

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tubuh manusia dihuni triliunan mikrobiota yang tersebar di dalam dan di permukaan tubuh. Kisaran jumlah mikrobiota yang telah diteliti lebih dari  $10^{13}$ – $10^{14}$ . Dari jumlah tersebut, ada sekitar  $3.8 \times 10^{13}$  bakteri yang mendiami usus, sehingga menjadikan usus sebagai tempat terpadat yang didiami mikrobiota.<sup>1</sup> Walau perkiraan jumlah sudah diketahui, fungsi masing-masing dari mikrobiota tersebut masih belum bisa diketahui secara keseluruhan.<sup>2</sup>

Berdasarkan penelitian sebelumnya dapat disimpulkan bahwa mikrobiota tidak hanya membantu proses fisiologis tubuh secara lokal. Artinya, mikrobiota yang berada di usus tidak hanya akan membantu sel-sel usus saja, namun mikrobiota ini mampu memengaruhi hingga tingkat metabolik, neuroendokrin, bahkan otak.<sup>3</sup> Inilah yang disebut dengan *The Microbiota-Gut-Brain Axis*, suatu komunikasi mega antar otak, usus, dan mikrobiota dalam mengatur fisiologis tubuh.<sup>4</sup>

Mikrobiota, usus, dan otak saling berkomunikasi melalui sistem saraf pusat (SSP), saraf vagus, sistem saraf otonom (SSO) dan *The hypothalamic–pituitary–adrenal axis* (HPA axis).<sup>4</sup> Komunikasi ini tidak hanya berperan dalam menjaga homeostasis gastrointestinal, namun juga dalam pengaturan kognitif, emosi, dan perilaku seseorang. Pada mencit yang tubuhnya dikondisikan agar tidak memiliki mikrobiota, dikenal dengan sebutan mencit *Germ Free* (GF), ditemukan abnormalitas pada perilaku mereka berupa penurunan kemampuan bersosialisasi dan penurunan minat untuk berinteraksi dengan mencit yang baru diletakkan di dalam kandang dibandingkan dengan mencit yang sudah lama berada bersama mencit GF ini. Kondisi ini menyerupai keadaan yang terjadi pada pasien dengan gangguan perkembangan saraf.<sup>5</sup>

Hubungan spesial antara mikrobiota usus dengan otak ini sudah dimulai sejak masing-masingnya masih berada dalam tahap perkembangan. Otak dan

mikrobiota usus berkembang dan matang bersama dalam 3 tahun pertama kehidupan. Mikrobiota usus menyokong perkembangan sinaps, proses mielinisasi saraf, dan menyediakan bahan metabolisme untuk otak yang sedang berkembang.<sup>6</sup>  
<sup>8</sup> Periode kritis dalam pembentukan komposisi mikrobiota usus yang sehat berada pada periode yang sama dengan perkembangan otak sehingga gangguan pada perkembangan mikrobiota usus dapat berakibat kepada perkembangan saraf. Keadaan ini berpotensi menyebabkan gangguan kesehatan mental yang merugikan di kemudian hari.<sup>9</sup> Salah satu penyakit gangguan perkembangan saraf yang dikaitkan dengan proses ini ialah gangguan spektrum autisme (GSA).<sup>10</sup>

Gangguan spektrum autisme merupakan suatu gangguan perkembangan pervasif yang ditandai dengan kelainan perkembangan yang muncul sebelum usia 3 tahun yang manifestasi klinisnya terbagi menjadi tiga yaitu gangguan komunikasi, gangguan interaksi sosial, serta kecenderungan mempertahankan suatu pola yang terbatas dan berulang dalam perilaku, minat dan kegiatan.<sup>11</sup> Anak dengan GSA tidak mampu menjalin hubungan yang dinamis antar perseorangan maupun kelompok. Mereka mengalami kesulitan dalam merespon suatu percakapan dengan perkataan dan mimik wajah yang tepat.<sup>12</sup>

Hampir 90% anak dengan GSA mengalami gangguan pencernaan dan yang umum terjadi adalah konstipasi, diare, dan masalah pada kebiasaan makan.<sup>13-15</sup> Kondisi ini terjadi karena mereka memiliki komposisi mikrobiota usus yang telah berubah secara global dan keragaman mikrobiota usus yang ditemukan lebih rendah.<sup>16-18</sup> Hubungan ini dapat terjadi timbal balik karena keluhan pencernaan yang berulang dapat memengaruhi komposisi mikrobiota usus.<sup>19</sup>

