



PERKEMBANGAN OTAK DAN FUNGSI KOGNITIF ANAK: PERAN NUTRISI DAN SISTEM IMUN PADA AWAL KEHIDUPAN

Rahmi Novita Yusuf^{1*} dan Helmi²

^{1&2}Program Studi Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

*E-Mail : rahminovitayusufmy@yahoo.com

DOI : <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v10i2.6289>

Submit: 29-10-2022; Revised: 29-11-2022; Accepted: 05-12-2022; Published: 30-12-2022

ABSTRAK: Otak manusia memiliki sekitar 86 miliar sel neuron, yang memiliki fungsi untuk mengirimkan sinyal atau impuls dari dan ke otak. Otak merupakan organ yang vital dalam keberlangsungan hidup manusia. Otak manusia mulai terbentuk pada pertengahan trimester pertama kehamilan. Jenis penelitian menggunakan metode *literature review* yang bersumber dari jurnal yang di publikasi yang berhubungan dengan perkembangan otak dan fungsi kognitif anak; peran nutrisi dan sistem imun pada awal kehidupan. Seluruh jurnal dan artikel diperoleh dari: Pubmed, PMC, Google Cendikia dengan kriteria inklusi jurnal yang membahas tentang sistem imun (mikroglia, sitokin pro inflamasi IL-1 β , α , IL-6, TNF α) fungsi kognitif, perkembangan otak anak (Prekursor faktor neurotropik (BDNF), faktor pertumbuhan saraf (NGF)), dan nutrisi (Mikrobiota usus, *modified cassava flour* (MOCAF)) yang *full texts*. Hasil dari penelitian ini adalah Mikrobiota memiliki fungsi dalam proses penyerapan zat gizi, baik makro nutrisi ataupun mikronutrien yang dibutuhkan oleh otak janin untuk perkembangan fungsi. Konsumsi MOCAF juga berperan dalam penyerapan kalsium yang dibutuhkan oleh otak janin untuk proses neurogenesis dan sinaptogenesis. Ketidak seimbangan mikrobiota usus telah terbukti berperan dalam gangguan perkembangan otak dan fungsi kognitif pada anak ASD. Selain nutrisi sistem mikroglia dalam sistem imun juga berperan besar sebagai unsur utama perkembangan otak dan fungsi kognitif. Disfungsi mikroglia di sistem saraf pusat memicu sitokin proinflamasi melalui ROS, sehingga terbukti telah mempengaruhi neurogenesis, sinaptogenesis, migrasi sel, kehidupan sel neuron, dan memicu penyakit neurodegeneratif pada keturunan berikutnya.

Kata Kunci: Otak, Kognitif, Nutrisi, Sistem Imun.

ABSTRACT: The human brain has about 86 billion neuron cells, which have the function of sending signals or impulses to and from the brain. The brain is a vital organ in human survival. The human brain begins to form in the middle of the first trimester of pregnancy. This type of research uses the literature review method sourced from published journals related to brain development and cognitive function of children; the role of nutrition and the immune system at the beginning of life. All journals and articles are obtained from: Pubmed, PMC, Google Cendikia with journal inclusion criteria that discuss the immune system (microglia, pro-inflammatory cytokines IL-1 β , α , IL-6, TNF α) cognitive function, child brain development (Precursor neurotrophic factors (BDNF), nerve growth factors (NGF)), and nutrition (Intestinal microbiota, *modified cassava flour* (MOCAF)) which are full texts. The result of this study is that the microbiota has a function in the process of absorbing nutrients, Both macronutrients and micronutrients needed by the fetal brain for the development of function. Mocaf consumption also plays a role in the absorption of calcium needed by the fetal brain for the process of neurogenesis, synaptogenesis. Gut microbiota imbalances have been shown to play a role in impaired brain development and cognitive function in ASD children. In addition to nutrition, the microglia system in the immune system also plays a big role as the main element of brain development and cognitive function. Microglia dysfunction in the central nervous system triggers proinflammatory cytokines through ROS so it is shown to have affected neurogenesis, synaptogenesis, cell migration, neuron cell life and triggered neurodegenerative diseases in subsequent offspring.

Keywords: Brain, Cognitive, Nutrients, Immune System.





PENDAHULUAN

Otak manusia memiliki sekitar 86 miliar sel neuron, yang memiliki fungsi untuk mengirimkan sinyal atau impuls dari dan ke otak. Sel-sel sistem saraf saling berhubungan dan melibatkan panca indera sebagai reseptor penerima rangsangan. Otak merupakan organ yang vital dalam keberlangsungan hidup manusia. Otak manusia mulai terbentuk pada pertengahan trimester pertama kehamilan. Perkembangannya dimulai dengan pembentukan sel progenitor neuron yang akan mengalami diferensiasi dan migrasi sehingga membentuk subplate korteks (Suryawan & Endaryanto, 2021).

