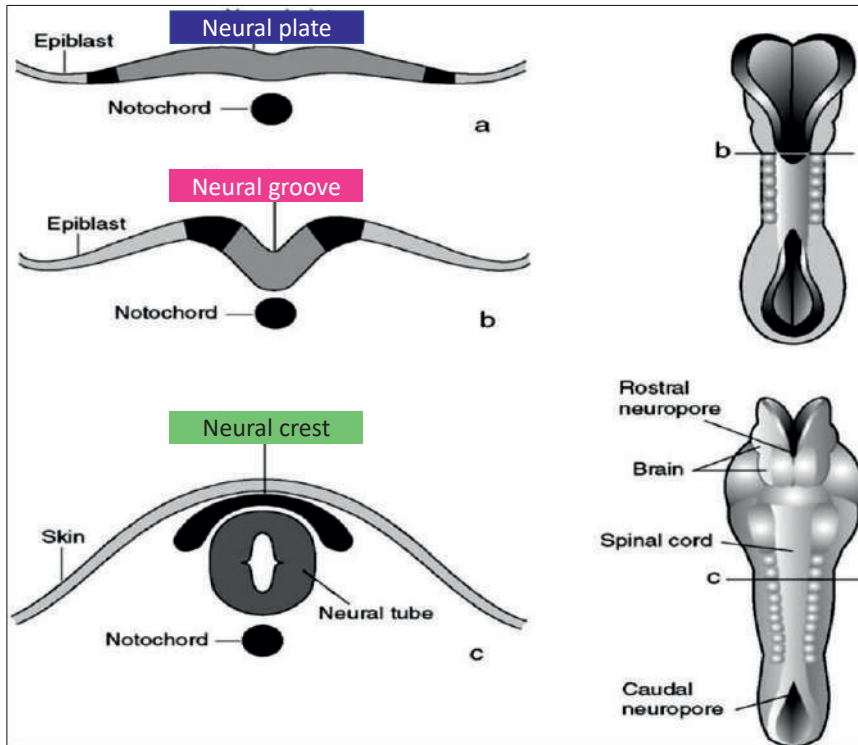
Gambar 2. Milestone perkembangan otak pada manusia (Lagercrantz, 2016).

Keterangan: perkembangan otak dimulai sejak 2 minggu usia kehamilan dan berlanjut hingga usia 20 tahun. Umur 7 minggu kehamilan, pembelahan sel dimulai di dalam *neural tube*, pembentukan sel saraf atau neuron dan sel glia yang mendukung neuron.

neural (*neural plate*), lipatan neural (*neural folds*) serta penutupan lipatan ini untuk membentuk *neural tube* (Basic, 2003; Squire *et al*, 2008).

Neurulasi terbagi 2 tahap, yaitu pembentukan otak dan medula spinalis segmen kaudal dan lumbal (neurulasi primer) serta pembentukan medula spinalis segmen sakral (neurulasi sekunder). Pembentukan proensefalon terjadi pada usia gestasi bulan ke-2 sampai 3, dimulai segera setelah tabung saraf anterior tertutup. Pada proses ini, terbentuk 3 vesikel: rombensefalon, mesensefalon, proensefalon. Gangguan pembentukan proensefalon dapat mengakibatkan holoproensefali dan agenesis korpus kalosum (Clarke & Sokoloff, 1999).

Nutrisi yang adekuat diperlukan untuk perkembangan otak dari awal, karena dapat memengaruhi pembentukan *neural plate* dan *neural tube*. Perkembangan otak pada masa kehamilan dikendalikan secara genetik, meskipun lingkungan juga mengambil peran, misalnya nutrisi (asam folat) dan keberadaan toksin (alkohol). Perkembangan otak yang terjadi setelah kelahiran banyak dipengaruhi oleh lingkungan, dan didefinisikan sebagai interaksi gen-lingkungan (Tierney & Nelson, 2009).



Gambar 3. Pembentukan *neural tube* (Lagercrantz, 2016).

Keterangan: *neural plate* terbentuk sekitar 22 hari setelah kehamilan, kemudian *neural plate* mulai melipat ke dalam, membentuk *neural tube* yang selanjutnya menjadi otak dan tulang belakang.

Sekelompok neuron membentuk jalur melalui proses eliminasi dan relasi. Sekitar setengah jumlah sel yang dihasilkan di dalam otak kemudian dieliminasi selama masa anak-anak dan remaja. Sinapsis juga memproduksi sel-sel tersebut secara berlebihan dan dieliminasi. Beberapa sel ini tergantung pada rangsangan lingkungan anak. Sel dan koneksi yang diaktifkan, dikuatkan, dan diertakan, sementara yang tidak digunakan akan dieliminasi. Hal ini merupakan mekanisme utama plastisitas otak, dengan membiarkan otak mengatur dirinya sendiri untuk beradaptasi dengan lingkungan dan mengenali dirinya sendiri untuk pulih dari cedera selama masa perkembangan (Prado & Dewey, 2014).

Neurulasi terjadi pada usia kehamilan 2 minggu, embrio yang sedang berkembang tersusun dalam 3 lapisan dengan struktur yang berbentuk bulat. Pada

salah satu area bulat ini, terdapat sel-sel yang menebal membentuk *neural plate*. Piringan bulat ini melipat ke dalam membentuk tabung yang secara bertahap menutup pada dasar tabung, bagian atas tutup ini menyerupai resleting. Sel-sel bagian dalam tabung membentuk susunan saraf pusat atau *central nervous system* (CNS) yang terdiri dari saraf otak dan sumsum tulang belakang, sementara sel-sel bagian luar membentuk sistem saraf autonom (SSA). Sekali *neural tube* menutup dan tersusun 3 vesikel, bagian jaringan yang berbeda di sekitar ventrikel akan menjadi susunan otak. Pada bagian anterior *neural tube* akan menjadi *forebrain* atau otak depan yang terdiri dari hemisfer serebral, diensefalon (talamus, hipotalamus), dan ganglia basal. Sel di sekitar vesikel tengah akan menjadi otak tengah, struktur yang menghubungkan diensefalon dan *hindbrain*. Bagian dalam *neural tube* akan menjadi *hindbrain* yang terdiri dari medulla oblongata, pons, dan serebelum. Sel-sel sisanya akan tumbuh menjadi tulang belakang (Tierney & Nelson, 2009).

Nutrisi untuk pembentukan *neural plate* dan *neural tube* yang paling penting meliputi asam folat, *copper*, dan vitamin A. Neuron setelah tercipta akan bermigrasi ke dalam otak yang selanjutnya tumbuh tonjolan akson dan dendrit, tonjolan ini berhubungan dengan sel lainnya yang disebut sinapsis, dengan memfasilitasi sinyal saraf dari sel satu ke sel lainnya. Proses ini berlangsung selama masa kehamilan dan berlanjut hingga masa bayi (Prado & Dewey, 2014). Defisiensi nutrisi dapat mengganggu neurulasi (asam folat, kolin, seng, zat besi, tembaga, asam lemak, yodium, vitamin A, piridoksin, vitamin D, dan vitamin C) (Brown, 2006; Prado & Dewey, 2014). Gangguan neurulasi ini dapat mengakibatkan keadaan kranioskisis totalis, anensefali, mieloskisis, ensefalokel, iniensefali, *spina bifida*, disrafisme spinal, meningokel, mielomeningokel, dan hidrosefalus (Clarke & Sokoloff, 1999).

Proliferasi Neuronal

Segera setelah struktur *neural tube* terbentuk, sel-sel yang terdapat pada bagian paling dalam (zona ventrikular) berproliferasi seperti kecepatan algaritme, membentuk zona kedua, yang disebut zona marginal yang mengandung akson dan dendrit. Tahapan proliferasi ini berlanjut untuk beberapa saat. Produksi berlebihan neuron diimbangi dengan proses apoptosis yang bertanggung jawab menurunkan jumlah sel pada tahap dewasa yang dikontrol secara genetik (Tierney & Nelson, 2009).

Migrasi Sel

Setelah sel tersusun, sel akan berpindah ke tempat akhir. Korteks serebral terdiri dari jaringan *multilayer* dengan ketebalan beberapa milimeter yang dibentuk oleh pergerakan sel dari dalam ke luar, dimulai dari zona ventrikular dan bermigrasi melalui zona *intermediate* hingga mencapai lokasi yang dituju. Migrasi sel pertama terjadi di bagian paling dalam lapisan korteks yang melewati beberapa lapisan membentuk lapisan luar. Pada usia gestasi 25 minggu terbentuk 6 lapisan korteks. Migrasi ini terjadi sekitar 70–80% neuron, yang kebanyakan berasal dari neuron piramida dan glia. Neuron piramida merupakan neuron yang besar di dalam korteks yang bertanggung jawab mengirim sinyal ke lapisan korteks lain dan bagian otak. Glia adalah sel otak non-neuronal yang mendukung proses neuronal, misalnya memproduksi mielin atau membuang kotoran seperti sel-sel otak yang mati. Interneuron yang merupakan neuron paling kecil terlibat dalam komunikasi antar sel piramida di dalam lapisan korteks tertentu yang mengikuti pola migrasi (Tierney & Nelson, 2009).

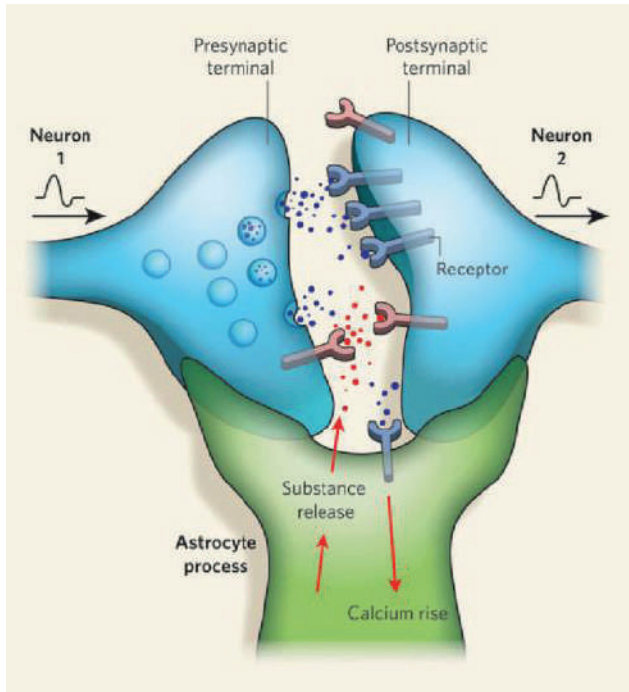
Sinaptogenesis

Sinaptogenesis merupakan sebuah proses yang terdiri dari pembentukan neurotransmitter yang dilepaskan oleh neuron pre-sinaps dan bagian penerimaan neurotransmitter pada neuron post-sinaps (Jin, 2005). Sinaps adalah kontak antara dua sel otak, atau kontak dari dendrit dan akson yang terjadi karena depolarisasi neuronal (Wurtman, 2014). Sinaps pertama dapat diamati pada usia kehamilan 23 minggu (Tierney & Nelson, 2009).

Sinaps merupakan struktur khusus yang terdiri dari

1. percabangan terminal akson dari neuron presinaps;
2. membran post-sinapsis, biasanya pada salah satu dendrit penerima; dan
3. ruang antar neuron merupakan celah sinaptik (Tierney & Nelson, 2009).

Terminal presinapsis membuat dan menyimpan neurotransmitter neuron, dan melepaskan beberapa neurotransmitter tersebut ke celah sinaptik ketika neuron mengalami depolarisasi. Membran post-sinaptik mengandung reseptor di mana neurotransmitter melekat, sama dengan molekul protein lain yang menjadi mediasi aktivasi reseptor. Membran pre-sinaps dan post-sinaps terdiri dari fosfatida



Gambar 4. Representasi sinapsis (Aroeira, 2014).

Keterangan: neurotransmitter dilepaskan dari terminal saraf presinaptik dan dapat bertindak dalam reseptor yang ada dalam membran astrosit, yang mengarah ke peningkatan ion kalsium intraseluler dalam astrosit, hal ini akan menyebabkan pelepasan beberapa zat (*gliotransmitter*), seperti ATP (adenosin-5'-triphosphate), glutamat, dan serin, yang akan memiliki tindakan umpan balik pada neuron untuk memodulasi aktivitas neuronal dan pembentukan sinapsis.

seperti PC (*phosphatidyl choline*) merupakan bagian dari fosfolipid dan kolesterol, dan protein tertentu yang kebanyakan terjebak pada struktur sinaptik (Tau & Peterson, 2010).

Perkembangan neokorteks pada manusia ditandai dengan periode perluasan proliferasi sinapsis, puncaknya terjadi pada pertengahan masa anak-anak kemudian mengalami *synaptic pruning* saat mencapai tahap awal masa dewasa bersamaan dengan perlambatan maturasi arborisasi neuronal di dalam korteks prefrontal (Bianchi, 2013). *Synaptic pruning* merupakan proses memindahkan sinapsis di dalam jaringan neuronal dan dipengaruhi oleh metode belajar. Selama

tahap perkembangan otak, *synaptic pruning* membantu mengatur dan efisiensi cadangan energi (Sandoval, 2015).

Sirkuit neural di dalam otak dapat berupa *cluster* neuron yang menerima informasi elektrokimia yang mengubah sirkuit dan menyampaikannya ke perubahan selanjutnya. Dengan kata lain, sirkuit neural terdiri dari sejumlah jaringan yang menghubungkan bagian-bagian otak yang bersama-sama mengintegrasikan informasi secara luas dan menunjukkan fungsi kognitif dan regulator yang rumit. Sirkuit neuronal ini membutuhkan koordinasi *neurodevelopmental* yang luar biasa kompleks. Struktur dan fungsi sirkuit neuronal berubah sepanjang waktu tergantung kontak pertama dengan sel saraf (Tau & Peterson, 2010).

SINAPS PERTAMA DALAM PERKEMBANGAN OTAK

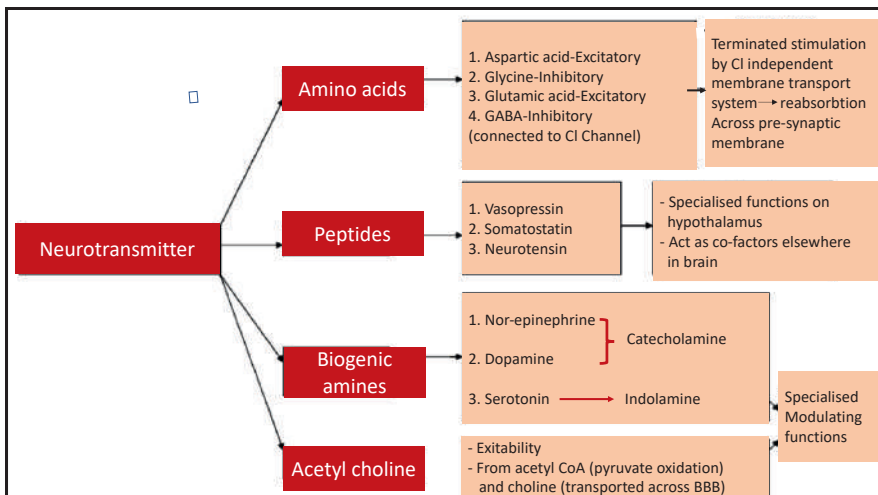
Segera setelah neuron menyelesaikan migrasinya, akson dan dendrit mengalami perpanjangan ke pasangan sinaptik yang tepat. Struktur sel dan gradien molekuler merupakan faktor penting dalam penyusunan koneksi sinaptik ini. Sambungan sinapsis di antara neuron berkembang pertama kali pada usia gestasi 5 minggu, dan neuron yang terbentuk terletak di lapisan korteks, disebut *preplate*. Istilah alternatif terhadap lapisan *plexiform primordial*, disebut juga neuron pioner karena membentuk koneksi dengan sel presinap secara temporal dan bertindak sebagai tempat target sampai neuron post sinaps terbentuk dan siap membentuk koneksi matang. *Preplate* selanjutnya membentuk *subplate*, akson, dan neuron thalamus dorsal yang ditunjukkan oleh interaksi molekuler dengan sejumlah populasi migrasi neuron disebut sel koridor, yang mirip dengan sel glia radial, merupakan kelas sel penyusun (Zeisel, 2006).

Neuron di dalam *preplate* bertindak sebagai target sinapsis untuk proyeksi neuronal dari thalamus dan batang otak yang sedang berkembang. Neuron di dalam *preplate* membentuk sirkuit kortikal primitif yang secara fungsional aktif. Glikoprotein akson, molekul adhesi sel L1 neuron memediasi interaksi antara sitoskeleton dan matriks ekstraseluler dan memiliki fungsi penting dalam migrasi neuronal dan diferensiasi (Tau & Peterson, 2010).

Gray matter korteks terus tumbuh selama beberapa tahun kehidupan, meskipun kecepatannya tidak sama saat tahun pertama kehidupan. Perluasan di *gray matter* menunjukkan dendrit, tulang belakang dan sinapsis terus tumbuh dan berkembang selama 350–400 hari pasca kelahiran. Pada 2 tahun pertama usia anak, terbentuk struktur bercabang sel piramida dan interneuron GABAergic penghambat, serta ekspansi lapisan korteks II dan III (Tierney & Nelson, 2009).

NEUROTRANSMITER

Neurotransmitter merupakan *messenger* kimia yang dilepaskan ke dalam bibir sinaptik oleh neuron. Neurotransmitter berfungsi menjaga sinyal dalam sistem saraf dengan berikatan pada reseptor di neuron *postsinaps* dan memicu impuls elektrik serta mengaktifkan respons oleh organ efektor, misalnya kontraksi otot atau pelepasan hormon oleh kelenjar endokrin. Neurotransmitter bisa berefek merangsang (*excitatory*) yang memicu depolarisasi atau menghambat (*inhibitory*) yang memicu hiperpolarisasi (Deutch, 2012).

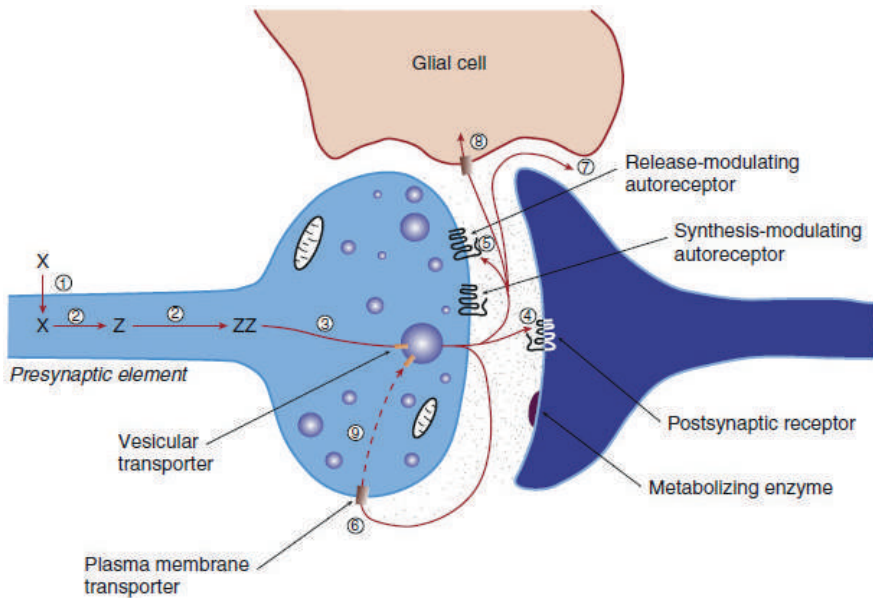


Gambar 5. Klasifikasi neurotransmitter (Humphries *et al.*, 2008).

Keterangan: neurotransmitter mengandung asam amino, peptida, biogenik amin, dan asetil kolin, neurotransmitter berinteraksi dengan reseptor yang terletak di permukaan sel target.

Berikut hal yang dibutuhkan dalam proses neurotransmisi.

1. Sintesis neurotransmitter di bagian terminal sel saraf presinap
Agar neurotransmitter dapat disintesis, prekursor harus tersedia pada daerah yang tepat di dalam neuron. Enzim yang mengubah prekursor menjadi transmitter harus ada dalam bentuk aktif dan terdapat pada kompartemen yang tepat di dalam neuron (Deutch, 2012).
2. Penyimpanan di dalam vesikel presinap
Transmitter klasik, seperti asetilkolin dan peptida disimpan di dalam vesikel sinaptik, di mana transmitter disendirikan dan terlindungi dari degradasi enzimatik dan siap untuk dilepaskan. Pada beberapa transmitter klasik,



Gambar 6. Representasi skematik neurotransmitter klasik (Deutch, 2012).

Keterangan: 1. Setelah pengumpulan prekursor asam amino terakumulasi di dalam neuron, asam amino dimetabolisme. 2. Agar terbentuk neurotransmitter matang, transmitter dikumpulkan di dalam transporter vesikular. 3. Ketika tersedia dalam jumlah yang adekuat, transmitter siap dilepaskan. Sekali lepas, transmitter dapat berinteraksi dengan reseptor post sinaps. 4. Atau autoreseptor. 5. Autoreseptor meregulasi pelepasan transmitter, menyintesi atau menembakkan. Aksi transmitter diakhiri oleh transporter membran dengan afinitas tinggi. 6. Yang berhubungan dengan neuron (neuron yang melepaskan transmitter). Terminasi transmitter dapat berlangsung secara difusi pada sisi aktif. 7. Atau terakumulasi di dalam glia melalui transporter membran. 8. Ketika transmitter diambil oleh neuron, berarti menonaktifkan metabolisme.

vesikel sinaptik berukuran kecil dengan diameter ~50 nm, sedangkan pada transmiter kompleks, diameter vesikel dapat berukuran ~100 nm. Vesikel sering ditemukan berdekatan dengan membran presinaptik, di mana vesikel siap untuk dilepaskan dalam merespons rangsangan neuron. Kebanyakan neurotransmitter disintesis di dalam sitosol neuron (Deutch, 2012).

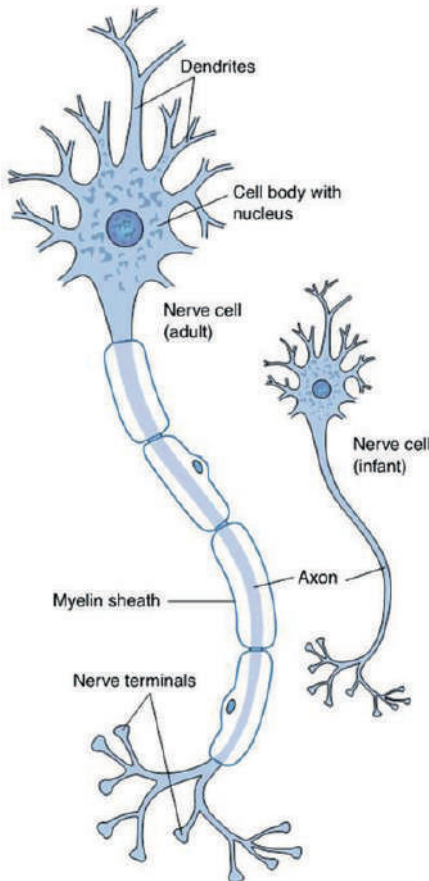
3. Regulasi pelepasan neurotransmitter ke dalam celah sinaps
Vesikel di mana transmiter disimpan mengalami fusi dengan membran sel dan melepaskan transmiter. Neuron menggunakan dua jalur untuk melepaskan protein. Pelepasan kebanyakan protein neurotransmitter diatur oleh jalur yang dikontrol oleh sinyal ekstraseluler (Deutch, 2012).
4. Ikatan dengan reseptor spesifik di permukaan neuron post-sinaps
Reseptor transmiter dibagi menjadi 2 kelas, yaitu protein membran yang disebut reseptor metabotropik yang berpasangan dengan protein G intraseluler dan reseptor ionotropik yang membentuk saluran ion, seperti Na^+ dan Ca^{2+} . Reseptor juga ditemukan di neuron yang melepaskan transmiter dan dapat merespons transmiter yang dilepaskan oleh jenis sel yang sama sebagai bagian dari proses timbal balik terhadap neuron presinaps, disebut autoreseptor (Deutch, 2012).
5. Terminasi aksi neurotransmitter yang dilepaskan
Sebuah sel, jika tidak dapat menghentikan aksi lanjutan neurotransmitter, maka akan terjadi kekacauan terhadap aliran informasi dan menghasilkan kerusakan sel. Aksi neurotransmitter mungkin diakhiri (terminasi) secara aktif ataupun pasif, di antara terminasi aktif terjadi proses pengambilan kembali neurotransmitter melalui protein transporter spesifik di dalam neuron presinaps atau di sel glia. Mekanisme lain adalah dengan degradasi enzimatik untuk inaktif. Bentuk pasif berupa difusi transmiter dari bagian sinaptik (Deutch, 2012).

MIELINASI

Mielinasi adalah proses penyulubungan serabut saraf oleh selubung mielin. Mielinasi dimulai pada akhir trimester ke-2 dan puncaknya terjadi pasca-kelahiran, serta berlanjut hingga dewasa muda. Proses mielinasi dipengaruhi oleh faktor nutrisi seperti asupan kolin, asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang, zat

besi, yodium, seng, piridoksin, dan kobalamin. Gangguan proses mielinasi dapat menyebabkan hipoplasia serebral, leukomalasia periventrikuler, hipotiroidisme, dan sindrom *deletion 18q* (Carter *et al.*, 2009).

Seiring dengan pertumbuhan sistem saraf yang kompleks, terjadi peningkatan *white matters*, yang menyusun sekitar 40% otak manusia, komponen otak 50-60% mengandung mielin. Selubung mielin adalah perluasan plasma membran yang tersusun secara teratur dengan segmen-segmen sepanjang akson sistem saraf. Proses pembentukan mielin melibatkan perubahan ekstensif terhadap bentuk sel oligodendrosit dan susunan membran. Akson tanpa selubung mielin dengan diameter ~500 μm untuk menyampaikan rangsangan dengan kecepatan 25 m/s dibutuhkan energi 5000 kali akson dengan selubung mielin (Snaidero & Simons, 2014).



Gambar 7. Sel saraf dan mielinasi (Lagercrantz, 2016).

Keterangan: sel saraf imatur (kanan) dengan sedikit selubung mielin yang menghantarkan impuls lebih lambat daripada sel saraf dewasa (kiri), di mana terjadi aksi potensi lompatan antar nodus.

Mielin dibentuk oleh oligodendrosit di susunan saraf pusat, sedangkan di susunan saraf tepi mielin dibentuk oleh sel Schwann. Mielinasi terjadi pada akhir perkembangan otak. Pada manusia puncak proses mielinasi terjadi dalam tahun pertama kehidupan, dan berlanjut pada masa dewasa (Clarke & Sokoloff, 1999; Snaidero & Simons, 2014).

Pada *peripheral nervous system* (PNS), hanya akson dengan diameter 1 μm atau lebih yang dapat mengalami mielinasi, namun tidak terdapat ketentuan ukuran akson di *central nervous system* (CNS). Oligodendrosit yang berukuran antara 0,2–0,8 μm bisa mengalami mielinasi atau pun tidak, hal ini tergantung faktor intrinsik akson yang mengontrol mielinasi secara *in vivo* (Snaidero & Simons, 2014).

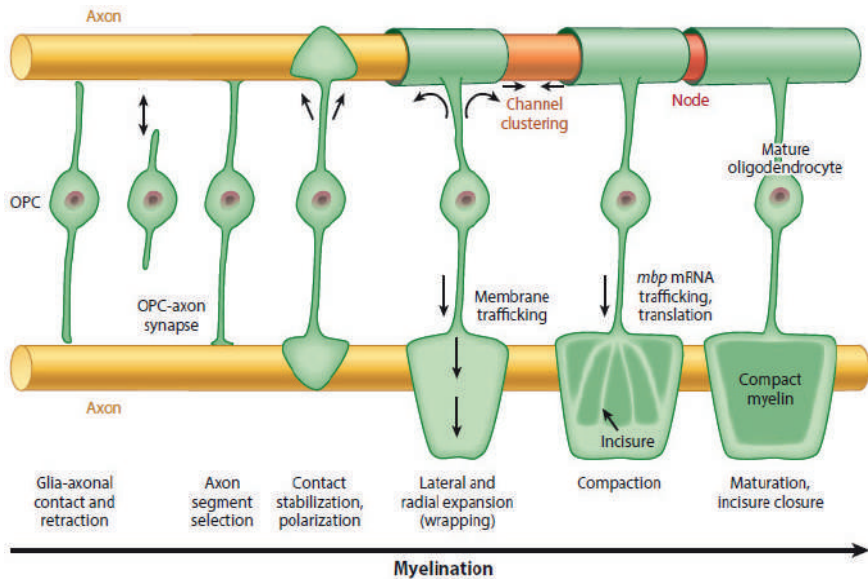
PERKEMBANGAN OLIGODENDROSIT DAN MIELINASI

Oligodendrocyte progenitor cell (OPC) turunan dari kuncup neuronal (*neuronal stem*), merupakan sel progenitor selama tahap embrionik pada masa kehamilan akhir. OPC merupakan sel *multipolar* (banyak kutub), bersifat motil dan dapat bermigrasi di dalam sel CNS (Nave & Werner, 2014). Tingginya migrasi dan proliferasi OPC ditunjukkan dengan tingginya ekspresi proteoglikan NG2 (neuron/glial antigen 2) dan *platelet-derived growth factor receptor alpha* (PDGFR α). OPC Berdiferensiasi melalui tahap premyelinasi hingga mielinasi matang yang menggerakkan mielin internodus. Selanjutnya, berinteraksi dengan akson untuk menyusun nodus, paranodus, dan bagian *juxtaparanodal*. Pada akson yang telah terbentuk selubung mielin membentuk paranodus (Bercury & Macklin, 2015).

Perkembangan melalui jalur oligodendrosit diatur oleh tanda intrinsik dan ekstrinsik yang mengontrol mielinasi secara spasial dan temporal selama perkembangan dan setelah demielinasi. Sinyal ini termasuk *growth factors*, protein kinase, dan molekul matriks ekstraseluler yang memengaruhi modifikasi epigenetik, regulasi transkripsi dan translasi, serta sitoskeleton aktin di dalam oligodendrosit. Perbedaan temporal ekspresi faktor-faktor tersebut dan sinyal memengaruhi hasil berkembangnya CNS pada tahap perkembangan turunan dan mielinasi di saraf tulang belakang dan selanjutnya dalam mielinasi bagian korteks (Bercury & Macklin, 2015).

MODEL MIELINASI

Terdapat dua model teori mielinasi, yaitu 1) *jelly roll*, struktur sel Schwann di PNS bermigrasi mengelilingi akson secara konsentris membentuk lapisan mielin; dan 2) *liquid croissant*, oligodendrosit berbentuk segitiga di dalam selubung mielin yang selanjutnya menggulung bergelombang menyelubungi akson karena membran menyebar ke samping (Snaidero & Simons, 2014; Bercury & Macklin, 2015).



Gambar 8. Skematis diferensiasi *oligodendrocyte progenitor cell* (OPC) (Nave & Werner, 2014).

Keterangan: OPC menjadi mielin matang pada sel oligodendrosit yang meluas dan menarik proses seluler hingga kontak inisiasi menjadi stabil. Pada bagian bawah gambar, selubung mielin digambarkan tidak menggulung. Maturasi nodus Ranvier terdiri dari *glia-dependent clustering* dari *axonal voltage-gated ion channels*.

MIELIN: PROTEOMIC DAN LIPIDOMIC

Secara biokimia mielin terdiri dari sejumlah kecil protein spesifik dan lemak yang menyatu dalam struktur yang stabil dan sama. Protein di dalam mielin terdiri dari proteolipid protein (PLP), protein Po, dan *myelin basic protein* (MBP) (Coetzee *et al.*, 1998).

Tabel 1. Protein mielin menggunakan *quantitative mass spectrometry*.

Protein mielin (gen)	Mielin PNS	Mielin CNS	Fungsi	Lokasi
P0 (Mpz)	21%	Tidak diketahui	Ig-CAM	Mielin padat
Protein proteolipid (plp1)	0.2%	17%	<i>Cholesterol associated tetraspan</i>	Mielin padat
Periaxin (Prx)	16%	Tidak diketahui	<i>Scaffolding</i>	Lapisan aksonal
<i>Myelin basic protein</i> (Mbp)	8%	8%	Adhesi	Mielin padat
<i>Cyclic nucleotide phosphodiesterase</i> (Cnp)	0.5%	4%	Metabolisme 2',3'-aAMP	<i>Myelin non-compact</i>
<i>Myelin oligodendrocyte glycoprotein</i> (Mog)	Tidak diketahui	1%	Ig-CAM	Lapisan abaksonal
<i>Myelin-associated glycoprotein</i> (Mag)	0.3%	1%	Ig-CAM	<i>Myelin non-compact</i>
Siruin 2 (sirt2)	Tidak diketahui	1%	<i>Protein deacetylase</i>	<i>Myelin non-compact</i>
Claudin 11 (Cldn11)	Tidak diketahui	1%	<i>Tight Junction</i>	<i>Myelin non-compact</i>
<i>Fatty acid synthase</i> (Fasn)	1%	Tidak diketahui	Metabolisme lipid	Tidak diketahui
<i>Band 4.1-like protein D</i> (Epb4.112)	1%	Tidak diketahui	<i>Scaffolding</i>	<i>Myelin non-compact</i>
Lain-lain	52%	67%	-	-

(Sumber: Nave & Werner, 2014)

Mielin terdiri dari 70-75% lemak dengan rasio kolesterol : fosfolipid : *galactolipid* : plasmalogen masing-masing 2:2:1:1. Lemak mielin memiliki mobilitas yang tinggi, sementara kolesterol membatasi fluiditas membran sehingga memengaruhi pertukaran intraseluler dan kompartemen mielin. Membran yang kaya kolesterol ini memiliki afinitas yang tinggi terhadap protein proteolipid (PLP) dan *myelin protein zero* (P₀/MPZ) yang merupakan membran protein dominan di mielin CNS dan PNS (Nave and Werner, 2014). Hampir 1/3 lemak mielin adalah *galactolipid* yang terdiri dari *galactocerebroside* (GaIC) dan sulfatida yang merupakan turunan *galactolipid* dengan gugus sulfat (Coetzee *et al.*, 1998).

MEKANISME SINYAL YANG MENGATUR MIELINASI DI SARAF PUSAT

Proses mielinasi memerlukan *energy expenditure* yang cukup besar untuk biogenesis membran masif dan menggerakkan selubung mielin secara konsentris dan spiral di sekeliling akson. Proses ini terjadi di sebagian besar masa perkembangan pasca lahir dan dimodulasi oleh aktivitas elektrik dan sinyal molekuler derivat akson. Ketebalan mielin secara langsung dipengaruhi oleh diameter akson. Sinyal dua arah antara akson dan glia yang mengalami mielinasi secara intensif mengatur proses hubungan ini. Kematangan akson dan kelangsungan jangka panjangnya tergantung pada keberadaan mielin, tetapi proses sebaliknya seperti proliferasi, migrasi, diferensiasi, dan *survival* glia yang mengalami mielinasi memerlukan sinyal *derivate* akson (Ahrendsen & Macklin, 2013).

Kontrol Mielinasi pada Axolema: Sinyal Neuregulin (RrbB) dan Sekret

Neuregulin merupakan anggota superfamili *epidermal growth factor* (EGF)-*like ligands*. Terdapat empat gen yang mengodekan neurogulin (NRG1), di mana NRG1 telah banyak diteliti, merupakan gen yang besar dan kompleks dengan setidaknya 15 isoform berbeda. Sinyal NRG1 melalui reseptor ErbB (famili reseptor intraseluler). ErbB3 dan ErbB4 berikatan dengan NRG1 secara langsung. ErbB2 tidak berikatan dengan NRG1 namun tetap berpartisipasi dalam sinyal transduksi dengan cara heterodimerisasi dengan ErbB3. NRG1 dan reseptor ErbB diekspresikan secara luas di CNS dan PNS, berperan penting dalam perkembangan neuronal. NRG1 aksonal tipe-III adalah protein transmembran dengan N-terminal sitosolik yang memengaruhi sejumlah neurogulin yang targetnya pada membran, ekspresinya dibatasi hanya di neuron. Pada PNS, ekspresi NRG1 aksonal tipe III dapat memengaruhi ketebalan mielinasi akson dan sel Schwann. Sinyal NRG1 aksonal bertindak melalui reseptor ErbB pada sel Schwann untuk mengatur mielinasi PNS (Ahrendsen & Macklin, 2013).

Peran sinyal NRG/ErbB di dalam CNS masih dalam perdebatan. Neuregulin memediasi tingkat *survival* dan diferensiasi OPC, sementara NRG1 aksonal tidak memengaruhi diferensiasi oligodendrosit secara langsung, namun mendorong mielinasi PNS pada beberapa area. Sinyal ErbB2 mengatur diferensiasi oligodendrosit pada bagian terminal dan mielinasi secara *in vivo*. Sinyal ErbB4

di dalam oligodendrosit cukup kompleks. Regulasi sistem NRG/ErbB dapat dicapai melalui *cleavage* pada ikatan membran-neuregulin dengan enzim secretase. *B secretase-1* (BACE1) mampu membelah NRG1 tipe III yang diregulasi oleh *metalloendopeptidase nardilysin*. Pengaruh BACE 1 bergantung pada area spesifik. Sekretase lain termasuk *α-disintegrin* and *metalloprirase* (ADAM) dan \square -secretase juga terlibat dalam pengaturan sinyal NRG1 dan mielinasi, misalnya penurunan ADAM-17 menghambat mielinasi PNS (Ahrendsen & Macklin, 2013).

Kontrol Mielinasi Melalui Matriks Ekstraseluler dan Faktor Terlarut

Sinyal *membrane-derived juxtacrine* dari akson, elemen di dalam matriks ekstraseluler dan faktor terlarut lainnya juga memengaruhi mielinasi. Sejumlah komponen di PNS dan CNS memiliki pengaruh penting pada perkembangan dan fungsi mielinasi glia, khususnya pada pengaruh laminin. Reseptor laminin pada *oligodendrocyte lineage cell*, termasuk integrin dan *dystroglycan*, memediasi sejumlah pengaruh termasuk *oligodendrocyte survival*, diferensiasi dan *spatio-temporal targeting* selama perkembangan. Ikatan Laminin pada *dystroglycan* sangat penting untuk proses dinamis oligodendrosit, termasuk pertumbuhan dan pembentukan cabang, dan hal ini dapat mengatur kapasitas mielinasi sel individu. Laminin tidak terdapat pada *white matter* yang mengalami mielinasi, namun diekspresikan kembali selama remielinasi. Laminin ekstraseluler menciptakan lingkungan yang memfasilitasi produksi myelin dan menyediakan tanda instruksional melalui sejumlah jalur sinyal untuk mielinasi oligodendrosit. Molekul *extracellular matrix* (ECM) menyediakan struktur substrat untuk sel yang berkembang, termasuk insulin *growth factor-1* (IGF-1), *fibroblast growth factor* (FGF), dan berpengaruh terhadap mielinasi CNS, termasuk *ciliary neurotrophic factor* (CNTF), *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), dan neurotrophin yang memengaruhi diferensiasi oligodendrosit (Ahrendsen & Macklin, 2013).

Nutrisi untuk Perkembangan Otak

Nutrisi memengaruhi modifikasi fenotipe melalui berbagai target molekuler termasuk asam deoksiribonukleat (DNA), asam ribonukleat (RNA), protein, dan metabolit (Banjari *et al.*, 2014). Secara garis besar nutrisi dibagi menjadi dua golongan, yaitu makronutrien dan mikronutrien. Istilah makronutrien digunakan karena dibutuhkan dalam jumlah besar (dalam gram per hari), sedangkan mikronutrien dibutuhkan dalam jumlah kecil (miligram atau mikrogram/hari) (Zeisel & Niculescu, 2006). Modifikasi ini terjadi berdasarkan interaksi genotipe individual dan lingkungan. Interaksi nutrisi dengan genetik terjadi dalam 3 cara, yaitu nutrigenetik, nutrigenomik, dan epigenetik (Gibson & Blass, 2009; Chafetz, 2010).

Nutrigenetik merupakan respons individual terhadap diet dengan hasil berbeda-beda dan merupakan respons individual berdasarkan genome sehingga menyebabkan perbedaan polimorfisme genetik. Nutrigenomik adalah kondisi bagaimana lingkungan individu dapat memengaruhi respons terhadap diet. Nutrigenomik memengaruhi respons terhadap diet, sehingga dapat mengakibatkan perubahan fenotipe individu mulai dari tingkat sel sampai sistem organ. Epigenetik meliputi interaksi perubahan yang memodifikasi kromatin dan ekspresi genetik tetapi tidak mengubah rangkaian DNA (Riera *et al.*, 2013).

Makanan yang dikonsumsi setiap hari tersusun dari unsur-unsur gizi atau nutrisi yang dapat diklasifikasikan sebagai makronutrien dan mikronutrien. Makronutrien terdiri atas karbohidrat, lemak serta protein. Dinamakan demikian karena dibutuhkan dalam jumlah besar (jumlah makro) mengingat ketiga nutrisi ini umumnya terpakai habis dan tidak didaur ulang. Sebaliknya mikronutrien yang terdiri atas vitamin dan mineral diperlukan tubuh dalam jumlah sedikit (jumlah mikro) karena dapat didaur ulang, selain nutrisi di atas, tubuh juga membutuhkan air, oksigen, dan serat makanan (Thompson, 1998; Isaacs & Oates, 2008).

Nutrisi sangat penting pada masa kehamilan (embrio) dan masa bayi, dan merupakan periode krusial untuk pembentukan otak dan menjadi fondasi perkembangan kemampuan kognitif, motorik, dan sosio-emosional melewati masa anak-anak dan dewasa. Embrio yang sedang berkembang memerlukan sejumlah besar nutrisi yang harus tersedia untuk mendukung pembelahan sel yang cukup cepat selama perkembangan awal janin (Tang, 2017). Terjadinya defisiensi nutrisi selama masa kehamilan, akan memengaruhi kognitif, perilaku, dan produktivitas pada masa bayi dan anak. Pencegahan terjadinya defisiensi nutrisi pada masa ini dapat memiliki manfaat jangka panjang terhadap individu tersebut dan masyarakat (Prado & Dewey, 2014). Nutrien diperlukan tidak hanya untuk neuron, tapi juga mendukung sel glia (Lieberman, 1999).

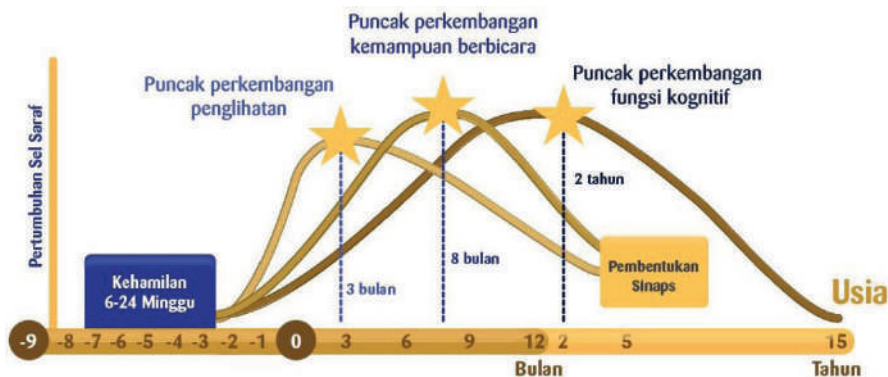
Otak merupakan jaringan khusus yang fungsinya sebagai penggerak potensial listrik dan konduksinya sepanjang komponen akson di sel tubuh dan melalui *synaptic gaps* antara sel-sel tubuh. Fungsi khusus ini membutuhkan nutrisi tertentu seperti kolin, asam folat, zat besi, zinc, dan lemak khusus (gangliosida, sphingolipid, dan DHA). Lebih jauh, nutrisi memiliki pengaruh langsung pada ekspresi gen di otak, misalnya mengubah asetilasi histon dengan diet hipoglikemik. Nutrien tertentu dapat bertindak sebagai *growth factors*, misalnya *retinoic acids* (bentuk aktif vitamin A) yang terlibat dalam morfogenesis dan pembentukan CNS. Beberapa nutrisi tertentu memfasilitasi fungsi kognitif dengan menjadi komponen struktural sel saraf dan sinaps, misalnya DHA penting untuk sinaptogenesis, khususnya pada trimester ke tiga kehamilan (Rosales *et al.*, 2009; Gault *et al.*, 2010).

Pemberian nutrisi pada awal masa kehamilan memberikan pengaruh yang besar terhadap proliferasi sel sehingga memengaruhi jumlah sel. Pemberian nutrisi lebih lanjut memberikan pengaruh terhadap diferensiasi sel, ukuran sel, maturitas sel, kompleksitas dari neuron, memengaruhi sinaptogenesis, dan percabangan dendrit (Lieberman, 1999). Pada penelitian hewan coba yang menunjukkan prinsip paparan nutrisi selama masa prenatal dan neonatal membuktikan pengaruh persisten terhadap jalur metabolik dan endokrin yang meningkatkan risiko penyakit kronik. Hal ini menunjukkan konsep paparan nutrisi di awal kehidupan menciptakan bentukan menetap yang menentukan metabolisme untuk hidup organisme. Kapasitas jalur metabolik dan endokrin untuk mendeteksi ketersediaan nutrisi dan meresponsnya dengan beradaptasi terhadap tingkat metabolik dan influks (Stover, 2011).

PRINSIP DASAR NUTRISI DALAM MEMENGARUHI PERKEMBANGAN OTAK

Proses perkembangan otak dalam pembentukan bagian dan sirkuit sangat membutuhkan nutrisi, defisiensi nutrisi di awal kehidupan dipengaruhi oleh faktor-faktor berikut: 1) usia terjadi defisiensi nutrisi; dan 2) bagian otak yang memerlukan nutrisi saat itu, misalnya risiko defisiensi zat besi pada anak bervariasi, tergantung pada usia anak. Puncak insiden defisiensi terjadi pada periode fetus hingga bayi baru lahir, usia 6–12 bulan dan periode menstruasi pada remaja perempuan. Masing-masing insiden ini memiliki metabolisme zat besi yang berbeda di dalam otak sehingga fenotipe untuk defisiensi besi bervariasi berdasarkan usia, waktu, dan dosis/durasi terjadinya defisiensi (Cusick & Georgieff, 2016).

Semua nutrisi penting untuk pertumbuhan dan fungsi otak, tetapi nutrisi tertentu memiliki pengaruh yang signifikan dalam perkembangan awal. Pengaruh defisiensi nutrisi didorong oleh fisiologi metabolisme nutrisi tersebut, misalnya proses yang mendukung perkembangan otak dan juga kejadian yang menyebabkan defisiensi nutrisi (Cusick & Georgieff, 2016).



Gambar 9. Pembentukan jaringan saraf otak anak (Wyeth Nutrition, 2019).

Keterangan: puncak perkembangan penglihatan terjadi pada umur 3 bulan, puncak perkembangan kemampuan berbicara terjadi pada umur 8 bulan dan puncak perkembangan fungsi kognitif terjadi pada umur 12 bulan.

Nutrisi tertentu penting untuk otak pada 1000 hari pertama, antara lain kolin dan nukleotida. Kolin merupakan salah satu nutrisi yang berguna dalam perkembangan otak dan dapat mengoptimalkan fungsi daya ingat, dengan mengoptimalkan kemampuan kognitif untuk dukung proses belajar. Sumber kolin banyak terdapat pada telur, susu, kacang-kacangan, daging sapi, ikan, dan daging ayam. Nukleotida adalah satu nutrisi yang berguna untuk mengoptimalkan daya tahan tubuh terutama otak. Sumber nukleotida adalah *sea food*, daging ayam, kacang-kacangan, susu, tahu, dan ikan (Haskell *et al.*, 2010).

Neurotransmitter diproduksi di otak melalui sejumlah nutrien yang berasal dari diet. Nutrien seperti asam amino, karbohidrat, lemak dan peptida diekstrak, diabsorpsi dari makanan, selanjutnya ditranspor keluar melalui arteri darah untuk menyuplai otak, kemudian secara aktif dibawa melewati sawar otak dan masuk ke dalam neuron, enzim selanjutnya mengubah nutrien ini menjadi neurotransmitter yang berbeda.

Neurotransmitter merupakan molekul yang secara aktif ditranspor melalui vesikel sinaptik (von Bohlen & Dermietzel, 2002). Terjadinya potensial aksi pada bagian terminal akson menginduksi masuknya ion kalsium yang selanjutnya menginisiasi pelepasan neurotransmitter ke dalam celah sinaptik. Molekul neurotransmitter selanjutnya berinteraksi atau berikatan dengan protein, misalnya

reseptor yang terdapat di permukaan neuron lain, karena ikatan ini memicu beberapa ion (K^+ , Na^+ , Cl^- atau Ca^{2+}) masuk ke dalam neuron menginduksi proses biokimia ke dua yang memiliki konsekuensi jangka panjang pada perilaku neuron, setelah berinteraksi dengan reseptor, aksi neurotransmitter harus diakhiri dengan penyerapan ulang ke dalam neuron yang melepaskannya atau dinonaktifkan dengan cara diubah menjadi senyawa yang tidak lagi berinteraksi dengan otak oleh kerja enzim. Neurotransmitter setelah tidak aktif, akan dipindahkan dari otak menuju aliran darah. Komposisi nutrisi di dalam diet dapat berinteraksi dengan molekul ini, bisa bersifat sebagai pemicu atau penghambat proses ini (Banjari *et al.*, 2014).

MAKRONUTRIEN UNTUK KECERDASAN OTAK

Perkembangan otak dipengaruhi oleh faktor genetik dan faktor lingkungan. Terpenuhinya kebutuhan gizi yang baik sejak di dalam kandungan sampai remaja sangat diperlukan untuk pertumbuhan, perkembangan, dan plastisitas otak yang dapat memengaruhi perkembangan kecerdasan, dan keterampilan (Vazir *et al.*, 2006).

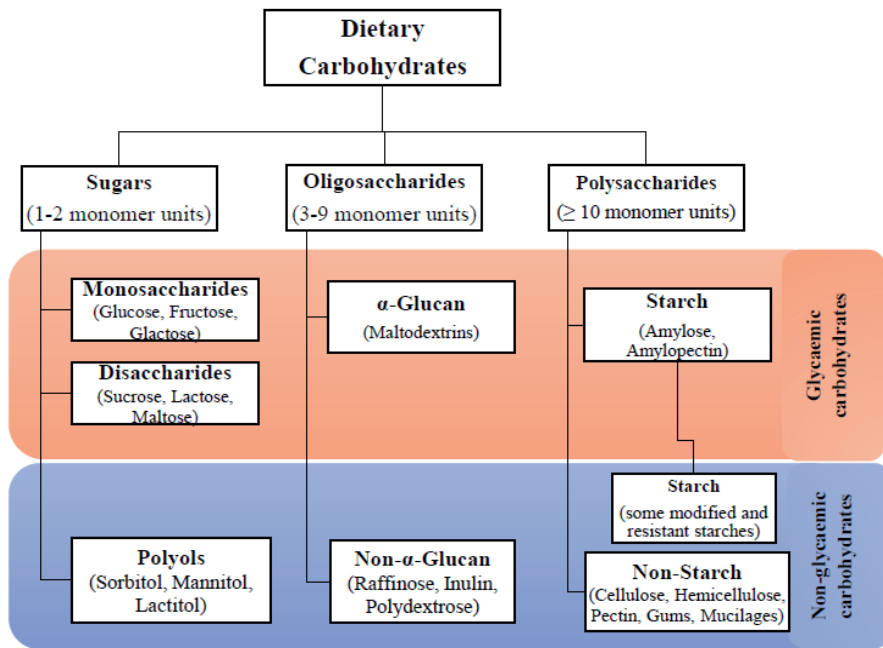
Karbohidrat

Karbohidrat menghasilkan glukosa sebagai pembentukan energi (ATP) di otak karena neuron selalu dalam kondisi metabolik dan memiliki kebutuhan energi yang konstan, bahkan dalam kondisi tidur. Kebanyakan energi otak dikonsumsi untuk sinyal bioelektrik yang bertanggung jawab dalam komunikasi neuron (10% energi total tubuh). Gula (glukosa, sukrosa, fruktosa, galaktosa) yang berbeda memiliki pengaruh yang berbeda pula di otak. Glukosa memiliki pengaruh di bagian insula dan striatum ventral, di mana area ini mengontrol nafsu makan, motivasi, dan proses perbaikan (Banjari *et al.*, 2014).

Karbohidrat dalam diet dikelompokkan menjadi 3 berdasarkan strukturnya, yaitu gula (gula tunggal, mengandung 1-2 monomer, terdapat 3 jenis: monosakarida, disakarida, dan poliol atau gula alkohol); oligosakarida (mengandung 3-9 monomer, diklasifikasikan menjadi α -glukans/malto-oligosakarida dan non- α -glukans); dan polisakarida (mengandung ≥ 10 monomer, dikelompokkan menjadi tepung dan non-tepung) (Mann, 2007).

Karbohidrat sendiri secara fisiologis dibagi menjadi glikemik dan non glikemik berdasarkan kemampuannya dalam menyediakan glukosa untuk metabolisme, pengelompokan berdasarkan tingkat kecepatannya dalam meningkatkan kadar glukosa darah setelah konsumsi disebut *glycaemic index* (GI). Karbohidrat glikemik dimetabolisme menghasilkan glukosa, misalnya mono dan disakarida, maltodekstrin dan tepung. Non glikemik lebih susah dicerna oleh usus halus dan melewati usus besar tanpa dimetabolisme, misalnya poliol, oligosakarida non- α -glukans (Nave, 2014).

Otak memerlukan 20% asupan oksigen dari kebutuhan total tubuh, dan 25% penggunaan glukosa, hal ini mengindikasikan bahwa karbohidrat adalah substrat untuk metabolisme oksidatif (Escartin *et al.*, 2006). Karbohidrat berperan penting dalam menjaga struktur sel saraf, khususnya laktosa (dicerna menjadi glukosa dan galaktosa) yang menjadi struktur *sialic acid* (Sia), yaitu monosakarida

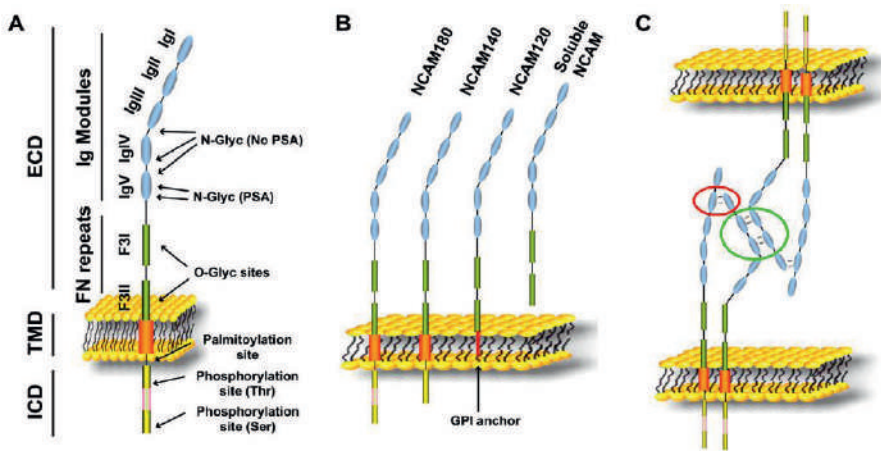


Gambar 10. Diagram pengelompokan karbohidrat (Naveed, 2017).

Keterangan: karbohidrat dicerna menghasilkan glukosa sebagai bahan baku langsung pembentukan energi (ATP) di otak, energi tersebut bisa berasal dari monosakarida, disakarida, oligosakarida, dan polisakarida.

yang terikat di bagian terminal rantai karbohidrat di dalam sel membran dan larut air, sehingga penting untuk pembentukan mielin, menjadi penghubung antar sel saraf, dan transduksi sinyal. Kadar *sialic acid* tinggi di dalam ASI dalam bentuk molekul *N-acetylneuraminic acid* (Neu5Ac) (Naveed, 2017). *Sialic acid* merupakan komponen pembentuk gangliosida dan rantai *polysialic acid* (PSA) yang membentuk molekul adhesi neuron (*neuronal cell adhesion molecule/NCAM*) (Wang, 2012).

Neural cell adhesion molecule (NCAM) merupakan kelompok imunoglobulin yang terlibat dalam pengenalan permukaan sel, dan mendorong adesi sel melalui mekanisme ikatan independen hemofilik Ca^{2+} . Secara tradisional NCAM bertindak sebagai mediator interaksi antar sel. Perlekatan rantai PSA di dalam inti protein NCAM menyediakan volume hidrat dan densitas negatif sehingga berperan sebagai kekuatan antena adesi dan mengatur interaksi seluruh permukaan sel. Ikatan PSA di molekul NCAM merupakan proses yang mengatur perkembangan otak, sehingga NCAM dengan kandungan PSA yang tinggi



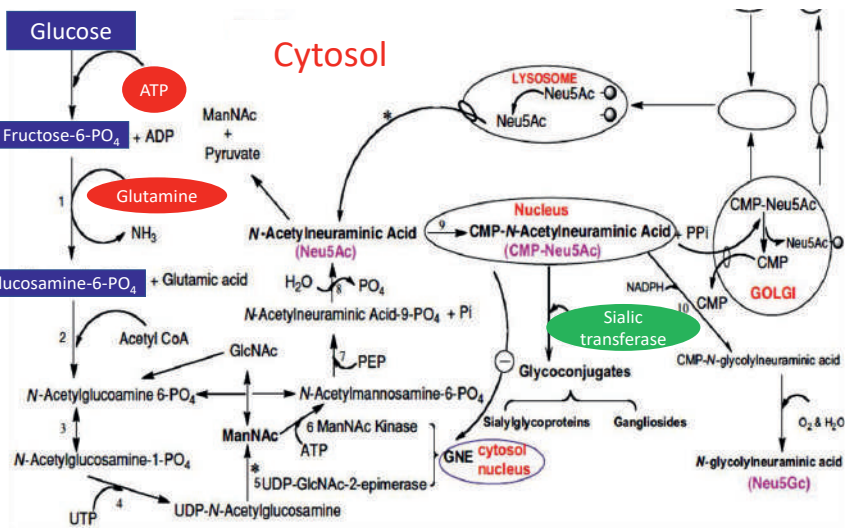
Gambar 11. Bentuk molekul *neural cell adhesion molecule* (NCAM) (Gascon *et al.*, 2007).

Keterangan: (A) Ilustrasi domain (kiri) dan modifikasi *post-translational modifications* (kanan) yang ditemukan pada inti protein NCAM. (B) Struktur molekul isoform NCAM yang berbeda. NCAM 180-140 adalah protein transmembran yang dibedakan pada sebagian kecil domain intraseluler. NCAM 120 berisi domain ekstraseluler yang terhubung ke membran melalui jangkar GPI. Terakhir NCAM terlarut (*soluble NCAM*) hasil dari penghapusan enzimatik domain ekstraseluler isoform NCAM. (C) Model interaksi NCAM saat ini, di mana bagian *cis* berinteraksi dengan IgI dan IgII (lingkaran merah). Interaksi sisi *trans* CAM dengan membran sel membutuhkan inisiasi dari sisi *cis*.

berhubungan dengan perubahan morfogenetik selama perkembangan seperti migrasi sel, sinaptogenesis, dan pertumbuhan akson. PSA-NCAM dipertahankan hingga dewasa, dan menunjukkan tingkat plastisitas yang cukup tinggi dengan membentuk molekul pemicu plastisitas di sistem sarafnya (Gascon *et al.*, 2007).

Sialic Acid (Sia)

Sintesis *sialic acid* (asam sialat) terjadi di semua jaringan dengan glukosa sebagai substrat atau produk glikolisisnya dengan enzim kunci UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase, di mana enzim mengawali konversi UPD-Glc-Nac menjadi ManNAc. ManNAc menjadi substrat awal sintesis Sia. Struktur asam sialat banyak terlibat dalam molekul glikokonjugasi yang berfungsi di dalam perkembangan neural, transmisi sinaps, kognisi dan pembentukan memori, fungsi imun dengan menyerang invasi patogen (Wang, 2012).



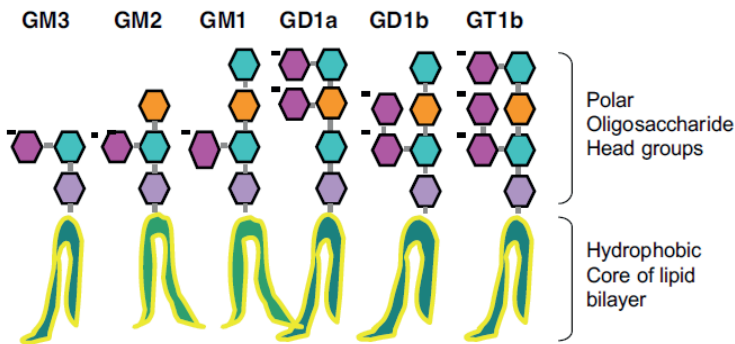
Gambar 12. Jalur metabolisme sintesis *sialic acid* (Sia) (Wang, 2012).

Keterangan: enzim yang terlibat: 1) *glucosamine-6-phosphate synthase*; 2) *glucosamine-6-phosphate N-acetyltransferase*; 3) *N-acetylglucosamine-6-phosphate mutase*; 4) *UDP-N-acetylglucosamine pyrophosphorylase*; 5) (*Enzim kunci) *UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase*; 6) *N-acetylmannosamine kinase*; 7) *N-acetylneuraminase-9-phosphate synthase*; 8) *N-acetylneuraminase-9-phosphate phosphatase*; 9) *CMP-N-acetylneuraminase synthetase*; dan 10) *monooxygenase*.

Bentuk aktif Sia (CMP-Sia) disintesis di dalam nukleus. Pada jalur ini ManNAc-6-P mengalami kondensasi (dengan *phosphoenol pyruvate*) melalui reaksi kondensasi aldol membentuk turunan Sia *Neu5Ac-9-phosphate* oleh enzim *phosphatase dephosphorylates* Neu5Ac-9-P. Enzim ini memerlukan aktivasi oleh *cytidine triphosphate* (CTP) menghasilkan donor nukleotida, CMP-Neu5Ac. Rangkuman jalur sintesis dapat dilihat pada Gambar 12 (Wang, 2012).

Hidroksilasi 1 proton pada gugus N-acetyl rantai C5 CMP-Neu5Ac, menghasilkan tipe lain Sia, *N-glycolylneuraminic acid* (Neu5Gc) yang diduga hasil derivat dari diet yang kaya daging dan produk susu. *2-keto-3-deoxy-d-glycero-d-galacto-nononic acid* (KDN) merupakan hasil deaminasi atom C5 pada gugus asil. Kadar KDN ditemukan tinggi di dalam *cord red blood cells* (RBCs) janin baru lahir, ~2.4 kali lebih besar dari pada KDN pada ibu/wanita sehat yang tidak hamil (Wang, 2012).

Asam sialat berperan penting dalam perkembangan otak anak. Zat gizi dalam asam sialat dibutuhkan dalam pertumbuhan, migrasi, pematangan sel saraf otak, pembentukan hubungan antar sel saraf secara sempurna, dan menyimpan informasi di dalam otak. Kandungan nutrisi ini secara alami terdapat di dalam air susu ibu, susu, telur, dan daging. Sejauh ini, konsentrasi gangliosida terutama pada *gray matter* atau pada otak besar serta *cerebral cortex* yang berperan penting dalam membentuk memori. Hasil riset yang ada menunjukkan, suplementasi



Gambar 13. Struktur kimia beberapa gangliosida menunjukkan posisi *sialic acid* (Sia) (Wang, 2012).

Keterangan: gangliosida GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, dan GT1b dalam struktur kimiawi bisa dalam bentuk polar oligosakarida dan hidropobik yang berfungsi pada target sel yang berbeda.

gangliosida dapat meningkatkan kemampuan belajar dan mengingat pada anak. Maka dari itu, para ibu hamil dianjurkan memperbanyak asupan nutrisinya dengan mengonsumsi bahan makanan yang mengandung gangliosida GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, dan GT1b, seperti susu, daging, dan telur. Nutrisi gangliosida juga diperlukan pada bayi baru lahir hingga anak-anak agar hubungan antar sel otak yang belum sempurna bisa tersambung dengan baik. Penambahan gangliosida pada susu juga bisa diberikan pada bayi setelah melalui masa pemberian ASI eksklusif atau saat berusia enam bulan (Gascon *et al.*, 2007; Wang, 2012).

Distribusi Sia di dalam jaringan hewan banyak ditemukan dalam bentuk Neu5Ac, Neu5Gc, dan jarang dalam bentuk KDN. Makanan hewani termasuk daging merah, ikan, dan produk unggas kaya akan Sia (Wang, 2012).

Sia dan Gangliosida

Gangliosida merupakan glikosfingolipid kompleks yang mengandung satu atau lebih residu Sia, dan banyak ditemukan di dalam membran sel vertebrata. Secara struktur gangliosida merupakan molekul *amphipathic* yang mengandung bagian *ceramide* yang bersifat hidrofobik. Rantai lemak asil diikat dengan *ceramide* melalui ikatan amida. Bagian hidrofilik membran terdapat rantai oligosakarida sialilat di bagian terminalnya yang mengandung gula netral, glukosa (Glc), galaktosa (Gal), *N-acetylglucosamine* (GlcNAc), *N-acetylgalactosamine* (GalNAc), *fructosa* (Fuc), dan residu Sia (Neu5Ac, Neu5Gc, dan KDN) (Wang, 2012).

Poly sialic acid disintesis oleh *polysialyltransferases* (polySTs), ST8Sia II, dan ST8Sia IV, keduanya mengatalis transfer Sia dari prekursor gula nekleotida aktif (CMP-Sia) ke dalam substrat penerima utama, yaitu NCAM. ST8Sia II dominan di dalam embrio dan bayi baru lahir, sementara ST8Sia IV ditemukan pada orang dewasa. Kerja dua enzim ini diatur oleh waktu dan jaringan spesifik (Wang, 2012).

Fungsi kognitif tergantung pada aktivitas dinamik *remodeling* jaringan neuronal karena PSA-NCAM berperan dalam plastisitas otak, maka bagian otak yang mengandung ekspresi PSA-NCAM yang tinggi menjadi bagian proses memori dan belajar yang paling penting, di mana kerja sama NCAM dan PSA-NCAM dapat mengubah CA1LTP di dalam hipokampus tanpa memengaruhi transmisi sinap basal (Gascon, *et al.*, 2007).

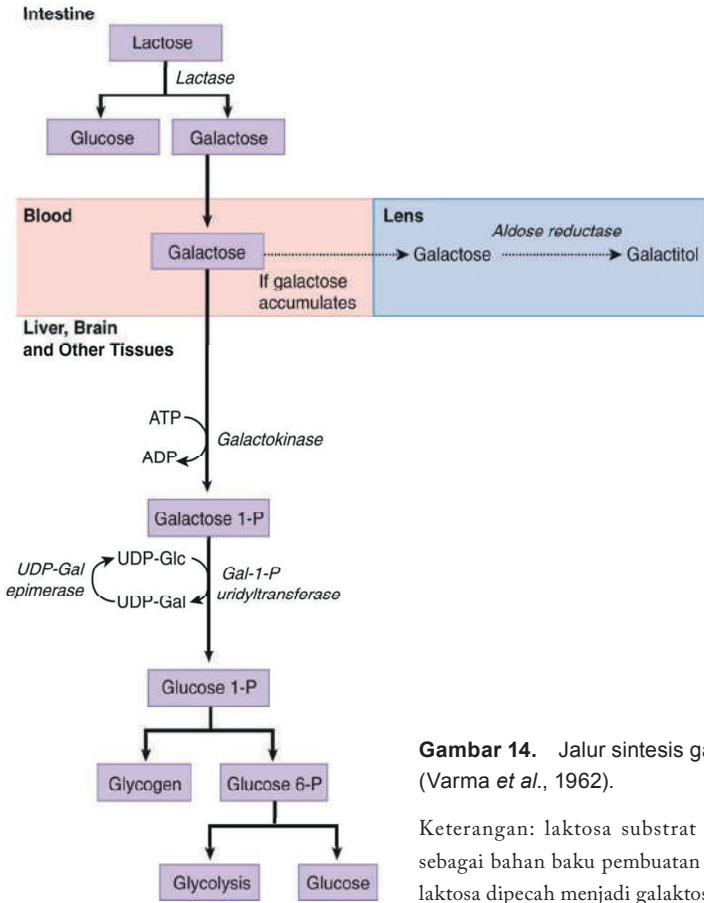
Laktosa

Laktosa adalah substrat untuk pembuatan galaktosida yang selanjutnya menjadi bahan baku pembuatan *galactolipid*, di mana laktosa dipecah menjadi galaktosa dan glukosa. Dalam sintesis galaktosida, baik glukosa dan galaktosa dapat bertindak sebagai prekursor dalam membentuk bagian heksosa yang nantinya diubah menjadi gangliosida (Varma *et al.*, 1962).

