

**PERANAN GUT-BRAIN AXIS (GBA) PADA AUTISM SPECTRUM DISORDER (ASD) :
STUDI LITERATUR**

Wahyu Prasasti Mutiadessi¹, Ronald Pratama Adiwino²

**¹Departemen Anatomi, FK Universitas Hang Tuah,
Surabaya**

**²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat,
FK Universitas Hang Tuah, Surabaya**

E-mail: drsasti.fkuht@gmail.com

ABSTRAK

LATAR BELAKANG: Autism Spectrum Disorder (ASD) merupakan suatu gangguan neurodevelopmental dengan melibatkan berbagai macam gejala serta tingkat keparahan dimana setiap individu dapat memiliki karakteristik dan gejala yang berbeda-beda dengan tingkat keparahan yang beragam. ASD umumnya ditandai oleh kesulitan dalam berinteraksi sosial, kesulitan dalam berkomunikasi, serta perilaku yang berulang dan terbatas. Prevalensi global ASD menurut World Health Organization (WHO) telah meningkat secara signifikan dalam beberapa dekade terakhir dengan perkiraan prevalensi sekitar 1 dari 160 anak. Penyebab pasti ASD belum sepenuhnya dipahami hingga saat ini, namun beberapa penelitian terbaru telah menunjukkan bahwa Gut-Brain Axis (GBA) yang merupakan sistem komunikasi kompleks yang menghubungkan saluran pencernaan dengan otak melalui jalur biokimia dan neural diduga memainkan peran penting dalam manifestasi ASD.

TUJUAN: Mengetahui peran GBA pada manifestasi ASD sehingga didapatkan implikasi potensial yang dapat bermanfaat dalam pengembangan pendekatan terapeutik baru yang dapat berfokus pada modulasi GBA sebagai manajemen pengelolaan kondisi ASD.

METODE: Studi literatur dengan menarik suatu kesimpulan dari sumber data yang diseleksi dari beberapa jurnal baik nasional maupun internasional yang terbit pada tahun 2012-2022.

HASIL: GBA memegang peranan penting pada kejadian ASD serta berkontribusi pada gejala-gejala neurologis dan perilaku yang terkait dengan kondisi ini.

DISKUSI: Beberapa keadaan yang ditemukan terkait GBA pada individu dengan ASD adalah perubahan komposisi mikrobioma saluran cerna, perubahan produksi metabolit mikrobioma saluran cerna, perubahan permeabilitas usus, serta keadaan inflamasi yang menjadi faktor kontributor yang signifikan dalam perkembangan dan manifestasi ASD.

KESIMPULAN: Dapat dilakukan pengembangan terapeutik baru melalui pendekatan GBA untuk manajemen ASD.

Kata kunci

Autism Spectrum Disorder, Gut-Brain Axis

ABSTRACT

BACKGROUND: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by a broad spectrum of symptoms and varying levels of severity. It is known for its diverse manifestations, including difficulties in social interaction, communication challenges, and repetitive and restricted behaviors. Recent decades have witnessed a significant global increase in the prevalence of ASD, estimated at approximately 1 in 160 children by the World Health Organization (WHO). While the

precise causes of ASD remain elusive, emerging research has spotlighted the Gut-Brain Axis (GBA) as a potential key player. The GBA is a complex communication system that links the digestive tract to the brain through intricate biochemical and neural pathways.

OBJECTIVE: This study aims to explore the role of the Gut-Brain Axis (GBA) in the development of ASD and, in doing so, uncover potential implications for novel therapeutic interventions focused on modulating GBA to manage ASD.

METHOD: We conducted an extensive literature review, synthesizing data from a variety of national and international journals spanning the years 2012 to 2022.

RESULTS: The Gut-Brain Axis (GBA) emerges as a pivotal factor in the etiology of ASD.

DISCUSSION: Our review reveals several GBA-related conditions in individuals with ASD, including alterations in the gut microbiome composition, changes in microbiome's metabolite production, changes in gut permeability, and inflammation. These factors collectively contribute significantly to the development and manifestation of ASD.

CONCLUSION: It is possible to develop new therapeutics through the GBA approach for the management of ASD.

