

## **KAITAN ANTARA GANGGUAN PERKEMBANGAN DAN PERILAKU ANAK DENGAN *GUT-BRAIN AXIS***

Pramita Anindya Nugraheni<sup>1</sup>, Wienta Diarsvitri<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah / Departemen Pediatri RSPAL dr. Ramelan, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

<sup>2</sup> Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

Korespondensi: Wienta Diarsvitri. Email: [wienta.diarsvitri@hangtuah.ac.id](mailto:wienta.diarsvitri@hangtuah.ac.id). Telp/ HP 081316834913

Naskah Masuk 25 Desember 2021, Revisi 24 Januari 2022 Layak Terbit 28 Januari 2022

### **Abstrak**

**Tujuan Penelitian:** Gangguan perkembangan dan perilaku pada anak merupakan masalah yang sering ditemukan, namun belum jelas mekanismenya. Penelitian ini bertujuan untuk membahas kaitan antara gangguan perkembangan dan perilaku pada anak dengan *gut-brain axis*.

**Metode :** Penelitian literature review ini menggunakan 20 artikel dengan kriteria inklusi artikel yang dipublikasikan di jurnal nasional terakreditasi dan jurnal internasional antara tahun 2017-2021, berbahasa Indonesia atau Inggris, dan dapat diakses full text. Artikel didapatkan dari mesin pencari PubMed, Google Scholar dan Cochrane dengan beberapa kata kunci.

**Hasil :** Konsep *gut-brain axis* berperan penting dalam pertahanan tubuh. Paradigma *gut-brain axis* merujuk pada adanya hubungan antara saluran cerna dan otak melalui mekanisme dua arah atau *bidirectional*, suatu alur homeostasis sistem saraf, hormonal dan sistem imun, yang jika salah satu bermasalah maka dapat menimbulkan ketidak seimbangan diantara ketiganya.

**Kesimpulan :** Hasil penelitian mendukung keberadaan *gut-brain axis*, bahwa ada kaitan antara mikrobiota dalam saluran cerna dengan gangguan perkembangan dan perilaku pada anak. Konsekuensi jangka panjang dari gangguan dalam komposisi mikrobiota saluran cerna pada awal kehidupan mempengaruhi kondisi kesehatan di masa dewasa.

**Kata kunci :** gangguan perkembangan, gangguan perilaku, anak, *gut-brain axis*, mikrobiota saluran cerna.

### **Abstract**

**Study aims:** *Developmental and behavioral disorders in children are problems that are often found, but the mechanism is not yet clear. This study presents the developmental and behavioral disorders in children in correlation with the gut-brain axis.*

**Methods :** *This literature review uses 21 articles with inclusion criteria: articles are published in international journals and accredited national journals between 2017-2021, in Indonesian or English, and can be accessed full text. Articles are obtained from search engines PubMed, Google Scholar and Cochrane with several keywords.*

**Results :** *The concept of gut-brain axis plays an important role in the body's defence. The gut-brain axis paradigm refers to the connection between the gastrointestinal tract and the brain through a*

*two-way or bidirectional mechanism, a homeostatic pathway of the nervous, hormonal and immune systems, which if one of them is problematic, then it can cause an imbalance between the three.*

**Conclusion :** *The study supports the existence of the gut-brain axis, that the developmental and behavioral disorders in children may be correlated with the gut-brain axis. The change in the composition of the gut microbiota in early life may affect health conditions in adulthood.*

**Keywords:** *developmental disorders, behavioural disorders, children, gut-brain axis, gut microbiota*

## PENDAHULUAN

Gangguan perkembangan dan perilaku pada anak merupakan masalah yang sering dihadapi dalam praktek sehari-hari. Secara universal prevalensi anak yang mengalami gangguan perkembangan dan perilaku berkisar antara 5-15%; di India antara 6,3-43,1%;<sup>[1]</sup> dan di Uganda antara 2-25%.<sup>[2]</sup> Di Indonesia belum ada penelitian berskala nasional terkait prevalensi anak dengan gangguan perkembangan dan perilaku. Penelitian pada murid PAUD di Yogyakarta menunjukkan prevalensi gangguan perkembangan dan perilaku berkisar antara 2,5-9,2%.<sup>[3]</sup>

