



Gangguan Metabolik Otak & Terapi Nutrisi pada Anak Autisme

ROEDI IRAWAN



Diterbitkan atas kerja sama
Airlangga University Press dengan PIPS Unair

Gangguan Metabolik Otak & Terapi Nutrisi pada Anak Autisme

Autisme merupakan sindroma yang ditandai dengan kurangnya kemampuan komunikasi, gangguan konsentrasi dan kemampuan sosialisasi, diikuti perilaku autistik seperti hiperaktif, bermain dalam dunianya sendiri dengan tidak memperdulikan lingkungannya.

Terapi pada anak autisme meliputi terapi diet, terapi fisik, terapi wicara, terapi kemampuansosial,terapivisualdanobat-obatan.Penangananautismememerlukan intervensi dini dan terapi yang tepat, jika terlambat dan tata laksanaanya salah akan sulit mengharapkan perbaikan yang optimal.

Pengaruh terapi diet ini berbeda untuk setiap anak autisme, karena gangguan saluran pencernaan dan alergi makanan yang ditimbulkan pada anak autisme berbeda dan relatif tinggi. Diet harus tercatat dan teratur, menemukan makanan/minuman yang menyebabkan timbulnya perilaku autistik merupakan penanganan yang tepat pada anak autisme. Berdasarkan penelitian, sebagian besar anak autis memiliki respons yang baik ketika mendapat makanan rendah gandum, susu, dan produk sejenisnya.

Beberapa peneliti membuktikan bahwa substansi makanan utama yang harus dihindari adalah glukosa, aspartam, MSG, gluten dan kasein, yang merupakan problematik utama pada anak autisme, meskipun tidak semua anak autisme alergi gluten dan kasein, dan harus dicarikan makanan pengganti lain yang kaya nutrisi serta perlu tambahan suplemen pada makanan sehari-hari.

Beberapa ilmuwan berpendapat bahwa autisme disebabkan oleh karena penyakit metabolik, bukan karena gangguan otak saja. Gangguan metabolik otak (neurofungsional) yang bisa terjadi adalah gangguan perilaku pada anak seperti gangguan konsentrasi, gangguan emosi, keterlambatan bicara, impulsif, depresi, gangguan konsentrasi, gangguan belajar dan memperberat gejala autisme.

Dokter harus mengetahui mekanisme gangguan metabolik yang terjadi sebelum mengobati anak autisme. Pada pengobatan autisme dimulai dengan pengaturan diet, pemilihan makanan dan restriksi diet adalah langkah pertama untuk memperbaiki kesehatan dan perilaku autistik pada anak autisme.



Airlangga
University
Press

■ Pusat Penerbitan dan Percetakan
Universitas Airlangga

ISBN 978-602-473-087-1



9 786024 730871

**Gangguan Metabolik Otak &
Terapi Nutrisi pada
Anak Autisme**

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Gangguan Metabolik Otak & Terapi Nutrisi pada Anak Autisme

Dr. ROEDI IRAWAN, dr., M.Kes., Sp.A(K)

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga*



Airlangga
University
Press

■ Pusat Penerbitan dan Percetakan
Universitas Airlangga

GANGGUAN METABOLIK OTAK & TERAPI NUTRISI PADA ANAK AUTISME

Roedi Irawan

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Irawan, R.

Gangguan Metabolik Otak & Terapi Nutrisi pada Anak Autisme/Roedi Irawan. -- Surabaya: Airlangga University Press, 2019.

xviii, 172 hlm. ; 23 cm

ISBN 978-602-473-087-1

1. Autisme.

I. Judul.

616.858 82

Penerbit

AIRLANGGA UNIVERSITY PRESS

No. IKAPI: 001/JTI/95

No. APPTI: 001/KTA/APPTI/X/2012

AUP 817.14/03.19

Cover: Erie; Layout: Tohir

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247

Fax. (031) 5992248

E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Bekerja sama dengan

Pusat Inovasi Pembelajaran dan Sertifikasi (PIPS) Unair

Kampus C Unair, Gedung Kahuripan Lt. 2, Ruang 203, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 59204244 Fax. (031) 5920532 E-mail: adm@pips.unair.ac.id

Dicetak oleh:

Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (AUP)

(RK 307/07.18/AUP-15E)

Cetakan pertama — 2019

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

PRAKATA

Puji syukur dipanjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan buku “Gangguan Metabolik Otak dan Terapi Nutrisi pada Anak Autisme”.

