



Peranan Mikronutrien terhadap Perkembangan Otak

Gursal Rai Gandra Siregar, Johannes Harlan Saing, Yazid Dimiyati, Cynthea Prima Destariani

Divisi Neurologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP. H. Adam Malik, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Perkembangan otak dimulai saat konsepsi sampai masa dewasa muda. Nutrisi 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 baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang.

Kata kunci: Mikronutrien, perkembangan otak

ABSTRACT

Brain development begins from the conception through young adult period. Nutrition played a main role in the brain development from neurulation until myelination process. Studies showed the relationship between micronutrient status and the brain development both temporary and permanent and both short and long term. **Gursal Rai Gandra Siregar, Johannes Harlan Saing, Yazid Dimiyati, Fereza Amelia, Hariadi Edi Saputra, Cynthea Prima Destariani. The Role of Micronutrients in Brain Development.**

Keywords: Brain development, micronutrient

PENDAHULUAN

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 mempengaruhi perkembangan kecerdasan, dan keterampilan.^{1,2}

Sel-sel otak janin dibentuk sejak minggu ke-4 kehamilan. Dari periode tersebut hingga usia 3 tahun, jumlahnya bertambah dengan cepat. Ketika bayi lahir, ukuran otaknya mencapai 70% ukuran otak orang dewasa. Pada usia 2 tahun, ukuran otak anak mencapai 80-90% ukuran otak dewasa. Setelah usia 3 tahun, proses perkembangan otak akan berjalan melambat.^{1,2,3}

TAHAPAN PERKEMBANGAN OTAK

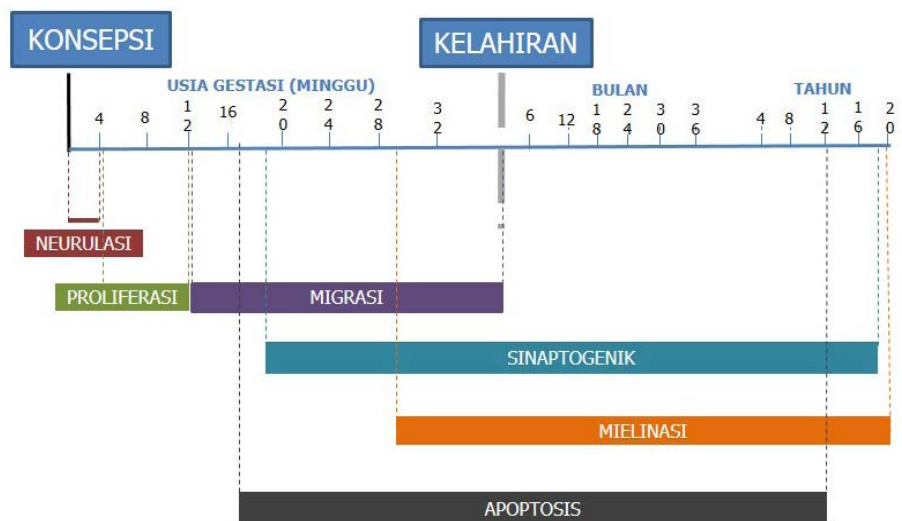
Perkembangan otak berlangsung secara bertahap. Tahapan ini berlangsung secara simultan, dan beberapa tahapan saling tumpang tindih. Sel-sel saraf bayi berawal dari proses neurulasi dan pembentukan proensefalon, kemudian berproliferasi dan mengalami perkembangan berupa migrasi, sinaptogenesis, apoptosis, dan mielinasi. Trimester ke-3 kehamilan merupakan masa

paling kritis dalam perkembangan otak, khususnya pada tumbuh kembang struktur substansi putih.^{4,5,6}

Neurulasi dan Pembentukan Prosensefalon

Neurulasi adalah perkembangan embrio membentuk tabung saraf dan menghasilkan otak dan medula spinalis. Neurulasi terbagi 2 tahap yaitu pembentukan otak dan medula spinalis segmen kaudal dan lumbal

(neurulasi primer) serta pembentukan medula spinalis segmen sakral (neurulasi sekunder).^{6,8,9} 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 holoprosensefali dan agensis korpus kalosum.^{6,8}



Gambar 1. Tahapan perkembangan otak⁷

Alamat Korespondensi email: gursalsiregar@gmail.com



Defisiensi nutrisi yang dapat mengganggu neurulasi adalah asam folat, kolin, seng, zat besi, tembaga, asam lemak, yodium, vitamin A, piridoksin, vitamin D, dan vitamin C. Gangguan neurulasi ini dapat mengakibatkan keadaan kranioskisis totalis, anensefali, mieloskisis, ensefalokel, iniensefali, spina bifida, disrafisme spinal, meningokel, mielomeningokel, dan hidrosefalus.^{4,6,8}