Perkembangan sel neuron pada sistem saraf tidak bisa dilepaskan dari peran besar sistem imun. Hasil studi menunjukkan bahwa mikroglia berkontribusi pada perkembangan sistem saraf pusat dan gangguan fungsi dari mikroglia menyebabkan patologi perkembangan saraf. Mikroglia ditemukan dekat pembuluh darah di otak yang sedang berkembang, hal ini menunjukkan bahwa mikroglia berperan pada angiogenesis selama perkembangan saraf (Zengeler & Lukens, 2021).

Prenatal Hyperhomosisteinemia (PHHC) merupakan salah satu penyebab terjadinya perubahan struktur dan fungsi sel, sistem organ, dan jalur homeostasis pada organisme yang sedang berkembang dan meningkatkan resiko patologi. Plasenta memiliki peranan yang sangat besar dalam transportasi ibu ke janin (Arutjunyan *et al.*, 2020). Ketidak seimbangan kadar homosistein pada masa prenatal dapat menimbulkan gangguan fungsi otak janin, hal ini dihubungkan dengan peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi dalam darah ibu.

Nutrisi memiliki peran yang besar dalam PHHC. Anemia pada masa prenatal menyumbang angka komplikasi yang tinggi pada fungsi plasenta dan perkembangan otak janin. Anemia prenatal juga beresiko terhadap kelahiran prematur. Bayi yang lahir prematur memiliki resiko keterlambatan perkembangan saraf yang lebih tinggi dari pada bayi yang sesuai usia kehamilan. Penelitian sebelumnya telah mengkonfirmasi bahwa mikrobiota usus pada awal kehidupan janin mempengaruhi perkembangan saraf selanjutnya. Penelitian lain juga memaparkan peran MOCAF dalam proses sinaptogenesis dan neurogenesis pada awal kehidupan (Tapia *et al.*, 2021).

Berdasarkan hal di atas maka peneliti tertarik untuk melakukan *literature review* terhadap perkembangan otak dan fungsi kognitif anak, peran nutrisi dan sistem imun pada awal kehidupan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui peran nutrisi (Mikrobiota Usus, MOCAF) dalam perkembangan sistem saraf dan fungsi kognitif, dan untuk mengetahui bagaimana peran sistem imun adaptif dan perkembangan sistem saraf dan fungsi kognitif.





METODE

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana peran nutrisi dan sistem imun pada awal kehidupan terhadap perkembangan otak dan fungsi kognitif anak. Penelitian dilakukan pada bulan Agustus sampai dengan september 2022. Jenis penelitian menggunakan metode *literature review* yang bersumber dari jurnal yang di publikasi yang berhubungan dengan perkembangan otak dan fungsi kognitif anak, peran nutrisi dan sistem imun pada awal kehidupan. Seluruh jurnal dan artikel diperoleh dari: Pubmed, PMC, *Google* Cendikia dengan kriteria inklusi jurnal yang membahas tentang sistem imun (mikroglia, sitokin pro inflamasi IL-1 β , α , IL-6, TNF α) fungsi kognitif, perkembangan otak anak (prekursor faktor neurotropik (BDNF), faktor pertumbuhan saraf (NGF)), dan nutrisi (mikrobiota usus, *modified cassava flour* (MOCAF)) yang *full texts*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Peran Nutrisi pada Perkembangan Sistem Saraf dan Fungsi Kognitif

Telah banyak studi yang mengkaitkan antara perkembangan otak anak dan sistem kekebalan bawaan pada usia dini yang dihubungkan dengan mikrobiota usus. Hasil studi eksperimental memaparkan bahwa peran mikrobiota dalam kecemasan dari 672 individu dengan anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN) atau keduanya memiliki satu atau lebih gangguan kecemasan seumur hidup (Yu *et al.*, 2020). Studi terbaru juga memperlihatkan bahwa stres prenatal pada tikus terkait dengan perubahan mikrobioma, tingkat sitokin, dan pengurangan faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) pada keturunannya, hal ini menunjukkan hubungan antara mikrobioma pada tahap awal dan perubahan perilaku pada orang dewasa. Transfer mikrobioma *vagina* dari ibu yang stres ke anak yang tidak stres menghasilkan kortikosteron yang lebih tinggi dan ekspresi gen yang berubah dalam nukleus para ventrikular (PVN) hipotalamus setelah paparan stres di masa dewasa (Tapia *et al.*, 2021).

