

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

*Autism Spectrum Disorder* (ASD) atau Gangguan Spektrum Autism (GSA) merupakan gangguan perkembangan. Gangguan tersebut ditandai dengan dua gejala yaitu, hambatan komunikasi/interaksi sosial dan perilaku *restrictive* (terbatas)/*repetitive* (berulang-ulang)<sup>3</sup>. Orang tua baru mengetahui dan melaporkan kasus ASD yang dialami anaknya pada usia 18 bulan, ditandai adanya keterlambatan bicara secara verbal dan nonverbal dibandingkan dengan anak-anak seusianya. Hal ini sebagai akibat kurangnya pemahaman orang tua tentang ASD. Untuk mengetahui sedini mungkin anak dengan ASD perlu dilakukan skrining pada usia 18 dan 24 bulan, sebelum ditegakkan diagnosis ASD berdasarkan DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-5*). Hal ini dilakukan untuk intervensi intensif secara dini untuk memperbaiki gangguan perkembangannya<sup>4</sup>.

Perkembangan sangat berkaitan dengan sistem persarafan terutama serebrum, dimana kelainan anak ASD terjadi pada hemisfer kanan dan kiri. Setiap hemisfer dibagi menjadi empat lobus sesuai dengan fungsi kelainannya, lobus frontalis mengatur perilaku, bahasa dan memori, lobus temporalis untuk mengendalikan pendengaran, dan pemahaman bahasa, lobus parietalis untuk menginterpretasikan rasa (nyeri, suhu dan sentuhan), serta lobus oksipitalis untuk menginterpretasi stimulasi visual<sup>5</sup>.

Prevalensi ASD meningkat setiap tahunnya, berdasarkan data laporan dari *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC) 1: 68 tahun 2016 artinya dari 68 anak, ada

1 anak dengan ASD, sedangkan pada tahun 2017 meningkat 1: 36, artinya dari 36 anak ada 1 anak dengan ASD<sup>6</sup>. ASD sering terjadi pada laki-laki 4 kali lebih besar dibandingkan dengan perempuan<sup>3</sup>. Faktor penyebab ASD meliputi neuroinflamasi dan neuroimun<sup>7,8</sup>, salah satunya yaitu gangguan pencernaan terutama usus halus<sup>9,10,11</sup>. Kerusakan sistem imunologi dan inflamasi persarafan anak ASD menyebabkan produksi pro inflamasi sitokin meningkat<sup>12,13</sup>, dimana sitokin yang berperan pada persarafan anak ASD yaitu IL-1  $\beta$ , IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Sitokin ini dapat melewati sawar darah otak, sehingga mempengaruhi hipotalamus untuk meningkatkan panas dan perilaku pada ASD<sup>7</sup>. Anak ASD juga mengalami ketidaknormalan bakteri pada fekesnya. Berdasarkan hasil penelitian dari kultur bakteri pada fekes anak ASD signifikan pada bakteri *Bifidobacterium*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus*, dan *Enterococcus*<sup>11</sup>. Peningkatan pada flora fekes ini menandakan adanya inflamasi intestinal pada anak ASD, hal ini menyebabkan sawar darah otak juga terganggu, karena fungsi intestinal yang memberikan nutrisi ke neuron tidak optimal, akibatnya mempengaruhi kerja sistem saraf sebagai pemicu terjadinya neuroinflamasi<sup>7</sup>. Faktor penyebab ASD berikutnya yaitu keracunan logam berat. Pada ASD terjadi peningkatan konsentrasi Hg di rambut yang mempunyai hubungan signifikan dengan gejala ASD dan ada korelasi positif yang signifikan antara kandungan timbal pada rambut ASD dengan perkembangan komunikasi verbal ( $p = 0,020$ )<sup>14</sup>. Faktor penyebab ASD berikutnya yaitu genetik, pada saat ini  $\pm 15\%$  anak ASD terkait dengan mutasi genetik. Dengan adanya mutasi genetik, ditemukan perbedaan variasi *gen de novo* atau *de novo* mutasi yang spesifik. Penelitian sebelumnya diperkirakan 37%-90% saudara kandung yang kembar dengan ASD akan berisiko terjadinya ASD pada saudaranya<sup>3</sup>.

