

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Proses tumbuh kembang dan fungsi kognitif seorang anak erat kaitannya dengan kualitas asupan makro dan mikronutrien dalam kandungan makanan anak sehari-hari.^{1,2} Mikronutrien mempunyai peranan penting pada perkembangan neurokognitif seorang anak. Fungsi neurokognitif pada seorang anak melibatkan peranan neuroplastisitas neuron. Perkembangan fungsi kognitif anak diawali dari tahap perkembangan maturasi otak dan sensitivitas terhadap rangsangan stimulus eksterna yang optimal terjadi pada pada 1000 hari pertama kehidupan seorang anak. Oleh karena periode periode kritis ini terjadi peningkatan densitas sinaps dan fungsi otak yang berlanjut terus sampai dewasa.³

Akhir-akhir ini banyak penelitian tentang pemberian asupan mikronutrien terkait dengan fungsi kognitif. Pemberian asupan mikronutrien yang termasuk suplemen neurotropik bertujuan untuk meningkatkan neurogenesis. Proses ini melalui pembentukan *nerve growth factor*, neurotransmisi dengan mengaktifkan pintu calcium dan juga pada proses sinaptoplastisitas.^{4,5} Perkembangan fungsi kognitif berkaitan dengan perkembangan otak, khususnya perkembangan bagian cerebrum dan hipokampus. Perkembangan bagian cerebrum dan hipokampus yang berhubungan dengan fungsi kognitif meliputi proses mielinisasi dan sinaptoplastisitas terutama pada individu seorang anak. Proses mielinisasi dan sinaptoplastisitas dimulai dari saat pemuahan *dan* mulai optimal saat mencapai

usia tiga tahun kehidupan seorang anak dan proses ini berlangsung terus sampai mencapai usia dewasa. Pada usia dua tahun perkembangan bagian otak cerebrum dan hipokampus sudah mencapai 80% dari berat otak dewasa.¹

Perkembangan mielinisasi dan sinaps pada otak terutama pada bagian cerebrum dan hipokampus sudah dimulai sejak awal kehamilan. Perkembangan cerebrum dan hipokampus dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain aktivasi beberapa protein neurotropik seperti *Brain Derived Neurotrophic* (BDNF), Synaptophysin dan Dopamin. Aktivasi berupa protein neurotropik ini melalui berbagai proses biogenesis pada mitokondria melewati pengaktifan jalur CREB, penambahan jumlah mitokondria.^{6,7} Berbagai upaya untuk mengoptimalkan proses metabolisme pada biogenesis mitokondria yang berkaitan dengan peningkatan fungsi kognitif kemungkinan dipengaruhi dengan pemberian suplementasi neurotropik antara lain pemberian Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt *Seed*) dalam kaplet Glucopala.

Glucopala merupakan Ekstrak Biji Pala yang mengandung zat aktif PPAR- γ . Hasil Penelitian terdahulu dari PPAR- γ agonis dari Ekstrak Biji Pala ditemukan dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus model diabetes melitus tipe 2.⁸ Akan tetapi sampai saat ini belum diketahui ada tidaknya pengaruh PPAR- γ agonis dari Ekstrak Biji Pala terhadap fungsi kognitif. PPAR- γ berkaitan dengan kerja metabolisme pada tingkat selular di otak. Demikian pula halnya belum pernah dilaporkan fenomena biomolekuler peningkatan fungsi kognitif dengan pemberian PPAR- γ agonis dari Ekstrak Biji Pala.⁸

Fungsi kognitif pada anak melibatkan beberapa aktivasi protein neurotropik. Beberapa protein utama pada vesikel pre sinaptik di neuron antara lain, synaptophysin (SYP). SYP merupakan protein integral pada membran vesikel presinaptik neuron yang berperan pada proses eksositosis vesikel neuron. Proses eksositosis vesikel neuron yang meningkat dapat menyebabkan optimalisasi fungsi kognitif pada cerebrum dan hipokampus. Hal ini dapat terlihat pada penelitian terdahulu pada hewan coba yang ditemukan adanya peningkatan ekspresi mRNA synaptophysin. Peningkatan ekspresi mRNA synaptophysin berbanding lurus dengan peningkatan *performance spatial memory*.⁹ Pada proses eksositosis vesikel akan membawa neurotransmitter Dopamin pada sel neuron dopaminergik pada ujung presinaptik neuron. Pelepasan neurotransmitter dopaminergik pada ujung presinaptik neuron, akan bergantung pada kecepatan vesikel bergerak menuju ujung presinaptik neuron, sensitivitas *Dopamine Receptor* (DR) pada post sinaptik neuron, dan pengaturan *re uptake* dari dopamine pada celah sinaps.¹⁰ Dari uraian sebelumnya, mendasari suatu penelitian lanjutan untuk melihat ekspresi mRNA SYP dan DR dengan pemberian Ekstrak Biji Pala.