Kondisi ketidakseimbangan komposisi mikrobiota usus ini disebut dengan disbiosis.<sup>20</sup> Disbiosis dihipotesiskan memiliki hubungan dengan gejala klinis yang ditemukan pada anak dengan GSA. Salah satu penemuan mikrobiota yang mengalami disbiosis pada anak dengan GSA adalah *Clostridia*, *Bacteroidetes*, dan *Desulfovibrio*. Ketiga mikrobiota ini membantu proses fermentasi karbohidrat yang tidak dapat dicerna (seperti serat pangan dan pati resisten) menjadi *short chain fatty acid* (SCFA). *Short chain fatty acid* (SCFA) berperan dalam pemeliharaan integritas barier usus, produksi mukus, dan perlindungan terhadap peradangan.<sup>21</sup>

Gangguan pada barrier usus ditemukan bersamaan dengan kondisi disbiosis. Peningkatan permeabilitas usus memungkinkan lewatnya bakteri, toksin, dan hasil metabolit ke sistem sirkulasi dan mencetuskan aktivasi imun. Oleh karena itu, pada anak dengan GSA ditemukan peningkatan kadar sitokin (seperti IL-1B, IL-6, IL-8, dan IL-12p40) dalam plasma dan kondisi ini memengaruhi kemampuan interaksi sosial mereka.<sup>21</sup>

Peningkatan pada *Clostridia*, *Bacteroidetes*, *Desulfovibrio* yang ditemukan pada feses anak dengan GSA meningkatkan kadar *propionic acid* (PPA) di feses. *Propionic acid* (PPA) adalah bagian dari SCFA dan merupakan asam organik lemah yang tidak terionisasi pada pH fisiologis, sehingga PPA dapat melewati sawar darah otak dan masuk ke dalam SSP. Pada SSP, *propionic acid* berfungsi untuk sintesis dan pelepasan neurotransmitter, pemeliharaan pH intraseluler, metabolisme lipid, dan fungsional mitokondria. Namun, kadar PPA yang meningkat mampu mengganggu fisiologis SSP karena sifatnya yang neurotoksik.<sup>21-23</sup>

Sifat asam dari PPA dihipotesiskan memengaruhi perilaku seseorang. *Propionic acid* (PPA) mampu memperoleh akses ke SSP, baik dengan difusi pasif atau transpor aktif, sehingga mereka mampu menyebabkan pengasaman intraseluler. Penelitian pada mencit menemukan bahwa asidosis terkait PPA dapat mengubah perilaku sosial. Selain itu, asidosis metabolik dari berbagai etiologi yang terjadi pada manusia sering menunjukkan gejala klinis berupa kebingungan dan gangguan gerakan yang serupa dengan yang ditemukan pada GSA. Penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme ini sangat dibutuhkan untuk mengetahui apakah disbiosis merupakan akibat dari regulasi saraf yang berubah atau sebagai penyimpangan primer yang memengaruhi perkembangan dan fungsi otak.<sup>21,22</sup>

Gangguan spektrum autisme merupakan masalah jangka panjang untuk anak dengan GSA dan keluarganya. Perawatan untuk meningkatkan kualitas hidup anak dengan GSA bukanlah suatu hal yang mudah dan murah.<sup>24</sup> Aktivitas sehari-hari yang harus dijalani setiap keluarga akan menjadi sebuah tantangan besar bagi keluarga yang memiliki anak dengan GSA karena sifat anak dengan GSA yang tidak dapat diperkirakan.<sup>25</sup>