Penanganan ASD secara *Interprofessional* melibatkan kerjasama antar profesi dokter spesialis anak, psikologi, perawat, rehabilitasi medis, dan ahli gizi dalam kerjasama tim untuk membantu keluarga dengan anak ASD<sup>15</sup>. Penanganan secara dini sebelum usia 3 tahun, sangat direkomendasikan<sup>6</sup>. Tujuan penanganan pada ASD yaitu memaksimalkan kemandirian dan kualitas hidup anak dengan meminimalkan gejala pada perkembangan ASD. Penanganan dengan *Complementary and Alternative Medicine* (CAM) digunakan untuk pencegahan, penyembuhan dan promosi pada ASD. CAM dibagi menjadi dua, yaitu terapi biologis dan terapi nonbiologis. Terapi biologis meliputi intervensi diet *casein free, gluten free, sugar free* (CFGFSF), suplemen. Terapi nonbiologis meliputi terapi sosial, training integrasi pendengaran, terapi integrasi sensori, terapi drama, terapi tari, akupuntur, terapi pijat, yoga dan terapi hewan<sup>16,17</sup>.

Penanganan CAM dengan terapi biologi pada ASD salah satunya dengan suplemen selenium<sup>8</sup>. Suplemen selenium esensial diperlukan untuk respon imun spesifik, nonspesifik, dan antioksidan<sup>18</sup>. Selenium yang diberikan pada ASD, merupakan elemen selenoprotein sebagai komponen esensial enzim *glutathione peroxidase* (GPx). GPx bertindak untuk mengurangi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) menjadi air ( $H_2O$ )<sup>2</sup>, memperbaiki degenerasi neuron dan mengeluarkan *reactive oxygen species* (ROS) akibat stress oksidatif<sup>9</sup>. Selenium sebagai senyawa antioksidan, senyawa tersebut merupakan senyawa yang bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya atau pemberi elektron (elektron donor) kepada senyawa yang bersifat oksidan, sehingga aktivitas senyawa oksidan tersebut dapat dihambat<sup>10</sup>.

Selenium berbentuk *selenomethionin* atau *selenocystein*, yaitu dalam bentuk diet membantu memudahkan penyerapan dalam tubuh. Dosis selenium yang diberikan pada anak ASD 1 µg (mikrogram) per kilogram menyesuaikan berat badan. Anak ASD direkomendasikan mengkonsumsi selenium setiap harinya. Penentuan dosis selenium yang diberikan bisa juga disesuaikan dengan usianya<sup>19,20</sup>. Intervensi selenium di dalam penelitian ini akan dibuat sebagai alternatif dengan bahan serupa, yang mempunyai kandungan tinggi selenium. Selenium alternatif ini diharapkan mempunyai cara kerja dan titik tangkap kerja pada otak (*Brain growth factor*), hal ini mempunyai fungsi yang sama sebagai antioksidan, dan meningkatkan sistem imun, salah satunya berasal dari sumber aneka ragam hayati protein hati sapi<sup>21</sup>. Kandungan selenium pada hati sapi sebagai alternatif solusi yang mudah dicerna tubuh, dan mudah didapatkan serta mudah dikonsumsi masyarakat Indonesia. Tubuh mudah beradaptasi dengan mencerna hati sapi secara optimal, sehingga dapat dijadikan alternatif solusi untuk memperbaiki perkembangan ASD. Kandungan selenium dalam 100 g hati sapi 59,19 µg (mikrogram)<sup>21</sup>.

Berdasarkan jurnal-jurnal yang masih terbatas, terkait selenium pada anak ASD, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian perbandingan pemberian *high selenium functional food* (HSFF) dengan *selenium supplements* (SS) terhadap perkembangan anak *Autism Spectrum Disorder* (ASD) melalui analisis biomarker *Glutathione Peroxidase* (GPx), IL-1β, IL-6, dan TNF-α.

## **B. Identifikasi Masalah**

Berdasarkan berbagai masalah dan dampak yang terjadi pada anak ASD, dapat diidentifikasi permasalahan sebagai berikut:

1. Prevalensi anak ASD yang terus meningkat.
2. Adanya peningkatan kadar serum pro inflamasi IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$  pada anak ASD.
3. Penurunan kadar serum GPx pada anak ASD.

### C. Perumusan Masalah

Selenium merupakan mikronutrien dan mineral, mempunyai komponen struktur enzim antioksidan GPx. Selenium sebagai antioksidan menurunkan stress oksidatif di sel. Selenium melalui jalur neuroimun bisa memperbaiki kerja sistem saraf dengan menurunkan sitokin yang menyebabkan inflamasi pada otak<sup>2</sup>, sehingga bisa memperbaiki perkembangan pada ASD<sup>6</sup>.

#### 1. Rumusan masalah umum:

Apakah pemberian *high selenium functional food* (HSFF) dapat memperbaiki perkembangan anak ASD, meningkatkan GPx, menurunkan IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$  dibanding *supplements selenium* (SS)?