Keywords

Autism Spectrum Disorder, Gut-Brain Axis

1. PENDAHULUAN

Autism Spectrum Disorder (ASD) merupakan suatu gangguan neurodevelopmental melibatkan berbagai macam gejala serta tingkat keparahan, dimana setiap individu dapat memiliki karakteristik gejala dengan tingkat keparahan yang beragam. ASD umumnya ditandai oleh kesulitan dalam berinteraksi sosial, kesulitan dalam berkomunikasi, serta perilaku yang berulang dan terbatas.^{1,2,3} Prevalensi global ASD menurut World Health Organization (WHO) telah meningkat secara signifikan dalam beberapa dekade terakhir dengan perkiraan prevalensi sekitar 1 dari 160 anak.⁴ Prevalensi ASD di Indonesia saat ini masih bervariasi, hasil beberapa survei menunjukkan angka prevalensi yang ditemukan berkisar antara 1: 500 hingga 1:160 anak. Jumlah penderita ASD di Indonesia diduga mengalami peningkatan sekitar 500 orang setiap tahunnya, pada periode antara tahun 2020-2021 telah dilaporkan terdapat 5.530 kasus gangguan perkembangan anak, termasuk ASD.^{5,6}

Penyebab pasti ASD belum sepenuhnya dipahami, namun beberapa penelitian terbaru telah menunjukkan bahwa Gut-Brain Axis (GBA) yang merupakan sistem komunikasi kompleks yang menghubungkan saluran pencernaan dengan otak melalui jalur biokimia dan neural diduga memainkan peran penting dalam manifestasi ASD.

Suatu paradigma GBA yaitu dengan menunjukkan pada adanya hubungan antara otak dan saluran cerna. Mekanisme yang terjadi pada GBA merujuk pada mekanisme bidirectional atau dua arah dimana dalam keadaannya akan melibatkan suatu alur homeostasis dari sistem saraf, sistem imun serta sistem hormonal, diketahui jika salah satunya bermasalah maka akan menimbulkan ketidakseimbangan diantara ketiganya yang dapat menyebabkan beberapa gangguan pada manusia, terutama yang berkaitan dengan unsur psikologi.^{7,8}

Artikel ini bertujuan untuk mengetahui peran GBA pada manifestasi ASD sehingga didapatkan implikasi potensial yang dapat bermanfaat dalam pengembangan pendekatan terapeutik baru yang dapat berfokus pada modulasi GBA sebagai manajemen pengelolaan kondisi ASD.

2. METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan penulis adalah studi pustaka/literature review dalam penulisan artikel ini, dengan menggunakan kata kunci yaitu : autism spectrum disorder dan gut brain axis. Didapatkan beberapa jurnal yang sesuai dengan informasi tersebut lalu ditelaah lebih lanjut oleh penulis untuk mendapatkan informasi yang lebih sah. Ringkasan pada hasil penelusuran tinjauan artikel/review article yang berhubungan akan dikumpulkan dalam Gambar 1.

Artikel ini menggunakan beberapa kriteria inklusi antara lain sumber data yang akan digunakan merupakan data dari beberapa jurnal yang terbit tahun 2012-2022, penelitian yang berhubungan tentang gut brain axis dengan autism spectrum disorder serta beberapa artikel penelitian berbahasa Indonesia dan Inggris. Kriteria eksklusi pada artikel ini adalah jurnal-jurnal penlitian yang tidak bisa diakses serta terbitnya sebelum tahun 2012.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Ringkasan yang dihasilkan melalui hasil penelusuran dari literature review yang terkait dan sesuai dikumpulkan dalam tabel 1.

Tabel 1. Hasil Penelusuran Literatur

No.	JUDUL	PENULIS	TEMUAN
1.	<i>Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: Implications in autism spectrum disorders.</i>	Macfabe D.F. et al., 2012	<ul style="list-style-type: none">• Bakteri usus menghasilkan racun, metabolit, dan ko-metabolit yang dapat melewati sawar darah usus dan darah-otak, sehingga dapat mempengaruhi otak, perilaku, dan usus.⁹• Peningkatan kadar asam lemak rantai pendek/ <i>short chain fatty acid</i> (SCFA) ditemukan pada penderita ASD.⁹• Percobaan menggunakan tikus, asam proprionat (PA) dapat menyebabkan tingkah laku menyerupai autistik.⁹
2.	<i>The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: Further development of a rodent model of autism spectrum disorders.</i>	Thomas, R.H. et al., 2012	<ul style="list-style-type: none">• Peningkatan kadar PA dapat dikaitkan dengan peningkatan keparahan ASD.¹⁰• Percobaan menggunakan tikus dengan intervensi PA menunjukkan perubahan signifikan dalam komposisi spesies molekul fosfolipid di otak dan plasma.¹⁰• Perubahan komposisi fosfolipid pada plasma dan otak, terutama selama perkembangan dapat mempunyai efek yang memperburuk fungsi susunan saraf pusat (SSP).¹⁰