Buku ini menjelaskan adanya abnormalitas dari gastrointestinal sehingga menyebabkan gangguan metabolik otak pada anak autisme. Abnormalitas gastrointestinal tersebut dipengaruhi oleh permeabilitas usus, perubahan flora usus dan *Gut-brain axis*, kegagalan metabolisme karbohidrat dan gula, yang dapat merusak hubungan komunikasi mikrobiota – otak. Adanya gangguan metabolik otak akan mengacaukan siklus glutamin-glutamat-GABA, kerusakan pada pembentukan sulfat-sulfasi dan gangguan sintesis glutathione (GSH), maka bisa menimbulkan masalah pada γ -*aminobutyric acid* (GABA) dan neuron, yang berakibat timbulnya perilaku autistik.

Terapi pada anak autisme meliputi terapi diet, terapi fisik, terapi wicara, terapi kemampuan sosial, terapi visual dan obat-obatan. Pada buku ini hanya menjelaskan terapi nutrisi saja, karena nutrisi adalah salah satu faktor penyebab timbulnya gejala autisme selain faktor genetik dan faktor lainnya. Para praktisi membuktikan bahwa modifikasi diet dapat menjadi salah satu media terapi, sehingga modifikasi diet direkomendasikan menjadi pilihan pertama terapi pada pasien autisme.

Pengaruh terapi diet ini berbeda untuk setiap anak autisme, karena abnormalitas pengaruh *gut-brain axis* pada anak autis berbeda, disarankan konsultasi dengan dokter atau ahli sebelum mengikuti pola variasi diet autisme. Diet harus tercatat, disiplin, dan teratur, yang merupakan tatalaksana utama penanganan pada pasien autisme. Berdasarkan penelitian meta-analisis membuktikan bahwa sebagian besar anak autis memiliki respons yang baik ketika mengeleminasi makanan yang mengandung gluten (gandum), *casein* (susu sapi), dan produk sejenisnya.

Tujuan dari diet ini adalah untuk mengevaluasi penggunaan intervensi diet dalam mengobati dan memperbaiki perilaku autistik. Sebuah deskripsi

singkat, alasan, bukti khasiat dan validitas metodologi mengenai diet yang tepat ataupun diet yang salah sehingga menyebabkan gangguan perilaku atau kemunduran kognitif pada anak autisme adalah temuan yang sering digunakan dalam penatalaksanaan autisme.

Semoga buku ini dapat digunakan sebagai petunjuk bagi pembaca untuk terapi alternatif selain terapi medikamentosa pada pasien autisme. Penulis berharap semoga buku ini bisa membantu menambah pengetahuan bagi para pembaca.

Penulis

Dr. Roedi Irawan, dr., Sp.A(K), M.Kes.



DAFTAR ISI

Prakata.....	v
Daftar Gambar	ix
Daftar Tabel	xi
Daftar Lampiran	xiii
Daftar Singkatan	xv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Epidemiologi.....	7
1.3 Makanan Selektif (<i>Selective Eating</i>)	7
1.4 Alergi dan Hipersensitivitas Makanan.....	8
BAB 2 ABNORMALITAS GASTROINTESTINAL.....	11
2.1 Permeabilitas Usus	13
2.2 Perubahan Flora Usus dan <i>Gut-Brain Axis</i>	15
2.3 Kegagalan Metabolisme Karbohidrat dan Gula.....	18
2.4 Hubungan Komunikasi Mikrobiota–Otak.....	18
BAB 3 GANGGUAN METABOLIK OTAK PADA AUTISME.....	25
3.1 Siklus Glutamin–Glutamat–GABA	25
3.2 Kerusakan pada Pembentukan Sulfat dan Sulfasi.....	34
3.3 Gangguan Sintesis Glutathione (GSH).....	42
BAB 4 TERAPI DIET PADA PASIEN AUTISME	47
4.1 Pola Pendekatan Diet Bervariasi	47
4.2 Pasien Autisme Harus Melakukan Diet.....	47

BAB 5	INTERVENSI DIET KHUSUS PADA PASIEN AUTISME..	51
5.1	Gangguan Keseimbangan Metabolisme.....	51
5.2	Risiko Defisiensi Nutrien.....	52
5.3	Efikasi Diet Khusus	53
5.4	Piramida Eliminasi Bahan Diet	53
5.5	Pemilihan Diet pada Pasien Autisme	55
BAB 6	SUPLEMENTASI.....	127
6.1	Suplementasi Multivitamin dan Mineral	127
6.2	Suplementasi Minyak Ikan dan Asam Lemak	130
6.3	Suplementasi Asam Amino dan Protein	132
6.4	Suplementasi Antioksidan dan Anti-Inflamasi	136
6.5	Suplementasi Probiotik.....	138
6.6	Suplementasi Regulasi Sistem Imun	139
BAB 7	MASALAH DIET PADA AUTISME.....	141
	Daftar Pustaka.....	145
	Lampiran.....	157



