5. PEMBAHASAN

5.1. Hubungan Asupan Biji-bijian Utuh terhadap Fungsi Kognitif Lansia

Asupan makan dapat menjadi faktor risiko yang kuat dalam perkembangan penyakit tidak menular, antara lain *Alzheimer Disease* (AD) dan gangguan fungsional kognitif vaskular, yang dipengaruhi dari pemasalahan mekanisme terkait dengan kurangnya nutrisi yang diperlukan untuk regenerasi saraf (Gillette-Guyonnet et al., 2013). Biji-bijian utuh yang memiliki berbagai zat bioaktif dengan banyak manfaat, sehingga menjadi salah satu kelompok pangan yang penting di dalam pola diet MIND (*Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*), Mediteranian Diet (MeDi) dan DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) (Cherian et al., 2020). Pola diet MeDi dan diet MIND yang memenuhi pendekatan diet yang benar dan dapat menurunkan risiko AD pada lansia (Morris et al., 2015).

Produk biji utuh (*whole grain*) merupakan produk dengan kondisi komponen dan nutrisi biji utuh yang lengkap secara natural, dan jika biji utuh diproses (dipecah, digiling, diekstrusi, dll), nutrisi produk tersebut harus mendekati seperti biji utuh pada aslinya (The Whole Grains Council, 2004). Produk biji utuh dapat ditemukan dalam berbagai olahan di seluruh dunia. Di Cina, khususnya di Mongolia bagian barat dan Provinsi Shanxi, tepung oats yang disebut "*youmian*" diolah menjadi mie atau roti gulung dan dikonsumsi sebagai makanan pokok (Niu & Hou, 2020). Selain itu, soba yang merupakan salah satu produk biji-bijian utuh dari kelompok pseudosereal juga memainkan peran penting dalam masakan Jepang (*soba*), Korea (*memil guksu*), dan wilayah Valtellina di Italia utara (*pizzoccheri*) (Niu & Hou, 2020). Millet merupakan biji-bijian pokok yang dikonsumsi di India dan wilayah lainnya seperti Cina, Amerika Selatan, Rusia, dan Himalaya. Millet dapat diolah menjadi berbagai macam produk makanan, termasuk roti pipih, bubur, makanan pendamping, makanan penutup (Niu & Hou, 2020).

Pada *review* ini, asupan biji-bijian utuh pada lansia dibedakan menjadi dua yaitu berdasarkan biji-bijian utuh sebagai kelompok pangan dan biji-bijian utuh dalam

pola diet. Kelompok pangan adalah adalah kumpulan makanan yang memiliki sifat gizi yang sama atau memiliki klasifikasi biologis yang sama (Nestle M., 2013). Pola diet didefinisikan sebagai jumlah, proporsi, variasi, atau kombinasi dari makanan, minuman, dan nutrisi yang berbeda dalam diet, dan frekuensi konsumsinya (USDA, 2014).

Asupan pola makan lansia dipengaruhi oleh beberapa aspek, sebagai contoh yaitu aspek budaya, demografis dan kondisi tempat tinggal (Poggiogalle et al., 2021). Pada *review* ini, asal studi penelitian yang diambil dibedakan menjadi dua yaitu artikel data yang berasal dari negara-negara Asia dan non-Asia. Penelitian yang berasal dari Asia meliputi negara Cina, Taiwan, Korea Selatan dan negara-negara non-Asia, yang meliputi Amerika Serikat, Australia, Swedia. Studi mengenai hubungan asupan biji-bijian dengan fungsi kognitif pada lansia pada negara-negara Asia masih hanya ditemukan pada negara Asia Timur, sedangkan pada negara non-Asia ditemukan pada negara dengan pola hidup dan dari peradaban Barat (Amerika Serikat, Australia, Swedia).

Pada negara Asia, tidak ditemukan hubungan signifikan antara asupan kelompok pangan biji-bijian utuh terhadap fungsi kognitif lansia dan risiko MCI (Chuang et al., 2019; Dong et al., 2016) (Tabel 4). Meskipun demikian, terdapat hubungan positif antara asupan pola diet tinggi biji-bijian utuh (bersama dengan buah, kacang dan biji, sereal sarapan, kopi, produk *dairy*, *seafood* dan ikan) dengan fungsi kognitif pada pria dan wanita lansia (Chuang et al., 2019). Hubungan asupan kelompok biji-bijian utuh dan fungsi kognitif yang tidak signifikan ($p > 0.05$) , dapat dipengaruhi oleh jumlah asupan biji-bijian utuh yang masih kurang pada lansia. Pada kedua subjek lansia normal (34.86 gram/hari) dan lansia yang mengalami gangguan MCI (34.57 gram/hari), jumlah asupan biji-bijian utuh masih belum memenuhi anjuran asupan biji-bijian utuh yang ada. *The Dietary Guidelines for China*, yang telah diperbarui pada tahun 2016, menganjurkan untuk mengkonsumsi biji-bijian utuh dan *mixed beans* sebanyak 50-150 gram, dari jumlah

konsumsi 250-400 gram dalam kelompok pangan sereal dan kentang tiap harinya (Whole Grains Council, 2017).

Pada negara non-Asia, semakin tinggi asupan biji-bijian utuh, semakin tinggi skor 3MS rata-rata pada populasi lansia di Amerika Serikat (p <0.001), dengan jumlah asupan 1.14 (0.57, 2.2) porsi/hari (Wengreen et al., 2013) (Tabel 4). Serat yang tinggi dalam biji-bijian utuh dapat menjadi faktor hubungan positif antara asupan biji-bijian utuh dan kondisi kognitif lansia. Lansia di Australia yang mengasup roti putih tinggi serat/multigrain [R : 1.52, 95%CI : 0.53, 2.51, p <0.01] dan roti gandum utuh/rye [R : 1.26, 95%CI : 0.26, 2.27, p : <0.05] secara signifikan memiliki fungsi kognitif yang baik (Milte et al., 2019). Konsumsi serat yang lebih tinggi atau jenis roti multigrain dikaitkan dengan fungsi kognitif yang lebih baik dibandingkan dengan roti putih (B = 1,32, 95% CI 0,42, 2,23).

Sebuah studi di Madrid menemukan bahwa lansia yang mengkonsumsi karbohidrat dan serat yang lebih tinggi memiliki kinerja kognitif yang lebih baik (Aparicio Vizuete et al., 2010). Asupan roti serat tinggi atau multigrain yang lebih tinggi dapat melindungi dari perubahan metabolisme glukosa darah dan mengurangi risiko diabetes, yang telah berimplikasi pada penurunan kognitif dan perkembangan penyakit Alzheimer pada tahap awal (Calsolaro & Edison, 2016). Menurut Wengreen et al. (2013), berdasarkan analisis yang mengukur kontribusi kelompok pangan secara individu, dua kelompok pangan biji-bijian utuh (komponen dari diet DASH) dan kelompok pangan kacang-kacangan dan polong-polongan (komponen dari diet DASH dan Mediteranean), memberikan manfaat yang sama dengan skor diet yang mencakup 8 komponen makanan dari pola diet DASH dan Mediterania.

Pada penelitian Samieri et al. (2013) (Tabel 4), tidak ditemukan hubungan signifikan antara asupan kelompok pangan biji-bijian utuh dengan fungsi kognitif lansia. Peningkatan asupan biji utuh tidak memiliki hubungan signifikan dengan skor verbal memory pada lansia di Amerika Serikat (OR : 0.07, 95%CI : 0.02 - 0.12, p : 0.48), tetapi memiliki hubungan signifikan dengan skor kognisi global (OR :

0.03, 95%CI : −0.02 - 0.08, p: 0.02) (Samieri et al., 2013). Rata-rata asupan biji-bijian utuh pada populasi penelitian ini adalah 1.6 (1.3) porsi/hari, dan belum memenuhi anjuran asupan biji-bijian utuh oleh USDA, yaitu paling tidak mengasup tiga porsi setiap harinya. USDA (2021) menganjurkan lansia pria dengan usia ≥60 tahun untuk mengkonsumsi biji-bijian utuh sebanyak 3-41/2 oz-equiv atau setara dengan 85-128 gram, dan lansia wanita dengan usia ≥60 tahun sebanyak 3-31/2 oz-equiv atau 85-100 gram.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsumsi biji-bijian utuh yang terlalu sering atau diasup harian (>1 porsi/ hari) memiliki hubungan signifikan dengan penurunan skor 3MS yang paling besar (Wengreen et al., 2011) (Tabel 4). Saat dikonsumsi mingguan (1-6 porsi/minggu), konsumsi biji-bijian memiliki hubungan yang signifikan (p : 0.009, p < 0.005) dengan penurunan skor 3MS paling kecil. Penurunan skor 3MS (fungsi kognitif) terbesar hingga terkecil secara berurutan ditemukan pada asupan biji-bijian utuh harian, jarang diasup dan mingguan. Frekuensi jumlah asupan biji-bijian utuh ini juga berhubungan dengan variasi jenis nutrisi yang diasup. Semakin beragam nutrisi dan kelompok pangan yang dikonsumsi, maka gizi yang didapatkan lebih seimbang.

Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Otsuka et al. (2017), asupan harian dari berbagai jenis makanan yang beragam dapat menjadi faktor pelindung terhadap penurunan kognitif di tempat tinggal komunitas lansia Jepang. Salah satu mekanisme asosiasi negatif antara keragaman makanan dan penurunan kognitif yaitu disebabkan oleh kekurangan beberapa zat gizi akibat dari asupan makan yang kurang beragam. Otsuka et al. (2017), menyatakan bahwa pada subjek yang mengkonsumsi keberagaman makanan lebih banyak, juga mengkonsumsi lebih banyak zat gizi seperti kalsium, magnesium, besi, seng, tembaga, kelompok vitamin B dan vitamin C, yang telah dilaporkan memiliki faktor protektif terhadap demensia. Walaupun tiap jenis asupan makanan tidak berhubungan dengan penurunan kognitif, namun pola diet yang kurang beragam dapat menjadi faktor risiko penurunan fungsi otak melalui malnutrisi.

Mekanisme lain yang mungkin berhubungan dengan asosiasi negatif antara keragaman makanan yang rendah dan penurunan kognitif adalah beban glikemik. Pada lansia di Irlandia, keragaman makanan sehat dikaitkan dengan peningkatan kinerja kognitif. Subjek yang mengkonsumsi diet rendah glikemik atau mengikuti pola diet bijaksana (tinggi asupan buah, sayuran, ikan, susu rendah lemak dan salad dressing, dan daging merah, dan rendah asupan roti putih) memiliki skor MMSE yang lebih tinggi daripada subjek yang mengkonsumsi pola diet "Barat" (tinggi asupan daging merah dan roti putih, dan rendah asupan buah dan sayuran). Beban glikemik yang tinggi disebabkan oleh asupan sereal yang tinggi, dan telah terbukti dapat menurunkan fungsi kognitif melalui gangguan glukosa atau resistensi insulin (Power et al., 2015).

Mengasup makanan yang beragam, dapat memberikan efek yang menguntungkan untuk fungsi kognitif. Penyediaan pola diet yang beragam dipengaruhi oleh penurunan kemampuan mengunyah, keadaan kehilangan pasangan dan penurunan aktivitas intelektual, dan kelompok lansia memiliki risiko kerentanan gizi yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang lebih muda (Lo et al., 2012). Makan lebih banyak jenis kelompok pangan dapat menjadi salah satu alternatif untuk mencegah penurunan kognitif pada lansia.

Penelitian yang dilakukan pada negara-negara Asia menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara asupan biji-bijian utuh sebagai kelompok pangan dengan kondisi kognitif lansia, sedangkan pada penelitian dari negara-negara non-Asia ditemukan hasil yang bervariasi. Terdapat dua penelitian dari Milte et al., (2019) dan Wengreen et al., (2013) menunjukkan hasil yang positif, sedangkan pada penelitian Samieri et al., (2013) tidak ditemukan hubungan yang signifikan, dan pada penelitian Wengreen et al., (2011) ditemukan hubungan yang negatif. Penelitian yang dilakukan sebagian besar merupakan penelitian longitudinal dan menggunakan sampel populasi yang besar. Perbedaan hasil dari beberapa artikel penelitian memungkinkan diakibatkan dari beberapa faktor, seperti perbedaan

metode pengukuran kognitif yang digunakan, dan kondisi geografis tanaman berasal.

Pada penelitian yang dilakukan di negara Asia, seluruhnya menggunakan metode MMSE untuk melihat performa serta risiko gangguan MCI, sedangkan pada penelitian negara-negara non-Asia, menggunakan dua jenis metode yaitu 3MS dan TICsm yang digunakan untuk melihat performa serta risiko MCI dan demensia. Hasil dari metode TICS-m berupa skor TICS-m (Milte et al., 2019), skor kognitif global dan memori verbal (Samieri et al., 2013), yang mana menggambarkan performa dan dapat mendeteksi gangguan kognitif ringan seperti aMCI (*Amnestic Mild Cognitive Impairment*) (Cook et al., 2009). Hasil metode 3MS dalam artikel Wengreen et al., (2011) dan Wengreen et al., (2013) yaitu berupa skor 3MS, yang dapat mendeteksi demensia lebih baik dibandingkan MMSE (T. G. Jones et al., 2002). Jika dibandingkan dan diurutkan, metode yang lebih baik untuk digunakan dalam mendeteksi demensia dan risiko MCI yaitu 3MS, MMSE dan TICS-m.

Jumlah senyawa biologis yang terdapat di biji-bijian utuh dapat bervariasi tergantung pada jenis biji-bijian. Kondisi genetika tanaman dan berbagai faktor iklim mempengaruhi kandungan fitokimia yang ada dalam biji-bijian yang memungkinkan menjadi akibat perbedaan hasil dari artikel yang ada (Belobrajdic & Bird, 2013). Selain itu, masih adanya regulasi rekomendasi asupan biji-bijian utuh yang beragam dari tiap negara. Contohnya seperti di Cina, terdapat rekomendasi asupan biji-bijian utuh dan *mixed beans* sebanyak 50-150 gram, dari jumlah konsumsi 250-400 gram dalam kelompok pangan sereal dan kentang tiap harinya (Whole Grains Council, 2017), sedangkan di Amerika, USDA (2021) menganjurksn lansia pria dengan usia ≥60 tahun, mengkonsumsi biji-bijian utuh sebanyak 85-128 gram, sedangkan untuk wanita dianjurkan untuk mengkonsumsi biji-bijian utuh sebanyak 85-100 gram. Faktor lain yang menyebabkan adanya hasil negatif yaitu biji-bijian sering dikonsumsi dengan gula dalam bentuk olahan roti ataupun cereal, dan hal ini dapat menurunkan manfaat dari biji-bijian utuh (Kyrø & Tjønneland, 2016). Sehingga dapat disimpulkan hubungan asupan kelompok

pangan biji-bijian utuh terhadap fungsi kognitif lansia di negara Asia dan non-Asia masih bervariasi, dan perlu adanya penelitian lebih lanjut terhadap hubungan biji-bijian utuh sebagai kelompok pangan dan kondisi kognitif lansia pada negara Asia dan negara non-Asia lainnya.

Biji-bijian utuh yang diasup bersama kelompok pangan lain dalam suatu pola diet memiliki hubungan signifikan terhadap fungsi kognitif lansia dan risiko MCI di negara Asia (J. Kim et al., 2015; Yu et al., 2018) (Tabel 5). Lansia Korea yang hidup dengan pola diet MFDF (Nasi *multigrain* - Ikan – Produk *dairy* – Buah) memiliki risiko gangguan kognitif lebih rendah dibandingkan dengan lansia yang hidup dengan pola diet WNC (Nasi putih – Mie – Kopi) (OR : 0.67, 95%CI : 0.47, 0.95) (J. Kim et al., 2015). Makanan pokok masyarakat Korea Selatan adalah nasi, yang menyumbang 32,7% dari total asupan kalori. Orang Korea Selatan biasanya mengkonsumsi nasi putih biasa, atau nasi yang dicampur dengan *multigrain* (nasi merah, nasi hitam, barley, atau millet dll.) dan/atau kacang-kacangan (J. Kim et al., 2015). Lansia yang hidup dengan pola diet MFDF, secara signifikan memiliki rata-rata skor MMSE dan skor Orientasi yang lebih tinggi dibandingkan lansia yang hidup dengan pola diet WNC ($p<0.05$).