Beberapa penelitian melaporkan tentang adanya hubungan antara kondisi patologis saluran cerna dengan gangguan perilaku pada anak. Misalnya penderita autisme diketahui mempunyai kelainan pada saluran cerna seperti enterokolitis, gangguan motilitas usus, diare, peradangan mukosa saluran cerna dan konstipasi.<sup>[4,5]</sup> Artikel ini bertujuan untuk membahas kaitan antara gangguan

perkembangan dan perilaku dengan *gut-brain axis*. Artikel ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi penelitian analitik.

## METODE

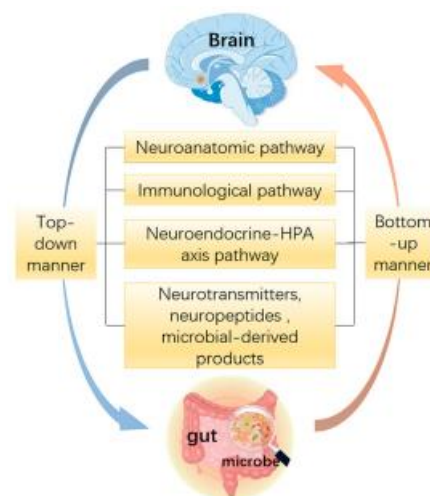
Penelitian *literature review* ini menggunakan 21 artikel dengan kriteria inklusi artikel di jurnal nasional atau internasional antara tahun 2017-2021, berbahasa Indonesia atau Inggris, dan dapat diakses *full text*. Artikel didapatkan dari mesin pencari PubMed, Google Scholar dan Cochrane dengan kata kunci “developmental disorder in children”, “behavioral disorder in children”, “gut-brain axis”, gut-brain axis and developmental disorder in children”, gut-brain axis and behavioral disorder in children”.

## HASIL

Mikrobiota saluran cerna merupakan kuman yang komensal saat lahir, dan kolonisasi ini terbentuk saat bayi lahir pervaginam. Saat bayi, mikrobiota ini memiliki sifat yang sama dengan mikrobiota pada ibu, namun pada umur 1 tahun keatas akan bersifat seperti mikrobiota pada saluran cerna manusia dewasa pada umumnya.<sup>[6]</sup>

Berbagai jalur langsung maupun tidak langsung yang dapat mempengaruhi *gut-brain axis*, diantaranya sitem endokrin, imun, dan sistem saraf. Otak juga menggunakan jalur yang sama dalam mempengaruhi komposisi dari mikrobiota di saluran cerna.<sup>[7]</sup>

Paradigma *gut-brain axis* merujuk pada adanya hubungan antara saluran cerna dan otak melalui mekanisme dua arah atau *bidirectional*, suatu alur homeostasis sistem saraf, hormonal dan sistem imun, jika salah satu bermasalah maka dapat menimbulkan ketidakseimbangan diantara ketiganya. Ketidakseimbangan ini dapat menyebabkan berbagai penyakit yang berkaitan dengan unsur psikologi.<sup>[8]</sup>



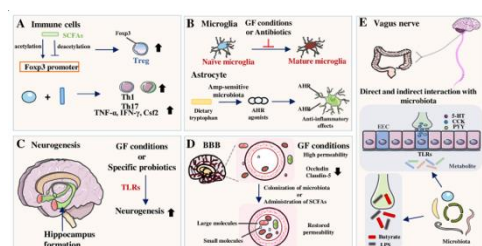
Gambar 1. Jalur komunikasi dua arah antara mikrobiota saluran cerna dan otak<sup>[7]</sup>

Berbagai penelitian mengungkapkan adanya hubungan antara sistem imun dan pengaruhnya terhadap gangguan perilaku seperti pada depresi, dan gangguan cemas. Permasalahan yang berkaitan dengan sistem imun pada saluran cerna dapat mengakibatkan suatu perubahan terhadap mukosa dari saluran cerna. Perubahan ini membawa dampak terhadap regulasi dari sistem imun yang dapat memicu mediator proinflamasi yang mengakibatkan suatu keadaan inflamasi kronik meliputi penyakit autoimun, keganasan, alergi, maupun depresi.<sup>[9]</sup>