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Mekanisme gangguan metabolik otak pada autisme	6
Gambar 2.	Fungsi <i>barrier intestinal</i>	12
Gambar 3.	Inflamasi dan <i>leaky gut</i> gastrointestinal pada Autisme	14
Gambar 4.	Bentuk <i>dysbiosis</i> usus selama infeksi bakteri.	15
Gambar 5.	Hubungan antara diet, mikrobiota usus, dan hasil metabolit otak	17
Gambar 6.	Jalur biosintesis SCFA utama hasil fermentasi karbohidrat di dalam usus manusia	19
Gambar 7.	Hubungan antara <i>Enteric nervous system</i> (ENS) dan komponen sistem saraf perifer	21
Gambar 8.	Nutrisi dan <i>mikrobiota-gut-brain axis</i> pada autisme	22
Gambar 9.	Sinap perangsang (<i>excitatory</i>)	26
Gambar 10.	Struktur dan sirkulasi GABA pada neuron pre dan post sinap.	29
Gambar 11.	Jalur sinap sintesis GABA.....	32
Gambar 12.	Lokasi reseptor glutamat.....	34
Gambar 13.	Sintesis sulfat dalam tubuh	36
Gambar 14.	Sulfokonjugasi metabolit penting dalam pasien autisme....	37
Gambar 15.	Interaksi hormon di gastrointestinal	40
Gambar 16.	Siklus folat	42
Gambar 17.	Transpor folat melewati <i>choroid plexus</i>	43
Gambar 18.	Metabolisme transmetilasi metionin.....	44
Gambar 19.	Jalur independen metabolisme GSH	45
Gambar 20.	Jalur metilasi dan transulfurasi pada autisme	46
Gambar 21.	Piramida makanan yang harus dieliminasi.....	54
Gambar 22.	Klasifikasi gluten.....	59
Gambar 23.	Mekanisme gluten enteropati pada pasien <i>celiac disease</i>	60
Gambar 24.	Fenol kelompok flavonoid dalam buah	66
Gambar 25.	Jalur sintesis senyawa fenolik pada tumbuhan.....	67

Gambar 26.	Metabolisme fenol dalam tubuh	69
Gambar 27.	Metabolisme <i>Eicosanoic</i> dan mekanisme <i>nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i> (NSAID)	71
Gambar 28.	Mekanisme kerja diet anti jamur dalam memperbaiki mikroflora usus.....	75
Gambar 29.	Metabolisme diet ketogenik dalam siklus TCA	83
Gambar 30.	Kombinasi makanan pada diet ekologi tubuh	87
Gambar 31.	Tatalaksana diet alergi	94
Gambar 32.	Metabolisme oksalat di dalam tubuh	97
Gambar 33.	Panduan pemberian bahan makanan untuk pelaku diet <i>strict level</i>	102
Gambar 34.	Panduan membaca informasi nilai gizi di label makanan...	103
Gambar 35.	Klasifikasi neurotransmitter	105
Gambar 36.	Produksi serotonin dari triptofan	108
Gambar 37.	Dopaminergik dan sintesis dopamin.....	108
Gambar 38.	Pengaruh rendahnya kadar serotonin terhadap GABA.....	109
Gambar 39.	Metabolisme fenilalanin di hati	110
Gambar 40.	Faktor diet, seperti gluten, gandum, FODMAP yang berkontribusi terhadap gejala IBS pada autisme	113
Gambar 41.	Patofisiologi FODMAP terhadap IBS.....	114
Gambar 42.	Diagram persentase makanan seimbang untuk diet <i>detox</i> ...	118
Gambar 43.	Bahan untuk diet Paleo	121
Gambar 44.	Asam lemak tidak seimbang diduga sebagai penyebab autisme.	130
Gambar 45.	Diagram metabolisme asam lemak.....	131
Gambar 46.	Algoritme dalam penanganan autisme dengan suplemen naturopatik.....	133
Gambar 47.	Peran adenosin pada kelainan neurologi	136
Gambar 48.	Pembentukan dan struktur <i>sulforaphane</i>	137



DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Faktor yang memengaruhi pemilihan diet.....	52
Tabel 2.	Efikasi diet khusus pada autisme menurut survei <i>Autism Research Institute</i>	53
Tabel 3.	Kelompok makanan yang bertindak sebagai reseptor opioid..	55
Tabel 4.	Inisiasi diet restriktif yang dapat dilakukan orang tua/ pengasuh	56
Tabel 5.	Prekursor protein susu dan peptida bioaktif	61
Tabel 6.	Makanan yang mengandung gluten	65
Tabel 7.	Makanan yang mengandung kasein	65
Tabel 8.	Efikasi diet bebas gluten bebas kasein menurut <i>Autism Research Institute</i>	66
Tabel 9.	Kandungan fenol dalam makanan dan minuman.....	68
Tabel 10.	Produk suplemen enzimatis untuk menurunkan fenol dalam darah pada pasien autisme.....	70
Tabel 11.	Fase 1: konsumsi bahan makanan berikut dalam diet selama 7 hari	72
Tabel 12.	Fase 2: bahan dalam tabel di bawah ini dikonsumsi dalam 7 hari	72
Tabel 13.	Fase 3: bahan dalam tabel di bawah ini dikonsumsi dalam 7 hari	73
Tabel 14.	Bahan di bawah ini dikonsumsi dalam 7 hari.....	73
Tabel 15.	Pewarna sintetis yang harus dihindari	74
Tabel 16.	Zat aditif yang harus dihindari dalam diet eliminasi aditif makanan selain pewarna	74
Tabel 17.	Makanan yang diperbolehkan pada tahap 1 diet <i>Candida</i>	77
Tabel 18.	Makanan yang diperbolehkan pada tahap 2 diet <i>Candida</i>	78
Tabel 19.	Rekomendasi diet ketogenik menurut protokol John Hopkins Hospital.....	81

Tabel 20.	Jenis makanan dan minuman tinggi oksalat	98
Tabel 21.	Diet rotasi 4 hari	100
Tabel 22.	Diet rotasi berdasarkan famili/suku dalam makanan.....	100
Tabel 23a.	Diet variasi makanan I	100
Tabel 23b.	Diet variasi makanan II.....	100
Tabel 24a.	Makanan dapat dipindahkan ke hari yang lain I.....	101
Tabel 24b.	Makanan dapat dipindahkan ke hari yang lain II.....	101
Tabel 25.	Sumber glutamat	106
Tabel 26.	Acuan sumber makanan dalam diet FODMAP.....	111
Tabel 27.	<i>Time-line reintroduce phase</i> dalam diet rendah FODMAP	116
Tabel 28.	Distribusi makronutrien pada diet paleo dan diet rendah karbohidrat.....	120
Tabel 29.	Sumber protein pada diet paleo.....	122
Tabel 30.	Sumber lemak yang dapat digunakan dalam diet Paleo.....	123
Tabel 31.	Rekomendasi asupan vitamin dan mineral pada anak autisme	129
Tabel 32.	Produk enzim yang ada di pasaran	134
Tabel 33.	Masalah diet pada autisme	142



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.....	157
Lampiran 2.....	164
Lampiran 3.....	166

DAFTAR SINGKATAN

AA = Asam Asetat	CXCL12 = C-X-C Motif Chemokine Ligand 12
AAT = Aspartat Amino Transferase	DA = dopamin
ABC = Abberant Behaviour Checklist	DHF = dihydrofolate
AD = Aldehyde Dehydrogenase	DHFR = dihydrofolate reductase
ALA = Alpha Lipoic Acid	DMG = dimetilglisin
ALAT = Alanin Amino Transferase	DMPS = 2,3-Dimercaptopropane-1- sulfonate
AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4- isoxazolepropionic acid	DMSA = 2,3-dimercaptosuccinic acid
APC = Antigen Presenting Cell	DOPA = dihydroxyphenylalanin
ASD = Autism Spectrum Disorder	DPP4 = dipeptidyl peptidase 4
ATP = Adenosine triphosphate	dTMP = deoxy-thymidine-monophosphate
α -KG = α -ketoglutarat	dUMP = deoxy-uracil-monophosphate
BDNF = Brain Derived Neurotrophic Factor	EAAT = Excitatory Amino Acid Transporter
BBB = Blood Brain Barrier	EC cells = enterochromaffin cells
β -CM = β -casomorphin	EECs = Enteroendocrine cells
BHMT = betainehomocysteinemethyl transferase	ENS = Enteric Nervous System
BHT = Butylated hydroxytoluene	4-EPS = ethylphenylsulfate
CARS = Childhood Autism Rating Scale	FAA = free amino acids
CCK = Cholecystokinin	FLAP = 5-lipoxygenase activating protein
CCP = Coloid Calcium Phosphat	FODMAP = fermentable oligo-di-mono- saccharides and polyols
CD26 = Cluster of Differentiation 26	FR α = folate receptor alpha
CDD = Childhood Disintegrative Disorder	10-FTHF = 10-formyl-tetrahydrofolate
CDO = Cysteine Dioxygenase	10 FTTHS = 10-formyl-tetrahydrofolate synthetase
CNS = Central Nervous System	FXR = farnesoid X receptor
COLAP = colonoscopic allergen provocation	GABA = gama aminobutyric acid
COMT = catechol-O-methyl transferase	GABA _A -R = Receptor GABA _A
COX-1 = cyclooxygenase-1	GABA-T = GABA transaminase
cSHMT = cyclo-serine-hydroxy methyl transferase	GAD = Glutamic Acid Decarboxilase