Pola diet MFDF menunjukkan asupan beras *multigrain*, ikan, produk susu, dan buah-buahan dan jus buah yang lebih tinggi. Pola diet ini menjadi sumber diet yang tinggi vitamin antioksidan, vitamin B, dan omega 3 asam lemak tak jenuh ganda (J. Kim et al., 2015). Lansia yang mengkonsumsi pola diet MFDF mengkonsumsi lebih β-karoten dibandingkan dengan yang menunjukkan pola diet WNC. Tingkat plasma β-karoten memiliki hubungan dengan kinerja memori yang lebih baik (Perrig et al., 1997). Pada penelitian J. Kim et al., (2015), terdapat perbedaan jumlah asupan nasi multigrain yang berbeda nyata (p : <0.0001) antara subjek lansia yang hidup dengan pola diet MFDF dan pola diet WNC. Subjek lansia yang hidup dengan pola diet MFDF mengkonsumsi nasi *multigrain* sebanyak 251.8 gram ± 75.1, dan lansia dengan pola diet WNC hanya mengkonsumsi nasi *multigrain* sebanyak 1.0 gram ± 3.4.

Penelitian lain oleh Yu et al. (2018), juga menunjukkan asupan pola diet tinggi biji-bijian buah, sayur dapat menurunkan risiko gangguan kognitif pada lansia. Biji-bijian utuh digolongkan ke dalam pola diet 'biji-bijian, buah dan sayur' (Factor loadings : 0.635). Asupan pola diet tinggi biji-bijian, buah, sayur dapat menurunkan risiko gangguan kognitif baik sebelum [OR: 0.47, 95%CI : 0.336; 0.731; $p < 0.01$) ataupun sesudah dilakukan penyesuaian terhadap usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, status ekonomi, BMI, kondisi aktivitas fisik, dan total asupan energi pada sampel [AOR: 0.74, 95% CI: 0.544, 1.000; $P < 0.05$]. Berdasarkan Yu et al. (2018), dengan melakukan pola diet 'biji-bijian, buah dan sayur', memberikan manfaat untuk fungsi kognitif. Pola diet ini mengandung zat antioksidan yang tinggi, seperti vitamin C, vitamin E, dan senyawa karotenoid lainnya.

Namun, pada penelitian oleh Shin et al. (2018), terdapat perbedaan temuan dengan hasil penelitian lain yang berasal dari Asia (Tabel 5). Berdasarkan Shin et al. (2018), yang meneliti perbedaan pola diet terhadap MCI pada populasi lansia Korea berdasarkan RRR (*Reduced Rank Regression*), biji-bijian utuh digolongkan ke dalam pola diet tinggi daging (Factor loadings : 0.26). Dalam penelitian ini, peneliti mengidentifikasi jenis pola diet menggunakan RRR menjadi tiga kelompok, yaitu pola diet *seafood* dan sayur, pola diet tinggi daging, dan pola diet roti, ham, dan alcohol. Lansia yang memiliki pola diet tinggi daging memiliki karakteristik tinggi konsumsi biji-bijian utuh, daging merah, babi, dan rendah konsumsi produk kedelai, ubi, telur dan susu. Lansia yang mengasup pola diet tinggi daging tidak memiliki hubungan dengan gangguan MCI [AOR : 1.25 95% CI : 0.06-25.90, $p = 0.866$, $p > 0.05$].

Perbedaan hasil temuan ini dapat disebabkan oleh adanya keterbatasan dalam studi, seperti desain studi berupa *cross-sectional*, sehingga hubungan efek sebab tidak dapat ditarik dalam penelitian ini; hasil 24 *hour* recall yang dilakukan dalam satu hari yang tidak mewakili pola diet individu sehari-hari; serta terdapat faktor residu perancu (Shin et al., 2018). Penggunaan metode pengambilan informasi asupan makan yang tidak mewakili pola diet individu sehari-hari, dapat menjadi faktor

penyebab kelompok biji-bijian utuh berada dalam pola diet tinggi daging. Pola diet tinggi daging tidak memiliki hubungan signifikan terhadap fungsi kognitif lansia (Katsiardanis et al., 2013; Wang et al., 2010; Zhao et al., 2015). Namun, pada penelitian lain, lansia yang menerapkan pola diet tinggi daging merah, dikaitkan dengan kondisi kognitif yang lebih buruk, dilihat dari skor SMMSE yang lebih rendah (b : 0.09, P :0.01) dibandingkan pola diet rendah daging merah (Granic et al., 2016), dan memiliki hubungan negatif dengan fungsi eksekutif (95% CI:-0.03–-0.007, p = 0.01) dan global kognitif (95% CI:-0.04–-0.007, p = 0.01) (Bajerska et al., 2014). Hal ini dapat menyebabkan hasil menjadi tidak signifikan dan memiliki hasil yang berbeda dengan artikel penelitian lain.

Pada penelitian dari negara non-Asia, tidak ditemukan hubungan signifikan antara asupan pola diet pangan utuh (*wholefood*) terhadap fungsi kognitif lansia Australia (Torres et al., 2012). Makanan biji-bijian utuh digolongkan dalam pola diet pangan utuh (*wholefood*). Pola diet pangan utuh (*wholefood*) berkarakteristik memiliki asupan tinggi sayuran, polong-polongan, buah, biji-bijian utuh, ikan, telur, susu rendah lemak, kacang-kacangan dan salad dressing. Pola diet pangan utuh (*wholefood*) tidak secara signifikan memiliki hubungan dengan skor CAMCOG [R :0.07, p = 0.908, p >0.05).

Skor CAMCOG (*Cambridge Cognitive Examination*) merupakan hasil dari metode lanjutan MMSE, dengan menguji aspek kognitif tambahan (terutama praksis, pemikiran abstrak dan persepsi), yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik untuk mendeteksi demensia dan untuk mengukur performa kognitif global (*global cognitive performance*) (Heinik et al., 2004; Wouters et al., 2010). Hasil yang tidak signifikan ini dapat disebabkan oleh adanya keterbatasan dalam studi, dan terdadapat kemungkinan, bahwa dalam penelitian ini, peneliti tidak dapat mendeteksi hubungan antara kondisi kognisi dan seluruh pola diet karena ukuran sampel kecil atau di dalam kohort spesifik lansia pria dan wanita terdapat gangguan kognitif ringan (Torres et al., 2012).

Berbeda dengan temuan oleh Shakersain et al. (2016), berdasarkan 2223 lansia ≥60 tahun di Swedia yang tidak memiliki riwayat penyakit dementia yang diamati selama 6 tahun, pola diet bijaksana memiliki hubungan dengan fungsi kognitif. Asupan tinggi biji-bijian utuh dikategorikan dalam pola diet bijaksana (factor loadings : 0.41), bersama dengan sayur dan buah, minyak sayur, serealia dan polong-polongan, nasi/pasta, ikan, produk susu rendah lemak, unggas, dan air. Pola diet bijaksana dalam jumlah lebih tinggi memiliki hubungan terbalik dengan penurunan skor MMSE (β = 0.043; 95% CI, 0.017–0.068). Pada studi ini, menyatakan pola diet bijaksana dapat secara signifikan melawan potensi efek penurunan kognitif dari asupan pola diet Barat. Dengan mengkombinasikan asupan makanan bijaksana yang lebih banyak, dapat mengurangi penurunan kognitif (53,5%) dibandingkan mengkonsumsi tinggi pola diet Barat dengan rendah pola diet bijaksana.

Sebagian besar penelitian yang dilakukan pada negara-negara Asia dan non-Asia menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan yang positif antara asupan biji-bijian utuh sebagai pola diet dengan kondisi kognitif lansia. Dua artikel dari Torres et al. (2012) dan Shin et al. (2018) tidak ditemukan hasil yang signifikan. Perbedaan hasil dari artikel penelitian ini memungkinkan diakibatkan dari perbedaan jenis penelitian. Kedua artikel tersebut merupakan artikel dari studi *cross-sectional* dan jika dibandingkan dengan artikel penelitian lain, sampel populasi yang digunakan lebih kecil. Hal ini dapat disimpulkan dengan mengkonsumsi pola diet biji-bijian utuh memungkinkan memberikan efek positif dan mengurangi risiko MCI pada lansia.

