



**STUDI KOMPARASI PEMBERIAN *HIGH SELENIUM FUNCTIONAL FOOD* (HSFF)
DIBANDINGKAN *SELENIUM SUPPLEMENTS* (SS) TERHADAP PERKEMBANGAN
ANAK AUTISM SPECTRUM DISORDER (ASD)
(Analisis biomarker *Glutathione Peroxidase* (GPx), IL-1 β , IL-6, dan TNF- α)**

DISERTASI

NENY TRIANA
NIM 22010117510004

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO

SEMARANG

2023

LEMBAR PERSETUJUAN

DISERTASI

**STUDI KOMPARASI PEMBERIAN *HIGH SELENIUM FUNCTIONAL FOOD* (HSFF)
DIBANDINGKAN *SELENIUM SUPPLEMENTS* (SS) TERHADAP PERKEMBANGAN
ANAK *AUTISM SPECTRUM DISORDER* (ASD)**

(Analisis biomarker *Glutathione Peroxidase* (GPx), IL-1 β , IL-6, dan TNF- α)

Oleh

**Neny Triana
NIM 22010117510004**

Telah diujikan dan dinyatakan lulus pada tanggal 16 Februari 2023 oleh Dewan
Penguji Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran/Kesehatan
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Promotor

Prof. dr. Mohammad Sulchan, MSc, DANutr. Sp.GK (K)
NIDK 8889323419

Tanggal

Ko-Promotor

Dr. dr. M. Mexitalia Setiawati Estiningtyas M, Sp. A (K)
NIP. 196702271995092001

Tanggal

Mengetahui,

Dekan,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes., Sp.S (K)
NIP 196607201995121001

Prof. Dr. dr. Tri Indah Winarni, M.Si.Med., PA
NIP 196605101997022001

LEMBAR PENGESAHAN

**STUDI KOMPARASI PEMBERIAN *HIGH SELENIUM FUNCTIONAL FOOD* (HSFF)
DIBANDINGKAN *SELENIUM SUPPLEMENTS* (SS) TERHADAP PERKEMBANGAN
ANAK *AUTISM SPECTRUM DISORDER* (ASD)
(Analisis biomarker *Glutathione Peroxidase* (GPx), IL-1 β , IL-6, dan TNF- α)**

Oleh

Neny Triana

NIM 22010117510004

Telah disetujui oleh Dewan Penguji

1. Prof. Dr. Dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes., Sp.S (K) 1.
2. Prof. dr. Mohammad Sulchan, MSc, DANutr, Sp.GK (K) 2.
3. Dr. dr. Maria Mexitalia Setiawati Estiningtyas, Sp.A (K) 3.
4. Prof. Dr. dr. Elisabeth Siti Herini, Sp. A (K) 4.
5. Dr. dr. Agustini Utari, Sp.A (K)., M.Si.Med 5.
6. Annastasia Ediati, S.Psi., M.Sc., Ph.D., Psikolog 6.

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum warohmatullohi wabarokatuh

Alhamdulillah, puji syukur kami panjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan berkah, karunia dan hidayahNya sehingga Disertasi ini bisa diselesaikan dengan baik.

Disertasi dengan judul “ Studi Komparasi Pemberian *High Selenium Functional Food (HSFF)* Dibandingkan *Selenium Suplements(SS)* Terhadap Perkembangan Anak *Autism Spectrum Disorder (ASD)* bertujuan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar doktor pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran dan Kesehatan Universitas Diponegoro Semarang.