Jumlah kasus juga terhitung meningkat secara global jika dilihat dari analisis epidemiologi pada 50 tahun terakhir.<sup>26</sup> Berdasarkan data dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) menyatakan bahwa pada tahun 2016, 1 dari 54 anak terdiagnosis GSA.<sup>27</sup> Studi epidemiologi lain melaporkan bahwa pada tahun 2016, prevalensi GSA pada anak umur 8 tahun yang berasal dari 11 tempat di Amerika Serikat sebanyak 18,5/1000 anak.<sup>28</sup> Masih di tahun yang sama, prevalensi GSA pada anak umur 6-10 tahun di Italia dilaporkan 4,3/1000 anak.<sup>29</sup> Data pasti terkait jumlah kasus GSA di Indonesia hingga saat ini masih belum ada.<sup>30</sup> Satu-satunya penelitian terkait prevalensi GSA di Indonesia berasal dari tahun 1992. Penelitian ini menemukan bahwa 12 per 10,000 anak Indonesia yang lahir tahun 1984-1992 didiagnosis dengan GSA.<sup>31</sup>

Hingga saat ini, GSA masih merupakan penyakit idiopatik. Belum ada perawatan farmakologis yang secara khusus dikembangkan untuk menargetkan gejala GSA. Intervensi berupa obat dikhawatirkan dapat memengaruhi perkembangan otak.<sup>32</sup> Oleh karena itu, pendekatan terapi dengan memanfaatkan mikrobiota usus dapat dipertimbangkan.<sup>21</sup>

Komposisi mikrobiota usus dapat berubah sesuai dengan pola diet.<sup>33</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Berding *et al* menyatakan bahwa pola diet dan kebiasaan makan anak dengan GSA memengaruhi komposisi mikrobiota usus mereka.<sup>15</sup> Pada anak dengan GSA yang mengonsumsi produk makanan olahan, ditemukan peningkatan kadar PPA di plasma. Hal ini sejalan dengan peningkatan gejala klinis GSA dan keluhan gastrointestinal. Setelah penghentian konsumsi produk ini, gejala klinis GSA dan gejala gastrointestinal membaik.<sup>22</sup> Produk makanan olahan merupakan jenis makanan utama yang dikonsumsi pada diet barat. Pada pengguna diet barat, ditemukan penurunan nyata pada mikrobiota menguntungkan seperti spesies *Bifidobacterium* dan *Eubacterium*.<sup>34</sup> Hal ini sejalan dengan sebuah penelitian di Amerika Serikat yang melaporkan bahwa kedua mikrobiota ini dilaporkan menurun pada anak dengan GSA dibandingkan dengan kedua saudara kembarnya yang sehat.<sup>35</sup>

Komposisi mikrobiota usus pada populasi dengan pola diet mediterania yang terdiri dari asupan tinggi serat dari buah-buahan, sayuran, polong-polongan,

lalu minyak zaitun, disertai dengan asupan rendah daging merah, ditemukan peningkatan *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* dan *Prevotella* serta penurunan *Clostridium*. Komposisi mikrobiota yang ditemukan pada pola diet ini memiliki efek menguntungkan terhadap penyakit mental.<sup>34</sup>

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka rumusan masalah dari tinjauan literatur ini adalah: Bagaimana gambaran komposisi mikrobiota usus pada anak gangguan spektrum autisme dengan pola diet mediterania dan pola diet barat?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dari tinjauan literatur ini adalah menganalisis sejumlah artikel yang meneliti tentang gambaran komposisi mikrobiota usus pada anak gangguan spektrum autisme dengan pola diet mediterania dan pola diet barat.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dari tinjauan literatur ini adalah:

1. Mengetahui gambaran komposisi mikrobiota usus pada anak gangguan spektrum autisme dengan pola diet mediterania.
2. Mengetahui gambaran komposisi mikrobiota usus pada anak gangguan spektrum autisme dengan pola diet barat.
3. Mengetahui perbandingan komposisi mikrobiota usus pada anak gangguan spektrum autisme dengan pola diet mediterania dan anak gangguan spektrum autisme dengan pola diet barat.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Perkembangan Ilmu Pengetahuan**

Memberikan informasi mengenai gambaran komposisi mikrobiota usus pada anak gangguan spektrum autisme dengan pola diet mediterania dan pola diet barat.

#### **1.4.2 Institusi**

Menjadi sumber referensi bagi praktisi kesehatan dalam menentukan pilihan diet bagi anak dengan gangguan spektrum autisme.

#### **1.4.3 Masyarakat**

Memberikan informasi bahwa komposisi mikrobiota usus yang normal berdampak baik bagi kesehatan dan komposisi mikrobiota usus ini berhubungan dengan jenis diet.