Asupan biji-bijian utuh pada pola diet MeDi memiliki hubungan positif dengan kondisi otak dan kemampuan kognitif pada lansia. Sebanyak 672 lansia (rata-rata usia 79.8 tahun, 52.5% pria) dengan kondisi kognitif normal yang mengasup biji-bijian utuh memiliki ketebalan korteks lobus temporal dan temporal superior yang lebih besar (Staubo et al., 2017). Lobus temporal dan temporal superior ini berfungsi untuk menghubungkan atau mendukung fungsi ingatan, fungsi eksekutif,

perhatian dan bahasa dan berhubungan dengan penyakit otak pada demensia (Benzinger et al., 2013).

Terdapat perbedaan hasil antara asupan biji-bijian utuh yang dikonsumsi sebagai kelompok pangan dan biji-bijian utuh yang dikonsumsi dalam suatu pola diet. Biji-bijian utuh yang dikonsumsi sebagai kelompok pangan memiliki hubungan yang masih bervariasi terhadap fungsi kognitif lansia di negara Asia dan non-Asia, sedangkan biji-bijian utuh yang diasup bersama kelompok pangan lain dalam suatu pola diet memiliki hubungan yang positif. Walaupun tiap asupan biji-bijian utuh tidak berhubungan dengan penurunan kognitif, namun pola diet yang kurang beragam dapat menjadi faktor risiko penurunan fungsi otak melalui malnutrisi. Sehingga dapat disimpulkan mengkonsumsi lebih banyak jenis kelompok makanan di dalam pola asupan biji-bijian utuh yang tepat dapat menjadi salah satu alternatif untuk mencegah penurunan kognitif pada lansia, dan dibutuhkan penelitian lebih lanjut terhadap hubungan biji-bijian utuh sebagai kelompok pangan dan kondisi kognitif lansia pada negara Asia dan negara non-Asia

5.2. Hubungan Asupan Biji-bijian Olahan terhadap Fungsi Kognitif Lansia

Biji-bijian olahan (*refined* grains) merupakan biji-bijian yang telah digiling, proses bagian dedak (*bran*) dan benih (*germ*) akan dihilangkan (Awika, 2011). Dampak kesehatan terkait dengan asupan biji-bijian olahan masih sedikit terulas, dan masih banyak ulasan yang hanya terfokus pada biji-bijian utuh. Sebagian besar dari hasil yang ada, menunjukkan tidak ada efek terhadap kesehatan atau menunjukkan hasil yang lebih rendah untuk asosiasi risiko kesehatan (Gaesser, 2019; Williams, 2012). Biji-bijian olahan yang diasup berlebihan memiliki hubungan dengan peningkatan inflamasi (Taskinen et al., 2021) dan dapat memicu gangguan psikis seperti depresi dan gangguan kecemasan (Sadeghi et al., 2019).

Produk biji-bijian olahan dalam bentuk nasi putih dan mie merupakan produk yang paling banyak dikonsumsi di populasi Asia (Fu, 2008; Muthayya et al., 2014). Nasi putih merupakan makanan pokok untuk lebih dari setengah populasi dunia, menyediakan lebih dari 20% dari kalori terkonsumsi di dunia, terutama pada Asia Timur, Asia Tenggara, Timur Tengah, Hindia Barat dan Amerika latin (Sharif et al., 2014). Pada penelitian dengan populasi di negara non-Asia, khususnya daerah Barat sebagian besar membahas asupan biji-bijian olahan dalam bentuk produk roti dan sereal (Pol et al., 2013). Perbedaan dalam metode persiapan makanan lintas budaya juga dapat berkontribusi perbedaan kandungan energi makanan dan nutrisi (Koh et al., 2005).

Pada Tabel 6. menunjukkan hubungan asupan kelompok pangan biji-bijian olahan terhadap fungsi kognitif lansia di negara non-Asia. Pada *review* ini, terdapat keterbatasan literatur yang membahas asupan kelompok biji-bijian olahan di negara Asia terhadap fungsi kognitif lansia, Dalam hasil penelitian Milte et al. (2019), yang berasal dari negara non-Asia, biji-bijian olahan yang diasup oleh lansia Australia tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan skor TICS-m [R :−0.24, 95%CI :− 0.52, 0.04, $p > 0.05$].

Pada negara Asia, ditemukan hubungan negatif antara pola pangan biji-bijian olahan terhadap fungsi kognitif lansia dan risiko MCI (Shi et al., 2019; Su et al., 2020) (Tabel 7). Dalam studi terhadap subjek lansia di Cina, lansia yang menerapkan pola diet rendah mie dan sereal serta tinggi kacang-kacangan, sayuran, buah-buahan, susu dan produk susu, memiliki skor memori, arahan dan fungsi bahasa yang tinggi serta dapat meningkatkan kemampuan fungsi kognitif ($p<0,05$) (Su et al., 2020). Asupan mie dan sereal memiliki hubungan korelasi yang negatif dengan kemampuan fungsi kognitif.

Menurut Su et al. (2020), hubungan korelasi ini dapat dikaitkan dengan adanya ketidakseimbangan dalam asupan makanan daripada adanya efek negatif dari mie dan sereal itu sendiri. Mie merupakan salah satu kelompok pangan yang paling banyak dikonsumsi sebagai makanan sehari-hari di Cina, terutama bagian Barat Laut Cina. Dalam penelitian oleh Su et al. (2020), sejumlah individu lanjut usia mengkonsumsi asupan mie dan sereal dalam jumlah yang tinggi, yang dapat menyebabkan asupan hijau seperti sayur dan buah yang menguntungkan untuk pencegahan fungsi kognitif menjadi lebih rendah. Hubungan positif antara asupan buah-buahan dan sayuran dan fungsi kognitif dapat dikaitkan dengan manfaat dari antioksidan dan vitamin C, D, E yang ada dalam kelompok pangan ini.

Asupan diet tinggi zat besi memiliki hubungan dengan kondisi kognitif, menurut penelitian Shi et al. (2019), pola diet yang berhubungan zat besi atau IDP (*Iron Dietary Pattern*) dapat meningkatkan risiko fungsi kognitif yang buruk. Pola diet IDP merupakan diet tinggi asupan sayur segar, gandum, kacang-kacangan, minuman (*soft drink*, jus buah dan teh), jeroan, nasi. Sebanyak 4852 subjek dengan usia ≥ 55 tahun dari studi longitudinal CHNS (*China Health and Nutrition Survey*) 1991-2006, menunjukkan bahwa asupan nasi dan gandum merupakan penyumbang zat besi dalam jumlah besar yaitu 25,5 dan 25.0% dari total asupan zat besi, secara berturut-turut. Seiring bertambahnya kuartil IDP, asupan energi, protein, lemak, karbohidrat, gandum, beras dan sayuran segar juga meningkat. Rata-rata asupan nasi dan gandum berdasarkan Q4 (asupan tertinggi) IDP yaitu 237.7 gram/hari dan

227.8 gram/hari sedangkan rata-rata asupan nasi dan gandum terendah dari Q1 IDP yaitu 190.9 gram/hari dan 84.4 gram/hari ($p<0.001$). Pola diet IDP atau tinggi zat besi memiliki hubungan signifikan yang negatif dengan skor global kognitif dan skor memori verbal ($p < 0.005$), dalam jumlah asupan tinggi dan cukup tinggi. Hubungan negatif ini menjadi sangat signifikan untuk subjek yang tidak atau rendah mengkonsumsi daging, yang membuat Shi et al. (2019), menggarisbawahi pentingnya menerapkan diet yang bervariasi dan seimbang.

Beberapa penelitian lain juga menunjukkan bahwa asupan zat besi memiliki hubungan berbanding terbalik dengan fungsi kognitif. Terdapat hubungan positif antara asupan zat besi dan gangguan lain yang menyebabkan penurunan kognitif, seperti penyakit Parkinson (Logroscino et al., 2008). Dalam studi epidemiologi oleh Daugherty et al. (2015), juga melakukan studi longitudinal selama 2 tahun pada 78 orang dewasa yang sehat, dan hasil menunjukkan bahwa akumulasi zat besi nonheme subkortikal merupakan faktor risiko penurunan kognitif. Hal ini diperkuat kembali dalam studi oleh Shi et al. (2019), yang menyatakan terdapat hubungan negatif antara asupan zat besi dan fungsi kognitif, dan hal ini terjadi lebih banyak pada subjek yang memiliki BMI tinggi atau berpenghasilan tinggi (Shi et al., 2019).