## PEMBAHASAN

Saluran cerna manusia berisi ekosistem mikroba yang kompleks, terdiri dari berbagai bakteri yang disebut *gut microbiome*. Mikrobiota

saluran cerna memiliki peranan penting dalam sistem imun, regulasi motilitas saluran cerna, homeostasis barrier saluran cerna, dan absorpsi dari nutrisi. Nutrisi merupakan salah satu faktor yang dapat mengubah susunan komposisi dari mikrobiota.<sup>[6]</sup>



Gambar 2. Pengaruh mikrobiota saluran cerna terhadap sistem saraf pusat<sup>[10]</sup>

Mikrobiota saluran cerna dapat mempengaruhi berbagai komponen dari sistem saraf pusat secara langsung maupun tidak langsung, termasuk sistem imun, mikroglia, saraf vagus, neurogenesis, dan sawar darah otak.<sup>[10,11]</sup> Sebaliknya, otak juga menggunakan jalur yang sama dalam mempengaruhi komposisi mikrobiota di saluran cerna. Misalnya, pada keadaan stress, maka *Hipotalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axis* mensekresikan kortisol, dan kortisol dapat mempengaruhi sistem imun melalui pengeluaran sitokin. Kortisol dapat merubah permeabilitas dan fungsi barrier sehingga dapat merubah komposisi mikrobiota yang terdapat di saluran cerna. Begitu juga halnya dengan mikrobiota yang terdapat di saluran cerna dapat mempengaruhi sirkulasi sitokin dan keadaan ini dapat berefek pada fungsi otak.<sup>[11]</sup>

Infeksi dan inflamasi dapat menyebabkan suatu perubahan mood dan fungsi kognitif pada anak. Beberapa penelitian menyatakan infeksi bakteri pada saluran cerna terbukti menimbulkan cemas pada tikus coba. Mikrobiota patogen di saluran cerna dapat mengaktifkan sistem vagal melalui makrofag dan serat-serat viserosensori di saluran cerna, yang menstimulus sistem nukleus di batang otak ke hipotalamus dan nukleus amygdala sampai korteks, akhirnya memicu timbulnya gangguan cemas.<sup>[9]</sup>

Beberapa penelitian melaporkan bahwa hormon saluran cerna seperti ghrelin, *glucagon-like peptide 1 (GLP1)*, leptin dan insulin dapat mempengaruhi emosi dan proses kognitif.<sup>[12]</sup> GLP1, yang disintesis oleh sel-sel saluran cerna dapat mengatur metabolisme energi dengan merangsang sekresi insulin pankreas dan penyerapan glukosa oleh sel-sel otot, dan dengan menekan asupan makanan melalui hipotalamus. Reseptor GLP1 diekspresikan dalam neuron, dan GLP1 masuk ke dalam otak untuk meningkatkan memori asosiatif dan spasial memory pada tikus. Beberapa efek pada sistem saraf somatik dan target organ, maka ghrelin, leptin dan GLP1 dapat mengintegrasikan proses yang mempengaruhi fungsi kognisi dan emosi.<sup>[12]</sup>

Penelitian pada murine menunjukkan adanya peran penting dari mikrobiota ibu saat hamil yang mempengaruhi pertumbuhan dan

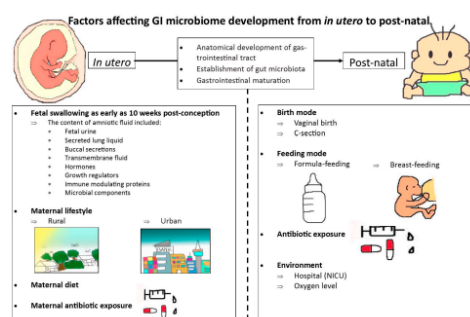
perkembangan otak serta perilaku keturunannya. Janin hidup didalam lingkungan yang hampir steril yang dapat berkomunikasi dengan ibu melalui plasenta. Ada kemungkinan bahwa metabolit mikrobiota ibu dapat mempengaruhi pertumbuhan janin melalui plasenta dan mempengaruhi perkembangan otak janin.<sup>[13]</sup>