Laktosa ($C_{12}H_{22}O_{11}$) adalah gula yang diperoleh dari susu dalam bentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air anhidrat. Glukosa merupakan bahan pembentuk utama laktosa (85% dari atom karbon dalam laktosa berasal dari glukosa). Sebanyak 85% sumber glukosa di hati berasal dari propionat pemecahan protein (glukoneogenesis) di jaringan. Dalam proses pembentukan laktosa sebuah molekul glukosa diubah menjadi galaktosa. Molekul galaktosa ini kemudian dihubungkan dengan sebuah molekul glukosa kedua untuk membentuk laktosa. Pada tahap akhir dalam formasi laktosa digunakan enzim *lactose-synthetase* sebagai katalis yang terdiri dari dua unit, yaitu α -laktalbumin dan *galactosyl-transferase*. Formasi laktosa terjadi dalam badan golgi (Wang, 2012).

Unit α -laktalbumin disintesis pada ribosom dan bergerak menuju ke lumen *endoplasmic reticulum* ke badan Golgi, dan ketemu sub unit kedua, yaitu *galactosyl-transferase* dari *lactose-synthetase* terbentuk dalam badan Golgi, maka dianggap pembentukan laktosa juga terjadi di situ, dan laktosa tersebut dengan partikel protein diangkut keluar menuju vakuola. Faktor yang memengaruhi sintesis laktosa tergantung pada 1) kadar glukosa; 2) hormone insulin; dan 3) adanya sub unit protein, yaitu α -laktalbumin dan *galactosyl-transferase* (Wang, 2012).

Famili lipid yang mengandung galaktosa, yaitu gangliosida, ditemukan khusus di *gray matter* dan *cerebroside* saat lahir. Dalam sintesis galaktolipid dua molekul heksosa diubah menjadi lipid. UDP-galaktosa merupakan donor galaktosil yang sebenarnya. UDP-galaktosa terbentuk dari 1) *UDP-glucose* dengan *galactose 1-phosphate* yang dikatalisis oleh enzim *uridylyltransferase* (reaksi 1); atau 2) epimerisasi UDP-glukosa yang memerlukan donor NAD dan dikatalis oleh *UDP-galactose-4-epimerase* (reaksi 2). Kedua reaksi ini tergantung pada ketersediaan *UDP-glucose* yang dihasilkan oleh reaksi UDP (reaksi 3 dan 4). Jalur akhir tergantung pada ketersediaan transferase, epimerase, dan galaktosa 1-fosfat atau NAD (Varma *et al.*, 1962).



Gambar 14. Jalur sintesis galaktosa dari laktosa (Varma *et al.*, 1962).

Keterangan: laktosa substrat pembuat galaktosida sebagai bahan baku pembuatan *galactolipid*, kemudian laktosa dipecah menjadi galaktosa dan glukosa.

Peran Karbohidrat Terhadap Fungsi Kognitif

Glukosa adalah sumber utama energi di otak yang membutuhkan asupan konstan sekitar 100 mg/menit pada dewasa (kebutuhan pada masa anak-anak dua kali lipat daripada kebutuhan dewasa). Selama masa bayi, kebutuhan glukosa sekitar 60% asupan energi total. Penelitian menunjukkan kognitif anak dipengaruhi oleh asupan glukosa sebelum usia 3 tahun. Sukrosa, glukosa, fruktosa, dan laktosa menunjukkan pengaruh yang berbeda dalam menenangkan bayi yang menangis secara spontan. Sukrosa dan fruktosa memiliki pengaruh menenangkan yang sama efektifnya, sementara laktosa sama dengan air (Stephen, 2012; Sehrish, 2017).

Pemberian glukosa dapat meningkatkan memori pengucapan kata pada bayi. Pemberian gula dalam bentuk sukrosa memperbaiki kemampuan awal belajar bayi dan memperbaiki kontak mata, namun pemberian pada bayi prematur menyebabkan gangguan perkembangan motorik, *alertness*, dan orientasi setelah 5 minggu pemberian (Stephen, 2012).

Asupan fruktosa berlebih memicu kelainan perkembangan neurokognitif sebagai akibat penurunan aliran darah di area kortek serebral sehingga menurunkan koneksi sinap dan densitasnya. Pemberian sukrosa yang tinggi juga berhubungan dengan kelainan fungsi kognitif, khususnya memori spasial, memori pengenalan objek serta memori jangka panjang pada penelitian dengan model tikus (Naveed, 2017).

Lipid (Lemak)

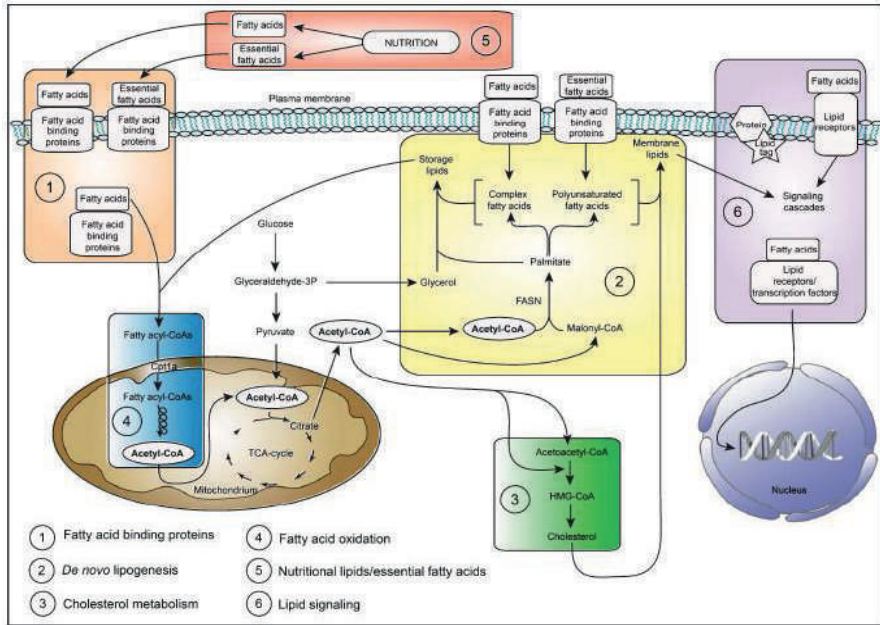
Otak tersusun dari lemak, merupakan organ ke dua yang mengandung lemak setelah jaringan adiposa, sehingga merupakan komponen utama penyusun otak yang terdiri dari kolesterol dan fosfolipid yang kaya asam lemak rantai panjang. Jaringan saraf mengandung 50% lipid (berat kering) atau 10% lipid (berat basah) di mana sekitar 35% lemak adalah asam lemak tidak jenuh dan kebanyakan adalah asam lemak tidak jenuh ganda. Lemak memegang peranan dalam memodifikasi struktur, fluiditas, dan fungsi membran. Beberapa jenis lemak kompleks terdapat di dalam otak (omega 3, 6, 9, dan 12), metabolisme serta komposisi otak berubah seiring perkembangan dan usia (Jumpson and Clandinin, 1995).

Lipid yang ditemukan dalam tubuh manusia termasuk asam lemak, fosfolipid, trigliserida, dan kolesterol. Omega-3 dan omega-6 PUFA dimasukkan ke dalam fosfolipid, keduanya tidak hanya berperan struktural dalam membran sel sistem saraf, tetapi juga memengaruhi fluiditas membran, fleksibilitas, permeabilitas, serta aktivitas enzim dan reseptor terkait membran (Heude *et al.*, 2003; Cederholm and Palmblad, 2010). Omega-3 dan 6 PUFA memainkan beberapa peran penting dalam penglihatan dan fungsi sistem saraf. DHA secara selektif dimasukkan ke dalam membran sel retina dan neuron, yang penting dalam penglihatan dan fungsi sistem saraf. Fosfolipid terdapat di otak yang berwarna abu-abu dan mengandung proporsi DHA dan AA yang tinggi, yang penting untuk fungsi sistem saraf pusat. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa menurunnya DHA di otak dapat

menyebabkan defisit belajar. Tidak jelas bagaimana DHA memengaruhi fungsi otak, tetapi perubahan dalam konten DHA pada membran sel neuronal dapat mengubah fungsi saluran ion atau reseptor yang terkait dengan membran, serta ketersediaan neurotransmitter (Dangour *et al.*, 2010).

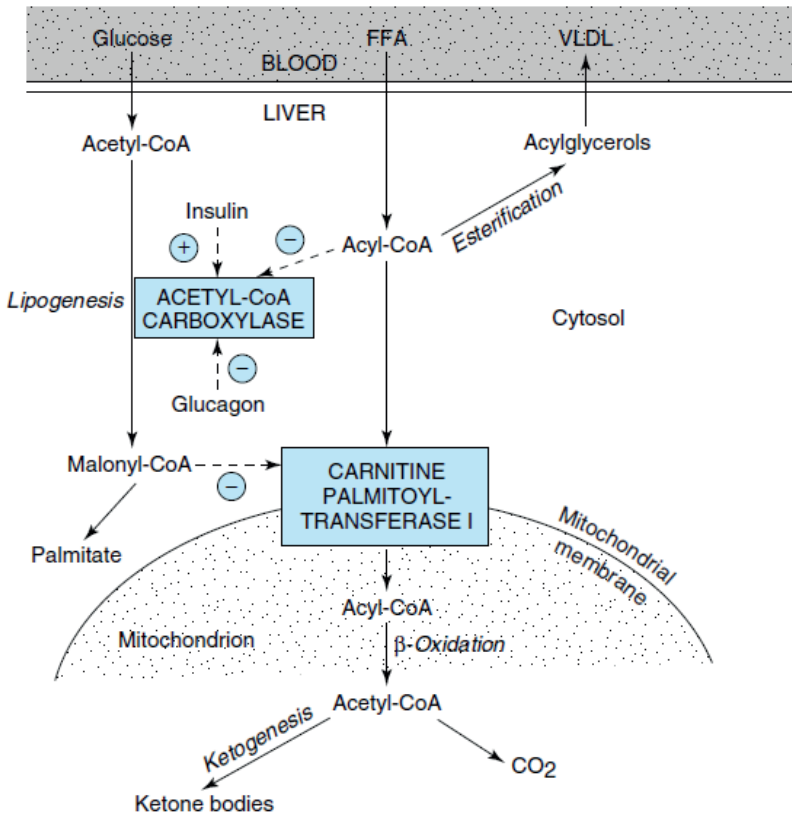
Asam lemak rantai panjang yang paling banyak didapatkan dalam fosfolipid otak adalah *arachidonic acid* (AA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA). AA dan DHA berperan penting dalam proses perkembangan otak, terutama pada saat otak tumbuh dengan cepat, yaitu pada trimester ke-3 kehamilan hingga usia 2 sampai 3 tahun (Salvati, 2000; Schmitt *et al.*, 2015).

Dalam neuron, AA dan DHA berperan sebagai bagian struktural non-mielin dari membran neuron. AA terdistribusi di fosfolipid membran sekeliling badan



Gambar 15. Jalur metabolisme lemak (Knobloch, 2017).

Keterangan: penomoran menunjukkan jalur metabolisme lemak yang berasal dari diet/ asam lemak penting (nomor 5) melalui *fatty acid binding proteins* (nomor 1) atau sintesis lipid secara *de novo* (nomor 2). Lipid, khususnya kolesterol (nomor 3) dan asam lemak penting/PUFA (nomor 2) membentuk *building blocks* penting dari semua jenis membran. Lipid dapat bertindak sebagai substrat energi di dalam mitokondria melalui oksidasi (nomor 4) dan perokisom (tidak ditunjukkan). Lebih jauh, lipid memiliki fungsi sinyal penting (nomor 6).



Gambar 16. Regulasi oksidasi asam lemak rantai panjang (Murray and Davis, 2003).

Keterangan: *Free Fatty Acids* (FFA) dari darah dimetabolisme di dalam hati dilaksanakan oleh enzim *acetyl CoA carboxylase*, selanjutnya FFA menembus membran mitokondria dengan bantuan enzim *carnitine palmytol-transferase1* masuk intrasel. Pengaruh regulasi positif (+) dan negatif (-) ditampilkan oleh tanda panah putus-putus, substrat yang ditunjukkan dengan tanda panah.

sel, sedangkan DHA sangat banyak didapatkan di membran presinaptik. Selama pertumbuhan otak, proses perpanjangan akson dan transformasi membutuhkan komposisi asam lemak, khususnya AA dan DHA (Salvati, 2000).

Defisiensi asam lemak esensial (ALA dan LA) terdapat pada pasien dengan malabsorpsi lemak kronis, *cystic fibrosis*, atau pasien dengan nutrisi parenteral tanpa PUFA. Manifestasi klinis dari defisiensi asam lemak esensial terutama berefek pada kulit (misalnya dermatitis), juga efek pada hematologi dan gangguan imunitas pada manusia. Berkurangnya pertumbuhan fisik pada bayi dan anak-

anak juga dikaitkan dengan defisiensi asam lemak esensial. Otak yang sedang berkembang mungkin sangat rentan terhadap efek defisiensi asam lemak esensial, karena fosfolipid di daerah otak tertentu diperkaya dengan DHA dan AA, kekurangan omega-3 atau omega-6 PUFA selama perkembangan otak dapat memiliki efek yang menetap pada fungsi visual dan kognitif. Penelitian pada tikus, bahwa defisiensi omega-3 PUFA mengganggu kinerja kognitif dengan memengaruhi sistem neurotransmitter dopamin di daerah korteks frontal otak. Kekurangan Omega-3 PUFA selama perkembangan janin juga telah terbukti memiliki efek buruk pada fungsi visual (Fotuhi *et al.*, 2009).

Lipid yang berasal dari ASI dipecah menjadi asam lemak oleh lipoprotein lipase yang berasal dari endotelium usus. Asam lemak masuk ke sel otak melalui *fatty acid transport protein* (FATPs) yang merupakan protein integral membran sel secara pasif. *Transporter* ini memungkinkan pengambilan asam lemak rantai panjang atau *long chain poly unsaturated fatty acids* (LC-PUFA) ke dalam sel. Pada manusia FATP memiliki 6 homolog (FATP1-6) dan memiliki aktivitas asil-KoA sintetase sehingga memungkinkan perubahan asam lemak menjadi *long-chain acyl-CoA* setelah pengambilan melewati plasma membran. FATP1 dan FATP4 banyak ditemukan di otot, FATP6 dan FATP1 di jantung, sedangkan FATP5 di liver. Enzim lain yang berperan menambahkan gugus asil-KoA pada rantai asam lemak antara lain *fatty acyl-CoA synthase* (FACS) yang membutuhkan 2 molekul ATP untuk aktivasi (Houten & Wanders, 2010; Bazinet & Layé, 2014).

Membran mitokondria bersifat *impermeabel* terhadap asil-KoA sehingga asil-KoA menggunakan mediasi karnitin agar bisa melewati membran mitokondria, di mana asil-KoA diubah menjadi asil karnitin oleh *Carnitine palmitoyl transferase1* (CPT1) yang selanjutnya mengubah *long-chain acyl-CoA* menjadi *long-chain acyl carnitine*. CPT memiliki 2 isoform penting, CPT1A bekerja di dalam liver, otak, ginjal, *spleen*, usus, pankreas, ovarium, fibroblas, dan CPT1B yang bekerja di dalam otot, testis, dan jantung (Houten & Wanders, 2010).

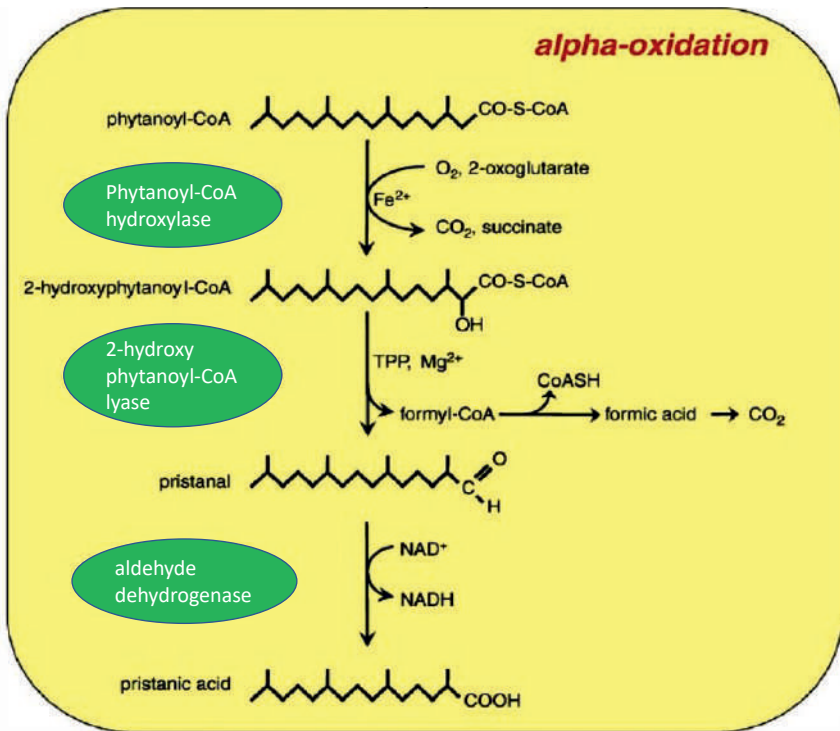
α -Oksidasi Asam Lemak

Jalur metabolisme α -oksidasi menggunakan asam lemak rantai bercabang banyak sebagai substratnya, disebut *phytanic acid* yang banyak ditemukan di dalam susu. Molekul ini memiliki kadar yang tinggi di dalam otak, hati, dan ginjal

penderita kelainan neurologis, seperti *Refsum's syndrome*, *Zellweger syndrome*, *neonatal adrenoleukodystrophy* (NALD), *infantile Refsum disease* (IRD) dan *rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1* (RCDP-1). Jalur ini terjadi di dalam peroksisom (Jansen and Wanders, 2006).

Phytol dihasilkan melalui beberapa tahapan (Gambar 16).

1. Setelah pengaktifan *phytanic acid*, terjadi hidroksilasi *phytanoyl-CoA* menjadi *2-hydroxyphytanoyl-CoA* oleh enzim *phytanoyl-CoA hydroxylase* (PhyH/Pahx). Kinerja enzim bergantung pada ketersediaan Fe^{2+} , askorbat dan *2-oxoglutarate*. Selama reaksi pengaktifan, dihasilkan asam format.
2. Perubahan *2-hydroxyphytanoyl-CoA* menjadi *pristanal* oleh enzim *2-hydroxyphytanoyl-CoA lyase* (2HPCL) yang terdapat di dalam peroksisom. Perubahan terjadi dalam beberapa reaksi berikut:



Gambar 17. Jalur α -oksidasi *phytanic acids* (Jansen and Wanders, 2006).

Keterangan: *phytol* juga termasuk komponen diet yang dapat dikonversi menjadi *phytanoyl-CoA*, selanjutnya menjalani metabolisme dengan proses α -oksidasi.

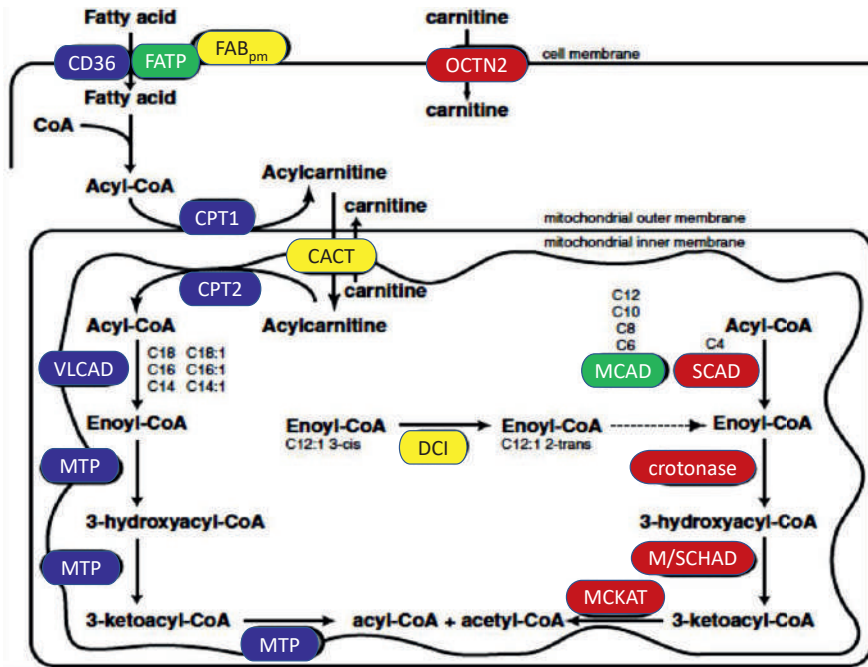
- a. *2-hydroxyphytanoyl-CoA* diubah menjadi asam aldehyd pristanal + *formyl-CoA* oleh *lyase*;
 - b. asam aldehyd pristanal mengalami dehidrogenasi menjadi asam pristanik oleh enzim *aldehyde dehydrogenase* yang membutuhkan NAD sebagai kofaktor; dan
 - c. asam pristanik mengalami dekarboksilasi menjadi pristanal oleh 2HPCL dengan ketersediaan TPP dan Mg^{2+} .
3. Dehidrogenasi pristanal oleh *aldehyde dehydrogenase* menjadi asam *phytanic* dengan *fatty aldehyde dehydrogenase* ALDH3A2 sebagai katalisator (Jansen & Wanders, 2006).

β-Oksidasi Asam Lemak

Kurang lebih 25% asam lemak mengalami β-oksidasi menjadi asetil-KoA dan CO_2 di dalam mitokondria. β-oksidasi asam lemak merupakan proses multistep di mana asil-KoA rantai panjang dipecah menjadi asetil-KoA yang jumlahnya tergantung pada panjang rantai karbon asam lemak (Fantini & Yahi, 2015).

β-oksidasi merupakan proses siklik pemendekan rantai asil-KoA setiap kali siklus selesai. Siklus diawali dengan dehidrogenasi asil-KoA menjadi *trans-2-enoyl-CoA* oleh enzim *very long-chain acyl-CoA* (VLCAD) diikuti hidrasi ikatan ganda *trans-2-enoyl-CoA* menjadi *L-3-hydroxy-Acyl-CoA* oleh *mitochondrial trifunctional protein* (MTP). *L-3-hydroxy-Acyl-CoA* mengalami dehidronegase menjadi *3-keto-acyl-CoA* oleh *long chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase* (LCHAD) yang selanjutnya mengalami hidrolisis oleh enzim thiolase yang membagi *3-keto-acyl-CoA* menjadi asetil-KoA dan asil-KoA yang lebih pendek 2 karbon diikuti pelepasan NADH dan FADH₂ sebagai pembawa elektron. Asil-KoA kembali mengalami dehidrogenasi, sementara asetil-KoA yang terbentuk dapat melalui 2 jalur metabolisme, yaitu melalui jalur β-oksidasi membentuk ATP sebagai sumber energi di otak melalui siklus TCA dan rantai transfer elektron, atau melalui jalur metabolisme lipid seperti *triacylglycerol*, *diacylglycerol*, *ceramide*, dan sebagainya (Jouvène, 2018).

Enzim *acetyl-CoA carboxylase* (ACC) merupakan enzim sentral yang terlibat dalam jalur β-oksidasi dan biosintesis asam lemak, berperan mengatalis reaksi karboksilasi asetil-KoA menjadi *malonyl-CoA* yang selanjutnya menjadi substrat



Gambar 18. β -Oksidasi asam lemak di dalam mitokondria (Houten and Wanders, 2010).

Keterangan: asam lemak ditranspor melintasi membran plasma, kemudian asam lemak diaktifkan menjadi asil-KoA di sitosol sitoplasma.

enzim *fatty acid synthase* dalam biosintesis asam lemak. Reaksi ini membutuhkan CO_2 dan ATP serta vitamin dan biotin sebagai koenzim (Houten & Wanders, 2010; Fagone & Jackowski, 2013).

CPT1 mengubah asil-CoA menjadi *acylcarnitine*, yang kemudian diangkut melintasi membran mitokondria oleh *carnitine acylcarnitine translocase* (CACT). CPT2 mengubah *acylcarnitine* kembali menjadi asil-KoA. Asil-KoA rantai panjang dimetabolisme oleh enzim yang terikat di membran, *very long chain acyl-CoA dehydrogenase* (VLCAD) dan *mitochondrial trifunctional protein* (MTP), yang memiliki aktivitas hidratase *long chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase* (LCHAD) dan tiolase. Asil-KoA rantai pendek dan menengah dimetabolisme dalam matriks mitokondria oleh *medium chain acyl-CoA dehydrogenase* (MCAD), *short chain acyl-CoA dehydrogenase* (SCAD), *crotonase*, *medium and short chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase* (M/SCHAD), dan *medium chain 3-ketoacyl-CoA thiolase* (MCKAT).

Oksidasi asam lemak tak jenuh seperti asam oleat membutuhkan aksi *isomerase dodecenoyl-CoA delta isomerase* (DCI). C18 menunjukkan asil-CoA dengan panjang rantai 18 atom karbon (Houten & Wanders, 2010).

Proses β -oksidasi ini melibatkan 4 enzim utama berikut.

1. *Acyl-CoA dehydrogenase*

Enzim ini membuat ikatan ganda molekul asil-KoA antara atom karbon ke tiga (C3) dan karbon ke dua (C2) pada susunan molekul di bagian gugus KoA, dalam prosesnya menghasilkan $FADH_2$.

2. *Enoyl-CoA hydratase*

Memindahkan ikatan ganda yang baru terbentuk dengan menambahkan gugus hidroksil (H_2) pada atom C3 dan C2 (menurun) gugus KoA.

3. *Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase*

Memindahkan hidrogen pada atom C2 yang baru terbentuk. Pada prosesnya terbentuk NADH.

4. *Ketoacyl-CoA thiolase*

Berperan melekatkan gugus KoA di atom C3 menjadi 2 molekul asetil-KoA dan Asil-KoA (2 karbon lebih pendek) (Houten & Wanders, 2010).

Peran Vitamin Dalam Siklus Asam Sitrat

Empat jenis vitamin B penting dalam siklus asam sitrat: riboflavin, dalam bentuk flavin adenine dinucleotide (FAD), kofaktor pada kompleks α -ketoglutarat dehidrogenase dan di dalam *succinate dehydrogenase*, niacin dalam bentuk *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD), koenzim untuk enzim *dehydrogenase* di dalam siklus *isocitrate dehydrogenase*, α -ketoglutarate *dehydrogenase* dan *malate dehydrogenase*, thiamin (vitamin B1) sebagai *thiamin diphosphate*, koenzim untuk dekarboksilasi dalam reaksi yang melibatkan *dehydrogenase*, α -ketoglutarate *dehydrogenase* dan *pantothenic acid* sebagai bagian dari koenzim A, kofaktor yang melekat pada residu aktif asam karboksilat seperti *acetyl-CoA* dan *succinyl-CoA* (Murray & Davis, 2003).

Ketogenesis—Pembentukan *Ketone Bodies*

Mitokondria liver memiliki kapasitas mengubah asetil-KoA dari β -oksidasi asam lemak. Molekul *ketone bodies* terdiri dari *acetoacetate*, *3-hydroxybutyrate*

(disebut juga β -hydroxybutyrate) dan acetone (produk sampingan non-metabolik). Dua molekul ketone bodies (acetoacetate, 3-hydroxybutyrate) fungsional merupakan asam organik, selanjutnya ditranspor ke dalam darah dan jaringan perifer di mana diubah kembali menjadi asetil-KoA yang selanjutnya dioksidasi dalam siklus TCA (Murray & Davis, 2003; Fantini & Yahi, 2015).

Ketone bodies merupakan sumber penting di jaringan perifer karena 1) terlarut dalam larutan (aqueous solution) sehingga tidak perlu bergabung dengan lipoprotein atau dibawa oleh albumin seperti lipid yang lainnya; 2) diproduksi di dalam liver selama periode ketika asetil-KoA dalam liver berlebih; dan 3) ketone bodies digunakan secara proporsional ketika konsentrasi dalam darah oleh jaringan ekstrahepatik, seperti otot skeletal, jantung, dan korteks ginjal. Otak menggunakan ketone bodies untuk membantu kebutuhan energi jika kadar glukosa darah menurun (Murray & Davis, 2003).

Asetil-Ko yang diproduksi oleh degradasi asam lemak menghambat enzim *pyruvate dehydrogenase* dan mengaktifkan enzim *pyruvate carboxylase*. Oksaloasetat (OAA) kemudian diproduksi dan digunakan oleh liver untuk glukoneogenesis dari siklus TCA, kemudian asetil-KoA masuk ke dalam jalur sintesis ketone bodies (oksidasi asam lemak menurunkan NAD^+ dan meningkatkan NADH), kadar NADH yang meningkat menyebabkan OAA diubah menjadi malat dan mengubah jalur asetil-KoA yang seharusnya masuk ke jalur siklus TCA menjadi jalur ketogenesis (Murray & Davis, 2003).

1. Sintesis 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG) CoA: merupakan tahap awal sintesis, pembentukan asetoasetil-CoA terjadi secara bolak balik oleh enzim thiolase. *Mitochondrial HMG CoA synthetase* menggabungkan 3 molekul asetil-KoA dengan asetoasetil-KoA menjadi HMG CoA (prekursor kolesterol).
2. Sintesis ketone bodies: HMG-CoA.

Asil karnitin dapat masuk ke dalam membran dalam mitokondria melalui mekanisme penukaran, di mana asil karnitin masuk dan karnitin di dalam membran dan keluar dari dalam membran mitokondria yang difasilitasi oleh enzim *carnitine acylcarnitine translocase* (CACT; SLC25A20), sesampai di dalam membran, asil karnitin diubah kembali menjadi asil-KoA dan melepaskan karnitin bebas oleh CPT2 atau *carnitine acetyl transferase* (CAT) yang berada di dalam matriks. Asil karnitin dapat keluar dari matriks mitokondria menuju sitosol,

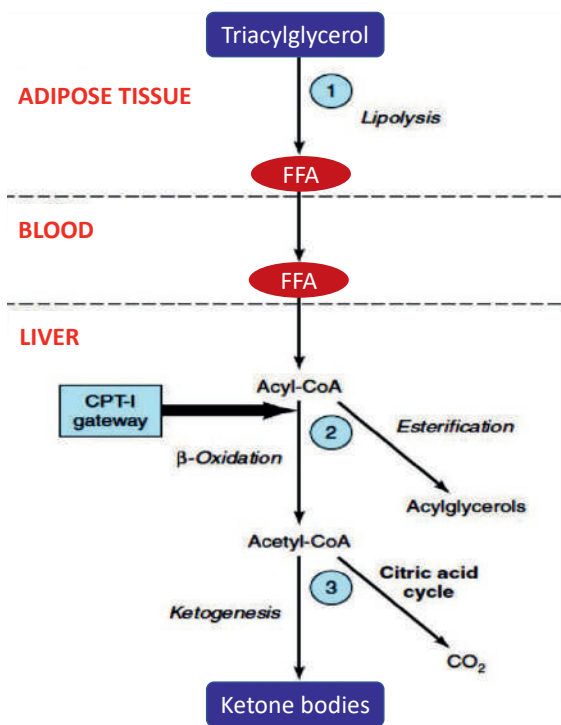
selanjutnya dikeluarkan melalui urine oleh aktivitas CACT, sehingga enzim ini berperan juga sebagai mekanisme detoksifikasi penting jika akumulasi asil-KoA tinggi, misalnya pada penderita FAOD (Houten & Wanders, 2010).

Proses ketogenesis diregulasi oleh 3 tahap penting yang krusial berikut.

1. Kontrol mobilisasi asam lemak bebas dari jaringan adiposa, ketosis tidak terjadi secara *in vivo*, kecuali terdapat peningkatan kadar sirkulasi asam lemak akibat lipolisis triasilgliserol di jaringan lemak. Asam lemak bebas merupakan prekursor *ketone bodies* di dalam liver. Dalam kondisi menerima makanan ataupun puasa, liver melepaskan 30% asam lemak bebas, sehingga pada saat konsentrasi tinggi maka fluks asam lemak masuk ke dalam liver. Faktor yang menggerakkan asam lemak bebas dari jaringan adiposa sangat penting dalam mengontrol ketogenesis (Murray & Davis, 2003; Fantini & Yahi, 2015).
2. Aktivitas enzim CPT1 di dalam liver menentukan proporsi asam lemak yang akan dioksidasi dan asam lemak yang mengalami esterifikasi atau ketogenesis.

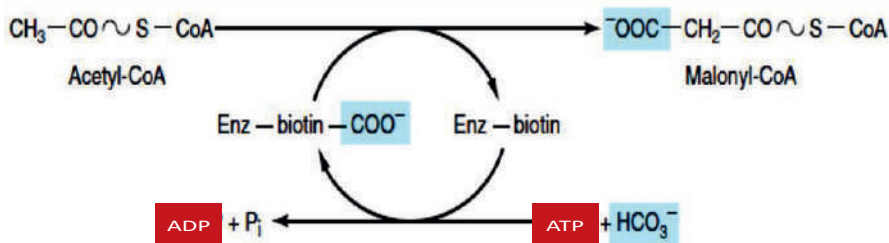
Asam lemak dapat mengalami oksidasi ataupun esterifikasi (ketogenesis) karena kontrol enzim CPT1 dan menghasilkan CO₂. Apabila kadar CPT1 tinggi maka oksidasi asam lemak meningkat. CPT1 akan rendah dalam kondisi ada asupan makanan (karbohidrat dan lemak) sehingga memicu rendahnya oksidasi asam lemak. *Malonyl*-KoA merupakan substrat intermediet awal dalam biosintesis asam lemak, dibentuk dari karboksilasi asetil-KoA (lihat reaksi pembentukan *malonyl-CoA* di sintesis lipid), dalam kondisi menerima asupan makanan, *malonyl-koA* merupakan *inhibitor* CPT-1, di mana asam lemak bebas memasuki sel liver dalam kadar rendah dan mengalami esterifikasi menjadi *acylglycerol* dan ditranspor keluar membran liver melalui *very low density lipoprotein* (VLDL) karena asam lemak bebas meningkat akibat kondisi starvasi, *acetyl-CoA carboxylase* dihambat secara langsung oleh asil-KoA dan konsentrasi *malonyl-KoA* menurun, menyebabkan CPT-1 terhambat sehingga asil-KoA mengalami β-oksidasi. Kondisi ini dipicu oleh starvasi dengan menurunkan rasio kadar insulin/*glucagon* sehingga β-oksidasi asam lemak bebas masuk ke dalam mitokondria dikontrol oleh CPT-1, dan keseimbangan pengambilan asam lemak bebas tidak dioksidasi namun diesterifikasi (Murray & Davis, 2003; Fantini & Yahi, 2015).

3. Pemisahan asil-KoA antara jalur ketogenesis dan siklus asam sitrat. Asetil-KoA yang dibentuk dari β -oksidasi dapat mengalami oksidasi di dalam siklus asam sitrat atau memasuki jalur ketogenesis membentuk badan keton, karena serum asam lemak bebas meningkat, secara proporsional asam lemak diubah menjadi *ketone bodies*, sementara asam lemak yang mengalami oksidasi lebih sedikit jumlahnya. Pemisahan asetil-KoA dalam memasuki siklus asam sitrat dan ketogenesis secara teoritis terjadi karena turunnya konsentrasi oksaloasetat, khususnya di dalam mitokondria sehingga mengubah fungsi siklus asam sitrat memetabolisme asetil-KoA menjadi ketogenesis. Turunnya kadar oksaloasetat terjadi karena peningkatan rasio konsentrasi NADH/NAD⁺ sehingga memengaruhi keseimbangan reaksi oksaloasetat dan malate. *Pyruvat carboxylase* yang mengatalisis perubahan piruvat menjadi oksaloasetat diaktifkan oleh asetil-KoA sehingga kadar oksaloasetat mencukupi untuk mengawali reaksi siklus asam sitrat (Murray & Davis, 2003; Fagone & Jackowski, 2013).



Gambar 19. Kontrol ketogenesis dan β -oksidasi asam lemak (Murray & Davis, 2003).

Keterangan: *Triacylglycerol* dapat menghasilkan energi di otak dengan memproduksi *ketone bodies*, yang prosesnya melalui *Acyl CoA* melalui jalur *CPT-1 gateway*.



Gambar 20. Pembentukan *malonyl-KoA* dari asetil-KoA (Murray & Davis, 2003).

Keterangan: pembentukan *malonyl-CoA* terjadi dalam dua tahap: 1) karboksilasi biotin melibatkan ATP; dan 2) transfer karboksil ke dalam molekul asetil-KoA membentuk *malonyl-KoA*.

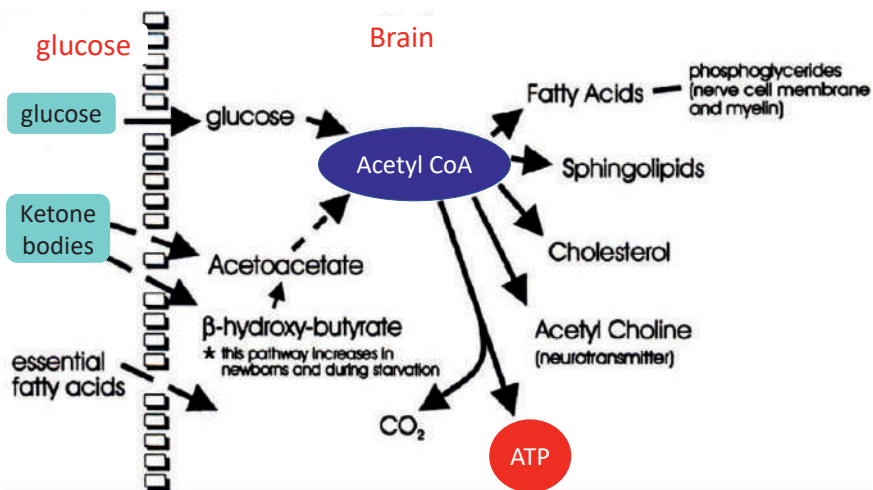
Lipogenesis–Sintesis Pembentukan Lipid

Asetil-KoA merupakan molekul dasar biosintesis asam lemak atau disebut juga lipogenesis. Jalur ini terjadi di banyak jaringan, termasuk otak, liver, ginjal, paru-paru, kelenjar mammae, dan jaringan adiposa. Kofaktor yang terlibat termasuk NADPH, ATP, Mn^{2+} , biotin, dan HCO_3^- sebagai sumber CO_2 , dalam jalur ini dihasilkan asam palmitat sebagai produk akhir (Murray & Davis, 2003).

Reaksi awal sintesis lipid adalah karboksilasi asetil-KoA menjadi *malonyl-KoA* dengan bikarbonat (HCO_3^-) sebagai sumber karbon dan ATP serta *acetyl-CoA carboxylase* (memerlukan biotin untuk aktivator) sebagai katalisator. *Acetyl-CoA carboxylase* merupakan protein multienzim yang mengandung sejumlah variabel subunit identik, masing-masing mengandung biotin, *biotin carboxylase*, *biotin carboxyl carrier protein*, dan *transcarboxylase* (Murray & Davis, 2003; Fantini & Yahi, 2015).

Elongasi Rantai Asam Lemak

Jalur elongasi terjadi di RE, merupakan sistem mikrosomal di mana asil-KoA asam lemak tak jenuh rantai panjang (dari C10 dan seterusnya) dengan menggunakan malonyl-KoA sebagai donor dan NADPH sebagai reduktan, dikatalis oleh sistem enzim mikrosom *fatty acid elongase*. Pemanjangan *stearyl-KoA* di dalam otak meningkat secara cepat selama periode mielinasi untuk memenuhi kebutuhan asam lemak C22 dan C24 membentuk *sphingolipid* (Murray & Davis, 2003).



Gambar 21. Metabolisme lipid dan turunan lipid di dalam otak (Jumpsen and Clandinin, 1995).

Keterangan: energi otak berasal dari glukosa dan *keton bodies*, setelah menembus BBB dan melalui proses Acetyl CoA menghasilkan ATP.

Selama fase aktif mielinasi oligodendrosit dan sel Schwann menggerakkan sejumlah besar lipid dalam periode waktu yang relatif pendek, ketika fase mielinasi selesai, oligodendrosit menyintesis 40% total lipid di dalam otak manusia (Schmitt *et al.*, 2015). Lipid dalam diet berperan penting dalam *myelogenesis*: deposisi lipid dan metabolisme berhubungan erat dengan biogenesis mielin. Jika ketersediaan lipid di saat fase aktif sintesis mielin terbatas maka dapat menyebabkan amielinasi, *dismyelinasi* dan demielinasi (Salvati *et al.*, 2000). Lipid di dalam mielin terdiri dari kolesterol, *galactosyl ceramide*, dan *ethanolamine plasmalogen*. Ketiga lipid ini menyusun 65% dari berat kering total lipid (Schmitt *et al.*, 2015). Lemak untuk sistem saraf, termasuk fosfolipid, sphingolipid, dan kolesterol disintesis di dalam otak dari glukosa, asam lemak esensial dan molekul kecil lain yang ditranspor dari darah ke otak (Gambar 21) (Jumpsen & Clandinin, 1995).

Asam Lemak dan Mielin

Di antara kelompok lipid, defisiensi *essential fatty acid* (EFA) diketahui memiliki efek penting terhadap perkembangan mielin. Defisiensi EFA *post-natal*

memengaruhi sintesis mielin, menurunkan mRNA yang terlibat dalam proses mielinasi. Defisiensi EFA *pre-* dan *post-natal* mengganggu proses belajar serta abnormalitas pergerakan dan penglihatan sehingga pemberian nutrisi selama masa perkembangan bertujuan: 1) mencegah pengaruh berbahaya pada fungsi mielin karena pemberian lipid selama masa *post-natal* awal menyebabkan perubahan penting mielin dalam menghadapi tantangan ditemui kemudian di siklus hidup (misalnya penuaan dan infeksi); dan 2) optimalisasi kondisi yang meningkatkan fungsi mielin (Salvati, 2000).

Asam lemak rantai n-5 pada EFA dapat ditemui dari beberapa sumber diet alami seperti ikan dan susu, namun konsentrasinya masih sangat rendah, tidak lebih dari 1–3% asam lemak total. Asam lemak rantai ganjil banyak ditemukan di dalam otak mamalia, diproduksi oleh α -oksidasi, namun peran fisiologisnya masih belum jelas (Salvati, 2000).

Sintesis Lemak di Dalam Otak

Lemak di jaringan saraf dapat diklasifikasikan menjadi lipid netral (tidak berubah, terdiri dari kolesterol, kolesterol ester, dan asil gliserol/gliserida), glikolipid, sulfatida, dan fosfolipid, dalam klasifikasi ini, *sphingomyelin* dikategorikan sebagai fosfolipid (Jumpsen & Clandinin, 1995).

Kolesterol

Kolesterol merupakan lipid struktural yang penting dari semua jenis membran mamalia. Kolesterol di dalam CNS diproduksi secara *in situ* dari sintesis *de novo* yang melibatkan 37 tahapan kompleks. Pada masa mielinasi sel oligodendrosit tidak menggunakan glukosa, tapi *ketone bodies* sebagai prekursor sintesis kolesterol, sehingga konsentrasi keton darah relatif tinggi ketika mielinasi terjadi (Schmitt *et al.*, 2015). Enzim yang terlibat dalam metabolisme *ketone bodies* di mana enzim tersebut mengubah asetoasetat dan β -*hydroxybutyrate* menjadi asetoasetil-KoA cukup melimpah di dalam oligodendrosit. Sintesis berlangsung di dalam retikulum endoplasma (RE), kemudian kolesterol dipindahkan dari RE ke badan Golgi dan mencapai mielin (Schmitt *et al.*, 2015).

Komposisi kolesterol di dalam otak adalah 23–25% dari total kolesterol tubuh. Berat kolesterol otak 15–30 mg/g jaringan, sementara di jaringan lain

hanya 2–3mg/g jaringan, jadi di dalam CNS, kolesterol memiliki fungsi penting. Kolesterol memperkaya selubung mielin, berperan sebagai lapisan isolasi dan meningkatkan kecepatan konduksi sel saraf. Kolesterol sangat melimpah di dalam membran sinaptik sehingga membantu transmisi sinyal saraf (Petrov *et al.*, 2016). *Ketone bodies* merupakan sumber utama atom karbon untuk lipogenesis selama masa perkembangan. Metabolisme cepat di otak dan peran *triacylglycerols* dalam menyuplai gugus asil untuk sintesis *glycerophospholipid* (Lajtha, 2009).

Sistem saraf mengandung sedikit triasilgliserol dan kolesterol ester. Kolesterol di dalam otak merupakan predominan, dalam bentuk bebas, dan tidak ditemukan dalam bentuk teresterifikasi. Fosfolipid mengandung sebuah gugus asam lemak, sebuah gugus alkohol dan residu asam fosfor. Kolesterol memiliki jumlah yang paling besar di antara neural lipid, terdiri dari 10% berat kering lemak total, kebanyakan terdapat di dalam mielin (Jumpsen & Clandinin, 1995).

Sebanyak 20% kolesterol janin mungkin diperoleh dari diet maternal pada kehamilan trimester pertama, namun sangat kecil kolesterol yang masuk ke dalam otak janin. Kolesterol otak janin diperoleh dari glukosa, dan menjadi bahan bakar penting dalam sintesis *de novo* kolesterol otak. Pada akhir kehamilan, diet tinggi kolesterol memicu penurunan sintesis kolesterol di liver karena terbatasnya kinerja enzim *3-hydroxy-3-methyl-CoA (HMG-CoA) reductase* oleh kolesterol. Di jaringan ekstrahepatik, pengambilan kolesterol lipoprotein menghentikan sintesis kolesterol (Clayton, 1998).

Sumber Kolesterol di Dalam Otak

Di luar sistem saraf, kolesterol disintesis *de novo* atau disediakan dari diet (ikatan lipoprotein). Sawar otak mencegah pengambilan kolesterol yang terikat dengan lipoprotein (lipoprotein-bound) dari sistem sirkulasi. Kebanyakan kolesterol di dalam otak (95%) berasal dari sintesis in situ terutama dari sel glia. Kolesterol otak ditemukan dalam 2 bentuk sumber penyimpanan.

1. Sumber penyimpanan berukuran kecil disebabkan tingkat *turn over* yang relatif cepat (paruh waktu 5–10 bulan, 8 mg/g) dan dibuat oleh membran plasma neurin (10%) dan sel glia (20%).
2. Sumber penyimpanan berukuran besar (70%) terdapat di dalam mielin (40 mg/g) dengan *turn over* yang sangat lambat (waktu paruh sekitar 5 tahun).

Tingkat optimal sintesis kolesterol terjadi selama masa aktif mielinasi oleh oligodendrosit (beberapa minggu pertama/beberapa bulan setelah kelahiran). Oligodendrosit menggunakan *ketone bodies* sebagai prekursor sintesis lipid (*ketones-metabolizing enzymes*), kadar plasma meningkat 10x selama masa pembentukan selubung mielin (Petrov *et al.*, 2016).

Sintesis *de Novo* Kolesterol: Faktor Kritis Neurogenesis

Seperti jenis lipid yang lain, kolesterol diproduksi secara *de novo* atau diambil dari sistem sirkulasi di dalam otak. Sintesis *de novo* lebih sering terjadi (sekitar 50–60%), khususnya selama proses perkembangan otak. Kolesterol merupakan komponen utama membran, khususnya di otak, di mana kolesterol berperan sebagai komponen kunci pembentukan selubung mielin yang membungkus akson. Kolesterol juga merupakan komponen penting untuk sinaptogenesis dan manipulasi sintesis kolesterol memicu defek masif perkembangan otak (Knobloch, 2017). Defisiensi kolesterol menghambat pertumbuhan dendrit (Petrov *et al.*, 2016). Fungsi umum kolesterol adalah menyediakan stabilitas mielin dengan mengatur fluiditas dan permeabilitas membran. Pada sel glia yang mengalami mielinasi, kolesterol berfungsi mengorganisir properti biofisik membran (Schmitt *et al.*, 2015).

Sintesis kolesterol dimulai dengan perubahan asetil-KoA menjadi *3-hydroxyl-3-methylglutaryl-coenzyme A* (HMG-CoA) melalui reaksi yang dikatalisis oleh HMG-CoA-synthetase, kemudian diubah secara *irreversible* menjadi *mevalonic acid* oleh HMG-CoA reductase (Petrov *et al.*, 2016). *Mevalonic acid* diubah menjadi *isopentenyl pyrophosphate* oleh mevalonate kinase, selanjutnya diubah menjadi *farnesylpyrophosphate* (prekursor biosintesis sejumlah molekul isoprenoid penting seperti *squalene*, *dolichol*, haem A, dan *ubiquinone*) dengan enzim utama *farnesylpyrophosphate synthase* yang terletak di dalam mitokondria (sitoplasma/peroksisom) (Dhar *et al.*, 2013).

Kolesterol merupakan derivat *squalene*. Perubahan lanosterol menjadi kolesterol pada tahap selanjutnya terjadi melalui 2 jalur: 1) jalur Kandutsch-Russell dengan prekursor intermediet *7-dehydrocholesterol* (di neuron) dan lanosterol (di astrosit); dan 2) jalur Bloch, prekursor intermediet adalah demosterol dari astrosit. Kedua jalur ini melibatkan berbagai enzim sehingga defisiensi salah satu jenis

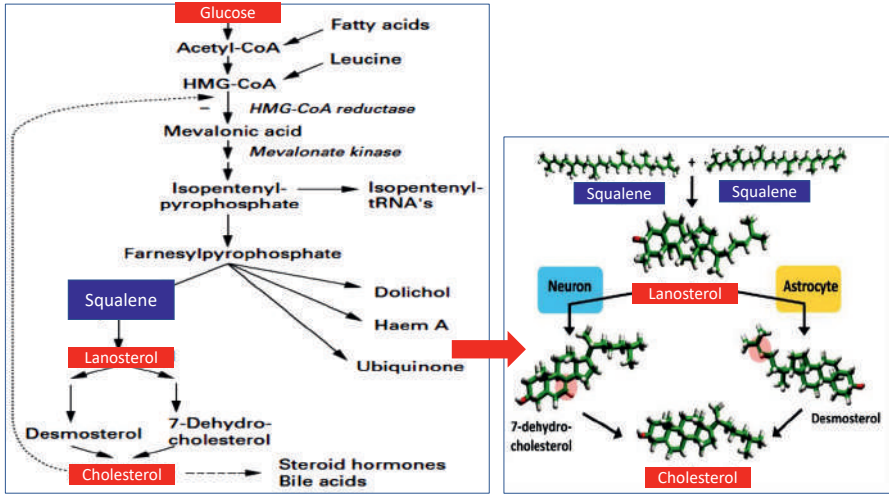
enzim akan mengganggu sintesis kolesterol. Sejumlah reaksi membutuhkan keberadaan protein pembawa sterol (Clayton, 1998). Diketahui terdapat 30 jenis enzim terlibat dalam katalisis sintesis kolesterol (Petrov *et al.*, 2016).

Di otak asetil-KoA diturunkan dari glukosa, tetapi di jaringan lain asam lemak dan bahan bakar ikut berperan seperti Gambar 21. Reaksi tersebut terjadi di dalam retikulum endoplasma atau sitoplasma, namun tahap awal terjadi di dalam peroksisom. Tahap awal dalam jalur ini juga dibutuhkan untuk sintesis *non-sterol-isoprenes-isopentenyl-tRNA*, *dolichol*, *ubiquinone*, dan haem A. Gugus *isopentenyl* di dalam tRNA penting untuk menstabilkan interaksi kodon-antikodon. *Dolichol* dibutuhkan untuk sintesis glikoprotein, *ubiquinone*, dan haem A penting untuk komponen *mitochondrial respiratory chain* (Clayton, 1998).

Transpor Kolesterol

Transpor kolesterol dari ER ke selubung mielin bersama *integral membrane protein* dari Badan Golgi melalui vesikel sepanjang mikrotubulus ke sisi paling dalam perkembangan selubung mielin. Perpindahan langsung kolesterol dari RE ke dalam plasma membran melalui pertukaran lipid dan molekul pembawa. Pada sisi kontak antara RE dengan membran plasma menjadi jalan pintas transfer lipid dari pusat sintesis kolesterol ke permukaan sel oligodendrosit sehingga kolesterol bergabung dengan selubung mielin (Schmitt *et al.*, 2015).

Lipid yang berikatan dengan protein membentuk lipoprotein, dan intinya disebut apolipoprotein, dengan kadar lebih tinggi di astrosit daripada sel lainnya. Apolipoprotein yang dihasilkan oleh astrosit disebut apolipoprotein E (apoE). ApoE berperan penting dalam menjaga homeostatis kolesterol otak, secara spesifik berperan pada transfer transeuler kolesterol dari astrosit ke neuron. Penggabungan apoE dan kolesterol terjadi di RE dan badan Golgi yang difasilitasi oleh *ATP-binding cassette (ABC) transporters*, seperti *ABCA1 transporter*. *Transporter ABC* terlibat dalam efuks astrosit. Pengambilan lipoprotein yang mengandung kolesterol oleh membran sel saraf dimediasi oleh reseptor kelompok *low-density lipoprotein*, khususnya *lipoprotein receptor related protein 1 (LRP-1)* (Fantini & Yahi, 2015).



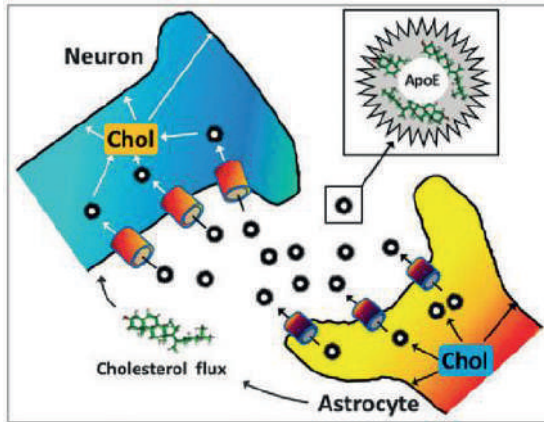
Gambar 22. Jalur sintesis kolesterol dan isoprene non-sterol (Clayton, 1998; Fantini and Yahi, 2015).

Keterangan: jalur Kandutsch–Russell dengan *7-dehydrocholesterol* sebagai produk intermediet lanosterol dan kolesterol. Di astrocit kolesterol disintesis melalui jalur *the Bloch pathway*, dengan desmosterol sebagai produk intermediet lanosterol dan kolesterol. Lanosterol ditentukan melalui kondensasi dua molekul *squalene*.

Regulasi Kolesterol

Sintesis kolesterol terjadi di dalam retikulum endoplasma. Kandungan kolesterol di dalam RE menunjukkan variasi yang lebih besar daripada di membran plasma, dan lingkungan kolesterol dipengaruhi oleh kadar kolesterol di dalam sel. Salah satu protein yang berperan dalam mengatur kolesterol adalah *sterol-regulatory element-binding protein* (SREBP-2), merupakan faktor transkripsi inaktif yang tertanam di dalam membran retikulum endoplasma dan mampu mengikat *SREBP cleavage-activating protein* (SCAP) yang berfungsi sebagai pendeteksi kolesterol. Pada saat kolesterol dalam sel tinggi, kompleks SREBP-2/SCAP ditahan di dalam membran RE oleh retensi protein *insulin-induced protein 1 dan 2* (INSIG-1 dan INSIG-2) (Petrov *et al.*, 2016).

Pada sel yang mengalami deplesi, interaksi antara *INSIG retention complex* dan SREBP-2/SCAP tidak terjadi sehingga SCAP mengiringi SREBP-2 ke kompartemen Golgi, SCAP melepaskan bagian terminal N SREBP-2 yang



Gambar 23. Fluks kolesterol antara astrosit dan neuron (Fantini & Yahi, 2015).

Keterangan: kolesterol tidak dapat berpindah dengan bebas sebagai zat terlarut antara astrosit dan neuron, maka kolesterol berikatan dengan apoE yang mengandung lipoprotein. Perpindahan dimulai di dalam RE astrosit, di mana kolesterol berikatan dengan lipoprotein. Lipoprotein ini dikeluarkan melalui *ABC transporter*. Di dalam neuron, lipoprotein yang diperkaya kolesterol diambil oleh *lipoprotein receptors 1* (LPR-1). Astrosit juga harus memenuhi kebutuhannya, sehingga sebagian neosintesis kolesterol tergabung di dalam membran astrosit. Di dalam neuron, kolesterol yang diperkaya lipoprotein diambil oleh *lipoprotein receptors* (LRP-11).

bertranslokasi di nukleus untuk berikatan dengan *sterol regulatory elements* (SRE) pada bagian promotor gen target 30 yang mengode enzim sintesis kolesterol. Kolesterol yang baru terbentuk, meninggalkan ER melalui mekanisme vesikular dan non-vesikular (dibawa oleh *protein carrier*) dan masuk ke dalam membran plasma, sehingga kandungan kolesterol di dalam RE rendah (Petrov *et al.*, 2016).

Defisiensi kolesterol di oligodendrosit menunjukkan kemandirian suplai lokal kolesterol ekstraseluler dan secara dramatis menurunkan mielinasi CNS. Pada kondisi reduksi mielinasi, selanjutnya kolesterol menurun hingga 90%, di dalam otak yang sudah matur hanya terjadi di dalam astrosit dan neuron, meskipun kecepatan sintesisnya 5x lebih lambat daripada astrosit. Biosintesis kolesterol neuronal berperan penting pada tingkat *survival* dan diferensiasi akson dan dendrit sehingga pembentukan sinaps menjadi tidak efisien. Periode pembentukan sinaps yang ekstensif ini membutuhkan kolesterol dari astrosit. Sintesis kolesterol oleh neuron penting dalam perkembangan otak, sementara otak orang dewasa bergantung pada sumber kolesterol eksternal (Petrov *et al.*, 2016).

Kolesterol dan Transmisi Sinaptik

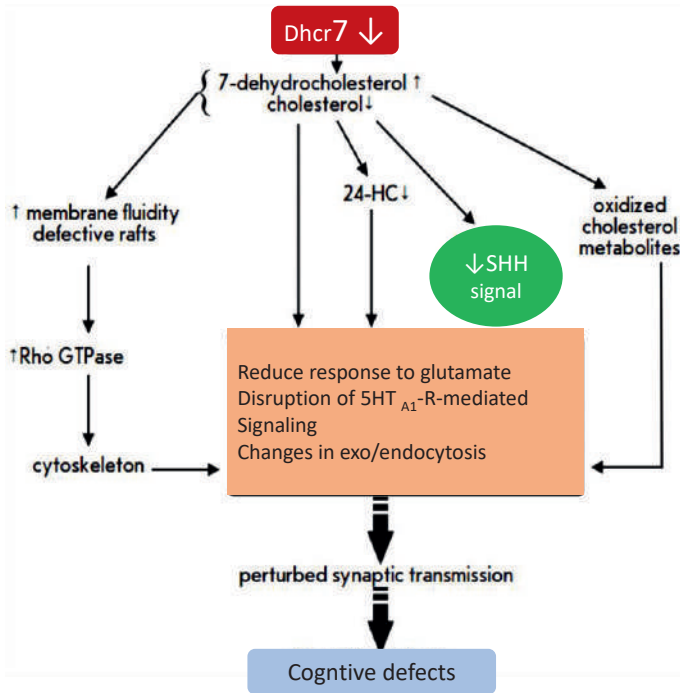
Terminal sel saraf presinaptik mengandung vesikel yang diisi dengan neurotransmitter, dalam merespons aksi potensial yang dipicu oleh influks Ca^{2+} , melalui saluran *potential-dependent Ca²⁺*, fusi vesikel sinaptik dengan membran presinaptik (eksositosis) menyebabkan neurotransmitter berdifusi melewati bibir sinaptik, mengikuti pelepasan ke membran postsinaps, neurotransmitter mengaktifkan dan mengubah potensial membran postsinaps. Transmisi sinaps merupakan salah satu proses sel yang pengaturannya cukup tinggi. Efisiensi transduksi sinyal berperan untuk mendukung fungsi dan *survival* neuron (Petrov *et al.*, 2016).

Mekanisme Pre-Sinaps dan Kolesterol

Peran kolesterol di dalam proses presinaps yang mengatur pelepasan neurotransmitter berhubungan dengan pengaruhnya pada biofisik membran, interaksi langsung dengan protein berpengaruh pada eksositosis dan endositosis, berimbas pada pembentukan dan perakitan lipid. Vesikel eksositosis sinapsis memengaruhi tekanan lekukan membran.

Kolesterol, merupakan 40% dari total lipid dalam vesikula sinaptik, berfungsi sebagai rangka untuk menstabilkan domain membran melengkung yang terbentuk selama pembelahan vesikula dan tunas. Diferensiasi difusi *transbilayer* kolesterol yang cepat (*flip-flop*) berkontribusi pada relaksasi energi dan pembentukan pori. Kolesterol mempromosikan penggabungan membran dengan berinteraksi dengan protein vesikular (*synaptophysin*) dan protein presinaptik yaitu *syntaxin-1*. Sisi eksositik dan domain vesikel membran mengandung rakitan kolesterol. Pengganti lipid konstituen rakitan merupakan kunci protein vesikel, seperti pompa proton, sinaptofisin, sinaptotagmin, dan protein eksositotik membran presinaptik (misalnya *syntaxin*, SNAP-25, sinaptobrevin, Munc-18, dan saluran *potential-dependent Ca*) (Petrov *et al.*, 2016).

DHCR7 adalah presinaps berupa protein yang dikodekan oleh gen DHCR7 pada manusia. Protein yang dikodekan oleh gen ini adalah enzim yang mengatalisasi produksi kolesterol dari *7-dehydrocholesterol* menggunakan NADPH. Gen DHCR7 mengodekan *delta-7-sterol reductase* (EC 1.3.1.21), enzim biosintesis sterol mamalia yang mengubah *7-dehydrocholesterol* (7-DHC) menjadi



Gambar 24. Pengaruh perubahan sintesis kolesterol dalam proses presinaps (Petrov *et al.*, 2016).

Keterangan: DHCR7 adalah presinaps yang berupa protein, berfungsi sebagai *inhibitor* biosintesis kolesterol menyebabkan kerusakan kognitif.

kolesterol. Enzim ini menghilangkan ikatan rangkap C (7-8) yang diperkenalkan oleh sterol delta8-delta7 isomerase. Selain itu, perannya dalam malformasi yang diinduksi oleh substrat yang diketahui sebagai inhibitor dari biosintesis kolesterol, seperti AY9944 dan BM15766 sangat merusak perkembangan otak (Ke, 2006; Gregory, 2010).

Efisiensi eksositosis tergantung pada asosiasi protein eksotik dengan rakitan lipid. Isoform sintaksin dapat dikelompokkan ke dalam potongan-potongan di dalam plasma membran, tergantung pada kandungan kolesterol yang menjelaskan properti fungsional pada sisi di mana terjadi eksositosis, hal ini menunjukkan tahap fusi membran dipicu oleh penggabungan/pemisahan rakitan tertentu, meskipun saluran *potential-dependent Ca-channels* dan protein SNARE, serta protein *neuronal calcium sensor 1* (NCS-1) yang meningkatkan aktivitas saluran

Ca, di sisi lain membatasi mikrodomain yang berbeda koalesensi ini mendukung eksositosis dengan mengelompokkan protein (Petrov *et al.*, 2016).

Anion lipid dan *phosphatidylinositol 4,5-bisphosphates* mungkin mengakumulasi lipid, memengaruhi protein eksositik dan pembentukan ulang membran. *Oxysterol 5 α -cholestan-3-one* mengganggu integritas perakitan lipid pada saat sinapsis, menghalangi eksositosis, dan penurunan jumlah vesikel yang ada untuk neurotransmisi. Kerusakan metabolisme kolesterol berpengaruh negatif pada pengelompokan vesikel sinaptik dan arus ion yang berkontribusi pada potensial aksi. Kolesterol membran secara spesifik berpotensi menimbulkan eksositosis, di mana secara spontan melepaskan vesikel sinaptik yang ditahan oleh kolesterol, tidak dapat disangkal bahwa kolesterol mengontrol pelepasan vesikula sinaptik secara spontan dengan mencegah kelebihan aktivitas protein kinase (seperti A, C, CAMK II) dan pengaktifan jalur *NADPH-oxydase-ROS-TRPV1-channel-Ca²⁺-calcineurin* sehingga eksositosis spontan sangat berpengaruh terhadap penurunan kolesterol membran, melalui peningkatan pelepasan spontan akhirnya menghabiskan populasi vesikel sinaptik, menginduksi desensitisasi reseptor neurotransmitter, regulasi biosintesis protein lokal. Perubahan kandungan kolesterol membran meningkatkan pelepasan neurotransmitter non-vesikular pada sinapsis periver dan sentral (Petrov *et al.*, 2016).

Post-Sinaptik dan Kolesterol

Perubahan jumlah dan kandungan reseptor postsinaps merupakan faktor kritis terhadap plastisitas sinaptik, terjadi melalui difusi lateral (antara postsinapsis dan bagian ekstrasinaptik) dan jalur endo-eksositik reseptor pada gambar transmisi sinaptik. Jalur reseptor diatur oleh interaksi antara protein pembangun (*scaffold proteins*) dan konstituen membran lipoprotein. Aktivitas reseptor dan transduksi sinyal di hilir (*downstream*) tergantung pada kandungan kolesterol membran. Densitas postsinaps merupakan kumpulan makromolekul yang terdiri dari protein yang bertanggung jawab untuk sinyal postsinaptik dan plastisitas membran, dan terikat dengan rangka lipid. Depleksi kolesterol yang akut menghambat eksositosis reseptor AMPA. Depleksi kronis kolesterol dan fosfolipid menyebabkan gangguan regulasi internalisasi reseptor AMPA (Petrov *et al.*, 2016).

Penurunan kolesterol sebesar 25% secara alami menyebabkan akumulasi reseptor AMPA pada permukaan sel, karena kerusakan endositosis dan difusi lateral. Hilangnya kolesterol memicu pelepasan *myristoylated alanine rich C-kinase substrate* (MARCKS) dari *phosphoinositol-4,5-bisphosphates* membran yang dikatalis oleh *phosphoinositol-3-kinase* menjadi *phosphoinositol-3,4,5-triphosphates* untuk menstabilkan *F-actin* dan meningkatkan aktivitas Akt Kinase. *F-actin* membatasi mobilitas reseptor AMPA, dan Akt kinase menekan enzim *glycogen synthase kinase 3 β* (GSK3 β) berimplikasi pada jalur endositotik reseptor AMPA. Deplesi kolesterol menghambat influks Ca²⁺ melalui reseptor NMDA, memicu desensitisasi, dan menekan potensial aksi jangka panjang di hipokampus. 24-HC alosterik berpotensi respons reseptor NMDA, memfasilitasi potensi jangka panjang pada irisan hippocampal. 25-HC (dalam kisaran submikromolar) melawan efek 24-HC. Influks Ca²⁺ melalui reseptor NMDA dapat memicu plastisitas sinaptik dan kematian sel (apoptosis) serta toksisitas perangsangan (*excitatory toxicity*), tergantung pada amplitudo influks Ca²⁺ dan lokalisasi reseptor berada di dalam atau di luar rakitan, di ruang sinaptik atau ekstrasinaptik. Reseptor NMDA berhubungan dengan interaksi rakitan dengan caveolin-1 yang dibutuhkan untuk menginduksi jalur famili Src-kinase dengan meningkatkan aktivasi *extracellular signal-regulated kinases* (ERK) yang mendorong *survival* neuron. Aktivasi berlebihan dari reseptor NMDA ekstrasinaptik yang memiliki pengaruh besar terhadap toksisitas perangsangan (Petrov *et al.*, 2016).

Rakitan lemak mengandung *excitatory amino acid transporter-4* (EAAT-4) dan hilangnya kemampuan kolesterol menurunkan pengambilan glutamat oleh sel glia dan neuron yang difasilitasi oleh *Na⁺-transporter-mediated* yang memicu toksisitas perangsangan. Reseptor NMDA yang aktif secara cepat menurunkan depot kolesterol intraseluler dan mungkin terjadi perombakan endosom sehingga pengaktifan jalur reseptor AMPA Cdc42- dan *Rab11-dependent* ke membran postsinaps akan terganggu (Hille & Cartterall, 1999; Petrov *et al.*, 2016).

Glikolipid

Glikolipid adalah komponen membran yang tertanam di dalam membran plasma sel, berupa glikosil yang merupakan turunan dari lemak. Glikolipid merupakan kelompok besar glikokonjugasi, disebut glikolipid karena mengandung

satu atau lebih senyawa monosakarida yang terikat secara glikosidik pada bagian hidrofobiknya, seperti asilgliserol, sphingoid, *ceramide* (*N-acylsphingolipid*) atau *prenyl phosphate* (Malhotra, 2012).

Glikolipid merupakan biomolekul yang mengandung satu atau lebih residu karbohidrat yang terikat secara glikosidik pada bagian hidrofobik yang berupa lemak. Glikolipid yang mengandung *sphingoid* (*ketosphinganine/sphinganine*) atau *ceramide* sebagai lemak yang bersifat hidrofobik disebut juga *glycosphingolipid*, dengan struktur molekul yang heterogen, tergantung pada struktur lemak dan rantai karbohidrat. Berdasarkan struktur dasar karbohidratnya, *gliko sphingolipid* diklasifikasikan sebagai *ganglio-*, *isoganglio-*, *lacto-*, *neolacto-*, *lactoganglio-*, *globo-*, *isoglobo-*, *muco-*, *gala-*, *neogala-*, *mollu-*, *arthro-*, *schisto-* and *spirometo-gangliosida* (Yu, 2011). *Sphingolipid* memiliki peran penting dalam jaringan saraf dan membran sel karena membentuk permukaan membran luar sel, modulasi respons seluler terhadap faktor pertumbuhan dan agonis, interaksi sel dan sel-substratum (Menaldino, 2003).