Pada negara non-Asia, pola pangan biji-bijian olahan memiliki hubungan negatif terhadap fungsi kognitif lansia dan risiko MCI (Shakersain et al., 2016; Torres et al., 2012) (Tabel 7). Pada studi *cross sectional* oleh Torres et al. (2012), biji-bijian olahan yang termasuk dalam pola diet olahan (factor loadings : 0.53) secara signifikan memiliki hubungan negatif dengan skor CAMCOG [R : -0.153, $p < 0.05$). Sebanyak 249 lansia dengan rentang usia 65-90 tahun dengan gangguan MCI (*Mild Cognitive Impairment*) diuji, hasil dari analisis logistic regresi menunjukan bahwa partisipan dengan tertile tertinggi pada pola diet pangan olahan memiliki fungsi kognitif yang lebih buruk, khususnya pada fungsi eksekutif (OR 2.55; 95% CI : 1.08-6.03). Zat gizi yang umum ada dalam pola pangan olahan seperti biskuit, gorengan, susu tinggi lemak, coklat, dan permen, yaitu kolesterol, alcohol dan

lemak jenuh. Kandungan gizi yang terdapat pada pola diet pangan olahan telah dikaitkan dengan kognisi yang lebih buruk (Torres et al., 2012).

Asupan tinggi biji-bijian olahan dikategorikan dalam pola diet Barat (factor loadings : 0.50), bersama dengan daging merah, lemak jenuh, gula, bir, dan *spirits* (Shakersain et al., 2016). Dibandingkan dengan tinggi pola diet bijaksana (pola diet tinggi sayur, buah, minyak sayur, serealia dan kacang-kacangan, biji-bijian utuh, nasi/pasta, ikan, produk susu rendah lemak, unggas, dan air), pola diet Barat yang kerap dikonsumsi, dikaitkan dengan penurunan kognitif yang lebih banyak berdasarkan skor MMSE (β = -0.156, $p<0.001$). Selain itu, pola diet Barat juga memiliki asosiasi dengan mortalitas, skor pola diet Barat sebagai variabel berkelanjutan (*Hazard Ratio* = 1,18; 95% CI, 1,04-1,34) dan kuintil kelima skor pola ini (*Hazard Ratio* = 1,79; 95% CI, 1,06–3,02) secara signifikan berhubungan dengan semua penyebab kematian di kelompok usia yang lebih tua.

Berdasarkan penelitian yang berasal dari negara-negara Asia dan non-Asia menunjukkan hasil yang sama yaitu, asupan biji-bijian olahan sebagai pola diet memiliki hubungan yang negatif terhadap kondisi kognitif lansia. Biji-bijian olahan dicerna lebih cepat dibandingkan biji-bijian utuh, dan memiliki indeks glikemik yang tinggi (Mousavi et al., 2022). Berdasarkan penelitian oleh Taylor et al. (2017), pola diet tinggi indeks glikemik memiliki hubungan dengan meningkatnya beban amiloid otak secara umum dan regional pada lansia yang memiliki kondisi kognitif normal. Agregasi amiloid otak menyiratkan adanya peningkatan risiko demensia simtomatik pada lansia (Taylor et al., 2017). Crane et al., (2013) menemukan bahwa semakin tinggi tingkat glukosa berhubungan dengan peningkatan risiko demensia pada populasi dengan diabetes dan tanpa diabetes. Pola diet yang tinggi beban glikemik memiliki hubungan penurunan fungsi kognitif dan demensia pada subjek lansia sehat (Zhong et al., 2012).

Terdapat perbedaan hasil antara asupan biji-bijian olahan yang dikonsumsi sebagai kelompok pangan dan biji-bijian olahan yang dikonsumsi dalam suatu pola diet.

Biji-bijian olahan yang diasup bersama kelompok pangan lain dalam suatu pola diet memiliki hubungan yang negatif, sedangkan artikel hubungan biji-bijian olahan yang diasup sebagai kelompok pangan dengan kognitif lansia masih sangat terbatas. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa asupan biji-bijian olahan dalam suatu pola diet memiliki hubungan yang negatif dengan kognitif lansia baik di negara Asia dan negara non-Asia, sedangkan untuk hubungan asupan biji-bijian olahan sebagai kelompok pangan dengan kognitif lansia masih sangat terbatas dan perlu adanya studi lebih lanjut untuk ke depannya.

Secara umum, biji-bijian utuh dan biji-bijian olahan yang dikonsumsi bersama kelompok pangan lain dalam suatu pola diet memiliki hasil yang lebih signifikan. Biji-bijian utuh merupakan salah satu komponen yang ada dalam pola diet Mediteranian, MIND, DASH (Cherian et al., 2020), serta pola diet bijaksana, yang memiliki hubungan positif terhadap kognitif lansia. Sedangkan biji-bijian olahan merupakan salah satu komponen pada pola diet Barat, serta termasuk pada pola diet tinggi zat besi, yang memiliki hubungan negatif terhadap kognitif lansia. Hal ini berbeda dengan hasil antara biji-bijian utuh dan biji-bijian olahan sebagai kelompok pangan, keberagaman hasil penelitian yang didapat serta masih terbatasnya hasil penelitian yang didapatkan sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk di masa mendatang.

Berdasarkan data dari 266 survei nutrisi spesifik negara, rata-rata global asupan gandum pada tahun 2010 adalah 38,4 gram/hari (95% interval densitas [CI] 1,3–334,3 gram/hari) (Micha et al., 2015). Peningkatan terbesar asupan biji-bijian ada pada Asia Tenggara dan Selatan, sementara penurunan terbesar pada asupan biji-bijian terlihat di Afrika Sub-Sahara dan Asia Timur dan Selatan. Asupan biji-bijian terendah berada di Hungaria; negara-negara Eropa Tengah lainnya seperti Albania, Kroasia dan Turki; dan negara-negara Asia Selatan seperti Pakistan dan Bangladesh. Hanya 7,6% dari populasi orang dewasa global diperkirakan mengkonsumsi 50 gram biji-bijian utuh setiap hari di tahun itu (Micha et al., 2015). Dengan demikian ada potensi yang belum tereksploitasi untuk meningkatkan

asupan biji-bijian (Poutanen et al., 2022). Asupan biji-bijian dan kacang-kacangan/biji-bijian, yang sampai saat ini kurang mendapat perhatian kesehatan masyarakat daripada buah-buahan dan sayuran, juga jauh di bawah optimal di sebagian besar negara (Micha et al., 2015).

Meskipun konsumsi biji-bijian secara keseluruhan meningkat di seluruh dunia (J. M. Jones & Sheats, 2015), asupan biji-bijian menurun terutama karena ketersediaan produk makanan biji-bijian ultra-proses yang lebih banyak, serta meningkatnya tren terkait dengan konsumsi makanan bebas gluten (H. Kim et al., 2019; Livesey & Livesey, 2019). Terlepas dari pentingnya konsumsi gandum utuh yang tinggi untuk mempromosikan penuaan yang sukses, kesulitan utama yang harus diatasi yaitu berhubungan dengan sumber daya keuangan yang terbatas dari banyak lansia, yang menghalangi penerapan diet sehat (Keehan et al., 2015). Penuaan populasi yang cepat merupakan tantangan utama bagi sistem kesehatan, yang mana program intervensi gizi untuk lansia terus diupayakan. Namun, intervensi promosi kesehatan yang bertujuan untuk meningkatkan konsumsi gandum harus menargetkan semua kelompok umur, untuk meningkatkan kemungkinan bahwa akan tercipta penuaan yang sehat dan sukses, karena morbiditas yang berkembang selama usia lanjut sangat terkait dengan pola diet dan kebiasaan hidup selama hidup (Foscolou et al., 2019).

5.3. Zat Gizi yang Memungkinkan Memiliki Hubungan terhadap Kondisi Fungsi Kognitif pada Lansia

Biji-bijian utuh memiliki nilai gizi yang lebih tinggi dibandingkan dengan biji-bijian olahan. Secara umum keduanya merupakan sumber energi yang baik, namun keduanya memiliki perbedaan zat gizi yang disebabkan perbedaan proses pengolahan. Pada biji-bijian olahan, dedak (*bran*) dan benih (*germ*) akan terbuang dan sebagian besar zat gizinya berkurang dibandingkan biji-bijian utuh (Awika, 2011).