Peningkatan fungsi kognitif sebagaimana diuraikan sebelumnya berkaitan erat dengan aktivasi proses biogenesis mitokondria di otak. Proses biogenesis mitokondria ditandai dengan penambahan jumlah dan fungsi mitokondria dalam sel neuron. Selain itu ditemukan pula peningkatan protein selular seperti PGC-1 α , mtDNA, SIRT 1, dan AMPK yang berkaitan dengan fungsi kognitif. Adanya proses biogenesis mitokondria yang optimal akan mempengaruhi juga optimalisasi transpor vesikel pada sel neuron presinaptik menuju akson terminalnya.

Peningkatan ekspresi PGC-1 α merupakan indikator peningkatan ekspresi PPAR- γ saat proses biogenesis mitokondria.¹¹

Ikatan PPAR- γ dengan Retinoid-X Receptor (RXR). PPAR RE mengaktivasi Peroxisome Proliferator Activated Receptor Respon Element (PPAR RE). Selanjutnya dengan pemberian Ekstrak Biji Pala, diharapkan PPAR RE dapat mengaktivasi neurotropik faktor antara lain, Synaptophysin, DR, dan BDNF.¹¹

Stimulasi DR pada membran neuron post sinaptik akan mengaktifkan mekanisme regulasi sinyal kaskade dopamin, yaitu melalui pengaktifan protein *G α /olf-cAMP-Protein kinase A (PKA)*. Induksi PKA yang diregulasi oleh sinyal dari DR akan mengaktifkan faktor transkripsi *cAMP Respon Binding Protein (CREB)*. Faktor transkripsi CREB selanjutnya akan meregulasi ekspresi gen seperti BDNF. Pemberian Ekstrak Biji Pala sebagai ligand PPAR- γ diduga dapat meningkatkan ekspresi protein BDNF.¹⁰

Penelitian ini menggunakan hewan coba, yaitu tikus *Rattus Novergicus* muda jantan umur 7-8 minggu yang setara dengan masa remaja pada manusia.¹² Penelitian dengan hewan coba bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian Ekstrak Biji Pala terhadap ekspresi protein PGC 1- α , SYP, DR dan BDNF pada jaringan Hipokampus dan Cerebrum. Sejalan dengan pertambahan usia hewan coba, kadar ekspresi mRNA PGC-1 α , DR, SYP, dan BDNF akan mengalami penurunan secara fisiologis. Pemberian Ekstrak Biji Pala diharapkan dapat memperlambat penurunan kadar ekspresi mRNA PGC-1 α , DR, Synaptophysin dan BDNF.

Berdasarkan uraian diatas dapat dirumuskan **tema sentral** penelitian sebagai berikut :

Proses tumbuh kembang dan fungsi kognitif seorang anak erat kaitannya dengan kualitas asupan makro dan mikronutrien dalam kandungan makanan anak sehari-hari.^{1,2} Mikronutrien mempunyai peranan penting pada perkembangan neurokognitif seorang anak. Perkembangan fungsi kognitif anak diawali dari tahap perkembangan maturasi otak dan sensitivitas terhadap rangsangan stimulus eksterna yang optimal terjadi pada 1000 hari pertama kehidupan seorang anak. Oleh karena pada periode kritis ini terjadi peningkatan densitas sinaps dan fungsi otak.³ Pemberian asupan mikronutrien yang termasuk suplemen neurotropik bertujuan untuk meningkatkan neurogenesis.^{5,6} Proses neurogenesis terjadi melalui pembentukan *nerve growth factor*, neurotransmisi dengan mengaktifkan pintu calcium dan juga pada proses sinaptoplastisitas.^{4,5} Perkembangan fungsi kognitif berkaitan pula dengan perkembangan otak, khususnya perkembangan bagian cerebrum dan Hipokampus. Pada usia anak dua tahun perkembangan bagian otak cerebrum dan Hipokampus sudah mencapai 80% dari berat otak dewasa.¹ Perkembangan mielinisasi dan sinaps pada otak terutama pada bagian cerebrum dan Hipokampus dimulai sejak awal kehamilan yang berlanjut terus sampai masa dewasa. Perkembangan cerebrum dan Hipokampus dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain aktivasi beberapa protein neurotropik seperti, Brain Derived Neurotrophic (BDNF), Synaptophysin (SYP) dan Dopamin Receptor (DR).^{6,7} Berbagai upaya untuk mengoptimalkan proses metabolisme pada biogenesis mitokondria yang berkaitan dengan peningkatan fungsi kognitif, kemungkinan dipengaruhi dengan pemberian suplementasi neurotropik antara lain pemberian Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans Houtt Seed*) dalam kaplet Glucopala. Penelitian ini untuk mengetahui adanya perubahan ekspresi mRNA SYP, DR dan BDNF dengan pemberian Ekstrak Biji Pala. Penelitian ini menggunakan hewan coba, yaitu tikus *Rattus Novergicus* muda jantan umur 7-8 minggu yang setara dengan masa remaja pada manusia.¹²