Kami menyadari tanpa arahan dan bimbingan dari berbagai pihak, mulai dari awal sampai akhir penyusunan Disertasi ini, sangatlah sulit bagi penulis. Oleh karena itu dalam kesempatan baik ini penulis ingin mengucapkan hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Yos Yohan Utama, S.H., M.Hum, selaku Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan mengikuti Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran dan Kesehatan Universitas Diponegoro Semarang.
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes., Sp.S (K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang telah memberikan kesempatan mengikuti Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran dan Kesehatan Universitas Diponegoro.
3. Prof. Dr. dr. Tri Indah Winarni, M.Si.Med., PA, sebagai Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah mengijinkan untuk menempuh studi di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran.
4. Prof. dr. H. Mohammad Sulchan, MSc, DANutr.Sp.GK (K) sebagai Promotor dengan kesabarannya, kebaikan hatinya membimbing dalam penyelesaian disertasi ini.
5. Dr. dr. Maria Mexitalia Setiawati Estiningtyas, Sp A (K) sebagai Ko. Promotor

- dengan kesabarannya, kebaikan hatinya membimbing dalam penyelesaian disertasi ini.
6. Dr. Endang Mahati, MSc., PhD, sebagai sekretaris Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Diponegoro dan sebagai moderator ujian disertasi.
 7. Prof. Dr. dr. Elisabeth Siti Herini, Sp. A (K), sebagai dewan penguji eksternal dari Universitas Gajah Mada Yogyakarta.
 8. Dr. dr. Agustini Utari, M.Si.Med., Sp.A (K) sebagai dewan penguji disertasi.
 9. Annastasia Ediati, S.Psi., M.Sc., Ph.D., Psikolog sebagai dewan penguji disertasi.
 10. Kepala Terapi Klinik Ceria Pare, Adib Center Pare, Rehabilitasi Medis RSUD Gambiran, Rehabilitasi Medis RS Baptis Kota Kediri, AGCA center Kota Kediri, Cahaya Harapan Mrican/Ngronggo/Warujayeng/Nganjuk, Mutiara Hati Kertosono, Pelita Hati, Wishing Kids, dan Pusat Layanan Autis (PLA) Blitar, terimakasih sudah membantu dalam pengambilan data dari awal sampai akhir penelitian selama 3 bulan.
 11. Bapak/Ibu orang tua dari subyek penelitian yang telah membantu mempermudah dalam pengambilan data, semoga kebaikannya dibalas Allah SWT kelak di Akhirat.
 12. Kepala Labotarorium beserta Tim Gizi Universitas Airlangga Surabaya yang telah membantu selama penelitian, semoga kebaikannya menjadi ladang amal ibadah di akhirat.
 13. Kepala Laboratorium Ultra Medica Kediri dan Tim yang telah membantu selama penelitian, semoga kebaikannya menjadi ladang amal ibadah di akhirat.
 14. Ketua STIKES Karya Husada Kediri yang telah memberikan ijin tugas belajar.
 15. Drs. H. Radajak, A.Md., MM, terimakasih atas bantuan yang telah diberikan untuk berjalannya proses penelitian.
 16. Bapak dan Ibuku (Alm) yang selalu memberikan motivasi dan menasehati

untuk berbuat baik kepada orang lain tanpa membeda-bedakan latar belakang dari orang.