3.	<i>Fecal Microbiota and Metabolome of Children with Autism and Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified.</i>	De Angelis M. et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> ASD memiliki PA dan asam asetat (AA) yang lebih tinggi tetapi kadar asam butirat (BA) yang lebih rendah.¹¹
4.	<i>Reduced Incidence of Prevotella and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children.</i>	Kang D-W et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> Mikrobioma usus pada ASD menunjukkan jumlah genera <i>Prevotella</i>, <i>Coprococcus</i>, dan <i>Veillonellaceae</i> yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan individu yang normal.¹² ASD yang memiliki gangguan gastrointestinal (GI) memiliki komposisi mikroba usus yang berbeda dari individu pada normalnya.¹²
5.	<i>Urinary p-cresol in autism spectrum disorder.</i>	Persico A.M. et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> Paparan dini terhadap <i>p-cresol</i> dapat berkontribusi pada keparahan gejala perilaku dan gangguan kognitif pada balita ASD, serta ditemukannya infeksi usus dan gangguan GI.¹³
6.	<i>Urinary p-cresol is elevated in young French children with autism spectrum disorder: A replication study.</i>	Gabriele S. et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> <i>P-Cresol</i> dihasilkan oleh beberapa bakteri yang ada pada mikrobiota manusia.¹⁴ Terjadi peningkatan <i>P-Cresol</i> pada ASD karena terdapat peningkatan jumlah mikroba <i>Clostridioides difficile</i> sebagai penghasil <i>P-cresol</i>.¹⁴ <i>P-Cresol</i> dapat memperburuk keparahan ASD dan fungsi usus karena berperan dalam banyak proses metabolisme dalam tubuh manusia.¹⁴ <i>P-Cresol</i> telah dikaitkan dengan kelainan sistem saraf, termasuk meningkatkan peroksidasi lipid otak, mengurangi fungsi Na(+)-K+ ATPase, dan menghambat pembentukan noradrenalin seperti yang ditemukan pada ASD.¹⁴
7.	<i>New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. Microbiome.</i>	Strati F. et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"> Terdapat perubahan karakterisasi mikrobioma pada usus individu dengan ASD.¹⁵ Terjadi perubahan yang signifikan dari rasio <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> pada ASD.¹⁵ Pada ASD, berdasarkan tingkat genus, terdapat penurunan kelimpahan relatif dari <i>Alistipes</i>, <i>Bilophila</i>, <i>Dialister</i>, <i>Parabacteroides</i>, dan <i>Veillonella</i> namun terdapat peningkatan secara signifikan pada <i>Collinsella</i>, <i>Corynebacterium</i>, <i>Dorea</i>, dan <i>Lactobacillus</i>.¹⁵ Gejala sembelit pada ASD karena

			tingginya jumlah bakteri yang termasuk dalam kelompok <i>Escherichia/Shigella</i> dan <i>Clostridium</i> . ¹⁵
8.	<i>In vitro</i> fermentation of B-GOS: Impact on faecal bacterial populations and metabolic activity in autistic and non-autistic children.	Grimaldi R. et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"> • AA dan PA merupakan metabolit yang berasal dari mikrobiota usus ditemukan mengalami peningkatan regulasi pada individu dengan ASD, sedangkan butir-butir terbukti menurun secara signifikan.¹⁶
9.	<i>Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder.</i>	Vuong H.E. et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Disbiosis mikroba pada ASD dapat berkontribusi terhadap luasnya disregulasi imun.¹⁷ • Pada ASD terdapat peningkatan status pro-inflamasi yang ditunjukkan oleh peningkatan sitokin dan kemokin termasuk IFN-γ, IL-β, IL-6, IL-12p40, TNF-α, MCP-1, TGFβ dan CCL-2, serta respon imun seluler hiperaktif.¹⁷ • Astrosit pada ASD memiliki tingkat sitokin proinflamasi yang lebih tinggi dan hal ini dapat berkontribusi pada perubahan perkembangan neuron dan sinapsis.¹⁷
10.	<i>Gut microbiota features in young children with autism spectrum disorders.</i>	Coretti L. et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Pada ASD menunjukkan peningkatan <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>, <i>Bacteroidetes</i> dan <i>Proteobacteria</i> serta penurunan <i>Actinobacteria</i> dan penurunan yang mencolok dari <i>Bifidobacterium</i>.¹⁸ • Terdapat ketidakseimbangan struktur mikrobiota usus dengan pergeseran dari kolonisasi spesies bakteri yang menguntungkan pada anak-anak dengan ASD.¹⁸