1. *Glycosphingolipid*

Merujuk pada *glycosphingolipid* yang tersusun atas lemak dan setidaknya satu residu monosakarida yang terhubung pada *ceramide*, yaitu asam lemak amida dengan basa trihidroksi rantai panjang. Gugus *asil ceramida* umumnya berupa asam lemak rantai panjang jenuh (*long-chain saturated fatty acids*) atau asam lemak tak jenuh rantai tunggal atau *monounsaturated fatty acid* (MUFA). Berikut jenis *Glicosphingolipid*.

a. Glikosfingolipid netral (*neutral glycosphingolipids*) mengandung satu atau lebih gugus glikosil yang terhubung dengan *ceramide*, misalnya: cerebroside, yaitu *monoglycosylceramides* yang mengandung residu glukosa atau galaktosa, yang diikat dengan O-ester pada gugus alkohol *ceramide*. *Galactosylceramide* ditemukan di semua jaringan saraf, dan hanya 2% dari berat kering *gray matter* dan 12% dari berat kering *white matter*. *Glucosylceramide* ditemukan pada kadar yang rendah di jaringan hewan, misalnya limpa, eritrosit dan saraf (Malhotra, 2012).

Beberapa molekul glikosphingolipid netral antara lain

- *cerebroside* (*glucocerebroside*): Cer-Glc;
- *globoside* (*lactosylceramide*): Cer-Glc-Gal; dan

- *globoside* (Forssman antigen): Cer-Glc-Gal-Gal-GalNac-GalNac (Murray and Davis, 2003).
2. *Oligoglycosylceramide*, yaitu *glycosphingolipid* yang mengandung lebih dari satu sakarida yang merupakan komponen membran yang vital. *Oligoglycosylceramide* yang paling banyak ditemukan antara lain β -D-galactosyl-(1-4)- β -D-glucosyl-(1-1)-ceramide, disebut juga *lactosyl ceramide*.
 3. *Acidic glycosphingolipid*, dibagi menjadi 2 kelompok.
 - a. *Sulfoglycosphingolipid* yang disebut sulfatida atau *sulfatglycosphingolipids*, yaitu *glycosphingolipid* yang membawa gugus sulfat ester yang terikat pada karbohidrat. Gugus sulfat umumnya membentuk *galactosyl-3-sulfate* ester. Banyak ditemukan di jaringan yang aktif melakukan transpor natrium, misalnya ginjal dan kelenjar.
 - b. Gangliosida merupakan kelompok *glycosphingolipid* yang terdiri dari molekul *ceramide* dengan ikatan glikosidik pada rantai oligosakarida yang mengandung heksosa dan gugus asam sialik (*sialic acid*). Lipid ini menyusun 6% berat lipid di otak. Salah satu jenis yang paling sering ditemukan adalah gangliosida GM1 (Malhotra, 2012).

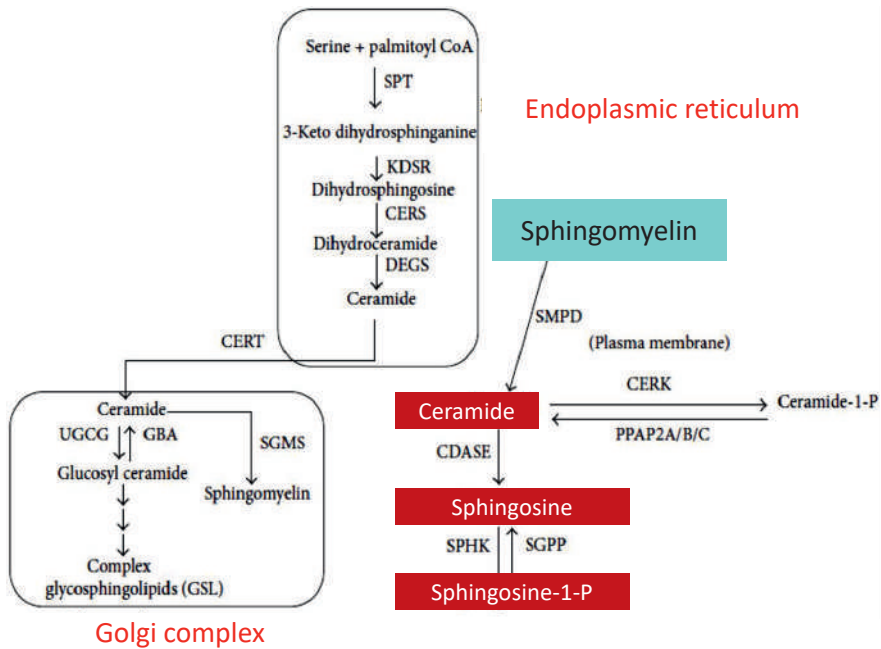
Ceramide

Ceramide merupakan bioaktif *sphingolipid* yang berperan pada mediasi atau regulasi proses seluler, termasuk siklus sel, apoptosis, penuaan, dan respons stres. Jalur metabolisme *de novo ceramide* melibatkan *sphingomyelinase* (SMase). *Ceramide* merupakan prekursor *glycosphingolipid* dan *sphingomyeline* seperti Gambar 26 (Malhotra, 2012).

Sintesis dimulai dengan kondensasi serin dan asil-CoA oleh enzim *serine palmitoyltransferase* di membran RE. Kondensasi asam amino L-serin dengan *palmitoyl-CoA* yang diaktifkan sebagai koenzim menjadi *3-ketosphinganine* oleh *serine palmitoyltransferase* (SPT). SPT merupakan enzim yang kinerjanya bergantung pada *pyridoxal phosphate*, mekanismenya berhubungan dengan *aminolevulinat synthase* yang mengkatalis biosintesis *heme*. *Serine palmitoyl transferase* merupakan satu-satunya enzim biosintesis *ceramide* dan tergantung pada NADPH (Kolter & Sandhoff, 1999).

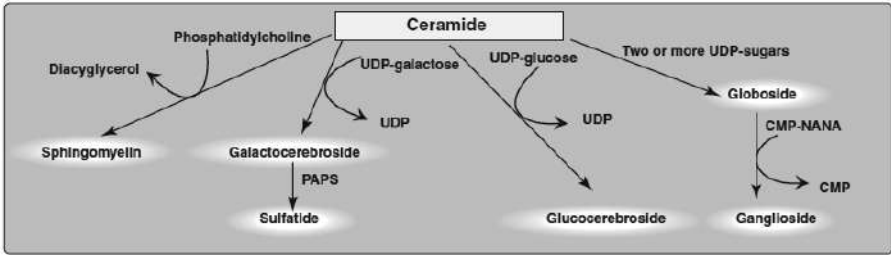
Reaksi selanjutnya melibatkan enzim *3-ketodihydrosphingosine reductase* di mana *3-ketosphinganine* direduksi menjadi *d-erythro-sphinganine* yang kemudian mengalami asilasi menjadi *dihydroceramide* oleh *N-acyltransferase*. *Dihydroceramide* mengalami desaturasi menjadi *ceramide* oleh enzim *dihydroceramide desaturase* (Kolter & Sandhoff, 1999). Jalur ini diinduksi oleh respons metabolik terhadap tingginya kadar serin atau palmitat.

Ceramide juga dapat dihasilkan dari hidrolisa *sphingomyelin* melalui aksi *sphingomyelinase* (SMases) yang memecah *sphingomyelin* menjadi *ceramide* dan *phosphocholine* (Malhotra, 2012). Pada jalur hidrolisa ini terjadi aktivasi asam stearat oleh koenzim A sehingga terjadi asilasi *sphingosine* (Kolter & Sandhoff, 1999).



Gambar 25. Reaksi yang terlibat dalam jalur metabolik *sphingolipid* (Rao, 2013).

Keterangan: *ceramide* diproduksi di dalam RE yang selanjutnya ditranspor ke badan Golgi untuk diubah menjadi *sphingolipid* kompleks. Pada sintesis *de novo*, *ceramide* juga dihasilkan oleh hidrolisis *sphingomyelin*. *Ceramide* merupakan prekursor utama intermediet *sphingolipid* lainnya seperti *ceramide-1-phosphate*, *sphingosine*, dan *sphingosine-1-phosphate*.



Gambar 26. Jalur *de novo* biosintesis *sphingolipid* (Rao, 2013).

Keterangan: metabolisme *Sphingolipid* memiliki titik metabolisme yang khas, di mana *serine palmitoyl transferase* (SPT) mengubah palmitoil-CoA dan serin menjadi *3-ketosphinganine*, yang merupakan *sphingolipid* pertama di jalur *de novo*. *Sphingosine-1-phosphate lyase*, memecah *Sphingosine-1-phosphate* (S-1P) menjadi molekul *non-sphingolipid*. Pada jalur ini *ceramide* menjadi posisi sentral dalam biosintesis dan katabolisme *sphingolipid*.

Di otak, terdapat 2 jalur biosintesis *glycosphingolipid*.

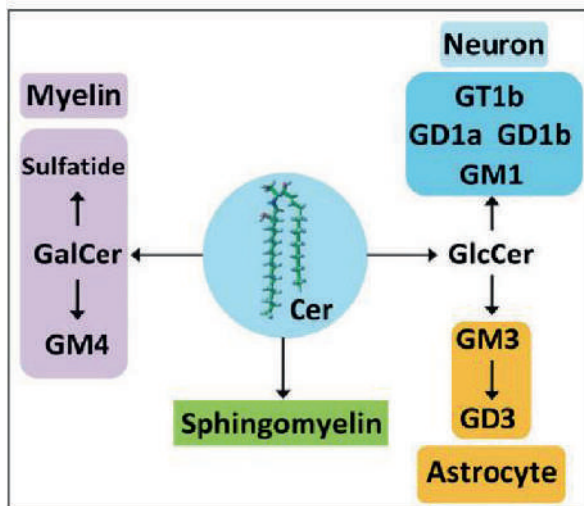
1. Jalur pembentukan *galactolipid* (GalCer, sulfatida) dan *Monosialoganglioside* (GM4 *ganglioside*), GM4 (NH₄ + salt).
2. Jalur pembentukan *glycosphingolipids* dari *glucosylceramide* (GlcCer) yang disintesis di dalam badan Golgi, dikatalisis oleh *GlcCer synthase* (*UDP-glucose ceramide glucosyltransferase*), *glucosyltransferase-1* (GlcT-1), dan *ceramide* + UDP-Glc → GlcCer + UDP (Fantini & Yahi, 2015).

Galactolipid dan Sulfatida

Galactolipid merupakan salah satu penyusun *cerebroside*, yaitu salah satu jenis lipid penyusun mielin (Varma *et al.*, 1962). Peningkatan kadar *cerebroside* dan sulfatida dimulai dari 10 hari pertama kelahiran hingga mencapai puncaknya pada hari ke 22 pada studi tikus (Jumpsen & Clandinin, 1995).

Galactocyl ceramide (GalCer) disintesis dengan mengubah *uridine diphosphate* (UDP)-*galactose* (diperoleh dari sintesis galaktosa, lihat di sub-bab laktosa) menjadi *ceramide* yang dikatalisis oleh enzim *UDP-galactose ceramide galactosyltransferase* (CGT), tergantung pada substrat yang tersedia. Dua isoform GalCer dihasilkan pada proses ini, di mana keduanya mengandung *ceramide* yang memiliki asam lemak rantai panjang. Keduanya dibedakan dengan keberadaan gugus hidroksil pada asam lemaknya (Coetzee *et al.*, 1998).

Sintesis GaICer terjadi di dalam 2 kompartemen, yaitu badan Golgi dan RE, sama seperti mielin. *Ceramide galactosyltransferase* (CGT) terletak di dalam RE, hal ini menjelaskan GaIT disintesis di dalam RE tapi terjebak dalam vesikel yang membawa lipid dari RE ke badan Golgi atau membran plasma secara bolak balik (Coetzee *et al.*, 1998). Sulfatida dibentuk oleh transfer molekul sulfat ke dalam karbon ke-tiga cincin GaICer. Reaksi ini dibawa oleh *3`-phosphoadenylylsulfate: galactosyl ceramide 3`- sulfotransferase* (GCST) yang menggunakan *3`-phosphoadenosine - 5`phosphosulfate* (PAPS) sebagai donor sulfat. Proses ini terjadi di sisi luminal badan Golgi di mana sejumlah proses sulfasi terjadi. GCST merupakan protein dengan 423 rantai asam amino yang bentuknya mirip dengan protein membran tipe II. CGT mentransfer bagian *glucuronic* ke dalam sejumlah komponen untuk mencegah akumulasi toksik. Biosintesis *glucoronide* dan GaIC secara mekanik mirip dalam hal enzim yang terlibat, substrat hidrofobik dan penggunaan gula *uridine diphosphate* (UDP) sebagai donor (Coetzee *et al.*, 1998).



Gambar 27. Metabolisme *sphingolipid* di dalam otak (Fantini & Yahi, 2015).

Keterangan: neuron mensintesis gangliosida GM1, GD1a, GD1b, dan GT1b. Astroisit mensintesis GM3, dan di dalam jumlah yang lebih rendah, GD3. Oligodendrosit mensintesis *sphingolipid* mielin GalCer dan *sulfatide*. GM4 secara selektif terekspresikan di dalam mielin dan sel glia. Semua sel otak mengekspresikan kadar *sphingomyelin* yang tinggi.

Pembentukan *Glycosphingolipid*

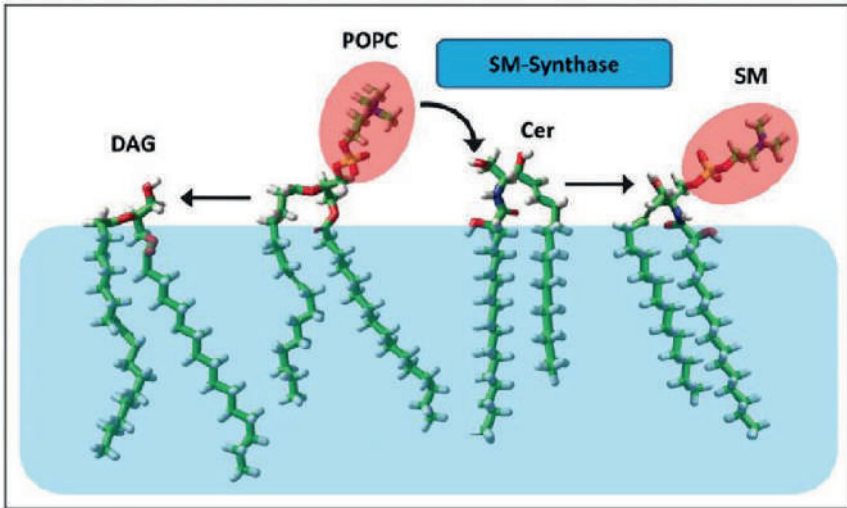
Glycosphingolipid (mengandung *ceramide* dan satu atau 2 gula) merupakan kelas utama glikolipid. Bentuk sederhana glikolipid adalah *galactosylceramide* dan *glucosyl ceramide*, keduanya juga dikenal sebagai *galactocerebroside* dan *glucocerebroside*. *Galactosylceramide* ditemukan utamanya di otak dan jaringan saraf dalam jumlah kecil. *Galactosylceramide* dapat diubah menjadi *sulfogalactosylceramide* yang kandungannya tinggi di dalam mielin (Jumpsen & Clandinin, 1995).

Glycosphingolipid merupakan molekul *amphipathic* yang dibentuk oleh *ceramide* sebagai gugus hidrofobik, dan gugus hidrofiliknya berasal dari gugus monosakarida atau oligosakarida dengan kompleksitas yang terkait dengan gugus hidroksil *ceramida*. *Glycosphingolipid* dengan gugus oligosakarida mengandung asam sialat yang dikelompokkan dalam gangliosida kompleks. *Glycosphingolipid* terkonsentrasi di membran plasma, meskipun juga terdapat di dalam beberapa membran internal *glycosphingolipid* berfungsi sebagai modulator transduksi sinyal yang memengaruhi fenotipe seluler dalam kondisi normal dan patologis. GalCer merupakan lipid prekursor kunci sintesis lebih dari 400 *glycosphingolipid*, termasuk gangliosida otak (Schmitt *et al.*, 2015).

Glucosylceramide ditemukan di dalam jaringan *extraneural*, dan ditemukan di dalam jaringan otak dalam jumlah kecil, yang lebih kompleks adalah gangliosida. Lipid ini merupakan turunan dari *glucosylceramide* dengan satu atau lebih molekul asam sialik (turunan dari gula rantai 9-C asam neuramidik), di mana asam sialik bertindak sebagai bagian aktif. Gangliosida memegang peranan penting dalam diferensiasi, migrasi, dan mekanisme adhesi sel saraf (Jumpsen & Clandinin, 1995). Pada perkembangan otak masa prenatal, gangliosida utamanya terlibat dalam neurogenesis dan migrasi, saat perkembangan setelah kelahiran, berperan dalam *remodelling*, terutama pada *remodelling* vaskuler, perkembangan *white matter* (mielin), perkembangan sinaptik, dan *pruning* (Palmano, 2015).

Pembentukan *Sphingolipid*

Sphingolipid disintesis di dalam RE dari prekursor *nonsphingolipid* yang berperan penting di dalam biologi membran dan menyediakan metabolit bioaktif yang mengatur fungsi sel, karena diversitas struktur dan fungsi *sphingolipid*, pembentukan dan destruksinya diatur oleh jalur sintesis umum dan katabolisme.



Gambar 28. Biosintesis *sphingomyelin* (Fantini & Yahi, 2015).

Keterangan: *Sphingomyelin* (SM) disintesis oleh enzim *SM synthase*, yang mengatalisis transfer gugus fosfokolin dari *phosphatidylcholine* (POPC) ke dalam gugus C1 molekul *ceramide* (Cer) menghasilkan *diacylglycerol* (DAG).

Metabolisme *sphingolipid* berupa jalur interkoneksi yang menyebar dari satu titik (Jumpsen & Clandinin, 1995).

Bentuk paling sederhana, *sphingosine*, *fitosphingosine*, dan *dihydrosphingosine* berperan sebagai tulang punggung untuk produk kompleks selanjutnya, misalnya fosforilasi gugus hidroksil menghasilkan produk sinyal penting *sphingosine-1-phosphate*, *phytosphingosine-1-phosphate*, dan *dihydrosphingosine-1-phosphate* (Gault, Obeid & Hannun, 2010). *Sphingomyelin* mengandung asam fosfor dan *ceramide* yang diproduksi melalui kombinasi alkohol amino spingosin dan sebuah asam lemak (Jumpsen & Clandinin, 1995).

Fungsi Biologis Membran Glikolipid

Membran glikolipid menunjukkan sejumlah fungsi dalam sistem biologis. Glikolipid memiliki peran dalam kontak sel, merupakan komponen reseptor, sebagai jangkar untuk protein dan sebagai penanda progresi sel tumor dan sel diferensiasi.

1. Glikolipid sebagai *signal transducers*

Glikolipid diketahui sebagai modulator transduksi sinyal. *Glycosphingolipid* dan *sphingomyelin* merupakan mikrodoman membran yang berhubungan erat dengan sejumlah molekul sinyal transduksi, seperti *cSrc*, *Src family kinase*, protein G, misalnya *Ras homolog gene family member A* (RhoA) dan adhesi kinase. *Glycosphingolipid* dalam mikrodoman semacam ini menyebabkan adhesi pada permukaan sel melalui interaksi karbohidrat yang memicu aktivasi sinyal transduksi, mendorong perubahan fenotipe sel. Mikrodoman *glycosphingolipid* memediasi respons sinyal baik yang berhubungan dengan *Glycosylphosphatidylinositol* (GPI) *anchored protein* atau reseptor immuno dan *growth factor*. *GPI-anchored protein* dan protein terasilasi, seperti famili *src tyrosine kinase* dan protein G-trimerik berhubungan dengan mikrodoman *glycosphingolipid*. *GPI-anchored protein* memiliki rantai asil tersaturasi yang lebih suka masuk ke dalam mikrodoman *glycosphingolipid*, dengan menginduksi aktivasi *Src-family kinases* dan meningkatkan fosforilasi beberapa substrat tirosin (Malhotra, 2012).

Glycosphingolipid juga terlibat dalam sinyal yang diinduksi oleh imunoreseptor dan *growth factor*. Aktivasi sel T yang efisien membutuhkan satu sinyal dari reseptor antigen sel T dan sinyal kedua dari molekul *co-stimulatory* yang memicu pengumpulan mikrodoman *glycosphingolipid*, pada sisi kontak sel antara sel T dan antigen. Proses adhesi ini terjadi di mikrodoman yang kaya *glycosphingolipid*, yaitu *glycosphingolipid-enriched microdomain* (GEM) pada permukaan sel B16. Lebih dari 30% sel GM3 ditemukan di dalam GEM, yang juga diperkaya oleh beberapa molekul sinyal transduksi seperti *c-Src*, *Ras*, *Rho*, dan *adhesi kinase focal*. Peran *glycosphingolipid* ini terjadi dengan mengumpulkan reseptor dan efektor pada kedua sisi membran, sehingga mempercepat ikatan selama sinyal berlangsung dan mencegah terjadinya hubungan yang salah (Malhotra, 2012).

2. Glikolipid sebagai reseptor bakteri dan toksin bakteri

Ikatan bakteri patogen dan toksin bakteri pada permukaan sel hos merupakan tahap penting dalam menentukan infeksi di jaringan dan pengaruh produksi toksin, glikolipid menjadi reseptor untuk ikatan ini. Banyak bakteri berikatan dengan glikolipid untuk kolonisasi. Toksin bakteri berikatan dengan gangliosida

sebagai reseptor di permukaan sel dan menginvasi sel inang, misalnya GMI menjadi reseptor enterotoksin *Vibrio cholerae*, di mana toksin ini mengandung sub unit B pentamerik yang berikatan dengan GM1, menginduksi perubahan konformasi pada toksin, yang menyebabkan subunit A masuk ke dalam sel. *Enterohaemorrhagic E. coli* mengikat *glycosphingolipid* seperti *galabioside* (Ga2Cer) dan *ceramide trihexoside* (Gb3Cer) (Malhotra, 2012).

3. Glikolipid memodulasi proliferasi sel

Glikolipid berinteraksi melalui reseptor *growth factors*. LacCer menstimulasi sintesis DNA di sel endotelium otot polos. Glikolipid juga memicu mitogenesis yang diinduksi oleh sejumlah *growth factors* termasuk *platelet-derived growth factor*. *Lactosylceramide* (LacCer, Gal β 4Glc β 1Cer) mengaktifkan *NADPH oxidase* untuk memodulasi ekspresi *adhesion molecule-1* interseleuler di sel endotelium dan menginduksi proliferasi sel otot polos aorta. *Sphingosida* dan *lysosphingolipids* (hasil pemecahan *sphingolipid*) menghambat protein kinase C (enzim untuk regulasi sel dan transduksi sinyal) dan memiliki pengaruh dalam respons seluler aktivitas *antitumor promoter* yang berfungsi sebagai modulator endogen, dan juga berfungsi sebagai *second messenger*. *Ceramide* mengaktifkan PP1 dan PP2A (*serine-threonine protein phosphate*) yang memicu siklus sel untuk istirahat atau apoptosis. Beberapa gangliosida bersifat menginduksi apoptosis. *Ceramide* yang merupakan mediator sinyal kematian sel di *lymphoid*, misalnya GD3 (Malhotra, 2012).

4. Glikolipid sebagai pengatur homeostasis kalsium

Hubungan ion kalsium dengan glikolipid khususnya gangliosida terlibat dalam fungsi neuronal. Gangliosida mengikat ion kalsium dengan afinitas yang tinggi, hal ini memiliki pengaruh dalam transmisi sinap. *Sphingosine* dan *ceramide* sebagai mediator pelepasan ion kalsium dari cadangan intraseluler. Gangliosida menginduksi perubahan kalsium seluler yang dilakukan melalui modulasi saluran influks kalsium, pertukaran protein, kalsium, dan sejumlah enzim yang aktivasinya tergantung pada kalsium (Malhotra, 2012).

Gangliosida

Gangliosida berperan penting dalam fungsi neuronal dan perkembangan otak dengan cara memengaruhi proses neurotransmisi, neurogenesis, sinaptogenesis,

modulasi transmisi sinaptik, sel proliferasi, dan diferensiasi neuronal disintesis di dalam badan Golgi. Gangliosida tersedia di jaringan otak dengan konsentrasi tinggi, ditemukan di awal perkembangan otak janin. Gangliosida lebih banyak ditemukan di dalam *gray matter* daripada *white matter* (Jumpsen & Clandinin, 1995).

Gangliosida ditemukan di dalam jaringan dan cairan tubuh, dan banyak diekspresikan di dalam sistem saraf. Di dalam sel, gangliosida menyebar di plasma membran luar. Pada permukaan sel, gangliosida berperan sebagai pengenalan sel dan adesi, dan transduksi sinyal di dalam permukaan sel spesifik (disebut *calveola*), perakitan lemak, atau mikrodoman yang diperkaya *glycosphingolipid* dengan komponen membran lainnya seperti *sphingomyelin* dan kolesterol (Yu, 2011; Palmano, 2015).

Gugus *sialic acid* ditambahkan ke molekul netral karbohidrat *glycosphingolipid* menghasilkan gangliosida. Molekul donor merupakan gula nukleotida teraktivasi (*CMP-sialic acid*) yang dipindahkan ke rantai oligosakarida oleh enzim *sialyl transferase* di dalam badan Golgi, sebaliknya gugus *sialic acid* dapat dipindah dari gangliosida oleh enzim sialidase yang terdapat di dalam kompartemen intraseluler dan membran plasma. GalCer dan sulfatida merupakan *glycosphingolipid* paling banyak di selubung mielin. Galaktolipid ini berperan dalam membungkus properti membran mielin. GalCer disintesis di dalam oligodendrosit oleh UDP-Gal: *ceramide galactosyl transferase* (*GalCer synthase*) (Fantini & Yahi, 2015).



Cerebroside sulfotransferase mengatalis sintesis sulfatida (3'-sulfo-GalCer) di dalam sisi luminal badan Golgi. Gugus sulfat dipindahkan dari 3'-*phosphoadenosine 5'-phosphosulfate* (PAPS) ke gugus OH molekul CalCer, di mana Gal Cer berperan sebagai prekursor sintesis gangliosida GM4 yang banyak ditemukan di dalam oligodendrosit dan astrosit. Sialisasi GalCer dikatalisis oleh GM3 *synthase*, sebuah enzim *sialyl transferase* yang terlibat dalam pembentukan gangliosida GM3 dari LacCer (Fantini & Yahi, 2015).

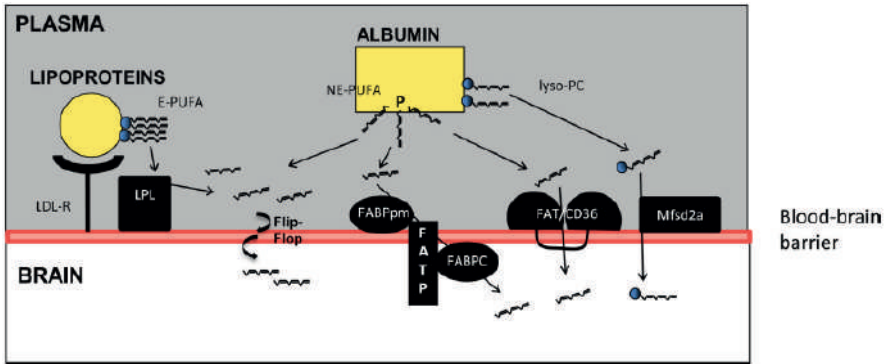
Glikosida dari RE ditranspor ke badan Golgi dengan cara terikat pada tambahan gugus karbohidrat aseptor molekul lipid, reaksi ini dikatalis oleh sejumlah enzim *glycosyltransferase*, ada perkecualian GM4 merupakan turunan dari *galactocylceramide* (GalCer), sementara kebanyakan gangliosida disintesis

dari *lactocyl ceramide*. Tahap awal gangliosida GM3 (dalam bentuk sederhana) disintesis dengan cara menambahkan *sialic acid* pada molekul LacCer oleh enzim *CMP-sialic acid: LacCer α 2-3 sialyltransferase (ST-I or GM3 synthase)*. GD3 dan GT3 disintesis melalui penambahan *sialic acid* ke molekul GM3 dan GD3 oleh enzim *CMP-sialic acid: GM3 α 2-8 sialyltransferase (ST-II or GD3 synthase)* dan *CMP-sialic acid: GD3 α 2-8 sialyl transferase (ST-III or GT3 synthase)*. GM3, GD3, dan GT3 berperan sebagai prekursor pembentukan gangliosida yang lebih kompleks dari kelompok seri a-, b-, dan c. Elaborasi gangliosida sederhana menjadi gangliosida kompleks dikatalis oleh UDP-GalNAc: LacCer/GM3/GD3/GT3 β 1-4 *N-acetyl galactosaminyl transferase* (GalNAcT atau GA2/GM2/GD2/GT2 synthase), UDP-Gal:GA2/GM2/GD2/GT2 β 1-3 *galactosyltransferase* (GalT-II atau GA1/GM1/GD1b/GT1c synthase), *CMP-sialic acid: GA1/GM1/GD1b/GT1c α 2-3 sialyltransferase (ST-IV atau GM1b/GD1a/GT1b/GQ1c synthase)*, dan *CMP-sialic acid: GM1b/GD1a/GT1b/GQ1c α 2-8 sialyltransferase (ST-V atau GD1 α /GT1a α /GQ1b α /GP1c α)* (Yu, 2011).

Gangliosida seri asialo disintesis dari LacCer oleh *glycosyl transferase* dengan jalur yang berbeda. Kadar dan pola ekspresi gangliosida sering mengalami perubahan yang drastis selama perkembangan otak, misalkan pada masa embrionik gangliosida predominan adalah GM3 (tipe gangliosida) dan GD3. Seiring perkembangan otak, ekspresi gangliosida sederhana menurun sementara ekspresi gangliosida kompleks meningkat, seperti gangliosida GM1, GD1a, GD1b, dan GT1b. Perubahan ini dipengaruhi oleh kadar ekspresi *ganglioside synthase (glycosyltransferase)* (Yu, 2011; Palmano, 2015).

LC-PUFA atau Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids

Suplai LC-PUFA (ALA atau 18:3 omega-3 dan LA atau 18:2 omega-6) merupakan faktor struktural dari sintesis lipid. LC-PUFA sangat dibutuhkan oleh fetus yang diperoleh dari ibu melalui plasenta, baik ALA dan LA maupun turunannya, yaitu *docosahexaenoic acid* atau DHA (22:6 omega-3) dan *arachidonic acid* atau AA (20:4 omega-6). Asam lemak penting, yaitu EFA (*essential fatty acids*) tidak disintesis di dalam plasenta meskipun kadar EFA lebih tinggi di dalam fetus daripada ibu, hal ini menunjukkan bahwa AA dan DHA yang diperoleh janin adalah transfer secara langsung dari ibu melalui ikatan dengan plasma. Studi



Gambar 29. Mekanisme PUFA melewati sawar darah otak (Liu, 2015).

Keterangan: asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) dikirim ke kapiler otak melalui lipoprotein, dalam bentuk esterifikasi (E-PUFA) atau melalui albumin, diesterifikasi menjadi *lysophosphatidylcholine* (lyso-PC) atau tidak diesterifikasi (NE-PUFA) dalam kompleks lipid-protein yang cepat tidak dapat dipisahkan.

membuktikan bahwa AA dan DHA fetus disintesis dari LA dan ALA di dalam liver fetus (Symonds & Ramsay, 2010).

Pengaruh suplementasi LC-PUFA khususnya DHA (22:6n-3) dan AA (20:4n-6) selama periode kehamilan, laktasi, dan awal masa anak yang berpengaruh terhadap kognitif telah banyak dibahas dalam beberapa literatur. Suplementasi selama masa kehamilan berhubungan dengan perbaikan kognitif dan atensi. Penelitian menunjukkan manfaat LC-PUFA tidak akan terlihat setelah anak usia 3–6 tahun (Cusick & Georgieff, 2016).

Sebanyak 60% lemak yang menyusun otak membutuhkan DHA dan ARA (Hadley, 2016). Bukti penelitian menunjukkan PUFA memodulasi properti dan membran *neural*. Asam lemak yang terbentuk dari pemecahan lemak memengaruhi fluiditas mikrodoman dari membran sel, yang memengaruhi agregasi dinamis membran terhadap komposisi lemak spesifik untuk mendorong interaksi antar protein yang terikat di membran. Asam lemak n-3 PUFA sangat fleksibel bergabung dengan membran sel sehingga membentuk partisi molekul kolesterol dan *sphingolipid* sehingga kerangka lipid menjadi lebih kaku (Farooqui, 2009).

Terdapat beberapa mekanisme masuknya PUFA ke dalam sel endotel sawar otak dan ke jaringan otak. Reseptor LDL (LDL-R) mengikat lipoprotein, dan lipoprotein lipase (LPL), yang terjadi pada permukaan luminal sel endotel serebral, membebaskan PUFA dengan cara hidrolisis pada ikatan ester. NE- dan E-PUFA dapat melintasi sawar darah otak dengan difusi pasif melalui mekanisme *flip-flop*. Protein pengikat asam lemak pada selebaran plasma eksternal (FABPpm) dan internal (FABPc) membantu transportasi PUFA, yang dapat terjadi melalui protein membran integral, protein transportasi asam lemak (FATP) atau asam lemak *translocase* (FAT/CD36). FATP secara tidak langsung mendorong penyerapan asam lemak oleh PUFA teresterifikasi ke CoA di dalam sel, secara efektif masuk bergabung dengan senyawa asil-CoA-PUFA yang tidak mudah rusak. Molekul lysoPC mengandung DHA diangkut melalui molekul fasilitator utama, yaitu *major facilitator superfamily domain-containing protein 2* (Mfsd2a) (Liu, 2015).

Manusia memiliki kemampuan menyintesis LC-PUFA dari prekursornya, yaitu LA (*linoleic acid*/18:2n-6) dan ALA (α -*linolenic acid*/18:3n-3), tetapi suplai dari diet masih tetap dibutuhkan untuk dapat memenuhi kebutuhan fisiologis. Biosintesis LC-PUFA C20-22 melibatkan berbagai langkah desaturasi dan elongasi asam lemak penting C18, LA dan ALA, seperti Gambar 30.

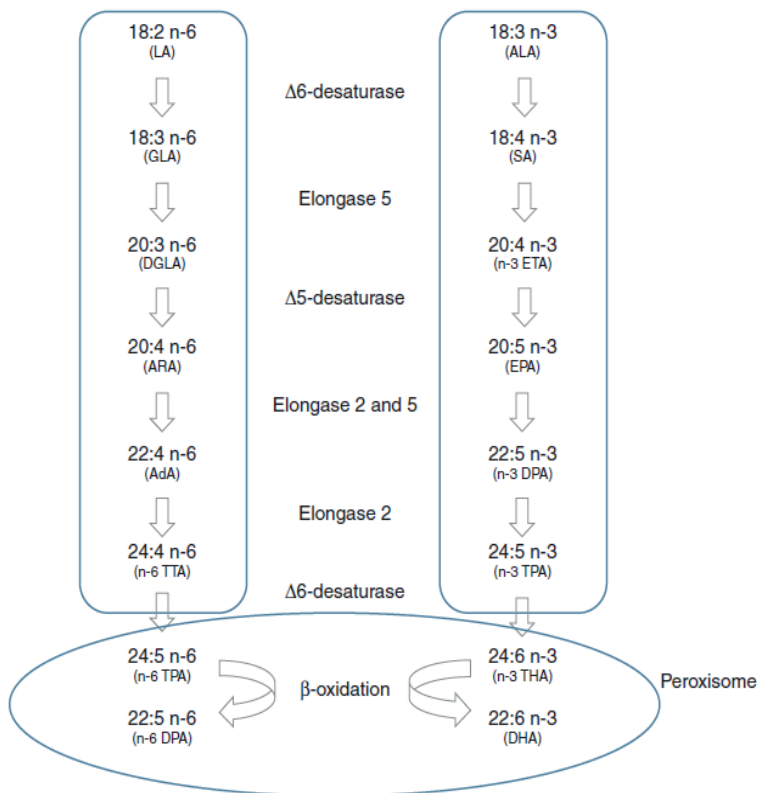
1. Desaturasi oleh enzim *fatty acyl desaturase* (Fads) yang mengkatalis ikatan ganda posisi spesifik rantai asil (dinamakan $\Delta 6$, $\Delta 5$, $\Delta 4$, dan $\Delta 8$ *desaturases*).
2. Pemanjangan atau elongasi rantai karbon oleh *very long-chain fatty acid proteins catalase* yang mengkatalis kondensasi pemanjangan asam lemak.
3. β -oksidasi yang mengubah ALA menjadi DHA dan LA menjadi ARA.

LA dan ALA mengalami tahapan desaturasi dan elongasi di dalam RE dan peroksisom liver. Di liver biosintesis PUFA diatur oleh faktor nutrisi, hormon, dan fisiologis. Asam lemak dalam diet mengatur biosintesis PUFA dan sering menghambat. ALA dalam diet menghambat desaturasi $\Delta 6$ dari LA. Produk desaturasi ARA, EPA dan DHA menghambat desaturasi $\Delta 6$ dari LA dan desaturasi $\Delta 6$ dari DGLA (*dihomo-gamma-linolenic acid*). Insulin dan *thyroxin* penting untuk aktivitas desaturasi $\Delta 6$ dan $\Delta 5$, sementara hormon (glukagon,

epinefrin, ACTH, *glucocorticoid*) menurunkan aktivitas desaturasi. Usia memengaruhi aktivitas enzim desaturase, sehingga janin lebih mampu mengubah LA dan ALA menjadi ARA dan DHA, namun asam lemak ini juga diperoleh dari diet *maternal* melalui plasenta. Setelah lahir aktivitas enzim $\Delta 6$ desaturase meningkat di liver tapi menurun di otak (Farooqui, 2009; Oboh, 2017).

DHA (Docosahexanoid Acid) dan ARA (Arachidonic Acid/AA)

DHA dan ARA, zat gizi ini termasuk golongan *long chain polyunsaturated fatty acid* (LC PUFA), yaitu golongan asam lemak esensial, di mana asam lemak



Gambar 30. Jalur biosintesis LC-PUFA (Oboh, 2017).

Keterangan: *α-linolenic acids* /ALA (18:3n-3) dan *linoleic acid* /LA (18:2n-6) mengalami desaturasi. LA mengalami desaturasi menjadi GLA, dan ALA mengalami desaturasi menjadi SA. ARA mengalami elongasi menjadi AdA dan EPA mengalami elongasi menjadi n-3 DPA.

tidak bisa dibentuk oleh tubuh, harus didapat dari luar. Sekitar 79-93% ARA yang dikonsumsi dari diet terakumulasi sebagai ARA di dalam lipid jaringan, dan dengan menjelaskan bahwa konstituen ARA dalam lipid membran hanya 5-16% (Picq, 2010).

DHA dan ARA bisa ditemukan dalam ASI. Sumber bisa didapatkan dalam ikan tuna, salmon, makarel, sarden, daging, dan telur. DHA dan AA sangat bermanfaat untuk pertumbuhan sistem saraf pusat dan fungsi visual/penglihatan. DHA berperan dalam pembentukan sel-sel saraf dan *synapse* (cabang sel saraf), sedangkan ARA berfungsi sebagai neurotransmitter (zat penghantar). Beberapa penelitian menyebutkan DHA-ARA perlu ditambahkan pada susu formula agar kecerdasan dan visual bayi lebih tinggi, tetapi ada juga penelitian yang mengatakan hal tersebut belum tentu benar dan tidak akurat sehingga hal ini masih kontroversi (Picq, 2010).

Manusia dapat menyintesis asam lemak dalam kadar yang sangat rendah, dan hampir semua asam lemak yang bersirkulasi dalam tubuh berasal dari diet. ARA dan DHA ditemukan dalam bentuk *triacylglycerols* yang dihidrolisis oleh lipase di lumen usus dan gastrik. Kadar asam lemak dan lipid lain di dalam plasma merupakan dua proses yang saling berlawanan:

1. kelebihan (masuknya lipid baru melalui digesti), atau
2. sintesis endogen dan penggunaan energi, penggabungan dengan sel membran, dan penyimpanan (Farooqui, 2009).

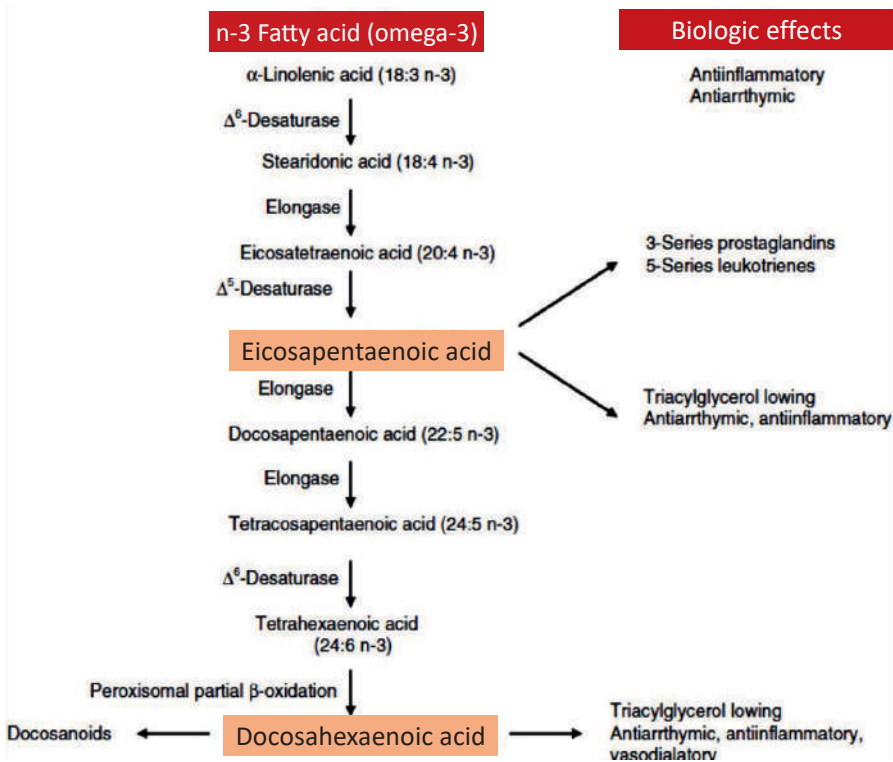
DHA dilepaskan lebih lambat daripada ARA. Asam lemak ini bergabung dalam *chylomicron glycerophospholipids*. Di dalam jaringan, LA dan ALA yang merupakan pengganti utama asam lemak penting diubah menjadi ARA dan DHA oleh proses desaturasi-elongasi. Liver merupakan salah satu organ aktif dan berperan menyediakan sekresi LC-PUFA dalam VLDL (*very low density lipoprotein*). Diet tinggi LA memperlambat sintesis DHA di liver (Farooqui, 2009).

1. DHA (*Docosahexanoic Acid*)

DHA penting untuk proses neurogenesis dan migrasi neuronal, komposisi membran asam lemak dan fluiditas, serta sinaptogenesis. LC-PUFA memiliki

pengaruh terhadap sistem *neurotransmitter monoaminergic*, *cholinergic*, dan *GABAergic*. Sistem penglihatan dan area korteks prefrontal yang memediasi atensi, inhibisi, dan impulsif merupakan manfaat dari PUFA, di dalam penelitian yang menggunakan primata sebagai sampelnya. LC-PUFA dapat memodifikasi epigenetik otak dan memberi pengaruh jangka panjang (Cusick & Georgieff, 2016).

DHA pada manusia diperoleh dari dua proses elongasi dari EPA menghasilkan *tetracosapentaenoic acid* (TPA, 24:5n-3) yang selanjutnya mengalami desaturasi oleh Δ^6 Fads menjadi *tetracosahexaenoic acid* (THA, 24:6n-3) yang



Gambar 31. Sintesis n-3 fatty acid (omega-3) di dalam liver dan pengaruh biologis DHA (Farooqui, 2009).

Keterangan: omega-3 (*n-3 fatty acid*), LA mengalami desaturasi menjadi SA, dan SA mengalami elongasi menjadi *eicosatetraenoic acid*. *Eicosatetraenoic acid* mengalami desaturasi menjadi *eicosapentaenoic acid* yang selanjutnya terjadi 2 efek biologis. Pada DHA terjadi 1 efek biologis.

selanjutnya mengalami β -oksidasi menjadi DHA di dalam peroksisom (Oboh *et al.*, 2017).

Terdapat dua sumber DHA yang menyuplai kebutuhan DHA di dalam otak.

1. Nonesterifikasi (NE-DHA), secara eksklusif terikat dengan albumin. Pengambilan NE-DHA difasilitasi oleh sejumlah protein yang terdapat di dalam sawar otak, yaitu *fatty acid-binding proteins* (FABPs), *fatty acid transport proteins* (FATPs), dan *long-chain acyl-CoA synthetases* (ACSLs). Lebih dari 99% NE-DHA di dalam sirkulasi darah berikatan dengan protein yang berhubungan dengan albumin (Chouinard-Watkins *et al.*, 2018).
2. *Lysophosphatidylcholine* (lysoPtdCho), merupakan bentuk DHA yang teresterifikasi. Pengambilan *lysophosphatidylcholine* (lysoPtdCho) oleh otak memiliki mekanisme mediasi yang berbeda, meliputi *transporter* yang tergantung pada natrium (*sodium dependent transporter*) 2A (MFSD2A) (Chouinard *et al.*, 2018).

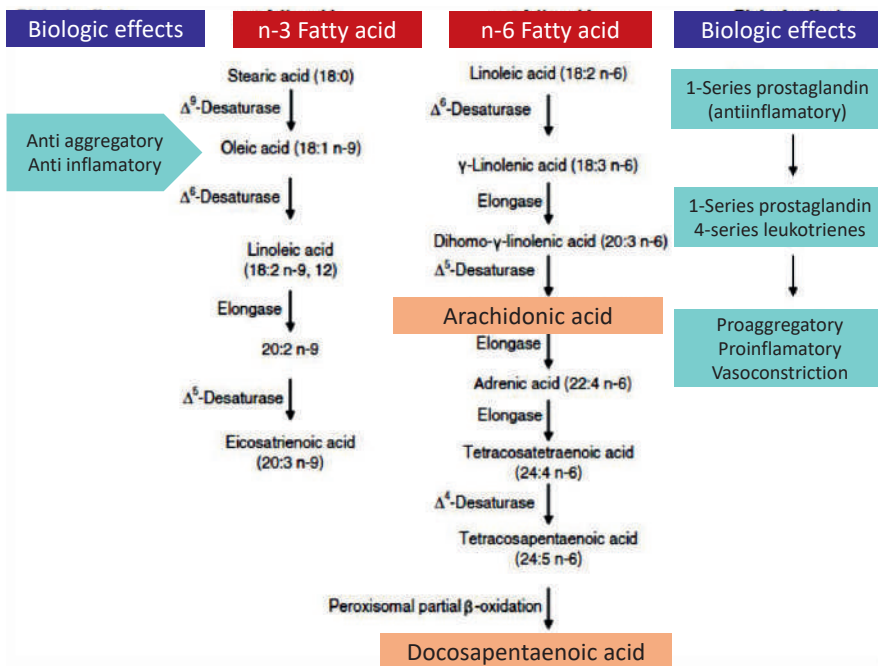
2. ARA (*Arachnoic acid*)

Lebih dari satu dekade terakhir ini telah diketahui peran penting n-3 dan n-6 LC-PUFA dalam perkembangan otak. ARA merupakan salah satu asam lemak yang cukup melimpah di dalam otak, hampir menyamai jumlah DHA, keduanya menyusun sekitar 25% asam lemak total dalam bentuk predominan fosfolipid. Berbagai fungsi ARA berhubungan dengan pembentukan cincin metabolik yang mendorong pembentukan dan perkembangan struktur lipid di otak, sinyal dan fungsi seluler dasar lainnya. Perkembangan otak tidak lepas dari peran ARA, di mana ARA berperan dalam pembelahan sel dan sinyal. ARA memiliki beberapa fungsi di otak, yaitu memediasi *neuronal*, sinyal, dan LTP (*long-term potentiation*). ARA juga membantu menjaga keseimbangan membran dan plastisitas hipokampus, perlindungan otak terhadap stres oksidasi di hipokampus dengan mengaktifkan *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ) dan membantu sintesis protein baru di jaringan (Hadley, 2016).

ARA dengan cepat terakumulasi di dalam otak selama fase perkembangan yang terjadi dari awal trimester ke tiga kehamilan hingga umur 2 tahun. LA ditranspor melewati sawar otak karena kadarnya rendah, selanjutnya otak

menyintesis LA menjadi ARA melalui reaksi desaturasi dan elongasi (Gambar 32). Di otak, enzim yang terlibat dalam kedua reaksi tersebut cukup melimpah, sehingga kadar ARA di otak lebih tinggi daripada organ lain, seperti liver. Konversi LA menjadi ARA cukup rendah, kecepatan maksimal terjadi selama perkembangan otak yang berhubungan dengan pembentukan mielin. Sebanyak 50% asupan maternal terakumulasi di otak janin pada periode sebelum mielinasi, berlanjut hingga setelah kelahiran (Hadley, 2016).

Aspek penting ARA dalam metabolisme *in vivo* adalah menjadi prekursor untuk *adrenic acid* (22:4 n-6 AA), yang merupakan PUFA ke tiga dengan jumlah terbanyak di otak, terutama di dalam lipid mielin, yaitu *phosphatidylethanolamine* (PE). Akumulasi AA terjadi selama periode awal kelahiran yang merupakan percepatan pertumbuhan otak di bayi. Konversi ARA menjadi AA merupakan jalur penggunaan ARA yang penting pada bayi untuk memenuhi tingkat



Gambar 32. Sintesis ARA dari LA di dalam liver dan pengaruh biologis (Farooqui, 2009).

Keterangan: omega 3 terdapat efek biologi yang menguntungkan oleh *Oleic acid*, yaitu anti agregatori dan anti inflamatori. Omega 6 memiliki efek biologi yang menguntungkan oleh *arachidonic acid* yaitu proagregatori, proinflamatori, dan vasokonstriksi.

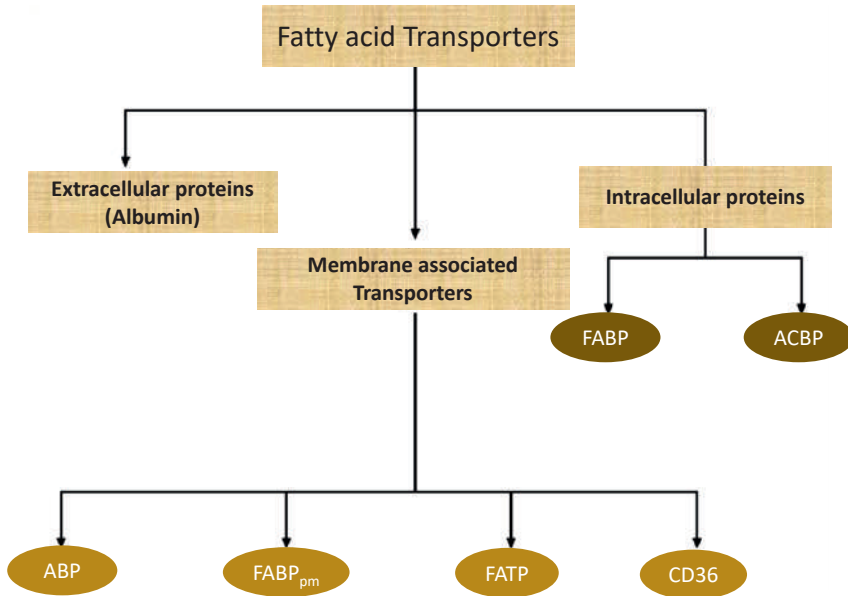
kebutuhan yang cepat selama periode perkembangan jaringan neural (Hadley, 2016).

ARA bertanggung jawab dalam mengaktifkan *syntaxin-3* (STX-3), yaitu protein membran plasma yang terlibat dalam pertumbuhan dan perbaikan neurit. Pertumbuhan neurit dari badan sel merupakan tahap kritis dalam perkembangan neuronal. STX-3 berperan sebagai molekul efektor tunggal dan secara langsung merupakan target untuk ARA dalam pertumbuhan neurit, juga berhubungan dengan kemampuan ARA dalam mengaktifkan STX-3 di membran. ARA juga mencegah penggabungan STX-3 dengan kompleks SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors*) yang berfungsi sebagai pemicu eksositosis. Pada persimpangan neuromuskuler di otak, dan pada organ endokrin, sejumlah 3 protein SNARE memiliki peran utama dalam fusi vesikel dengan membran plasma. Pembentukan kompleks SNARE memicu fusi membran yang berakibat pelepasan isi vesikel ke ruang ekstraseluler (Hadley, 2016).

Transpor Nonesterifikasi DHA dan ARA

Setelah PUFA masuk otak, terutama ARA dan DHA akan diaktifkan oleh *acyl-CoA synthetase* (ACSL). Selanjutnya diesterifikasi ke dalam membran fosfolipid. Ada asam lemak selain PUFA, seperti LNA, ALA, dan EPA mengalami β -oksidasi yang dibantu oleh ACSL. ACSL memfasilitasi transpor asam lemak ke berbagai proses metabolik, termasuk esterifikasi dan β -oksidasi. Beberapa *transporter* asam lemak memiliki aktivitas ACSL sehingga memfasilitasi asam lemak untuk terjadi proses esterifikasi dan metabolisme dengan bantuan *fatty-acid-binding proteins* (FABPs). Esterifikasi Asil-coA asam lemak dengan fosfolipid dimediasi oleh enzim *1-acylglycerol-3-phosphate-O-acyltransferase* (AGPAT) dan *lysophosphatidic acid acyltransferase* (LPAAT) (Bazinet and Layé, 2014).

ARA dan DHA yang telah terbentuk di liver akan mengikat albumin atau lipoprotein, dari liver asam lemak ini ditranspor ke dalam darah, yang berikatan dengan albumin atau dalam bentuk *triacylglycerol* yang berasosiasi dengan lipoprotein. Konsentrasi asam lemak total dan rasio asam lemak/albumin dapat meregulasi kadar asam lemak bebas, namun kondisi fisiologis (rasio 0,4–1,4) pengaruhnya dapat diabaikan (Farooqui, 2009).

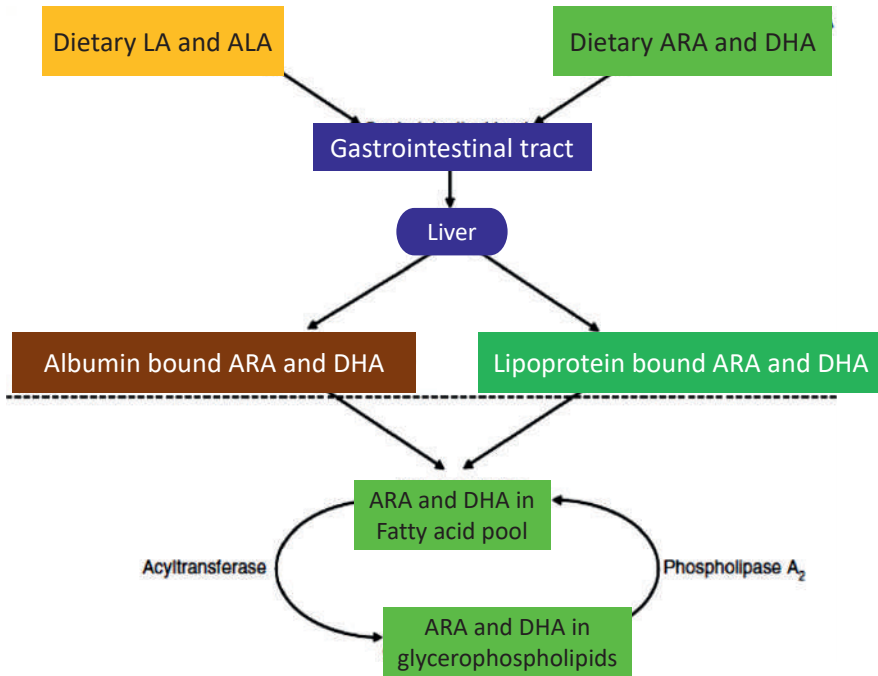


Gambar 33. Protein yang berhubungan dengan transpor asam lemak (Farooqui, 2009).

Keterangan: *transporter* FABP_{pm} dan FATP mengekspresikan di dalam jaringan otak. *Transporter* ini menyediakan mekanisme afinitas tinggi dalam mengerahkan ARA dan DHA yang lepas dari serum albumin. Kedua protein pengikat (FABP_{pm} dan FATP) ini juga berfungsi memicu metabolisme seluler dengan memodulasi metabolisme asam lemak rantai panjang yang mendorong regulasi pertumbuhan sel dan sejumlah fungsi seluler.

Mekanisme asam lemak melewati sawar otak dan penggunaannya oleh neuron dan glia merupakan faktor kritis untuk perkembangan dan fungsi otak normal, yang bisa dipakai mendiagnosis dan terapi kelainan neurologis pada manusia. Kadar ARA dan DHA yang melewati sawar otak lebih tinggi daripada kompleks lipoprotein ARA dan DHA-albumin. Influx asam lemak ARA atau DHA ini diabsorpsi dari sebaran dalam membran neural dan berikatan dengan FATP/FABP_{pm}/*acyl-CoA binding protein* (ACBP) untuk mencegah repartisi kembali dengan membran. (Farooqui, 2009).

ARA dan DHA melalui luminal, transluminal sel endotelium dan membran plasma sel neural masuk dalam jaringan otak, menimbulkan perubahan di otak yang bersifat *reversible*. *Triacylglycerol lipoprotein*, ARA, dan DHA dilepaskan di dalam sel endotelium otak dengan bantuan enzim lipoprotein lipase (Farooqui, 2009).



Gambar 34. Transpor ARA dan DHA ke otak (Farooqui, 2009).

Keterangan: transpor ARA dan DHA melewati sawar otak dan membran non seluler lainnya terjadi melalui difusi pasif dan difasilitasi oleh sejumlah protein membran dan sitoplasma, termasuk *fatty acid translocase* (FAT/CD36), *fatty acid binding protein* (FABPpm), dan *fatty acid transport protein* (FATP).

Transpor *Lysophosphatidylcholine* (*Lyso-PtdCho*) DHA

DHA yang mengandung *lysophosphatidylcholine* (*lyso-PtdCho*) secara fisiologis merupakan *transporter* DHA menembus sawar darah di dalam otak (*blood brain barrier*/BBB). DHA dan ARA diaktifkan dan bergabung dengan molekul *glycerophospholipids* dibantu oleh *land cycle enzymes* (*acyl-CoA synthases* dan *acyl-CoA lysophospholipid acyltransferases*), namun sejumlah kecil *arachidonyl-CoA* dan *docosahexaenoyl-CoA* mengalami β -oksidasi (Farooqui, 2009).

Major facilitator superfamily domain-containing protein 2 (MFSD2A) yang memfasilitasi transpor *lyso-PtdCho*, merupakan *transporter lysophosphatidylcholine* (LPC) yang tergantung pada natrium, dan diekspresikan pada endotelium sawar otak yang menjadi jalur utama transpor DHA dan asam lemak rantai panjang

lainnya (Quek, 2016). MFSD2A memiliki 3 gugus yang berbeda sehingga memungkinkan perakitan lysophospholipid, yaitu

1. sisi ikatan gugus fosfat,
2. gugus celah hidrofobik, dan
3. gugus kunci ionik sebagai regulator protein.

Mekanisme yang menjelaskan bagaimana proses *lysophospholipid* merakit sisi ikatan yang dituju pada MFSD2A sehingga menghasilkan transpor aktif masih belum jelas. MFSD2A dibutuhkan untuk transitosi pada sawar otak yang berkontribusi pada integritasnya. MFSD2A diduga menjadi pelaku utama pengambilan asam lemak dalam bentuk *lysophospholipid*, dan tidak terbatas pada DHA atau *lysoPtdCo* saja (Chouinard *et al.*, 2018).

Metabolisme DHA dan ARA

DHA diesterifikasi di dalam membran fosfolipid otak, retina, dan spermatozoa. DHA cenderung tidak jenuh dan memiliki potensi mengalami oksigenasi oleh berbagai enzim *lipoxigenase* menghasilkan *oxylipins* yang beragam. Penelitian menunjukkan DHA dapat diubah menjadi *7-hydroperoxy-DHA* dan *7-hydroxy derivative* (7-HDoHE) melalui jalur *5-lipoxigenase* oleh enzim *lipoxigenase*. Sejumlah molekul seri *dihydroxy* dan *trihydroxy* merupakan turunan DHA melalui jalur konjugasi trienes dan tetraenes (turunan dari oksidasi *double* atau *triple*). Kebanyakan turunan dari DHA disebut *resolvin* karena memicu resolusi atau pemecahan inflamasi dan *protectin D1* (PD1) atau *neuroprotectin D1* (NPD1) karena berpotensi sebagai anti-inflamasi dan memiliki efek neuroprotektif. Pengaruh anti-inflamasi ini memiliki efek terhadap fungsi neurologis, terutama di jaringan otak (Picq, 2010).

Lipoksisgenasi dan *Cyclooxygenase* DHA

Enzim lipoksisgenase-5, -12, dan -15 dapat mengubah DHA menjadi beberapa metabolit intermediet hidroperoksida, disebut *hydroperoxy-docosahexaenoic acids* (HpDoHE) yang dapat direduksi oleh glutathione peroxidase-1 (GPx-1) menjadi asam lemak monohidroksil, disebut *hydroxy-docosahexaenoic acids* (HDoHE). DHA dapat diubah menjadi 4-HDoHE dan 7-HDoHE oleh enzim

5-lipoxygenase (5-LOX), 11-LOX, dan 14-HDoHE oleh enzim 12-LOX. Asam lemak monohidroksil ini juga dihasilkan dalam reaksi peroksidase lipid. Beberapa isomer hidroksil utama ini banyak terdapat di dalam otak, namun perannya masih belum jelas (Jouvène, 2018).

17-HDoHE dapat mengalami oksigenasi kedua oleh enzim 12-LOX menghasilkan 10(S), 17(S)-dihydroxy, 4Z-, 7Z-, 11E-, 13Z-, 15E-, 19Z-*docosahexaenoic acid* atau dinamakan *protectin DX* (PDX) yang dapat menghambat aktivitas COX dan agregasi *platelet*, dapat mengembalikan efektivitas insulin pada penderita obesitas, mengatur ekstrasvasi neutrofil. Isomer PDX lain seperti *protectin/neuroprotectin D1*, derivat 17-HpDoHE kemudian diubah menjadi 16,17-*epoxide* dan selanjutnya dihidrolisis, merupakan produk dengan potensi menghambat inflamasi, terutama di otak. Dua mediator lipid yang terlibat dalam pemecahan inflamasi, disebut maresin 1 (MaR₁) dan maresin 2 (MaR₂) dapat disintesis dari DHA melalui jalur 12-LOX dengan mekanisme oksidasi dan epoksidasi. Aktivitas 15-LOX dan 5-LOX menghasilkan famili resolvin D yang dapat mempercepat pemecahan proses inflamasi (Jouvène, 2018).

Lipoxygenase dan Cyclooxygenase Arachidonic Acid (ARA, 20:4 n-6)

Arachidonic acid (ARA, 20:4 n-6) adalah jenis PUFA lain yang tersedia dalam jumlah tinggi di otak mirip dengan DHA, setelah ARA dilepaskan dari membran fosfolipid, maka ARA dapat mengalami oksigenasi menjadi mediator lipid dengan oksigenasi yang beragam, umumnya metabolit oksigenasi ini ditemukan di otak pada kondisi basal. ARA dapat diubah menjadi intermediet *hydroxyperoxide* oleh LOX namun sedikit beragam dibandingkan dengan DHA. Molekul intermediet ini kemudian mengalami reduksi oleh enzim *Glutathione peroxidase* (GPx) menjadi asam lemak terhidroksilasi. 5-, 12-, dan 15-LOX dengan bantuan enzim GPx-1 mengubah ARA menjadi asam lemak 5-, 12-, dan 15-*hydroxyeicosatetraenoic* (HETE) yang memiliki pengaruh neuroprotektif melalui pengaktifan *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma* (PPAR γ) (Jouvène, 2018).

Asam lemak yang mengalami dihidroskilasi seperti 8(S), 15(S)-diHETE dapat disintesis dari ARA oleh enzim 15-LOX melalui mekanisme oksigenasi ganda yang mirip PDX derivat DHA. 5-HpETE diubah menjadi leukotrine

A4 (LTA4) yang selanjutnya diubah menjadi leukotrin B4 (LKTb4) dengan bantuan enzim LTA4 *hydroxylase*. LKTb4 merupakan mediator yang terlibat dalam terjadinya edem otak dan infiltrasi leukosit (Jouvenè, 2018).

Prostanoid atau kelompok prostaglandin di CNS dapat disintesis dari 20:3n-6 dan 20:4n-6 yang terdapat di dalam otak. Asam lemak ini merupakan prekursor prostaglandin seri 1 (menunjukkan satu ikatan rangkap), seri 2 melalui jalur metabolisme *cyclooxygenase*. Prostanoid (prostaglandin 3 ikatan rangkap) disintesis dari 20:5n-3, kadarnya rendah di otak manusia karena konsentrasi 20:5n-3 rendah. Prostaglandin E1 penting untuk fungsi otak, Prostaglandin E2, D2 dan F2 serta *thromboxane* B2 dan I2 (*prostacyclin*) terdapat di dalam jaringan neural (Jumpsen & Clandinin, 1995).

Prostaglandin (PG) merupakan *messenger* interseluler dan intraseluler yang berperan sebagai mediator dengan pengaruh yang luas pada tonus otot polos, permeabilitas vaskuler, proliferasi, dan fungsi imun seluler. Pada banyak kasus, jenis PG yang berbeda akan memiliki kerja yang berbeda, misalnya PGD2 dan *thromboxane* (TxA2) dapat menyebabkan kontraksi otot polos, sementara PGE2

Tabel 2. Pengaruh beberapa jenis *eicosanoid* turunan ARA.

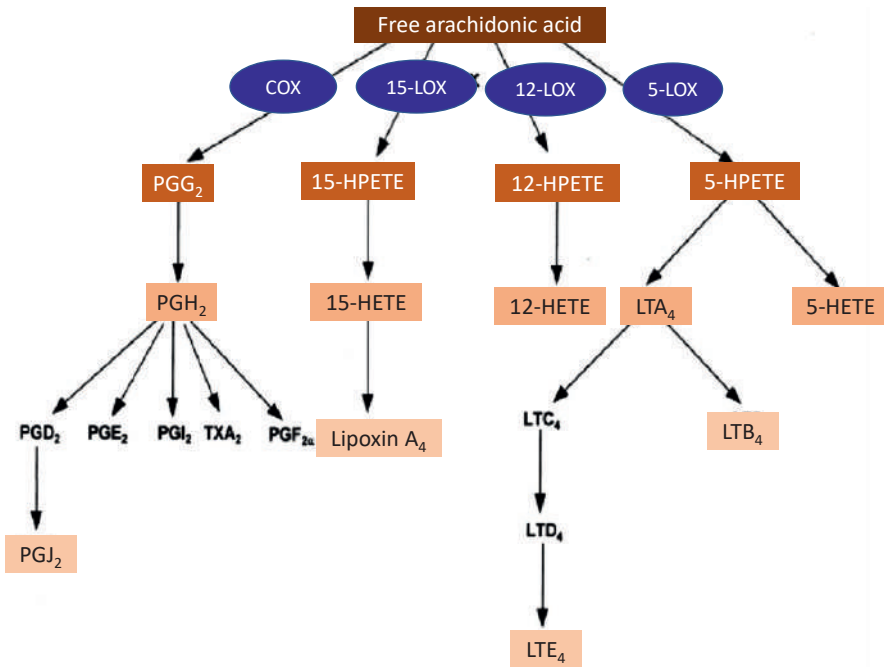
Eicosanoid	Pengaruh
PGE2	Proinflamasi
	Menginduksi panas (<i>fever</i>)
	Meningkatkan permeabilitas vaskuler
	Meningkatkan vasodilatasi
	Menyebabkan nyeri
	Menyebabkan nyeri yang disebabkan oleh agen lain
	Anti-inflamasi
	Menghambat produksi TNF dan IL-1
	Menghambat 5-LOX (menurunkan 4 seri produksi LT)
Menginduksi 15-LOX (meningkatkan produksi lipoxin)	
LTB4	Proinflamasi
	Meningkatkan permeabilitas vaskuler
	Menjaga aliran darah lokal
	Agen kemotaktis untuk leukosit
	Menginduksi pelepasan enzim lisosomal
	Meenginduksi pelepasan spesies oksigen oleh sel granulosit
	Meningkatkan produksi TNF, IL-8 dan IL-6

(Hadley, 2016)

dan *prostacyclin* (PGI₂) menyebabkan relaksasi. TxA₂ meningkatkan semetara PGI₂ yang menghambat agregasi platelet (Jumpsen & Clandinin, 1995).