Studi eksperimen pada hewan coba memperlihatkan bahwa pemberian *Lactobacillus plantarum* PS 128 (PS128) mengurangi kecemasan dan perilaku depresi pada tikus. PS128 secara signifikan menurunkan tingkat peradangan dan kortikosteron. Pemberian strain tunggal *Lactobacillus helveticus* NS8 meningkatkan kadar serotonin, norepinefrin (NE) dan faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) di hipokampus. Strain tunggal *B. Longum* 1714 menurunkan stres, depresi dan perilaku kecemasan. *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) dapat menurunkan kecemasan dan depresi. Asupan JB-1 menyebabkan perubahan yang bergantung pada wilayah dalam ekspresi reseptor GABA di otak dan mengurangi tingkat kortikosteron plasma (CORT). Pemberian strain tunggal *Bifidobacterium longum* NCC3001 efektif dalam mengobati kecemasan. Ekspresi BDNF di *hippocampus* diregulasi setelah pemberian strain tunggal *B. Longum* NCC3001 (Berliyanti *et al.*, 2020).

Peran mikrobiota dalam perkembangan otak (kelompok yang mengalami gangguan perilaku ADHD atau *Asperger syndrom* pada saat usia 13 tahun, ternyata ketika usia 6 bulan pertama mempunyai kolonisasi mikrobiota lebih sedikit dibandingkan anak sehat yang tidak mengalami gangguan perilaku. Temuan





terbaru pemberian strain probiotik *Bifidobacteria breve* M-16 V pada bayi terbukti mempunyai dampak yang multi sistem. Antara lain optimalisasi kolonisasi *bifidobacteria* saluran cerna anak prematur, BBLR, mengurangi beratnya dermatitis atopik, alergi makanan, rinitis alergi, dan asam (Suryawan & Endaryanto, 2021). Studi lain juga menyebutkan bahwa ibu hamil yang obesitas ketika dilakukan terapi microbiota usus memiliki pengaruh terhadap perkembangan otak pada fetal yang dikandungnya (Basak *et al.*, 2022).

studi juga menghubungkan antara konsumsi tepung MOCAF dengan kejadian Autisme (ASD). MOCAF memiliki kandungan gizi yang tinggi besi, kalium, Kalsium, seng, vitamin B2, vitamin C, dan bebas gluten serta kasein. Hasil uji secara *eksperimental* murni yang dilakukan pada 5 panelis terbatas dan 25 orang tidak terlatih (orang tua beserta anak ASD) didapatkan hasil uji organoleptik tepung MOCAF dengan rata-rata 2,97. Kandungan kalsium, magnesium, dan vitamin B6 per 60 g *Soft Chewy Cookies* berdasarkan analisis laboratorium adalah 176,4 mg, 6,9 mg, dan 0,12 mg sehingga layak sebagai jajanan sumber kalsium bebas gluten dan kasein yang cocok dikonsumsi oleh anak ASD (Prasetyo, 2020).

Kalsium pada perkembangan sistem saraf memiliki peran penting, kalsium terlibat langsung dalam proses kontaksi otot dan penghantaran sinyal-sinyal pada proses sinaptogenesis, dan neurogenesis (Sharma & Bajwa, 2022). Studi lain juga telah memaparkan peran MOCAF diperkaya Inulin memiliki peran dalam proses penyerapan kalsium pada tikus kurang gizi dimana hasilnya daya serap dan retensi kalsium tertinggi terdapat pada kelompok tikus kurang energi protein yang diberi diet MOCAF manggu dengan inulin (KEP M2 = $97,47 \pm 0,39\%$ dan $97,4 \pm 0,4\%$). Bioavailabilitas kalsium lebih tinggi pada kelompok tikus kurang gizi yang diberi diet berbasis MOCAF. Kadar kalsium tulang tibia paling tinggi terdapat pada kelompok tikus kurang protein yang diberi diet MOCAF mentega dengan inulin (KP T2= $41,1 \pm 3,59\%$) dan berbeda signifikan dengan kelompok tikus kurang energi protein yang diberi diet MOCAF Manggu tanpa inulin (KEP M1= $25,7 \pm 6,71\%$). Disimpulkan bahwa diet berbasis MOCAF dengan inulin dapat membantu penyerapan kalsium pada tikus kurang gizi (Astuti *et al.*, 2020).