11.	<i>Autism and neuro-immune-gut link.</i>	<i>Dario Siniscalco et al.,2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pada ASD ditemukan adanya peradangan usus yang disebabkan oleh abnormalitas permeabilitas usus yang dibuktikan melalui temuan perubahan ekspresi protein <i>zonulin</i>, yang mengontrol pembukaan <i>tight junction</i> yang berfungsi sebagai <i>barrier</i> usus.¹⁹ • Abnormalitas permeabilitas usus pada ASD menyebabkan zat antigenik dengan bebas melewati <i>barrier</i> usus dan masuk ke sirkulasi sistemik sehingga menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi.¹⁹
12.	<i>The Perturbance of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders.</i>	Fowlie G. et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Perubahan komposisi organik dan ketidakseimbangan mikrobioma dapat dikaitkan dengan keadaan gangguan permeabilitas usus atau "kebocoran usus" yang tampak pada ASD.²⁰ • Permeabilitas usus diukur dengan tes <i>laktulosa/manitol</i> dan ditemukan meningkat pada pasien dengan ASD.²⁰ • <i>Zonulin</i>, yang terkait dengan pengaturan permeabilitas usus, meningkat secara signifikan pada subjek ASD dengan gangguan GI.²⁰ • "Kebocoran usus" memungkinkan metabolit bakteri dengan mudah untuk melintasi <i>barrier</i> usus, metabolisme yang tidak secara alami melewati <i>barrier</i> ini akan berpotensi bersifat neuroaktif dan merujuk pada mekanisme dimana gangguan GI dapat berperan dalam perkembangan saraf dan kognisi pada ASD.²⁰
13.	<i>Alterations in gutglutamate metabolism associated with changes in gutmicrobiota composition in children with autism spectrum disorder.</i>	<i>Wang M. et al., 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pada ASD, berdasarkan filum, terdapat peningkatan kelimpahan relatif <i>Proteobacteria</i>, sedangkan berdasarkan genera bakteri, terjadi peningkatan kelimpahan relatif <i>Bacteroides</i>, <i>Barnesiella</i>, <i>Clostridium</i> dan <i>Roseburia</i>, serta berkurangnya kelimpahan relatif <i>Bifidobacterium</i>, <i>Coprococcus</i>, <i>Dialister</i>, <i>Faecalibacterium</i>, <i>Prevotella</i>, dan <i>Streptococcus</i>.²¹ • Pada ASD terdapat perubahan rasio deteksi <i>Firmicutes-Bacteroides</i>.²¹ • Perubahan metabolisme pada ASD dipengaruhi oleh beberapa perubahan mikroba, terutama pada metabolisme SCFA, yang dipengaruhi oleh perubahan komposisi <i>Faecalibacterium</i>, <i>Ruminococcus</i>, dan <i>Bifidobacterium</i>.²¹ • Mikrobiota usus ASD dapat dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi.²¹