1. Sintesis prostaglandin

Prostaglandin, *thromboxane*, dan *leukotriene* secara umum diketahui sebagai *eicosanoid*, yang menunjukkan asalnya dari PUFA dengan rantai karbon. *Eicosanoid* terlibat dalam respons fisiologis (respons inflamasi) dan patologis (hipersensitivitas). Kerja molekul ini mirip dengan hormon namun tidak disimpan dan memiliki waktu hidup yang sangat pendek, cepat dimetabolisme menjadi produk inaktif. Kerja biologisnya dimediasi oleh reseptor protein G di membran plasma (Murray and Davis, 2003; Brock and Peters, 2007).



Gambar 35. Metabolisme ARA (Hadley, 2016).

Keterangan: ARA mengalami sintesis menjadi 4 jalur, yaitu PGG₂, 15-HPETE, 12-HPETE, dan 5-HPETE.

LA mengalami desaturasi dan elongasi menjadi ARA yang merupakan prekursor langsung prostaglandin, sedangkan ARA mengalami sintesis

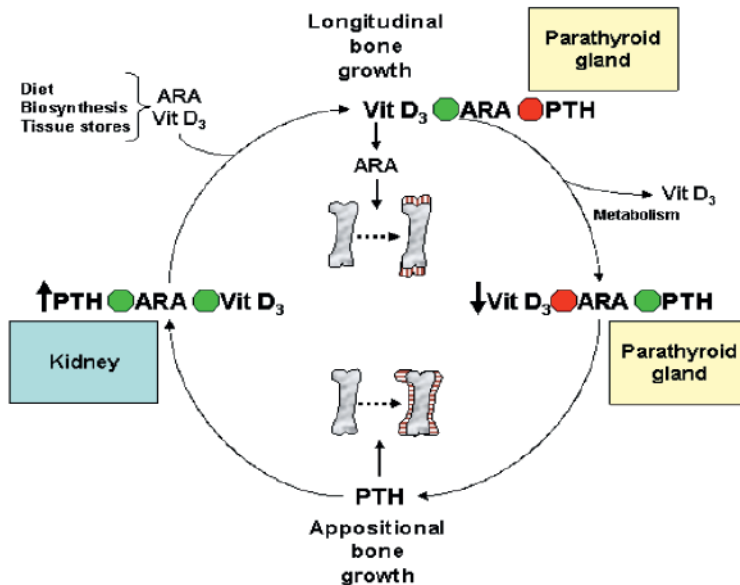
PGH2, yang merupakan tahap pertama sintesis prostaglandin, dan terjadi oksidasi ARA bebas menjadi PGH2 oleh *prostaglandin endoperoxide synthase* (*PGH synthase*). Enzim ini terjadi di RE yang memiliki 2 aktivitas: 1) *fatty acid cyclooxygenase* (COX) membutuhkan 2 molekul O₂; dan 2). *peroxidase* yang tergantung pada reduksi *glutathione*. PGH2 selanjutnya diubah menjadi bermacam-macam prostaglandin oleh *synthase* spesifik di dalam sel (Murray & Davis, 2003).

PGH synthase memiliki 2 isozim, biasanya disebut sebagai COX-1 dan COX-2 (COX atau disebut *prostaglandin H synthase* atau *prostaglandin endoperoxide synthase*). COX-1 diekspresikan pada semua jenis sel. Prostanoid turunan dari COX-1 penting untuk homeostasis di gastrik dan renal, sementara COX-2 merupakan produk intermediet, diekspresikan setelah sel terpapar hormon. COX-2 merupakan stimulus mitogenik dan mediator inflamasi seperti LPS bakteri. Induksi pada COX-2 dengan hasil akhir prostanoid dapat mendorong terjadinya inflamasi, nyeri, demam, dan aktivasi beberapa jenis kanker (Jumpsen & Clandinin, 1995).

a. Pengaruh PGE2 terhadap hormon dan pembentukan tulang

Hormon diproduksi di dalam tubuh dan disekresikan oleh kelenjar khusus, pengguna biologisnya terletak jauh dari tempat sintesis. Sementara *eicosanoid* disintesis di hampir semua jaringan dan penggunaan biologisnya berdekatan dengan tempat sintesis. Secara langsung *eicosanoid* memengaruhi hormon lain termasuk hormon glikoprotein (*luteinizing*, somatostatin, glukagon). Hormon somatostatin merupakan hormon pertumbuhan yang sangat penting dalam mengatur, meregulasi pertumbuhan, dan pembelahan sel, merupakan hormon utama yang menstimulasi proliferasi dan pertumbuhan sel. Hormon ini harus diatur sehingga pertumbuhan dan produksinya dapat dikontrol. Pelepasan insulin dan glukagon juga dipengaruhi oleh aktivitas turunan *eicosanoid*, yaitu *epoxyeicosatrienoic acid* (Hadley, 2016).

ARA berperan penting dalam regulasi pembentukan tulang normal dan keseluruhan metabolisme mineral tubuh selama bayi dan masa anak-anak. Selama perkembangan tulang rangka, *eicosanoid* menyebarkan sinyal seluler, organ, dan sistemik untuk menyeimbangkan kebutuhan



Gambar 36. Peran ARA dalam perkembangan tulang, regulasi homeostasis vitamin D3 dan kadar hormon parathroid (PTH) selama pertumbuhan (Hadley, 2016).

Keterangan: ARA dan vitamin D3 diperoleh dari makanan dan/atau dari sumber endogen. ARA memediasi regulasi vitamin D3 tentang proliferasi kondrosit dan mineralisasi lempeng pertumbuhan selama pemanjangan tulang. Ketika vitamin D3 dimetabolisme dan levelnya mereda, penekanan PTH yang bergantung pada ARA berkurang dan produksi PTH oleh kelenjar paratiroid diregulasi. Ini menghasilkan peningkatan kandungan mineral tulang periosteal (pertumbuhan tulang aposisional). Di ginjal, PTH menginduksi peningkatan aktivasi dan sekresi vitamin D3 yang dimediasi ARA, meningkatkan jumlah vitamin D3 yang beredar. Siklus berlanjut ketika pemulihan vitamin D3 menghasilkan penekanan PTH yang bergantung pada ARA dan merangsang pertumbuhan tulang longitudinal.

kalsium dan fosfat yang dibutuhkan dalam pembentukan tulang dan aktivitas metabolik lainnya (Hadley, 2016).

Ketika jaringan tulang terbentuk, ARA memediasi kematangan kondrosit yang dimediasi oleh vitamin D3 dan proliferasi untuk mineralisasi pertumbuhan skeletal. PGE2 merupakan regulator yang sangat potensial dalam pembentukan kartilago, kondrogenesis, dan resorpsi. Pada kadar yang rendah, PGE2 menstimulasi pembentukan tulang dengan meningkatkan produksi IGF (*insulin-like growth factor*) yang merupakan stimulator kuat untuk pertumbuhan tulang, kartilago, dan otot. PGE2

pada kadar yang tinggi memiliki pengaruh yang berlawanan (Hadley, 2016).

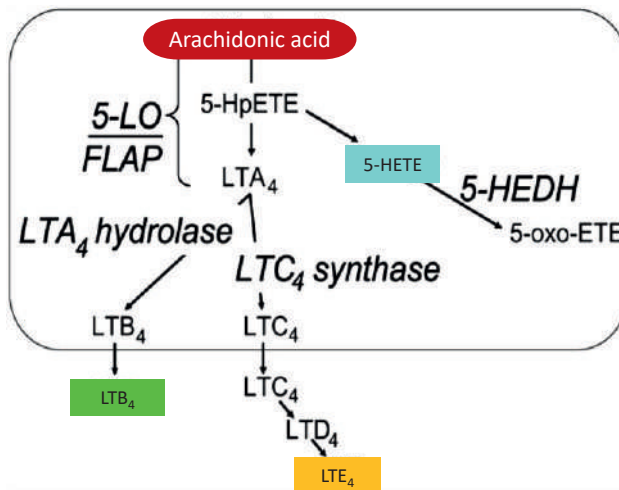
Pengaruh diferensial pembentukan osteoklas dan resorpsi ini dimediasi melalui protein G multipel yang berpasangan dengan reseptor permukaan sel PGE2 (EP1, EP2, dan EP4). Aktivasi reseptor EP2 dan EP4 berhubungan dengan peningkatan *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) dan pembentukan tulang. EP2 juga bertindak sebagai agonis selektif yang memiliki kemampuan menyembuhkan fraktur tulang panjang. PGE2 penting dalam penguatan tulang. PGE2 meningkatkan kalsifikasi jaringan metafisiel dengan menekan resorpsi jaringan dan menstimulasi replikasi serta diferensiasi prekursor osteoblas untuk membentuk tulang baru (Hadley, 2016).

Prostaglandin berperan ganda dalam metabolisme dan *remodeling* tulang dengan meregulasi sejumlah jalur sinyal, misalnya PGF2 α melalui aktivasi protein kinase C (PKC), menstimulasi transpor fosfat anorganik yang tergantung pada Na ke dalam osteoblas. PGF2 α juga meregulasi interleukin-6 untuk menstimulasi pembentukan osteoklas dan meningkatkan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berhubungan dengan pertumbuhan percabangan pembuluh darah dari pembuluh darah utama yang sudah ada. PKC α berperan penting dalam mengatur fungsi osteoblas di bawah kondisi berlebih, mengaktifkan sel yang mirip seperti osteoblas, sementara sinyal PKC memengaruhi regulasi sejumlah respons gen termasuk *osteoblast differentiation marker osteocalcin* (ODMO) (Hadley, 2016).

2. Sintesis leukotriene

Leukotriene (LT) dihasilkan terutama oleh sel inflamasi seperti *polymorphonuclear leukocytes*, *macrophages*, dan *mast cells* sehingga memiliki peran dalam respons inflamasi. LTB4 menarik dan mengaktifkan neutrofil, monosit, dan limfosit, sehingga menyebabkan peningkatan aktivasi leukosit yang menjadi *marker* inflamasi jaringan. *Cysteinyll* LTs (LTC4, LTD4, dan LTE4) menyebabkan *plasma leakage* dari *venul post capillary*. LTD4 dan *5-oxo-6,8,11,14-eicosatetraenoic acid* (5-oxo-ETE) merupakan *chemoattractant eusinofil*. Masing-masing produk *5-lipoxygenase* (5-LO) memiliki peran yang berbeda dalam menyebabkan inflamasi (Brock & Peters, 2007).

Sintesis terjadi dalam 2 proses sederhana, sintesis diawali dengan aktivasi enzim 5-LO oleh *5-LO activating protein* (FLAP) dan diikuti oleh proses enzimatik ke dua. Enzim ke dua adalah *LTA4 hydrolase* untuk produksi LTB_4 , dan untuk sintesis LTC_4 difasilitasi oleh enzim *LTC4 synthase*. Ekspresi 5-LO terbatas hanya di dalam leukosit (Brock and Peters, 2007). 5-LO diaktifkan untuk peningkatan kalsium intraseluler dan aktivitasnya dapat ditingkatkan oleh ATP dengan proses fosforilasi sehingga aktivasinya bisa terjadi tanpa peningkatan kalsium. Pada saat inaktif, 5-LO bersifat larut, namun saat kondisi aktif di dalam sel, 5-LO berikatan dengan membran intraseluler yang dekat dengan FLAP dan AA bebas. AA sendiri (substrat) memfasilitasi ikatan 5-LO dalam inti membran (Brock & Peters, 2007). Kerja 5-LO terlibat dalam 2 reaksi katalisis: insersi molekul oksigen pada karbon pertama AA menghasilkan *5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid* (5-HpETE), diikuti dengan proses hidrasi yang membentuk LTA_4 menjadi tidak stabil. 5-HpETE merupakan produk intermediet, dalam jumlah yang



Gambar 37. Jalur *arachidonic acid* dengan oksidasi 5-LO (Brock & Peters, 2007).

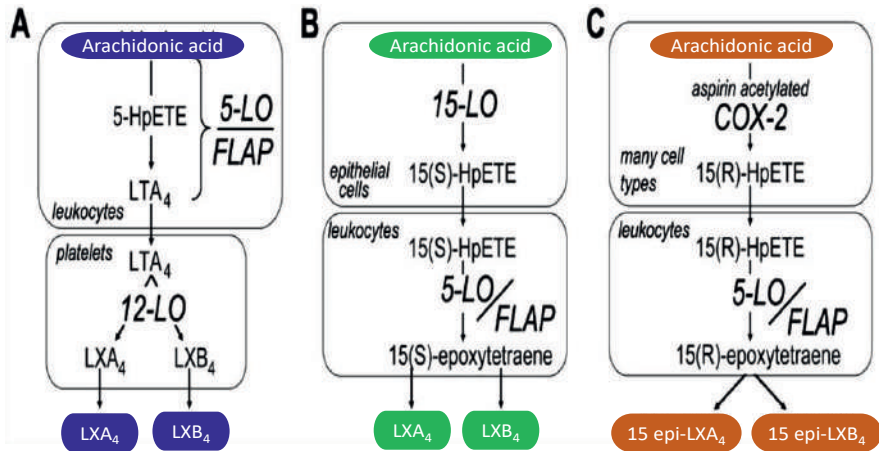
Keterangan: sintesis LT dari AA diawali oleh 5-LO dan FLAP, dengan enzim *LTA4 hydrolase* dan *LTC4 synthase* menghasilkan LTB_4 dan LTC_4 . Produk sampingan 5-HETE dapat diubah menjadi 5-oxo-ETE oleh 5-HEDH.

banyak akan dengan cepat diubah menjadi 5-HETE. LTB₄ diproduksi dari LTA₄ melalui insersi gugus hidroksil pada rantai karbon ek 12, sementara sintesis LTC₄ terlibat dalam pembentukan glutathione (3 peptida) pada karbon ke 6 melalui jalur sistein. LTB₄ dan 5-HETE dikeluarkan dari dalam sel oleh protein pembawa yang tidak teridentifikasi. LTC₄ dikeluarkan oleh *ATP-dependent multidrug resistance proteins*, termasuk *multidrug resistance protein-1* (MRP1) dan MRP2. LTC₄ setelah dikeluarkan akan mengalami pembelahan (*cleavage*) pada bagian γ -*glutamyl glutathione* menghasilkan LTD₄, dan selanjutnya dimodifikasi oleh peptidase yang memediasi pemindahan glisin menghasilkan LTE₄ (Brock & Peters, 2007). Produksi tambahan dengan meningkatkan sintesisnya yang diinisiasi oleh aktivitas 5-LO adalah 5-oxo-EETE. *Eicosanoid* ini dapat diproduksi secara enzimatik oleh oksidasi 5-HETE dan *5-hydroxyeicosanoid dehydrogenase* (5-HEDH), yang ditemukan di dalam leukosit dan platelets. Produk ini memiliki aktivitas biologis kuat (Brock & Peters, 2007).

3. Lipoksin

Lipoksin merupakan mediator lipid yang memiliki peran penting dalam memecah inflamasi, dengan menghambat adhesi neutrofil, *chemotaxis*, degranulasi, degenerasi superoksida dan *menstimulasi monocyte adherence* tanpa menyebabkan degranulasi atau melepaskan *reactive oxygen species* (ROS). Secara struktural lipoksin merupakan produk metabolisme AA yang memiliki gugus hidroksil. Jalur enzimatik ini memicu pembentukan lipoksin melalui interaksi dua jenis sel yang berbeda, misalnya produksi lipoksin A₄ (LXA₄) dan B₄ (LXB₄). Sintesis pertama LTA₄ oleh jalur 5-LO di dalam *neutrophil*, diikuti perubahan LTA₄ menjadi lipoksin oleh 12-LO di trombosit yang berdekatan (Brock & Peters, 2007).

Sintesis lipoksin terlibat dalam sintesis 15(S)-HpETE oleh enzim 15-LO di sel epitelium, diikuti oleh perubahan 15(S)-HpETE menjadi molekul intermediet *15(S)-epoxytetraene* oleh 5-LO dalam leukosit yang berdekatan. Molekul intermediet ini dapat mengalami hidrasi secara ekstraseluler menghasilkan lipoksin (Brock & Peters, 2007).



Gambar 38. Biosintesis lipoksin (Brock & Peters, 2007).

Keterangan: lipoksin dapat diproduksi selama terjadi interaksi sel-sel, lipoksin menstimulasi enzim yang berdekatan seperti LXA4 atau LXB4 yang dapat disintesis dari AA oleh (A) 5-LO/FLAP melalui jalur 12-LO (B) dan rangkaian 15-LO to 5-LO/FLAP (C) Lipoksin yang dipicu oleh aspirin menimbulkan aksi sekuensial aspirin asetat, COX-2 dan 5-LO/FLAP pada asam amino.

Peran PUFA dalam Perkembangan Otak

Otak memiliki komposisi asam lemak yang unik, diperkaya oleh lemak dengan saturasi tertentu, *monounsaturated fatty acids* (MUFA), dan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA). DHA (DHA; 22:6n-3) merupakan omega-3 utama di dalam otak. PUFA mengandung 10-15% dari semua asam lemak. DHA merupakan prekursor sejumlah metabolit molekul bioaktif, seperti resolvin, protektin, dan maresin serta *docohexaenoyl ethanolamide*. DHA dan produk enzimatisnya mengatur sejumlah proses di dalam otak, termasuk neurogenesis sel, neuroinflamasi, dan resolusinya. Perubahan pada sinyal DHA berakibat gangguan neurologik dan penyakit kejiwaan. DHA tidak dapat disintesis secara *de novo* dan harus dipenuhi dari diet atau dengan cara mengubah PUFA menjadi rantai lebih pendek, termasuk ALA menjadi DHA di liver. Sintesis DHA di dalam otak sangat rendah, maka otak disuplai dari plasma darah. Pada otak orang dewasa, konsentrasi DHA berada pada kondisi yang menetap dan tidak berkembang lagi (Chen, 2015).

Asam lemak non-esterifikasi maupun teresterifikasi berikatan dengan anion. Selama proses mielinasi, otak mengumpulkan asam lemak untuk membentuk

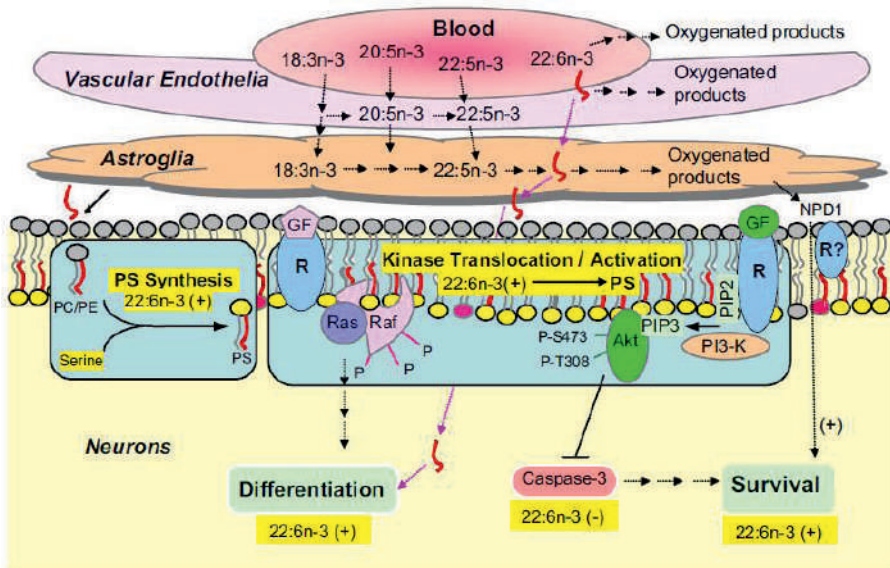
selubung mielin, khususnya asam oleat. Pada trimester akhir kehamilan, otak mempercepat proses pengumpulan PUFA terutama DHA, sehingga pemberian DHA dalam diet sangat penting. Pada otak dewasa, ARA dan DHA tidak lagi ditambahkan, ARA dan DHA plasma hanya dibutuhkan untuk mengganti konsumsi otak, diperkirakan pengambilan ARA dan DHA di otak dari plasma darah sekitar 18 mg/hari (ARA) dan 4 mg/hari (DHA) (Bazinet & Layé, 2014).

Di dalam otak, PUFA berfungsi meregulasi struktur dan fungsi neuron, sel glia, dan sel endotelium. PUFA juga berperan dalam proses neuronal, neurogenesis, fungsi sinaptik, dan regulasi inflamasi otak (Bazinet and Layé, 2014). PUFA dilepaskan dari membran fosfolipid sel saraf dan dioksidasi melalui *cyclooxygenasi*, *lipoxigenasi*, dan *monooxygenase* sitokrom P450, dan produk ini berperan dalam proses sinyal transduksi. Metabolit enzim *lipoxigenase* (LOX) dipindahkan dari AA, sehingga memengaruhi modulasi fungsi sinaptik. DHA merupakan substrat untuk LOX, metabolit DHA juga berperan sebagai molekul sinyal di bawah kondisi fisiologis (Kim, 2007).

DHA dan Ketahanan Hidup Neuron (*Neuronal Survival*)

DHA secara unik diproses di sel neural dan bergabung dengan membran neural. Lipid ini sangat penting bagi fungsi otak normal dan dapat memengaruhi protein membran. *Phosphatidylserine* (PS) memiliki arus negatif di otak, dan banyak memengaruhi protein sinyal seperti protein kinase (Kim, 2008).

Aktivitas lipoksinase diekspresikan di dalam pembuluh darah mikro di otak dan kelenjar pineal yang juga mengandung aktivitas 15-LOX. Ekspresi aktivitas LOX di parenkim otak membutuhkan stimulus khusus atau kondisi patologis. DHA dapat diubah menjadi *10,17S-docosatriene* atau disebut sebagai *neuroprotectin D1* (NPD1) oleh enzim mirip 15-LOX. Produksi NPD1 di otak diinduksi oleh *ischemia reperfusion*, mencegah infiltrasi leukosit dan ekspresi gen proinflamasi. Pada penelitian hewan coba yang menderita Alzheimer menunjukkan bahwa NPD1 menekan aktivitas neurotoksisitas yang diinduksi oleh A β -42 dengan cara menginduksi ekspresi gen neuroprotektif anti-apoptotik, aktivitas biosintesis ini terdeteksi di sel glia. Produksi NPD1 oleh interaksi sel berperan dalam kehidupan *neuronal* pada kondisi patologis (kondisi patologis



Gambar 39. Keterlibatan metabolisme DHA dalam diferensiasi dan kehidupan neuronal (Kim, 2007).

Keterangan: DHA terakumulasi, khususnya di *phosphatidylserine* (PS) dalam bentuk molekul *-stearoyl-2-docosahexaenoyl-PS* di dalam otak. Akumulasi DHA di PS membran neuronal memiliki peran sebagai modulator jalur sinyal di sistem saraf terutama pada neuron.

memicu ekspresi 5-LOX menyebabkan produksi peroksidasi yang memediasi radikal bebas di otak, menghasilkan senyawa mirip prostaglandin, *F2-isoprostane*, dan *F4 neuroprostane* (Kim, 2007).

Mekanisme pengaruh protektif DHA berkaitan dengan mekanisme sinyal *PI(3) kinase-dependent* di mana DHA memfasilitasi proses aktivasi dan translokasi Akt untuk meningkatkan PS di membran neuron. Apoptosis neuronal diinduksi oleh staurosporine (ST). Aktivitas ST dihambat oleh DHA yang terikat di dalam molekul PS membran sel saraf. DHA berperan mencegah penurunan fosforilasi Akt pada Thr-308 dan Ser-473. Fosforilasi Akt pada Thr-308 dan Ser-473 menyebabkan aktivasi PI(3)K (Kim, 2008).

Selain PI(3)K/Akt, Raf-1 kinase diduga terlibat dalam kehidupan neuronal. Translokasi membran memerlukan aktivasi Raf-1 dan regulator yang berinteraksi dengan PS memegang peran penting dalam proses ini. Translokasi membran Raf-1 dalam merespons BDNF ditingkatkan oleh DHA. Aktivasi Raf-1 yang

difasilitasi oleh peningkatan PS berakibat penurunan regulasi *caspase-3* dan mencegah apoptosis neuron. Aktivasi Raf-1 berakibat pada kehidupan neuronal, proliferasi, diferensiasi, dan migrasi sel (Kim, 2008).

ARA pada Saluran Ion

ARA non-esterifikasi, bebas memengaruhi kemampuan merangsang neuron dan transmisi sinaps melalui aksi saluran ion (Nav, Kv, Cav, Clv, proton Hv), bertanggung jawab mengatur aktivitas listrik jaringan yang dirangsang, misalnya otak, jantung, dan otot. Saluran ion merupakan protein integral membran yang membentuk lubang selektif untuk keluar masuknya ion melewati lapisan *bilayer* lipid membran, melalui perubahan konsentrasi ion yang mengakibatkan potensial listrik di dalam transmembran sel. Saluran ini menerima ion spesifik untuk mengontrol penyebaran impuls saraf, kontraksi otot, dan sekresi hormon (Tallima & El Ridi, 2018).

ARA bebas memicu pembukaan saluran ion K^+ di dalam neuron korteks visual. RA berperan dalam mengatur kemampuan perangsangan sel saraf korteks, selain itu ARA juga mengaktifkan saluran ion K^+ secara langsung di gastrik, arteri *pulmonary*, dan sel otot polos vaskuler serta sel atrial kardiak melalui interaksi dengan protein saluran ion. ARA menekan aktivitas kelompok protein saluran Kv4. Aktivitas saluran ion *Ca²⁺-dependent K⁺* (BK) yang mengontrol berbagai fungsi berbeda di CNS seperti tidur dan regulasi jantung, yang bisa ditingkatkan 4 kali lipat oleh ARA melalui interaksi langsung dengan protein saluran ion, namun ARA menghambat konduksi saluran ion *Ca²⁺-activated K⁺* yang berperan sebagai agonis sekresi *Cl⁻ trans* epitel melewati saluran udara dan epitel usus melalui interaksi dengan asam amino treonin dan valin. Saluran ion non-voltase yang bertanggung jawab pada ion K^+ yang berperan penting dalam menentukan potensial membran neuron dan durasi potensial (Tallima & El Ridi, 2018).

ARA menunjukkan pengaruh dalam memodulasi arus saluran Na^+ di otot, memiliki potensi mengaktifkan dan menghambat potensi depolarisasi, juga mengaktifkan dan menghambat saluran Cl^- yang secara luas berada di jaringan epitel sehingga memediasi perembesan ion Cl^- . Ikatan ganda hidrofilik lipid di membran dipengaruhi oleh ARA. ARA memediasi peningkatan amplitudo arus proton secara dramatis melalui saluran *voltage-gated proton* (Hv), hal ini

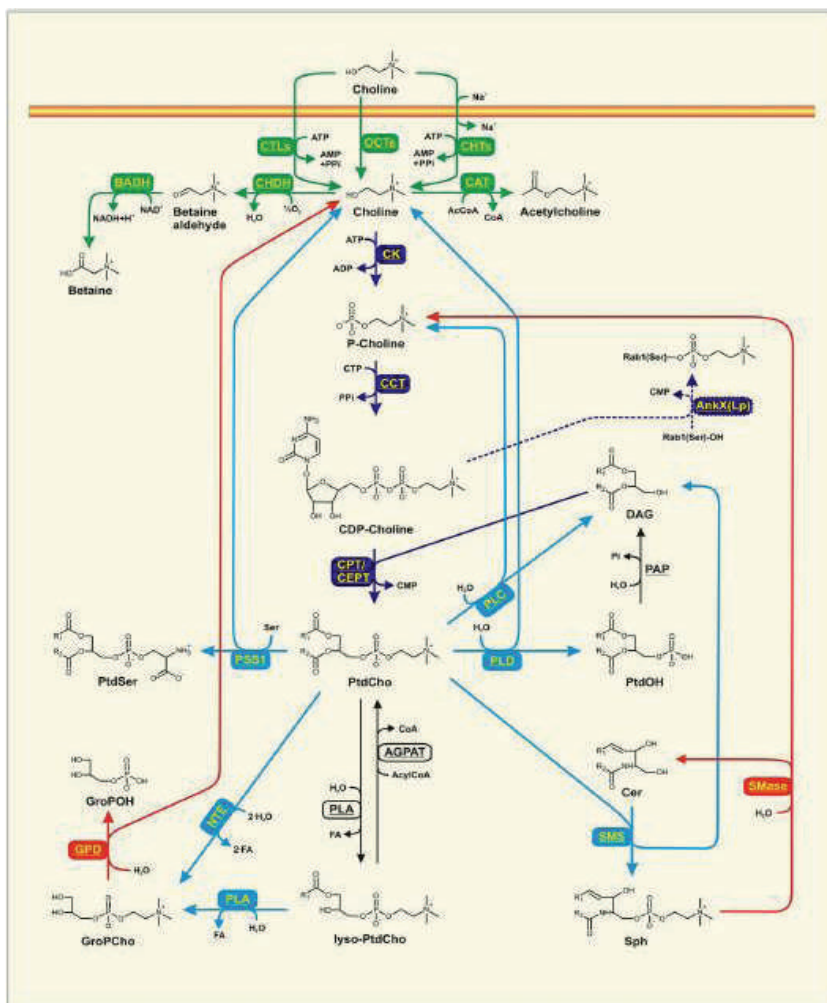
mengakibatkan lubang yang memungkinkan proton masuk melewati pusat sensor dan mendukung fagosit ROS melalui regulasi pH dan potensial membran (Tallima & El Ridi, 2018).

Fosfatidilkolin

Kolin adalah nutrisi penting yang memiliki sejumlah fungsi biologis vital. Kolin dapat disintesis oleh tubuh dalam jumlah kecil, tetapi asupan makanan diperlukan untuk menjaga kesehatan, dan dianggap sebagai nutrisi penting bagi manusia. Kolin dan metabolitnya memiliki sejumlah fungsi biologis vital (Katz and Friedman, 2008). Sehubungan dengan fungsi kognitif, kolin dibutuhkan untuk mielinisasi saraf dan merupakan prekursor untuk asetilkolin (neurotransmitter penting) yang terlibat dalam aksi otot, memori, dan fungsi lainnya. Kolin juga digunakan dalam sintesis fosfolipid, fosfatidilkolin, dan *sphingomyelin*, yang merupakan komponen struktural membran sel dan prekursor untuk molekul pensinyalan sel tertentu. Studi pada tikus menunjukkan bahwa kekurangan kolin selama periode perinatal menghasilkan memori persisten dan defisit kognitif lainnya (Gibson & Blass, 1999; Zeisel & Niculescu, 2006).

Asetilasi kolin dikatalisis oleh *choline acetyltransferase* (CAT) yang mentransfer grup asetil dari asetil-koenzim A (AcCoA) menjadi kolin, menghasilkan koenzim A (CoA) bebas dan asetilkolin. CK mengatalisis esterifikasi gugus hidroksil dari kolin dengan γ -*phosphate* dari ATP menghasilkan fosfokolin (P-choline) + ADP. Enzim *phosphocholine cytidyltransferase* (CCT) dengan substrat *cytidine triphosphate* (CTP), mengubah P-choline menjadi CDP-choline, dan membebaskan firofosfat (PPi). CDP-choline diesterifikasi dengan *diacylglycerol* (DAG) oleh *cholinephosphotransferase* (CPT) atau *choline ethanolaminephosphotransferase* (CEPT) menghasilkan *1,2-diacyl-glycerophosphocholine* (PtdCho) dan *cytidine monophosphate* (CMP) (Gibson & Blass, 1999).

Sejumlah sinaps dapat terbentuk karena ketersediaan nutrisi kunci di dalam otak, yaitu: kolin, uridin, dan asam lemak omega-3 (DHA atau EPA). Ketersediaan ketiga nutrisi ini dapat mempercepat pembentukan membran sinaptik, termasuk fosfatidilkolin (PC) dan membran pengganti lainnya (Wurtman, 2014). PC merupakan lipid yang menjadi komponen utama membran intraseluler. Beberapa lipid *bilayer* membran interseluler PC mengandung ARA (ARA-PC), di mana



Gambar 40. Siklus *CDP-choline* pada sintesis *PtdCho* dan metabolisme fosfolipid (Fagone & Jackowski, 2013).

Keterangan: Pengambilan kolin dimediasi oleh *organic cation transporters* (OCTs) yang tergantung pada difusi terfasilitasi, diatur oleh gradien konsentrasi kolin dan potensial elektrik melalui membran. Transpor aktif kolin dimediasi oleh *choline transporter-like proteins* (CTLs) dan difasilitasi oleh hidrolisis ATP. *Transporter* kolin dengan afinitas tinggi (CHT) merupakan senyawa yang tergantung pada ion *channel* $\text{Na}^{+/-}$ dan memerlukan hidrolisis ATP. Kolin intraseluler dapat menjadi substrat bagi 2 enzim berbeda: *choline dehydrogenase* (CHDH), *choline acetyltransferase* (CAT), dan *choline kinase* (CK). CHDH terletak di dalam mitokondria dan mengoksidasi kolin menjadi betain aldehyd dengan O_2 sebagai akseptor elektron akhir. Betain aldehyd dioksidasi menjadi betain oleh enzim *betaine aldehyde dehydrogenase* (BADH) dengan konversi NAD^+ menjadi NADH.

ARA-PC berfungsi sebagai *messenger* di sinaps LTP merupakan bagian CA1 hipokampus dan terlibat dalam migrasi neuron di korteks cerebral (Hadley, 2016).

Semua sel memerlukan DHA atau EPA, kolin, dan uridin untuk membentuk senyawa fosfatida yang merupakan komponen utama pembentukan membran sel. Jalur biokimia ini juga menggerakkan konstituen membran lain: fosfatida fosfatidilmethanolamin (PE), *fosfatidylserine* (PS), fosfatida membran ke tiga yang diproduksi dengan mengubah molekul serine menjadi kolin dalam senyawa PC atau *methanolamine* dalam PE. *Sphingomyelin* dibentuk dari PC, karena itu pembentukan PC dalam siklus kolin sangat penting (Wurtman, 2014). Siklus *CDP-choline* meliputi 3 reaksi enzimatik.

1. Transfer gugus fosfat yang berasal dari ATP ke dalam molekul *hydroxyl oxygen* kolin menghasilkan fosfokolin. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim *choline kinase* (CK).
2. Transfer *cytidine-5'-monophosphate* (CMP) dan sebuah molekul CTP yang tinggi energi ke dalam fosfokolin menghasilkan *cytidine-5'-diphosphocholine* atau *CDP-choline* atau *citicoline* yang dikatalisis oleh enzim *CTP-phosphocholine cytidyltransferase*.
3. Transfer bagian kolin dari molekul *CDP-choline* ke dalam kelompok hidroksil bebas yang terdapat pada molekul *diacylglycerol* (DAG) menjadi PC, reaksi ini dikatalisis oleh enzim *CDP-choline:1,2-diacylglycerol cholinephosphotransferase* (CPT) (Wurtman, 2014).

Transpor Kolin

Kolin merupakan nutrisi penting dan pada umumnya diperoleh dari dalam diet. Transpor kolin ke dalam dan ke luar sel merupakan proses penting yang diatur oleh jalur *CDP-choline* dan metabolisme kolin. Kolin diambil dari ruang ekstraseluler oleh kolin *transporter* dan masuk ke dalam mitokondria untuk didegradasi serta memproduksi betain. *Transporter* kolin terdiri dari *L-transporter* kation organik, *high-affinity choline transporters* (berhubungan dengan sintesis asetil kolin di dalam neuron), serta *choline transporter-like proteins*. Enzim yang bertanggung jawab dalam mengubah kolin menjadi betain secara selektif diekspresikan di dalam ginjal dan liver. Betain bersifat *osmolyte* dan ginjal

menggunakan betaine untuk mengontrol tekanan osmotik fisiologis. Di dalam liver betain digunakan untuk metabolisme gugus metil yang berhubungan dengan sintesis PtdCho melalui reaksi PEMT (Fagone & Jackowski, 2013).

Choline Kinase (CK)

CK mengatalisis sintesis PtdCho melalui jalur *CDP-choline* (lihat Gambar 40). Kolin dibentuk melalui fosforilasi menjadi fosfokolin (konsumsi 1 molekul ATP). Aktivitas enzim ini di dalam liver, otak, ginjal, dan mukosa usus. Kolin diubah menjadi fosfokolin yang merupakan intermediet jalur *CDP-choline*, untuk menghindari konversi kolin menjadi fosfokolin dan untuk menyediakan kadar asetilkolin yang adekuat, sel neuron mengekspresikan *transporter* kolin dan *choline acetyltransferase*. Kedua substansi kimia ini memungkinkan konversi cepat kolin menjadi asetilkolin. Fosfokolin untuk sintesis ptdCho dapat disuplai dari sumber lain, misalnya fosfolipid dari degradasi *sphingomyelin* oleh enzim *lysosomal sphingomyelinase* (Fagone & Jackowski, 2013).

Phosphocholine Cytidylyltransferase (CCT)

CCT mengatalisis konversi *phosphocholine* + CTP menjadi *CDP-choline* + *pyrophosphate*. CCT merupakan enzim kunci yang mengatur jalur *CDP-choline* karena merupakan jalur paling lambat dan ditentukan oleh *flux* kolin terhadap PtdCho. CCT aktif karena merespons komposisi lipid pada membran sel. CCT dapat berasosiasi atau tidak berasosiasi dengan membran sel (Fagone & Jackowski, 2013).

Choline Phosphotransferase (CPT)

CPT mengatalisis reaksi akhir sintesis PtdCho melalui jalur Kennedy dengan mentransfer fosfokolin dari *CDP-choline* menjadi DAG. CPT dan CEPT merupakan protein integral membran dan tidak dapat dipurifikasi. Aktivitas enzim ini dipengaruhi oleh komposisi membran di mana kedua enzim ini tertanam. Aktivitas CPT banyak terdapat di dalam retikulum endoplasma, badan golgi, mitokondria, membran plasma, dan nukleus. Aktivitas CPT berhubungan dengan membran sinaptik (Fagone & Jackowski, 2013).

PROTEIN

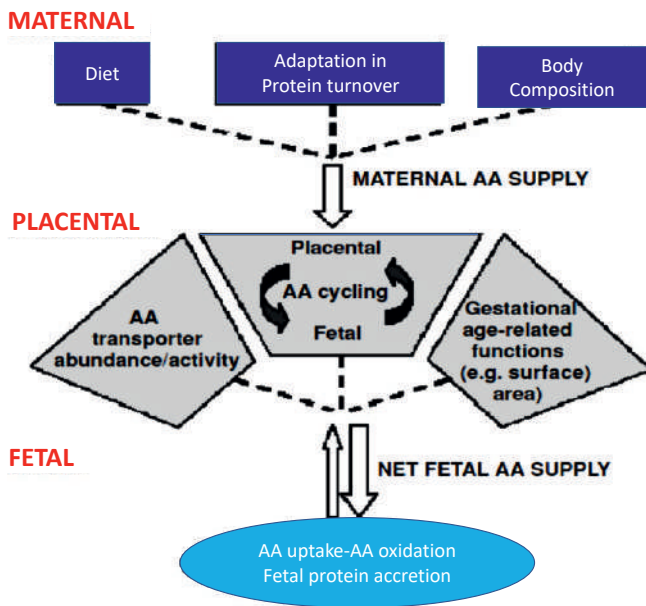
Protein mempunyai 2 peran penting, yaitu sebagai penyusun struktur otak dan sebagai enzim. Protein tersusun atas 20 asam amino yang berbeda, susunan rangkaian asam amino menentukan macam protein yang terbentuk. Protein dalam metabolisme tubuh akan dipecah menjadi polipeptida yang banyak berfungsi untuk otak. Fungsi otak dipengaruhi oleh asupan protein, nutrisi yang juga tersusun atas berbagai jenis asam amino. Protein dibutuhkan dalam pembentukan sel-sel otak di bagian tertentu, antara lain *hippocampus* dan *brainstem* atau batang otak (Fisher *et al.*, 2008)

Gagal tumbuh atau *growth failure* merupakan salah satu manifestasi yang umum terjadi akibat malnutrisi protein. Pada masa fetus, gagal tumbuh dipengaruhi oleh *intrauterine growth restriction* (IUGR), yaitu berat fetus kurang dari persentil 10 berdasarkan usia gestasi. IUGR dipengaruhi oleh makronutrien dan mikronutrien. Malnutrisi protein selama masa awal kehidupan menunjukkan ukuran otak yang lebih kecil, dengan penurunan kandungan DNA dan RNA, neuron yang lebih sedikit, susunan dendrit dan sinaptik yang sederhana, aktivasi neurotransmitter dan *growth factors* menurun (Ke, 2006; Malyshev *et al.*, 2012).

Rekomendasi diet dianjurkan meningkatkan asupan protein selama kehamilan berdasarkan perkiraan keseluruhan akumulasi nitrogen selama masa konsepsi. Pengukuran konsentrasi total nitrogen digunakan untuk memperkirakan tingkat penambahan protein di dalam jaringan, karena kebanyakan total nitrogen digambarkan dalam pengambilan nitrogen asam amino. Pengukuran total natrium tubuh dapat memprediksi penambahan asam amino 90 g (550 g protein, N x 6,25) selama kehamilan, dari peningkatan deposisi protein di plasenta, fetus, uterus sel darah merah, plasma, dan jaringan maternal lainnya. Balans nitrogen pada wanita hamil menunjukkan peningkatan retensi nitrogen karena perkembangan kehamilan dan diperkirakan deposisi nitrogen sekitar 1,2 sampai 1,8 g nitrogen/hari pada trimester ke tiga, karena fetus paling membutuhkan nitrogen. Bayi cukup bulan memiliki penambahan nitrogen 64 g (400 g protein). Kandungan nitrogen berbanding lurus dengan tingkat pertumbuhan fetus sehingga 6 sampai 10 g asupan protein per hari sangat disarankan untuk wanita hamil. Janin dan plasenta membutuhkan penambahan protein (Symonds & Ramsay, 2010).

Pengiriman protein dari maternal ke janin tergantung pada pengambilan asam amino *umbilical* dari plasenta. Asam amino ditranspor melewati *trophoblast* plasenta dalam sistem *energy-dependent amino acid transporter* (EDAAT) karena konsentrasi asam amino lebih tinggi di dalam janin dari pada plasma maternal, transpor terjadi secara aktif melawan konsentrasi gradien. Sistem transpor asam amino terdapat di bagian permukaan *trophoblast* plasenta maternal (apikal) dan fetus (basal). Masing-masing sistem transpor mengambil asam amino tertentu, tidak hanya asam amino yang ditranspor dari aliran darah maternal ke fetus dan begitu pula sebaliknya. Asam amino yang disuplai dari plasenta dimetabolisme dan mengalami sintesis protein menjadi energi (Symonds & Ramsay, 2010).

Metabolisme asam amino dikontrol oleh mekanisme biokimia dan fisiologis yang menyebabkan kadar asam amino relatif stabil dalam darah dan jaringan. Kelebihan asam amino secara cepat akan dikatabolisme melalui proses glukoneogenesis dan digunakan dalam pembentukan *acetyl-CoA* atau metabolit



Gambar 41. Diagram transpor protein dari maternal, plasenta dan pertumbuhan janin (Symonds & Ramsay, 2010).

Keterangan: ibu hamil perlu mengatur diet, adaptasi perputaran protein dan komposisi tubuh dengan tujuan agar fetus dapat nutrisi yang cukup melalui plasenta

lain dalam siklus *tricarboxylic acid* (TCA cycle). Stabilitas cadangan asam amino merupakan kunci penting, karena asam amino tertentu berperan sebagai regulator, neurotransmitter, dan prekursor (Kurbat & Lelevich, 2009).

ASAM AMINO

Pertumbuhan otak, jelas membutuhkan keanekaragaman jenis asam amino. Jenis asam amino tertentu memegang peran penting pada otak yang sedang bertumbuh, maupun menentukan fungsinya. Asam amino *tryptophan* sebagai bahan baku pembuatan kimiawi penyambung listrik sel otak (neurotransmitter) jenis serotonin (Squire *et al.*, 2008). Neurotransmitter dopamine membutuhkan kecukupan asam amino *tyrosine* untuk aktivasi. Kekurangan jenis asam amino akan mengganggu pertumbuhan dan perkembangan otak. Asam amino *glycine* untuk pembentukan sel darah merah (*heme*) yang mengikat zat besi sehingga fungsi sel darah merah optimal. Defisiensi *glycine* akan menyebabkan anemia, tak cukup hanya dengan menambah zat besi saja (Aroeira, 2014).

Peran asam amino lainnya, seperti arginine sebagai antioksidan, aspartate bersama *glycine* juga dalam pembentukan inti sel, sehingga bukan saja sosok sel yang normal, melainkan pula fungsi dan kerjanya. Asam amino *phenylalanine* sebagai pengatur metabolisme tubuh (Lieberman, 1999; Lajtha, 2009).

Agar dapat berfungsi secara adekuat, CNS membutuhkan sejumlah besar asam amino yang dapat ditemukan dalam makanan yang mengandung protein. Asam amino seperti triptofan, tirosin, histidin, dan arginin digunakan oleh otak untuk sintesis sejumlah neurotransmitter dan neuromodulator. Asam amino dibutuhkan sebagai prekursor neurotransmitter otak. Transpor asam amino melewati *blood brain barrier* (BBB) atau sawar darah otak dilakukan dalam 3 jenis transpor aktif, yaitu 1) *transport of the large neutral amino acids* (LNAA) atau transpor asam amino bersifat netral dengan molekul besar; 2) *basic transport*; dan 3) *acidic amino acids* (asam amino yang bersifat asam). Asam amino ukuran kecil yang bersifat netral seperti glisin dan alanin dipompa secara aktif keluar dari otak (Lieberman, 1999). Asam amino dengan isomer L (*levo*) yang hanya bisa digunakan untuk sintesis protein dan dapat melewati sawar darah otak (Richard, 2009).

Otak mamalia merupakan benda dengan area yang sangat kompleks untuk transpor, penyimpanan dan metabolisme asam amino, karena asam amino

dan derivatnya mengaktifkan reseptor spesifik di permukaan sel, sehingga berperan serta dalam transmisi sel saraf. Karena itu, keberadaan asam amino di dalam ruang ekstraseluler yang terbatas perlu dikontrol secara hati-hati. Sel saraf maupun sel glia memerlukan suplai nutrisi secara berkelanjutan, misalnya *neuron glutamatergic*, *GABAergic*, dan *glycinergic* memerlukan prekursor asam amino untuk sintesis neurotransmitter dan pelepasan transmittor. Pelepasan asam amino dilakukan oleh sel saraf dan sel glia untuk penggunaan berulang (Lajtha, 2009).

Konsentrasi maksimal asam amino terdapat di dalam jaringan otak, pertukaran asam amino di jaringan otak dan darah terjadi dengan cepat. Sekitar 75% asam amino di otak terdiri dari asam aspartat dan asam glutamat, serta turunannya seperti *N-acetyl-aspartic acid*, glutamin, dan *gamma-aminobutyric acid* (GABA). Kandungan taurin dan sistathionin lebih tinggi di otak daripada di jaringan lain. Glutamat merupakan asam amino predominan. Jalur metabolisme utama asam amino di otak mirip dengan metabolisme yang terjadi di jaringan lainnya, melalui proses sistem enzimatis ornithin atau siklus urea di dalam CNS dan sistem enzim *carbamoyl phosphate synthetase*, mekanismenya masih belum dipahami secara jelas. Jalur metabolisme asam amino non-esensial juga dapat disintesis di dalam jaringan otak, sama seperti jaringan lain (Kurbat & Lelevich, 2009).

Asam amino aromatik bertanggung jawab dalam tahapan dekarboksilasi biosintesis katekolamin dan dopamin. Defisiensi asam amino aromatik menyebabkan penurunan monoamin biogenik, termasuk dopamin, norepinefrin, epinefrin, dan serotonin. Stimulasi reseptor monoamin yang adekuat pada tahap perkembangan yang spesifik di dalam otak penting untuk perkembangan motorik dan kognitif (Shih, 2013).

Neurotransmisi merupakan fungsi spesifik asam amino di dalam CNS. Senyawa transmisi asam amino disintesis dan disimpan di dalam neuron dan dilepaskan selama konduksi impuls saraf. Asam amino secara spesifik berikatan dengan membran post sinaptik, di mana asam amino bisa mengaktifkan atau menghambat reseptor karena depolarisasi atau hiperpolarisasi. Asam amino seperti taurin, β -alanin, dan beberapa jenis lain juga memodulasi transmisi sinaptik, meskipun bukan neurotransmitter. Senyawa ini disebut mediator (Kurbat

Tabel 3. Mekanisme transpor asam amino melewati sawar darah otak.

Large Neutral	Basic	Acidic
Leucine	Lysine	Glutamate
Phenylalanine	Arginine	Aspartate
Tryptophan	<i>Ornithine</i>	
Valine		
Isoleucine		

(Lieberman, 1999).

Tabel 4. Asam amino dan produk neurotransmitter yang dihasilkan.

Amino Acid	Product
Tryptophan	Serotonin, melatonin
Tyrosine/phenylalanine	Dopamine, Norepinephrine, Epinephrine
Histidine	Histamine
Arginine	Nitric Oxide
Threonine	Glycine

(Lieberman, 1999)

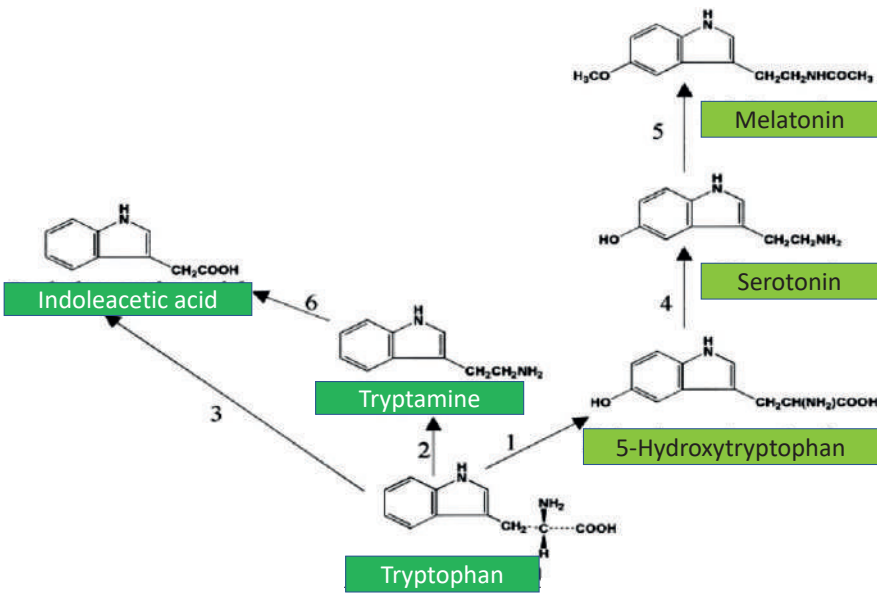
and Lelevich, 2009). Beberapa asam amino yang ditranspor melewati BBB, dan beberapa asam amino yang digunakan sebagai neurotransmitter otak, seperti tertera pada Tabel 3. Materi selanjutnya akan membahas mengenai beberapa asam amino penting untuk fungsional otak.

***Tryptophan* (TRP)**

Pengamatan awal pada tikus yang dilakukan pada tahun 1971 menunjukkan perubahan fisiologis dalam ketersediaan prekursor setelah hewan coba mengonsumsi makanan dapat memengaruhi sintesis neurotransmitter (Shih, 2013; Badawy, 2017). Hewan diizinkan makan makanan yang mengandung karbohidrat dan lemak tetapi tidak mengandung protein, segera setelah dimulainya makan, level dari asam amino esensial *tryptophan* ditemukan meningkat di otak, sehingga meningkatkan saturasi substrat enzim yang mengontrol sintesis serotonin, yaitu *tryptophan hydroxylase*. Peningkatan yang dihasilkan dalam kadar serotonin otak dikaitkan dengan peningkatan kadar metabolit serotonin otak, asam asetat 5-hidroksiindol otak, sehingga menunjukkan bahwa pelepasan serotonin juga telah meningkat. Penelitian ini merupakan bukti langsung bahwa variasi fisiologis

dalam konsentrasi *tryptophan* otak memengaruhi pelepasan serotonin (Hamon & Glowinski, 1974).

Penelitian pada manusia menunjukkan peningkatan kadar *tryptophan* otak setelah konsumsi diet karbohidrat dan lemak tetapi tidak mengandung protein tidak ada perubahan pada kadar *tryptophan* plasma. Perubahan ini tidak terduga, karena sekresi insulin yang ditimbulkan oleh karbohidrat diet diketahui menurunkan kadar plasma sebagian besar asam amino lainnya, namun respons yang tidak biasa dari *tryptophan* plasma terhadap insulin segera diakui sebagai hasil dari kecenderungan asam amino yang tidak mengikat pada sirkulasi albumin. Insulin menyebabkan molekul asam lemak nonesterifikasi terlepas dari albumin dan memasuki adiposit. Disosiasi ini meningkatkan kapasitas protein untuk mengikat *tryptophan* yang beredar, karena pengurangan insulin yang menyebabkan kadar *tryptophan* plasma bebas untuk dikompensasikan dengan kenaikan *tryptophan* yang terikat dengan albumin, yang tidak menghasilkan



Gambar 42. Jalur metabolisme *tryptophan* (Murch, KrishnaRaj & Saxena, 2000).

Keterangan: 1) jalur hidroksilasi, triptofan dimetabolisme menghasilkan serotonin dan melatonin; 2) jalur dekarboksilasi menghasilkan triptamin; dan 3) jalur transaminasi menghasilkan *indoleacetic acid* (IAA) atau auksin, merupakan salah satu hormon yang menginduksi pembelahan sel dan banyak ditemukan dalam tanaman.

perubahan total plasma *tryptophan* pada manusia, karena pengikatan ini memiliki afinitas rendah, *tryptophan* yang terikat albumin hampir sama dengan *tryptophan* bebas untuk dimasukkan ke dalam otak (Badawy, 2017).

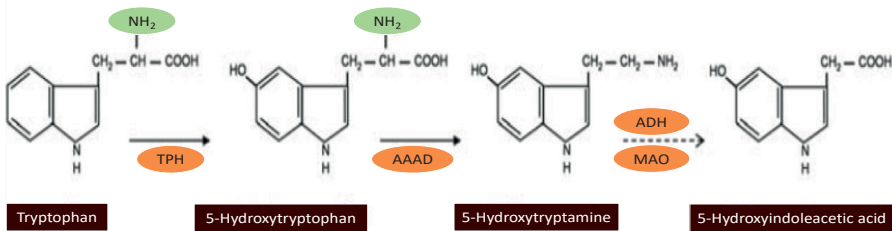
Tryptophan merupakan asam amino esensial yang paling jarang ditemukan di dalam makanan, merupakan prekursor serotonin. Keberadaan *tryptophan* di dalam otak dapat mengubah faktor perilaku, seperti kewaspadaan, tingkat depresi, agresivitas dan sensitivitas terhadap rasa sakit (Lieberman, 1999). Sekitar 90% molekul TRP masuk sirkulasi darah berikatan dengan serum albumin (Donkelaar, 2011). Triptofan relatif rendah dalam jaringan penyimpanan, konsentrasi triptofan merupakan yang terendah di antara semua jenis asam amino lain (Richard, 2009).

Asupan adekuat *tryptophan* diperkirakan 900–1000 mg/hari, RDA untuk dewasa berkisar antara 250–425 mg/hari atau 3,5–6,0 mg/kg berat badan per hari. Sumber makanan yang mengandung *tryptophan* antara lain *oat*, pisang, buah kering, susu, ikan tuna, keju, roti, daging ayam, daging kalkun, kacang tanah, dan cokelat (Richard, 2009).

Peran *tryptophan* dalam tubuh adalah sebagai konstituen dalam sintesis protein dan menjadi prekursor jalur metabolik (Richard, 2009), yaitu: *kynurenine* (menghasilkan asam *kynurenic*), hidroksilasi (menghasilkan serotonin, *5-hydroxytryptamine/5-HT* di otak dan melatonin di kelenjar pineal), dekarboksilasi (*tryptamine*), dan transaminasi (menghasilkan *indolepyruvic acid/ IPA*). Dua sintesis terakhir (dekarboksilasi dan transaminasi) menghasilkan bioproduk dari hormon tanaman dan auksin (Badawy, 2017). Jalur hidroksilasi dan *kynurenine* dijelaskan dalam subbab berikut.

Jalur Hidroksilasi

Tryptophan tersedia terbatas dan merupakan faktor pembatas dalam jalur hidroksilasi ini, karena kurang dari 5% *tryptophan* yang dimetabolisme. Faktor pembatas lain adalah ketersediaan enzim *tryptophane-hydroxylase* yang mengatalis pembentukan *5-hydroxytryptophan*. Reaksi dekarboksilasi menghasilkan 5-HT yang merupakan substrat untuk pembentukan melatonin (Oxenkrug, 2010). Pada jalur hidroksilasi ini terjadi sintesis serotonin dan sintesis melatonin.



Gambar 43. Sintesis sentral serotonin dan metabolisme (Donkelaar, 2011).

Keterangan: di dalam otak *tryptophan* (TRP) pertama mengalami hidoksilasi menjadi *5-hydroxytryptophan* (5-HTP) oleh enzim *tryptophan hydroxylase* (TPH). Enzim *aromatic L-amino-acid decarboxylase* (AAAD) mengatalis dekarboksilasi 5-HTP menjadi *5-hydroxytryptamine* (5-HT). Enzim *monoamine oxidase* (MAO) dan *aldehyde dehydrogenase* (ADH) memecah serotonin (5-HT) menjadi bentuk inaktif *5-hydroxyindoleacetic acid* (5-HIAA).

1. Sintesis Serotonin

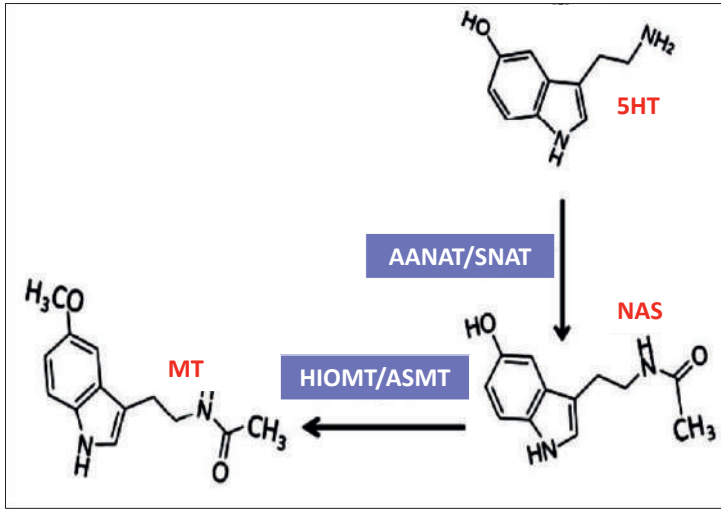
Serotonin sebagai neurotransmitter, merupakan amina biogenik yang berfungsi mengatur reaksi adaptif dan merespons perubahan lingkungan (seperti *mood anxiety*, kognitif, *nociception*, impulsivitas, agresifitas, libido, perilaku makan, dan suhu tubuh) di dalam CNS. Serotonin juga mengatur aktivitas pada bagian perifer, khususnya fungsi usus, respons imun dan inflamasi, proses diferensiasi *stem cell* darah dan fungsi hemodinamik (Palego, 2016).

Serotonin disintesis dalam 2 tahap reaksi (Gambar 42) dari substrat *L-tryptophan* dan bioavailabilitas asam amino ini merupakan faktor pembatasan yang paling prinsip. Karena itu, variasi asupan diet TRP memiliki pengaruh yang besar terhadap neurotransmitter dan fungsi otak yang dipengaruhi oleh *neuron serotonergic* (Donkelaar, 2011).

Reaksi pertama *L-tryptophan* dan oksigen dihidrolisis menjadi *5-hydroxytryptophan* (HTP) yang dikatalis oleh enzim *tryptophan-5-monoxygenase* atau *hydroxylase*, dan diikuti dengan reaksi dekarboksilasi menjadi *5-hydroxytryptamine* (5-HT) atau serotonin yang memiliki pengaruh vasokonstriksi oleh enzim *aromatic L-amino-acid decarboxylase* (AAAD) (Hamon & Glowinski, 1974).

2. Sintesis melatonin

Melatonin merupakan hormon yang diproduksi dari jalur metabolisme *tryptophan*. Serotonin mengatur ritme diurnal dan memengaruhi sistem



Gambar 44. Jalur sintesis melatonin klasik (Tan, 2016).

Keterangan: *5-hydroxytryptamine* (5-HT) berfungsi sebagai vasokonstriksi yang dibantu oleh enzim SNAT di dalam liver, membentuk *N-acetylserotonin* (NAS) dan mengalami reaksi metilasi oleh HIOMT menjadi MT.

reproduksi dan sistem imun, proses digestif serta motilitas usus. Sintesis melatonin diatur oleh spektrum sinar biru (446-447 nm) yang berasal dari pencahayaan matahari dan buatan. Pada kondisi tidak ada cahaya, melatonin disekresi dari kelenjar pineal untuk menginduksi neural dan memberikan pengaruh endokrin yang mengatur perilaku ritme *circadian* dalam perilaku, fisiologi, dan pola tidur (Richard, 2009).

Dalam sintesis klasik yang banyak terjadi pada vertebrata, serotonin diubah menjadi *N-acetylserotonin*, yang merupakan substrat untuk biosintesis melatonin, oleh enzim *serotonin N-acetyltransferase* (SNAT), yang terdapat di dalam liver atau *arylamine N-acetyltransferase* (AANAT atau NAT), yang terdapat di kelenjar pineal dengan membutuhkan *acetyl coenzyme A* (Asetil-CoA). Proses ini terjadi di dalam liver atau kelenjar pineal, selanjutnya *N-acetylserotonin* (NAS) mengalami reaksi metilasi yang dikatalis oleh *acetylserotonin O-methyltransferase* (ASMT) yang juga disebut *hydroxyindole-Omethyltransferase* (HIOMT) (Tan, 2016). Sel-sel pinealosit di dalam kelenjar

pineal merupakan sel penghasil melatonin, sel ini menyusun 95% kelenjar pineal (Rath, 2016).

Terdapat jalur metabolisme hidroksilasi lain, yaitu serotonin dimetilasi menjadi *5-methoxytryptamine* (5-MT), setelah itu 5-MT mengalami reaksi asetilasi menjadi melatonin. Jalur ini merupakan jalur produksi melatonin sintetis yang banyak terjadi pada bakteri fotosintetik dan *cyanobacteria*, fungi dan tanaman, dalam hal ini melatonin bertindak sebagai *scavenger* radikal bebas dan antioksidan (Tan, 2016).

Jalur *Kynurenine*

Setelah sintesis protein, jalur metabolik ke dua yang paling sering terjadi pada *tryptophan* adalah sintesis *kynurenine*, diperkirakan katabolisme *tryptophan* terjadi 90%. *Kynurenine* merupakan komponen kunci dalam sintesis berbagai metabolit, dan yang lebih penting, merupakan prekursor asam *kynurenic* dan *quinolinic*. Masing-masing metabolit ini memiliki pengaruh potensial terhadap neurotransmitter lain. Asam *kynurenic* merupakan antagonis reseptor glutamat, sementara asam *quinolinic* berperan sebagai reseptor agonis. Di antara jalur metabolisme yang lain, jalur metabolisme *kynurenine* bertindak sebagai penyaring UV yang melindungi retina dari kerusakan UV (Richard, 2009). Terdapat 2 tahap biokimia dalam jalur *kynurenine*.

1. Pembentukan *kynurenine* dari *tryptophan*

Dimulai dengan pembukaan cincin *tryptophan* yang menghasilkan pembentukan *N-formylkynurenine* oleh enzim *indoleamine 2,3-dioxygenase* (IDO) di dalam astrosit, mikroglia, sel endotelium mikrovaskuler, dan makrofag atau enzim *Trp 2,3-dioxygenase* (TDO) di dalam liver, ginjal, dan otak. Tahap selanjutnya adalah pembentukan *kynurenine* melalui hidrolisis *N-formylkynurenine*. Terbentuknya *kynurenine* menghambat transpor *tryptophan* melalui BBB dan menstimulasi aktivitas IDO (Oxenkrug, 2010).

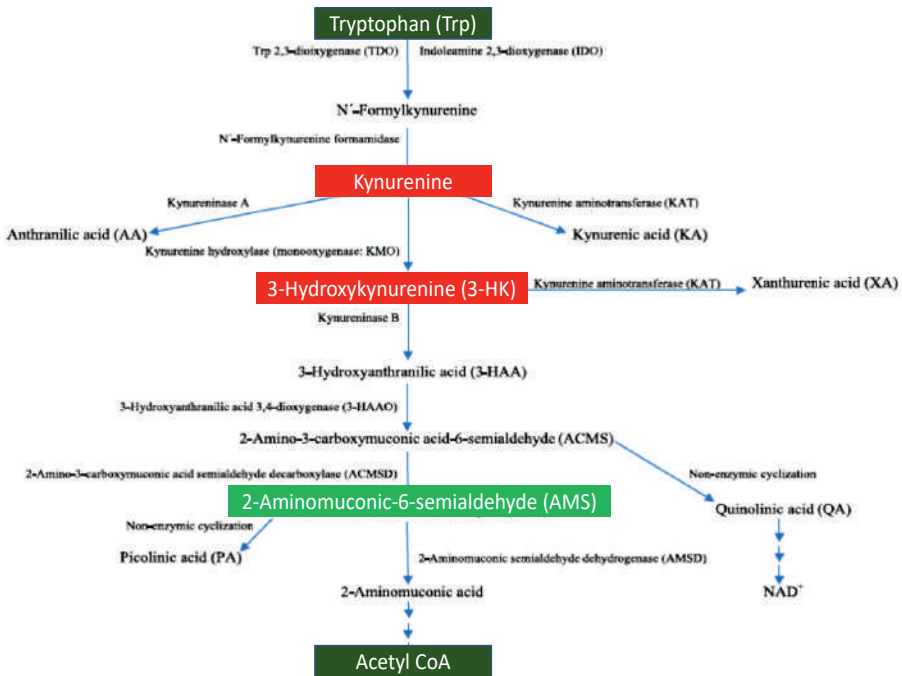
2. Metabolisme melalui 2 jalur, *kynurenine* bertindak sebagai substrat

Dua jalur metabolisme *kynurenine* membentuk dua jenis produk yang berbeda.

a. Jalur *kynurenine*-asam *kynurenic*, jalur ini diatur oleh enzim *kynurenine aminotransferase* (KAT) yang merupakan enzim pembentuk asam

kynurenic utama di dalam otak. Asam *kynurenic* merupakan antagonis reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) yang bertindak sebagai anti-depresan dan spikotomimetik. Asam *kynurenic* memiliki afinitas yang tinggi terhadap α -7- *nicotinic acetylcholine* dan berkontribusi terhadap perbaikan fungsi kognitif (Oxenkrug, 2010).

- b. Jalur *kynurenine* – *nicotinamic adenine dinucleotide* (NAD) menghasilkan asam *quinolinic* dan *picolinic* yang merupakan agonis NMDA, dan radikal bebas, yaitu *3-hydroxykynurenine* dan *3-hydroxyanthranilic acid*. Peningkatan agonis NMDA menyebabkan terjadinya *hiperglutamatergic* yang diduga berhubungan dengan depresi. Asam *quinolinic* dan *picolinic* memicu pengaruh *anxiogenic* dan menstimulasi induksi.



Gambar 45. Skematik jalur kynurenin *triptophan* (Badawy, 2017).

Keterangan: jalur sintesis *kynurenine* terjadi di liver yang banyak mengandung enzim untuk sintesis NAD+. Jalur metabolisme ini lebih sering terjadi di bawah kondisi aktivasi imun. TRP diubah menjadi NFK.

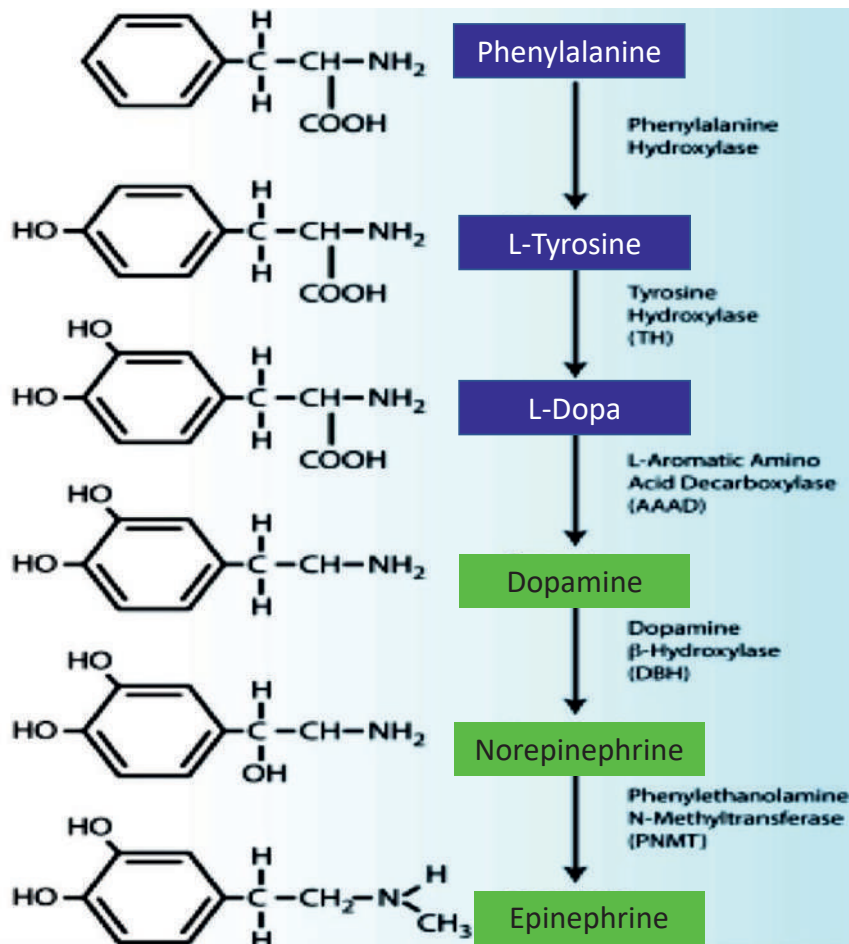
- c. *Synthase* (NOS), bersama *3-hydroxykynurenine* dan *3-hydroxyanthranilic acids* meningkatkan peroksidasi lipid, dan memicu reaksi kaskade ARA, menghasilkan peningkatan produk faktor inflamasi, yaitu prostaglandin melalui aktivasi *cyclooxygenase* (COX) dan leukotrin melalui jalur aktivasi *arachidonate 5-lipoxygenase* (5-LO). Jalur COX-2 mampu menghalangi produksi asam *kynurenine* (Oxenkrug, 2010; Arami *et al.*, 2017).