Studi ekperimental tepung MOCAF menjadi brownies kukus juga ditemukan hasil kualitas brownies kukus tepung MOCAF dengan menggunakan 100% tepung MOCAF dilihat dari aspek: 1) tekstur dengan skor rata-rata 2,85 berada pada kategori baik sesuai dengan tolak ukur lembut dan beremah; 2) aspek rasa dengan skor rata-rata 2,95 berada pada kategori baik dengan tolak ukur memiliki rasa manis dan terasa coklat; dan 3) aspek aroma dengan skor rata-rata 2,85 berada pada kategori baik dengan tolak ukur dominan memiliki aroma coklat dan aroma khas tepung singkong (Fransiska *et al.*, 2019). Hasil studi ini memperlihatkan bahwa tepung MOCAF memiliki tekstur yang aman untuk dijadikan makanan yang bisa oleh untuk menjadi makanan yang bernilai gizi tinggi untuk pemenuhan nutrisi bayi dan anak.

Hasil studi lain tentang biskuit MOCAF Garut tinggi zat besi meningkatkan kadar Fe darah dan Hb pada tikus *Sprague Dawley* memperlihatkan hasil bahwa terdapat perbedaan kenaikan nilai Fe darah dan hemoglobin yang





bermakna setelah pemberian biskuit untuk setiap kelompok ($p=0,00$). Perlakuan terbaik adalah kelompok P3 dengan kenaikan nilai Fe darah dan hemoglobin tertinggi ($6,65 \pm 0,49 \mu\text{g/dl}$; $3,62 \pm 0,06 \text{ gr/dl}$). Kesimpulannya, pemberian biskuit pada balita berbahan dasar Mocaf Garut yang disubstitusi hati ayam dan bayam merah (mogatiyam) dapat meningkatkan nilai Fe darah dan Hb tikus anemia (Sari *et al.*, 2018).

Pada penelitian ini kami menyimpulkan bahwa pemberian MOCAF baik pada hewan coba dan anak dengan ASD memiliki pengaruh terhadap penyerapan kalsium, besi, dan vitamin B2. Kadar kalsium, besi, vitamin B2, dan kalium pada perkembangan saraf berperan dalam kehidupan sel, migrasi sel, neurogenesis, dan sinaptogenesis. Penelitian lain juga menyatakan bahwa terapi diet bebas gluten dan bebas casein bisa memperbaiki mood pada anak autisme (Berawi & Puspitha, 2016). MOCAF merupakan tepung yang tidak memiliki komposisi gluten dan casein.

Dari hasil penelitian ini kami berasumsi bahwa asupan nutri dari awal fase pembentukan janin memiliki peran besar dalam kerja dari perkembangan otak pada sistem saraf pusat telah berperan dari awal perkembangan janin hingga di kehidupan berikutnya setelah kelahiran. Mikrobiota usus dan MOCAF memiliki peran pada fungsi plasenta di fase prenatal dan fase kehidupan setelah kelahiran, tepatnya 1000 hari pertama kehidupan, dimana di fase ini dibutuhkan asupan nutri yang adekuat untuk perkembangan fungsi sistem saraf dan fungsi kognitif. Disfungsi plasenta berpengaruh besar pada proses neurogenesis, sinaptogenesis, dan fungsi lainnya pada otak janin dan kehidupan berikutnya setelah kelahiran. Namun dari uji eksperimental yang telah dilakukan oleh penelitian sebelumnya belum secara rinci memaparkan mikrobiota usus mana yang paling berperan dalam sistem perkembangan otak dan kognitif pada awal pembentukan masih perlu dibuktikan, dan MOCAF sebagai jenis asupan gizi terbaru juga masih perlu dikaji lebih dalam keterkaitannya secara langsung pada faktor pertumbuhan saraf (BDNF, NGF).

Peran Sistem Imun pada Perkembangan Otak dan Fungsi Kognitif

Sitokin berperan sebagai molekul utama dalam regulasi komunikasi antar sel-sel imun, dan neurotransmitter digambarkan sebagai molekul mediator untuk interaksi antar neuron atau antar glia dengan neuron (Sharma & Bajwa, 2022) 80 % sel imun dalam otak adalah mikroglia. Mikroglia menjadi sel imun bawaan yang utama dalam otak dan menjadi ciri dalam konteks perkembangan saraf. Mikroglia memiliki kapasitas secara langsung menginduksi kematian sel melalui sekresi faktor berbahaya, termasuk spesies oksigen reaktif (ROS) dan faktor pertumbuhan saraf (NGF) (Chausse *et al.*, 2020).