14.	<i>Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota</i>	Fattorusso A. et al., 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Perubahan metabolit microbioma pada ASD dapat diidentifikasi melalui analisis sampel urin, serum, dan feses.²² • Gangguan GI pada ASD berhubungan dengan dysbiosis usus karena keadaan inflamasi dan mikrobiota feses yang abnormal dengan penyakit peradangan usus.²²
15.	<i>Gut microbiota profiles of autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder, Gut Microbes.</i>	Caspar Bundgaard-Nielsen et al., 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Pada ASD terdapat peningkatan Bacteroides dan penurunan Prevotella.²³ • Pada individu dengan ASD ditemukan jumlah bakteri komensal yang relatif lebih rendah dibandingkan dengan individu normal.²³ • Komposisi mikrobiota usus sangat terkait gangguan GI, seperti misalnya konstipasi.²³
16.	<i>The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders.</i>	Morais L. H. et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Mikrobiota usus menghasilkan berbagai metabolit yang dapat melintasi sirkulasi sistemik yang mempengaruhi sistem imun sehingga berdampak pada metabolisme, dan/atau sistem SSP yang akan berimplikasi pada gangguan neurologis termasuk pada ASD.²⁴
17.	<i>Gastrointestinal involvement of autism spectrum disorder: focus on gut microbiota.</i>	Carlo Romano Settanni et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Terdapat perubahan jumlah ratio <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i>, banyaknya <i>Bacteroidetes</i>, dan ketidakseimbangan mikrobioma lainnya pada ASD.²⁵ • ASD dengan gejala gangguan GI menunjukkan perubahan komposisi mikroba di usus.²⁵

18.	<i>Dysbiotic Gut Microbiota and Dysregulation of Cytokine Profile in Children and Teens With Autism Spectrum Disorder.</i>	Cao X et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Pengurangan jumlah mikrobiota penghasil butirrat memiliki peran mekanistik potensial dalam induksi inflamasi karena terjadinya ekspresi berlebih dari sitokin imun pada populasi ASD.²⁶
19.	<i>The Human Gut Microbiome as a Potential Factor in Autism Spectrum Disorder.</i>	Alharthi A et al., 2022	<ul style="list-style-type: none"> • AA dan PA mengalami peningkatan regulasi pada ASD, sedangkan BA terbukti menurun secara signifikan.²⁷ • PA bertindak sebagai neurotoksin dan dapat memicu respon imun dan mengubah ekspresi gen.²⁷ • Peningkatan kadar PA dikaitkan dengan peningkatan keparahan ASD.²⁷ • Uji eksperimental tikus dengan menggunakan PA menunjukkan gerakan hiperaktif serta menunjukkan perubahan signifikan dalam komposisi spesies molekul fosfolipid otak dan plasma yang dapat mempunyai efek yang parah pada fungsi SSP dikarenakan fosfolipid adalah komponen struktural utama dari membran seluler dan saraf.²⁷

3.1 Disbiosis Mikrobioma Usus Pada ASD

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pada ASD cenderung memiliki komposisi mikrobioma usus yang berbeda yang menyebabkan keadaan mikrobioma yang tidak seimbang yang dapat disebut sebagai disbiosis. Disbiosis ini dapat mencakup peningkatan maupun penurunan variasi bakteri tertentu di dalam usus.^{12,14,15,18,21,25}

Pada ASD, tanpa mengklasifikasikan filum dan genera, terdapat peningkatan kelimpahan relatif Proteobacteria, Bacteroides, Barnesiella, Clostridium, Roseburia, Collinsella, Faecalibacterium prausnitzii, Corynebacterium, Dorea, Clostridioides difficile, Escherichia/Shigella dan Lactobacillus, serta berkurangnya kelimpahan relatif Bifidobacterium, Coprococcus, Veillonellaceae, Actinobacteria, Alistipes, Bilophila, Parabacteroides, Dialister, Faecalibacterium, Prevotella, dan Streptococcus.^{12-15,18,21,25}

Keadaan lain yang ditemukan pada ASD adalah perubahan rasio antara Bacteroidetes dan Firmicutes, diakibatkan peningkatan Bacteroidetes.^{15,18,21,25}

Caspar et al., (2020) mengemukakan bahwa pada individu dengan ASD ditemukan jumlah bakteri komensal yang relatif lebih rendah dibandingkan dengan individu normal.²³

Disbiosis mikrobioma akan memberikan efek langsung berupa gangguan GI, seperti yang sering ditemukan pada individu dengan ASD, seperti misalnya konstipasi dan diare,^{12,15,17,23} serta dapat juga memberikan pengaruh yang ditimbulkan oleh mekanisme GBA.⁷⁻²⁷