17. Suamiku tercinta Dr. Suwoyo, S.Pd., S.Kep.Ns., M.Kes yang selalu mendukung dan memberikan motivasi.
18. Anak-anakku tersayang Nafkhi Pratama Ramadhani dan Anisa Dwitama Graduita sebagai sumber inspirasiku, yang sedang menjalankan tugas negara di Halmahera Tengah, Maluku Utara dan Arsitek Lanskap IPB sukses selalu.
19. Sahabatku Maria Suryani dan Esther Sri Majawati (alm) serta teman-teman Angkatan 2017 Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Diponegoro yang selalu membantu dalam penyelesaian disertasi ini.
20. Teman-teman Prodi D3 Keperawatan STIKES Karya Husada Kediri, terimakasih atas doa-doa dan motivasinya untuk segera lulus.
21. Dik Efa Nur'aini beserta suami, terimakasih atas bantuannya selama penelitian, semoga kebaikan hatinya di catat Allah SWT sebagai ladang amal ibadah diakhirat.
22. B. Ita Eko Suparni, B. Dwi Setyorini, P. Ahmat A, terimakasih atas bantuannya selama penelitian.
23. Retno Ardanari Agustin, S.Kep.Ns., M.Ked. Trop, Bunda Tyas, B. Enur Nurhayati Muchsin, Mbak Vela, Dik Lil, Bunda Tyas, Mas Priyono, Dik Wahyu terimakasih atas bantuannya selama penelitian.
24. Dr. Yuli Peristiowati, S.Kep.Ns., M.Kes, B. Atik Setiawan, S.Kep.Ns., M.Kep, Bunda Zumrotul Khoiriyah, S.Kep.Ns., M.Kes terimakasih atas bantuannya selama penelitian, semoga kebaikan hatinya menjadi ladang amal ibadahnya diakhirat.
25. Direktur Akademi Gizi Karya Husada Kediri beserta tim, terimakasih yang telah membantu dalam pembuatan intervensi produk olahan dari hati sapi selama penelitian.
26. Bapak Ahmad Saryanto, SE, Bapak Untung Supriyanto, B. Widi yang telah membantu dalam menyiapkan administrasi penyelesaian disertasi ini.

Demikian disertasi ini dibuat, mohon bimbingan untuk perbaikan dan kesempurnaan disertasi ini. Semoga disertasi ini bermanfaat didunia dan diakhirat.
Wassalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Semarang, Februari 2023

Mahasiswa

Neny Triana

LEMBAR PERSEMBAHAN

Sesungguhnya setelah kesulitan ada kemudahan, setelah selesai, maka bekerjalah dengan keras dan hanya Allah SWT tempat memohon petunjuk (QS. Al-Insyirah 6-8)

Man Jadda Wa Jadda "barang siapa yang bersungguh-sungguh, dia pasti berhasil".

Karya disertasi ini kupersembahkan kepada:

1. Allah SWT
2. Bapak dan Ibu (alm)
3. Suamiku tercinta
4. Anak2ku
5. Saudara2ku
6. Sahabat-sahabatku

PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Neny Triana
NIM : 22010117510004
Alamat : Jl. Kantil No. 36 RT 022 RW 004 Ngampel Mojoroto Kota
Kediri
Mahasiswa : Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro.

Menyatakan bahwa:

1. Disertasi ini adalah Karya Ilmiah yang asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (Doktor) baik di Universitas Diponegoro maupun Perguruan Tinggi lainnya.
2. Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasi orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan menyebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya. Apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidak benaran dalam pernyataan ini, saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah saya peroleh, dan sanksi lain sesuai dengan norma yang berlaku di Universitas Diponegoro Semarang.

Semarang, Februari 2023
Yang membuat pernyataan:

Neny Triana

ABSTRAK

Latar Belakang: Terapi *Complementary and Alternative Medicine (CAM) Biological* salah satunya dengan diet suplemen selenium, dengan prinsip siklus metilasi diharapkan bisa memperbaiki perkembangan *Autism Spectrume Disorder (ASD)*.

Tujuan penelitian: Untuk membandingkan pengaruh pemberian *high selenium functional food (HSFF)* dan *selenium supplements (SS)* terhadap perkembangan anak ASD.

Metode Penelitian: Penelitian double blind *randomised controlled trial*, dilakukan pada 65 anak ASD, terbagi menjadi kelompok intervensi HSFF (n=22), kelompok intervensi SS (n=22) dan kelompok kontrol (n=21). Kriteria inklusi adalah anak yang didiagnosa ASD, usia 2-6 tahun, mendapatkan terapi medikamentosa dan non medikamentosa. Kriteria eksklusi adalah anak ASD yang tidak berada ditempat penelitian dan memiliki kelainan bawaan yang berat. Intervensi diberikan selama 3 bulan. Kelompok HSFF diberikan lauk tinggi selenium, kelompok SS diberikan suplemen selenium dan kelompok kontrol diberikan tepung mocaf yang disangrai. Perkembangan anak diukur dengan skor ATEC. Kadar GPx, IL-1 β , IL-6, dan TNF- α diukur dengan metode ELISA. Uji t-tidak berpasangan dan Man-Whitney digunakan untuk melihat perbedaan rata-rata antar kelompok.