Proliferasi

Proliferasi 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.^{3,6}

Migrasi

Proses migrasi terjadi pada usia gestasi ke-3 sampai ke-5 bulan. Pada akhir migrasi, pada serebrum akan terbentuk korteks serebral, sedangkan pada serebelum akan terbentuk sel Purkinje.^{6,7}

Gangguan proses migrasi dapat menyebabkan kelainan skizensefali, lissensefali, polimikrogiria, heterotopia, disgenesis fokal serebrokortikal, dan abnormalitas korpus kalosum.^{6,7} Penelitian menunjukkan bahwa defisiensi seng, asam lemak, zat besi, tembaga, yodium, vitamin

A, piridoksin, vitamin D, dan vitamin C dapat mempengaruhi proses migrasi.²

Organisasi dan Sinaptogenik

Fase organisasi terjadi pada usia gestasi 5 bulan sampai beberapa tahun pasca-kelahiran. Pada fase organisasi, terjadi pertumbuhan akson dan dendrit, sinaptogenesis, apoptosis sel neuron dan glia yang tidak digunakan, proliferasi dan diferensiasi glia. Puncak fase sinaptogenik terjadi pada usia 2-4 tahun. Proses organisasi merupakan komponen penting untuk neuroplastisitas.^{4,6,7}

Gangguan proses organisasi dapat menyebabkan disabilitas intelektual, sindrom Fragile X, sindrom Rett, autisme infantil, sindrom Down, sindrom Angelman, dan distrofia muskuler Duchene.^{4,6,7} Penelitian menunjukkan bahwa defisiensi seng, asam lemak, kolin, zat besi, tembaga, yodium, vitamin A, piridoksin, vitamin D, dan vitamin C dapat mempengaruhi proses sinaptogenetik.^{2,3,10}

Mielinasi

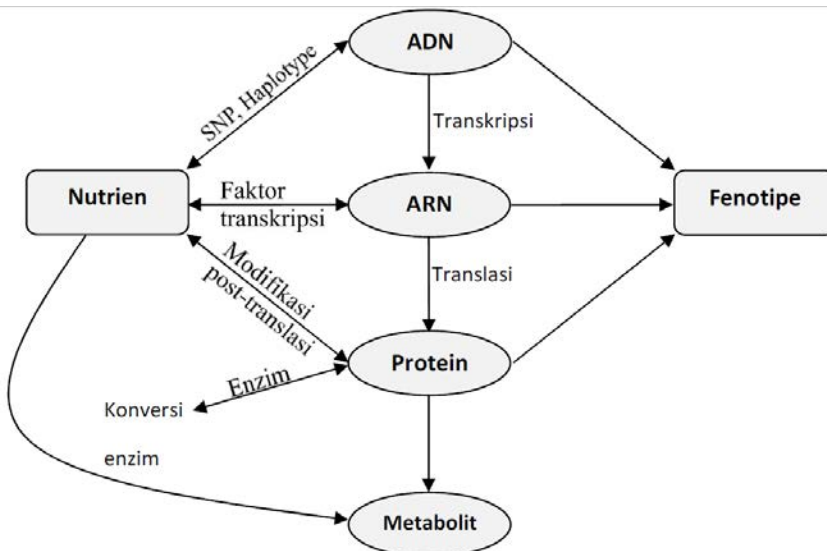
Mielinasi adalah proses penyulungan serabut saraf oleh selubung mielin. Mielinasi dimulai pada akhir trimester ke-2 dan puncaknya terjadi pasca-kelahiran, serta berlanjut hingga dewasa muda.^{6,7,11}