3.2 Kaitan Disbiosis Mikrobioma Usus Terhadap “Kebocoran Usus”, Metabolit Mikrobioma, dan Inflamasi

“Kebocoran usus” merupakan istilah untuk menggambarkan kondisi ketika usus mengalami gangguan permeabilitas dikarenakan fungsi barrier / dinding usus yang tidak normal sehingga memungkinkan zat-zat yang seharusnya tidak dapat melintasi dinding usus dapat melintas dan masuk ke dalam aliran darah.²⁰ Fowlie G. et al., (2018) menyatakan bahwa Perubahan komposisi organik dan ketidakseimbangan mikrobioma dapat dikaitkan dengan keadaan gangguan permeabilitas usus atau “kebocoran usus” pada ASD.²⁰ Gangguan permeabilitas usus, dapat dibuktikan melalui tes laktulosa/manitol yang ditemukan meningkat pada individu dengan ASD.²⁰ Selain itu, zonulin, suatu enzim yang terkait dengan pengaturan permeabilitas usus, pengontrol pembukaan tight junction usus, meningkat secara signifikan pada subjek dengan gejala ASD yang disertai gangguan GI dibandingkan dengan kontrol yang sehat.¹⁹⁻²⁰

“Kebocoran usus” dapat memungkinkan metabolit yang dihasilkan bakteri usus dengan mudah untuk melintasi barrier usus menuju sirkulasi sistemik yang akan berdampak pada metabolisme, sistem imun serta sistem SSP. Metabolit yang tidak secara alami melewati barrier ini akan berpotensi bersifat neuroaktif dan merujuk pada mekanisme dimana gangguan GI dapat berperan dalam perkembangan saraf dan kognisi pada ASD.^{9,20,24}

Metabolit yang berasal dari mikrobiota mencakup berbagai produk, seperti asam lemak rantai pendek/ short chain fatty acid (SCFA), senyawa fenolik, dan asam amino bebas (FAA) (17).^{9-11,27} Asam butirat (BA), asam propionat (PA), dan asam asetat (AA) adalah semua jenis SCFA yang dihasilkan dari fermentasi anaerobik karbohidrat yang tidak dapat dicerna.¹⁹

Macfabe et al., (2012) mengemukakan bahwa terjadi peningkatan SCFA pada penderita ASD.⁹ Diketahui juga pada ASD, terdapat peningkatan kadar PA, ^{9-11,16,27} AA^{11,16,27} dan penurunan kadar BA^{11,16,27}

Perubahan kadar SCFA pada ASD dipengaruhi oleh perubahan dari komposisi *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, dan *Bifidobacterium*.²¹ SCFA terlibat dalam regulasi respon imun dengan memodulasi sekresi sitokin sel T.²⁷

PA dapat bertindak sebagai neurotoksin, memicu respon imun dan mengubah ekspresi gen. Peningkatan kadar PA telah dikaitkan dengan peningkatan keparahan ASD. Seperti yang tampak dalam uji coba eksperimental terhadap tikus, PA dapat menyebabkan tingkah laku menyerupai autistik. Selain itu, pada tikus, menunjukkan perubahan signifikan dalam komposisi molekul fosfolipid otak dan plasma. Perubahan komposisi fosfolipid plasma dan otak, terutama selama perkembangan, secara teoritis dapat mempunyai efek terhadap fungsi SSP. Sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan, gejala GI dan perubahan profil fosfolipid darah telah terdeteksi pada individu dengan ASD. Dengan demikian, karena fosfolipid adalah komponen struktural utama dari banyak membran seluler dan saraf, ASD, sebagai gangguan perkembangan saraf, mungkin terkait dengan defisit fungsional atau ketidakseimbangan dalam metabolisme asam lemak. PA juga dapat memicu respon imun dan mengubah ekspresi gen.^{9,10,27}

BA yang diamati memiliki pengaruh positif terhadap perilaku terkait ASD karena dapat melindungi sel dari stres oksidatif dan meningkatkan fungsi mitokondria selama stres fisiologis malah diketahui kadarnya berkurang pada individu dengan ASD.^{11,16,27} Cao X et al., (2021), menyatakan bahwa pengurangan jumlah mikrobiota penghasil BA memiliki

peran mekanistik potensial dalam induksi inflamasi karena menyebabkan terjadinya ekspresi berlebih dari sitokin imun pada populasi ASD.²⁶