Proses penggilingan pada biji-bijian olahan akan menyebabkan sebagian besar serat, zat besi, dan vitamin B berkurang, dan kurang lebih sebanyak ≤75% serat pangan yang ditemukan pada biji-bijian olahan berkurang selama proses pengolahan (J. M. Jones et al., 2015). Jika dibandingkan dengan biji-bijian olahan, biji-bijian utuh memiliki jumlah protein, serat pangan, vitamin dan mineral yang lebih tinggi (Curtain & Grafenauer, 2019). Sebagai contoh, pada Tabel 8. menunjukkan perbedaan zat gizi antara tepung gandum utuh dan tepung gandum olahan.

Tabel 8. Perbedaan zat gizi pada tepung gandum utuh dan tepung gandum olahan

	Gandum	
	Utuh[a]	Olahan[b]
Energi (kcal)	332	364
Protein (g)	9.6	10.3
Karbohidrat (g)	74.5	76.3
Lemak (g)	2.0	1.0
Serat (g)	13	2.7
Mineral		
Kalsium, Ca (mg)	33	15
Zat besi, Fe (mg)	3.7	1.2
Magnesium, Mg (mg)	117	22

Potassium, K (mg)	394	107
Sodium, Na (mg)	3	2
Zinc, Zn (mg)	3.0	0.7
Selenium, Se (mg)	12.7	33.9
Grup Vitamin B		
Thiamin (mg)	0.3	0.1
Riboflavin (mg)	0.2	0.04
Niacin (mg)	5.3	1.3
Folat, total (µg)	28	26

Sumber USDA (2019)

[a]Tepung gandum, biji-bijian utuh, *soft wheat*

[b]Tepung gandum, putih, serbaguna, *unenriched*

Biji-bijian utuh memiliki kandungan vitamin B yang tinggi (thiamin, niacin, riboflavin), mineral (kalsium, magnesium, potassium, fosfor, sodium dan zat besi) serta serat pangan (O'Neil et al., 2010). Kandungan zat bioaktif banyak terdapat di dedak serta benih, seperti senyawa fenolik, karotenoid, vitamin E, β-glucan (Bjorksten & Tenhu, 1990; Borneo & León, 2012; Ross et al., 2003). Senyawa fenolik dan flavonoid memiliki fungsi sebagai antioksidan dan anti-inflamasi (Borneo & León, 2012).

Karotenoid berfungsi sebagai antioksidan, provitamin, sedangkan vitamin E berfungsi sebagai antioksidan, modulator fungsi imun, memperbaiki DNA. (Borneo & León, 2012). Biji-bijian olahan memiliki indeks glikemik yang tinggi dan dapat dicerna lebih cepat daripada biji-bijian utuh (Mousavi et al., 2022). Zat gizi yang terdapat pada biji-bijian memiliki beberapa manfaat dan pengaruh terhadap fungsi kognitif. Berikut beberapa senyawa dan zat gizi yang dapat mempengaruhi risiko kondisi kognitif lansia :

5.3.1. Antioksidan

Stres oksidatif yang meningkat seiring bertambahnya usia, merupakan faktor risiko penurunan kognitif terkait usia dan secara luas dianggap sebagai aspek penting dalam penyakit Alzheimer (AD). Stres oksidatif umumnya dikenal sebagai ketidakseimbangan dalam produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan sistem pertahanan antioksidan. Otak sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif karena beban metaboliknya yang tinggi, dan "diet anti-oksidan" memiliki efek positif pada fungsi saraf (El Zoghbi et al., 2013).

Pada penelitian oleh Ozawa et al. (2017), asupan biji-bijian utuh 5083 orang dewasa di UK berbanding terbalik dengan pola diet inflamatori, serta memiliki korelasi negatif yang tinggi dengan kadar IL-6. Biji-bijian utuh mengandung antioksidan yang lebih tinggi. Asupan biji-bijian utuh yang rendah termasuk dalam pola diet inflamatori yang menyebabkan penurunan kognitif yang lebih cepat. Kandungan zat bioaktif banyak terdapat di dedak serta benih pada biji-bijian utuh, seperti senyawa fenolik, karotenoid, vitamin E, β-glucan (Björck et al., 2012; Borneo & León, 2012; Ross et al., 2003).

Vitamin E dan beta karoten merupakan bentuk komponen yang paling sering ditemukan sebagai mikronutrien antioksidan (McNeill et al., 2011). Vitamin E adalah antioksidan yang larut dalam lemak yang telah ditemukan untuk memberikan perlindungan saraf dengan menghambat stres oksidatif (Kaneai et al., 2012) dan penghambat radikal bebas yang berkaitan dengan Aβ (beta amyloid) (Yatin et al., 2000). Dibandingkan dengan subjek dengan kondisi kognitif normal, subjek yang memiliki gangguan AD dan gangguan kognitif ringan (MCI) memiliki tingkat total tokoferol, total tokotrienol, dan total vitamin E yang lebih rendah (Mangialasche et al., 2012).

Vitamin A dan β -karoten dapat menjadi molekul kunci untuk proses pencegahan dan terapi AD, karena kemampuannya untuk menghambat pembentukan kedua Aβ oligomer dan fibril (Ono & Yamada, 2012). Penelitian oleh Mosconi et al. (2014), menunjukkan bahwa asupan β -karoten yang lebih tinggi memiliki hubungan dengan metabolism glukosa otak pada subjek dengan kondisi kognitif normal. Senyawa bioaktif juga telah banyak diselidiki karena diduga berperan dalam pencegahan penurunan kognitif dan perbaikan fungsi kognitif. Di antara studi yang ada, studi diet MIND adalah salah satu studi perintis yang membuktikan bahwa seringnya konsumsi buah beri, kacang-kacangan, sayuran berdaun hijau, dan sereal biji-bijian utuh, yang sangat kaya akan polifenol, dikaitkan dengan penundaan yang signifikan dalam menurunkan penurunan kognitif (Morris et al., 2015).

Polifenol adalah antioksidan alami yang memberikan efek perlindungan terhadap AD melalui berbagai tindakan, seperti interaksi dengan logam transisi, inaktivasi radikal bebas, penghambatan inflamasi respon, modulasi aktivitas enzim yang berbeda, dan efek pada jalur pensinyalan intraseluler dan ekspresi gen (Choi et al., 2012). Pada penelitian oleh Schaffer & Halliwell (2012), dijelaskan bahwa polifenol mampu mengubah fungsi otak pada tiga tingkat: (i) di luar sistem saraf pusat, yaitu dengan meningkatkan aliran darah otak; (ii) pada tingkat sawar darah otak (BBB), yaitu dengan memodulasi aktivitas transporter, seperti ketergantungan protein multi-obat, yang mengatur masuk dan keluarnya dari berbagai biomolekul; (iii) di dalam sistem saraf pusat, dengan secara langsung memodifikasi aktivitas neuron dan sel glia.

5.3.2. Vitamin B (B1, B2, B3, B9 dan B12)

Vitamin B memiliki peran perlindungan terhadap gangguan kogitif dengan menghambat oksidatif stres dan menurunkan konsentrasi homosistein (Luchsinger et al., 2007). Nutrisi yang mempunyai efek melindungi terhadap Alzheimer dikaitkan dengan asupan sayuran, buah, biji-bijian utuh, ikan dan kacang-kacangan yang lebih tinggi, dan dengan asupan susu tinggi lemak, daging olahan, dan permen yang lebih rendah (Mosconi et al., 2014). Peneletian oleh Mosconi et al. (2014),

menunjukkan bahwa diet sehat yang kaya akan folat, β -karoten, vitamin B12 dan vitamin D mungkin sangat berguna untuk mendukung penuaan otak yang sehat.

Thiamine memiliki peran sebagai neuro-modulator dalam sistem neurotransmitter asetilkolin (Hirsch & Parrott, 2012) dan berkontribusi pada struktur dan fungsi seluler membran, termasuk neuron dan neuroglia (Bâ, 2008). Thiamine (Vitamin B1) adalah koenzim dalam jalur pentosa fosfat, yang merupakan langkah penting dalam sintesis asam lemak, steroid, asam nukleat dan prekursor asam amino aromatik ke berbagai neurotransmiter dan senyawa bioaktif lainnya yang penting untuk fungsi otak (Kerns et al., 2015). Vitamin ini memodulasi kinerja kognitif, terutama pada orang tua (Eisinger, 1997; Kanofsky, 1996).