#### 2. Rumusan masalah khusus:

- a. Apakah terdapat perbedaan perbaikan perkembangan anak ASD yang diberikan HSFF, SS dibandingkan dengan kontrol?
- b. Apakah terdapat perbedaan peningkatan kadar enzim GPx pada anak ASD yang diberikan HSFF, SS dibandingkan dengan kontrol?
- c. Apakah terdapat perbedaan penurunan IL-1 $\beta$  pada anak ASD yang diberikan HSFF, SS dibandingkan dengan kontrol?
- d. Apakah terdapat perbedaan penurunan kadar IL-6 pada anak ASD yang diberikan HSFF, SS dibandingkan dengan kontrol?

- e. Apakah terdapat perbedaan penurunan kadar TNF- $\alpha$  pada anak ASD yang diberikan HSFF, SS dibandingkan kontrol?

#### D. Orisinalitas

Beberapa penelitian tentang olahan hati sapi tinggi selenium dan suplemen selenium terhadap perkembangan pada anak ASD dengan analisis biomarker GPx, IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$ , masih sangat minimal (Tabel 1).

Tabel 1. Orisinalitas dari penelitian sejenis dengan rancangan penelitian yang telah dilakukan.

No	Judul Penelitian/ Peneliti/Tahun	Subjek, Desain	Hasil Penelitian	Variabel penelitian
1.	Selenium enriched foods are more effective at increasing glutathion Peroxidase (GPx) activity compared with selenomethionin: A meta analysis Emma N. Bermingham, et al 2014 <sup>22</sup> .	Mengukur kadar <i>glutathione peroxidase</i> pada hewan coba burung, kuda, tikus setelah diberikan intervensi selenium.  Desain: Meta-analisis	Signifikan adanya peningkatan <i>glutathione peroxidase</i> setelah intervensi pada hewan coba.	Variabel Independen: intervensi suplementasi selenium dengan dosis 0.02-0.5 mg/kg selama 35 hari.  Variabel Dependen: <i>glutathione peroxidase</i> pada saluran cerna, hati, ginjal, jantung, otot, plasma pada hewan coba.
2.	Vitamin/ supplements for children and adults with autism. James B Adams, 2015 <sup>20</sup>	Menentukan biomarker <i>stess oxidative autism</i> dengan penurunan gangguan perkembangan pada autism menggunakan PGI ( <i>Parent Global Impression</i> ), setelah pemberian Vitamin B1, B2, B3, B5, B6, B12, folate, vitamin C, K.  Desain: Clinical trial	Terdapat penurunan nilai <i>oxidative stress</i> setelah treatment vitamin, plasma nitro-tyrosin 29%, $p = 0.0004$ , Reduced plasma glutathione (GSH) +17%, $p = 0.0008$ , Oxidized glutathione (GSSG) -14% $p = 0.02$ .	Variabel independen: intervensi vitamin A: 8000 IU, vitamin C: 500 mg, vitamin D3: 1500 IU, vitamin E: 100 mg, vitamin K1 dan K2 50 mcg, vitamin B1: 30 mg, vitamin B2: 40 mg, vitamin B3: 50 mg, pyridoxine hydrochloride 20 mg, pyridoxal 5 phosphate: 20 mg.  Variabel dependent: menilai perkembangan pada autism menggunakan PGI ( <i>Parent Global Impression</i> ).

3.	Children with autism spectrum disorder, who improved with a luteolin-containing dietary formulation, show reduced serum levels of TNF and IL-6. Tsilioni I, Taliou A, Francis K, Theoharides TC, 2015 <sup>23</sup>	Mengukur serum TNF dan IL-6 setelah diberikan diet yang mengandung luteolin  Desain: Clinical trial	Signifikan terjadi penurunan pada kadar serum TNF dan IL-6 $p = 0,036$ dan $p = 0,015$	Variabel independen: Intervensi diet yang mengandung luteolin.  Variabel dependen: Pengukuran kadar serum TNF dan IL-6.
4.	Impact of selenium supplementation in neutropenia and immunoglobulin production in childhood cancer patient. Katya Cristina Rocha, Maria Luiza dos Santos, Registila Libania, et al 2016 <sup>17</sup> .	Menentukan imunitas pada solid tumor dan leukemia setelah diberikan suplemen selenium.  Desain: Randomized, double blind, kontrol controlled, crossover study.	Terdapat peningkatan status imunitas tubuh signifikan level 5% pada solid tumor terjadi peningkatan pada neutropil setelah diberikan suplemen selenium $p = 0.0192$ , Ig A dan Ig G meningkat secara signifikan pada solid tumor	Variabel independen: intervensi selenium 100 µg.  Variabel dependen: menentukan imunitas Ig G dan Ig A pada leukemia dan solid tumor. menentukan imunitas Ig G dan Ig A pada leukemia dan solid tumor. Adanya kesamaan jalur yang akan dilakukan oleh peneliti.
5.	Selenium exposure and in childhood cancer patient cancer risk: an updated meta-analysis and meta-regression.Xianlei Cai, Chen Wang, Wanqi Yu, et al 2016 <sup>24</sup> .	Menentukan kadar selenium setelah intervensi selenium untuk menurunkan resiko cancer pada remaja pelajar.  Desain:Meta-analysis dan Meta-Regression	OR=0.78; 95% CI: 0.73-0.83). $p = 0.01$ signifikan suplemen selenium sebagai pengobatan pada cancer. OR 0,78; 95%:0,73-0,83	Variabel independen: pemeriksaan kadar selenium
6.	Comprehensive nutritional and dietary intervention for Autis Spectrum Disorder-A	Mengukur status nutrisi setelah dilakukan intervensi vitamin/ mineral dan melakukan	Ada peningkatan yang signifikan pada kemampuan intelektual	Variabel independen: intervensi suplemen vitamin / mineral: EPA (Eicosapentaenoic acid), DHA (Docosahexaenoic acid), karnitin, dan vitamin