Metabolit lain yang dihasilkan mikrobioma usus yang juga mengalami perubahan kadarnya pada ASD adalah P-Cresol. Pada ASD diketahui terdapat peningkatan mikroba *Clostridioides difficile* sebagai penghasil P-cresol sehingga secara otomatis pada ASD mengalami peningkatan P-cresol. P-Cresol dapat memperburuk keparahan ASD dan fungsi usus karena berperan dalam banyak proses metabolisme dalam tubuh manusia. P-Cresol telah dikaitkan dengan kelainan sistem saraf, termasuk meningkatkan peroksidasi lipid otak, mengurangi fungsi Na(+)-K+ ATPase, dan menghambat pembentukan noradrenalin seperti yang ditemukan pada ASD.¹⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Persico A.M. et al., (2013) menunjukkan bahwa paparan dini terhadap P-cresol dapat berkontribusi pada keparahan gejala perilaku dan gangguan kognitif pada balita ASD, serta ditemukannya infeksi usus dan gangguan GI.¹³ Perubahan berbagai metabolit pada ASD dapat diidentifikasi melalui analisis sampel urin, serum, dan feses.²²

Disbiosis mikroba dan “kebocoran usus” pada ASD dikatakan dapat berkontribusi terhadap luasnya disregulasi imun yang akan memberikan imbas dalam status inflamasi.^{17,19,21,22,26} Seperti yang sudah disebutkan sebelumnya, Cao X et al., (2021), menyatakan induksi inflamasi dapat terjadi diakibatkan berkurangnya jumlah mikrobiota penghasil BA yang menyebabkan terjadinya ekspresi berlebih dari sitokin imun pada populasi ASD.²⁶ Pada ASD ditemukan peningkatan status pro-inflamasi yang ditunjukkan oleh peningkatan sitokin dan kemokin termasuk IFN- γ , IL- β , IL-6, IL-12p40, TNF- α , MCP-1, TGF β dan CCL-2, serta respon imun seluler hiperaktif.^{17,21,26}

Fattorusso A. et al., (2019), mengatakan bahwa gangguan GI pada ASD berhubungan dengan disbiosis yang terjadi di usus karena keadaan inflamasi yang berhubungan dengan mikrobiota. Penelitian yang dilakukan oleh Vuong H. E. et al., (2017) juga menemukan bahwa astrosit pada ASD memiliki tingkat sitokin pro-inflamasi yang lebih tinggi dan hal ini disimpulkan dapat berkontribusi pada perubahan perkembangan neuron dan sinapsis, hal tersebut kemungkinan bisa terjadi karena “kebocoran usus” yang dapat memungkinkan metabolit dari mikrobioma, zat antigenik, masuk ke dalam sirkulasi sistemik tanpa melewati metabolisme alami dapat memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi serta berpotensi bersifat neuroaktif yang berpengaruh terhadap perkembangan saraf dan kognisi.^{17,19-21,26}

4. KESIMPULAN

GBA memegang peranan penting pada kejadian ASD serta berkontribusi pada gejala-gejala neurologis dan perilaku yang terkait dengan kondisi ini. Keadaan yang ditemukan terkait GBA pada individu dengan ASD antara lain adalah perubahan komposisi mikrobioma saluran cerna, perubahan produksi metabolit dari mikrobioma saluran cerna, perubahan permeabilitas usus yang menyebabkan situasi yang disebut “kebocoran usus”, serta keadaan inflamasi. Beberapa keadaan di atas merupakan faktor kontributor yang signifikan pada perkembangan dan manifestasi ASD. Dari temuan yang didapatkan dari studi literatur ini memberikan harapan besar untuk dapat dilakukannya pengembangan terapeutik baru melalui pendekatan GBA untuk manajemen ASD.