Tirosin dan Fenilalanin

Tirosin merupakan salah satu dari 20 asam amino standar yang ada di dalam tubuh dan digunakan oleh sel untuk menyintesis protein. Tirosin adalah asam amino non-esensial, karena dapat dibentuk oleh tubuh jika jumlah asupan dari diet tidak dapat memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh, ditemukan di dalam kasein dan produk susu lainnya, beberapa jenis daging dan anggur merah (Kalpaka, 2010).

Tirosin dan fenilalanin merupakan pasangan asam amino, meskipun fenilalanin merupakan asam amino esensial (harus ada di dalam diet), karenanya WHO merekomendasikan asupan kedua asam amino ini dengan dosis 25 mg/kg BB. Tirosin dibentuk dengan cara mengubah fenilalanin menjadi tirosin (WHO, 1998; Kalpaka, 2010).

Tirosin merupakan prekursor 3 neurotransmiter: *norepinephrine*, *dopamine*, and *epinephrine*. Tirosin dapat disintesis oleh tubuh dari fenilalanin, sehingga dalam kondisi tertentu, pemberian tirosin dapat memengaruhi neurotransmiter otak. Secara spesifik terdapat hipotesis yang menyatakan ketika neuron *catecholaminergic* sangat aktif (misalnya bila ada paparan stres akut), neuron ini menjadi prekursor sensitif, meskipun neuron ini secara normal dipengaruhi oleh keberadaan tirosin (dibutuhkan tambahan tirosin ketika neuron ini sering mengalami pemanasan), ketika tubuh mencerna molekul yang mengandung tirosin, maka molekul tersebut diekstrak dalam proses metabolisme yang terjadi di usus halus dan masuk sirkulasi darah, dan melewati BBB memasuki sel neuron di mana tirosin dimetabolisme menjadi neurotransmiter *catecholamine*. Ketika jumlah tirosin terlalu banyak di dalam tubuh, tirosin dipecah melalui proses fosforilasi, sulfasi, oksidasi, dan proses metabolisme lain (Lieberman, 1999; Kalpaka, 2010).



Gambar 46. Jalur biosintesis catecholamine (Végh, 2016).

Keterangan: sintesis epinefrin dan norepinefrin diatur oleh enzim *catecholamine synthase*. Fenilalanin diubah menjadi L-tirosin, selanjutnya tirosin diubah menjadi L-dopa oleh *tyrosine hydroxylase* (TH), dan diubah menjadi dopamin oleh *L-aromatic amino acid decarboxylase* (AAAD). Dopamin diubah menjadi norepinefrin oleh enzim *dopamine-β-hydroxylase* (DBH). Selanjutnya epinefrin dibentuk melalui penambahan gugus metil pada norepinefrin oleh enzim *phenylethanolamine-N-methyltransferase* (PNMT). Norepinefrin dan epinefrin keduanya bertindak sebagai neurotransmitter untuk *sympathetic innervation*

Percobaan pemberian suplementasi tirosin pada tikus hamil menunjukkan peningkatan dopamin dan kadar *3,4-dihydroxyphenylacetic acid* (DOPAC) pada otak janin. Pemberian tirosin ini menginduksi perubahan permanen modifikasi

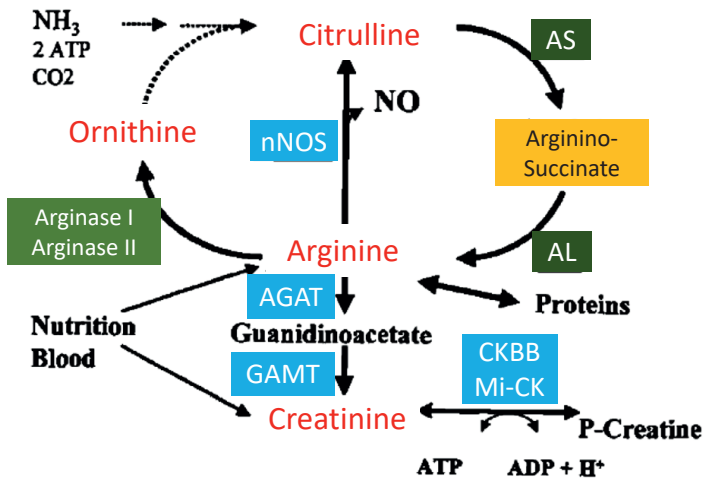
pergerakan dan perilaku pada keturunan tikus yang berkelamin jantan serta sensitivitas post-sinap terhadap dopamin selama masa dewasanya. Studi ini menyimpulkan pemberian tirosin memengaruhi sintesis *catecholamine* selama masa prenatal (kehamilan) dan merupakan periode kritis perkembangan neuron *catecholaminergic* (Garabal, 1988).

Arginin

Arginin merupakan asam amino semi-esensial, diperoleh dari asupan protein dan disintesis dari sitrulin di ginjal. Di liver dan intestinal, arginin merupakan produk akhir dari siklus urea. Arginin merupakan substrat untuk berbagai jalur metabolisme, termasuk sintesis *nitric oxide* (NO), *ornithin*, *creatinine*, dan *creatinine phosphate* (dengan ketersediaan enzim *creatine kinase*) seperti pada Gambar 47 (Bachmann *et al.*, 2003; Förstermann & Sessa, 2012).

1. Jalur Nitric Oxide

Oksida nitrit atau *nitric oxide* (NO), penting untuk perkembangan dan fungsi otak dengan katalis *nitric oxide synthase* (NOS). Reaksi ini memerlukan oksigen molekuler (Maia, 2009). NO memengaruhi beberapa fungsi fisiologis dan



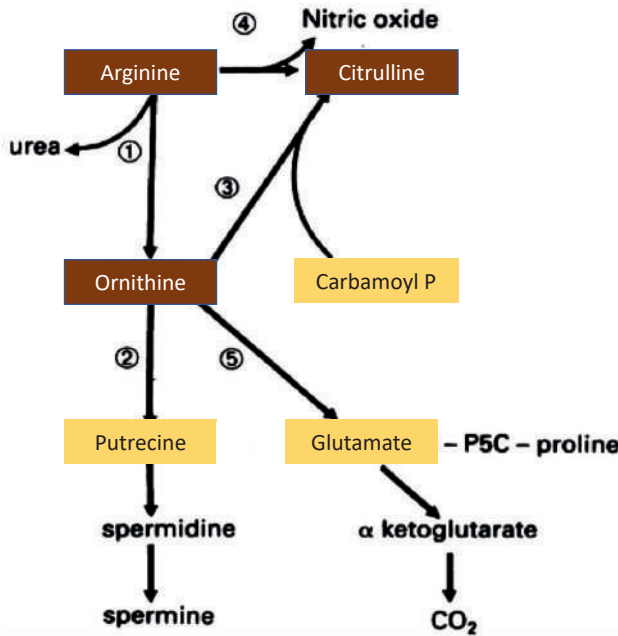
Gambar 47. Sintesis *L-arginine* dan *creatinine*, dan siklus nitrit oksida (NO) (Bachmann, Henry & Braissant, 2003).

Keterangan: panah bertitik menunjukkan langkah-langkah enzimatik yang tidak diekspresikan di otak tetapi hanya di hati dan usus (siklus urea).

patofisiologis. Selain NO, dalam metabolisme ini dihasilkan juga *citrulline*. Arginin dapat menurunkan *agiotensin II-induced* yang mampu meingkatkan tekanan sistol darah, melindungi sel melawan cedera radikal yang diakibatkan oleh *myocardial* dengan melepaskan anion superoksida (O_2^-) dengan aktivitas kuat, melepaskan antiapoptotik dan menunjukkan sifat stumultan sentral (Melisi, 2006; Garry, 2015).

2. Jalur Poliamin

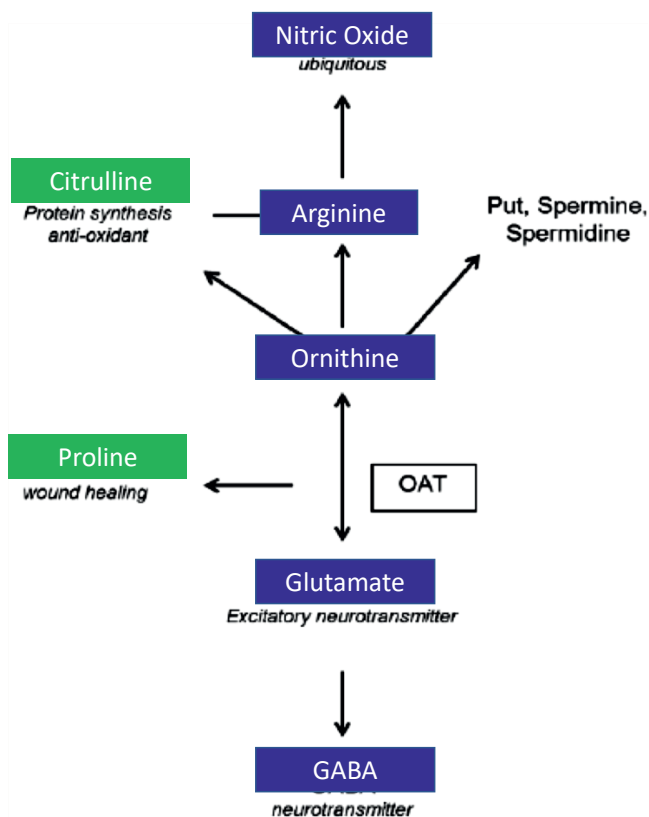
Ornithin dibentuk dari arginin melalui siklus hepatik urea di bagian periportal hepatosit. Usus bertindak sebagai pengguna arginin karena memiliki enzim *arginase* (isozyme II) dan *ornithine carbamoyltransferase*, selanjutnya usus melepaskan urea dan *citrulline*. Enterosit banyak mengekspresikan *ornithine*



Gambar 48. Jalur metabolik arginin dan ornitin di dalam enterosit (Bachmann, Henry & Braissant, 2003).

Keterangan: ornithin dibentuk oleh arginin melalui siklus hepatik urea di bagian periportal hepatosit, selanjutnya usus melepaskan *nitric oxide* dan *citrulline*. *Ornithine* mengalami katabolisme menjadi *glutamate*, dan melalui Jalur poliamin ornithin diubah menjadi *putrescine*. 1. Arginase; 2 *ornithine decarboxylase*; 3. *ornithinecarbamoyltransferase* ; 4. *arginine deaminase*; 5. *ornithine aminotransferase*.

decarboxylase dan enzim *arginine deaminase* yang merupakan enzim tergantung *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) yang memicu produksi lokal poliamin alipatik dan NO. Aktivitas *ornithine decarboxylase* di dalam enterosit tinggi, kebanyakan *ornithine* diproduksi dari arginin yang



Gambar 49. Produk akhir katabolisme ornithin dan enzim aminotransferase (OAT) (Ginguy, 2017).

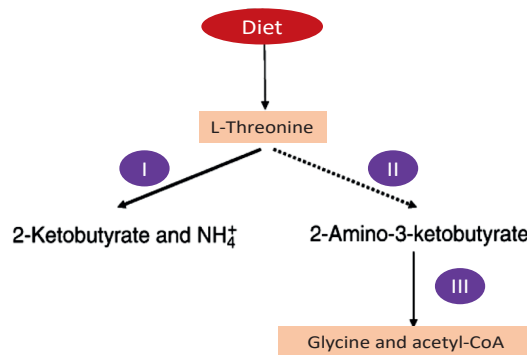
Keterangan: glutamate sebagai *major excitatory* neurotransmitter saraf pusat, yang terbukti berperan penting di jaringan komunikasi yang kompleks, yang ditetapkan di antara semua sel-sel yang mendiami otak, termasuk berbagai neuron, astrosit, oligodendrosit, dan mikroglia. Gangguan homeostasis glutamate dapat memengaruhi semua fungsi fisiologis dan interaksi sel-sel otak, menuju berbagai kejadian patologis yang heterogen. Peran penting glutamat di tingkat seluler dalam berbagai jaringan dan sel-sel tubuh, misalnya: sebagai neurotransmitter otak, sedangkan GABA berperan sebagai *major inhibitory* transmitter di otak.

dilepaskan ke dalam aliran darah portal, dan pembentukan poliamin dengan nilai konsumsi arginin yang kecil (Bachmann, Henry & Braissant, 2003). Jalur poliamin ornithin diubah menjadi *putrescine* oleh *ornithine decarboxylase*, reaksi ini dibatasi oleh enzim sintesis poliamin. *Putrescine* diubah menjadi *spermidine* oleh enzim *aminopropyltransferase*. Kedua enzim yang identik ditambahkan untuk mengubah *spermidine* menjadi *spermine*. Sumber gugus poliamin adalah *S-adenosyl methionine*, dan pada mamalia poliamin ikut berperan dalam diferensiasi sel intestinal dan proliferasi (Bachmann *et al.*, 2003).

Katabolisme ornithine memerlukan enzim *ornithine-β-aminotransferase* yang menggunakan *L-ornithine* sebagai substrat dan menghasilkan glutamat sebagai produk akhir, karenanya *ornithine-β-aminotransferase* dikenal sebagai *glutamate cossway* (Ginguay, 2017).

Treonin

Treonin merupakan asam amino esensial yang harus ada di dalam diet. Terdapat 2 enzim yang terlibat dalam katabolisme treonin, yaitu *L-threonine 3-dehydrogenase* dan *L-threonine dehydratase*. Katabolisme *L-treonin* di dalam tubuh manusia melalui 3 jalur: 1). melalui *L-threonine dehydratase*, yang mengubah



Gambar 50. Jalur metabolisme treonin (Lajtha, 2009).

Keterangan: I. Treonin diubah menjadi 2-ketobutirat dan ammonia oleh *L-threonine dehydratase*; II. Jalur ke dua treonin diubah menjadi 2-amino-3-ketobutyrat oleh *L-threonine 3-dehydrogenase*, III. Selanjutnya 2-amino-3-ketobutyrat diubah menjadi glisin dan asetil-KoA.

L-treonin menjadi 2-ketobutirat dan NH_4 . 2). Jalur katabolisme lain dengan katalis *L-threonine 3-dehydrogenase* membentuk *2-amino-3-ketobutyrate*, yang bisa mengalami ligasi enzimatik menjadi glisin dan asetil-koA, dikatalis *2-amino-3-ketobutyrate ligase* atau 3). *2-amino-3-ketobutyrate* mengalami dekarboksilasi nonenzimatis menjadi *aminoacetone*, namun jalur ini jarang terjadi (Lajtha, 2009).

Glisin

Glisin merupakan asam amino non esensial paling kecil dengan struktur sangat sederhana. Glisin terlibat dalam biosintesis protein, pembentukan purin, *porphyrine*, *creatine*, *etanolamine*, *choline*, *glutathione*, dan sebagainya. Dalam CNS glisin memiliki dua fungsi, yaitu 1) sebagai neurotransmitter penghambat, khususnya di susunan tulang belakang dan batang otak, dan 2) koagonis neurotransmisi perangsangan (*excitatory*) melalui reseptor NMDA (Aroeira, 2014). Penggunaan glisin umumnya tinggi di jaringan saraf, namun pengangkutannya di dalam darah relatif lambat, glisin disintesis secara *de novo* di dalam otak. Glukosa dan Serin adalah sumber bahan baku pembentukan glisin di CNS, Serin dapat disintesis dari glukosa melalui pembentukan asam *3-phosphoglyceric*. Serin disediakan oleh sirkulasi darah secara cepat. Di dalam jaringan saraf, sintesis *de novo* Glisin dengan bahan baku Serin terjadi melalui jalur reversibel *N5, N10-methylene tetrahydrofolate* yang tergantung pada ketersediaan *tetrahydrofolate* dengan mediasi enzim *serine hydroxymethyltransferase*. Enzim ini mengandung 6 molekul *pyridoxal phosphate*. Aktivitas enzim ini relatif konstan di dalam otak, dan aktivitasnya tinggi di dalam sumsum tulang belakang dan *cerebellum*. Substrat lain dalam sintesis glisin di dalam sistem saraf adalah asam *glyoxolat*, namun karena kadarnya rendah dan kontribusinya tidak seberapa penting.

Terdapat 3 jalur katabolisme glisin di jaringan saraf.

1. Jalur *glycine decarboxylase* (GDC) atau disebut juga *glycine-cleavage-system* atau *glycine dehydrogenase*. GDC ditemukan di *mitochondria* dan mengatalis *oxidative decarboxylation* dan deaminasi *glycine*.
2. Jalur *serine hydroxymethyltransferase* (SMHT), SHMT terdapat di dalam sitosol dan mengatalis transfer gusur metilen dari serin ke *tetrahydrofolate* (THF) menjadi serin.

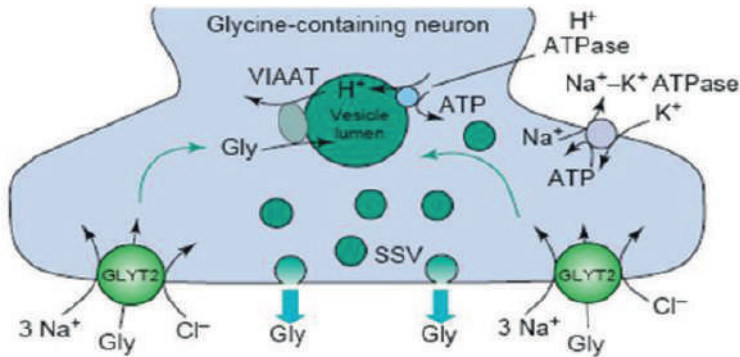
3. Jalur *2-amino-3-ketobutyrate* ligase. Jalur ini merupakan jalur katabolisme minor glisin membentuk amino aseton atau L-threonin (Lajtha, 2009).

Pada katabolisme glisin hasil akhirnya akan terbentuk *methylene tetrahydrofolate*, karbon dioksida dan amoniak, selanjutnya *methylene tetrahydrofolate* dioksidasi menghasilkan ATP dan karbon dioksida yang merupakan hasil akhir pemecahan glisin. Glisin dan GABA mengaktifkan saluran ion klorida (*chloride-selective channel*) dengan konduktivitas yang berbeda. Kebanyakan jalur penghambatan neuron *glycinergic* terjadi di tulang belakang dan *medulla*. Pengaturan cadangan glisin berdasarkan pada pengaruh enzim yang terlibat dalam metabolisme glisin. Glisin sangat mudah masuk ke dalam BBB, karenanya kelebihan dan kekurangan kadar glisin memengaruhi jaringan saraf (Lajtha, 2009).

Glisin dapat bertindak sebagai prekursor asam amino dalam berbagai reaksi biokimia, dan membentuk glutamat. Asam amino lainnya adalah sistein, dan sistein merupakan prekursor sintesis glutathione, jika keberadaan glutathione tidak mencukupi, akan terjadi *hemolytic anemia* dan abnormalitas neurologis. Pada reaksi lain, Glisin dan Arginin merupakan prekursor sintesis kreatinin dan membentuk *guanidinoacetic acid* dengan bantuan enzim *arginine amidinotransferase* dan *glycine amidinotransferase*. Glisin dapat diubah menjadi *sarcosin* melalui *glycine N-methyltransferase* yang ditemukan pada pasien dengan hepatomegali. Sarcosin menghambat transporter glisin subtype 1 (GlyT1) dan aktivasi glisin. Glisin berperan sebagai prekursor pembentukan kolagen, *d-aminolevulinate*, *heme*, dan *chryocholate*. Glisin juga menjadi reaksi konjugasi yang terlibat dalam proses detoks (Lajtha, 2009).

Penangkapan dan Transpor Glisin

Glisin ditranspor ke dalam vesikel sinap oleh *transporter* glisin. Di bagian terminal neuron pre-sinaps glisin disimpan di dalam vesikel sinaptik oleh *vesicular inhibitory amino acid transporter* (VIAAT) dan ditranspor ke membran sel. Proses transpor ini merupakan pengiriman pompa proton yang digerakkan oleh gradien elektrokimia dengan cara memindahkan proton dari sitosol ke lumen vesikel, sehingga menjadi asam. Pompa ini menggunakan hidrolisis ATP sebagai sumber



Gambar 51. Terminal saraf pra-sinaptik *glycinergic* (Aroeira, 2014).

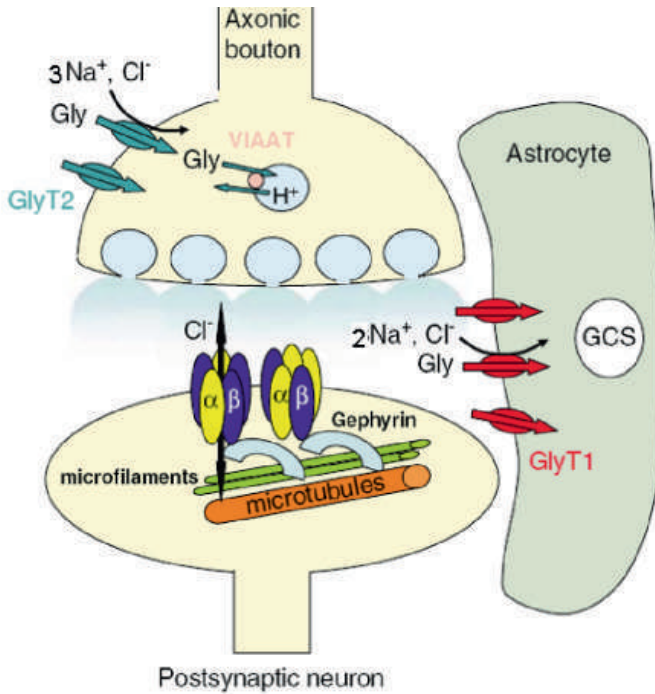
Keterangan: *vesicular inhibitory amino acid transporter* (VIAAT) mengambil glisin (Gly) dari sitosol ke *small synaptic vesicle* (SSV) sebagai pertukaran proton. Transportasi ini didorong oleh gradien proton yang dilestarikan oleh H⁺-ATPase vakuolar.

energi, sehingga disebut *vacuolar-type H⁺-ATPase*. VIAAT tidak spesifik terhadap Glisin dan GABA, setelah disimpan dalam vesikel, selanjutnya vesikel bergerak ke arah membran, berikatan dengan protein sinapsin. Protein ini mampu berikatan dengan mikrotubulus dan juga protein G (GTPase) (Aroeira, 2014).

Vesikel sinaptik menancap pada membran dengan membentuk ikatan kompleks protein yang disebut *soluble NSF [N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein] attachment receptors* (SNARE). Kompleks SNARE terdiri dari protein membran dari vesikel sinaptik dan juga membran sel neuron presinaptik di bagian terminal, selanjutnya terjadi fusi membran akibat dari potensial aksi, ketika terjadi potensial aksi, membran sel presinaps mengalami depolarisasi yang memicu perubahan potensial membran dan menyebabkan saluran ion Ca²⁺ terbuka, memicu masuknya Ca²⁺ ke dalam sel neuron presinaps. Ca²⁺ akan berikatan dengan sinaptogamin, sehingga terbentuknya lubang fusi. Lubang ini menyebabkan keluarnya kandungan vesikel sinaptik ke dalam celah sinaptik (Aroeira, 2014).

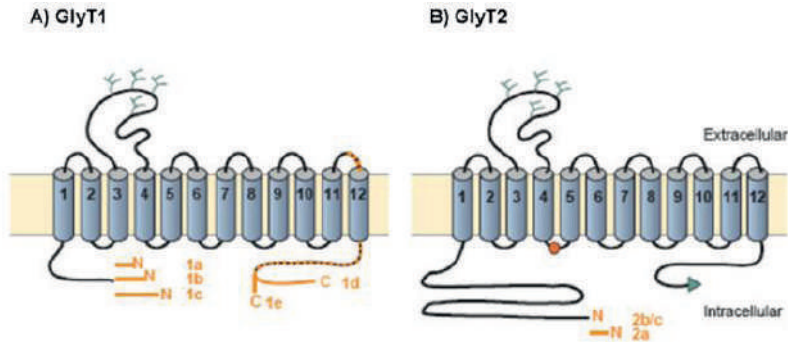
Glisin setelah dilepaskan dari celah sinaptik, maka asam amino Glisin sebagai prekursor neurotransmitter, seperti neurotransmitter lain segera dipindahkan oleh *transporter* spesifik untuk menghentikan sinyal dan menyebabkan penghambatan. Glisin juga dapat mengaktifkan *transporter* spesifiknya yang terletak di membran

astrosit atau membran pre-sinaps di bagian terminal (Aroeira, 2014). Dua *transporter* spesifik glisin, GlyT1, dan GlyT2 memiliki fungsi yang berbeda di CNS dan tulang belakang, serta *transporter* lain seperti famili *transporter small neutral amino acid transporters* (SNAAT), setelah timbul potensial aksi dan pintu masuk ion kalsium terbuka maka vesikula sinaptik bergabung dengan membran plasma dan melepaskan glisin ke celah sinaptik. Glisin dapat diangkut kembali ke terminal pra-sinaptik oleh Na⁺ dan Cl⁻. *Transporter* Glisin bergantung (GlyT2) yang terletak di membran terminal saraf pra-sinaptik. GlyT2 meningkatkan konsentrasi Glisin di sitosol yang menyediakan substrat ke VIAAT (Lynch, 2004).



Gambar 52. Pre-sinaps glisin (Aroeira, 2014).

Keterangan: presinaptik glisin (Gly) dikemas dalam vesikula sinaptik melalui *transporter* asam amino vesikular inhibitor (VIAAT). Reseptor glisin (GlyR) direpresentasikan sebagai pentamer stoikiometri 3α : 2β dan juga stoikiometri 2α : 3β yang lebih baru. Reseptor, melalui subunit β, berlabuh ke *gephyrin* untuk mikrofilamen dan mikrotubulus. Di sisi lain, glisin dapat diangkut oleh GlyT1 ke astrocit, di sini akan dihidrolisis oleh *glycine cleavage system* (GCS), atau oleh GlyT2 ke terminal saraf pra-sinaptik yang tersedia untuk dikemas ulang menjadi vesikel sinaptik.



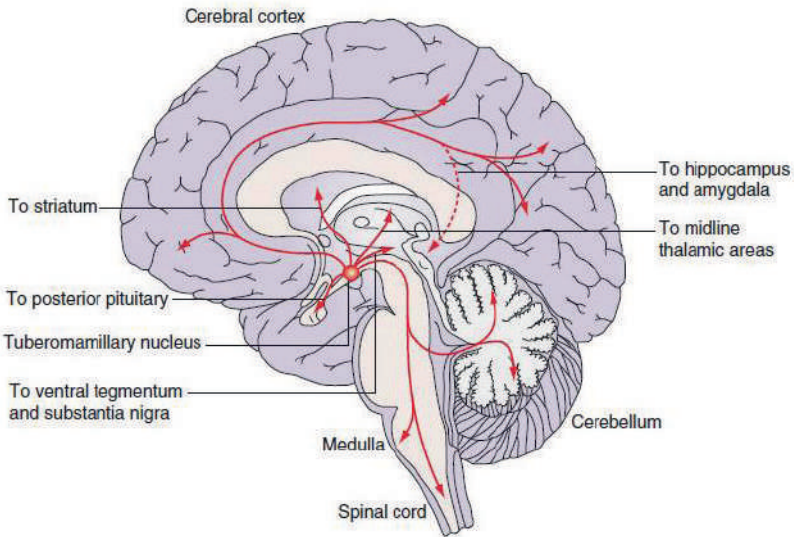
Gambar 53. Topologi membran *transporter* glisin GlyT1 dan GlyT2 (Aroeira, 2014).

Keterangan: *transporter* (pengangkut) *glycine* (GlyT) memiliki domain transmembran dengan dua belas terminal asam amino dan karboksil di ruang intraseluler. Varian *splice* yang berbeda ditunjukkan dengan warna orange. GlyT1, tiga isoform di terminal amino (a, b, c) dan dua di terminal karboksil (d, e). Garis putus-putus menunjukkan isoform GlyT1e yang lebih pendek, yang diidentifikasi hanya dalam bovine. GlyT2, dengan tiga isoform terminal amino (a, b, c) ditemukan setelah proses glikosilasi dalam lingkaran ekstraseluler (warna hijau).

GlyT1 banyak ditemukan di otak yang tidak berhubungan dengan penghambatan neuron *glycinergic*, seperti *hippocampus*, *cerebellum*, dan hemisfer otak. GlyT1 terdapat di sel glia dan astrosit tertentu serta populasi sel saraf tertentu di tulang belakang dan otak depan, sementara GlyT2 secara eksklusif terdapat pada akson neuron *glycinergic* di dalam batang otak dan tulang belakang, perannya memindahkan Glisin dari celah sinaptik. Reseptor glisin GlyT1 terlibat dalam pengaturan sinapsis melalui reseptor NMDA dengan mengontrol kadar glisin. Keberadaan GlyT1 di reseptor NMDA mencegah saturasi ikatan antara NMDA dan Glisin (Lynch, 2004).

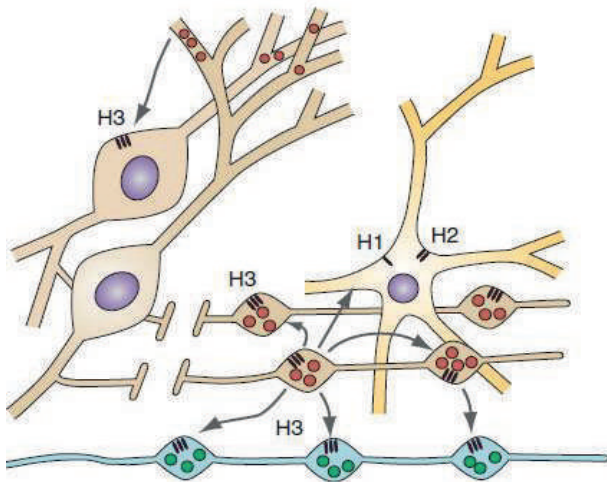
Histidin

L-histidin merupakan asam amino esensial yang dibutuhkan untuk sintesis protein dan sejumlah fungsi sel dalam jaringan, misalnya sebagai prekursor histamin (Lajtha, 2009). Semua sel di dalam jaringan otak memerlukan L-histidin untuk sintesis protein. Neuron *histaminergic* di hipotalamus posterior memerlukan histidin untuk sintesis histamin yang merupakan neurotransmitter dalam CNS dan mengatur beberapa proses fisiologis seperti fungsi gastrointestinal dan sirkulasi,



Gambar 54. Sistem *histaminergic* di dalam otak manusia (Haas *et al.*, 2010).

Keterangan: neuron *histaminergic* terletak di *tuberomammillary nucleus* (TMN) hipotalamus, penonjolannya menyebar ke semua area otak.



Gambar 55. Lokasi seluler reseptor histamin di otak (Haas, Selbach & Sergeeva, 2010).

Keterangan: reseptor H3 terletak di membran luar neuramin histaminergic, badan sel, dendrit, dan akson (*autoreceptor*), serta pada *varicositas* akson neuron lain (*heteroreceptors* pada gluta-matergik, kolinergik, katekolaminergik, serotonergik, GABAergik, sel peptidergik). Reseptor H1 dan H2 ditemukan pada membran sel target. Histamin dilepaskan dari vesikula dendritik dan aksonik.

imunitas *innate* dan *acquired*, proliferasi sel dan hematopoiesis. Histamin juga diketahui berpengaruh dalam perilaku (Baronio, 2014).

Jumlah neuron *histaminergic* pada manusia sekitar 64.000. Terdapat 4 reseptor, yaitu histamin 1 reseptor (H1R, H2R, H3R, H4R) yang merupakan *G protein coupled*, banyak terdapat di dalam otak, melalui reseptor ini histamin mengatur beberapa fungsi tubuh seperti kondisi terjaga, makan, dan belajar, serta memori (Baronio *et al.*, 2014). Histamin juga mengatur sisi poliamin reseptor *glutamat N-methyl-D-aspartate* (NMDA) (Lajtha, 2009). Reseptor histamin H2R banyak didistribusikan di banyak sel dan jaringan. H3R kebanyakan diekspresikan di dalam CNS, dan H4R diekspresikan di sel *hematopoietic* (Cacabelos, 2016).

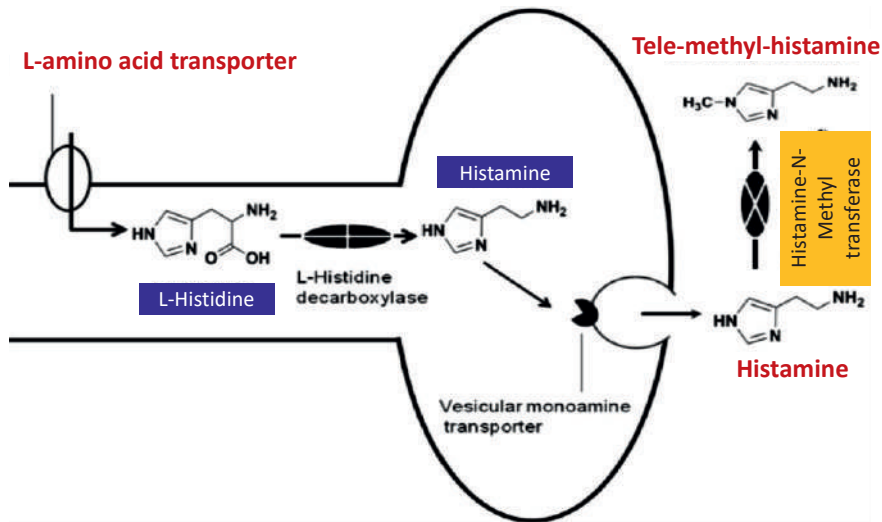
Metabolisme Histidin dan Histamin

Histidin diambil oleh neuron *histaminergic* melalui *L-amino acid transporter*, mengalami dekarboksilasi oleh enzim histidine *decarboxylase* membentuk histamin (Haas *et al.*, 2010). Sintesis ini dapat dihambat oleh α -*fluoromethylhistidine* (α -FMH), di berbagai kompartemen berbeda (sel mast, basofil, sel glia, sel endotelium, neuron) (Cacabelos, 2016), sehingga dikelompokkan menjadi dua jenis sumber histamin di dalam otak, yaitu neuronal dan non-neuronal. Semua histamin yang berasal dari sumber neuronal dilepaskan oleh neuron histamin di dalam TMN. Histamin yang dihasilkan oleh sumber non-neuronal (umumnya berasal dari sel mast) sangat terbatas. Sawa darah otak bersifat kedap terhadap histamin (Thakkar, 2011).

Proses sintesis histamin terjadi dalam dua tahap:

1. neuronal mengambil L-histidine oleh *L-amino acid transporter*, dan
2. dekarboksilasi L-histidine oleh enzim spesifik *L-histidine decarboxylase* (Thakkar, 2011).

Histamin setelah disintesis, akan diambil ke dalam vesikel oleh *vesicular monoamine transporter-2* (VMAT-2), disimpan sampai dilepaskan kembali. Kadar histamin di dalam otak lebih rendah daripada kandungan monoamin lainnya, setelah dilepaskan histamin mengalami metilasi menjadi bentuk non-aktif oleh enzim *histamine-N-methyltransferase* di dalam CNS menjadi *tele-methyl-histamine* yang selanjutnya didegradasi oleh *monoamine oxidase-B* (MAO-B) dan *aldehyde dehydrogenase* menghasilkan *tele-methylimidazoleacetic acid* (Thakkar, 2011).



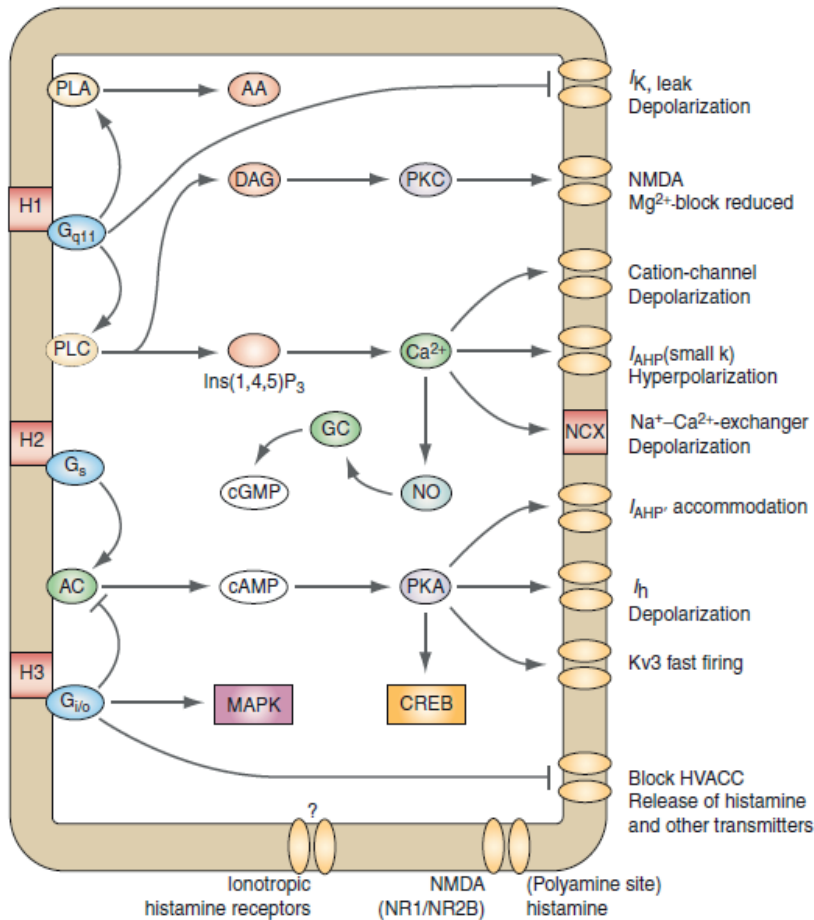
Gambar 56. Sintesis dan metabolisme histamin di dalam neuron (Thakkar, 2011).

Keterangan: L-histidin ditranspor ke dalam neuron oleh *L-amino acid transporter*, setelah di dalam neuron, L-histidin diubah menjadi histamin oleh enzim spesifik *histidine decarboxylase*. Selanjutnya histamin diambil oleh vesikel dengan perantara *vesicular monoamine-transporter* akan disimpan sampai pelepasannya. Histamin yang dilepas dengan cepat didegradasi oleh *histamine methyltransferase* yang terdapat di dalam neuron post-sinaps *histaminergic* dan di dalam sel glia menjadi *tele-methylhistamine*, yang merupakan metabolit yang tidak menunjukkan aktivitas mirip histamin.

Histamin dan Plastistas Sinaptik

Histamin dapat memicu depolarisasi dan perangsangan melalui sejumlah mekanisme berbeda yang terjadi hanya di dalam hipokampus, di mana sel piramida mengalami hiperpolarisasi dan menghambat peningkatan kadar Ca^{2+} intraseluler dan mengaktifkan konduktor K^+ , di sisi lain histamin dapat mengblok konduktor Ca^{2+} dependent dan K^+ sehingga menyebabkan aktivasi melalui reseptor lainnya (H2R) (Haas *et al.*, 2010).

Histamin dapat menyebabkan perubahan jangka panjang dalam transmisi sinaptik di beberapa struktur dan dapat mengatur bentuk lain plastisitas sinaptik seperti *long-term potentiation* (LTP) dan *long-term depression* (LTD). Fenomena ini berhubungan dengan proses belajar dan daya ingat. Aktivasi H2R menstimulasi *adenylyl cyclase* dan mengontrol saluran Ca^{2+} -dependent K^+ melalui CaMkinase II dan memperlama aktivitas pada neuron perangsang (*excitatory*) (Haas *et al.*, 2010).



Gambar 57. Jalur sinyal yang diaktifkan oleh reseptor histamin (Haas, Selbach & Sergeeva, 2010).

Keterangan: jalur transduksi sinyal dengan kenaikan sementara kadar intraseluler Ca^{2+} dan ikatan dengan Ca^{2+} /Calmodulin kinase (CaMK) pada proses perangsangan sehingga meningkatkan depolarisasi membran. Interferensi poliamin spermidin dengan neuron histamin terjadi ketika ada interaksi diamini histamin dengan reseptor NMDA pada sel piramidal hipokampus, hal ini terjadi pada kondisi asidik, seperti keberadaan CA3. Histamin memicu pembakaran aktivasi di bagian CA3. Aktivasi reseptor H1R meningkatkan kadar Ca^{2+} intraseluler dan meningkatkan efek potensial H2R yang memicu sinyal proplastisitas.

Mekanisme antara plastisitas sinaptik dengan memori berhubungan dengan aktivasi reseptor H1R dan H2R pada sel utama di dalam hipokampus, korteks, amygdala, dan striatum. Aksi perangsangan dan peningkatan ion Ca^{2+} intraseluler

(H1R) berperan dalam kondisi terjaga (*wakefulness*) dan atensi yang menjadi syarat untuk pembelajaran yang efektif, mekanismenya dapat dijelaskan seperti berikut.

1. Aktivasi reseptor H1R memicu hiperpolarisasi dan penghambatan (*inhibition*) aktivasi *neuronal* di hipokampus melalui proses pembukaan saluran ion Ca^{2+} -*dependent K*⁺.
2. Interneuron di dalam hipokampus secara kuat dirangsang oleh aktivasi reseptor H2R (Haas *et al.*, 2010).

Sistem *histaminergic* dapat memengaruhi daya ingat melalui 2 mekanisme berikut.

1. Secara langsung pada plastisitas sinaptik di dalam hipokampus, striatum, dan amygdala.
2. Secara tidak langsung melalui pengaruh neuron penghambat melalui sistem penguatan otak (Haas *et al.*, 2010).

Glutamat

Asam glutamik merupakan transmitter perangsang (*excitatory*) utama di dalam CNS (Daikhin and Yudkoff, 2018). Glutamat tidak hanya merangsang neuron, namun juga berfungsi sebagai transmitter dengan keberadaan reseptor glutamat. Metabolisme glutamat dipisahkan antara kompartemen neuronal dan glia. Neuron secara konstan kehilangan glutamat karena fungsinya sebagai neurotransmitter (Lieberman, 1999). Terdapat 3 jenis reseptor glutamat post sinaps telah diidentifikasi, antara lain: kainate, *2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxalone propionic acid* (AMPA), dan *N-methyl-D-aspartate* (NMDA). Neuron *glutamatergic* memediasi banyak proses vital, termasuk mengodekan informasi, pembentukan dan pengembalian ingatan, pengenalan spasial, dan menjaga kesadaran (Daikhin & Yudkoff, 2018).

Siklus Glutamat-Glutamin

Glutamin merupakan sumber glutamat utama yang dikatalisis oleh glutaminase (reaksi 1). Sumber lain melalui katalisis GDH yang merupakan reaksi aminasi dengan α -ketoglutarat sebagai substrat dengan NADH atau NADPH

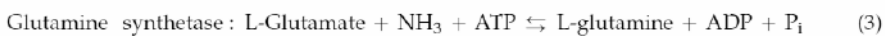
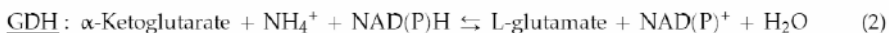
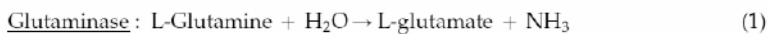
(reaksi 2). GDH dalam otak tersedia dalam jumlah yang tinggi. Reaksi ini memerlukan kondisi pH 7,2–7,4 (Cooper & Jeitner, 2016).

Siklus dimulai dengan pembebasan glutamat melalui proses *Ca²⁺ dependent*, terdiri dari fusi vesikel yang mengandung glutamat dari neuron pre-sinaps ke membran neuronal. Konsentrasi glutamat sebelum dilepaskan antara 2–5 mmol/L. Nilai ini dapat meningkat 50–100 mmol/L setelah depolarisasi. Setelah dilepaskan glutamat harus segera dipindahkan (Daikhin & Yudkoff, 2018).

Terdapat beberapa kemungkinan penggunaan glutamat:

1. pengambilan ke dalam kompartemen postsinaptik;
2. pengambilan kembali ke dalam kompartemen pre-sinaps;
3. pengambilan ke dalam kompartemen non-neuronal; dan
4. metabolisme glutamat di dalam lubang sinaptik, tetapi proses ini masih belum diketahui (Daikhin & Yudkoff, 2018).

Sel glia mengambil glutamat yang dilepaskan oleh neuron, di dalam sel glia glutamat diubah menjadi glutamin, selanjutnya glutamin dipindahkan ke neuron untuk sintesis neurotransmitter *de novo* dengan bantuan enzim *glutaminase* atau glutamin sintetase, aktivitas glutaminase cukup tinggi di dalam neuron. Pengambilan glutamin juga terjadi di dalam astrosit karena ketersediaan glutamin sintetase. Konversi glutamin menjadi glutamat dikontrol oleh *phosphate-activated glutaminase* (PAG) dan dihambat oleh *6-diazo-5-oxo-L-norleucine*. Enzim ini menghalangi pemulihan kadar glutamat di dalam neuron. Transaminase tidak



Gambar 58. Persamaan kimia siklus glutamin (Cooper & Jeitner, 2016).

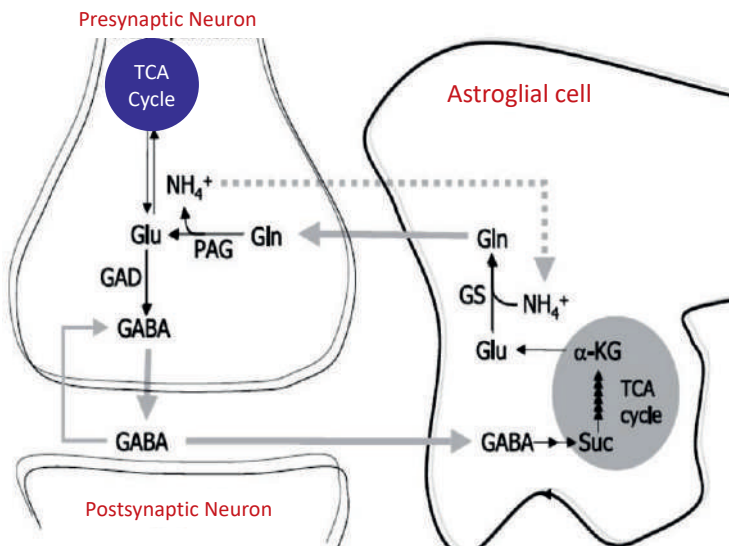
Keterangan: pelepasan glutamat terjadi di dalam astrosit, di mana glutamat dan amonium bebas diubah menjadi glutamin oleh enzim *glutamate sintetase*, selanjutnya glutamin dikembalikan ke dalam neuron, di dalam neuron *phosphate-activated glutaminase* mengubah glutamin menjadi glutamat dan menghasilkan amoniak bebas. Amoniak akan ditranspor kembali ke astrosit untuk proses detoksifikasi, sementara glutamat akan digunakan dalam siklus TCA baik di dalam neuron ataupun astrosit, atau diubah menjadi GABA pada neuron sinaps GABAergik.

berperan dalam sintesis glutamat di dalam neuron, karena asam aminoasetat (inhibitor enzim ini) tidak memengaruhi kadar glutamat (Lieberman, 1999).

Gamma-Aminobutyric Acid (GABA)

□-*aminobutyric acid* (GABA) merupakan neurotransmitter yang disintesis melalui dekarboksilasi glutamat oleh enzim *glutamic acid decarboxylase* (Jorgensen, 2005). Kadar GABA yang tinggi ditemukan di dalam otak dan tulang belakang, tetapi tidak terdapat di dalam sistem saraf perifer atau pun organ lain, fungsinya sebagai mediator penghambat (*ihhitory*). GABA disebarkan ke berbagai bagian otak yang berbeda, beberapa bagian dengan kadar GABA yang tinggi antara lain *substantia nigra*, *globus pallidus*, *striatum*, dan *hypothalamus* (Shih, 2013).

Metabolisme GABA di otak melibatkan 3 reaksi enzimatik yang merupakan percabangan dari siklus Krebs di mana α -ketoglutarat diubah menjadi suksinat.



Gambar 59. Sintesis, pelepasan, dan pengambilan GABA (Bak *et al.*, 2006).

Keterangan: GABA yang dilepaskan diambil ke dalam astrofit dan bagian terminal neuron pre-sinaps, di dalam astrofit, GABA dimetabolisme dalam 2 tahap, yaitu menjadi suksinat yang kemudian dimetabolisme dalam siklus TCA membentuk α -ketoglutarat dan selanjutnya diubah menjadi glutamat, dengan amoniak sebagai hasil samping. Dari astrofit, Glutamin diambil oleh neuron pre-sinaps *GABAergic*. Neuron *GABAergic* bergantung pada neuron *glutamatergic* dalam menyuplai glutamat.

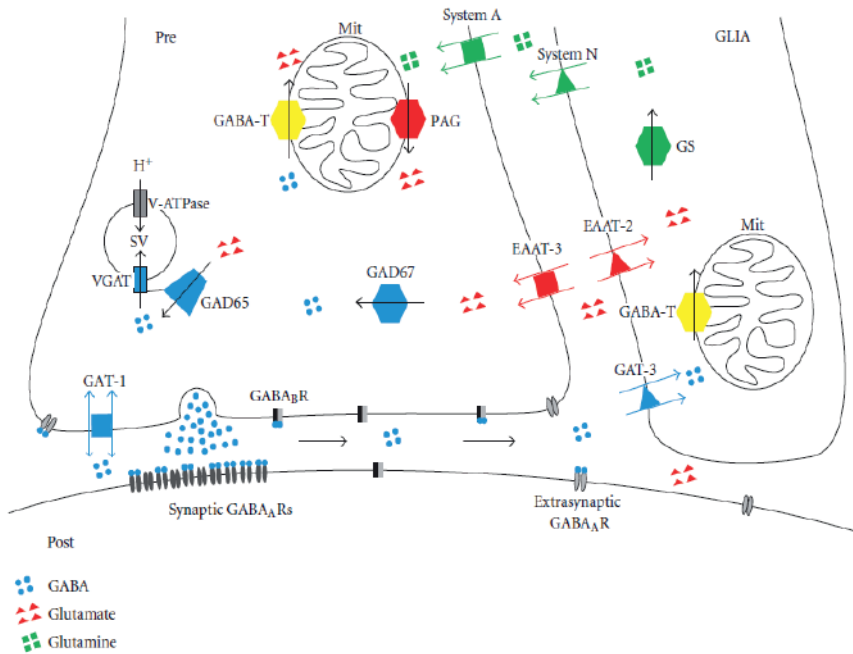
Glycine decarboxylase complex (GDC) berperan dalam memindahkan gugus karboksil di dalam residu asam glutamik yang menghasilkan GABA. Enzim ini terutama terdapat di dalam *gray matter* CNS (Shih, 2013).

Transpor dan Sintesis GABA

Reseptor GABA bertindak sebagai detektor pada konsentrasi GABA lokal. Pengaturan GABA dapat dicapai dengan beberapa mekanisme molekuler transpor, penyerapan, sintesis, dan degradasi. *Transporter* GABA yang mampu berikatan dengan membran dan menggerakkan GABA melewati membran sel. *Transporter* ini merupakan pasangan transport Na^+ , banyak diekspresikan di dalam CNS. Transpor ini dipicu oleh gradien elektrokimia, dalam kondisi terdepolarisasi kuat, terjadi perubahan homeostasis ion, *transporter* GABA dapat mengubah arah transpornya secara bolak balik. Mekanisme ini memicu pelepasan GABA nonvesikular. *GABA transporter* memiliki isoform berbeda, *GABA transporter subtypes 1* (GAT-1), GAT-2, dan GAT-3 (Roth & Draguhn, 2012).

Jalur alternatif untuk meningkatkan GABA di bagian terminal neuron pre-sinaps adalah dengan sintesis GABA dari glutamat, mirip dengan GAT1-GAT3, terdapat ikatan membran dengan molekul *transporter* glutamat pada terminal pre-sinaps interneuron penghambat, disebut *excitatory amino acid transporter 1* (EAAC1) dan EAAT3. Neuron dapat menyintesis glutamat dari glutamin yang selanjutnya dipindahkan oleh *transporter* khusus. Neuron GABAergik memiliki isoform *glutamate decarboxylase-65* (GAD65) dan GAD67 yang mengubah asam amino perangsang (*excitatory*) menjadi GABA. Isoform GAD65 secara langsung berhubungan dengan vesikel pre-sinaps, mengindikasikan glutamat, sekali terbentuk di dalam sitosol neuron presinap, secara cepat digunakan untuk membentuk GABA di dalam vesikel. Terdapat interaksi antara GAD65 dengan *transporter* vesikel GABA, yaitu *vesicular GABA transporter* (VGAT) dan *vesicular inhibitory amino acid transporter* (VIAAT), hal ini menunjukkan perubahan glutamat menjadi GABA secara cepat diambil dan disimpan ke dalam vesikel transmitter (Roth & Draguhn, 2012).

Glutamin merupakan sumber alternatif prekursor GABA pada kondisi di mana aktivitas sinapsis meningkat. Glutamin diambil oleh sel glia dengan proses dalam sistem *A transporter* glutamin, kemudian diubah menjadi glutamat.



Gambar 60. Skema transportasi, pelepasan, dan sintesis transmitter pada terminal sinaptik *GABAergic* (Roth & Draguhn, 2012).

Keterangan: berakhirnya aksonal dari *inhibitory interneuron* (PRE, sel glia (GLIA) di sebelah kanan. Struktur bawah menunjukkan membran *postsynaptic* a sel target (POST), yaitu neuron piramidal. Pengangkut ditandai dengan mengapit panah, dan menyintesis atau merendahkan enzim ditandai dengan panah yang berpusat. Pengangkut berwarna dicocokkan dengan substrat: GABA ditampilkan sebagai partikel biru, glutamat berwarna merah, dan glutamin dalam warna hijau.

Glutamin dikeluarkan dari dalam sel melalui *transporter* glutamin sistem N. Siklus glitamat/glutamin terlibat dalam sintesis GABA. Sistem *transporter* A-1 (SNAT1) di hipokampus (Roth & Draguhn, 2012).

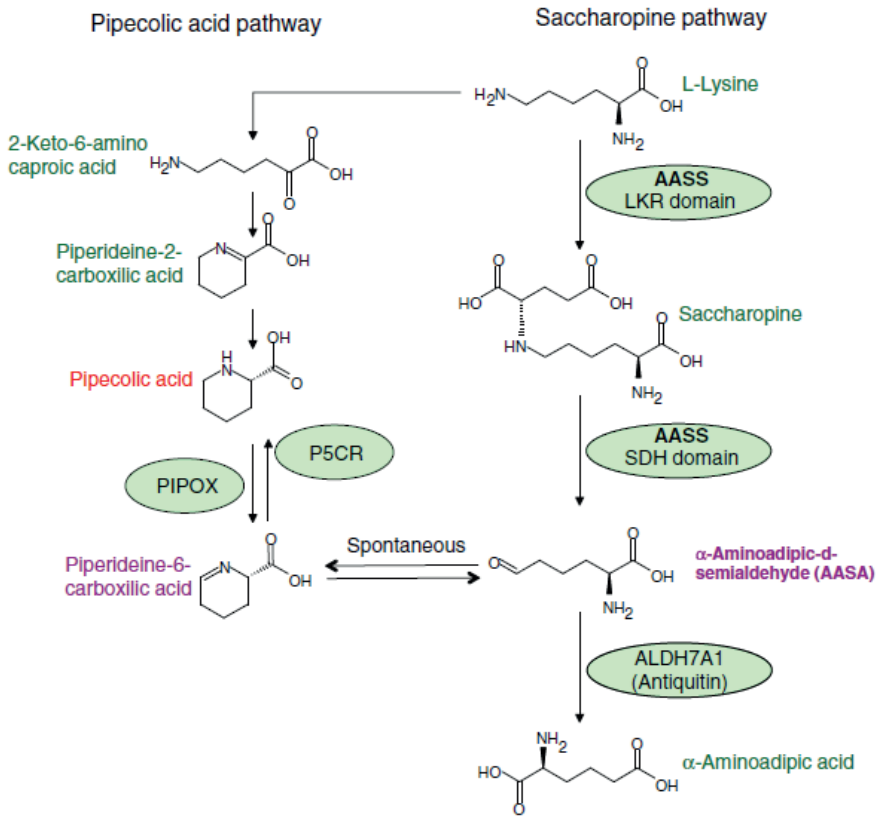
Aspartat

Aspartat dalam otak relatif tinggi. Di dalam mitokondria otak, 90% glutamat merupakan substrat untuk transaminasi, menyebabkan kandungan aspartat tinggi. Aspartat merangsang sinapsis neuromuskular. Pengambilan aspartat ke dalam otak dihambat oleh neuraminidase. Aspartat juga dibentuk dalam reaksi transaminasi asam oksaloasetat dengan katalis aspartate aminotransferase,

dalam kondisi beristirahat, akumulasi aspartat dapat diamati pada bagian akhir neuron perangsang atau *excitatory*, setelah proses perangsangan yang diinduksi oleh veratrine atau ion kalium, aspartat bersama dengan glutamat diakumulasi di gudang sambungan astrosit. Aspartat berpengaruh terhadap neurotransmisi dengan cara memengaruhi sistem *second messenger* (Shih, 2013).

Lisin

L-lisin merupakan asam amino esensial. Katabolisme lisin melalui jalur *saccharophine* merupakan jalur predominan di dalam otak. Jalur *saccharophine*



Gambar 61. Katabolisme lisin melalui jalur *pipecolic acid* dan *saccharophine* (Pena, 2017).

Keterangan: jalur *saccharophine* merupakan jalur predominan lisin di dalam otak, sedangkan jalur *saccharophine* merupakan jalur predominan lisin di mitokondria jaringan ekstraserebral fetus, sementara jalur *pipecolate* merupakan jalur predominan di otak dewasa di *peroxisomal* dan *cytosolic*

merupakan jalur katabolisme dominan lisin di mitokondria jaringan ekstraserebral fetus, sementara jalur *pipecolate* merupakan jalur dominan di otak dewasa di *peroxisomal* dan *cytosolic* (Hallen, Jamie & Cooper, 2013).

Kedua jalur metabolisme ini membentuk *aminoadipic semialdehyde* (AASA) yang selanjutnya dioksidasi menjadi α -*aminoadipate* (AAA) oleh enzim *aldehyde dehydrogenase antiquitin 1* (ALDH7A1). Katabolisme lisin melalui jalur *saccharopine* ini terjadi di liver dan ginjal, dan hampir tidak terjadi di otak sementara jalur *pipecolate* paling berperan di serebral (Pena, 2017).

Penelitian oleh Chang (1978) melalui injeksi intraventrikular menunjukkan pemberian D-lisin dan L-lisin dimetabolisme menjadi *L-pipecolic acid* sebagai metabolit intermediet. Penelitian ini membuktikan bahwa L-lisin dikatabolisme melalui jalur *saccharophine*, sementara D-lisin melalui jalur *pipecolic*. *L-pipecolic acid* yang merupakan neurotransmitter atau neuromodulator, dan senyawa neurologisnya diduga berperan penting dalam menghambat sistem GABA di CNS (Fujita, 2003).

Jalur *Saccharophine* (ϵ -N-[*glutaryl*-2]-L-lysine)

Jalur *saccharopine* merupakan jalur intermediet adalah kunci dalam degradasi L-lisin di jaringan mamalia, terjadi dominan dan aktif pada otak fetus yang sedang berkembang. Jalur *saccharopine* disebut juga jalur mitokondria, di mana mitokondria mengubah L-lisin menjadi α -*ketoglutarate* (α -KG) yang dikatalis oleh *lysine- α -KG reductase* (LKR), kinerjanya bergantung ketersediaan NADPH. Selanjutnya α -KG diubah menjadi *saccharopine* dengan katalis *saccharopine dehydrogenase* (SDH) (Hallen *et al.*, 2013). Senyawa *saccharopine* hanya dapat dideteksi dalam urine bayi prematur atau pasien hiperlisinemia tapi tidak lebih tua dari bayi normal atau subjek normal. Jalur ini merupakan jalur alternatif yang dapat terjadi karena kelebihan substrat akibat prematuritas atau kelainan metabolik (Chang, 1978).

Saccharopine selanjutnya dioksidasi menjadi α -*aminoadipic semialdehyde* (AASA) yang dikatalis enzim *α -aminoadipic semialdehyde dehydrogenase*. AASA bisa dihidrolisis secara spontan menjadi *piperidine-6-carboxylic acid* atau α -*aminoadipate* (AAA) oleh enzim antiquitin (ALDH7A1) (Hallen *et al.*, 2013).

Jalur *Pipecolate*

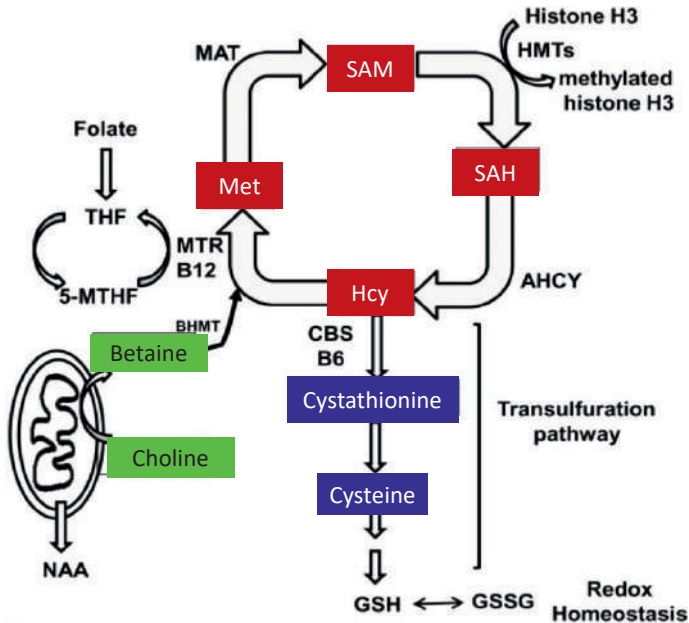
Dalam masa perkembangan, kapasitas jalur *pipecolate* meningkat, dan menjadi jalur katabolisme lisin utama di dalam otak dewasa (Hallen, Jamie, and Cooper, 2013). Enzim ketimin siklik yang tidak ada di jalur *saccharomine*, $\Delta 1$ -*piperideine-2-carboxylate* (P2C) diaktifkan sebagai intermediet dalam jalur *pipecolate*. *L-pipecolate* (L-PA) merupakan metabolit alami yang dapat ditemukan di otak, terutama di *cerebrum* dan *cerebellum*. L-PA ditemukan berikatan dengan fraksi P2 membran otak, ikatan ini diatur oleh GABA (Hallen *et al.*, 2013). Sumber L-PA diduga berasal dari kerja enzim *D-amino acid oxidase* yang diikuti oleh reaksi reduksi (ketiminin siklik). D-lisin dimetabolisme menjadi L-PA dengan bantuan enzim peroksisom *D-amino acid oxidase* (DAAO) (Hallen *et al.*, 2013).

Metionin

Metionin merupakan asam amino esensial yang diperlukan dalam pertumbuhan dan perkembangan normal, berperan dalam metabolisme, seperti sintesis protein, metilasi DNA dan sintesis poliamin. Metionin di dalam sistem sirkulasi diturunkan dari diet atau dari jaringan lain, melewati sawar otak dan masuk ke dalam otak melalui *L uptake system* hanya untuk asam amino dengan berat molekul besar. Konsentrasi metionin di dalam seluruh otak relatif rendah, 10–100 nmol/g berat basah otak berbagai spesies (Tallan, 1983).

Pengaruh diet pada kadar metionin otak cukup kecil karena terjadi kompetisi antara metionin dengan asam amino lain yang berukuran besar untuk transpor ke dalam otak. Metionin merupakan asam amino di otak terutama untuk sintesis protein. Metabolisme metionin bebas menjadi sistein diawali dengan konversi *S-adenosylmethionine* (AdoMet) yang dikatalisis oleh *methionine adenosyltransferase* (MAT). Transaminasi metionin menjadi *4-methylthio-2-oxobutyrate* terjadi di otak. Metabolisme metionin atau disebut *one-carbon metabolism* melibatkan sejumlah jaringan jalur biokimia yang terdiri dari interaksi beberapa vitamin B (folat, B6 dan B12), homosistein dan metionin (Crespo & Gonzalez, 2017).

Metabolisme metionin merupakan faktor kritis untuk mempertahankan epigenetik, homeostasis *redox* dan perkembangan (Tang, 2017). Pada setiap sel, metionin dibagi antara sintesis protein dan jalur *de novo* (mengacuh



Gambar 62. Skema metabolisme metionin (Singhal, 2015).

Keterangan: metabolit metionin, SAM, SAH, *homocysteine*, *cystathionine*, *choline*, dan *betaine* diukur dengan LC-MS/MS, dalam siklus metionin diubah menjadi SAM oleh MAT, setelah menyumbangkan gugus metil, SAM diubah menjadi SAH. SAH diubah menjadi *homocysteine* oleh *SAH hydrolase* (AHCY). *Homocysteine* kemudian dimetabolisme menjadi metionin oleh MTR pada ketersediaan enzim vitamin B12-dependent dengan gugus metil yang ditransfer dari 5-methyltetrahydrofolate folat (5-MTHF) ke B12 (*cobalamin*) ke *homocysteine*. Betaine dapat dipasok dalam makanan atau melalui oksidasi kolin dalam mitokondria. HMB Menghasilkan konversi *homocysteine* menjadi metionin dengan betain sebagai donor metil. Metilasi dari histone dikatalisis oleh *histone methyltransferases* (HMT), yang mentransfer gugus metil dari SAM ke asam amino pada ekor histone amino-terminal. Siklus metionin terkait dengan produksi GSH melalui jalur transulfuration. Langkah pertama dalam jalur ini dikatalisasi oleh CBS dengan vitamin B6 sebagai kofaktor. GSH terlibat dalam mempertahankan homeostasis redoks dalam sel.

pada siklus metilasi), di mana pada jalur *de novo* metionin diubah menjadi *S-adenosylmethionine* (SAM) melalui donor metil, selanjutnya SAM diubah menjadi *S-adenosylhomocysteine* (SAH) selama metilasi DNA dan sejumlah besar protein dan molekul lainnya. SAH kemudian dihidrolisis menjadi homosistein (Hcy) dalam reaksi bolak balik. Hcy dimetabolisme melalui 2 jalur utama: metilasi dan trans-sulfurasi, dalam kondisi normal kira-kira 50% Hcy mengalami re-

metilasi membentuk metionin, yang pada banyak jaringan terjadi melalui jalur *methionine synthase* (MTR). Hcy bisa juga diubah menjadi metionin melalui jalur *betaine-homocystein S-methyltransferase* yang mana secara predominan terjadi di liver (Singhal, 2015).

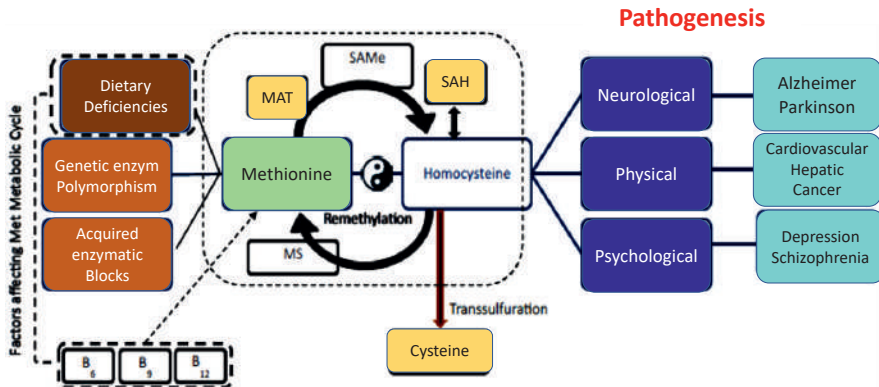
Pada jalur trans-sulfurasi Hcy dimetabolisme membentuk *cystathionine* yang dengan cepat diubah menjadi sistein. Sistein dibutuhkan dalam sintesis *glutathione*, merupakan tripeptida yang mengurangi *reactive oxygen species* (ROS), sehingga melindungi sel dari stres oksidatif (Singhal, 2015).