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*.^{6,7,11}

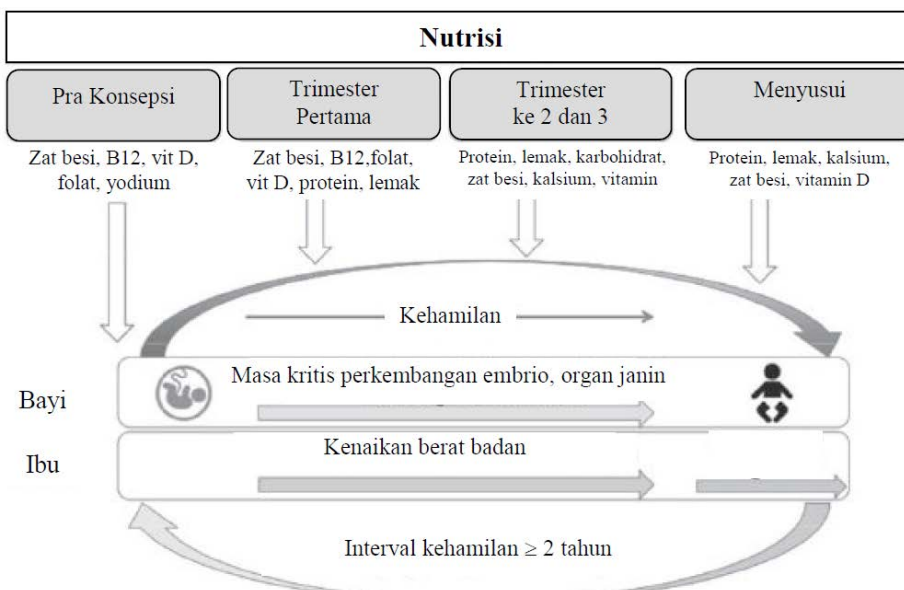
EFEK NUTRISI PADA PERKEMBANGAN OTAK

Nutrisi didefinisikan sebagai makanan yang berguna bagi kesehatan. 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 (dalam miligram atau mikrogram per hari).^{5,9,12}

Nutrisi mempengaruhi modifikasi fenotipe melalui berbagai target molekuler termasuk asam deoksiribonukleat (ADN), asam ribonukleat (ARN), protein, dan metabolit. Modifikasi ini terjadi berdasarkan interaksi



Gambar 2. Hubungan nutrisi dengan fenotipe¹³



Gambar 3. Kebutuhan nutrisi prakonsepsi, kehamilan, dan menyusui¹⁴



genotipe individual dan lingkungan. Interaksi nutrisi dengan genetik terjadi dalam 3 cara, yaitu nutrigenetik, nutrigenomik, dan epigenetik.^{2,3,13} (Gambar 2)

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 mempengaruhi respons terhadap diet. Nutrigenomik mempengaruhi 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 ADN.^{2,13}

MIKRONUTRIEN

Asam Lemak

Lemak merupakan komponen utama penyusun otak yang terdiri dari kolesterol dan fosfolipid yang kaya asam lemak rantai panjang. Lemak menyusun hampir 50%-60% berat kering otak, di mana sekitar 35% lemak adalah asam lemak tidak jenuh dan kebanyakan adalah asam lemak tidak jenuh ganda. 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.^{3,5,10}

Dalam neuron, AA dan DHA berperan sebagai bagian struktural non-mielin dari membran neuron, yaitu AA terdistribusi di fosfolipid membran sekeliling badan 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.^{3,5,10}

Vitamin B

Thiamin berperan penting dalam konduksi saraf dan sintesis neurotransmitter asetilkolin. Penelitian menunjukkan suplementasi thiamin pada anak berhubungan dengan nilai inteligensi yang lebih baik, ketajaman penglihatan, dan memori yang lebih baik.^{3,15}

Riboflavin merupakan prekursor kofaktor enzim *flavin mononucleotide* (FMN) dan *flavin adenine dinucleotide* (FAD), yang terlibat dalam reaksi oksidasi dan reduksi karbohidrat, protein, dan lemak.¹⁵ Sebuah penelitian telah sistematis menyimpulkan bahwa defisiensi riboflavin dapat mengganggu sintesis progesteron yang akan mengganggu neurogenesis, regenerasi sel saraf, perbaikan mielin, dan mekanisme sawar darah otak.¹⁶

Niasin dibutuhkan mitokondria untuk metabolisme koenzim nikotinamida adenina dinukleotida (NAD) dan *NAD phosphate* (NADP).¹⁵ Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa niasin berperan merangsang pertumbuhan akson dan plastisitas sinaps di otak.¹⁷

Asam pantotenat merupakan komponen koenzim A dan berperan dalam berbagai reaksi enzimatik.¹⁵

Piridoksin merupakan koenzim yang dibutuhkan dalam produksi berbagai asam amino neurotransmitter, termasuk serotonin, dopamin, dan noradrenalin. Piridoksin berperan dalam konversi dopa menjadi dopamin. Piridoksin juga berperan dalam sintesis *gamma-amino-butyric acid* (GABA). Defisiensi piridoksin juga berkaitan dengan defisiensi asam folat. Defisiensi piridoksin berhubungan dengan iritabilitas, kejang, dan neuropati perifer pada anak.^{3,15}