Dua koenzim flavoprotein yang berasal dari riboflavin (Vitamin B2), FMN dan FAD adalah pembatas laju yang penting dalam sebagian besar proses enzimatik seluler. Sebagai contoh, FMN dan FAD sangat penting untuk sintesis, konversi dan daur ulang niasin, folat dan vitamin B6, dan untuk sintesis semua protein heme (Pinto & Cooper, 2014). Flavoprotein juga merupakan co-faktor dalam metabolisme asam lemak esensial dalam lipid otak (Sinigaglia-coimbra et al., 2011), penyerapan dan pemanfaatan zat besi (Power et al., 2015), dan regulasi hormon tiroid (Rivlin, 2007). Turunan riboflavin juga memiliki sifat antioksidan (Ashoori & Saedisomeolia, 2014).

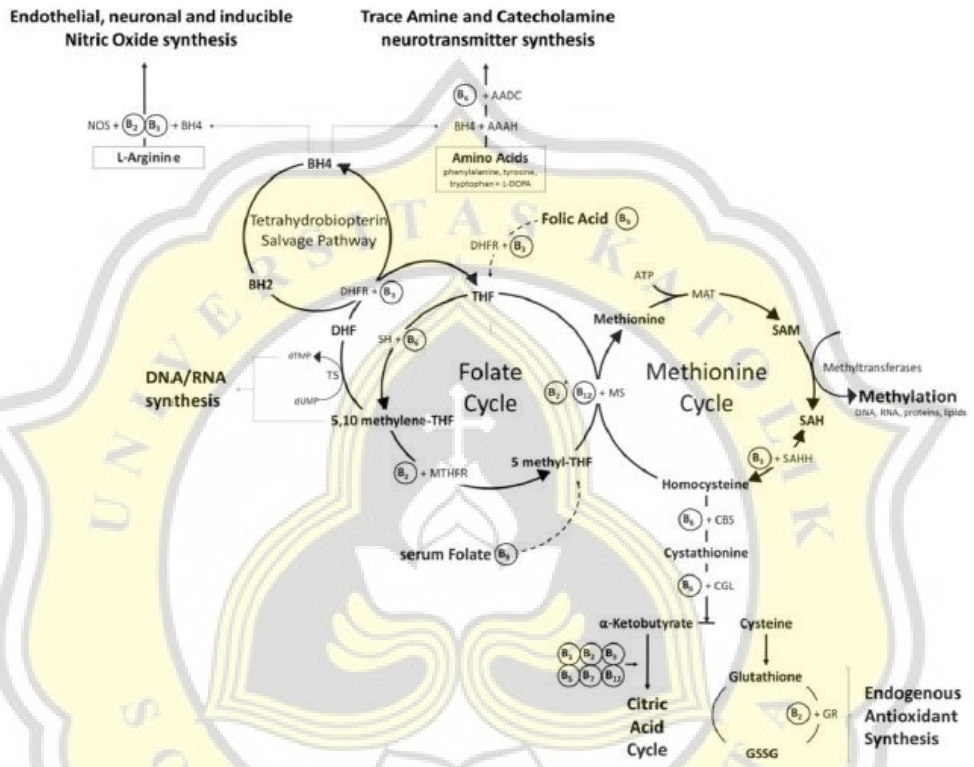
Selain itu, Niasin (Vitamin B3) beserta turunananya juga memiliki peran dalam kesehatan kognitif. Berbagai proses dan enzim yang terlibat dalam setiap aspek fungsi sel perifer dan otak bergantung pada nukleotida turunan niasin (Vitamin B3) seperti nikotinamida adenin dinukleotida (NAD) dan NAD fosfat (NADP). Di luar produksi energi, turunan niasin ini memiliki fungsi dalam reaksi oksidatif, perlindungan antioksidan, metabolisme dan perbaikan DNA, peristiwa pensinyalan seluler (melalui intraseluler) kalsium), dan konversi folat menjadi turunan tetrahidrofolatnya (Moretti & Peinkhofer, 2019).

Fungsi Folat (Vitamin B9) dan Vitamin B12 (Cobolamin) terkait erat satu sama lain karena perannya yang saling melengkapi dalam siklus "folat" dan "metionin". Defisiensi vitamin B12 dapat menghasilkan gangguan fungsional defisiensi folat, karena folat terperangkap dalam bentuk methyltetrahydrofolate (Reynolds, 2006). Baik folat dan vitamin B12 dibutuhkan dalam metilasi homosistein untuk metionin dan dalam remetilasi dan sintesis S-adenosylmethionine (Bottiglieri, 1996; Parnetti et al., 1997).

Vitamin B6 dalam bentuk aktifnya pyridoxal phosphate, adalah koenzim dari cystathionine synthase dan cystathioninelyase. Kedua enzim tersebut dibutuhkan untuk metabolism homosistein ke sistein (Pietrzik & Brönstrup, 1997). Kekurangan vitamin B (folat, vitamin B6 dan vitamin B12) kemungkinan dapat berperan dalam pathogenesis gangguan kognitif pada lansia (Gottfries et al., 1998). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa asupan vitamin B12 dan folat yang lebih tinggi terkait dengan fungsi kognitif yang lebih baik atau risiko Alzheimer yang lebih rendah pada lansia (Luchsinger et al., 2007) yang memungkinkan karena kemampuannya untuk mengurangi kadar homosistein.

Status asupan folat yang rendah di lansia, kerap dikaitkan dengan kemampuan kognitif yang rendah serta meningkatkan risiko demensia. Folat penting dalam metabolisme homosistein, yang mana, peningkatan homosistein (hyperhomocysteinemia) dapat meningkatkan risiko penyakit cardiovascular, Alzheimer, dan demensia. Keberadaan folat dibutuhkan untuk mengkonversi homosistein menjadi menjadi metionin dan disintesis kembali menjadi. S-adenosylmethionine (SAM). Di reaksi selanjutnya, SAM akan diubah menjadi S-Adenosylhomocysteine melalui reaksi metilasi, yang kemudian akan kehilangan grup adenosyl dan membentuk himosistein. Homosistein kemudian dapat diubah di siklus baru dari sintesis metionin dan metilasi, atau dapat terkatabolisme melalui sintesis cystathionine (Gambar 2.) Peningkatan plasma homosistein adalah salah satu akibat utama dari kekurangan folat (Nurk et al., 2010).

Berdasar penelitian Nurk et al., (2010), asupan folat yang ada pada serealia dan gandum memiliki hubungan yang berbanding terbalik dengan penyakit Alzheimer dan penurunan kognitif. Subjek yang memiliki kebiasaan mengkonsumsi gandum sebagai menu sarapan, memiliki daya ingat yang lebih baik pada tes memori. Kebiasaan mengkonsumsi roti dan sereal paling sedikit sekali dalam seminggu dapat menurunkan 60% risiko penurunan kemempuan kognitif.



Gambar 6. Siklus folat dan metionin yang saling terkait.

5.3.3. Karbohidrat & Serat

Indeks glikemik (IG) adalah ukuran kualitas karbohidrat makanan dan seberapa cepat diserap ke dalam aliran darah setelah konsumsi (Power et al., 2015). Karbohidrat dengan indeks glikemik tinggi dikaitkan dengan fluktuasi yang lebih besar dalam glukosa darah dan konsentrasi insulin, dibandingkan dengan GI rendah (Augustin et al., 2015). Beban glikemik mencerminkan kualitas dan kuantitas karbohidrat dan memberikan ringkasan jumlah dampak relatif glikemik dari sajian makanan tertentu (Mullie et al., 2016). Biji-bijian olahan merupakan kontributor

utama beban glikemik, dan beberapa ulasan mendukung hubungan positif antara beban glikemik dan resistensi insulin atau kontrol glikemik (Power et al., 2015).

Biji-bijian olahan memiliki indeks glikemik yang tinggi dan dapat dicerna lebih cepat daripada biji-bijian utuh (Mousavi et al., 2022). Crane et al. (2013), menemukan bahwa kadar glukosa yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko demensia pada populasi dengan dan tanpa diabetes. Diet glikemik tinggi juga diketahui menyebabkan hiperinsulinemia (Kopp, 2017), yang berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif dan demensia pada subjek lanjut usia yang sehat (Zhong et al., 2012).

Otak menggunakan glukosa sebagai sumber energi, sehingga membuat regulasi glukosa menjadi pusat kerja fungsi otak (Mergenthaler et al., 2013). Indeks glikemik yang tinggi ini menyebabkan terjadi peningkatan konsentrasi insulin plasma dan tingkat faktor pertumbuhan seperti insulin I (IGF-1) (Kasprzak, 2021). Sistem pensinyalan IGF-1 adalah pengontrol penting untuk pertumbuhan, metabolisme energi, dan stimulus mitogenik utama untuk pertumbuhan sel tumor yang merangsang perkembangan kanker (Bowers et al., 2015).