randomized, controlled month James B. Adam, Tapan Audya, Elizabeth Geis, Eva Gehn, et al 2018 <sup>19</sup> .	12 trial. setelah dilakukan intervensi.  Desain: RCT	penilaian perkembangan dalam kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok non- pengobatan (+6.7 ± 11 poin IQ vs -0.6 ± 11 poin IQ, $p =$ 0.009).	A, B2, B5, B6, B12, asam folat, dan Coenzyme Q10  Variabel dependen: penilaian perkembangan dengan RIAS non verbal IQ, CARS, SAS Pro, Vineland, PDDBI Composite, ATEC, ABC, SRS, SSP.
---	--	--	---

---

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya, sebagai berikut:

1. Penelitian ini menggunakan desain *Randomized Controlled Clinical Trial* (RCT) *double blind* pada anak ASD.
2. Intervensi pada penelitian ini dengan menggunakan bahan 50 g hati sapi dengan kandungan tinggi selenium yang diolah menjadi lauk sekali makan bebas gluten, casein dan gula.
3. Pada penelitian ini variabel independennya dengan memberikan olahan hati sapi tinggi selenium dan suplemen selenium yang belum dilakukan pada penelitian sebelumnya.

Keterbaruan pada penelitian ini adalah bahan hati sapi yang mengandung tinggi selenium yang dipakai untuk intervensi dan sekaligus sebagai variabel independen.

## **E. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan umum**

Penelitian ini secara umum bertujuan membuktikan perbandingan antara pemberian *high selenium functional food* (HSFF) dan *selenium supplements* (SS) terhadap perkembangan anak ASD, meningkatkan GPx, menurunkan IL- 1 $\beta$ , IL-

6, dan TNF- $\alpha$ .

## 2. Tujuan khusus

- a. Membuktikan perbedaan perbaikan perkembangan anak ASD yang diberikan HSFF, SS dibandingkan dengan kontrol.
- b. Membuktikan perbedaan peningkatan kadar enzim GPx anak ASD yang diberikan HSFF, SS dibandingkan dengan kontrol.
- c. Membuktikan perbedaan penurunan IL-1 $\beta$  anak ASD yang diberikan HSFF, SS dibandingkan dengan kontrol.
- d. Membuktikan perbedaan penurunan kadar IL-6 anak ASD yang diberikan HSFF, SS dibandingkan dengan kontrol.
- e. Membuktikan perbedaan penurunan kadar TNF- $\alpha$  anak ASD yang diberikan HSFF, SS dibandingkan dengan kontrol.

## F. Manfaat Penelitian

### 1. Manfaat di bidang pengembangan ilmu pengetahuan

- a. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat secara akademik di dalam peningkatan ilmu pengetahuan keperawatan anak, sistem imunitas IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$  dan antioksidan GPx terkait olahan hati tinggi sapi tinggi selenium dan suplemen selenium pada perkembangan anak ASD.

- b. Bahan referensi dan kajian penelitian lebih lanjut terkait olahan hati tinggi sapi tinggi selenium, suplemen selenium, sistem imunitas IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$  dan perkembangan pada anak ASD.

## **2. Manfaat bagi Pelayanan Kesehatan Masyarakat**

Memberikan kompetensi kepada profesi dokter spesialis anak, perawat, ahli gizi, guru, di dalam promosi, pencegahan dan penanganan pada anak ASD.