5. DAFTAR PUSTAKA

1. Geschwind, D. H., 2011. Autism spectrum disorders: Developmental disconnection syndromes. *Current Opinion in Neurobiology*, 21(2), 358-365.
2. Lai M.C., Lombardo M.V., Baron-Cohen S., 2014. Autism. *Lancet*, 2014(383), 896–910.
3. Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., & Veenstra-VanderWeele, J., 2018. Autism spectrum disorder. *The Lancet*, 392(10146), 508-520
4. World Health Organization, 2007. Autism Spectrum Disorders (ASD). https://www.who.int/mental_health/publications/autism_report/en/
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Tahun 2013. <https://www.kemkes.go.id/id/>
6. <https://kesmas.kemkes.go.id/konten/133/0/autisme-a-z-webinar-peringatan-hari-peduli-autisme-sedunia-2022>
7. Zhao L, Xiong Q, Stary CM, Mahgoub OK, Ye Y, Gu L., 2018. Bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential link between inflammatory bowel disease and ischemic stroke. *J Neuroinflammation*, 15, 339.
8. Suganya K, Koo BS., 2020. Gut–brain axis: Role of gut microbiota on neurological disorders and how probiotics/prebiotics beneficially modulate microbial and immune pathways to improve brain functions. *Int J Mol Sci*, 21(20), 7551.
9. Macfabe D.F., 2012. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: Implications in autism spectrum disorders. *Microb. Ecol. Health Dis*, 23, 19260.
10. Thomas, R.H.; Meeking, M.M.; Mephram, J.R.; Tichenoff, L.; Possmayer, F.; Liu, S.; Macfabe, D.F., 2012. The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: Further development of a rodent model of autism spectrum disorders. *J. Neuroinflammation*, 9, 153.
11. De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Giacomo A, et al., 2013. Fecal Microbiota and Metabolome of Children with Autism and Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified. *PLOS ONE*, 8(10), e76993.
12. Kang D-W, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, LaBaer J, Adams JB, et al., 2013. Reduced Incidence of Prevotella and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children. *PLOS ONE*, 8(7), e68322.
13. Persico A.M., Napolioni V., 2013. Urinary p-cresol in autism spectrum disorder. *Neurotoxicol. Tertol.*, 36, 82–90.
14. Gabriele, S.; Sacco, R.; Cerullo, S.; Neri, C.; Urbani, A.; Tripi, G.; Malvy, J.; Barthelemy, C.; Bonnet-Brilhault, F.; Persico, A., 2014. Urinary p-cresol is elevated in young French children with autism spectrum disorder: A replication study. *Biomarkers*, 19, 463–470.
15. Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, Jousson O, Leoncini S, Renzi D, Calabrò A, De Filippo C., 2017. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, 5(1), 24.
16. Grimaldi, R.; Cela, D.; Swann, J.; Vulevic, J.; Gibson, G.R.; Tzortzis, G.; Costabile, A., 2017. In vitro fermentation of B-GOS: Impact on faecal bacterial populations and metabolic activity in autistic and non-autistic children. *FEMS Microbiol. Ecol.*, 93, 93.
17. Vuong H.E., Hsiao E.Y., 2017. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biol. Psychiatry*, 81, 411–423.

18. Coretti L, Paparo L, Riccio MP, Amato F, Cuomo M, Natale A, Borrelli L, Corrado G, De Caro C, Comegna M, et al., 2018. Gut microbiota features in young children with autism spectrum disorders. *Front. Microbiol.*, 9, 3146.
19. Dario Siniscalco, Anna Lisa Brigida, Nicola Antonucci., 2018. Autism and neuro-immune-gut. *AIMS Molecular Science*, 5(2), 166-172.
20. Fowlie G, Cohen N, Ming X., 2018. The Perturbance of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.*, 19(8), 2251.
21. Fowlie G, Cohen N, Ming X., 2018. The Perturbance of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.*, 19(8), 2251.
22. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, Mencaroni E, Esposito S., 2019. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*, 11(3), 521.
23. Caspar Bundgaard-Nielsen, Julie Knudsen, Peter D. C. Leutscher, Marlene B. Lauritsen, Mette Nyegaard, Søren Hagstrøm & Suzette Sørensen., 2020. Gut microbiota profiles of autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder. *Gut Microbes*, 11(5), 1172-1187.
24. Morais, L.H.; Schreiber, H.L., IV; Mazmanian, S.K., 2021 The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat. Rev. Microbiol.*, 19, 241–255.
25. Carlo Romano Settanni, Stefano Bibbò, Gianluca Ianiro, Emanuele Rinninella, Marco Cintoni, Maria Cristina Mele, Giovanni Cammarota & Antonio Gasbarrini, 2021. Gastrointestinal involvement of autism spectrum disorder: focus on gut microbiota. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 15(6), 599-622.
26. Cao X, Liu K, Liu J, Liu YW, Xu L, Wang H, Zhu Y, Wang P, Li Z, Wen J, Shen C, Li M, Nie Z, Kong XJ., 2021. Dysbiotic Gut Microbiota and Dysregulation of Cytokine Profile in Children and Teens With Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci.*, 15, 635925.
27. Alharthi A, Alhazmi S, Alburae N, Bahieldin A., 2022. The Human Gut Microbiome as a Potential Factor in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3):1363.