Biotin merupakan komponen koenzim A dan berperan dalam proses karboksilasi. Penelitian menunjukkan bahwa biotin berperan dalam remielinasi akson dengan cara meningkatkan produksi mielin, dan dengan mengurangi hipoksia pada akson.¹⁸

Asam folat merupakan vitamin B yang berperan penting dalam proliferasi sel, proses metilasi, transkripsi ADN, dan ekspresi epigenetik. Asam folat berperan dalam sintesis asam nukleat purin dan thimin yang dibutuhkan dalam replikasi ADN dan sintesis asam amino. Penelitian menunjukkan suplementasi asam folat sebelum hamil dan kadar asam folat maternal yang adekuat dapat menurunkan risiko defek tabung neural, termasuk spina bifida dan anensefali.^{2,3,15}

Kobalamin merupakan nutrisi penting dalam pembentukan mielin. Defisiensi kobalamin

berhubungan dengan kerusakan saraf, penurunan kognitif, dan disabilitas intelektual. Defisiensi kobalamin selama kehamilan berhubungan dengan defek tabung neural, mielinasi yang terlambat, dan demielinasi.^{3,15}

Vitamin D

Vitamin D dianggap sebagai neurosteroid dan 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 terdapat di otak.³

Vitamin A

Asam retinoat berperan dalam regulasi ekspresi genetik yang mengatur diferensiasi neural yang penting dalam perkembangan kognitif dan motorik yang dipengaruhi dopamin.¹⁹ Penelitian menunjukkan bahwa anak yang lahir dari ibu yang disuplementasi dengan vitamin A, zat besi, dan asam folat memiliki intelegensi, dan fungsi motorik yang lebih baik pada usia 7-9 tahun ketimbang anak yang lahir dari ibu yang hanya mendapat suplementasi vitamin A saja.²⁰

Vitamin E

Vitamin E berperan sebagai antioksidan yang melindungi 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.²¹

Vitamin C

Sebuah penelitian telah sistematis menyimpulkan bahwa vitamin C berperan sebagai antioksidan di otak, modulasi sistem saraf, dan terlibat dalam angiogenesis. Defisiensi vitamin C dapat menyebabkan penurunan volume hipokampus dan sel saraf pada neonatus.²²

Mineral

Zat besi adalah unsur penting dalam produksi dan pemeliharaan mielin serta mempengaruhi aktivitas saraf. Zat besi membantu kerja enzim seperti sitokrom oksidase yang penting untuk perangsangan saraf. Zat besi juga penting dalam sintesis neurotransmitter seperti serotonin, dopamin, dan norepinefrin.^{2,21} Sebuah penelitian menunjukkan bahwa defisiensi zat besi menghambat neurogenesis



di hipokampus, mempengaruhi plastisitas sinaps dan proses mielinasi.²³

Proses perkembangan saraf yang membutuhkan hormon tiroid terjadi pada akhir trimester pertama sampai awal trimester ke-2 namun kelenjar tiroid janin baru mulai memproduksi pada awal trimester ke-2, dan produksinya masih belum mencukupi.^{2,3,9} Defisiensi yodium yang berat selama periode kritis perkembangan otak akan mengakibatkan penurunan kemampuan kognitif, kerusakan otak yang permanen, bahkan pada tingkatan yang terparah dapat menyebabkan kretinisme. Defisiensi yodium menyebabkan rendahnya kecerdasan sampai disabilitas intelektual.^{3,5,9}

Seng dibutuhkan untuk pembelahan dan aktivitas membran sel otak, neurogenesis, migrasi, dan pembentukan sinaps. Seng

berperan dalam 200 enzim, sintesis protein dan asam nukleat, sehingga berpengaruh langsung terhadap pembelahan, pertumbuhan, dan regenerasi sel.^{3,5,9}

Kolin merupakan prekursor neurotransmitter asetilkolin, dan juga prekursor fosfolipid yang berperan pada membran sel. Kolin dibutuhkan dalam pembentukan seluruh membran, termasuk fosfolipid substansi kelabu dan substansi putih.^{2,3,21}

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.^{2,3}

Tembaga merupakan kation untuk protein yang terlibat dalam metabolisme energi otak,

metabolisme dopamin, aktivitas antioksidan pada otak janin dan neonatus. Tembaga merupakan nutrisi yang penting dalam metabolisme enzim seperti lisil oksidase, elastase, monoamin oksidase, sitokrom oksidase, seruoplasmin, dan *copper-zinc superoxide dismutase*.^{2,21}

RINGKASAN

Perkembangan otak dimulai saat setelah terjadinya konsepsi sampai masa dewasa muda. Perkembangan otak dipengaruhi oleh interaksi genetik, stimulasi, dan nutrisi. Nutrisi berperan penting dalam perkembangan saraf, mulai dari neurulasi sampai mielinasi.