Molekul imun bawaan berperan pada banyak proses perkembangan saraf termasuk neurogenesis, gliogenesis, migrasi sel, regulasi proliferasi, kelangsungan hidup sel, pertumbuhan neurit, sinaptogenesis, eliminasi sinaps, dan masih banyak lainnya. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa sitokin memediasi beragam proses dalam sistem saraf pusat seperti neurogenesis, mengendalikan peralihan ke gliogenesis, pencarian jalur akson diferensiasi, dan kelangsungan hidup. Keluarga sitokin Interleukin 1 (IL-1) termasuk IL-1 α , IL-1 β dan IL-33 menjadi mediator





inflamasi untuk mengaktifkan dan mempolarisasi banyak jenis sel sistem imun dalam sistem saraf pusat. IL-1 α dan IL-1 β diketahui mempengaruhi proses neurogenesis, dan dalam beberapa penelitian juga memperlihatkan peningkatan proliferasi dan diferensiasi neuron, disisi lain sitokin ini juga bisa sebagai mediator penghambat proses tersebut (Zengeler & Lukens, 2021).

Studi yang dilakukan pada tikus *Wister* jantan yang diberi perlakuan *Hyperhomosisteinemia* (HHC) pada masa prenatal memperlihatkan hasil bawah efek neurotoksik meningkatkan sensitivitas sel sistem saraf terhadap kerusakan eksitotoksik dan oksidatif, penurunan tingkat kelangsungan hidup neuron setelah terjadi peningkatan ROS. Terjadinya HHC baik secara akut ataupun kronis menyebabkan terjadinya peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi (IL-1 β , IL-6, TNF- α) dalam darah dan otak tikus (Arutjunyan *et al.*, 2020).

Hasil eksperimen pada hewan coba memperlihatkan bahwa pemuatan metionin meningkatkan kadar HC dalam darah tikus hamil dan dalam darah dan otak janin. Pada hari E3, sebelum pemberian air (kontrol) atau metionin (kelompok eksperimen), kandungan HC dalam darah tikus betina adalah $5,70 \pm 0,37$ M pada kelompok kontrol dan $5,70 \pm 0,70$ M pada kelompok eksperimen. Pada hari E7, darah dari tikus betina diambil sampelnya 1, 6, 18, dan 24 jam setelah pemberian metionin. signifikan ($p < 0,01$) peningkatan kandungan HC diamati 1 jam setelah pemberian metionin per oral dengan konsentrasi HC maksimal ($130,60 \pm 33,48$ M) setelah 6 jam vs. kelompok kontrol hewan ($5,23 \pm 0,10$ M). Namun, setelah 18 jam, kandungan HC pada kelompok eksperimen menurun ke konsentrasi yang diamati pada kelompok kontrol ($5,46 \pm 0,14$ M). Pada hari E12 dan E20, dinamika perubahan kandungan HC sama, tetapi konsentrasi HC pada kelompok eksperimen menurun secara signifikan kemudian (24 jam setelah pemberian metionin). Tingkat maksimal HC yang melebihi kontrol lebih dari 10 kali diamati 1-6 jam setelah pemberian metionin (Arutjunyan *et al.*, 2020).

Peningkatan ROS oleh *makrofag* memiliki peran penting dalam aktivitas sekresi sitokin. HHC yang terjadi di sepanjang fase prenatal telah berhasil mengganggu fungsi dari kerja plasenta. Disfungsi plasenta ini memicu reaksi ROS dan sitokin proinflamasi sehingga mempengaruhi perkembangan otak dan fungsi kognitif pada janin dan berdampak pada bayi baru lahir dan tahapan pertumbuhan berikutnya. IL-1 β dan sitokin proinflamasi lainnya dapat dimediasi oleh perubahan kandungan faktor neurotropik baik di otak janin ataupun di plasenta. Studi menyakini bahwa neurotrophin (BDNF, NGF) di produksi oleh berbagai sel imun memainkan peran penting dalam perkembangan gangguan *neurodegenerative* (Schepanski *et al.*, 2018).

Penelitian lain juga memperlihatkan uji pada tikus, dimana dengan hilangnya populasi imun adaptif menunjukkan perilaku termasuk defisiensi Rag. IFN α , IFN γ , TNF α , IL-2, IL-4, IL-13, IL-17 semua telah ditunjukkan untuk mengubah perilaku tikus sehat. Uji pada anak-anak SCID (*severe combine immunodeficiency disease*) yang kekurangan sel T dan Sel B secara konsisten menunjukkan penurunan perkembangan neurokognitif (Pasciuto *et al.*, 2020). Periode kehamilan manusia yang berkepanjangan dan penyediaan antibodi ibu





dalam susu setelah kehamilan berdampak pematangan yang relatif terlambat dari sistem kekebalan adaptif. Perkembangan otak dan sistem imun pada awal kehidupan (kedua sistem pada awal kehidupan berkembang dengan tahapan yang hampir bersamaan, menunjukkan interaksi dua arah antara otak dan sistem imun telah dimulai sejak awal kehidupan).