Pelepasan neurotransmiter, pertumbuhan neuron, kelangsungan hidup neuron dan plastisitas sinaptik semuanya secara langsung dimodulasi oleh insulin, dan oleh karena itu, hiperinsulinemia mungkin memiliki efek yang merugikan pada fungsi dan kelangsungan hidup neuron (Neumann et al., 2008). Insulin yang disekresikan oleh pankreas dapat melewati sawar darah-otak dan dapat memberikan efek spesifik wilayah pada metabolisme glukosa (Neumann et al., 2008). Sebelumnya, sebuah studi pada hewan pengerat, menunjukkan kurangnya adaptasi perlindungan pada sawar darah otak untuk membatasi transfer glukosa ke otak (Jacob et al., 2002). Oleh karena itu, jaringan otak berpotensi terjadi peningkatan kadar glukosa, yang memungkinkan menyebabkan kerusakan jaringan, termasuk lesi otak (Trone et al., 2009) yang telah terbukti berperan dalam perkembangan gangguan kognitif pada subjek lansia (Frisoni et al., 2007).

Konsumsi jangka panjang biji-bijian olahan atau makanan tinggi IG menyebabkan peningkatan risiko peradangan, penyakit kardiovaskular, obesitas, stres oksidatif, dan mekanisme pertahanan antioksidan berkurang (Gaesser, 2019). Selain itu, diet tinggi IG juga dapat menyebabkan resistensi insulin, yang telah dikaitkan dengan pola defisit volumetrik dan neurokognitif, yang sangat mirip dengan yang ditemukan pada individu yang menderita depresi klinis (McIntyre et al., 2010). Diabetes dan resistensi insulin telah dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan kognitif (B. Kim & Feldman, 2015). Telah ditunjukkan bahwa dalam jangka pendek, konsumsi makanan IG tinggi mengakibatkan gangguan memori postprandial pada orang dewasa yang sehat (Nabb & Benton, 2006).

Serat berkontribusi terhadap rasa kenyang, dan sekresi hormon usus sehingga mempengaruhi berat badan dan komposisi tubuh melalui efeknya pada asupan energi (Kristensen & Jensen, 2011). Jika dibandingkan dengan biji-bijian olahan, biji-bijian utuh memiliki jumlah serat pangan yang lebih tinggi (Curtain & Grafenauer, 2019). Serat biji-bijian utuh dapat berkontribusi pada sensitivitas insulin (Koh et al., 2005), dan serat juga dapat dikaitkan dengan sensitivitas insulin melalui efek pada pengosongan lambung yang tertunda. Sebaliknya, diet kaya serat dikaitkan dengan hasil kognitif yang lebih baik. Sebuah studi longitudinal dengan kohort besar (N = 1609) memberikan bukti untuk hubungan antara asupan serat yang lebih tinggi secara teratur (29 g / hari) dan penuaan yang berhasil (didefinisikan sebagai tidak adanya kecacatan, gejala depresi, gangguan kognitif, dan penyakit kronis) 10 tahun kemudian (Gopinath et al., 2016).

Serat makanan dapat mempengaruhi kesehatan kognitif dan otak melalui sistem usus-mikrobiota-otak. Serat makanan dapat menghasilkan produk fermentasi bakteri, termasuk asam lemak rantai pendek (SCFA). Butirat, salah satu SCFA, telah terbukti meningkatkan transkripsi faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (Berding et al., 2021; Schroeder et al., 2007) dan menurunkan regulasi ekspresi sitokin neuroinflamasi dalam mikroglia melalui regulasi epigenetik, regulasi

metabolik, dan pensinyalan *G protein-coupled receptor* (GPCR) (Cox et al., 2009), yang mungkin bermanfaat untuk fungsi kognitif. Kedua, serat larut dapat memainkan peran seperti prebiotik, dan mungkin memperbanyak bakteri yang meningkatkan kesehatan (Quigley, 2010), sedangkan serat tidak larut dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan memperlambat laju metabolisme glukosa (Fuller et al., 2016), yang mungkin juga bermanfaat memperlambat pelepasan glukosa yang berkorelasi dengan peningkatan kinerja memori (Nabb & Benton, 2006).

5.3.4. Zat Besi

Zat besi sangat penting untuk perkembangan normal dan fungsi otak, dan memainkan banyak sekali peran dalam sejumlah proses seluler termasuk sintesis neurotransmitter, mielinisasi neuron, perkembangan sinaptik dan fungsi mitokondria (Hare et al., 2013; Y. Kim & Connor, 2020; Ward et al., 2012). Sebelumnya telah ditunjukkan bahwa otak sangat sensitif terhadap perubahan homeostasis zat besi (Nnah & Wessling-Resnick, 2018). Di otak, gangguan homeostasis zat besi secara signifikan mengganggu metabolisme oksidatif sel saraf, plastisitas sinaptik, mielinisasi, dan sintesis neurotransmiter (Nnah & Wessling-Resnick, 2018). Hal ini berarti, kekurangan zat besi maupun kelebihan zat besi berdampak pada gangguan mekanisme neurofisiologis (Ferreira et al., 2019).

Defisiensi zat besi merupakan defisiensi nutrisi paling umum di seluruh dunia, dan dapat mempengaruhi fungsi motorik, kognisi, dan perilaku sosial (J. Kim & Wessling-Resnick, 2014). Sebaliknya, akumulasi zat besi di otak telah dikaitkan dengan penuaan, penyakit neurodegeneratif, dan gangguan psikososial (J. Kim & Wessling-Resnick, 2014). Pada sejumlah besar penelitian menunjukkan defisiensi zat besi di fase awal, mampu mengganggu fungsi sinaptik, dengan potensi efek jangka panjang yang terbukti terkait dengan gangguan kognitif dan/atau perubahan perilaku sosial (J. Kim & Wessling-Resnick, 2014). Studi sebelumnya menunjukkan bahwa akumulasi zat besi otak dapat memiliki efek merugikan pada

kemampuan kognitif, karena kelebihan zat besi dapat menyebabkan stres oksidatif, kegagalan energi, kehilangan sinaptik dan kematian sel (Molz et al., 2021).

Zat besi dalam jumlah berlebih menyebabkan stres oksidatif, dan ketidakseimbangan dalam homeostasis zat besi dianggap sebagai prekursor gangguan Alzheimer (Castellani et al., 2012). Diet tinggi zat besi yang berlebihan bersama dengan asupan tinggi asam lemak jenuh direkomendasikan untuk dihindari oleh lansia (Loef & Walach, 2012). Hal ini sesuai dengan salah satu literatur yang diulas pada review ini, pola diet IDP (*Iron Diet* Pattern) yang mana gandum dan nasi termasuk pada pola diet ini, memiliki hubungan signifikan yang negatif dengan skor global kognitif dan skor memori verbal pada lansia di Cina. Asupan nasi dan gandum merupakan penyumbang zat besi dalam jumlah besar yaitu 25,5 dan 25.0% dari total asupan zat besi, secara berturut-turut.

Akumulasi zat besi dapat meningkatkan agregasi Aβ dan tau, kunci protein yang terlibat dalam pembentukan plak amyloid dan *neurofibrillary tangles* (NFTs). (Bousejra-Elgarah et al., 2011; Nakamura et al., 2007). Zat besi dapat menunda pembentukan fibril amiloid namun dapat meningkatkan toksisitas in vitro, sehingga oligomer Aβ yang terikat besi dianggap dapat membahayakan (Becerril-Ortega et al., 2014). Ketika amiloid (Aβ) dikomplekskan dengan zat besi, hal ini dapat menginduksi ROS melalui reaksi Fenton yang menyebabkan stres oksidatif dan aktivasi jalur apoptosis Bcl-2 (Rival et al., 2009). Zat besi bersama agregat protein seperti tau dan beta amiloid memberikan efek negative pada hewan model untuk Alzheimer dan Parkinson (Telling et al., 2017). Sebuah studi oleh Ayton et al. (2020), menemukan bahwa tingkat zat besi otak sebanyak 17% berperan dalam pembentukan *neurofibrillary tangles* yang mempengaruhi kinerja kognitif.