Defisiensi Metionin dan Vitamin B

Metionin merupakan sebuah jenis asam amino yang biasanya dimanfaatkan pada proses biosintesis protein. Gugus alfa amino terdapat di dalamnya, yaitu sebuah kelompok asam a-karboksilat serta rantai samping *S-methyl thioether* sehingga dapat mengklasifikasikannya sebagai asam amino alifatik non-polar. Begitu esensial dan vitalnya metionin pada tubuh manusia yang artinya bahwa tubuh tak dapat melakukan sintesis membuat senyawa ini, dan ini tandanya senyawa ini perlu didapat dari diet harian. Vitamin B12-lah yang diajak bekerja sama oleh metionin bersama dengan asam folat sehingga tubuh dapat dibantu dalam mengatur pasokan protein yang terlalu banyak bagi yang melakukan diet tinggi protein.

Defisiensi nutrisi kronis atau kurang suplementasi seperti folat, vitamin B12, vitamin B6, omega-3, dan mineral dapat mengganggu metabolisme satu-karbon (*one-carbon metabolism*) atau siklus metionin. Siklus metabolik metionin diatur oleh suplai vitamin B esensial. Gangguan pada siklus metionin dapat menyebabkan *hiperhomocysteinemia* yang berhubungan dengan abnormalitas genetik, perubahan epigenetik, dan hipometilasi DNA yang menyebabkan kerusakan sel dan *neuronal injury* di otak karena stres oksidatif (Crespo & Gonzalez, 2017).

Bagan di atas menunjukkan pentingnya metabolisme metionin di mana defisiensi yang terjadi dalam diet, khususnya asupan folat, B6, dan B12. *Homocystein* (Hcy) meningkat menyebabkan patogenesis kondisi neurologis, fisik, dan psikologis, hal ini menunjukkan pentingnya homeostasis siklus metionin dan asupan nutrisi yang adekuat untuk menjaga keseimbangan internal, di sisi



Gambar 63. Siklus metionin dan hubungannya dengan kondisi pathogenesis (Crespo & Gonzalez, 2017).

Keterangan: defisiensi metionin akan mengganggu proses biosintesis protein, karena metionin ini termasuk di dalam bahan yang membentuk asam amino lain, yaitu sistein, kolin, dan vitamin.

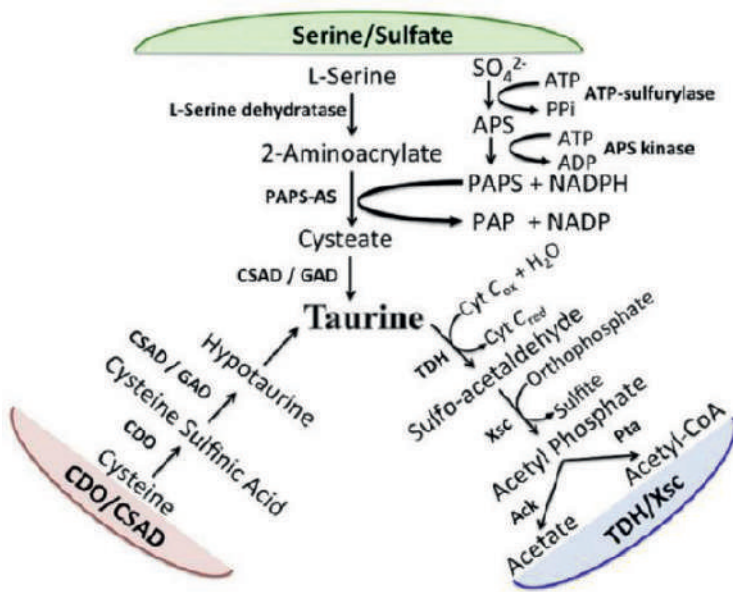
lainnya sangat penting menitikberatkan kormobiditas antara kondisi neurologis dan psikologis (Crespo & Gonzalez, 2017).

Taurine

Taurine berperan penting di dalam otak sebagai osmolit (pengaturan volume), menjaga keseimbangan kalsium, dan mengatur neurotransmisi. *Taurine* disintesis melalui karboksilasi oksidasi sistein. Kandungan taurin di korteks serebral, serebellum, striatum, dan *olfactory bulb* lebih tinggi daripada di dalam darah. *Taurine*, seperti glisin, alanine, dan GABA mampu menginduksi hiperpolarisasi dan menghambat rangsangan neuronal. Di sinapsis otak, asam amino ini dinonaktifkan oleh pengambilan kembali yang dilakukan sel glia. *Taurine* berhubungan dengan pengaturan transpor kalsium di jaringan saraf. Banyak metabolit di otak dikontrol oleh kadar kalsium (Ca^{2+}). Pengaturan konsentrasi kalsium oleh *taurine* juga mengakibatkan pengaturan kemampuan merangsang neuronal. *Taurine* menghambat pengambilan kembali ion kalsium dan melepaskannya ke dalam sinaptosom otak (Shih, 2013).

Taurine (asam 2-aminoetansulfonat) adalah senyawa seperti asam amino yang didistribusikan secara luas pada hewan dan nutrisi penting pada beberapa spesies. Metabolisme target mikroalga air laut dan air tawar yang dikombinasikan

dengan suplementasi medium mengidentifikasi intermediet jalur biosintetik dan aktivitas katalitik yang diperlukan. Analisis genom kemudian digunakan untuk memprediksi jalur biosintesis *taurine* pada organisme. Ionisasi *electrospray* berbasis MRM (ESI) LC-MS/MS analisis menunjukkan bahwa *taurine* disintesis menggunakan karbon *backbone* dari *l-serine* dikombinasikan dengan sulfur yang berasal dari sulfat. Analisis metabolit menunjukkan pola yang tidak seragam pada level intermediet jalur yang keduanya tergantung spesies dan suplemen. Sementara peningkatan salinitas kultur bisa meningkatkan kadar taurin di alga laut, kadar taurin diinduksi dalam spesies air tawar yang melibatkan *taurine* sebagai osmolit organik. Konservasi jalur sintesis dalam alga dan metazoa bersama-sama dengan pola distribusi intermiten di garis keturunan lain menunjukkan bahwa kondisi ini timbul pada awal evolusi eukariotik. Peningkatan kadar *taurine* terkait sel dalam ganggang dapat memberikan sumber baru dan *biorenewable* dari senyawa bioaktif yang tidak biasa (Yudkoff, 1999).



Gambar 64. Metabolisme *taurine* dalam berbagai sistem biologis (Yudkoff, 1999).

Keterangan: jalur CDO/CSAD ditemukan pada hewan; jalur *Serine*/Sulfat ditemukan dalam pengembangan embrio ayam, hati ayam, dan mikroalga (penelitian ini); jalur XDH / Xsc ditemukan pada bakteri.

Serin

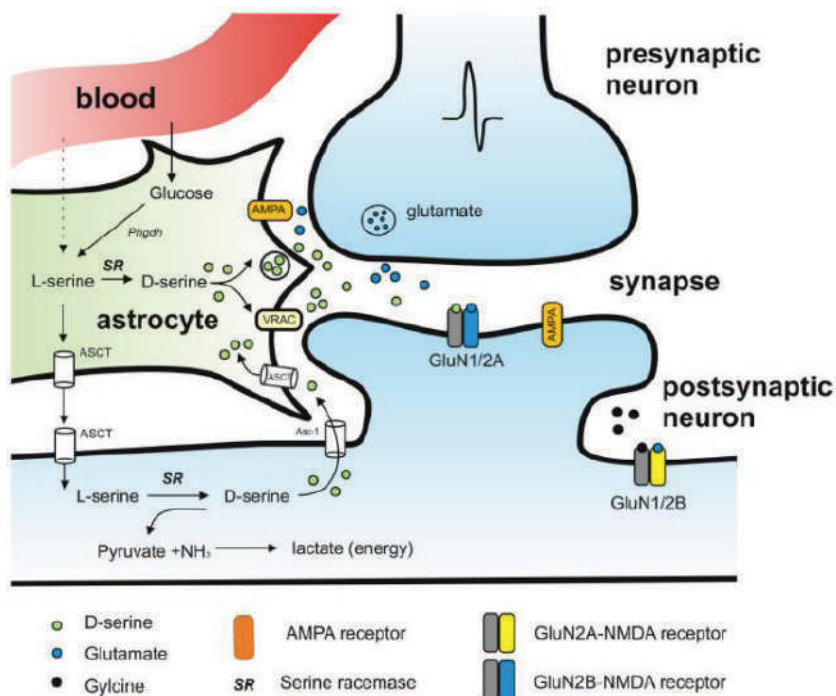
Asam amino D-serin ditemukan di dalam otak manusia sejak 20 tahun lalu dalam jumlah melimpah. Penemuan ini menunjukkan asam amino serin terlibat dalam perkembangan otak normal. Distribusi D-serine setara dengan distribusi reseptor glutamat NMDA, dan mampu berikatan dengan *glycine modulatory site* sebagai *co-ligand reseptor* NMDA. Pada otak manusia dewasa, serin ditemukan melimpah pada daerah dengan reseptor NMDA, yaitu korteks serebral, hipokampus, thalamus, hipotalamus, amygdala, dan retina. Lokasi serin secara spesifik ditemukan di dalam astrosit sel glia (Horn *et al.*, 2013).

Sintesis Serin

Enzim kunci yang bertanggung jawab dalam menyintesis serin adalah *serine racemase* (SR) yang mengubah *L-serine* menjadi *D-serine*, ditemukan melimpah di dalam astrosit dan mikroglia serta neuron otak, namun enzim SR ditemukan lebih tinggi di dalam sel neuron daripada astrosit. Sejumlah protein diketahui berinteraksi dengan SR, termasuk Golgin subfamili A nomor 3, *glutamate receptor interacting protein* (GRIP), protein yang berinteraksi dengan *protein interacting C-kinase1* (PICK1), dan protein kinase C (PKC) (Horn *et al.*, 2013).

Selain mengubah L-serin menjadi D-serin, SR juga mampu mendegradasi serin melalui eliminasi biokimia air, menghasilkan piruvat dan di beberapa bagian otak, seperti *forebrain*. Astrosit yang memiliki kadar SR lebih rendah daripada neuron berperan sebagai tempat penyimpanan D-serin. L-serin di dalam neuron tidak melimpah meskipun kadar SR tinggi, namun L-serin ditemukan melimpah di dalam sel glia, hal ini menunjukkan neuron memerlukan serin dari sumber luar (Horn, Sild & Ruthazer, 2013).

Serin dibentuk dari glukosa yang dikatalis enzim *3-phosphoglycerate dehydrogenase* (Phgdh). Enzim ini ditemukan melimpah di dalam astrosit. Selanjutnya L-serin dari astrosit ditranspor ke neuron oleh *amino acids transporter* di mana selanjutnya diubah menjadi D-serin. *Transporter* serin terdiri dari Na^+ -dependent *alanine-serine-cystein transporter-1* (ASCT1) dan ASCT2 dan Na^+ -independent *alanine-serine-cystein-1* (Asc-1). Asc-1 ditemukan hanya di dalam neuron. D-Serin di astrosit diperlukan untuk transmisi *glutamatergic* normal (Horn *et al.*, 2013).



Gambar 65. Model skematik penggambaran jalur sintesis serin dan pelepasannya (Horn, Sild & Ruthazer, 2013).

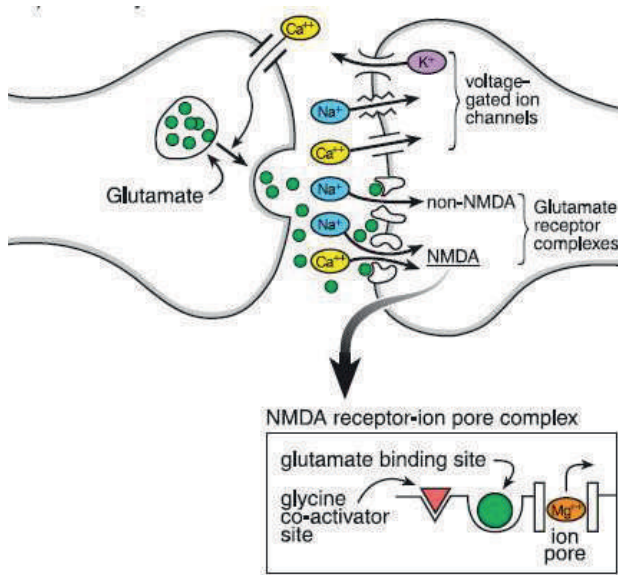
Keterangan: pengaktifan neuron presinaptik menghasilkan pelepasan glutamat yang berikatan dengan reseptor AMPA di astrostit dan menyebabkan pelepasan D-serin. D-serin berikatan dengan sinaptik reseptor NMDA yang mengandung subunit GluN2. Reseptor ekstrasinaptik yang mengandung GluB2B lebih sering berikatan dengan glisin daripada D-serin. SR terletak di neuron yang menyintesis D-serin dari L-serin. L-serin dipindahkan dari astrostit ke neuron dengan bantuan *amino acid transporters* (ASCT). SR juga bertanggung jawab untuk degradasi serin yang menghasilkan piruvat dan ammonia.

Peran Reseptor Glutamat NMDA

Serin dalam perkembangan otak berperan sebagai faktor kritis dalam plastisitas sinaptik reseptor glutamat NMDA. Reseptor NMDA cukup unik karena memerlukan ikatan dua agonis agar dapat berfungsi. Aktivasi NMDA memerlukan ikatan glutamat dengan sub unit GluN2 dan ikatan *co-agonis* glisin pada subunit GluN1, meskipun glisin dapat bertindak sebagai *co-agonis* dengan subunit GluN2, namun serin lebih efektif, termasuk dalam memodulasi transmisi sinaptik dan plastisitas (Horn *et al.*, 2013).

Dalam perkembangan otak, serin sangat berperan pada reseptor NMDA, yaitu

- a. pemeran utama dalam mediasi transmisi perangsangan dan plastisitas, terutama pada daerah hipotalamus, retina, dan korteks prefrontal;
- b. berperan dalam perkembangan percabangan dendrit; dan
- c. D-serin berkontribusi dalam pembentukan dan maturasi kontak sinapsis pada awal pembentukan sirkuit neuronal, yaitu sebagai regulator migrasi neuroblas, terutama pada bagian kaki Bergmann glia yang dikelilingi sel Purkinje dendrit pada awal perkembangan *cerebellum* saat *post-natal* (Horn *et al.*, 2013).



Gambar 66. Reseptor glutamat NMDA dan non-NMDA (Stafstrom, 1998).

Keterangan: glutamat dilepaskan dari terminal menyebrangi celah sinaptik dan berikatan dengan satu atau beberapa subtype reseptor glutamat (NMDA atau non NMDA). Ikatan dengan reseptor non-NMDA menyebabkan aksi potensial post-sinaps yang cepat, ikatan dengan reseptor NMDA menghasilkan stimulan potensial *post sinap* yang lambat, jika neuron post-sinaps terdepolarisasi dengan cukup untuk mencapai ambang aktivasi, maka terjadilah potensial aksi. Reseptor *NMDA-ion pore complex*. Agar reseptor NMDA-ion *pore* membuka, harus terjadi: *glutamate* (lingkaran) harus berikatan dengan reseptor, *glycine* (segitiga) harus berikatan dengan sisi reseptornya pada kompleks reseptor NMDA, dan jika sel terdepolarisasi dengan tepat, Mg²⁺ harus meninggalkan saluran pori, kemudian Na⁺ dan Ca²⁺ mengalir ke dalam neuron menghasilkan pemanjangan potensial perangsangan *NMDA-mediated* pada post-sinaps.

PEPTIDA

Peptida merupakan sebuah komponen protein yang terdiri atas 3-20 asam amino. Sebuah penelitian yang dilakukan tim peneliti dari Jepang dan Indonesia di tahun 1996 mengungkap bahwa peptida dapat meningkatkan konsentrasi otak, dikutip dari *Journal of Physiological Anthropology*. Para peneliti menunjukkan bahwa daging ayam mengandung beberapa peptida penting yang berguna untuk menjaga fungsi otak. Seperti disebutkan dalam jurnal tersebut, di antaranya adalah CAR dan ANS, semakin banyak neurotransmitter terbentuk, kebugaran otak akan semakin terjaga sehingga tidak mudah kehilangan konsentrasi (Gibson and Blass, 1999). Sumber makanan yang paling kaya peptida adalah susu dan segala jenis produk turunannya, telur, biji-bijian (seperti jagung, beras, dan gandum), kacang kedelai, dan saripati ayam.

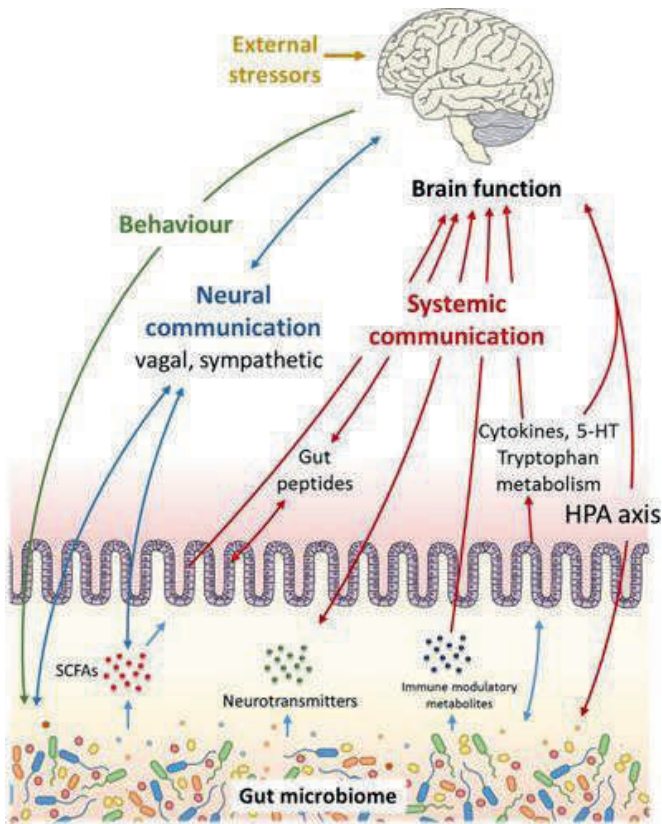
Hubungan Mikrobiota Usus Ibu dengan Perkembangan Otak dan Kognitif Bayi

Perkembangan saraf dimulai pada awal kehidupan embrionik dengan sejumlah tahap penting yang terjadi sebelum kelahiran. Area otak yang mengalami peristiwa ini menunjukkan kerapuhan yang lebih besar dan memiliki dampak di masa depan. Selama periode ini, kekebalan tubuh ibu dan metabolisme berpengaruh terhadap perkembangan saraf bayi. Oleh karena itu, mempertahankan kesehatan ibu selama kehamilan sangat penting karena infeksi, gizi buruk dan/atau stres prenatal memengaruhi perkembangan saraf bayi yang dapat melibatkan kecemasan, autisme, gangguan hiperaktif defisit perhatian, dan stres. Gangguan mikrobiome ibu (*dysbiosis*) bertindak sebagai penghubung antara stresor eksternal dan perkembangan janin dengan cara mengubah isyarat perkembangan normal dan menyediakan *precursor* yang menyebabkan rangsangan perkembangan yang tidak tepat (Clarke & Sokoloff, 1999; Geraint, Damien & Richard, 2016).

Salah satu kontributor penting terjadinya penyimpangan perkembangan saraf adalah gangguan peran *immuno-regulator microbiome* usus yang menyebabkan ibu dalam kondisi pro-inflamasi. Peningkatan kadar sitokin yang bersirkulasi selama kehamilan memengaruhi perkembangan saraf secara negatif dan mengubah kekebalan janin. Disregulasi imun disebabkan oleh faktor-faktor yang mengubah

mikrobiota normal, seperti antibiotik, sehingga menekan interaksi mikroba dengan reseptor seperti tol dan sel Treg di usus, serta produksi metabolit imun pengaturan seperti asam lemak rantai pendek (SCFA) (Gibson & Blass, 1999).

Konsumsi *high fat diet* (HFD) selama kehamilan dikaitkan dengan gangguan perilaku pada bayi. HFD terbukti memengaruhi beberapa jalur pengaturan dalam sistem imun, metabolik, dan neuroendokrin, baik melalui mekanisme yang bergantung dan tidak bergantung pada *microbiome*. HFD juga mengakibatkan transmisi vertikal *dysbiosis*. Dampak ini tergantung pada tahap



Gambar 67. Jalur komunikasi yang menghubungkan mikrobioma peptida usus dengan fungsi otak (Geraint *et al.*, 2016).

Keterangan: tubuh manusia menampung banyak sekali dan beragam mikroba, yang melakukan berbagai fungsi penting dan bermanfaat. Pentingnya komunitas mikroba ini terhadap banyak aspek fisiologi manusia telah tumbuh secara dramatis dalam beberapa tahun terakhir.

perkembangan terjadi (Clarke & Sokoloff, 1999). HFD memicu *dysbiosis* bakteri yang memproduksi metabolit proinflamasi. Hal ini mengakibatkan inflamasi dan perubahan fungsi SSP melalui perubahan aktivasi jalur vagal dan/atau saraf tulang belakang (Gibson & Blass, 1999; Katz & Friedman, 2008).

Paparan stres berulang selama kehamilan memengaruhi mikrobiota usus dan menjadi patologi gangguan konsentrasi pada anak yang dilahirkan, akibat perubahan kadar sitokin proinflamasi. Gangguan konsentrasi pada anak bisa berbentuk hiperaktivitas janin sebagai respons terhadap perubahan kortisol selama kehamilan. Kortisol ini ditranspor dari ibu ke janin melalui plasenta sehingga memengaruhi ekspresi gen dalam sel otak janin (Gibson & Blass, 1999; Katz & Friedman, 2008).

Gangguan fungsi kognitif dapat diketahui melalui *marker* yang dipengaruhi oleh mikrobioma, misalnya perubahan terkait gangguan konsentrasi. Hal ini terlihat pada respons stres hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) dan perubahan tingkat monoamina terkait konsentrasi pada reseptor di daerah kortikolimbik otak (Hille & Carterall, 1999; Squire *et al.*, 2008). Pada penderita gangguan konsentrasi terjadi peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi akibat interaksi dengan mikroba usus. Selain itu juga terjadi peningkatan antibodi serum terhadap *lipopolysaccharide* bakteri *Enterobacteria* gram negatif. Pada hewan coba, kedua kondisi ini menyebabkan gangguan kognitif, karena terjadi peningkatan permeabilitas usus dan translokasi bakteri (Squire *et al.*, 2008). Gangguan kognitif juga disebabkan perubahan mikrobiota usus, seperti gangguan konsentrasi dan perilaku. Kecemasan diinduksi oleh *bulbectomy* penciuman (Geraint, Damien & Richard, 2016).

Penanda serologis translokasi bakteri juga secara substansial meningkat pada penderita gangguan konsentrasi, secara signifikan berkorelasi dengan penanda inflamasi sistemik. Kadar sitokin berkorelasi dengan keparahan gejala klinis. Maka dapat disimpulkan inflamasi saraf terlibat langsung dalam patogenesis gangguan konsentrasi. Mikrobiota memodulasi neurotrofin dan protein yang terlibat dalam perkembangan dan plastisitas otak, misalnya ekspresi BDNF berperan dalam mekanisme molekuler perubahan kognisi, berkontribusi pada disfungsi reseptor N-metil-D-aspartat (Squire *et al.*, 2008).

Peran *Microbiome* dalam Penurunan Kognitif Terkait Usia

Pada lingkungan bebas kuman, terjadi perubahan fungsi kekebalan dan metabolisme secara substansial, sementara gangguan mikrobiota komensal pada manusia menunjukkan perkembangan penyakit yang semakin banyak. Hal ini menunjukkan adanya interaksi sumbu usus-otak. Sistem ini merupakan sistem komunikasi dua arah, antara sistem saraf pusat dan saluran pencernaan. *Microbiome* usus dapat memengaruhi perkembangan saraf, kognisi, dan perilaku. Hal ini menunjukkan perubahan komposisi mikrobiota usus juga mengubah perilaku, dan sebaliknya. Modifikasi mikrobioma dapat menyebabkan perilaku seperti depresi. Peran *microbiome* usus dalam membentuk perkembangan otak dan fungsi neurologis, juga mekanisme yang dapat berkontribusi pada penyakit mental (Geraint, Damien & Richard, 2016).

Jumlah mikrobiota usus relatif stabil hingga usia dewasa, meskipun terjadi fluktuasi akibat respons tubuh terhadap kondisi eksternal. Mikrobiota memiliki peran penting pada neonatus, dan juga berpengaruh pada degenerasi SSP di usia tua. Penuaan memengaruhi otak pada tingkat seluler dan fungsional, dan berhubungan dengan penurunan fungsi sensorik, motorik, dan fungsi kognitif yang lebih tinggi. Usia juga berkaitan dengan perubahan *microbiome* sesuai dengan *dysbiosis* yang timbul. Semakin banyak usia maka terjadi pengurangan keanekaragaman mikroba, terjadi peningkatan relatif *Proteobacteria* dan pengurangan spesies *Bifidobacteria*, serta berkurangnya produksi SCFA (Gibson & Blass, 1999).

Proses *dysbiosis* ini berhubungan dengan penurunan neurologis akibat inflamasi kronis. Inflamasi berperan penting dalam penurunan kognitif. Proses ini berlangsung dalam beberapa jalur, di antaranya stimulasi inflamasi langsung, produksi metabolit proinflamasi, dan hilangnya fungsi pengaturan kekebalan tubuh. Mikrobioma usus sangat penting untuk bioavailabilitas polifenol, lemak tak jenuh, dan antioksidan. Ketiga senyawa tersebut membantu melindungi neuron (Squire *et al.*, 2008)

Dysbiosis karena usia memengaruhi otak terutama di amygdala, *hippocampus*, dan korteks frontal, di mana ketiga area ini tergantung pada neurotransmisi *serotonergic* agar dapat berfungsi optimal. *Dysbiosis* mengakibatkan berkurangnya

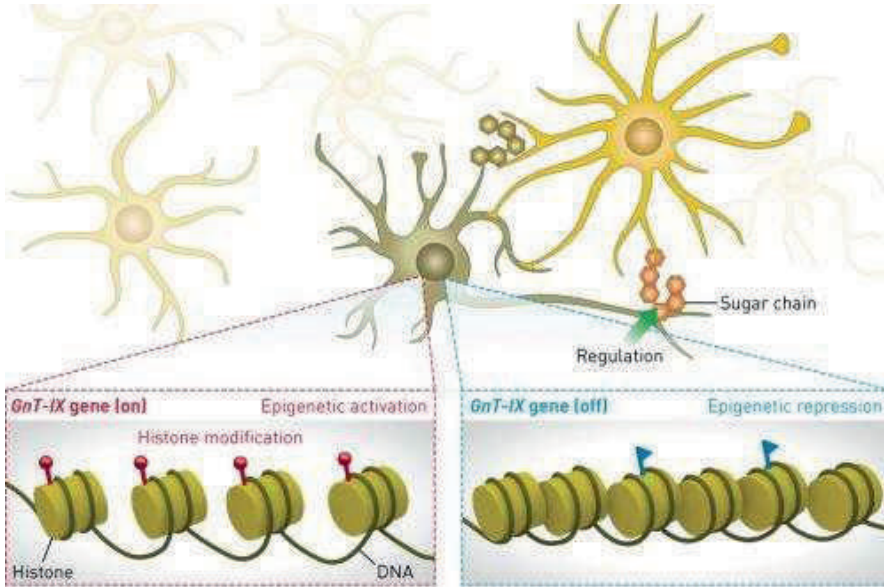
mikroorganisme yang menghasilkan *tryptophan*. Akibatnya mengubah sistem serotonin dan memicu perubahan pola tidur, perilaku seksual, dan suasana hati, serta gangguan seperti diabetes, inkontinensia tinja, dan penyakit kardiovaskular (Katz & Friedman, 2008).

Perubahan fungsi *microbiome* mengakibatkan perubahan gen, khususnya gen yang mengodekan SCFA, dan meningkatkan kadar sitokin pro-inflamasi yang bersirkulasi dalam tubuh. Hal ini ditunjukkan pada hewan coba. Penanda perubahan *microbiome* secara signifikan berkorelasi dengan diet, indeks imunitas, dan kesehatan yang buruk. Diet rendah daging dan produk daging dikaitkan dengan peningkatan volume otak dan fungsi kognitif. HFD memengaruhi fisiologis dan efek seperti kecemasan. Pada tikus berusia remaja menunjukkan defisit dalam kognisi spasial, yang menunjukkan efek gangguan konsentrasi (Squire *et al.*, 2008).

ENZIM

Enzim adalah protein yang bekerja sebagai alat supaya proses reaksi biokimia dalam tubuh dapat berjalan sempurna. Enzim perlindungan, disebut *nicotinamide mononucleotide adenylyl transferase 2* (NMNAT) dapat meningkatkan fungsi memori pada otak tikus yang dimodifikasi secara genetik untuk menghasilkan protein. Kafein dapat meningkatkan enzim ini dalam otak. Senyawa lain, meskipun tidak sekuat kafein adalah Ziprasidone, Cantharidin, Wortmannin, dan asam retinoat. Pengaruh asam retinoat bisa signifikan karena senyawa tersebut berasal dari vitamin A. NMNAT2 memainkan dua peran dalam otak: fungsi pelindung untuk menjaga neuron dari stres dan fungsi pendamping untuk memerangi protein yang gagal melipat yang disebut plak, yang menumpuk di otak karena penuaan (Yousuf *et al.*, 2016).

Glikosilasi dimediasi oleh enzim *glikosiltransferase*, salah satunya enzim *N-acetylglucosaminyltransferase-IX* (GnT-IX) yang hanya diekspresikan di otak dan terlibat dalam demielinasi dan degradasi isolasi di sekitar neuron yang membantu melakukan sinyal listrik. Ekspresi masing-masing enzim glikosiltransferase dalam jaringan spesifik berkontribusi pada fenomena glikosilasi spesifik jaringan (Naoyuki *et al.*, 2011).



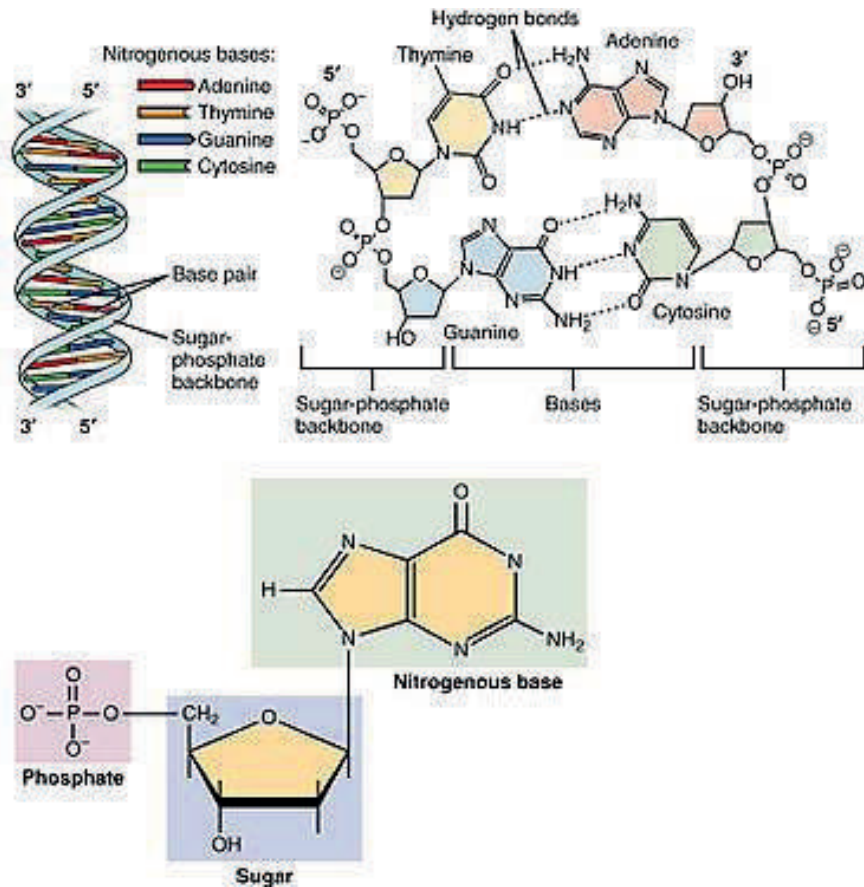
Gambar 68. Pola modifikasi protein spesifik otak didorong oleh regulasi beberapa enzim (Yousuf et al., 2016).

Keterangan: banyak protein manusia dimodifikasi oleh perlekatan rantai gula pendek yang disebut *glycans*. Proses perlekatan yang disebut glikosilasi, diketahui spesifik untuk organ, jaringan, dan jenis sel, tetapi mekanisme yang mengatur proses ini belum jelas.

Proses yang *epigenetic* mengubah ekspresi gen dari waktu ke waktu oleh modifikasi DNA dan protein histon yang dililitkan. Manipulasi ekspresi faktor epigenetik dalam sel otak yang dikultur menemukan bahwa enzim *histone deacetylase 11* (HDAC11), memodifikasi *histones* dekat gen GnT-IX, memblokir ekspresi GnT- Enzim IX. Sebaliknya, enzim yang disebut X-XI *translocase 3* (TET3) dan O-GlcNAc transferase (OGT) meningkatkan ekspresi GnT-IX dengan merekrut protein yang disebut NeuroD1, yang memicu ekspresi gen GnT-IX. Ekspresi enzim yang mirip dengan GnT-IX tidak terpengaruh, menunjukkan bahwa mekanisme kontrol ini sangat spesifik. Kerusakan pada glikosilasi sering menyebabkan gangguan penyakit yang parah. Beberapa penyakit tersebut bisa dipicu oleh disregulasi gen yang berhubungan dengan glikosilasi epigenetik (Naoyuki, Yasuhiko, Shinobu & Minoru, 2011).

NUKLEOTIDA

Nukleotida adalah salah satu asam amino yang dapat meningkatkan sistem imun tubuh (imunomodulator) (Yuta, Kazuki, and Yoshiyuki, 2019). Sebagai imunomodulator, nukleotida meningkatkan efektivitas kerja leukosit (sel darah putih) dalam darah, sehingga tubuh lebih tahan terhadap serangan kuman dari luar. Nukleotida merupakan komponen penyusun DNA (*Deoxyribonucleic acid*). Struktur dasar kromosom manusia adalah DNA yang berpilin. Rantai DNA



Gambar 69. Struktur nukleotida (Alberts *et al.*, 2002).

Keterangan: nukleotida terdiri dari tiga sub-unit kimia yang berbeda: molekul gula lima karbon, basa nitrogen yang keduanya bersama-sama disebut nukleosida, dengan satu gugus fosfat ketiganya bergabung.

tersebut terbuat atas ikatan-ikatan nukleotida. Nukleotida diproduksi oleh tubuh secara alami, tetapi pada saat tumbuh kembang anak sedang pesat-pesatnya, jumlah yang diproduksi kadang tidak cukup sehingga perlu tambahan dari luar. Zat ini terdapat pada ASI sebanyak 1,2–68,5 mg/l, dan sumber makanan yang berasal dari kacang-kacangan, ikan, ayam, dan daging, biasanya nukleotida ditambahkan pada susu formula (Riera *et al.*, 2013).

Nukleotida juga disebut nukleosida monofosfat dengan sumber kimia *ACS Style Guide* dan *IUPAC Gold Book* yang menetapkan bahwa nukleotida hanya boleh mengandung satu kelompok fosfat, jadi, istilah nukleosida difosfat atau nukleosida trifosfat dapat disebut nukleotida. Nukleotida mengandung baik purin atau basa pirimidin, yaitu molekul basa nitrogen yang dikenal sebagai *nucleobase* (ribonukleotida jika gula itu ribosa, atau deoksiribonukleotida jika gulanya adalah deoksiribosa). Molekul fosfat individu secara berulang menghubungkan molekul cincin-gula dalam dua monomer nukleotida yang berdekatan, dengan demikian menghubungkan monomer nukleotida dari asam nukleat ke dalam rantai panjang. Gabungan rantai molekul gula dan fosfat ini menciptakan untai tulang punggung untuk heliks tunggal atau ganda. Dalam heliks ganda, kedua untai berorientasi pada arah yang berlawanan, yang memungkinkan pasangan basa dan saling melengkapi antara pasangan basa, semua yang penting untuk mereplikasi atau menyalin informasi yang dikodekan yang ditemukan dalam DNA (Yuta *et al.*, 2019).

MIKRONUTRIEN DAN PERKEMBANGAN OTAK

Mikronutrien yang terdiri dari vitamin dan mineral memiliki peran global dalam menunjang pertumbuhan fisik dan perkembangan otak. Kognitif merupakan fungsi mental yang kompleks yang diatur oleh otak, termasuk atensi, memori, berpikir, belajar, dan persepsi. Perkembangan kognitif bayi memengaruhi pencapaian di masa depan dan dipengaruhi oleh berbagai faktor termasuk nutrisi di mana nutrien menyediakan bahan yang berperan dalam proliferasi sel, sintesis DNA, metabolisme neurotransmitter, dan hormon (Nyaradi, 2013).

Mikronutrien berperan penting dalam perkembangan saraf, mulai dari neurulasi sampai mielinasi. Penelitian telah menunjukkan hubungan antara kadar mikronutrien dan perkembangan otak, baik bersifat sementara maupun permanen,

dan dalam jangka pendek maupun jangka panjang (Vazir & Bhattiprolu, 2006). Mikronutrien berperan penting dalam proliferasi sel otak yang terjadi pada usia gestasi 2 sampai 4 bulan, dengan puncaknya pada bulan ke-3 dan ke-4. Gangguan proliferasi akan menyebabkan gangguan fungsi dari susunan saraf pusat, dan berkaitan dengan kelainan ukuran otak (makrosefali dan mikrosefali) dan tumor otak. Nutrien seperti kolin, zat besi, riboflavin, dan kobalamin berpengaruh pada proses proliferasi (Osendarp *et al.*, 2007).

Otak manusia adalah jaringan yang sangat aktif secara metabolik yang bergantung pada pasokan glukosa yang konstan untuk memenuhi kebutuhan energinya. Faktanya, otak menyumbang sekitar 25% dari total pemanfaatan glukosa tubuh saat istirahat, meskipun hanya mewakili 2% dari berat badan orang dewasa. Kadar glukosa darah harus dipertahankan setiap saat untuk menghindari hipoglikemia dan memasok otak dengan bahan bakar preferensial. Selama tahap awal puasa, kadar glukosa darah dipertahankan melalui pemecahan glikogen hati, kemudian melalui proses glukoneogenesis-produksi glukosa dari prekursor non-karbohidrat, seperti asam amino. Vitamin B biotin diperlukan untuk enzim kunci dalam jalur glukoneogenik, sementara glukosa adalah bahan bakar wajib, badan keton juga dapat digunakan oleh otak ketika pasokan glukosa tidak mencukupi, seperti saat puasa atau kelaparan yang berkepanjangan, namun badan keton bersifat asam, dan kadar yang sangat tinggi dari senyawa ini dalam darah bersifat toksik dan dapat menyebabkan ketoasidosis, sehingga glukosa adalah substrat energi yang disukai dan normal dari otak (Gibson & Blass, 1999; Prado & Dewey, 2014).

Oksidasi glukosa di otak memerlukan mikronutrien tertentu sebagai kofaktor, misalnya bentuk beberapa vitamin B, termasuk tiamin, riboflavin, niasin, dan asam pantotenat, serta senyawa asam lipoat, digunakan dalam reaksi yang sepenuhnya memetabolisme glukosa menjadi karbon dioksida dan air. Asam folat merupakan bagian dari keluarga vitamin B, folat dapat meningkatkan kewaspadaan, daya ingat, dan konsentrasi. Zat ini dapat menurunkan kadar senyawa kimia yang disebut homosistein, yang dikenal dapat merusak sel-sel otak (Prado & Dewey, 2014).

Mineral seperti magnesium, zat besi, dan mangan yang bergizi dibutuhkan untuk memetabolisme glukosa lengkap. Mikronutrien ini digunakan sebagai

kofaktor, substrat, atau komponen enzim dalam glikolisis dan siklus asam sitrat. Pembangkitan energi seluler dalam bentuk ATP oleh rantai transpor elektron membutuhkan vitamin, riboflavin, niasin, besi yang terkandung dalam kelompok besi-belerang dan senyawa yang disintesis secara endogen, koenzim Q10. Suplementasi mikronutrien meningkatkan kinerja kognitif, termasuk perhatian, memori, dan berbagai fungsi eksekutif. Fungsi kognitif saling terkait, misalnya, memori informasi baru tergantung pada perhatian yang tepat (Gibson & Blass, 1999).

Vitamin A (*All-Trans-Retinol*)

Nama lain adalah *all-trans-Retinol*, *Retinals*, dan alternatif karotenoid yang berfungsi provitamin A termasuk semua-trans-beta-karoten. Asam retinoat berperan dalam regulasi ekspresi genetik yang mengatur diferensiasi neural yang penting dalam perkembangan kognitif dan motorik yang dipengaruhi dopamin. Penelitian menunjukkan bahwa anak yang lahir dari ibu yang disuplementasi dengan vitamin A, zat besi, dan asam folat memiliki intelegensia, dan fungsi motorik yang lebih baik pada usia 7–9 tahun daripada anak yang lahir dari ibu yang hanya mendapat suplementasi vitamin A saja (Benton *et al.*, 1995). Sumber makanan berasal dari hewan sebagai trans-Retinol: ikan pada umumnya, produk hati, dan susu; dari tanaman sebagai provitamin A/trans-beta-karoten: jeruk, buah-buahan kuning matang, sayuran berdaun, wortel, labu, dan bayam (Rosales *et al.*, 2009).

Vitamin B

Vitamin B1 (*Thiamine*)

Thiamin berperan penting dalam konduksi saraf dan sintesis neurotransmiter asetilkolin. Penelitian menunjukkan suplementasi thiamin pada anak berhubungan dengan nilai inteligensi yang lebih baik, ketajaman penglihatan, dan memori yang lebih baik (Butterworth, 2003). Asupan thiamin yang cukup penting untuk reaksi di otak yang memetabolisme karbohidrat, lipid, dan asam amino. Bentuk thiamin terfosforilasi, termasuk thiamin difosfat (TDP) dan thiamin pirofosfat (TPP), diperlukan kofaktor untuk enzim glikolisis, siklus asam sitrat, dan jalur pentosa fosfat, sedangkan TTP terlibat dalam fungsi membran saraf dan generasi impuls

saraf (potensial aksi), tetapi peran biokimia dari TTP masih belum jelas (Benton *et al.*, 1997; Butterworth, 2003).

Kecukupan thiamin juga akan berakibat langsung pada sikap mental yang positif, kemampuan belajar yang baik, meningkatkan energi tubuh, mencegah pikun dan menjaga kemampuan tubuh menghadapi tekanan, thiamin merupakan salah satu vitamin untuk otak anak (Benton, Griffiths, and Haller, 1997). Thiamin penting untuk otak dan saraf, karena kekurangan zat ini bisa berakibat buruk pada tubuh. Tubuh yang mengalami defisiensi thiamin akan mengalami penyakit beri-beri atau pembengkakan pada saraf (neuritis), dan memiliki efek kognitif negatif. Kekurangan thiamin parah bisa terjadi pada pasien dengan alkoholisme kronis, HIV-AIDS, atau kondisi pencernaan yang mengganggu penyerapan vitamin, menimbulkan gejala neurologis. Akibat beri-beri menimbulkan neuropati perifer, sedangkan yang ke otak dapat menyebabkan kematian sel neuron dan kondisi klinis ensefalopati Wernicke dan psikosis Korsakoff, terutama pada mereka yang secara kronis menyalahgunakan alkohol. Asupan thiamin bisa diperoleh dari *oatmeal*, beras merah, sayuran, kentang, hati, telur, sereal, kacang-kacangan, ragi, dan daging (Benton *et al.*, 1997).

Vitamin B3 (*Niacin*)

Koenzim *niacin* adalah NAD dan NADP, diperlukan untuk beberapa reaksi redoks dan reaksi lainnya dalam tubuh. Kekurangan *niacin* yang berat dikenal sebagai pellagra, secara historis dikaitkan dengan kemiskinan dan konsumsi makanan utamanya adalah jagung, yang mengandung rendah *niacin*. Kondisi ini dapat terjadi pada kasus alkoholisme kronis dan pada individu dengan sindrom malabsorpsi. Penyakit pellagra ditandai dengan demensia, dengan gejala neurologis pellagra termasuk sakit kepala, kelelahan, apatis, depresi, ataksia, konsentrasi yang buruk, delusi, dan halusinasi, yang dapat menyebabkan kebingungan, kehilangan memori, psikosis, dan akhirnya kematian (Haller, 2005).

Para ahli menemukan bentuk lain dari vitamin B3, nikotinamida, diyakini mempunyai fungsi mengurangi gejala penyakit Alzheimer. Diperlukan pengujian klinis lebih lanjut untuk menentukan efek dari vitamin B3 pada manusia, karena mengingat temuan ini baru diuji coba pada tikus. Sumber yang menyediakan

vitamin B3 yakni daging, ikan, telur, banyak sayuran, jamur, kacang, ayam, tuna, kalkun, salmon, dan asparagus (Haller, 2005).

Vitamin B5 (*Pantothenic Acid*)

Pantothenic Acid diperlukan sebagai komponen koenzim A (CoA), koenzim yang dibutuhkan untuk metabolisme oksidatif glukosa dan asam lemak serta untuk biosintesis asam lemak, kolesterol, hormon steroid, hormon melatonin, dan neurotransmitter asetilkolin. Suatu bentuk vitamin *4-phosphopantetheine* diperlukan untuk aktivitas protein pembawa asil, yang diperlukan untuk sintesis asam lemak, termasuk fosfolipid dan *sphingolipid*. Fosfolipid adalah komponen struktural penting dari membran sel, dan *sphingolipid*, *sphingomyelin*, yang merupakan komponen dari selubung mielin untuk meningkatkan transmisi saraf (Hodges *et al.*, 1998).

Kekurangan asam pantotenat yang terjadi secara alami pada manusia sangat jarang dan hanya pada kasus malnutrisi berat. Defisiensi asam pantotenat menyebabkan demielinasi dan kerusakan saraf perifer, dengan keluhan sakit kepala, kelelahan, susah tidur, gangguan usus, mati rasa dan kesemutan pada tangan dan kaki. Penelitian lain, subjek yang hanya diberi diet bebas asam pantotenat tidak mengalami tanda-tanda defisiensi klinis, meskipun beberapa tampak lesu dan mengeluh kelelahan. Vitamin B5 dapat ditemukan pada daging, brokoli, dan alpukat (Fry *et al.*, 1996).

Vitamin B6 (*Pyridoxine*)

Vitamin B6 disebut juga *pyridoxal phosphate*, merupakan kofaktor lebih dari 140 jenis enzim yang terlibat di dalam metabolisme asam amino. Terdapat 3 enzim yang tergantung pada ketersediaan vitamin B6 pada reaksi biosintesis *folate-dependent*: 1) *isozyme* sitoplasma dan mitokondria *serine hydroxymethyl transferase-1* (SHMT-1 dan SHMT-2); dan 2) subunit *mitochondrial glycine decarboxylase* (GLDC) merupakan sub unit protein pembelahan glisin (Stover, 2011).

Katabolisme serin dan glisin terjadi di mitokondria dikatalisis oleh SHMT-2 dan *glycine cleavage system* merupakan sumber *methylene THF*. *Methylene THF* merupakan substansi intermediet pada jalur produksi *formate* di mitokondria. SHMT-1 dan SHMT-2 menyediakan unit satu-karbon untuk sintesis metionin

dan biosintesis dTMP di sitoplasma dan nukleus. Vitamin B6 juga penting untuk aktivitas *cystathionine beta-synthase* (CBS) dan *cystathionine-gamma-lyase* (CGL) yang berfungsi dalam degradasi homosistein melalui jalur trans-sulfurasi (Stover, 2011).

Suatu bentuk vitamin B6, *pyridoxal 5-phosphate* (PLP), adalah suatu koenzim yang diperlukan untuk biosintesis beberapa neurotransmitter, termasuk GABA, dopamin, norepinefrin, dan serotonin. Konsentrasi vitamin B6 di otak sekitar 100 kali lebih tinggi daripada kadar dalam darah; dengan demikian, kekurangan vitamin B6 memiliki efek neurologis. Vitamin B6 berfungsi menjaga fungsi tubuh, juga terbukti bisa meningkatkan daya ingat dan mendukung kesehatan otak. Menurut penelitian, asupan harian vitamin B6 dapat membantu meningkatkan memori dan kemampuan otak dalam memproses informasi pada tingkat yang lebih cepat. Vitamin B6 ini memegang peranan penting dalam pembentukan serotonin, *dopamin*, *ephinephrin*, dan *norepinephrin*. Zat ini berfungsi menjaga fungsi normal sistem saraf, menjaga *mood*, dan kewaspadaan (McDaniel *et al.*, 2003).

Kekurangan vitamin B6 yang parah jarang terjadi, tetapi pecandu alkohol dianggap paling berisiko karena asupan makanan yang rendah dan metabolisme vitamin yang terganggu. Pada awal tahun 1950, bayi yang kejang akibat dari kekurangan vitamin B6 parah yang disebabkan oleh kesalahan dalam pembuatan susu formula bayi. Gambaran abnormal *electroencephalogram* (EEG) telah dicatat dalam beberapa studi akibat adanya kekurangan vitamin B6. Gejala neurologis lain yang dicatat pada defisiensi vitamin B6 yang parah termasuk lekas marah, depresi, dan kebingungan. Vitamin B6 dapat ditemukan pada daging, sayuran, pisang, ikan tuna, telur, buah alpukat, dan kacang-kacangan (Stover, 2011).

Vitamin B7 (Biotin)

Biotin diperlukan sebagai kofaktor untuk enzim karboksilase, yang penting dalam metabolisme asam lemak dan asam amino. Kekurangan biotin sangat jarang, tetapi telah didokumentasikan pada pasien dengan pemberian makanan intravena berkepanjangan (nutrisi parenteral) tanpa suplementasi biotin. Pada individu yang mengonsumsi putih telur mentah dalam jumlah tinggi yang mengandung avidin, dapat mengikat biotin dan mencegah penyerapannya, akan

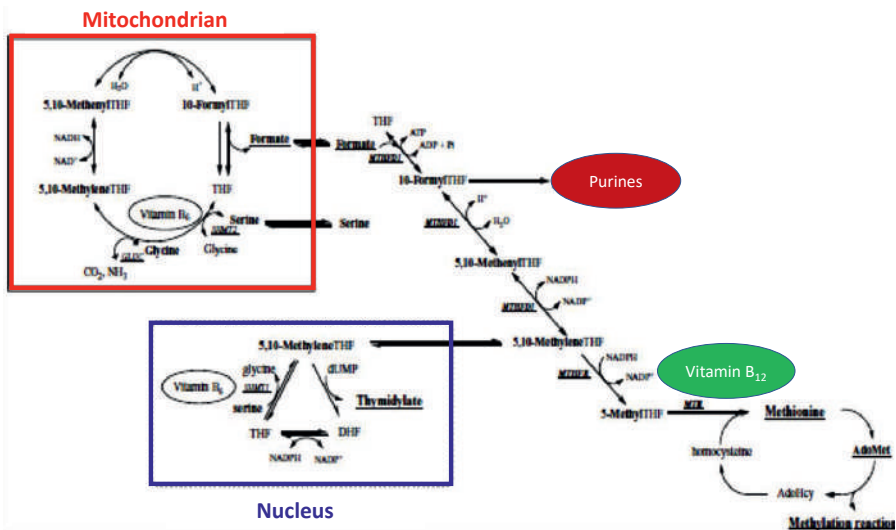
menimbulkan kelainan bawaan pada bayi, yang disebut defisiensi biotinidase. Gejala neurologis defisiensi biotin seperti depresi, kelesuan, halusinasi, mati rasa, dan kesemutan pada ekstremitas. Vitamin B7 didapat dari kuning telur mentah, hati, kacang, dan sayuran hijau berdaun (Mock, 2006).

Vitamin B9 (*Folic Acid*)

Folic Acid adalah bentuk vitamin B kompleks yang larut dalam air. Zat ini diperlukan dalam pembangunan tubuh karena bersifat multifungsi, mulai dari membantu proses produksi DNA hingga pembentukan sel darah merah. Asam folat sangat berperan dalam mencegah terjadinya kecacatan pada otak dan saraf, seperti anensefali atau spina bifida. Nutrisi ini juga berperan penting dalam pembentukan, perbaikan, dan fungsi DNA, yang akan memengaruhi pertumbuhan plasenta dan perkembangan janin. Keberadaan nutrisi ini sudah sejak lama diketahui penting sebagai pemelihara kesehatan bagi semua usia, terutama bagi ibu hamil karena banyak manfaatnya untuk bayi dalam kandungan (Cox & Phelan, 2008; Gao, 2016).

Vitamin B9 membantu produksi sel darah merah, berfungsi membantu mendapatkan suplai oksigen lebih banyak. Risiko hilangnya memori yang berhubungan dengan proses penuaan dapat dicegah dengan rutin mengonsumsi vitamin ini. Telah diketahui bahwa suplementasi asam folat selama masa kehamilan dapat mengurangi risiko defek tabung neuronal pada janinnya. Selama proses neurulasi, terjadi penutupan tabung yang membentuk sistem saraf pusat. Defisiensi asam folat menyebabkan gagalnya penutupan tabung ini yang menyebabkan defek seperti spina bifida. *Folate* berfungsi sebagai sinyal yang memodifikasi bentuk seluler (Hines, 2017).

Tetrahydrofolate poluglutamates (THF) terdapat di dalam sel, terutama pada kofaktor tersubstitusi satu karbon yang membawa karbon tunggal aktif secara kimia untuk biosintesis nukleotida dan metionin. Satu karbon mengalami oksidasi membentuk *formate* (dalam bentuk *10-formyl THF*), *formaldehyde* (dalam bentuk *methylene THF*) dan metanol (dalam bentuk *5-methyl THF*). Begitu ditranspor ke dalam sel, *folate* dimodifikasi dengan polipeptida *polyglutamate* yang meningkatkan afinitas enzim *folate-dependent* untuk retensi kofaktor di dalam sel (Stover, 2011).



Gambar 70. Metabolisme folat dimediasi oleh satu karbon (Stover, 2011).

Keterangan: *folate-activated one-carbons* digunakan dalam sintesis purin dan timidilat (dTMP) dan dalam metilasi *homocysteine* ke metionin. Metionin dapat dikonversi menjadi donor metil melalui adenosilasi ke *Sadenosylmethionine* (AdoMet). Turunan format di mitokondria melintasi sitoplasma terlibat dalam kolom *folate-activated one-carbon* diaktifkan. Metabolisme folat nukleat terjadi melalui impor jalur sintase *thymidylate de novo* dari sitoplasma ke nukleus. THF, *tetrahydrofolate*, MTHFD1, *dehidrogenase methylenetetrahydrofolate*; MTR, sintase metionin. Unit satu-karbon yang dibawa oleh THF diberi label tebal.

Folat merupakan vitamin yang harus tersedia dalam diet, folat terdapat dalam makanan biji-bijian dalam bentuk *polyglutamated 5-methyltetrahydrofolate* dan asam folat yang terdapat dalam suplemen atau makanan terfortifikasi dalam bentuk teroksidasi, *pteroyl-L-monoglutamic acid* (Stover, 2011). Folat berperan sebagai koenzim dalam menerima dan transfer sub unit 1-C (dari serin), biasanya dalam sintesis basa purin dan pirimidin, sehingga folat penting dalam sintesis DNA. Folat juga penting dalam sintesis *de novo* metionin dan beberapa komponen seluler lainnya (Neggers, 2014).

Dua mekanisme yang paling sering diteliti sehubungan dengan peran folat dalam CNS adalah proses metilasi dan hidroksilasi. Transmetilasi adalah proses penting pada semua sel, dan penting untuk neurotransmisi. Defisiensi folat memicu rendahnya konsentrasi *S-adenosylmethionine* (SAM) di otak. SAM dibentuk dari interkonversi homosistein dan metionin yang berfungsi sebagai anti-depresan. Folat

juga bertindak sebagai kofaktor dalam reaksi sintesis katekolamin. Reaksi sintesis katekolamin ini membentuk dopamin, *norepinephrine*, dan *epinephrine* dari tirosin, sementara serotonin dari *tryptophan* (Greenblatt, Huffman & Reiss, 1994).

Asam folat masuk ke dalam otak melalui *choroid plexus* dengan cara transpor aktif dan diikuti difusi pasif ke dalam sel otak. Secara selektif folat diambil di dalam cairan *cerebrospinal* (CSF) hingga 4x kadar plasma. Folat terkonsentrasi pada area sinaptik di dalam sel saraf CNS, terutama pada neuron *dopaminergic*. Sintesis dopamin dalam neuron ini dipicu oleh enzim *tyrosine hydroxylase* dengan folat sebagai kofaktor (Greenblatt *et al.*, 1994).

Peran Asam Folat dalam Epigenetik

Setelah ditranspor ke dalam sel, asam folat diubah menjadi THF. Metabolisme folat terjadi di dalam sitoplasma, mitokondria, dan nukleus sel mamalia. Metabolisme satu karbon di sitoplasma diperlukan untuk biosintesis *de novo* purin dan thymidylate (dTMP), dan untuk remetilasi homosistein menjadi metionin. Metionin mengalami adenosilasi menjadi AdoMet yang bertindak sebagai kofaktor sejumlah reaksi metilasi. *S-Adenosylmethionine* (AdoHcy) merupakan produk transmetilasi yang tergantung pada ketersediaan AdoMet, kemudian dihidrolisis menjadi adenosin dan homosistein dalam siklus remetilasi homosistein (Stover, 2011).

Gangguan jaringan *folate-dependent one-carbon* di dalam sitoplasma memengaruhi setiap jalur folat, menyebabkan penurunan sintesis purin dan dTMP, meningkatkan kadar homosistein dan AdoHcy dengan menurunkan kadar AdoMet. Gangguan metabolik ini menyebabkan rendahnya sintesis DNA dan mitosis, meningkatkan terjadinya anemia, meningkatkan kadar urasil di dalam DNA karena kekeliruan dUTP dan hipometilasi DNA (Stover, 2011).

Metabolisme *folate-dependent* di dalam mitokondria menggerakkan *formate* (terbentuk dari asam amino serin dan glisin, dan produk dari degenarasi kolin pada jalur sarkosin dan dimetilglisin) dengan bantuan *formate* transferase ke dalam sitoplasma akan membentuk form *10-formyl THF*. *Formate* turunan dari mitokondria utamanya bersumber dari sintesis AdoMet dan karena reaksi metilasi seluler termasuk histon dan metilasi DNA. Sintesis *de novo* dTMP dari uridilat (dUMP) terjadi dalam sitoplasma dan nukleus (Stover, 2011).

Beberapa makanan kaya asam folat yang mudah didapatkan antara lain sayur-sayuran berwarna hijau, seperti bayam, brokoli, dan selada. Kacang-kacangan, seperti kacang polong; buah-buahan, misalnya melon, pisang, dan lemon. Makanan yang diperkaya folat, sayuran berdaun, pasta, roti, sereal, hati, dan jus.

Vitamin B12 (*Cyanocobalamine*)

Vitamin B12 mempunyai fungsi penting dalam metabolisme protein, menjalankan tugas penting dalam melindungi sistem saraf terutama dalam pembentukan mielin. Vitamin B12 merupakan nutrisi esensial dan harus tersedia di dalam diet. Mengandung kobalt termasuk kobalamin. Kobalt merupakan bagian vitamin fungsional, yang berperan sebagai kofaktor untuk reaksi enzimatik: 1) konversi homosistein menjadi metionin oleh enzim *methionine synthase*, dan 2) konversi *L-methylmalonyl-CoA* menjadi *succinyl-CoA* yang dikatalisis oleh *methylmalonyl-coA*. Reaksi selanjutnya melibatkan metabolisme BCAA (*branch chain amino acids*) dan asam lemak rantai ganjil. Dua bentuk nutrisi yang berfungsi untuk sel adalah *methylcobalamin* dan *branch chain amino acids*. Suplemen diet dan makanan terfortifikasi yang mengandung vitamin B12 dalam bentuk *cyanocobalamin* (stabil dan sintesis) masuk ke dalam sel dan diubah menjadi bentuk biologis (Stover, 2011).

Defisiensi vitamin B12 yang ringan disebabkan karena diet sumber hewani yang tidak cukup, termasuk diet ketat vegetarian dan vegan, atau dapat disebabkan oleh penurunan sekresi asam lambung yang berhubungan dengan proses penuaan. Defisiensi ini menyebabkan peningkatan kadar asam *metilmalonic* dan homosistein. Vitamin B12 penting untuk jaringan metabolisme *folate-dependent* dan pembentukan AdoMet. *Methionine synthase* dibutuhkan baik oleh folat (dalam bentuk *5-methyltetrahydrofolate*) dan vitamin B12 (dalam bentuk *methylcobalamin*) untuk mengatalisis remetilasi homosistein menjadi metionin, dan mencegah akumulasi homosistein di dalam jaringan dan serum. Homosistein merupakan faktor risiko terjadinya penyakit vaskuler, *stroke*, dan kanker. Diketahui bahwa defisiensi folat dan vitamin B12 menyebabkan gangguan remetilasi homosistein menjadi metionin yang dikatalisis oleh *methionine synthase*, yang menyebabkan peningkatan plasma homosistein dan AdoHcy, maka vitamin B12 penting untuk reaksi metilasi seluler, termasuk metilasi DNA dan histon (Stover, 2011).

Berdasarkan fungsinya tadi, kekurangan vitamin ini tentunya akan berpengaruh langsung pada otak dan sistem saraf, ditandai dengan kelelahan, depresi, hilang ingatan, dan sakit kepala, terutama terjadi pada orang tua. Kekurangan vitamin B12, sering terjadi 10–15% pada orang dewasa di atas usia 60, yang dikaitkan dengan masalah neurologis. Dibandingkan dengan individu yang lebih muda, defisiensi vitamin ini lebih sering terjadi pada orang dewasa yang lebih tua karena prevalensi yang lebih tinggi dari malabsorpsi vitamin B12 yang terikat makanan (gastritis atrofi) dan insidensi yang lebih tinggi dari kondisi autoimun dan anemia. Perubahan hematologi, termasuk peningkatan kadar *homocysteine* dan asam *methylmalonic* dalam darah, merupakan diagnosis defisiensi vitamin B12, sekitar 25% kasus dengan gejala neurologis sebagai satu-satunya indikator klinis kekurangan vitamin B12. Gejala neurologis seperti kekurangan vitamin B12 termasuk mati rasa dan kesemutan pada kaki, terutama kaki yang sulit berjalan, gangguan konsentrasi, hilang ingatan, disorientasi, dan demensia yang mungkin disertai atau tidak disertai oleh perubahan suasana hati. Sumber makanan yang banyak mengandung vitamin B12 ini seperti daging, unggas, ikan, telur, susu, kerang, jeroan, dan sereal (Baik and Russell, 1999).

Vitamin C (*Ascorbic Acid*)

Sebuah penelitian telaah sistematis menyimpulkan bahwa vitamin C berperan sebagai antioksidan di otak, modulasi sistem saraf, dan terlibat dalam angiogenesis. Vitamin C punya sifat antioksidan yang membantu menjaga kesehatan memori. Studi terbaru menemukan hubungan antara masalah memori dan bayi yang menderita kekurangan vitamin C. Penelitian lain menyatakan bahwa vitamin C memiliki sifat protektif terhadap masalah memori dan hilangnya kewaspadaan mental (Carr and Frei, 1999).

Vitamin C memiliki fungsi cukup penting untuk memaksimalkan fungsi otak sebagai berikut.

1. Berperan penting dalam produksi neurotransmitter, otak memiliki lebih dari 100 miliar neuron atau sel-sel saraf yang berkomunikasi satu sama lain melalui neurotransmitter. Neurotransmitter inilah yang dapat membantu meningkatkan fokus, mengendalikan *mood*, pola tidur, dan lainnya.

2. Meningkatkan *mood*; vitamin C dapat meningkatkan hormon serotonin. Hormon ini menjaga keseimbangan *mood*, sementara kekurangan serotonin dapat menyebabkan depresi.
3. Meningkatkan kecerdasan; vitamin C dapat meningkatkan daya ingat dan fungsi mental. Penelitian menunjukkan bahwa kadar vitamin C yang tinggi dalam darah dapat meningkatkan fungsi otak dan memori seseorang dari segala lapisan umur.
4. Mengurangi risiko degenerasi otak; asupan vitamin C yang cukup dapat melindungi dari gejala penurunan kemampuan otak akibat usia, seperti demensia dan penyakit Alzheimer.
5. Menangkal radikal bebas; otak sangat rentan terhadap kerusakan akibat radikal bebas, karena otak sangat dipengaruhi oleh tingginya kebutuhan akan oksigen. Agar otak berfungsi dengan baik, keseimbangan sehat harus terbentuk antara radikal bebas dan antioksidan.
6. Menjaga sirkulasi nutrisi otak tetap lancar; vitamin C dapat membentuk kolagen, protein utama dalam jaringan ikat yang membantu arteri tetap lentur, tentunya hal ini membantu memperbaiki aliran darah, oksigen, dan nutrisi penting lainnya ke seluruh bagian otak. Direkomendasikan mengonsumsi 2.000 mg vitamin C setiap harinya untuk mendapatkan manfaatnya secara maksimal untuk otak. Defisiensi vitamin C dapat menyebabkan penurunan volume hipokampus dan sel saraf pada neonatus. Sumber yang baik untuk vitamin C adalah buah dan sayuran, terutama jeruk dan stroberi (Harrison and May, 2009).

Vitamin D (*Ergocalciferol* dan *Cholecalciferol*)

Vitamin D merupakan turunan dari molekul steroid yang merupakan salah satu turunan dari kolesterol. Terdapat dua bentuk aktif dari vitamin ini, yaitu vitamin D2 (erkalsitriol) dan vitamin D3 (kalsitriol). Aktivasi vitamin D dilakukan oleh hormon paratiroid. Vitamin D2 atau dikenal juga dengan nama ergokalsiferol (bentuk tidak aktif) ini berasal dari turunan senyawa kolesterol yang banyak ditemukan pada ragi dan tanaman. Vitamin D3 (kolekalsiferol) sendiri berasal dari turunan senyawa 7-dehidrokolesterol (bentuk tidak aktif). Golongan vitamin inilah yang paling banyak ditemukan pada kulit manusia.

Pada ginjal, vitamin D dikonversi menjadi bentuk aktif yang disebut *1,25-dihydroxycholecalciferol* (Garcion *et al.*, 2002).

Vitamin D dianggap sebagai neurosteroid yang memiliki peran dalam perkembangan saraf. Fungsi vitamin D pada otak masih belum jelas diketahui, namun terdapat hipotesis yang diambil dari ditemukannya metabolit vitamin D pada cairan serebrospinal, dan enzim yang terlibat dalam metabolisme vitamin D di otak. Reseptor vitamin D diekspresikan dalam jaringan otak (McCann and Ames, 2008).

Fungsi vitamin D diketahui penting untuk perkembangan dan fungsi otak normal. Berikut fungsi vitamin D untuk otak normal.

1. Meningkatkan kecerdasan dengan memperbaiki sirkulasi 25-hidroksi vitamin D yang kurang

Proses penuaan dikaitkan dengan berkurangnya kapasitas untuk menyintesis vitamin D di kulit setelah terpapar sinar matahari, orang dewasa yang lebih tua mungkin lebih rentan terhadap kekurangan vitamin D dan efek yang tidak diinginkan pada kognitif. Beberapa penelitian pada orang dewasa yang lebih tua telah menghubungkan level *25-hydroxy* vitamin D yang lebih rendah dengan ukuran kinerja kognitif yang buruk atau level *25-hydroxy* vitamin D yang lebih tinggi dengan ukuran kinerja kognitif yang lebih baik. Tinjauan sistematis terbaru dari lima studi observasional menyimpulkan bahwa hubungan antara konsentrasi *25-hydroxy* vitamin D dan kinerja kognitif belum jelas. Tubuh yang kekurangan vitamin D akan mengalami gangguan pada kemampuan otak dalam merencanakan dan memproses memori. Tingkat penurunan vitamin D berhubungan dengan hilangnya memori akibat proses penuaan. Sumber yang baik untuk memenuhi kebutuhan vitamin D, yaitu dari tuna dan makarel. Vitamin D dikenal karena perannya dalam penyembuhan Alzheimer, vitamin ini juga dapat melindungi tubuh dari serangan kanker, diabetes, penyakit jantung, dan osteoporosis (Garcion *et al.*, 2002).

2. Berperan dalam perkembangan otak

Merujuk studi yang dipublikasikan pada *The Journal Pediatrics*, ditemukan bahwa kekurangan asupan vitamin D selama kehamilan dapat menghambat perkembangan otak janin. Penelitian ini mengukur tingkat vitamin D dari sekitar 2.000 wanita hamil dan mempelajari kemampuan mental bayi

mereka yang sudah berumur di atas 14 bulan. Anak-anak dengan ibu yang kekurangan vitamin D mendapat nilai lebih rendah dari pada anak-anak yang ibunya mendapat asupan vitamin D yang cukup selama kehamilan.