Komunikasi dua arah antara otak dan sistem imun (sel imun dapat berkomunikasi melalui berbagai neurotransmitter, dan sel otak dapat berkomunikasi dengan adanya sitokin sebagai mediator. Hasil eksperimen menyatakan peran sel T dalam berbagai proses otak untuk kemampuan belajar spasial, memori, perilaku emosi dan respon stres. Disisi lain memperlihatkan regulasi sistem imun dalam bentuk Infeksi juga berhubungan dengan perkembangan anak, infeksi enterovirus (EV) pada anak berkaitan dengan gangguan bicara bahasa (HR=1,14, 95% CI: 1,06-1,22), infeksi *Mycoplasma Pneumoniae* juga berhubungan signifikan dengan insiden gangguan bahasa (HR=1,49, 95% CI: 1,23±1,80). Pada anak dan remaja dengan HIV, memiliki skor *pediatric symptom checklist* (PSC) berhubungan signifikan dengan angka proporsi kegagalan virologis. Paparan infeksi pada usia dini (1 tahun pertama awal kehidupan) berhubungan signifikan dengan skor IQ yang rendah pada saat dewasa (usia 18 tahun) MD: -1,61; 95% CI, -1,74-1,47 (Pasciuto *et al.*, 2020).

Studi eksperimental lain pada hewan coba (tikus) yang berhubungan dengan konsentrasi perkembangan *Hyperhomosistenemia prenatal* (hHCY) memperlihatkan hasil bahwa stres oksidatif yang ditimbulkan oleh homosistein selama periode prenatal menyebabkan keterlambatan pematangan otak anak dan penurunan kadar H₂S dalam jaringan otak (Yakovleva *et al.*, 2018) Hasil yang diperoleh dalam model hHCY akut pada hewan dewasa, dimana H₂S melenyapkan stres retikulum endoplasma yang diinduksi homosistein serta defisit pembelajaran dan memori, memperbaiki disfungsi kognitif, menghambat pembentukan aldehida reaktif, dan meningkatkan *glutathione*. Selain itu, ditunjukkan bahwa H₂S endogen diperlukan untuk pembuluh darah plasenta yang sehat untuk mendukung perkembangan janin dan bahwa penurunan aktivitas CSE/H₂S dapat berkontribusi pada patogenesis preklamsia. Hasil menunjukkan bahwa H₂S efektif dalam perlindungan terhadap gangguan perkembangan pada hHCY prenatal dan memiliki peran potensial yang menjanjikan dalam memfasilitasi strategi baru untuk mencegah neurotoksisitas yang diinduksi oleh homosistein/ stres oksidatif (Yakovleva *et al.*, 2018).

Masa prenatal merupakan masa pembentukan embrio, dimana dalam sistem imun diperlukan suplai nutrisi sebagai *imunomodulator*, dalam hal ini vitamin D memiliki peran yang sangat besar. Hasil studi tentang efek vitamin D sebagai *imunomodulator* pada masa kehamilan memperlihatkan hasil sekira 50% wanita dengan hipovitaminosis D hamil setelah IVF (57,1% pada kelompok yang kekurangan dan 39,5 pada kelompok yang tidak mencukupi) dan di insiden yang lebih tinggi, meskipun tidak signifikan secara statistik, kegagalan implanasi juga diamati pada kelompok ini, menunjukkan hubungan antara lebih rendah vitamin D dan gangguan kesuburan pada pasangan OAPS.





Sesuai dengan penelitian sebelumnya, tingkat komplemen C3 yang rendah diamati pada 28% dari semua pasien OAPS. Menariknya 39,5% pasien dengan defisiensi vitamin D dan 57,1% pada defisiensi vitamin D menunjukkan kadar C3 yang rendah, menunjukkan hubungan antara kadar vitamin D yang lebih rendah dan kadar C3 yang lebih rendah, yang mengindikasikan aktivitas komplemen oleh autoantibodi, sementara itu tingkat C3 yang lebih rendah dapat disebabkan oleh defisiensi komplemen C3, dan tidak satupun dari pasien yang menunjukkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi, karakteristik dari defisiensi C3 genetik yang langka.