Penelitian mengindikasikan suatu peran penting dari plasenta dalam membentuk perkembangan janin. Plasenta telah terbukti dapat melindungi janin dari bahaya ketika si ibu kekurangan makanan dengan jalan memecah jaringan sendiri (autophagy plasenta) untuk memberikan energi terhadap organ-organ penting seperti otak.<sup>[14]</sup> Plasenta juga berfungsi untuk memberikan hormon serotonin untuk perkembangan otak janin. Melalui percobaan *novel ex vivo*, peneliti menunjukkan bahwa plasenta dapat mengubah triptofan ibu kedalam neurotransmitter serotonin (5 - hydroxytryptophan) yang mendukung kesediaan sumber 5 - HT untuk perkembangan otak tikus coba. Interaksi hormonal antara plasenta dan *hypothalamus-pituitary-adrenal axis* (HPA) janin terbukti terlibat dalam regulasi perkembangan otak janin terutama pada keadaan stres.<sup>[15]</sup>

Pada hewan pengerat (tikus), stres saat prenatal dapat memberikan efek jangka panjang sampai dewasa. Efek ini termasuk peningkatan stres yang diakibatkan oleh aktivitas HPA axis, peningkatan kecemasan dan perilaku ketakutan yang berlebihan,

penurunan *hipocampus glucocorticoid binding capacity* dan penurunan kognitif.<sup>[16]</sup>

Penelitian pada kohort bayi baru lahir sampai usia 12 bulan menunjukkan bahwa mikrobiota saluran cerna berhubungan dengan temperamen bayi. Ketenangan berkaitan erat dengan tingginya jumlah mikrobiota dari genus *Bifidobacterium* dan rendahnya mikrobiota dari genus *Hungatella*.<sup>[17]</sup>



Gambar 3. Faktor yang mempengaruhi mikrobiota saluran cerna saat dalam rahim sampai bayi<sup>[18]</sup>

Mikrobiota bayi yang baru lahir memiliki peranan penting dalam menjaga kondisi kesehatan saat dewasa, yang komposisinya dipengaruhi oleh pertukaran mikrobiota antara ibu dan janin saat masih dalam kandungan. Saat bayi, mikrobiota ini memiliki sifat yang sama dengan mikrobiota pada ibu, namun pada saat berumur 1 tahun keatas akan bersifat seperti mikrobiota pada saluran cerna manusia dewasa pada umumnya. Komposisi mikrobiota dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk usia kehamilan ibu, pola hidup ibu, pola

makan ibu, metode persalinan, infeksi bakteri, penggunaan antibiotika, pola makan setelah lahir, serta lingkungan.<sup>[18,19]</sup>

Gejala gastrointestinal sering dilaporkan pada anak dengan *Autism Spectrum Disorder* (ASD), dan hal ini menyebabkan timbulnya gagasan tentang gangguan pencernaan yang mungkin terkait dengan *dysbiosis*, perubahan komposisi normal mikrobiota saluran cerna, hingga mempengaruhi *microbiota-gut-brain axis* melalui mediasi vitamin B6, dopamin, dan keseimbangan eksitasi inhibisi di korteks prefrontal, yang memiliki peranan dalam ASD.<sup>[20,21]</sup>

## KESIMPULAN

Hasil penelitian mendukung keberadaan *gut-brain axis*, bahwa mikrobiota dalam saluran cerna dapat mempengaruhi perkembangan dan perilaku pada anak. Konsekuensi jangka panjang dari gangguan dalam komposisi mikrobiota saluran cerna pada awal kehidupan mempengaruhi kondisi kesehatan di masa dewasa.