Hasil: Perbaikan Perkembangan secara bermakna pada kelompok intervensi SS lebih tinggi dengan rerata $-54,77 \pm 7,03$ dibandingkan kelompok intervensi HSFF $-20,28 \pm 1,33$ ($\rho < 0,001$), begitu juga pada kelompok sub skala komunikasi, interaksi sosial, sensori dan perilaku, bermakna pada kelompok SS lebih tinggi dibandingkan HSFF ($\rho < 0,001$). Peningkatan GPx pada ketiga kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($\rho = 0,770$). Penurunan IL-1 β pada kelompok kontrol dan kelompok intervensi SS, ketiga kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($\rho = 0,029$). Penurunan IL-6 hanya terjadi pada kelompok kontrol, ketiga kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($\rho = 0,691$), Penurunan TNF- α pada kelompok intervensi SS, ketiga kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($\rho = 0,130$)

Simpulan: Pemberian HSFF dan SS dapat memperbaiki secara bermakna perkembangan anak ASD. Perbaikan pada kelompok SS lebih baik secara bermakna dibandingkan kelompok HSFF, baik itu perkembangan komunikasi, interaksi sosial, sensori, fisik dan perilaku. Pemberian HSFF dan SS tidak meningkatkan GPx dan tidak menurunkan IL1- β , IL-6 dan TNF- α .

Kata Kunci: ASD, selenium, perkembangan, GPx, IL-1 β , IL-6, TNF- α .

ABSTRACT

Background: Complementary and Alternative Medicine (CAM) Biological therapy, one of which is dietary selenium supplements, with the principle of the methylation cycle, is expected to improve the development of Autism Spectrum Disorder (ASD).

Objective: To compare the effect of high selenium functional food (HSFF) and selenium supplements (SS) on the development of ASD children.

Research Methods: A double-blind randomized controlled trial, conducted on 65 ASD children, divided into the HSFF intervention group (n=22), the SS intervention group (n=22) and the control group (n=21). Inclusion criteria were children diagnosed with ASD, aged 2-6 years, receiving medical and non-medical therapy. The exclusion criteria were ASD children who were not at the study site and had severe congenital abnormalities. The intervention was given for 3 months. The HSFF group was given a side dish high in selenium, the SS group was given selenium supplements and the control group was given roasted mofaf flour. Child development was measured by the ATEC score. The levels of GPx, IL-1 β , IL-6, and TNF- α were measured by ELISA method. Independent t-test and Man-Whitney were used to see the difference in mean between groups.

Results: Improvements in development were significantly higher in the SS intervention group with a mean -54.77 ± 7.03 than the HSFF intervention group -20.28 ± 1.33 ($p < 0.001$). Likewise, in the communication, social interaction, sensory and behavioral sub-scale group, the SS group was significantly higher than the HSFF group ($p < 0.001$). There was no significant difference in the GPx increase in the three groups ($p = 0.770$). The decrease in IL-1 β in the control group and the SS intervention group, the three groups found no significant difference ($p = 0.029$). A decrease in IL-6 only occurred in the control group, there was no significant difference in the three groups ($p = 0.691$), a decrease in TNF- α in the SS intervention group, there was no significant difference in the three groups ($p = 0.130$).

Conclusion: Administration of HSFF and SS can significantly improve the development of ASD children. Improvements in the SS group were significantly better than the HSFF group, in terms of communication, social interaction, sensory, physical and behavioral development. Administration of HSFF and SS didn't increase GPx and didn't decrease IL1- β , IL-6 and TNF- α .

Keywords: ASD, selenium, development, GPx, IL-1 β , IL-6, TNF- α .