Penelitian telah menunjukkan hubungan antara kadar nutrisi dan perkembangan otak pada anak, baik yang bersifat sementara maupun permanen dan dalam jangka pendek ataupun jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gurnida DA. Nutrisi bagi perkembangan otak. Dalam: Gurnida DA, penyunting. Revolusi kecerdasan. Nutrisi bagi perkembangan otak. Pustaka Universitas Padjajaran. 2011. hal. 1-9.
2. Anjos T, Altmae S, Emmett P dkk. Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. Eur J Nutr. 2013;1-18.
3. Margaret MVE, Campoy C. Nutrition and the developing brain. Dalam: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, penyunting. Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and practice. 6th ed. Edinburgh: Elsevier; 2017. hal. 383-9.
4. Singh V. Development of the nervous system. Dalam: Singh V, penyunting. Textbook of Clinical Neuroanatomy. 2nd ed. New Delhi: Elsevier; 2010. hal. 1-13.
5. Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. Nutr Rev. 2014;72:267-84.
6. Saing JH. Perkembangan otak. Dalam: Pasaribu AP, Yanni GN, Puspitasari R, Ruslie RH, penyunting. Anak sehat, anak Indonesia. Medan: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK USU; 2018. hal. 120-8.
7. Volpe JJ. Neuronal Proliferation, migration, organization, and myelination. Dalam: Volpe JJ, penyunting. Neurology of the newborn. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. hal.51-118.
8. Volpe JJ. Neural tube formation and prosencephalic development. Dalam: Volpe JJ, penyunting. Neurology of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. hal. 1-50.
9. Nyaradi A. The role of nutrition in children's neurocognitive development, from pregnancy through childhood. Front Hum Neurosci. 2013;7:1-31.
10. Simarmata N, Sembiring T, Faranita T, Pratita W. Peranan asam lemak esensial terhadap perkembangan otak dan ketajaman penglihatan. Maj Kedokt Nusantara. 2012;45:171-81.
11. Singh V. Peripheral nerves and ganglia. Dalam: Singh V, penyunting. Textbook of Clinical Neuroanatomy. 2nd ed. New Delhi: Elsevier; 2010. hal. 31-47.
12. Hidajat B, Nasar SS, Sjarif DR. Tinjauan mutakhir tentang makronutrien. Dalam: Sjarif DR, Lestari ED, Mexitalia M, Nasar SS, penyunting. Buku ajar Nutrisi Pediatrik dan Penyakit Metabolik. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2011. hal. 7-24.
13. Kleinman RE, Greer FR. Nutrient-gene interactions. Dalam: Kleinman RE, Greer FR, penyunting. Pediatric Nutrition. 7th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2014. hal. 1-10.
14. Lisnawati Y. Proses pertumbuhan intrauterin: aspek penting yang perlu diperhatikan. Dalam: Oswari H, Djer MM, Dewi R, Harijadi, penyunting. Kiat membuat anak sehat, tinggi, dan cerdas. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2016. hal. 1-11.
15. Kleinman RE, Greer FR. Water-soluble vitamins. Dalam: Kleinman RE, Greer FR, penyunting. Pediatric Nutrition. 7th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2014. hal. 517-34.
16. Brinton RD, Thompson RF, Foy MR, dkk. Progesterone receptors: form and function in brain. Front Neuroendocrinol. 2008;29:313-39.
17. Cui X, Chopp M, Zacharek A, Roberts C, Buller B, Ion M, dkk. Niacin treatment of stroke increases synaptic plasticity and axon growth in rats. Stroke. 2010;41:2044-9.
18. Sedel F, Bernard D, Mock DM, Tourbah A. Targeting demyelination and virtual hypoxia with high-dose biotin as a treatment for progressive multiple sclerosis. Neuropharmacol. 2016;110:644-53.
19. Liao WL, Tsai HC, Wang HF, dkk. Modular patterning of structure and function of the striatum by retinoid receptor signaling. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:6765-70.
20. Christian P, Murray-Kolb LE, Khatri SK, dkk. Prenatal micronutrient supplementation and intellectual and motor function in early school-aged children in Nepal. JAMA. 2010;304:2716-23.
21. Gonzalez HT, Visentin S. Micronutrients and neurodevelopment: an update. Arch Argent Pediatr. 2016;114:570-5.
22. Hansen SN, Nyborg PT, Lykkesfeldt J. Does vitamin C affect cognitive development and function? Nutrients. 2014;6:3818-46.