Penelitian dengan hewan coba bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian Ekstrak Biji Pala terhadap ekspresi protein PGC 1- α , SYP, DR dan BDNF pada jaringan Hipokampus dan Cerebrum. Sejalan dengan pertambahan usia hewan coba, kadar ekspresi mRNA PGC-1 α , DR, SYP dan BDNF akan mengalami penurunan secara fisiologis. Pemberian Ekstrak Biji Pala diharapkan dapat memperlambat penurunan kadar ekspresi mRNA PGC-1 α , DR, Synaptophysin dan BDNF. Berdasarkan uraian yang terdapat pada tema sentral maka dilakukan penelitian tentang: : **“Ekspresi mRNA PGC-1 α , Synaptophysin, Reseptor Dopamin dan BDNF pada jaringan Cerebrum dan Hipokampus pada tikus muda jantan sebagai indikator fungsi kognitif setelah pemberian Ekstrak Biji Pala”**

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

- 1) Apakah terdapat perbedaan ekspresi mRNA PGC-1 α di Hipokampus dan Cerebrum pada *Rattus Novergicus* setelah pemberian Ekstrak Biji Pala?
- 2) Apakah terdapat perbedaan ekspresi mRNA Reseptor Dopamin antara Hipokampus dengan Cerebrum pada *Rattus Novergicus* setelah pemberian Ekstrak Biji Pala?
- 3) Apakah terdapat perbedaan ekspresi mRNA Synaptophysin antara Hipokampus dengan Cerebrum pada *Rattus Novergicus* setelah pemberian Ekstrak Biji Pala?
- 4) Apakah terdapat perbedaan ekspresi mRNA BDNF antara Hipokampus dengan Cerebrum pada *Rattus Novergicus* setelah pemberian Ekstrak Biji Pala?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis tentang :

- 1) Perbedaan pengaruh ekspresi mRNA PGC-1 α di Hipokam *Rattus Novergicus* setelah pemberian Ekstrak Biji Pala tikus muda setelah pemberian ekstrak *Myristica fragrans*.
- 2) Perubahan pengaruh ekspresi mRNA Reseptor Dopamin antara Hipokampus dengan Cerebrum pada tikus muda setelah pemberian Ekstrak Biji Pala.
- 3) Perbedaan pengaruh ekspresi mRNA Synaptophysin antara Hipokampus dan Cerebrum pada tikus muda setelah pemberian Ekstrak Biji Pala.
- 4) Perbedaan pengaruh ekspresi mRNA BDNF di Hipokampus dan Cerebrum pada *Rattus Novergicus* setelah pemberian Ekstrak Biji Pala.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat :

1. Menjelaskan secara ilmiah tentang : Ekspresi PGC-1 α , Synaptophysin, Reseptor Dopamin dan BDNF sebagai Indikator Fungsi Kognitif di jaringan Hipokampus dan Cerebrum *Rattus Novergicus* Setelah Pemberian Ekstrak Biji Pala.
2. Sebagai landasan penelitian lanjutan dari pengaruh Ekstrak Biji Pala terhadap regulator Biogenesis Mitokondria.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini dapat digunakan :

Sebagai landasan penelitian lanjutan untuk uji klinik dari pengaruh Ekstrak Biji Pala terhadap fungsi kognitif pada berbagai kelompok usia