3. Mencegah penyakit akibat penuaan

Otak membutuhkan nutrisi yang cukup untuk tetap berfungsi dengan baik, terutama saat kita sudah bertambah tua. Penelitian menunjukkan bahwa vitamin D memainkan peranan penting dalam memperbaiki dan bahkan mencegah gangguan otak tertentu, seperti Alzheimer, hal ini karena vitamin D memiliki sifat anti-inflamasi dan dapat meningkatkan fungsi sistem imun, dan reseptor vitamin D juga terdapat pada banyak jaringan otak, jika reseptor ini mendapat asupan vitamin D yang cukup maka akan memperlancar pertumbuhan saraf di otak.

4. Mencegah depresi

Kadar vitamin D yang rendah pada tubuh seseorang terkait dengan gejala depresi, meskipun orang tersebut dinyatakan sehat. Defisiensi vitamin D dapat merusak kemampuan kognitif.

Sumber untuk vitamin D adalah telur, hati, spesies ikan tertentu seperti sarden, dan spesies jamur tertentu seperti shiitake (McCann & Ames, 2008).

Vitamin E (*Tocopherols*)

Vitamin E adalah antioksidan penting yang larut dalam lemak di otak dan jaringan lain. α -Tokoferol memiliki peran kunci dalam mencegah kerusakan lipid yang diinduksi oksidan dan penting dalam menjaga integritas membran sel. Vitamin E berperan sebagai antioksidan yang melindungi sel-sel saraf di otak dari kerusakan, membran sel dan asam nukleat dari proses oksidasi yang diakibatkan reaksi radikal bebas. Vitamin E bersifat esensial untuk proses perkembangan sistem saraf, retina, dan muskuloskeletal (Traber, 2006).

Defisiensi vitamin E menyebabkan peroksidasi lipid dalam jaringan otak. Kekurangan vitamin E yang parah menimbulkan gejala neurologis berupa gangguan keseimbangan dan koordinasi (ataksia), cedera pada saraf sensorik (neuropati perifer), kelemahan otot (miopati), dan kerusakan retina mata (retinopati berpigmen). Pasien yang menderita neuropati perifer, ataksia, atau

retinitis pigmentosa harus diskruining untuk defisiensi vitamin E. Sistem saraf yang berkembang tampaknya sangat rentan terhadap kekurangan vitamin E. Pada anak-anak dengan defisiensi vitamin E sejak lahir dan tidak diobati dengan vitamin E dengan cepat akan timbul gejala neurologis, sebaliknya individu yang mengalami malabsorpsi vitamin E pada usia dewasa mungkin tidak mengalami gejala neurologis. Sumber makanan yang banyak mengandung vitamin E seperti buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan, biji-bijian, dan minyak biji (Morris *et al.*, 2002)

MINERAL

Mineral adalah padatan senyawa kimia homogen, non-organik, yang memiliki bentuk teratur (sistem kristal) dan terbentuk secara alami. Istilah mineral termasuk tidak hanya bahan komposisi kimia tetapi juga struktur mineral. Mineral yang penting untuk otak adalah zat besi, zink, iodin, dan *copper* (Haskell *et al.*, 2008).

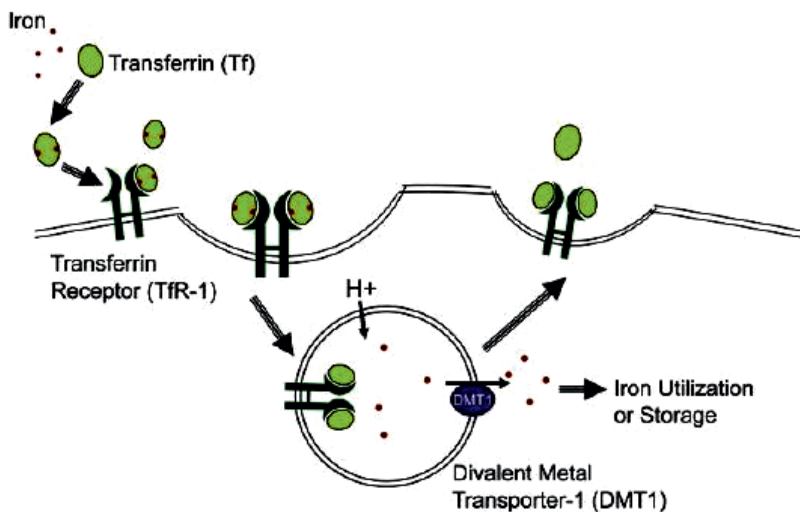
Perkembangan otak terjadi sangat cepat di awal kehidupan sehingga sangat rentan terhadap defisiensi nutrisi. Defisiensi mikronutrien merupakan masalah utama, terutama pada masa awal perkembangan otak, yang meliputi defisiensi vitamin A, vitamin B2, B6, *folate*, dan vitamin C, sementara mineralnya adalah zat besi, zink, dan iodin (Nyaradi *et al.*, 2013). Penelitian menunjukkan bahwa kolin berperan sebagai donor gugus metil pada metilasi ADN pada mekanisme epigenetik. Metabolisme kolin, asam folat, dan homosistein saling berhubungan, dan merupakan mekanisme sintesis metionin. Magnesium akan menjaga otak dari akibat buruk neurotoksin (Haskell *et al.*, 2008).

Zat Besi

Besi adalah komponen penting dari ratusan protein dan enzim yang terlibat dalam berbagai aspek metabolisme seluler, termasuk yang terlibat dalam transportasi dan penyimpanan oksigen, transportasi elektron, pembangkit energi, dan sintesis DNA. Zat besi diperlukan untuk pengembangan *oligodendrocytes* (sel-sel otak yang menghasilkan mielin), dan mineral tersebut juga merupakan kofaktor yang diperlukan untuk beberapa enzim yang menyintesis neurotransmitter (Hidalgo & Nunez, 2007). Tubuh mengandung sekitar 4 g zat besi. Zat besi, $\frac{3}{4}$

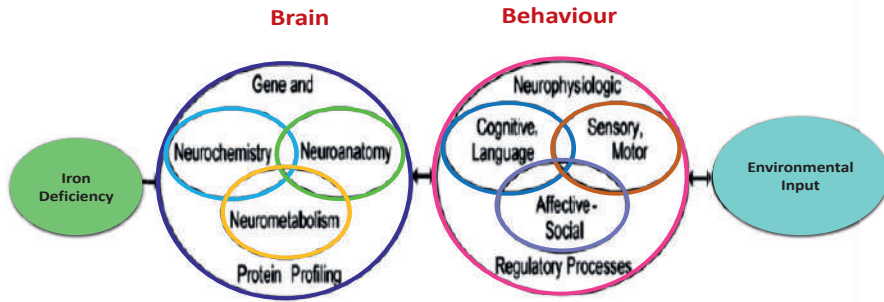
bagiannya ditemukan dalam bentuk hemoglobin. Dalam makanan, zat besi terdiri dari 2 bentuk, yaitu *ferrous* dan *ferric*, namun diabsorbsinya dalam bentuk *ferrous*. Fungsi zat besi terkait dalam reaksi pelepasan energi (reaksi oksidasi dan reduksi). Zat besi merupakan komponen pembawa senyawa oksigen, myoglobin (Mamun & Ghani, 2017). Defisiensi besi merupakan salah satu masalah defisiensi nutrisi terbesar. Di dunia, diperkirakan dua miliar orang menderita defisiensi besi. Defisiensi besi terjadi apabila kebutuhan besi di dalam tubuh tidak terpenuhi dari makanan yang dikonsumsi atau kebutuhan besi meningkat sehingga terjadi kekurangan cadangan besi, jika keseimbangan negatif ini terus berlangsung lama, ketersediaan besi dalam tubuh akan dikompensasi sehingga terjadi eritropoesis defisiensi besi. Defisiensi besi dapat menyebabkan beberapa efek biologis yang berperan penting dalam perkembangan dan fungsi saraf (Lieberman, 1999).

Kekurangan zat besi selama berbagai tahap perkembangan otak memiliki konsekuensi yang merugikan. Wanita hamil berada pada peningkatan risiko



Gambar 71. Mekanisme klasik pengambilan zat besi di sel saraf (Fretham *et al.*, 2011).

Keterangan: *mono-* atau *di-ferric* Tf diikat oleh reseptor trans membrannya, TfR-1. Kompleks Tf: TfR-1K diendositososis ke dalam sitoplasma sel saraf. Setelah mengalami asidifikasi (pengasaman) dan reduksi besi *ferric*, besi *ferrous* ditranspor oleh DMT-1 menyeberangi membran endosom untuk pembentukan hemoprotein dan protein *cluster* besi atau disimpan dalam bentuk ferritin. Residu apo-Tf dan TfR-1 digunakan ulang di ruang ekstraseluler untuk memulai siklus.



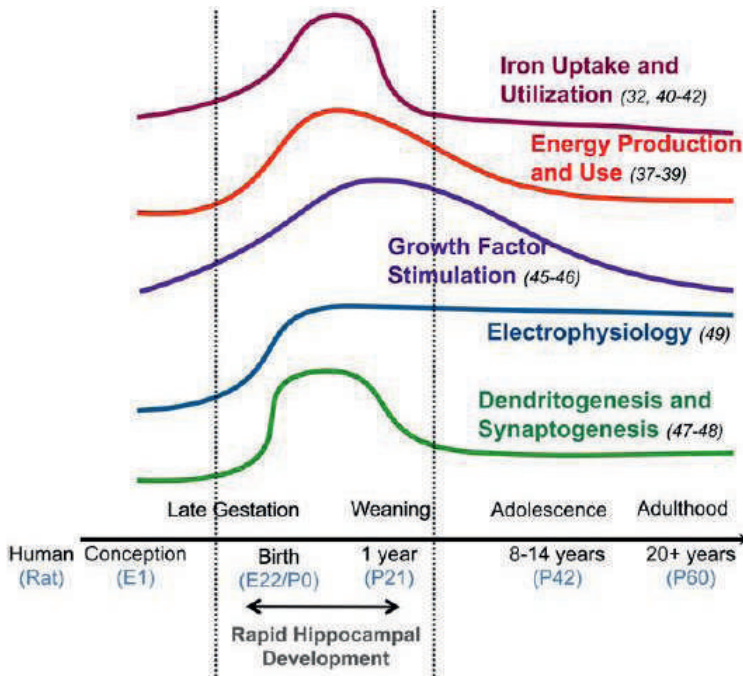
Gambar 72. Pengaruh ADB terhadap perkembangan (Krebs *et al.*, 2017).

Keterangan: hubungan antara defisiensi besi dan perilaku, dapat menyebabkan beberapa efek biologis yang berperan penting dalam perkembangan dan fungsi saraf, gangguan fungsi pada otak, baik fungsi kognitif ataupun nonkognitif.

defisiensi besi karena kebutuhan zat besi meningkat secara signifikan selama kehamilan karena peningkatan pemanfaatan zat besi oleh janin dan plasenta yang sedang berkembang dan karena ekspansi volume darah. Kekurangan zat besi ibu memiliki konsekuensi serius bagi wanita dan janin (Gambling & McArdle, 2004).

Beberapa penelitian menunjukkan defisiensi besi mengakibatkan perubahan fungsi pada otak anak, baik fungsi kognitif atau pun nonkognitif. Pada sistem saraf, defisiensi besi mengakibatkan gangguan metabolisme neurotransmitter, penurunan mielinisasi, dan perubahan metabolisme otak. Perubahan ini melibatkan beberapa jalur biokimia, seperti dopamin, serotonin, dan reseptor D2. Perubahan ini akan mengakibatkan penurunan fungsi kognitif dan perilaku abnormal (Kwik *et al.*, 2000). Anak dengan defisiensi besi memiliki kecenderungan memiliki gangguan perilaku, baik internalisasi ataupun eksternalisasi dibandingkan anak tanpa defisiensi besi (Desti *et al.*, 2015).

Zat besi diserap secara cepat oleh fetus pada trimester akhir kehamilan dan diperlukan untuk proses neuronal dasar seperti mielinasi, produksi neurotransmitter, dan metabolisme energi. Pengaruh defisiensi zat besi selama perkembangan otak menyebabkan penurunan metabolisme oksidatif di hipokampus dan korteks frontal, penurunan konsentrasi intraseluler glutamat neuronal, penurunan konsentrasi dopamin, perubahan profil asam lemak dan mielin di dalam otak (Lieberman, 1999).



Gambar 73. Kebutuhan zat besi selama perkembangan otak (Fretham *et al.*, 2011).

Keterangan: kebutuhan zat besi paling tinggi terjadi pada 2 masa, yaitu 6–18 bulan setelah kelahiran dan selama masa remaja untuk wanita. Pada masa perkembangan otak sangat rentan mengalami defisiensi, terutama pada akhir masa gestasi hingga 2–3 tahun setelah kelahiran, di mana terjadi maturasi dan pembentukan struktur hipokampus.

Memori tergantung pada hipokampus dan kematangannya terjadi saat usia 3–18 bulan. Selama masa ini terjadi peningkatan sejumlah aktivitas metabolik, termasuk produksi energi dan penggunaannya sehingga pengambilan dan pemakaian zat besi di otak juga meningkat, begitu pula dengan pembentukan *growth factor stimulation*. Peningkatan ini juga terjadi pada perluasan percabangan dendrit, pembentukan *spine*, dan sinaptogenesis serta kematangan plastisitas elektrofisik (Fretham *et al.*, 2011).

Defisiensi zat besi menyebabkan terjadinya anemia defisiensi besi (ADB). Terjadinya defisiensi mengubah arsitektur dan fisiologis selama masa perkembangan otak seperti mielin, dendrit, neurotransmitter, dan neurometabolisme pada bagian otak yang spesifik, termasuk perubahan profil gen dan protein yang mengatur proses di CNS. Pengaruh defisiensi zat besi terhadap perkembangan bergantung

pada umur, lama terjadinya defisiensi, durasi, dan tingkat keparahan defisiensi (Krebs *et al.*, 2017).

Penelitian tentang *neurodevelopmental* terhadap perkembangan anak dengan defisiensi zat besi pada janin atau bayi baru lahir menunjukkan abnormalitas pada 3 hal: abnormalitas pada struktur dendrit di hipokampus, abnormalitas metabolisme neurotransmitter monoamin, dan mielinasi. Fungsi refleks tidak normal terjadi karena defisit neurotransmitter atau mielinasi (Georgieff, 2008).

Defisiensi akut (bayi memiliki konsentrasi serum feritin < 35 mcg/L) menyebabkan bayi memiliki memori pengenalan pendengaran abnormal, menunjukkan abnormalitas struktur yang memediasi pengenalan fungsi memori termasuk hipokampus. Bayi cukup bulan yang lahir dari ibu dengan ADB menunjukkan perubahan temperamen dan aktivitas, akibat adanya perubahan pada neurotransmitter yang bergantung pada zat besi seperti dopamin dan serotonin. Temuan ini sejalan dengan penelitian pada anak-anak dengan defisiensi zat besi pasca kelahiran (Georgieff, 2008).

Peran Zat Besi dalam Perkembangan Otak

Zat besi dalam perkembangan dan fungsi otak memengaruhi oksigenasi dan metabolisme otak, terutama pada pembentukan sitokrom, NADPH, dan flavoprotein (Fretham, Carlson & Georgieff, 2011) sehingga defisiensi zat besi mengakibatkan perubahan metabolisme energi di serebral. Terjadinya defisiensi menyebabkan otak tidak memiliki ATP yang cukup, terutama di hipokampus dan korteks frontal. Kelainan metabolisme energi di hipokampus dan striatal memengaruhi metabolisme dopamin, karena enzim *tyrosine hydroxylase* rendah. Pengaruh tidak hanya terjadi pada neurotransmitter monoamin ini tapi juga pada reseptor yang mengatur mekanisme pengambilan energi kembali (Georgieff, 2008).

Defisiensi zat besi juga memengaruhi enzim yang bertanggung jawab dalam produksi asam lemak yang akan digunakan membentuk mielin. Perubahan metabolisme energi di hipokampus menyebabkan penurunan memori, karena terjadi keterlambatan dan ketidaknormalan struktur dendrit di area CA1 neuron yang berhubungan dengan ekspresi *microtubule associated protein -2* (MAP-2), protein ini penting dalam penyusunan dendrit. Zat besi memengaruhi

neurotransmitter glutamat, menurunkan konsentrasi aktivitas molekul sinyal CaMK II- α , dan menurunkan transkripsi dan konsentrasi protein PSD (*post-synaptic density protein*) sehingga efikasi sinaptik terganggu di hipokampus, daerah yang memengaruhi proses belajar dan memori (Georgieff, 2008).

Sistem *dopaminergic* (DA) berkembang dengan cepat selama masa awal kelahiran, ditandai peningkatan dalam jumlah dan densitas *transporter* DA dan reseptor sampai pada masa awal pubertas dan dewasa. Proyeksi mono amin ini penting dalam mengatur pertumbuhan aksonal dan pembentukan sinaps. Peran zat besi pada perkembangan sistem DA melibatkan pembentukan sejumlah enzim yang terlibat dalam sintesis neurotransmitter termasuk triptofan hidroksilase untuk sintesis serotonin dan tirosin hidroksilase untuk sintesis norepinefrin dan dopamin. Zat besi juga bertindak sebagai kofaktor enzim *ribonucleotide reductase* yang penting untuk reaksi transfer elektron pada metabolisme lipid dan energi otak. Zat besi juga berhubungan dengan aktivitas *monoamine oxidase*, yang merupakan enzim yang terlibat dalam degradasi neurotransmitter monoamin. Kondisi ini menyebabkan perubahan perilaku:

1. regresi pada aktivitas spontan (65%) yang bergubungan dengan zat besi di otak tengah, dan densitas reseptor dopamin D1 di otak tengah dan *caudate putamen*;
2. perilaku *anxiety* (45%) karena perubahan lingkungan yang disebabkan densitas transporter DA dan reseptor D2; dan
3. defisiensi zat besi di masa *pre-* dan *post-weaning* (4–6 bulan) menurunkan eksplorasi dan pergerakan karena perubahan biologis dopamin (Beard, 2003).

Mekanisme pengaruh defisiensi zat besi pada *neuron dopaminergic*

1. zat besi yang terdapat di dalam *neuron dopaminergic*;
2. DA dan NE meningkat di dalam otak yang mengalami defisiensi zat besi;
3. karena konsentrasi zat besi otak turun, terjadi penurunan densitas reseptor D1 dan D2 dan *transporter* DA di striatum; dan
4. hilangnya zat besi di otak memicu perubahan heterogen pada neurobiologi DA, kondisi ini tergantung pada bagian yang mengalami defisiensi (Beard, 2003).

Zat Besi dan Epigenetik

Dalam sintesis protein atau ekspresi genetik, zat besi memengaruhi *ribonucleotide reductase*, *DNA helicase elongation protein 3* (ELP3) dan *BTB Domain And CNC Homolog 1* (BACH-1) yang penting untuk sintesis dNTP, transkripsi DNA, elongasi dan perbaikan serta modifikasi histon sehingga defisiensi zat besi menyebabkan perubahan ekspresi genetik untuk metabolisme DNA. HIF-1 α memiliki target setidaknya ~20% gen yang dipengaruhi oleh defisiensi zat besi, di mana fungsinya mengatur transkripsi hingga modifikasi kromatin (Fretham *et al.*, 2011).

Pengaruh genetik ini mengubah secara akut dan permanen di dalam ekspresi gen yang memengaruhi plastisitas neuron, yaitu di awal kehamilan anemi defisiensi besi (ADB) memengaruhi gen yang mengatur plastisitas di hipokampus seperti *postsynaptic density protein 95* (PSD-95), gen pengatur fungsi sinaps, misalnya *glut-1*, *vamp-1*, plastisitas neuron *calcium/calmodulin-dependent protein kinase type II alpha chain* (CaMKIIa) dan *growth factors*, misalnya *brain derived neurotrophic factor* (BDNF).

Pada usia 6 bulan, defisiensi zat besi mengubah gen yang berhubungan dengan proses *resource description and access* (RDA) dan regulasi kromatin, misalnya *DExH-Box Helicase 9* (DHX-9), *H2A Histone Family Member Y* (H2AFY) sehingga terjadi perubahan pada sitoskeletal dan stabilitas, misalnya *Chaperonin Containing TCP1 Subunit 6A* (CCT6A), *tetramesitylporphyrin-1* (TMP-1), dan terjadi kegagalan pembentukan protein yang berfungsi merespons stres oksidatif, misalnya proteasome subunit beta 5 (PSMB-5).

Pada usia 2–3 bulan, hipokampus yang terdapat defisiensi zat besi menunjukkan perubahan gen yang terlibat dalam neuroplastisitas dan integritas struktur seperti BDNF, C-X-C motif *chemokine ligand 12* (Cxcl-12), C-X-C *chemokine receptor type 4* (Cxcr-4), *Calcium/calmodulin-dependent protein kinase type II alpha chain* (CaMKII α), *discs large homolog 4* (Dlg4), dan *vesicle associated membrane protein 1* (Vamp-1)-(PSD-95). Synaptobrevin-1 berlanjut memengaruhi deplesi zat besi pada hipokampus (Fretham, Carlson & Georgieff, 2011).

Zink

Zink diperlukan untuk proses neurogenesis dan migrasi normal, mielinasi, sinaptogenesis, regulasi neurotransmitter dalam melepaskan *GABAergic* dan sinyal

extracellular signal-regulated protein kinases 1 and 2 (ERK1/2), khususnya di daerah korteks, hipokampus, serebellum, dan sistem saraf autonom fetus. Defisiensi zink di masa awal kehidupan menyebabkan penurunan atensi, pembelajaran, memori, dan suasana hati (Cusick and Georgieff, 2016).

Zink berperan sebagai katalis dalam lebih dari 100 enzim metabolik pada manusia, termasuk transkripsi DNA, translasi DNA, dan pembelahan seluler. Zink juga terlibat dalam sintesis RNA dan DNA dan merupakan faktor kritis dalam pertumbuhan seluler, diferensiasi, dan metabolisme. Zink di otak memiliki peran katalitik, struktural, dan dalam metabolisme seluler, sebagian besar ion zink terikat erat dengan protein, tetapi zink bebas hadir dalam vesikula sinaptik dan memiliki peran dalam neurotransmisi yang dimediasi oleh glutamat dan GABA. Defisiensi zink yang diinduksi secara eksperimental pada manusia telah terbukti merusak ukuran fungsi mental dan neurologis. Kekurangan mineral selama periode kritis perkembangan kognitif bisa lebih dahsyat. Defisiensi zink selama perkembangan otak janin dapat menyebabkan malformasi kongenital, dan selama tahap perkembangan otak telah dikaitkan dengan defisit dalam perhatian, pembelajaran, memori, dan perilaku neuropsikologis. Di sisi lain, pelepasan zink yang berlebihan di otak dapat memediasi apoptosis neuron dan mungkin secara patologis terkait dengan penyakit Alzheimer dan *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS), dengan demikian kadar zink intraseluler di otak diatur secara homeostatis (Carroll *et al.*, 2000).

Tabel 5. Kandungan zink pada porsi umum rumah tangga.

Food	Portion	Zinc (mg)
Fish, light poultry meat, shellfish (except crab and oyster)	3 oz	<2.0
Pork, veal, crab, dark turkey meat, ground beef (77 percent lean)	3 oz	3.0-4.0
Beef liver, beef	3 oz	4.0-5.0
Oyster	3 oz	>5.0
Mature dried beans, lentils	½ cup	0.9-1.0
Cow peas, black-eyed peas	½ cup	1.5
Whole fluid cow milk	1 cup	0.9
Cheddar cheese	3 slices (1.5 oz)	1.6
Cooked oatmeal	1 cup	1.2
Cooked whole wheat cereal	1 cup	1.2
Wheat flakes	1 oz	0.6
Corn flakes	1 oz	0.08
White wheat bread	1 slice	0.2
Whole wheat bread	1 slice	0.5
Cooked white rice	1 cup	0.8

(Sandstead *et al.*, 2000)

Fungsi utama zink adalah sebagai berikut.

1. Memegang peranan dalam metabolisme protein, karbohidrat, dan lemak, hal ini berhubungan dengan sisi aktif dari metaloenzim dan digunakan dalam CNS sebagai neurotransmitter atau neuromodulator.
2. Zink berperan sebagai konstitusi metaloenzim, maka zink terlibat dalam sejumlah besar proses biologis yang berhubungan dengan perkembangan motorik anak.
3. Zink penting dalam metabolisme vitamin A.
4. Zink terlibat dalam sintesis DNA dan RNA polimerase.
5. Zink diperlukan untuk replikasi sel, sehingga penting untuk regenerasi mukosa intestinal.
6. Zink penting untuk penyembuhan luka.
7. Zink memegang peranan penting dalam pertumbuhan dan perkembangan (Mamun and Ghani, 2017).

Zink ditranspor dari darah melewati sawar darah otak dalam bentuk ikatan kompleks dengan asam amino, yaitu asam amino L-histidin dan L-sistein. Konsentrasi zink di dalam otak antara 10-15 $\mu\text{g/g}$ berat basah. Kadar zink paling tinggi ditemukan di hipokampus, amygdala dan serebellum adalah bagian otak yang bertanggung jawab untuk belajar, memori, kognitif dan regulasi suasana hati. Pada proses berkembangnya otak terjadi akumulasi zink di serebellum, *stellate*, sel basket dan juga sel Purkinje serta sel granul. Terdapat 3 sumber zink di otak, yaitu

1. 90% terikat dengan protein dalam bentuk metaloprotein;
2. 10% dalam bentuk ion yang disimpan di dalam vesikel presinaptik neuron *glutamatergic*, dan diangkut oleh *transporter* spesifik ZnT3/SLC30A3; dan
3. dalam bentuk zink bebas (kurang dari 1%) (Tyszka-Czochara *et al.*, 2014).

Zink Sinaptik

Kebanyakan zink di dalam sistem saraf pusat (CNS) secara kuat terikat pada enzim *zinc-dependent* dan protein lain seperti faktor transkripsi dan metaloprotein, namun 10% zink di otak tidak berhubungan dengan *ligand*, disebut zink bebas. Di dalam sel neuron normal, zink bebas terletak pada vesikel pre-sinaps neuron *glutamatergic*, dan juga di neuron yang mengandung GABA. Bagian yang kaya

menjaga reseptor AMPA di sel post sinaptik sehingga zink dapat mengatur perangsangan sel saraf. Zink ekstraseluler di celah sinaptik dapat diambil kembali oleh neuron pre- dan postsinaptik serta sel glia (Tyszka, 2014).

Peran regulatif zink di dalam plastisitas korteks sangat penting untuk perkembangan otak dan fungsi belajar serta memori, di mana zink mengaktifkan RtkB melalui jalur independen neurotrofin. Zink dapat mengatur *long-term potentiation* (LTP), *long term depression* (LTD) dan plastisitas sinaptik, selain itu zink dapat meningkatkan densitas post sinaptik neuron perangsang melalui pengaktifan jalur BDNF (Tyszka, 2014).

Zink dan Faktor Transkripsi DNA

Perubahan metabolisme zink di otak dapat menyebabkan trauma, *stroke*, dan kejang karena kerusakan saraf dan kematian. Homeostasis zink bebas dan zink yang terikat dengan protein berperan dalam fungsi normalisasi otak dengan menjaga stabilitas struktur berbagai jenis faktor transkripsi (*DNA-binding ability*), sehingga sangat berperan dalam pengaturan ekspresi gen (Gower & Levenson, 2012).

Zink bertanggung jawab dalam menjaga kemampuan ikatan DNA berbagai faktor transkripsi dengan cara membentuk molekul *zinc finger* (ZnF), merupakan proteins yang secara langsung meregulasi ekspresi gen. ZnF berhadapan langsung dengan RA dan berfungsi memfasilitasi interaksi protein. Hingga saat ini dikenal dua jenis bentuk protein ZnF yang umum, yaitu ZnF yang mengandung residu 2 *cysteine* dan 2 *histidine* (C2H2), atau 1 *cysteine* dan 3 *histidine* (C1H3), di mana kedua molekul asam amino tersebut mengelilingi ion zink membentuk *zinc finger*, yang mampu berikatan kuat dengan *sequens* DNA spesifik (Gower & Levenson, 2012).

Pada tahap transkripsi ekspresi protein, struktur *zinc fingers* dapat menyebabkan faktor transkripsi tertambat pada *helix* DNA sehingga bisa meregulasi siklus sel dengan memengaruhi siklin dan *cyclin-dependent kinases*. Aktivitas faktor pertumbuhan sel otak bergantung pada zink, dan proliferasi sel diatur oleh konsentrasi ion zink. Zink mengatur polimerasi mikrotubulus pada pembelahan mitosis sel dengan menyiapkan pembentukan sitoskeletal yang benar (Tyszka, 2014).

ZnF tidak hanya berperan langsung dalam neurogenesis selama perkembangan otak, tapi ZnF protein tertentu berhubungan dengan perkembangan bagian otak yang spesifik, misalnya protein Fezf1 dan Fezf2 bertanggung jawab pada perkembangan bagian *olfactory* otak, sementara Zac1 terlibat dalam perkembangan di bagian serebelum, *zbtb20* di bagian CA1 hipokampus. *Zinc finger transcription factors* lainnya terlibat dalam reseptor hormon *thyroid* yang berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan neuronal, bersama dengan reseptor *retinoic acid* dan vitamin D yang terlibat dalam diferensiasi neuronal (Gower & Levenson, 2012).

Zink dan Neurogenesis

Stem cells dan sel neuronal progenitor berperan penting pada perkembangan otak melalui *neural tube*, kemudian berdiferensiasi menjadi neuron matur, membentuk koneksi sinaptik selama periode perkembangan otak. Keseimbangan zink tidak hanya penting dalam pembentukan *neural tube* dan *neuronal pruning*, tetapi juga mengatur proses proliferasi dan diferensiasi *stem cell* di CNS selama masa perkembangan. Defisiensi zink maternal selama masa prenatal dan postnatal mengganggu neurogenesis yang menyebabkan abnormalitas neurologis di hipokampus, karena terjadi penurunan prekursor proliferasi di neuron dan meningkatkan kematian sel disebabkan perubahan *p53-dependent* dalam progresi siklus sel, peningkatan ROS di mitokondria, dan peningkatan ekspresi *caspase-3* (Gower & Levenson, 2012).

Peran zink dalam menurunkan generasi ROS melalui beberapa proses berikut.

1. Aktivitas ROS tergantung pada enzim *superoxide dismutase*, aktivitas SOD juga bergantung pada zink.
2. zink metalothioneins (MT) dapat mengikat dan menetralkan ROS melalui gugus sulfhidril, dan memengaruhi transduksi sinyal melalui penghambatan jalur NFκB, TGFB1, dan MAPK.
3. Zink menghambat *caspase* dan melepaskan sitokrom C dari mitokondria sehingga menekan proses induksi apoptosis, khususnya di daerah hipokampus.

4. Zink mencegah disfungsi mitokondria melalui aktivasi BDNF dan meregulasi jalur TrkB (Tyszka, 2014).

Iodin (Yodium)

Iodin diperlukan untuk sintesis hormon tiroid yang mengatur sejumlah proses fisiologis, termasuk pertumbuhan, perkembangan, metabolisme, dan reproduksi. Hormon tiroid penting untuk mielinisasi sistem saraf pusat, yang sebagian besar terjadi sebelum dan segera setelah kelahiran. Iodin sangat penting untuk perkembangan normal otak, kekurangan mineral ini selama periode kritis, selama perkembangan janin atau selama masa anak-anak, dapat memiliki efek buruk pada kognitif. Efek kognitif paling ekstrem dari defisiensi yodium untuk perkembangan otak adalah keterbelakangan mental yang ireversibel dan efek kognitif yang lebih ringan mencakup berbagai defisit perkembangan saraf, termasuk gangguan intelektual (Ahmed, 2016).

Defisiensi iodin yang parah dapat menyebabkan *cretinisme*, ditandai dengan kurangnya fungsi pendengaran, bicara, dan cara berjalan, biasanya IQ sekitar 30. Suplementasi iodine pada masa kehamilan awal terhadap wanita yang berisiko mengalami defisiensi iodine terbukti meningkatkan kognitif pada keturunannya (Cusick & Georgieff, 2016).

Iodin merupakan komponen kunci pembentukan hormon tiroid yang sangat penting untuk pertumbuhan, perkembangan, dan metabolisme. Faktor yang memengaruhi tingginya kebutuhan iodin selama kehamilan adalah peningkatan kebutuhan *thyroxin* (T4) untuk menjaga metabolisme normal ibu hamil, hilangnya T4 selama transfer dari ibu ke janin, peningkatan pelepasan iodin melalui urine oleh ginjal selama masa kehamilan (Ahmed, 2016).

Penelitian preklinis menunjukkan defisiensi *iodine* masa prenatal mengakibatkan penurunan aktivitas neurogenesis, migrasi neuronal, sinyal glutamerik, dan berat otak. Defisiensi pasca kelahiran berpengaruh terhadap proses dendritogenesis, sinaptogenesis, dan mielinasi. Abnormalitas perilaku, reaksi belajar menurun, memori menurun, dan gerak sensorik lemah merupakan gejala ringan dari defisiensi *iodine* (Cusick & Georgieff, 2016). Defisiensi *iodine maternal* menyebabkan *severe neurologic injury* karena defisiensi produksi tiroid selama trimester pertama dan kedua kehamilan di mana masa ini adalah masa

penting pembentukan korteks serebral, sistem *extrapyramidal*, dan koklea (Ahmed, 2016).

Defisiensi Tiroid dan Perkembangan Neuron

Kadar TH yang kurang selama masa perkembangan kritis dapat menyebabkan kerusakan migrasi seluler dan merusak jaringan neuron. Pertumbuhan neuron dan migrasi seluler tergantung pada sintesis mikrotubulus, dan proses selanjutnya diatur oleh TH. Selama perkembangan janin dan neonatus, hipotiroid menyebabkan keterlambatan diferensiasi neuronal dan menggagalkan konektivitas neuronal.

Pada korteks serebral, kondisi ini menunjukkan gambaran 1) badan sel neuron lebih kecil; 2) tidak ada pertumbuhan akson dan dendrit (memanjang

Tabel 6. Proses krusial selama perkembangan saraf dipengaruhi oleh nutrisi spesifik.

Proses neurologis	Tipe sel	Fungsi	Contoh nutrisi	Risiko selama periode akhir kehamilan dan 0-3 tahun
Anatomi	Sel saraf	Pembelahan (Neurogenesis) Migrasi Diferensiasi (<i>neurite outgrowth</i> , sinaptogenesis)	Protein, karbohidrat, zat besi, <i>copper</i> , <i>zinc</i> , LC-PUFA, <i>iodine</i> , vitamin A, vitamin B6, Vitamin D, vitamin C	Global, hipokampus, striatum, korteks, retina
	Oligodendrosit	Mielinasi	Protein, karbohidrat, zat besi, <i>iodine</i> , selenium, <i>zinc</i> , vitamin B6, vitamin B12	Global
Kimia	Astrofit neuron	Neurotransmitter Konsentrasi, reseptor, <i>reuptake</i>	Protein, zat besi, <i>iodine</i> , <i>copper</i> , <i>zinc</i> , selenium, kolin, vitamin B6, Vitamin D	Global, hipokampus, <i>nucleus</i> , VTA, <i>accumbent</i> , korteks, <i>cerebellum</i>
Fisiologi dan metabolisme	Oligodendrosit neuron	Efisiensi elektrik	Glukosa, protein, zat besi, <i>iodine</i> , <i>zinc</i> , kolin, <i>copper</i>	Global

(Cusick & Georgieff, 2016)

dan bercabang); 3) penurunan jumlah dendrit dan sinaptogenesis; 4) penurunan aktivitas mielinasi pada akson neuron; 5) perubahan pada proyeksi *callosal neuron*; dan 6) perubahan morfologi dendrit dan struktur beberapa jenis sel termasuk sel piramida di korteks.

Di *cerebellum*, keadaan hipotiroid menyebabkan penurunan proliferasi sel granul di *external granule cell layer* dan melambatkan migrasi sel granul di *internal granule cell layer* (IGL). Pada bayi yang lahir dengan *hipothiroid*, selama minggu pertama menyebabkan hiperplasia sel Purkinje yang menyebabkan: 1) penurunan kuantitas sel Purkinje; 2) perlambatan migrasi sel granul dari EGL ke IGL dan peningkatan kematian sel; dan 3) pengurangan pertumbuhan serat paralel dan migrasi sel granula (Ahmed, 2016).

Di hipokampus pengaruh hipotiroidisme menyebabkan 1) penurunan jumlah *gyrus* sel granul; 2) penurunan densitas *spine* sel piramidal; 3) perubahan kainate yang diinduksi oleh ekspresi gen; dan 4) penurunan percabangan dendrit dari sel Purkinje serta gangguan maturasi sel glia di hipokampus yang terlibat dalam migrasi neuronal (Ahmed, 2016).

Copper

Copper merupakan kation divalen untuk protein yang terlibat dalam metabolisme energi di otak, metabolisme dopamin, aktivitas antioksidan dan penambahan zat besi di dalam jaringan dan otak janin. *Copper* memiliki pengaruh jangka panjang terhadap fungsi motorik, keseimbangan, dan koordinasi (Lieberman, 1999). *Copper* merupakan elemen yang tak terpisahkan untuk metabolisme oksidatif, banyak ditemukan melimpah di dalam liver manusia. *Copper* di otak dibutuhkan untuk metabolisme umum dan fungsi spesifik otak sebagai kofaktor dan atau komponen struktural sejumlah kofaktor enzim penting yang terlibat dalam sejumlah reaksi redoks (Scheiber, Mercer & Dringen, 2014).

Copper merupakan kofaktor pada pembentukan sitokrom c (kompleks IV) yang dikatalis sitokrom c oksidase. Enzim ini merupakan superfamili oksidase yang mengandung *heme-copper* dengan 13 subunit. *Cox-1* mengandung 2 bagian *heme* (*heme a* dan *a3*) dan satu ion *copper-B* (CuB), *Cox-2* mengandung ion *copper-A* sebagai pusatnya (CuA) yang bertindak sebagai akseptor elektron

awal dari sitokrom c. Selama proses reduksi dioksigen, elektron diturunkan dari sitokrom c, ditransfer dari pusat CuA pertama kali ke heme a dan selanjutnya ke sisi ikatan reduksi dan dioksigen yang merupakan bagian dari pusat inti terdiri dari heme a₃ dan CuB (Scheiber, Mercer & Dringen, 2014).

Defisiensi *copper* membuat otak lebih rentan terhadap stres oksidatif, karena aktivitas sitokrom c oksidase yang rusak dapat menyebabkan peningkatan produksi superoksida oleh rantai pernapasan dan atau gangguan aktivitas *copper-dependent superoxide dismutases* (SOD) 1 dan 3 yang dapat melemahkan pertahanan antioksidan. SOD-1 dan SOD-3 adalah anggota dari famili enzim yang mengubah superoksida menjadi dioksigen dan hidrogen peroksida yang selanjutnya dibuang oleh enzim katalase, *glutathione peroxidase*, dan *peroxiredoxins*. Superoksida diproduksi sebagai produk sampingan selama aliran elektron dalam rantai pernapasan serta produk autoksidasi katekolamin dan metabolitnya. Superoksida juga merupakan produk dari beberapa reaksi enzim, misalnya oksidase NADPH dalam makrofag dan sel mikroglial menghasilkan superoksida setelah aktivasi sel-sel ini selama respons imun, karena kelebihan superoksida dapat berkontribusi terhadap stres oksidatif yang akan menyebabkan oksidasi konstituen seluler dan memulai peroksidasi SOD, yang mewakili garis pertahanan pertama terhadap toksisitas superoksida (Scheiber *et al.*, 2014).

Dopamine-β-monooxygenase (DβM) dan *peptidylglycine α-amidating monooxygenase* (PAM) merupakan protein yang mengandung *copper*, terdiri dari 2 domain enzimatis, *peptidylglycine α-hydroxylating monooxygenase* dan *peptidyl-α-hydroxyglycine α-amidating lyase*. Keduanya mengatalisis hidroksilasi yang tergantung pada dioksigen dan askorbat dari ikatan C-H spesifik pada substrat targetnya. Tahap akhir katalis DβM adalah noradrenalin sehingga penting dalam metabolisme katekolamin (memodulasi suasana hati, atensi, gairah, dan fungsi kardiovaskuler). DβM terletak di vesikel granul adrenal medulla sel *chromaffin*, terminal saraf simpatik, dan neuron *nonadrenergic* dan *adrenergic* di otak dalam kondisi terlarut ataupun terikat pada protein membran (Scheiber *et al.*, 2014).

Neuropeptida amida disintesis di hampir semua neuron dan terlibat dalam berbagai fungsi di otak, termasuk proliferasi neuron, metabolisme energi, dan neuromodulasi. *Peptidyl-glycine alpha-amidating monooxygenase* (PAM) merupakan satu-satunya enzim yang diketahui mengatalisis prekursor peptida α-amida.

Kekurangan PAM menyebabkan kematian embrio. PAM ditemukan di vesikel *secretory atrial myocytes*, sel endokrin kelenjar *pituitary* dan neuron (Scheiber *et al.*, 2014).

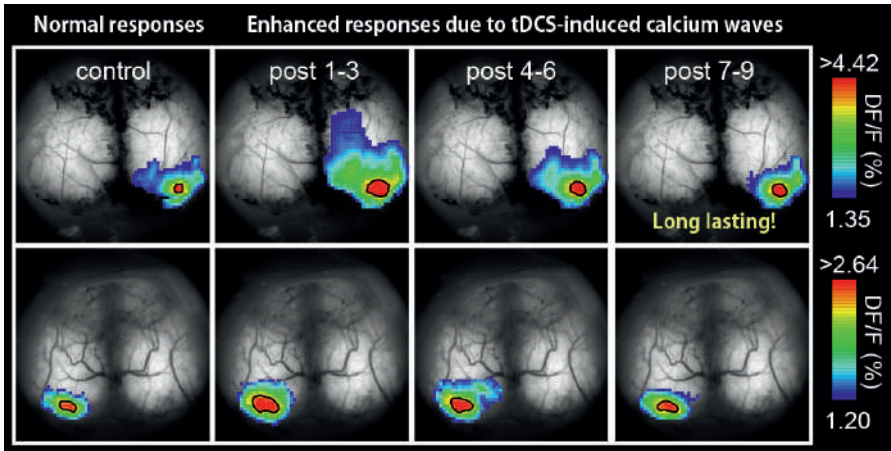
Fungsi *Neuromodulator Copper*

Sinaptosom dan neuron primer hipokampus melaksanakan pelepasan *copper* yang mengikuti depolarisasi, menyebabkan peningkatan konsentrasi *copper* di celah sinaptik (dari 15 μM menjadi 250 μM), menunjukkan potensi modulasi *copper* sama seperti zink. Aplikasi kadar *copper* yang rendah menghasilkan pengaruh antagonis pada reseptor NMDA, kainat, AMPA, dan GABA serta pada *purinoreceptor* P2Y1, P2X4, dan P2X7. *Copper* juga memblokir arus yang dimediasi oleh glisin, ketika reseptor glisin diaktifkan oleh konsentrasi glisin yang rendah dan memicu aktivitas reseptor P2X2. *Copper* juga menghambat tegangan saluran ion Ca^{2+} dan K^+ . Pengaruh penghambatan pada reseptor GABA, NMDA, dan *glycin* yang dimediasi oleh tegangan aliran listrik menunjukkan *copper* bertindak sebagai neuromodulator pada bagian spesifik di otak, bukan sebagai pemblokir saluran ion. *Copper* juga mengatalisis S-nitrosilasi reseptor NMDA (Scheiber *et al.*, 2014).

Kalsium

Ion kalsium adalah sinyal intraseluler penting yang mengatur sejumlah proses fisiologis, termasuk ekspresi gen neuronal, sekresi neuron dari neurotransmitter menjadi sinapsis, dan plastisitas sinaptik. Kadar kalsium darah normal dipertahankan oleh tubuh, bahkan ketika asupan kalsium tidak mencukupi karena kerangka tulang memerlukan cadangan mineral yang besar. Efek dari kekurangan kalsium dalam makanan terutama akan menghasilkan efek negatif terhadap kesehatan tulang. Perubahan homeostasis kalsium di otak dapat berkontribusi terhadap penurunan kognitif yang terkait dengan penuaan normal dan mungkin untuk perkembangan gangguan neurodegeneratif (Hidalgo & Nunez, 2007).

Para peneliti di RIKEN *Brain Science Institute* di Jepang menemukan kalsium dapat merangsang otak dengan arus searah pada astrosit di otak tikus. Setelah suplementasi kalsium terjadi pemancaran arus searah gelombang



Gambar 75. tDCS menghasilkan lonjakan Ca^{2+} yang besar dan tersinkronisasi di korteks (Hiromu *et al.*, 2016).

Keterangan: tDCS menginduksi peningkatan respons blitz visual di area aktivasi dan amplitudo (contoh tunggal). Respons blitz kiri dan mata kanan diplot masing-masing di baris atas dan bawah (respons ipsilateral ditutup). Kisaran warna adalah antara rata-rata + 1SD dan nilai puncak dari respons visual dasar yang ditimbulkan. Area yang melebihi 90% dari respons dasar visual yang ditimbulkan (area aktif) dibatasi oleh batas hitam pekat (atas). Lonjakan Ca^{2+} yang diinduksi oleh tDCS pada tikus normal (bawah). Lonjakan tidak ada pada tikus dengan tikus KO reseptor IP_3 2.

kalsium di otak, yang berakibat mengurangi perilaku depresi pada tikus. Hal ini menunjukkan bahwa menerapkan arus searah ke kepala dengan melepaskan gelombang kalsium dari astrosit yang disinkronkan, dan dapat mengurangi gejala depresi dengan mendorong peningkatan plastisitas saraf secara umum, sehingga timbul kemampuan koneksi neuronal untuk berubah ketika kita mencoba untuk belajar atau membentuk memori (Foster, 2007). Hal ini membuktikan kalsium dalam astrosit (sel glial non-saraf di otak) penting untuk mentransmisikan sinyal yang membantu neuron membentuk koneksi satu sama lain. Hirase dan timnya memutuskan untuk memeriksa aktivitas otak arus searah transkranial stimulasi menggunakan pencitraan dengan pemberian kalsium (Hidalgo & Nunez, 2007).

Stimulasi arus searah transkranial atau *transcranial direct current stimulation* (tDCS) merupakan prosedur efektif untuk mengobati penderita depresi berat dengan target area otak tertentu, yaitu melalui penerapan arus listrik yang lemah

melalui kepala, tetapi kondisi ini gagal ketika lonjakan kalsium astrositik diblokir. Metode ini mampu mengurangi gejala depresi dan meningkatkan kemampuan belajar, serta plastisitas sinaptik, baik pada manusia dan hewan. Stimulasi ini menyebabkan lonjakan besar kalsium yang sangat cepat segera setelah stimulasi, menyebabkan disinkronisasi di seluruh korteks. Disimpulkan efek positif stimulasi arus searah transkranial pada depresi terletak pada lonjakan kalsium yang menyebar luas dan berlangsung selama 2 jam setelah stimulasi. Perubahan plastisitas dalam respons neuron menghilang ketika kalsium melonjak setelah astrosit dihambat, menunjukkan pentingnya peran kalsium dalam membantu mengubah konektivitas antara neuron (Hiromu *et al.*, 2016).

Magnesium

Magnesium diperlukan untuk lebih dari 300 reaksi metabolisme dalam tubuh, terutama fungsi otak normal. Pada individu sehat yang mengonsumsi makanan seimbang tidak akan kekurangan magnesium, karena mineral magnesium berlimpah dalam makanan nabati, hewani, dan ginjal mampu membatasi ekskresi magnesium urine saat asupan rendah. Defisiensi magnesium menyebabkan gejala neurologis dan otot seperti tremor, kejang otot, dan tetani. Enzim yang terlibat dalam aktivitas neuromuskuler (misalnya enzim ATPase yang mengangkut ion natrium, kalium, dan kalsium) paling terganggu terhadap defisiensi magnesium (Carroll *et al.*, 2000).

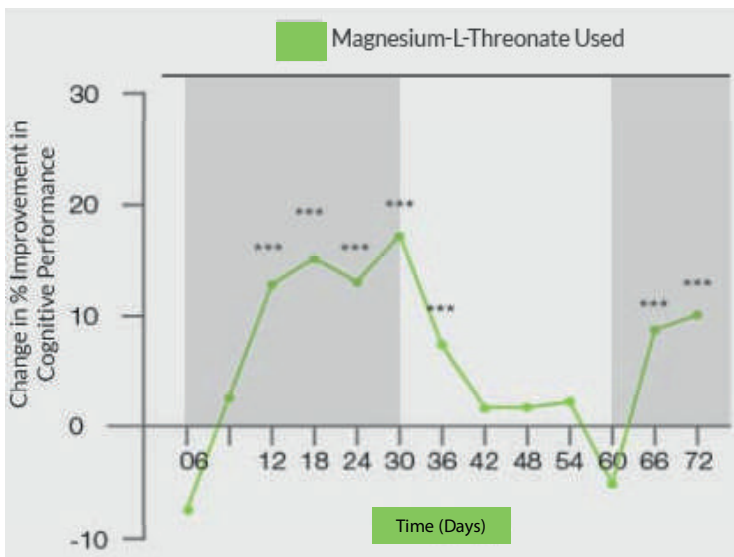
Magnesium mampu meningkatkan memori dan pembelajaran. Defisiensi magnesium di otak hingga 80%, menyebabkan gangguan proses pembelajaran dan memori, kedua proses ini terjadi karena koneksi antara neuron-neuron (sel-sel yang mengirimkan sinyal di sekitar otak dan sistem saraf). Proses ini disebut sebagai plastisitas otak, dan semakin mudah otak dapat melakukan ini, atau semakin plastis, semakin mudah proses belajar, berpikir, menghafal, membentuk pola perilaku positif, dan menjauh dari yang negatif (Rude & Shils, 2006).

Sel-sel otak lebih mampu terhubung bersama dan tumbuh setelah suplementasi magnesium, namun asupan oral tidak mampu meningkatkan kadar kalsium otak. Penelitian dengan meningkatkan kadar magnesium dalam darah seseorang sebesar 400% secara intravena, mampu meningkatkan kadar magnesium otak walau hanya 10%. Agar optimal, magnesium harus dalam

bentuk *magnesium-L-Threonate* (Carroll, Ring, Suter & Willemsen, 2000). Hal ini dibuktikan oleh penelitian Rude dan Shils (2006) pada hewan coba seperti Gambar 75.

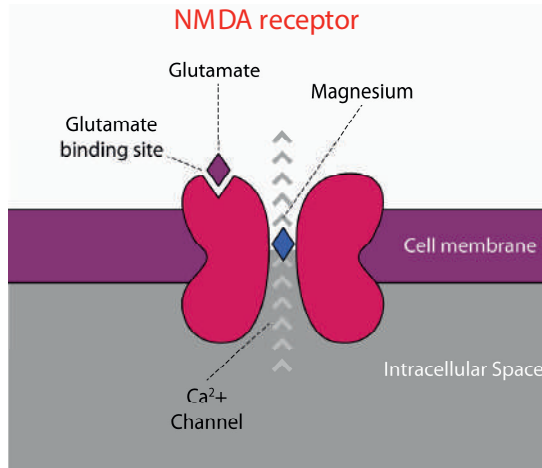
Magnesium banyak terkumpul di hipokampus. Seperti diketahui, hipokampus adalah area yang paling erat terkait dengan memori. Area ini mengalami penurunan volume seiring dengan penambahan usia yang berakibat hilangnya memori (Slutsky *et al*, 2010). Magnesium bekerja pada reseptor NMDA di celah antara sel-sel saraf atau sinaps. NMDA merupakan reseptor penting untuk proses belajar, di mana kerjanya dirangsang oleh *glutamate*. Dalam kondisi aktif, reseptor NMDA mendorong ion kalsium mengalir melalui koneksi saraf di antara sel-sel saraf (Rude & Shils, 2006).

Magnesium dapat menghambat kerja reseptor aktif glutamat dan membuka saluran ion terbuka sehingga kalsium masuk sel. Hal ini membuat glutamat tidak terlalu banyak menempel di reseptor sehingga tidak terlalu berlebihan



Gambar 76. Peningkatan pembelajaran dan memori otak dengan magnesium (Slutsky *et al.*, 2010).

Keterangan: tikus model yang diberi *Magnesium L-Threonate* selama 30 hari, terdapat peningkatan kadar magnesium di otak secara signifikan, kemudian pemberian dihentikan selama 30 hari, dan terjadi penurunan kadar magnesium di otak secara signifikan, setelah itu *Magnesium L-Threonate* diberikan lagi pada hari ke 60, maka terdapat peningkatan kadar magnesium di otak secara signifikan.



Gambar 77. Magnesium bekerja pada NMDA reseptor (Slutsky *et al.*, 2010).

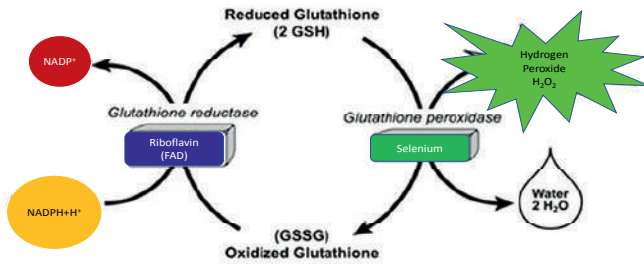
Keterangan: magnesium menghambat glutamat dengan mengaktifkan reseptor NMDA dan membuka pintu kalsium masuk sel untuk menghentikan stimulasi berlebihan pada neuron.

menstimulasi neuron. Ketika sel-sel saraf terlalu terstimulasi, tembakan impuls menjadi tidak normal, dan koneksi sel gagal. Namun stimulasi berlebihan karena kekurangan magnesium dapat merusak neuron yang menyebabkan masalah yang lebih permanen, dan dapat menghambat pembelajaran dan memori dalam jangka panjang (Rude & Shils, 2006).

Suplemen magnesium seharusnya diberikan lengkap untuk meningkatkan kecerdasan, hal ini dengan menggabungkan 3 jenis magnesium, yaitu *magnesium-L-Threonate* untuk meningkatkan kadar magnesium otak untuk menambah niat belajar dan memori, *magnesium glycinate* (magnesium yang paling umum diserap untuk memperbaiki kekurangan magnesium di seluruh tubuh di luar otak) dan *magnesium taurate* yang memungkinkan tubuh memanfaatkan peran magnesium sebagai relaksasi alami, mengatasi stres, dan meningkatkan kualitas tidur (Peter *et al.*, 1994).

Selenium

Selenium diperlukan untuk pembentukan *glutathione peroxidases* (GPx), adalah enzim antioksidan penting di otak dan jaringan lainnya. GPx mengurangi spesies oksigen reaktif (ROS) yang berpotensi merusak, seperti hidrogen peroksida



Gambar 78. Siklus Reduksi Oksidasi *Glutation (Redox)* (Frederiks *et al.*, 2007).

Keterangan: satu molekul hidrogen peroksida direduksi menjadi dua molekul air, sedangkan dua molekul glutathione (GSH) dioksidasi dalam reaksi yang dikatalisis oleh *selenoenzyme, glutathione peroxidase*. Glutathione teroksidasi dapat dikurangi oleh enzim yang bergantung pada *flavin adenine dinucleotide (FAD), glutathione reductase*.

dan lipid hidroperoksida, ke produk yang tidak berbahaya seperti air dan alkohol dengan menggabungkan reduksinya pada oksidasi *glutathione* (Gambar 78). Kekurangan selenium telah dikaitkan dengan penurunan aktivitas GPx di otak, dan dikaitkan dengan berkurangnya kapasitas antioksidan di otak (Gladyshev, 2006).

Peran Nutrisi pada Neurotransmitter

Seperi dijelaskan di Bab 1, neurotransmitter memiliki pengaruh merangsang (*excitatory*) atau penghambatan (*inhibitory*), pengaruh ini tergantung pada reseptor pada sel penerima. Secara umum, neurotransmitter dibagi menjadi dua kelas utama: asam amino kecil (misalnya GABA, *glutamate*, *aspartate*, dan *glycine*) dan amine biogenik (misalnya, dopamin, epinefrin, norepinefrin, serotonin, histamin, dan asetilkolin) (von Bohlen and Dermietzel, 2002).

Katekolamin, dopamin dan norepinefrin, merupakan neurotransmitter utama yang memediasi berbagai fungsi sistem saraf pusat seperti kontrol motorik, kognisi, emosi, pemrosesan memori, dan modulasi endokrin. Kerusakan metabolisme dopamine mengakibatkan disfungsi motorik berat yang ditandai dengan berkurangnya pergerakan spontan dan perilaku kataleptik, dan defek hiperaktif usia dewasa pada model hewan coba tikus. Secara fisik kerusakan metabolisme dopamin menyebabkan kerusakan proses belajar. Dopamin sangat penting untuk kontrol motorik dan pembelajaran emosional selama perkembangan *postnatal* melalui jalur neuron nigrostriatal dan *mesolimbic* (Squire *et al.*, 2008).

Gangguan pada gen yang mengode tirosin hidroksilase (enzim pembatas tingkat katekolamin) menunjukkan penurunan biosintesis norepinefrin yang menyebabkan defisit dalam pembelajaran laten dan pembentukan memori jangka panjang dari berbagai paradigma pembelajaran terkondisi. Hasil menunjukkan

bahwa norepinefrin sangat penting untuk proses konsolidasi memori jangka panjang, menunjukkan bahwa norepinefrin dapat mengontrol aktivitas neuron di korteks serebral atau *amygdala* untuk menjaga proses memori pembelajaran terkondisi (Squire *et al.*, 2008).

Peran nutrisi pada fungsional neurotransmitter adalah menyediakan prekursor untuk sintesis neurotransmitter. Penelitian pada tikus yang dilakukan pada tahun 1971 dengan cara diberi makanan karbohidrat dan lemak tanpa mengandung protein. Segera setelah makan, level otak dari *tryptophan* asam amino esensial meningkat, sehingga meningkatkan saturasi substrat enzim yang mengontrol sintesis serotonin, *tryptophan hydroxylase*. Peningkatan yang dihasilkan dalam kadar serotonin otak dikaitkan dengan peningkatan kadar metabolit serotonin otak, asam asetat 5-hidroksi-indol otak, menunjukkan peningkatan pelepasan serotonin. Bukti langsung bahwa variasi fisiologis dalam konsentrasi *tryptophan* otak memengaruhi pelepasan serotonin (Badawy, 2017).

Selain berbagai asam amino, beberapa vitamin B, termasuk tiamin, riboflavin, niasin, vitamin B6, folat, dan vitamin B12, diperlukan sebagai kofaktor untuk sintesis neurotransmitter. Vitamin C diperlukan untuk sintesis norepinefrin, zink penting untuk fungsi GABA, aspartat, dan norepinefrin yang baik. Kolin merupakan prekursor untuk neurotransmitter asetilkolin. Proses di otak yang secara khusus memengaruhi pelepasan neurotransmitter tergantung pada perubahan komposisi plasma darah yang disebabkan oleh makanan atau aktivitas fisik yang berkepanjangan. Perubahan kadar plasma kolin atau asam amino tertentu menyebabkan perubahan kadar prekursor untuk neurotransmitter otak ini. Asam amino kolin untuk asetilkolin, asam amino *tryptophan* untuk serotonin, dan asam amino tirosin untuk katekolamin. Ketiga asam amino ini mengatur laju sintesis transmitter, konsentrasinya dalam terminal saraf, dan pada akhirnya, jumlah yang dilepaskan setiap kali neuron terbakar. Satu transmitter serotonin mempunyai variasi tertentu dalam komposisi plasma yang memengaruhi sebagian besar neuron dalam sistem saraf otak. Pada neurotransmitter katekolamin, sel-sel saraf individual dapat menjadi lebih atau kurang tergantung pada prekursornya, dan tergantung pada tingkat di mana mereka difungsikan (Chafetz, 2010).

Penjelasan untuk paradoks ini terletak pada sistem transportasi yang membawa *tryptophan* melintasi penghalang darah otak dan ke dalam neuron.

Sel-sel endotel yang melapisi kapiler sistem saraf pusat mengandung berbagai makromolekul yang memindahkan nutrisi tertentu atau metabolitnya antara darah dan ruang ekstraseluler otak. Salah satu makromolekul semacam itu memediasi fluks transkapiler (dengan difusi yang difasilitasi) triptofan dan asam amino netral besar lainnya (LNAA) seperti tirosin; yang lain memindahkan kolin, asam amino basa atau asam, heksosa, asam monokarboksilat, adenosin, adenin, dan berbagai vitamin. Jumlah LNAA yang diangkut oleh makromolekul tergantung pada kemampuannya untuk bersaing dengan LNAA lain yang bersirkulasi untuk mengikat situs, sehingga kemampuan molekul *tryptophan* yang bersirkulasi untuk memasuki otak meningkat ketika kadar plasma LNAA lain turun (seperti yang terjadi setelah insulin dikeluarkan) dan berkurang ketika kadar plasma LNAA lain meningkat, bahkan jika kadar *tryptophan* plasma tetap tidak berubah, karena semua protein makanan jauh lebih kaya di LNAA lain daripada di *tryptophan* (hanya 1,0-1,5% dari sebagian besar protein), konsumsi makanan kaya protein menurunkan rasio plasma/*tryptophan* (rasio konsentrasi *tryptophan* plasma dengan konsentrasi yang dijumlahkan) dari pesaing utama yang bersirkulasi untuk penyerapan otak, terutama, tirosin, fenilalanin, asam amino rantai cabang leusin, isoleusin, valin, dan metionin, akibatnya akan menurunkan transpor *tryptophan* ke otak dan memperlambat konversinya menjadi serotonin. Rasio plasma yang serupa memprediksi level otak masing-masing LNAA lainnya termasuk obat-obatan, seperti levodopa (L-dopa) mengikuti makan atau perawatan lain yang mengubah pola asam amino plasma (Wurtman, 1980).

Pemberian *tryptophan* murni dapat meningkatkan sintesis serotonin otak sehingga memengaruhi berbagai fungsi otak yang bergantung pada serotonin (misalnya, kantuk dan suasana hati). Kadar *tryptophan* otak dan sintesis serotonin biasanya mengalami variasi respons yang penting, misalnya terhadap peran ARA berfungsi sebagai aktivator pada neurotransmitter (von Bohlen & Dermietzel, 2002).

DOPAMIN

Lebih dari separuh kandungan katekolamin di dalam CNS adalah dopamin dalam jumlah besar yang ditemukan di basal ganglia, khususnya *caudate nucleus*, *nucleus accumbens*, *olfactory tubercle*, *nucleus central amygdala*, *median eminence*,

dan beberapa bagian khusus di korteks frontal. Jaringan penghubung yang mengandung dopamin terdapat di *substantia nigra* dan *ventral tegmentum*, targetnya di *striatum*. Dua sistem *dopaminergic* sentral yang penting secara fungsional terletak di luar BBB, yaitu di area pemicu kemoreseptor dan di *pituitary anterior*. Di perifer, dopamin disintesis di sel epitel tubulus proksimal untuk merangsang diuretik lokal dan pengaruh natriuretik di ginjal. Reseptor dopamin ditemukan di bagian proksimal saluran gastrointestinal di mana aktivasinya menunda pengosongan lambung. Reseptor *dopaminergic* juga terdapat di renal, mesentrik, arteri koroner, dan intraserebral. Pada tingkat seluler, aksi dopamin tergantung pada ekspresi sejumlah sub tipe reseptor berbeda dan aksi bersamaan dari transmitter lain pada neuron target yang sama (Marisa, 2012).

Dopamin berperan penting dalam modulasi fungsi neuronal. Terdapat 3 jalur *dopaminergic* di dalam otak.

1. Jalur nigro-striatal → Berasal dari *Substantia nigra* dan *project rostrally* selanjutnya didistribusikan ke basal ganglia (*caudate nucleus* dan *putamen*). Dalam jalur ini dopamin memegang peran penting dalam mengontrol pergerakan (kontrol fungsi motorik dan pembelajaran kemampuan motorik baru) (Ayano, 2016).
2. Jalur *meso-limbic* → tonjolan *neuron dopaminergic* berasal dari daerah ventral tegmental dan kemudian menyebar ke *amygdala*, *pyriform cortex*, lateral septal nuclei dan *the nucleus accumbens*. Pada jalur ini dopamin berfungsi dalam sistem emosi, *reward*, dan *punishment*. *Dopamin mesolimbic* memediasi kesenangan di otak, dilepaskan selama kondisi penuh kesenangan dan menstimulasi seseorang untuk mencari aktivitas kesenangan (makanan, seks dan beberapa obat-obatan juga menjadi stimulan pelepasan dopamin di dalam otak, khususnya area *nucleus accumbens* dan korteks prefrontal). Pada jalur ini dopamin berperan penting dalam kondisi kecanduan (Ayano, 2016).
3. Jalur mesokorteks, di mana serat *neuron dopaminergic* juga muncul pada daerah A10 (area ventral tegmental) dan memanjang ke arah prefrontal dan *septohippocampal*. Dopamin mesokorteks memediasi kognitif dan perilaku emosional. Kadar dopamin, khususnya di bagian prefrontal membantu meningkatkan kerja memori dan perhatian. Bagaimana pun, jika keseimbangan kadar dopamin terganggu akan menyebabkan gangguan memori (Ayano, 2016).

Tabel 7. Ringkasan jalur dopamin dan fungsinya.

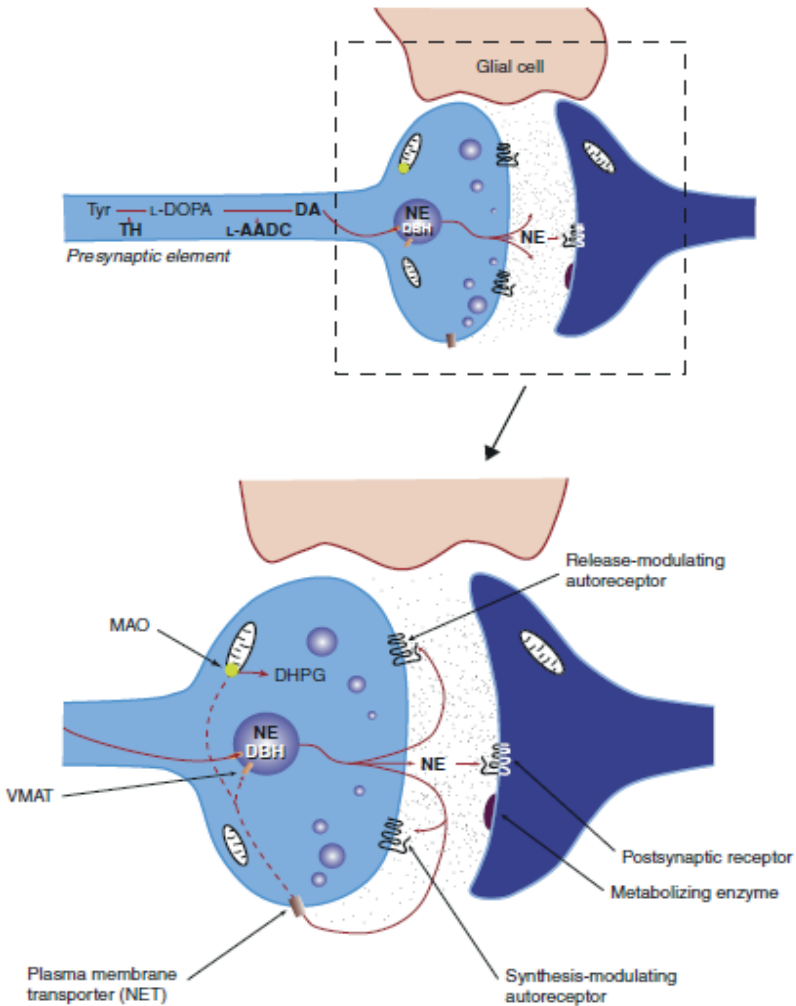
Jalur	Fungsi
Jalur <i>nigro-striatal</i>	Stimulus pergerakan dan sensori
Jalur <i>meso-limbic</i>	Kesenangan dan perilaku, adiktif, emosi, persepsi
Jalur mesokorteks	Kognitif, memori, atensi, perilaku emosional, dan belajar
Jalur tuberoinfundibular	Kontrol sistem endokrin kelenjar <i>hipotalamus pituitary</i> , menghambat sekresi prolaktin

(Ayano, 2016)

4. Jalur tuberoinfundibular yang berasal dari *arcuate nucleus* di hipotalamus (*arcuate* dan *paraventricular*), dan memanjang ke kelenjar *pituitary* yang memicu penghambatan prolaktin dan menyebabkan *galactorrhea*. Dopamin merupakan penghambat neuroendokrin utama sekresi prolaktin dari kelenjar *pituitary anterior*. Dopamin disebut *prolactin-inhibiting factor* (PIF), *prolactin-inhibiting hormone* (PIH) atau *prolactostatin* (Ayano, 2016).

Sintesis Dopamin

Dopamin dihasilkan di luar otak oleh organ mesenterik. Biosintesis terjadi dalam dua tahap di dalam sitosol neuron *catecholaminergic* (Meiser *et al.*, 2013). Dopamin disintesis dari tirosin yang diambil ke dalam otak melalui mekanisme transpor. Tirosin diproduksi di dalam liver dari fenilalanin dengan bantuan *phenylalanine hydroxylase*, selanjutnya tirosin ditranspor di dalam neuron *dopaminergic*, dengan bantuan enzim *tyrosine hydroxylase*, tirosin mengalami hidroksilasi (penambahan gugus hidroksil) menjadi L-dopa (*L-3,4-dihydroxyphenylalanine*) di dalam sitoplasma. Reaksi ini dihambat oleh tingginya kadar katekolamin sendiri. L-dopa segera diubah menjadi dopamin melalui reaksi dekarboksilasi dengan enzim *dopa decarboxylase* (*L-3,4-dihydroxyphenylalanine decarboxylase* atau dikenal dengan nama *aromatic L-amino acid decarboxylase*) (Ayano, 2016; Meiser *et al.*, 2013).