Pemantauan kadar serum C3 untuk menilai aktivitas penyakit dianjurkan pada pasien dengan penyakit autoimun, khususnya APS. Penelitian menemukan korelasi antara penurunan kadar C3 dan *Flare* pada wanita hamil dengan antibodi *antifosfolipid*. 37% pasien OAPS dengan hipovitaminosis D menunjukkan gejala penyakit berbeda dengan yang tidak ada pada kelompok dengan kadar vitamin D normal. Kesimpulannya, hipovitaminosis D (<30ng/ml) didokumentasikan pada hampir 80% pasien OAPS selama trimester pertama kehamilan dan dikaitkan dengan aktivitas komplemen, peningkatan insiden *flare*, adanya tiroiditis autoimun, insufisiensi plasenta, dan peningkatan yang lebih tinggi pada kejadian preeklamsi (Cyprian *et al.*, 2019).

Sistem imun tidak hanya berperan dalam perkembangan saraf pada tahap embriogenesis tapi memiliki peran sepanjang duar kehidupan, hasil studi eksperimen pada hewan coba yang melakukan meperiksaan bagaimana jalur kekebalan (pola ekspresi atau jalur aktivitas gen) terhadap neurogeneratif pada *alzheimer* dan *parkinson* memperlihatkan hasil bahwa sitokin proinflamsi (IL 6, TNF α) memicu jalur sinaptogenesis dan terbentuknya plak *amyloid* pada hipokampus sehingga merusak jalur persinyalan antar sinap (Hammond *et al.*, 2019).

Dari hasil penelitian ini kami berasumsi bahwa sistem imun sebagai mediator kerja dari perkembangan otak pada sistem saraf pusat telah berperan dari awal perkembang janin hingga dikehidupan berikutnya setelah kelahiran. Mikroglia sebagai sistem imun utama pada sistem saraf pusat memiliki peran pada neurogenesis, sinaptogenesis, dan fungsi lainnya. Sitokin proinflamsi akan mempengaruhi juga proses yang terjadi sistem saraf pusat mulai dari fase prenatal. Namun dari uji eksperimental yang telah dilakukan oleh penelitian sebelumnya, belum secara rinci memaparkan sitokin mana pada sistem imun yang paling berperan dalam sitem perkembangan otak dan kognitif pada awal pembentukan masih perlu dibuktikan.

SIMPULAN

Perkembangan sel neuron pada sistem saraf tidak bisa dilepaskan dari peran besar nutrisi di fase awal kehidupan dan peran sistem imun. Mikrobiota memiliki fungsi dalam proses penyerapan zat gizi, baik makro nutrien ataupun mikronutrien yang dibutuhkan oleh otak janin untuk perkembangan fungsi. Konsumsi MOCAF juga berperan dalam penyerapan kalsium yang dibutuhkan oleh otak janin untuk proses neurogenesis dan sinaptogenesis. Ketidakseimbangan





mikrobiota usus telah terbukti berperan dalam gangguan perkembangan otak dan fungsi kognitif pada anak ASD. Selain nutrisi, sistem mikroglia dalam sistem imun juga berperan besar sebagai unsur utama perkembangan otak dan fungsi kognitif. Disfungsi mikroglia di sistem saraf pusat memicu sitokin proinflamasi melalui ROS sehingga terbukti telah mempengaruhi neurogenesis, sinaptogenesis, migrasi sel, kehidupan sel neuron, dan memicu penyakit neurodegeneratif pada keturunan berikutnya.

SARAN

Dibutuhkan penelitian lebih lanjut secara klinis dengan uji perlakuan untuk melihat sejauh mana mikrobiota usus dan MOCAF mempengaruhi proses pertumbuhan saraf dan fungsi kognitif pada awal kehidupan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada semua pihak yang telah terlibat dalam merangkum pak literatur review ini. Sehingga penelitian ini bisa selesai tepat waktu.