## SARAN

Penelitian ini memiliki keterbatasan, karena didasarkan pada telaah pustaka saja. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut di tingkat seluler untuk memperjelas kaitan antara mikrobiota saluran cerna, *gut-brain axis*, neurofisiologi, neurokimia, gangguan perkembangan dan perilaku.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Datta P, Ganguly S, Roy BN. The prevalence of behavioral disorders among children under parental care and out of parental care: A comparative study in India. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2018;5:145–51.
- [2]. Kivumbi A, Byansi W, Damulira C, Namatovu P, Mugisha J, Sensoy Bahar O, et al. Prevalence of behavioral disorders and attention deficit/hyperactive disorder among school going children in Southwestern Uganda. *BMC Psychiatry.* 2019;19:105.
- [3]. Maharani EA, Puspitasari I. Deteksi Gangguan Emosi dan Perilaku Disruptif Pada Anak Usia Prasekolah. *J Early Child Care Educ.* 2019;2(1):1–13.
- [4]. Doreswamy S, Bashir A, Guarecuco JE, Lahori S, Baig A, Narra LR, et al. Effects of Diet, Nutrition, and Exercise in Children With Autism and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Cureus.* 2020;12(12):e12222.
- [5]. Ismail NAS, Ramli NS, Hamzaid NH, Hassan NI. Exploring eating and nutritional challenges for children with autism spectrum disorder: Parents' and special educators' perceptions. *Nutrients.* 2020;12(9):2530.
- [6]. Salvo-Romero E, Stokes P, Gareau MG. Microbiota-immune interactions: from gut to brain. *LymphoSign J.* 2020;7:1–23.
- [7]. Zhao L, Xiong Q, Sary CM, Mahgoub OK, Ye Y, Gu L, et al. Bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential link between inflammatory bowel disease and ischemic stroke. *J Neuroinflammation.* 2018;15:339.
- [8]. Suganya K, Koo BS. 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.* 2020;21(20):7551.
- [9]. Limbana T, Khan F, Eskander N. Gut Microbiome and Depression: How Microbes Affect the Way We Think. *Cureus.* 2020;12(8):e9966.
- [10]. Ma Q, Xing C, Long W, Wang HY, Liu Q, Wang RF. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: The gut-brain axis. *J Neuroinflammation.* 2019;16:53.
- [11]. Sun LJ, Li JN, Nie YZ. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(7):826–33.
- [12]. Day SM, Yang W, Wang X, Stern JE, Zhou X, Macauley SL, et al. Glucagon-like peptide-1 cleavage product improves cognitive function in a mouse model of down syndrome. *eNeuro.* 2019;6(2):e0031.
- [13]. Dawson SL, O’Hely M, Jacka FN, Ponsonby AL, Symeonides C, Loughman A, et al. Maternal prenatal gut microbiota composition predicts child behaviour. *EBioMedicine.* 2021;68:103400.
- [14]. Oh S young, Roh CR. Autophagy in the placenta. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(3):241–59.
- [15]. Howland MA, Sandman CA, Glynn LM. Developmental origins of the human hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2017;12(5):321–39.
- [16]. Karin O, Raz M, Tendler A, Bar A, Korem Kohanim Y, Milo T, et al. A new model for the HPA axis explains dysregulation of stress hormones on the timescale of weeks. *Mol Syst Biol.* 2020;16:e9510.
- [17]. Wang Y, Chen X, Yu Y, Liu Y, Zhang Q, Bai J. Association between gut microbiota and infant’s temperament in the first year of life in a chinese birth cohort. *Microorganisms.* 2020;8:1–13.
- [18]. Chong CYL, Bloomfield FH, O’Sullivan JM. Factors affecting gastrointestinal microbiome development in neonates. *Nutrients.* 2018;10:274.
- [19]. Fouhy F, Watkins C, Hill CJ, O’Shea CA, Nagle B, Dempsey EM, et al. Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth. *Nat Commun.* 2019;10:1517.
- [20]. Pulikkan J, Mazumder A, Grace T. Role of the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1118:253–69.
- [21]. Li Y, Luo ZY, Hu YY, Bi YW, Yang JM, Zou WJ, et al. The gut microbiota regulates autism-like behavior by mediating vitamin B6 homeostasis in EphB6-deficient mice. *Microbiome.* 2020;8:120.