Gambar 79. Sintesis dopamin di dalam *neuron dopaminergic* (Deutch, 2012).

Keterangan: (atas) tirosin terakumulasi di dalam *neuron dopaminergic* kemudian dimetabolisme oleh enzim *tyrosine hydroxylase* (TH) dan *L-aromatic amino acid decarboxylase* (L-AADC) menjadi dopamin. Dopamin kemudian diambil oleh *vesicular monoamine transporter* ke dalam vesikel. (Bawah) Di dalam sel yang mengandung norepinefrin (NE), dopamin dimetabolisme menjadi norepinefrin oleh enzim *dopamine- β -hydroxylase* (DBH) yang ditemukan di dalam vesikel. Sekali norepinefrin dilepaskan, NE dapat berinteraksi dengan reseptor neuron post-sinaps *noradrenergic*. NE yang terakumulasi di dalam membran *NE transporter* afinitas tinggi (NET) kemudian mengalami terminasi. Ketika diambil oleh neuron, dapat dimetabolisme menjadi senyawa inaktif oleh enzim degradatif seperti *monoamine oxidase* (MAO) atau diambil kembali oleh vesikel.

Nutrisi untuk Meningkatkan Level Dopamin

Protein terdiri dari asam amino. Terdapat 23 jenis asam amino yang berbeda. Beberapa asam amino bisa disintesa sendiri oleh tubuh yang didapatkan dari makanan. Satu asam amino yang disebut tirosin memainkan peran penting dalam produksi dopamin. Enzim dalam tubuh mampu mengubah tirosin menjadi dopamin, sehingga memiliki kadar tirosin yang memadai sangat penting untuk produksi dopamin (Guilarte *et al.*, 1987).

Tirosin juga dapat dibuat dari asam amino lain yang disebut *phenylalanine*, baik *tyrosine* dan *phenylalanine* secara alami ditemukan dalam makanan yang kaya protein seperti kalkun, daging sapi, telur, susu, kedelai, dan kacang-kacangan. Studi menunjukkan bahwa meningkatkan jumlah *tyrosine* dan *phenylalanine* dalam makanan dapat meningkatkan kadar dopamin di otak, yang dapat meningkatkan daya berpikir dalam dan meningkatkan daya ingat. Sebaliknya ketika *phenylalanine* dan *tyrosine* dihilangkan dari makanan, kadar dopamin dapat menjadi habis. Beberapa peneliti membuktikan bahwa diet tinggi lemak jenuh dapat meningkatkan inflamasi dalam tubuh, yang mengarah pada perubahan dalam sistem dopamin (Ayano, 2016; Meiser *et al.*, 2013).

Beberapa studi telah menemukan hubungan antara asupan banyak lemak jenuh akan menyebabkan gangguan memori dan fungsi kognitif yang buruk pada manusia, dan diketahui efek ini dapat mengurangi pensinyalan dopamin di otak. Dalam beberapa tahun terakhir, para ilmuwan telah menemukan bahwa usus dan otak saling terkait erat (*Gut-Brain-Axis*), bahkan, usus kadang-kadang disebut otak kedua, karena mengandung sejumlah besar sel-sel saraf yang menghasilkan banyak molekul pensinyalan neurotransmiter (Ayano, 2016; Meiser *et al.*, 2013).

Spesies bakteri tertentu yang hidup di usus mampu menghasilkan dopamin, yang dapat memengaruhi suasana hati dan perilaku. Ketika dikonsumsi dalam jumlah yang cukup besar, *strain* bakteri tertentu dapat mengurangi gejala kecemasan dan depresi pada hewan dan manusia, meskipun ada hubungan yang jelas antara suasana hati, probiotik dan kesehatan usus, mekanismenya belum dipahami dengan baik, kemungkinan produksi dopamin berperan dalam bagaimana probiotik meningkatkan suasana hati, tetapi penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan seberapa signifikan efeknya. Suplemen probiotik telah dikaitkan dengan peningkatan *mood* pada manusia dan hewan, tetapi

penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan peran yang tepat dari dopamin (von Bohlen & Dermietzel, 2002).

Kacang beludru (*Mucuna pruriens*), secara alami mengandung L-dopa tingkat tinggi, molekul pendahulu untuk dopamin. Studi menunjukkan bahwa makan kacang ini dapat membantu meningkatkan kadar dopamin secara alami, terutama pada orang dengan penyakit Parkinson, gangguan pergerakan yang disebabkan oleh kadar dopamin yang rendah. Studi pada penderita penyakit Parkinson dengan mengonsumsi 250 gram kacang beludru yang dimasak secara signifikan meningkatkan kadar dopamin dan mengurangi gejala Parkinson satu hingga dua jam setelah makan (Meiser *et al.*, 2013; Deutch, 2012).

NOREPINEFRIN ATAU NORADRENALIN

Norepinefrin dipercaya berperan penting dalam merespons stres akut otak. Paparan panas, dingin, stresor kardiovaskuler, dan syok elektrik menyebabkan peningkatan aktivitas *catecholaminergic* di dalam otak. Norepinefrin ditemukan di CNS dan PNS, yang mengatur sejumlah proses fisiologis penting tubuh, termasuk *mood*, gairah, pembelajaran dan memori, aliran darah, serta metabolisme (Marisa *et al.*, 2012). Meskipun norepinefrin berperan kritis terhadap respons stres, dopamin juga terlibat dalam respons akut berbagai jenis stresor. Suplementasi tirosin bermanfaat bagi individu yang mengalami stres karena meningkatkan kadar dopamin (Lieberman, 1999).

Sebagai neurotransmitter di CNS, norepinefrin disintesis di batang otak *nuclei locus ceruleus* dan *subceruleus* yang memanjang ke hampir semua area otak tengah (*midbrain*) dan otak depan (*forebrain*), sampai *dorsoventral cerebellum* dan lumbar segmen kaudal tulang belakang. Sel *noradrenergic* terdiri dari kelompok A1, C1, A2, C2, C3, A4, dan A7. Penonjolan sel *noradrenergic* ditemukan di setiap bagian otak tengah, otak depan, dan *cerebellum* di PNS, norepinefrin disintesis dan dilepaskan dari neuron parasimpatik yang menghubungkan sejumlah besar organ endokrin dan jaringan lain. Pola pemanjangan melewati neuroaksis ini menuju norepinefrin merupakan regulator umum neurotransmitter (Marisa, 2012). Pembentukan norepinefrin dari dopamin dengan hidroksilasi oleh enzim Dopamine- β -*hydroxylase* membutuhkan asam askorbat dan asam dekarboksilat (misalnya fumarat). Dopamine- β -*hydroxylase* menghidroksilasi

dopamin menghasilkan norepinefrin, sedangkan askorbat berperan sebagai donor elektron (Bridgers, 1962).

Sumber makanan alami dari hewani, buah-buahan, tanaman, akar-akaran dilaporkan mengandung neurotransmitter. Zat-zat ini secara alami sebagai bagian dari proses metabolisme esensial dan interaksi ekologis, atau berasal dari proses teknologi makanan yang terkontrol/tidak terkontrol. Beberapa zat tersebut sebagai pembentuk neurotransmitter (NTs), *acetylcholine* (ACh), asam amino yang dimodifikasi glutamat dan γ -*aminobutyric acid* (GABA), dan amine biogenik dopamin, serotonin (5-HT), dan histamin. Waktu pematangan, metode pelestarian dan memasak, dan aktivitas mikroba lebih lanjut berkontribusi pada NTs. Selain itu, mikrobiota usus adalah sumber yang cukup dari NTs, pentingnya asupan diet NT perlu diselidiki lebih lanjut karena tidak ada data yang signifikan tentang bioavailabilitasnya, efek neuronal/non neuronal, atau implikasi klinis. Studi intervensi berbasis bukti harus dilaksanakan (Lieberman, 1999).

EPINEFRIN ATAU ADRENALIN

Pembentukan epinefrin dari prekursor norepinefrin dengan bantuan enzim *phenylethanolamine N-methyltransferase* (PNMT). Enzim ini terdapat di dalam kelompok sel C1, C2, dan C3 medula oblongata dan *nucleus tractus solitarii*. Penelitian menunjukkan keberadaan *neuron adrenergic* di *medular reticular* yang memungkinkan hubungan khusus dengan pontine dan *nucleus diencephalon*, yang akhirnya menyebar ke dalam *nucleus paraventricular* di bagian dorsal garis tengah hipotalamus. Neuron penghasil epinefrin terlibat dalam homeostasis jantung, baik pada kondisi fisiologis maupun patologis (Marisa, 2012).

Di *neuron adrenergic*, enzim yang terlibat dalam pembentukan epinefrin disintesis di dalam tubuh sel neuron dan kemudian ditranspor sepanjang akson ke bagian terminal. Pada sintesis epinefrin, reaksi hidroksilasi tirosin menjadi *L-3,4-dihydroxyphenylalanine* dan dekarboksilasi *L-3,4-dihydroxyphenylalanine* menjadi dopamin terjadi di sitoplasma, sekitar separuh dopamin yang terbentuk di dalam sitoplasma sel selanjutnya ditranspor secara aktif dan disimpan ke dalam vesikel yang mengandung *dopamine- β -hydroxylase* di mana dopamin selanjutnya diubah ke epinefrin. Dopamin sisanya yang tidak disimpan kemudian ditranspor aktif ke vesikel dan mengalami deaminasi menjadi *3,4-dihydroxyphenylacetic acid*,

kemudian mengalami metilasi menjadi *homovanillic acid* (HVA). Di dalam sel penghasil epinefrin, norepinefrin meninggalkan sel dan mengalami metilasi di sitoplasma oleh enzim PNMT menghasilkan adrenalin. Epinefrin kemudian masuk kembali ke dalam vesikel di mana epinefrin disimpan dan dikumpulkan untuk persiapan pelepasan (Marisa, 2012).

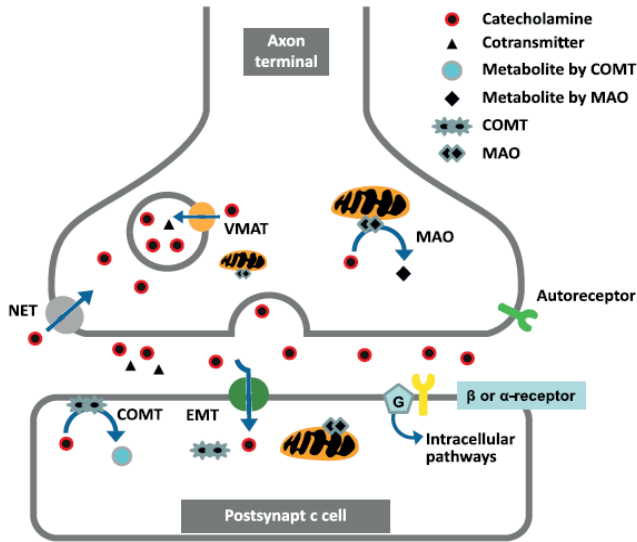
KATEKOLAMIN

Katekolamin adalah istilah yang digunakan untuk merujuk sekelompok hormon yang memiliki gugus katekol yang dikeluarkan oleh kelenjar adrenal dalam menanggapi stres. Senyawa organik katekolamin adalah turunan dari tirosina. Fenilalanin yang terhidroksilasi oleh enzim fenilalanin hidroksilase diedarkan ke neuron tertentu dan dikonversi menjadi L-DOPA, dopamin, noradrenalin, terakhir menjadi adrenalin. Katekolamin larut dalam air dan terikat pada protein plasma. Disfungsi pada neurotransmisi katekolamin berimplikasi pada beberapa kelainan neurologis dan neuropsikiatri (Squire *et al.*, 2008).

Penyimpanan Katekolamin

Katekolamin di dalam neuron disimpan di dalam vesikel, sementara di adrenal medula, katekolamin disimpan di dalam granula kromatoffin. Vesikel ini mengandung konsentrasi katekolamin yang cukup tinggi (sekitar 21% berat kering), asam askorbat, *adenosine triphosphate* (ATP), kromatogranin, dopamin- β -hidroksilase, dan peptida, termasuk *enkephalin* dan neuropeptida Y. Dua tipe vesikel penyimpanan ditemukan di terminal saraf parasimpatis, yaitu *large dense-core vesicles* yang sama seperti granula kromatoffin dan *small dense-core vesicles* yang mengandung norepinefrin, ATP, dan dopamin- β -hidroksilase yang berikatan dengan membran. Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik diikuti dengan peningkatan baik dopamin- β -hidroksilase dan kromatogranin di dalam sirkulasi, sehingga proses pelepasan katekolamin mengikuti stimulasi saraf *adrenergic*, termasuk eksitasi (Marisa, 2012).

Katekolamin dimetabolisme oleh enzim intraseluler, *monoamine oxidase* (MAO) yang terletak di membran luar mitokondria di dalam neuron dan di dalam sel ekstraneuronal. *Catechol-O-methyl transferase* (COMT) terdapat di sel ekstraneuronal. Kedua enzim ini merupakan enzim utama yang bertanggung



Gambar 80. Katekolamin di bagian terminal akson (Marisa, 2012).

Keterangan: terminal akson memiliki vesikel tempat menyimpan neurotransmitter dan *co-transmitters* katekolamin. *Vesicular monoamine transporter* (VMAT) bertanggung jawab mentranspor katekolamin ke dalam vesikel penyimpanan, menjaga konsentrasi sitosol tetap rendah, setelah katekolamin dilepaskan ke celah sinaptik, katekolamin diambil ulang oleh terminal pre-sinaps melalui *noradrenaline transporter* (NET), dan/atau diambil ke sel ekstraneuronal oleh *extraneuronal transporter*. *Extraneuronal transporter* katekolamin yang paling penting adalah *extraneuronal monoamine transporter* (EMT).

jawab dalam metabolisme katekolamin. Proses enzimatik memicu pembentukan beberapa metabolit untuk merangsang katekolamin dan neurotransmitter lain di celah sinaptik berikatan dengan berbagai reseptor pre- dan postsinaptik. Ikatan semacam ini menyebabkan perubahan di dalam sel postsinaptik dan pengaktifan jalur intraseluler melalui protein G. Di dalam neuron post-sinaps, katekolamin berikatan dengan autoreseptor dan mengaktifkan respons balasan yang mengubah pelepasannya (Meiser *et al.*, 2013).

Proses penyimpanan ini menurunkan metabolisme transmitter intraneuronal dan pelepasannya dari sel, hal ini memungkinkan untuk mengontrol gradien konsentrasi melewati plasma membran dan mencegah efek toksik yang mungkin muncul ketika konsentrasi katekolamin dalam sitoplasma meningkat hingga tingkat kritis, proses penyimpanan dimediasi oleh *transporter* vesikula spesifik. Pada mamalia terdapat 2 isoform *vesicular monoamine transporter* (VMAT),

disebut VMAT-1 dan VMAT-2. VMAT-1 terdapat di dalam sel endokrin dan parakrin, sementara VMAT-2 merupakan *transporter* monoamin dominan di dalam sistem saraf, dieksresikan utamanya di vesikel pada bagian akson terminal. *Transporter* monoamin memindahkan dopamin, norepinefrin, epinefrin, dan serotonin. Beberapa transpor vesikular dilengkapi dengan *deoxyribonucleic acid* (DNA) yang menunjukkan *frame* terbuka dari protein yang terduga dengan 12 domain transmembran. *Reserpine* menghambat transpor vesikular monoamin dan memicu penipisan cadangan katekolamin di dalam sel saraf. Transpor vesikular dipicu oleh potensial gradien pH yang ditentukan oleh pompa proton *ATP-dependent*. Pompa *ATP-driven H⁺* membuat lumen vesikular dan memicu potensial gradien, untuk setiap molekul yang diambil, dua H⁺ internal dikeluarkan oleh VMAT-2 melalui proses *antiport*. Pengambilan monoamin dimodulasi oleh protein G yang berasosiasi dengan vesikel, G α 2, dan G α q. Protein G mengontrol penyimpanan transmitter (Marisa, 2012).

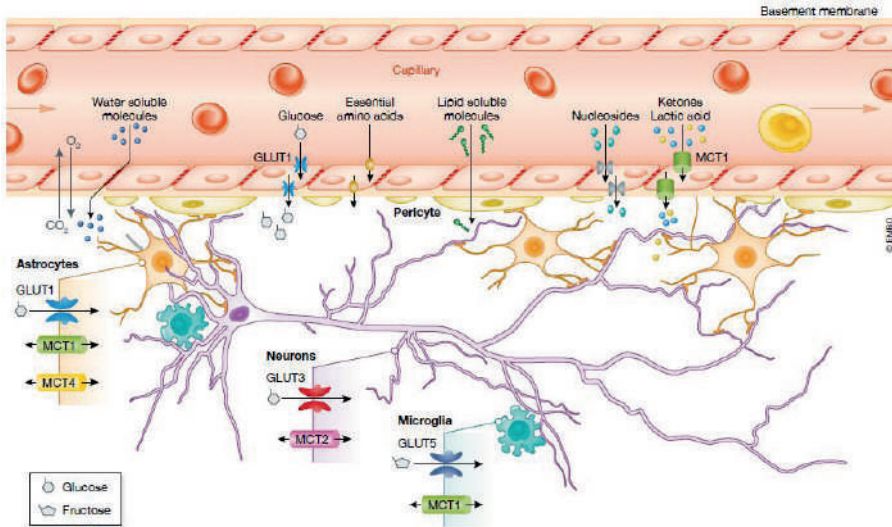
Pelepasan Katekolamin

Depolarisasi pada terminal akson memicu pelepasan katekolamin. Kandungan vesikel termasuk enzim, neurotransmitter, dan hormon dilepaskan ke bagian eksterior melalui proses eksositosis. Mekanisme pelepasan molekul polar melibatkan beberapa mekanisme, meliputi perakitan vesikel, *priming*, dan fusi. Pada medula adrenal, pemicu eksositosis adalah pelepasan katekolamin oleh *preganglionic fibres*, asetilkolin terikat dengan reseptor *nicotinic* pada sel kromatoffin yang menghasilkan depolarisasi lokal. Pada kebanyakan tipe sel, eksositosis dipicu oleh peningkatan kalsium bebas (Ca²⁺) di dalam sitosol. Kalsium sitosol ini memasuki sel dari medium ekstraseluler melalui saluran Ca²⁺. Pembukaan saluran Ca²⁺ diikuti oleh depolarisasi membran plasma, menyebabkan Ca²⁺ berdifusi ke dalam sel, menurunkan gradien elektrik sel. Ca²⁺ juga dipindahkan dari tempat penyimpanan intraseluler (terutama di dalam retikulum endoplasma), akibatnya terjadi peningkatan Ca²⁺ intraseluler dan memicu fusi vesikel dengan membran plasma. Sekresi yang dipicu oleh Ca²⁺ ini melibatkan interaksi protein molekul penyusun dan memicu perakitan vesikel, ketika fusi berlangsung, akan terbentuk pori yang menghubungkan vesikel dengan ruang ekstraseluler sehingga menyediakan jalur difusi molekul di dalam vesikel (Marisa, 2012).

Nutrisi Dasar untuk Meningkatkan Fungsi Kognitif

Status gizi yang baik penting untuk perkembangan otak dan pemeliharaan fungsi kognitif normal. Melalui fungsi biologis, berbagai zat gizi makro dan mikro memengaruhi fungsi otak. CNS mengonsumsi 20% energi dari tubuh, dengan menggunakan glukosa yang menghasilkan ATP dan lemak yang menghasilkan badan keton (*ketone bodies*) sebagai sumber energi. Fungsi kognitif sangat berhubungan dengan kondisi metabolik (Bélanger *et al.*, 2011).

Otak adalah konsumen energi yang sangat tinggi, namun memiliki cadangan energi yang sedikit sehingga tergantung pada suplai substrat energi dari aliran darah (Dienel & Cruz, 2016). Aktivasi neuron tergantung pada glukosa sebagai substrat energi, namun pada beberapa kondisi tertentu neuron dapat menggunakan substrat lain, seperti badan keton selama perkembangan otak pada saat puasa atau kelaparan, sementara penggunaan laktat meningkat selama aktivitas fisik meningkat (Camandola & Mattson, 2017). Otak dapat menggunakan sejumlah substrat energi dengan efektif, termasuk laktat, piruvat, glutamat dan glutamin yang dibentuk dari glukosa sebagai sumber karbon. Metabolisme glukosa terjadi di astrosit melalui jalur glukoneogenesis dan glikolisis (Bélanger *et al.*, 2011).



Gambar 81. Transpor nutrisi melewati sawar darah otak (Camandola and Mattson, 2017).

Keterangan: sawar darah otak dibentuk oleh kapiler sel endotelium, dikelilingi oleh membran dasar, perisit, dan *astrocyte perivascular* dan *feet*. Keberadaan *tight junction* antara sel endotelium secara kuat menghambat penetrasi molekul larut air. Difusi pasif terbatas pada molekul gas dan lipid ukuran kecil nonpolar. Semua jenis nutrisi lain membutuhkan *transporter* aktif atau pasif yang termediasi.

Di dalam otak, sinaps merupakan pengguna ATP utama, dan membutuhkan asupan ATP yang besar untuk menjaga gradien ion oleh proses sinyal seperti post-sinaptik dan potensial aksi, pengambilan dan pembentukan kembali neurotransmitter merupakan proses utama yang membutuhkan energi tinggi untuk dapat melaksanakan proses glikolisis dan fungsi mitokondria (Bélanger *et al.*, 2011). Di antara proses fisiologis otak, pembentukan vesikel sinaps dan proses pelepasannya memerlukan energi yang paling tinggi di otak (Rangaraju *et al.*, 2014)

GLUKOSA SEBAGAI ENERGI UTAMA OTAK

Secara normal fetus atau janin tidak memproduksi glukosa, sehingga glukosa tergantung pada asupan dari plasenta yang berasal dari aliran darah maternal melalui transpor yang difasilitasi oleh protein *sodium-independent transport*. Glukosa masuk ke dalam sirkulasi darah janin melalui 3 tahap berikut.

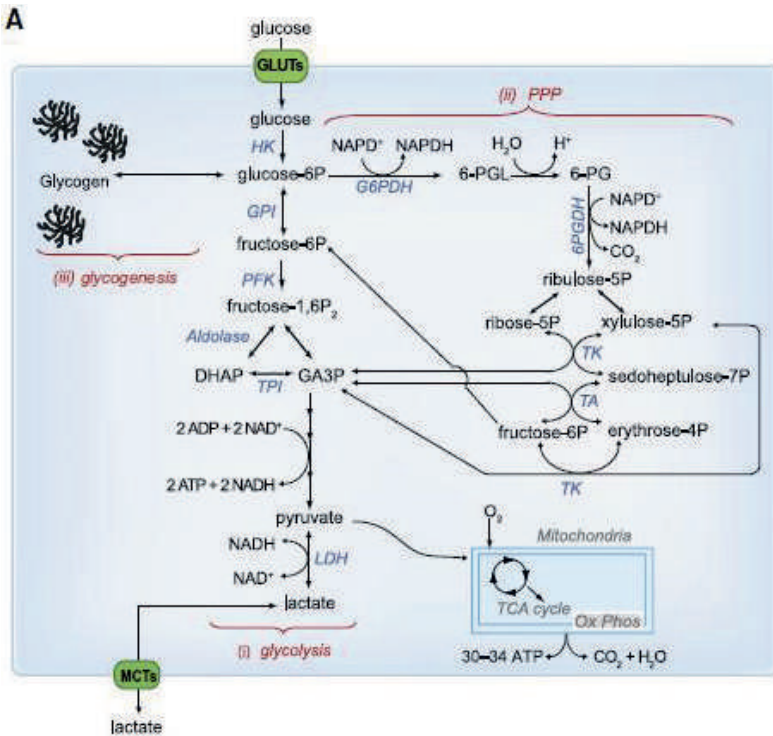
1. Pengambilan dari sirkulasi darah maternal dengan mentranspor glukosa dari mikrovili ke *trophoblast*.
2. Transpor glukosa melewati sitoplasma di dalam *trophoblast*.
3. Transpor melewati membran basal *trophoblast* masuk ke dalam aliran darah fetus dengan difasilitasi *transporter*.

Transpor glukosa ditingkatkan oleh *placental glucose transporter density*, area permukaan membran *trophoblast*, aliran darah uterin, dan *umbilical*. *Transporter* yang banyak ditemukan di jaringan plasenta adalah *glucose transport proteins 1* (GLUT-1) dan *3* (GLUT-3). GLUT-1 ditemukan baik di membran *syncytiotrophoblast maternal* dan fetus, sementara GLUT-3 hanya ditemukan di membran *trophoblast* mikrovili. Konsentrasi GLUT-1 di *trophoblast*, 3 kali lebih tinggi daripada di maternal (Symonds and Ramsay, 2010).

Fetus menggunakan glukosa dalam beberapa jalur, termasuk oksidasi glukosa untuk memenuhi kebutuhan energi (55% total kebutuhan glukosa) dan sebagai sumber karbon untuk membentuk sejumlah makromolekul seperti glikogen, produk *glycolytic* (seperti laktat, ribosa dan gliserol), protein dan asam lemak. Kebutuhan oksigen fetus yang diperlukan untuk oksidasi glukosa sekitar 30%. Kebutuhan total glukosa fetus di akhir masa kehamilan sekitar 5-6 mg/kg/menit. Kebutuhan glukosa janin menurun pada trimester 2 hingga trimester 3 (akhir) masa kehamilan, karena pertumbuhan organ lebih rendah terjadi. Tingkat kebutuhan glukosa diatur oleh konsentrasi glukosa darah maternal dan transpor glukosa plasenta ke janin. Pengaturan terjadi oleh pengaturan sekresi insulin janin (Symonds & Ramsay, 2010).

Pada janin sekitar 20% kebutuhan oksigen dan 25% glukosa digunakan untuk metabolisme, menjaga keseimbangan dan restorasi gradien ion untuk proses sinyal, seperti post-sinaps dan potensial aksi, mengambil dan membentuk neurotransmitter merupakan proses utama di otak yang memerlukan energi. Potensial sinapsis juga merupakan proses yang paling membutuhkan energi (Bélanger, Allaman & Magistretti, 2011).

Otak juga dapat menggunakan substrat lain sebagai energi jika keberadaan glukosa dalam darah tidak memenuhi jumlah kebutuhan, misalnya badan keton ketika tubuh dalam kondisi puasa/kelaparan. Glukosa darah melewati



Gambar 82. Metabolisme glukosa di otak (Bélanger et al., 2011).

Keterangan: glukosa masuk sel melalui jalur *glucose transporters* (GLUTs) dan difosforilasi oleh HK menghasilkan *glucose-6-phosphate* (*glucose-6P*). Glukose-6P dapat diproses dalam 3 jalur metabolik. Pertama melalui glikolisis (i) menghasilkan 2 molekul piruvat dan memproduksi ATP + NADH. *Pyruvat* dapat masuk ke mitokondria dan dimetabolisme melalui siklus TCA (*tricarboxylic acid*) dan *oxidation phosphorylation* (Ox Phos), menghasilkan ATP + CO₂ dengan mengonsumsi O₂. *Pyruvat* dapat diubah menjadi laktat oleh *lactate dehydrogenase* (LDH). Laktat ini dapat dilepaskan ke ruang ekstraseluler melalui *transport monocarboxylate transporter* (MCTs). Oksidasi yang sempurna dari glukosa menghasilkan sejumlah besar energi dalam bentuk ATP di dalam mitokondria (30-34 ATP) dibandingkan dengan glikolisis (2 ATP). Alternatif lain *glucose-6P* dapat diproses melalui jalur *pentose phosphate pathway* (PPP) (ii), memicu pengurangan ekuivalen NADPH. Perlu diperhatikan bahwa PPP dan glikolisis dihubungkan oleh kadar *glyceraldehyde-3-phosphate* (GA3P) dan *fructose-6-phosphate* (*fructose-6P*). Pada akhirnya, *glucose-6P* di dalam astrosit dapat digunakan untuk menyimpan unit *glucosyl* sebagai glikogen (iii).

sel endotelium vaskuler dan memasuki otak melalui *hexose transporter*, yaitu keluarga *glucose transporter* (GLUT) dengan cara gradien difusi. Konsentrasi glukosa di dalam darah sekitar 5 mM (normoglikemia) dan sekitar 1 mM di

ruang ekstraseluler. Glukosa setelah ditranspor, maka glukosa difosforilasi oleh enzim heksokinasi dalam proses glikolisis (Bélanger *et al.*, 2011).

Sinap perangsang yang mendominasi *gray matter–glutamatergic* menunjukkan 80% aktivitas sinapsis di korteks, menandakan neurotransmisi perangsang yang paling membutuhkan energi di korteks. Jalur metabolik Di dalam sel, mengandung berbagai tahapan timbal balik untuk mengontrol ATP seluler. Terminal pre-sinaptik membutuhkan ATP yang tinggi ketika mengaktifkan sejumlah perangkat ATPase seperti pompa Na^+/K^+ dan Ca^{2+} , perombakan protein (AAA-ATP-ase, HSC70/auxillin) agar tetap berekerja secara berkelanjutan. Aktivitas sinaptik membutuhkan kebutuhan energi yang paling tinggi di CNS (Rangaraju *et al.*, 2014).

Mitokondria dipindahkan dengan cepat sepanjang internodus akson selama masa perkembangan, dan melambat pada nodus Ranvier, hal ini menunjukkan kebutuhan lokal terhadap mitokondria untuk menghasilkan ATP dalam menjaga potensial ion melewati membran akson. Glukosa merupakan substrat energi, disuplai ke otak melalui kapiler dan diambil oleh sel endothelium. Substrat penghasil energi lainnya adalah *keton bodies* dan laktat yang selanjutnya dipindahkan ke astrodit melalui *glucose transporter 1* (GLUT1), kemudian difosforilasi menjadi *glucose-6-phosphate* oleh *heksokinase* (HK). *Glucose-6-phosphate* dapat diproses melalui jalur metabolisme yang berbeda: 1) paling utama glikolisis, menghasilkan laktat atau metabolisme mitokondria; 2) jalur *pentose phosphate* (PPP) atau 3) *glyconeogenesis* di astrodit. Glukosa dioksidasi sempurna menghasilkan produk sampingan CO_2 dan H_2O (air) di otak, karena glukosa dapat mengalami 3 jalur metabolisme yang berbeda, masing-masing sel otak tidak memetabolisme glukosa menjadi CO_2 dan air, namun menghasilkan sejumlah metabolit intermediet yang dibentuk dari glukosa yang dapat dimetabolisme segera untuk membentuk energi, misalnya glutamat, aseton, laktat, piruvat (Bélanger *et al.*, 2011).

METABOLISME ENERGI NEURON DAN SEL GLIAL

Otak manusia adalah jaringan yang sangat aktif secara metabolik yang bergantung pada pasokan glukosa yang konstan untuk memenuhi kebutuhan energinya. Faktanya, otak menyumbang sekitar 25% dari total pemanfaatan glukosa tubuh saat istirahat, meskipun hanya mewakili 2% dari berat badan orang

dewasa. Kadar glukosa darah harus dipertahankan setiap saat untuk menghindari hipoglikemia dan memasok otak dengan bahan bakar preferensial. Selama tahap awal puasa, kadar glukosa darah dipertahankan melalui pemecahan glikogen hati, kemudian melalui proses glukoneogenesis, produksi glukosa dari prekursor non-karbohidrat, seperti asam amino. Vitamin B biotin diperlukan untuk enzim kunci dalam jalur glukoneogenik (Squire *et al.*, 2008).

Oksidasi glukosa di otak memerlukan mikronutrien tertentu sebagai kofaktor, seperti bentuk beberapa vitamin B, termasuk tiamin, riboflavin, niasin, dan asam pantotenat, serta senyawa asam lipolat, digunakan dalam reaksi yang sepenuhnya memetabolisme glukosa menjadi karbon dioksida dan air. Mineral, magnesium, zat besi, dan kalsium dibutuhkan untuk metabolisme glukosa lengkap, mikronutrien ini digunakan sebagai kofaktor, substrat, atau komponen enzim dalam glikolisis dan siklus asam sitrat. Pembangkitan energi seluler dalam bentuk ATP oleh rantai transpor elektron membutuhkan vitamin, riboflavin, dan niasin; besi yang terkandung dalam kelompok besi, selenium dan senyawa yang disintesis secara endogen, koenzim Q10 (Isaacs & Oates, 2008).

PASOKAN DARAH OTAK

Otak menerima sekitar 15% dari curah jantung saat istirahat. Suplai darah otak yang tepat diperlukan untuk menghantarkan oksigen, glukosa, dan makronutrien lainnya, serta mikronutrien yang dibutuhkan untuk fungsi kognitif yang tepat. Nutrisi memiliki peran dalam menjaga pasokan darah yang optimal ke otak (Goodwin & Garry, 1983).

KECEPATAN IMPULS SARAF

Kecepatan impuls saraf (potensial aksi) diperbanyak dipengaruhi oleh mielinisasi saraf. Mielinisasi mengacu pada proses di mana saraf memperoleh selubung *myelin*, yaitu lapisan isolasi jaringan yang terdiri dari lipid dan protein yang mengelilingi serat saraf. Selubung ini bertindak sebagai saluran dalam sistem kelistrikan, memungkinkan transmisi impuls saraf yang cepat dan efisien (Squire *et al.*, 2008).

Bahan gizi mikro tertentu dapat memengaruhi penyebaran impuls saraf. Secara khusus, asupan folat dan vitamin B12 yang memadai penting dalam

menjaga integritas selubung *myelin*, dan tiamin diperlukan untuk menjaga potensi membran saraf dan untuk konduktansi saraf yang tepat. Zat besi memiliki peran penting dalam pengembangan *oligodendrocytes*, sel-sel di otak yang memproduksi *myelin* (Haller, 2005).

Kecepatan impuls saraf dipengaruhi oleh metabolisme *homocysteine*. *Homocysteine* adalah asam amino yang merupakan perantara dalam metabolisme asam amino lain yang mengandung metionin. Peningkatan kadar homosistein dalam darah, misalnya *hyperhomocysteinemia* yang dapat menjadi faktor risiko penyakit kardiovaskular dan juga dapat dikaitkan dengan penyakit demensia dan Alzheimer. Jumlah *homocysteine* dalam darah diatur oleh tiga vitamin, yaitu folat, vitamin B6, dan vitamin B12. Kolin juga terlibat dalam metabolisme *homocysteine*. Metabolit kolin, betain, juga dapat membantu untuk konversi *homocysteine* menjadi metionin (Riggs *et al.*, 1996).

Ringkasan

1. Otak memerlukan pasokan makronutrien dan mikronutrien yang konstan untuk metabolisme energi neuron dan sel glial, sintesis dan aksi neurotransmitter, propagasi impuls saraf, dan metabolisme homocysteine.
2. Kekurangan dalam berbagai zat gizi mikro, terutama vitamin B, memiliki efek buruk pada kognisi.
3. Otak yang sedang berkembang sangat rentan terhadap defisiensi kolin dan asam lemak esensial.
4. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah suplementasi mikronutrien mempengaruhi fungsi kognitif yang terkait dengan perhatian.
5. Suplementasi dengan vitamin B, antioksidan, kolin, atau asam lemak omega-3 akan meningkatkan kinerja memori. (Informasi lebih lanjut)
6. Diperlukan lebih banyak penelitian untuk menentukan apakah suplementasi mikronutrien memiliki efek pada fungsi eksekutif (misalnya proses kognitif tingkat tinggi).
7. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa suplemen mikronutrien meningkatkan suasana hati secara keseluruhan dan kesejahteraan psikologis.
8. Belum jelas apakah suplemen dengan vitamin B, antioksidan, atau asam lemak omega-3 melindungi terhadap penurunan kognitif yang berkaitan dengan usia.
9. Beberapa masalah metodologis (misalnya tes yang digunakan untuk menilai kognisi, pilihan populasi penelitian, sifat suplementasi, durasi studi, dsb.)



Daftar Pustaka

- Ahmed R, 2016. Maternal Iodine Deficiency and Brain Disorders. *Endocrinology & metabolic syndrome*. 5(1): 1–6.
- Ahrendsen JT, Macklin W, 2013. Signaling mechanisms regulating myelination in the central nervous system. *Neuroscience Bulletin*. 29(2): 109–215.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, 2002. *Molecular Biology of the Cell* (4th ed.). Garland Science: 120–121.
- Arami KM, Jameie B, Moosavi SA, 2017. Neuronal Nitric Oxide Synthase, in Saravi, S. S. S. (ed.) *Nitric Oxide Synthase - Simple Enzyme-Complex Roles*. Intech: 1–9.
- Aroeira RI, Ribeiro JA, Sebastião AM, Valente CA, 2011. Age-related changes of glycine receptor at the rat hippocampus: from the embryo to the adult. *J. Neurochem*. 118: 339–353.
- Ayano G, 2016. Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures. *Journal of Mental Disorders and Treatment*. 2(2): 2–5.
- Bachmann C, Henry H, Braissant O, 2003. From Arginine to Creatine : Regional and Cellular Gene Expression of Enzymes and Transporters Linking Nitrogen and Energy Metabolism in Brain. 50: 153–165.
- Badawy AAB, 2017. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: Regulatory and functional aspects. *International Journal of Tryptophan Research*. 10(1): 41–49.
- Baik HW, Russell RM, 1999. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr*, 19: 357–377.
- Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS, 2006. The glutamate/GABA–glutamine cycle: Aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *Journal of Neurochemistry*. 98(3): 641–653.

- Banjari I, Vukoje I, Mandić ML, 2014. Brain food: how nutrition alters our mood and behaviour. *Hrana u zdravlju i bolesti, znanstveno-stručni časopis za nutricionizam i dijetetiku*. 3: 13–21.
- Baronio D, 2014. Histaminergic system in brain disorders: Lessons from the translational approach and future perspectives. *Annals of General Psychiatry*. 13(1): 1–10.
- Basic, 2003. Notochord and Neural tube formation. <http://ourhappylogy.blogspot.com/2013/04/neurulasi-berasal-dari-kata-neuro-yang.html>. Diakses 25 mei 2019.
- Bates CJ, 2006. Thiamin. In: Bowman BA, Russell RM. *Present knowledge in nutrition*. 9th ed. Volume 1. Washington, D.C.: ILSI Press: 242–249.
- Bazinet RP, Layé S, 2014. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 15(12): 771–785.
- Beard J, 2003. Iron Deficiency Alters Brain Development and Functioning. *American Society for Nutritional Sciences*. Supplement (April): 1468–1472.
- Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ, 2011. Brain energy metabolism: Focus on Astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metabolism*. 14(6): 724–738.
- Benton D, Griffiths R, Haller J, 1997. Thiamine supplementation mood and cognitive functioning. *Psychopharmacology (Berl)*. 129(1): 66–71.
- Benton D, Haller J, Fordy J, 1995. Vitamin supplementation for 1 year improves mood. *Neuropsychobiology*. 32(2): 98–105
- Bercury KK, Macklin WB, 2015. Dynamics and mechanisms of CNS myelination. *Developmental Cell*. Elsevier Inc. 32(4): 447–458.
- Bianchi S, 2013. Synaptogenesis and development of pyramidal neuron dendritic morphology in the chimpanzee neocortex resembles humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 110, Supplement 2: 10395–10401
- Bridgers F, 1962. The Enzymatic Conversion of Epinine to Epinephrine. 237(2): 526–529.
- Brock TG, Peters GM, 2007. Activation and regulation of cellular eicosanoid biosynthesis. *The Scientific World Journal*. 7: 1273–1284.
- Brown LS, 2006. Nutrition requirements during pregnancy. In: Jones and Barlett. 11(3): 947–948.
- Butterworth RF, 2003. Thiamin deficiency and brain disorders. *Nutr Res Rev*. 2003. 16(2): 277–284.
- Cacabelos R, 2016. Histamine : The Missing Link in the Pathogenesis of Some Brain Disorders. *Journal of Clinical & Experimental Neuroimmunology*. 1(1): 1–7.
- Camandola S, Mattson MP, 2017. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *The EMBO Journal*. 36(11): 1474–1492.

- Carr AC, Frei B, 1999. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr.* 69(6): 1086–1107.
- Carroll D, Ring C, Suter M, Willemsen G, 2000. The effects of an oral multivitamin combination with calcium, magnesium, and zinc on psychological well-being in healthy young male volunteers: a double-blind placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* 150(2): 220–225.
- Carter R, Aldridge S, Page M, Parker S, 2009. Brain anatomy. In: Frances P. *The human brain book.* London: Dorling Kindersley: 50–73.
- Casadei, S, 2017. *Prenatal Nutrition Healthy Mom, Healthy Baby.* Michigan.
- Cederholm T, Palmblad J, 2010. Are omega-3 fatty acids options for prevention and treatment of cognitive decline and dementia? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 13(2): 150–155.
- Chang YF, 1978. Lysine Metabolism in the Rat Brain: the Pípecolic Acid??? Forming Pathway. *Journal of Neurochemistry.* 30(2): 347–354.
- Chafetz MD, 2010. Zinc: a trace of nutrient action. *Nutrition and neurotransmitters: the nutrient bases of behavior.* Englewood Cliffs: Prentice-Hall, Inc: 187–210.
- Chen CT, 2015. Plasma non-esterified docosahexaenoic acid is the major pool supplying the brain. *Scientific Reports.* Nature Publishing Group, 5: 1–12.
- Chouinard WR, Lacombe RJS, Bazinet RP, 2018. Mechanisms regulating brain docosahexaenoic acid uptake: what is the recent evidence? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 21(2): 71–77.
- Clarke DD, Sokoloff L, 1999. Circulation and energy metabolism of the brain. In: Siegel GJ, ed. *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 637–669.
- Clayton PT, 1998. Disorders of cholesterol biosynthesis. *PMC:* 185–189.
- Coetzee T, Suzuki K, Popko B, 1998. New perspectives on the function of myelin galactolipids. *Trends in Neurosciences.* 21(3): 126–130.
- Cooper AJL, Jeitner TM, 2016. Central role of glutamate metabolism in the maintenance of nitrogen homeostasis in normal and hyperammonemic brain. *Biomolecules.* 6(2): 241–248.
- Cox JT, Phelan ST, 2008. Nutrition during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 35(3): 369–383.
- Crespo BHB, Gonzalez MJ, 2017. Methionine : The One Carbon Metabolic Cycle and its Relation to Pathogenesis. *Journal of Clinical Nutrition and Metabolism.* 1(12): 1–6.
- Cusick SE, Georgieff MK, 2016. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the First 1000 Days. *Journal of Pediatrics.* 175: 16–21.

- Dangour AD, Allen E, Elbourne D, 2010. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 91(6): 1725–1732.
- Daikhin Y, Yudkoff M, 2018. Glutamate and Glutamine in the Brain Compartmentation of Brain Glutamate Metabolism in Neurons and Glia 1, 2', (March): 1026–1031.
- Deutch AY. 2012, Neurotransmitters. *Fundamental Neuroscience*: Fourth Edition: 117–138.
- Dhar MK, Koul A, Kaul S, 2013. Farnesyl pyrophosphate synthase: A key enzyme in isoprenoid biosynthetic pathway and potential molecular target for drug development. *New Biotechnology.* 30(2): 114–123.
- Desti H, Rismarini R, Yudianita K, Rini P, Syarif H, 2015. Hubungan Defisiensi Besi dengan Perilaku Anak Usia Sekolah di Kota Palembang. 16(5): 307–314.
- Dienel, GA, Cruz NF, 2016. Aerobic glycolysis during brain activation: adrenergic regulation and influence of norepinephrine on astrocytic metabolism. *Journal of Neurochemistry.* 56(6): 14–52.
- Donkelaar EL, 2011. Mechanism of acute tryptophan depletion: Is it only serotonin. *Molecular Psychiatry.* 16(7): 695–713.
- Escartin C, 2006. Neuron-astrocyte interactions in the regulation of brain energy metabolism: A focus on NMR spectroscopy. *Journal of Neurochemistry.* 99(2): 393–401.
- Fagone P, Jackowski S, 2013. Phosphatidylcholine and the CDP-choline cycle. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids.* 1831(3): 523–532.
- Fantini J, Yahi N, 2015. Lipid Metabolism and Oxidation in Neurons and Glial Cells in *Brain Lipids in Synaptic Function and Neurological Disease.* Elsevier Inc: 53–85.
- Farooqui A, 2009. *Beneficial Effects of Fish Oil on Human Brain.* Publisher: Springer, ed. 1: 151–187
- Fewtrell M, *et al.* 2017. Complementary Feeding. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 64(1): 119–132.
- Fisher JO, Butte NF, Mendoza PM, Wilson TA, Hodges EA, Reidy KC, *et al.* 2008. Overestimation of infant and toddler energy intake by 24-h recall compared with weighed food records. *Am J Clin Nutr.* 88: 407-15.
- Foster TC, 2007. Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the aged brain. *Aging Cell.* 6(3): 319–325.
- Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. 2009. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol.* 5(3): 140–152.
- Fry PC, Fox HM, Tao HG, 1996. Metabolic response to a pantothenic acid deficient diet in humans. *J Nutr Sci Vitaminol.* 22(4): 339–346.

- Förstermann U, Sessa, WC, 2012. Nitric oxide synthases: Regulation and function. *European Heart Journal*, 33(7): 829–837.
- Frederiks WM, Kümmerlin IP, Bosch KS, Vreeling SH, Jonker A, Van Noorden CJ, 2007. NADPH production by the pentose phosphate pathway in the zona fasciculata of rat adrenal gland. *J Histochem Cytochem*. 55(9): 975–80.
- Fretham S, Carlson E, Georgieff M, 2011. The role of iron in learning and memory. *Advances in Nutrition*. 2(13): 112–121.
- Fry PC, Fox HM, Tao HG, 1996. Metabolic response to a pantothenic acid deficient diet in humans. *J Nutr Sci Vitaminol*. 22(4): 339–346.
- Fujita, 2003. Determination of D- and L-pipecolic acid in food samples including processed foods. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 47(34): 165–169.
- Garabal, 1988. Tyrosine availability and brain noradrenaline synthesis in the fetus: control by maternal tyrosine ingestion. *Brain Research*. 457(2): 330–337.
- Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menci CN, Berger F, Wion D, 2002. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 13(3): 100–105
- Gambling L, McArdle HJ, 2004. Iron, copper and fetal development. *Proc Nutr Soc*. 63(4): 553–562.
- Gao Y, 2016. New Perspective on Impact of Folic Acid Supplementation during Pregnancy on Neurodevelopment/Autism in the Offspring Children – A Systematic Review. *Plos One*. 11(11): 201–209.
- Garry PS, 2015. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment - From bench to bedside. *Experimental Neurology*. 263: 235–243.
- Garcion E, Wion BN, Montero MCN, Berger F, Wion D, 2002. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 13(3): 100–105.
- Gascon E, Vutskits L, Kiss JZ, 2007. Polysialic acid-neural cell adhesion molecule in brain plasticity: From synapses to integration of new neurons. *Brain Research Reviews*. 56(1): 101–118.
- Gault CR, Obeid LM, Hannun YA, 2010. An overview of sphingolipid metabolism: From synthesis to breakdown. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 688: 1–23.
- Georgieff MK, 2008. The Role of Iron in Neurodevelopment: Fetal Iron Deficiency and the Developing Hippocampus. *Biochem Soc Trans*. 36(Pt 6): 1267–1271.
- Geraint BR, Damien JK, Steve LW, 2016. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. Published in *Molecular Psychiatry*. 16(1): 121–128
- Gibson GE, Blass JP, 1999. Nutrition and brain function. In: Siegel GJ. *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 692–709.

- Ginguy A, 2017. Ornithine Aminotransferase, an Important Glutamate Metabolizing Enzyme at the Crossroads of Multiple Metabolic Pathways, *Biology*. 6(1): 18–29.
- Gladyshev VN, 2006. Selenoproteins and selenoproteomes. In: Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN, Selenium: its molecular biology and role in human health. 2nd ed. New York: Springer: 99–114
- Goodwin JS, Garry PJ, 1983. Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA*. 49(21): 2917–2921.
- Gower WSD, Levenson CW, 2012. Zinc in the central nervous system From molecule. *BioFactors*. 38(3): 186–193.
- Greenblatt JM, Huffman LC, Reiss AL, 1994. Folic Acid in Neurodevelopment Psychiatry. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 18: 657–660.
- Guilarte TR, Wagner HN Jr, Frost JJ, 1987. Effects of perinatal vitamin B6 deficiency on dopaminergic neurochemistry. *J Neurochem*. 48(2): 432–439.
- Haas HL, Selbach O, Sergeeva OA, 2010. Sleep and Sleep States: Histamine Role. *Encyclopedia of Neuroscience*. 31(3): 919–928.
- Hadley KB, 2016. The essentiality of arachidonic acid in infant development. *Nutrients*, 8(4): 105–114.
- Hallen A, Jamie JF, Cooper AJL, 2013. Importance of Recent Discoveries. 45(6): 1–37.
- Haller J, 2005. Vitamins and brain function. In: Lieberman HR, Kanarek RB, Prasad C. Nutritional neuroscience. Boca Raton: CRC Press.
- Hamon M, Glowinski J, 1974. Regulation of serotonin synthesis. *Life Sciences*. 15(9): 1533–1548.
- Harrison FE, May JM, 2009. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radic Biol Med*. 46(6): 719–730.
- Haskell CF, Robertson B, Jones E, 2010. Effects of a multi-vitamin/mineral supplement on cognitive function and fatigue during extended multi-tasking. *Hum Psychopharmacol*. 25(6): 448–461.
- Haskell CF, Scholey AB, Jackson PA, 2008. Cognitive and mood effects in healthy children during 12 weeks supplementation with multi-vitamin/minerals. *Br J Nutr*. 100(5): 108–1096
- Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, 1991. Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 70(4): 229–245.
- Heude B, Ducimetiere P, Berr C. 2003. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes. The EVA Study. *Am J Clin Nutr*. 77(4): 803–808.
- Hines PJ, 2017. Folate manages cell shape during neurulation. *Science*. 356(6333): 38–39.
- Hidalgo C, Nunez MT, 2007. Calcium, iron and neuronal function. *IUBMB Life*. 59(4–5): 280–285.

- Hille B, Cartterall WA, 1999. Electrical excitability and ion channels. In: Siegel GJ, ed. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 119–137
- Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, 1991. Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine*. 70(4): 229–245.
- Hiromu M, Masamichi O, Mika T, Yuki O, Ayumu K, Hirokazu H, Katsuhiko M, Shigeyoshi I, Junichi N, Youichi, Hajime, 2016. Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain. *Nature Communications*. 7(6): 122–127
- Hodges RE, Ohlson MA, Bean WB, 1998. Pantothenic acid deficiency in man. *J Clin Invest*. 37(11): 1642–1657.
- Horn MR, Sild M, Ruthazer ES. 2013. D-serine as a gliotransmitter and its roles in brain development and disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 7: 1–13.
- Houten SM, Wanders RJA, 2010. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 33(5): 469–477.
- Humphries P, Pretorius E, Naudé H, 2008. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *European Journal of Clinical Nutrition*. 62(4): 451–462.
- Isaacs E, Oates J, 2008. Nutrition and cognition: assessing cognitive abilities in children and young people. *Eur J Nutr*. 47 Suppl 3: 4–24.
- Jansen GA, Wanders RJA, 2006. Alpha Oxidation. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. 1763(12): 1403–1412.
- Jorgensen EM, 2005. GABA. Howard Hughes Medical Institute and Department of Biology, University of Utah, Salt Lake City. *WormBook*. 1: 1–13.
- Jouvène C, 2018. Ultra-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Analysis of Free and Esterified Oxygenated Derivatives from Docosahexaenoic Acid in Rat Brain. *Lipids*. 53(1): 103–116.
- Jumpsen J, Clandinin MT, 1995. Brain Development : Relationship to Dietary Lipid and Lipid Metabolism. In: Jacqueline Jumpsen and Michael T. Clandinin Department of Agricultural. *Food and Nutritional Science University of Alberta Edmonton, Canada*. 1st Edition: 1–119
- Kalpaka GM, 2010. *Nutritional and Herbal Therapies for Children and Adolescents A Handbook for Mental Health Clinicians*. San Diego: Elsevier. Academic Press: 1–440
- Katz DL, Friedman RSC, 2008. Diet and cognitive function. Nutrition in clinical practice: a comprehensive, evidence-based manual for the practitioner. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 362–368.

- Ke X, 2006. Uteroplacental insufficiency affects epigenetic determinants of chromatin structure in brains of neonatal and juvenile IUGR rats. *Physiological Genomics*. 25(1): 16–28.
- Kim H, 2008. Biochemical and Biological Functions of Docosahexaenoic Acid in the Nervous System : Modulation by Ethanol. *Chemical Physics*. 153(1): 34–46.
- Kim HY, 2007. Novel metabolism of docosahexaenoic acid in neural cells. *Journal of Biological Chemistry*. 282(26): 18661–18665.
- Knobloch M, 2017. The Role of Lipid Metabolism for Neural Stem Cell Regulation. *Brain Plasticity*. 3: 1–11.
- Kolter T, Sandhoff K, 1999. Sphingolipids Their Metabolic Pathways and the Pathobiochemistry of Neurodegenerative Diseases. *Angew. Chem. Int. Ed.* 4: 1532–1568.
- Krebs NF, Lozoff B, Georgieff MK, 2017. Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation During Infancy in Low-Resource Settings. *Pediatrics*. 139(Supplement 1): S50–S58.
- Kurbat MN, Lelevich VV, 2009. Metabolism of amino acids in the brain. *Neurochemical Journal*. 3(1): 23–28.
- Kwik UCL, Golub MS, Keen CL, 2000. Chronic marginal iron intakes during early development in mice alter brain iron concentrations and behavior despite postnatal iron supplementation. *J Nutr*. 130(8): 2040–2048.
- Lagercrantz H, 2016. *Infant Brain development Formation of the mind and the emergence of consciousness*. Edited by H. Lagercrantz. Switzerland. Springer: 709–738.
- Lajtha A, 2009. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology Amino Acids and Peptides in the Nervous System*. 3rd edition *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology schizophrenia*. 3rd edition. New York. US. Springer: 285–336.
- Lieberman HR, 1999. Amino Acid and Protein Requirements: Cognitive Performance, Stress, and Brain Function. In: *The Role of Protein and Amino Acids in Sustaining and Enhancing Performance*. Washington: National Academy Press: 289–307.
- Liu JJ, 2015. Pathways of polyunsaturated fatty acid utilization: Implications for brain function in neuropsychiatric health and disease. *Brain Research*. 1(5): 227–246.
- Loughrey CM, Duggan C. 2000. Laboratory assessment of nutritional status. In: Hendriks KM, Duggan C, Walker WA. *Manual of Pediatric Nutrition*. London: BC Decker: 66–76.
- Lynch JW, 2004. Molecular Structure and Function of the Glycine Receptor Chloride Channel. *Physiological Reviews*. 84(4): 1051–1095.
- Maia LMSS, 2009. L-Arginine administration during rat brain development facilitates spreading depression propagation: evidence for a dose and nutrition dependent effect. *Nutritional Neuroscience*. 12(2): 73–80.

- Malhotra R, 2012. Membrane Glycolipids: Functional Heterogeneity: A Review. *Biochemistry & Analytical Biochemistry*. 1(2): 1–5.
- Malyshev DA, Dhimi K, Quach HT, Lavergne T, Ordoukhanian P, Torkamani A, Romesberg FE, 2012. Efficient and sequence-independent replication of DNA containing a third base pair establishes a functional six-letter genetic alphabet. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 109 (30): 12005–12010.
- Mamun MA, Ghani RBA, 2017. The role of iron and zinc in cognitive development of children. *Asian Journal of Medical and Biological Research*. 3(2): 145–151
- Mann J, 2007. FAO/WHO Scientific Update on carbohydrates in human nutrition: Conclusions. *European Journal of Clinical Nutrition*. 61: S132–S137.
- Marangoni F, 2016. Maternal diet and nutrient requirements in pregnancy and breastfeeding. An Italian consensus document. *Nutrients*. 8(10): 1–17.
- Marisa V, 2012. Adrenaline and Noradrenaline: Partners and Actors in the Same Play. *Neuroscience - Dealing With Frontiers*: 1–44.
- Mc Cann JC, Ames BN, 2008. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *Faseb J*. 22(4): 982–1001.
- McDaniel MA, Maier SF, Einstein GO, 2003. Brain-specific nutrients: a memory cure? *Nutrition*. 19(11–12): 957–975.
- Meiser J, Weindl D, Hiller K, 2013. Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling*. 11(1): 1–18.
- Melisi D, 2006. Galactosyl derivatives of L-arginine and D-arginine: Synthesis, stability, cell permeation, and nitric oxide production in pituitary GH3 cells'. *Journal of Medicinal Chemistry*. 49(16): 4826–4833.
- Menaldino DS, 2003. Sphingoid bases and *de novo ceramide* synthesis: Enzymes involved, pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacological Research*. 47(5): 373–381.
- Mock DM, 2006. Biotin. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins: 482–497.
- Mohs RC, Davis KL, Tinklenberg JR, Hollister LE, 1980. Choline chloride effects on memory in the elderly. *Neurobiol Aging*. 1(1): 21–25.
- Mock DM, 2006. Biotin. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 482–497.
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS, 2002. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol*. 59(7): 1125–1132.

- Murch SJ, KrishnaRaj S, Saxena PK, 2000. Tryptophan is a precursor for melatonin and serotonin biosynthesis in in vitro regenerated St. John's wort (*Hypericum perforatum* L. cv. Anthos) plants. *Plant Cell Reports*. 19(7): 698–704.
- Murray RK, Davis JC, 2003. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 26th edn. Edited by R. K. Murray *et al.* New York, US: McGraw-Hill Companies, inc: 1–651.
- Naoyuki T, Yasuhiko K, Shinobu K, Minoru Y, 2011. Brain-specific Expression of N-Acetylglucosaminyltransferase IX (GnT-IX) Is Regulated by Epigenetic Histone Modifications. *J Biol Chem*. 286(36): 31875–31884.
- Naveed S, 2017. Associations of dietary fatty acids and carbohydrates intake with cognition in school-aged children. University of Eastern Finland. Faculty of Health Sciences / School of Medicine: 147–158.
- Nave KA, Werner HB, 2014. Myelination of the Nervous System: Mechanisms and Functions. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 30(1): 503–533.
- Neggers Y, 2014. The Relationship between Folic Acid and Risk of Autism Spectrum Disorders. *Healthcare*. 2(4): 429–444.
- Nyaradi A, 2013. The role of nutrition in children's neurocognitive development, from pregnancy through childhood. *Frontiers in Human Neuroscience*. 7: 1–16.
- Oboh A, 2017. Two alternative pathways for docosahexaenoic acid (DHA, 22:6n-3) biosynthesis are widespread among teleost fish. *Scientific Reports*. 7(1): 1–10.
- Osendarp SJ, Baghurst KI, Bryan J, 2007. Effect of a 12-mo micronutrient intervention on learning and memory in well-nourished and marginally nourished school-aged children: 2 parallel, randomized, placebo-controlled studies in Australia and Indonesia. *Am J Clin Nutr*. 86(4): 1082–1093.
- Oxenkrug GF. 2010. Tryptophan–Kynurenine Metabolism as a Common Mediator. *J Psychiatry Relat Sci*. 47(1): 56–63.
- Gregory FO, 2010. Genetic and Environmental Impacts in Major Depressive Disorder: The Serotonin Hypothesis Revisited 40 Years Later. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*. 47(1): 56–63.
- Palego L, 2016. Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans. *Journal of Amino Acids*: 1–13.
- Palmano K, 2015. The role of gangliosides in neurodevelopment. *Nutrients*. 7(5): 3891–3913.
- Pem D, 2016. Factors Affecting Early Childhood Growth and Development: Golden 1000 Days. *Advanced Practices in Nursing*. 1(1): 1–4.
- Pena IA, 2017. Mouse lysine catabolism to amino adipate occurs primarily through the saccharopine pathway; implications for pyridoxine dependent epilepsy (PDE). *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 1863(1): 121–128.

- Peter R, Eberhard VK, Ralf S, 1994. The mechanism of magnesium block of NMDA receptors. *Seminars in Neuroscience*. 6(2): 87–96.
- Petrov AM, Kasimov MR, Zefirov AL. 2016. Brain cholesterol metabolism and its defects: Linkage to neurodegenerative diseases and synaptic dysfunction. *Acta Naturae*. 8(1): 58–73.
- Picq M, 2010. DHA metabolism: Targeting the brain and lipoxygenation. *Molecular Neurobiology*. 42(1): 48–51.
- Prado EL, Dewey KG, 2014. Nutrition and brain development in early life. *Nutrition Reviews*. 72(4): 267–284.
- Pralhada R, Rao R, 2013. Sphingolipid Metabolic Pathway: An Overview of Major Roles Played in Human Diseases. *Journal of Lipids*: 1–12.
- Quek DQY, 2016. Structural insights into the transport mechanism of the human sodium-dependent lysophosphatidylcholine transporter MFSD2A. *Journal of Biological Chemistry*. 291(18): 9383–9394.
- Rangaraju V, Calloway N, Ryan TA, 2014. Activity driven local ATP synthesis is required for synaptic function. *Cell*. 156(4): 825–835.
- Rao R, 2003. Perinatal iron deficiency alters the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *The Journal of Nutrition*. 133(10): 3215–3221.
- Rath MF, 2016. Melatonin synthesis: Acetylserotonin o-methyltransferase (ASMT) is strongly expressed in a subpopulation of pinealocytes in the male rat pineal gland. *Endocrinology*. 157(5): 2028–2040.
- Richard DM, 2009. L -Tryptophan : basic metabolic functions. behavioral research and therapeutic indications. *International Journal of Tryptophan Research*. 2: 45–60.
- Riera J, Pons V, Martinez-Puig D, Chetrit C, Tur JA, Pons A, Drobnic F, 2013. Dietary nucleotide improves markers of immune response to strenuous exercise under a cold environment. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 10(1): 20–31.
- Riggs KM, Spiro A, Tucker K, Rush D, 1996. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr*. 63(3): 306–314.
- Rosales FJ, Reznick JS, Zeisel SH, 2009. Understanding the Role of Nutrition in the Brain & Behavioral Development of Toddlers and Preschool Children: Identifying and Overcoming Methodological Barriers. *Nutr Neurosci*. 12(5): 190–202.
- Roth FC, Draguhn A, 2012. GABA metabolism and transport: Effects on synaptic efficacy. *Neural Plasticity*. Vol 2012: 213–225
- Rude RK, Shils ME, 2006. Magnesium. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins: 223–247.

- Salvati S, 2000. Diet lipids and brain development. *Developmental Neuroscience*. 22(5–6): 481–487.
- Sandoval D, 2015. *Synaptic Pruning Mechanisms in Learning*. In: Sandstead HH, Frederickson CJ, Penland JG, 2000. *History of Zinc as Related to Brain Function*. American society for Nutritional Sciences: 496–502.
- Sandstead HH, Frederickson CJ, Penland JG. *History of zinc as related to brain function*. *J Nutr*. 130(2S Suppl): 496S–502S.
- Scheiber IF, Mercer JFB, Dringen R, 2014. Metabolism and functions of copper in brain. *Progress in Neurobiology*. 116: 33–57.
- Schmitt S, Cantuti CL, Simons M, 2015. Metabolism and functions of lipids in myelin. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1851(8): 999–1005.
- Sehrish N, 2017. *Association of dietary fatty acids and carbohydrates intake with cognition in school-aged children*. University of Eastern Finland. 136(2): 141–147
- Shih DF, 2013. Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Is Crucial for Brain Development and Motor Functions. *PLoS ONE*. 8(8): e71741–e71750.
- Singhal NK, 2015. Changes in Methionine Metabolism and Histone H3 Trimethylation Are Linked to Mitochondrial Defects in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroscience*. 35(45): 15170–15186.
- Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ, Huang C, Zhang L, Li B, Zhao X, Govindarajan A, Zhao MG, Zhuo M, Tonegawa S, Liu G, 2010. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron*. 2865(2): 165–77.
- Snaidero N, Simons M, 2014. Myelination at a glance. *Journal of Cell Science*. 127(14): 2999–3004.
- Squire L, Berg D, Bloom F, du Lac S, Ghosh A, Spitzer N, 2008. *Fundamental neuroscience. Brain energy metabolism*. Amsterdam: Academic Press: 271–293.
- Stafstrom CE, 1998. *Back to Basics: The Pathophysiology of Epileptic Seizures: A Primer For Pediatricians*. *Pediatrics in Review*. 19(10): 342–351.
- Stephen A, 2012. The role and requirements of digestible dietary carbohydrates in infants and toddlers. *European Journal of Clinical Nutrition*. 66(7): 765–779.
- Stover PJ, 2011. Folate, Vitamin B12 and Vitamin B6. In: Niculescu MD, Haggarty P. *Nutrition in Epigenetics*. 1st editio. Oxford: Blackwell Publishing Ltd. Blackwell: 211–217.
- Symonds ME, Ramsay MM, 2010. *Maternal-Fetal Nutrition during Pregnancy and Lactation*. Cambridge. UK: Cambridge University Press: 1–218.

- Tallan HH, 1983. Methionine Metabolism in the Brain. In: *Metabolism in the Nervous System*: 535-541.
- Tallima H, El Ridi R, 2018. Arachidonic acid: Physiological roles and potential health benefits – A review. *Journal of Advanced Research*. Cairo University. 11: 33–41.
- Tan DX, 2016. On the significance of an alternate pathway of melatonin synthesis via 5-methoxytryptamine: comparisons across species. *Journal of Pineal Research*: 27–40.
- Tang S, 2017. Methionine metabolism is essential for SIRT1-regulated mouse embryonic stem cell maintenance and embryonic development. *The EMBO Journal*. 36: 3175–3193.
- Tau GZ, Peterson BS, 2010. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology*. Nature Publishing Group. 35(1): 147-168.
- Thakkar MM, 2011. Histamine in the regulation of wakefulness. *Sleep Med Rev*. 15(1): 65–74.
- Thompson JM, 1998. *Nutritional requirements of infants and young children – practical guidelines*. London: Blackwell Sciences: 1–273
- Tierney AL, Harvard GS, Nelson CA, 2009. Brain Development and the Role of Experience in the Early Years. *Zero Three*. 30(2): 9–13.
- Traber MG, 2006. Vitamin E. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 396–411.
- Tyszka CM, 2014. The role of zinc in the pathogenesis and treatment of central nervous system (CNS) diseases. Implications of zinc homeostasis for proper CNS function. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 71(3): 369–377.
- Varma SN, Schwarz V, Simpson IM, 1962. The role of dietary lactose in the synthesis of brain galactolipids. *The Biochemical Journal*. 85:546–549.
- Vazir S, Nagalla B, Thangiah V, Kamasamudram V, Bhattiprolu S, 2006. Effect of micronutrient supplement on health and nutritional status of schoolchildren: mental function. *Nutrition*. 22(1Suppl): S26–32.
- Végh A, 2016. Part and Parcel of the Cardiac Autonomic Nerve System: Unravelling Its Cellular Building Blocks during Development. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 3(3): 28–35.
- von Bohlen, Halbach O, Dermietzel R, 2002. Neurotransmitters and neuromodulators: handbook of receptors and biological effects. Weinheim: Wiley-VCH: 1–18.
- Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M, 2010. Effect of folic acid, with or without other B vitamins, on cognitive decline: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 123(6): 522–527.

- Wang B, 2012. Molecular Mechanism Underlying Sialic Acid as an Essential Nutrient for Brain Development and Cognition. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 3(3): 465S–472S.
- WHO, 1998. Complementary Feeding of Young Children in Developing Countries : a review of current scientific knowledge. World Health Organization.
- Wurtman RJ, 2014. A nutrient combination that can affect synapse formation. *Nutrients*. 6(4): 1701–1710.
- Wyeth Nutrition, Sduaenam, 2019. <https://www.wyethnutrition.co.id/gold-nutrition>. Diakses 11 april 2019.
- Yousuf OA, Hunter MA, Lei Y, David LK, Dena B, Asante H, Cristin MC, Jishu X, Nicole B, Giulio T, David AB, Philip LDJ, Joshua MS, Hugo JB, Hui CL, 2016. NMNAT2:HSP90 Complex Mediates Proteostasis in Proteinopathies. *PLoS Biol*. 14(6): e1002472.
- Yu RK, 2011. Structures, Biosynthesis, and Functions of Gangliosides-an Overview. *Journal of Oleo Science*. 60(10): 537–544.
- Yudkoff M, 1999. Diseases of amino acid metabolism. In: Siegel GJ, ed. *Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 887–915.
- Yuta I, Kazuki Y, Yoshiyuki M, 2019. Construction of Pyrimidine Bases Bearing Carboxylic Acid Equivalents at the C5 Position by Postsynthetic Modification of Oligonucleotides. *Current Protocol*. 78(1): e91–102.
- Zeisel SH, 2006. Choline and brain development. In: Bowman BA, Russell RM, eds. *Present knowledge in nutrition*. Volume 1. Washington D.C. ILSI: 352–360.
- Zeisel SH, Niculescu MD, 2006. Choline and phosphatidylcholine. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins: 525–536.