DAFTAR RUJUKAN

- Arutjunyan, A.V., Milyutina, Y.P., Sheherbitskaia, A.D., Kerkeshko, G.O., Zalozniaia, I.V., and Mikhel, A.V. (2020). Neurotrphins of the Fetal Brain and Placenta in Prenatal Hyperhomocysteinemia. *Biochemistry*, 85(2), 213-223.
- Astuti, I.D., Rimbawan., Setiawan, B., dan Herminiati, A. (2020). Efektivitas Penyerapan Kalsium pada Model Tikus Kurang Gizi yang Diberi Diet Berbasis Mocaf Diperkaya Inulin. *Nutri-Sains: Jurnal Gizi, Pangan, dan Aplikasinya*, 4(2), 77-92.
- Basak, S., Das, R.K., Banerjee, A., Paul, S., Pathak, S., and Duttaroy, A.K. (2022). Maternal Obesity and Gut Microbiota are Associated with Fetal Brain Development. *Nutrients*, 14(1), 1-16.
- Berawi, K.N., dan Puspitha, F.C. (2016). Terapi Diet Bebas Gluten dan Bebas Casein pada Autism Spectrum Disorder (ASD). *Majority*, 5(1), 38-42.
- Berliyanti, A.R., Supriyadi, A., dan Kusdiyantini, E. (2020). Deteksi Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) pada Bakteri Asam Laktat Hasil Isolasi Produk Fermentasi Petis Ikan dari Rembang. *NICHE Journal of Tropical Biology*, 3(2), 59-67.
- Chausse, B., Kakimoto, P.A., and O. Kann, O. (2020). Microglia and Lipids: How Metabolism Controls Braininnate Immunity, *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 112(1), 137-144.
- Cyprian, F., Lofkou, E., Varoudi, K., and Girardi, G. (2019). Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Frontiers in Immunology*, 10(1), 1-17.
- Fransiska, P.W.M., Damiaty., dan Suriani, N.M. (2019). Studi Eksperimental Tepung Mocaf (Modified Cassava Flour) Menjadi Brownies Kukus. *Jurnal Bosaparis: Pendidikan Kesejahteraan Keluarga*, 10(1), 11-22.





- Hammond, T.R., Marsh, S.E., and Stevens, B. (2019). Immune Signaling in Neurodegeneration. *Immunity*, 50(4), 955-974.
- Pasciuto, E., Burton, O.T., Roca, C.P., Lagou, V., Rajan, W.D., Theys, T., Mancuso, R., Tito, R.Y., Kouser, L., Vegh, Z.C., Fuente, A.G.D.L., Prezzemolo, T., Mascali, L.G., Brajic, A., Whyte, C.E., Yshii, L., Muriana, A.M., Naughton, M., Young, A., Moudra, A., Lemaitre, P., Poovathingal, S., Raes, J., Strooper, B.D., Fitzgerald, D.C., Dooley, J., and Liston, A. (2020). Microglia Require CD4T Cells to Complete the Fetal to Adult Transition. *Cell Press*, 182(3), 625-640.
- Prasetyo, K.D. (2020). Formulasi Soft Chewy Cookies Bebas Gluten dan Kasein Berbasis Tepung Mocaf (Modified Cassava Flour) Kombinasi Tepung Millet Putih (*Panicum Miliceum L.*) untuk Anak Dengan Autism Spectrum Disorder (ASD). *Thesis*, Universitas Airlangga.
- Sari, H.P., Agustia, F.C., Subardjo, Y.P., dan Ramadhan, G.R. (2018). Biskuit Mocaf Garut Tinggi Zat Besi Meningkatkan Kadar FE Darah dan Kadar Hemoglobin pada Tikus Sprague Dawley, *Jurnal Gizi Indonesia (The Indonesian Journal of Nutrition)*, 7(1), 49-53.
- Schepanski, S., Buss, C., Opatz, I.L.H., and Arck, P.C. (2018). Prenatal Immune and Endocrine Modulators of Offspring's Brain Development and Cognitive Functions Later In Life. *Frontiers in Immunology*, 9(1), 1-15.
- Sharma, H., and Bajwa, J. (2022). Approach Probiotics Mental Health as a Psychobiotics. *Archives of Microbiology*, 204(1), 1-20.
- Suryawan, A. dan Endaryanto, A. (2021). Perkembangan Otak dan Kognitif Anak: Peran Penting Sistem Imun pada Usia Dini. *Sari Pediatri*, 23(4), 279-284.
- Tapia, E.N., Toledano, L.A., Sebastiani, G., Delgado, M.S., Algar, O.G., and Fernández, V.A. (2021). Effects of Microbiota Imbalance in Anxiety and Eating Disorders: Probiotics as Novel Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 1-43.
- Yakovleva, O.V., Ziganshina, A.R., Dmitrieva, S.A., Arslanova, A.N., Minibayeva, F.V., Khaertdinov, N.N., Ziyatdinova, G.K., Giniatullin, R.A., and Sitdikova, G.F. (2018). Hydrogen Sulfide Ameliorates Developmental Impairments of Rat Offspring with Prenatal Hyperhomocysteinemia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 13(1), 1-13.
- Yu, H., Li, M., Li, Z., Xiang, W., Yuan, Y., Liu, Y., Li, Z., and Xiong, Z. (2020). Coping Style, Social Support and psychological Distress in the General Chinese Population in the Early Stages of the COVID-19 Epidemic. *BMC Psychiatry*, 20(1), 1-11.
- Zengeler, K.E., and Lukens, J.R. (2021). Innate Immunity at the Crossroads of Healthy Brain Maturation and Neurodevelopmental Disorders. *Nat Rev Immunol*, 21(7), 454-468.