GAT = GABA transporter
 GCL = Glutamat Cysteine Ligase
 GDH = Glutamate dehydrogenase
 GDPs = Giant Depolarizing Potentials
 GFCF = Gluten Free and Casein Free
 GLAST = Glutamate Aspartate Transporter
 GLR-1 = Glutamate receptor1
 GLP-1 = Glucagon-Like Peptide-1
 GLT-1 = glutamate transporter-1
 Glu = glutamat
 GluR = glutamat receptor
 G-protein = guanine-nucleotide protein
 GPCR = G protein-coupled receptor
 GPR43 = G-protein coupled receptor 43
 GPX = Glutathione Peroksidase
 GS = Glutamat synthetase
 GSH = glutathione
 γ -GSH = γ -glutamylcysteinylglycine
 GSA = Gangguan spektrum autisme
 GST = Glutathione S-transferase
 HAT = Histone acetyltransferase
 HDAC = Histone deacetylase
 HE-NECA = 2-hexynyl-NECA
 HPA = hypothalamic-pituitary-adrenal
 5-HPETE = 5-Hydroperoxy eicosatetraenoic acid
 HSP = heat shock protein
 HS3ST5 = Heparan sulfat 3-O-sulfotrasnferase 5
 hTF = bilobal protein human serum transferin
 5-HT = 5-hydroxytryptamine
 5-HIAA = 5-hydroxyindolaceic acid
 IAG = indolyl-3-acryloyglycine
 IBS = irritable bowel syndrome
 IFN \square = interferon \square
 IgE = immunoglobulin E
 INF- γ = interferon- γ
 IgG = immunoglobulin G
 IL4 = interleukin-4
 IL-6 = interleukin 6
 KCC2 = kation-chloride transporter-2
 LPP = lipoma preferred partner
 LPS = lipopolisakarida
 MAO = monoamine oxidase
 MBP = myelin basic protein
 MEVY = *meat, egg, vegetable, yoghurt*
 mGlu1 = metabotropic glutamate-1
 mGluR = metabotropic receptors
 MOR = μ -opioid receptors
 MSO = methionine sulfoximine
 MS = methionine synthase
 MSG = monosodium glutamat
 MSR = methionine synthase reductase
 5-MTHF = 5-methyltetrahydrofolate
 5,10-MTHF = 5,10-methylene-tetrahydrofolate
 5,10 MTHFC = 5,10-methenyl-tetrahydrofolate cyclohydrolase
 MTHFD1 = methenyl-tetrahydrofolate cyclohydrolase-1
 5,10 MTHFD = 5,10-methylenetetrahydrofolate dehydrogenase
 5.10-MTHFR = 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase
 MUFA = monounsaturated fatty acids
 NAAT = neutral amino acid transporter
 NAC = N-acetylcysteine
 NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence
 NO = nitric oxide
NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drugs
 PAG = phosphate activated glutaminase

PAPS = 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate
 PDD-NOS = Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified
 PGE = prostaglandin
 PNS = parasympathetic nervous system
 PPA = propionate acid
 PSD-95 = postsynaptic density protein-95
 PST = phenolsulfotransferase
 PUFA = polyunsaturated fatty acids
 PYY = Peptide YY
 RFC = reduced folate carrier
 RNS = Reactive nitrogen species
 ROS = reactive oxygen species
 RPAH = Royal Prince Alfred Hospital
 SAM = S-adenosylmethionine
 SCFA = Short chain fatty acid
 SLOS = Smith-Lemli-Opitz syndrome
 SNARE- independent
 SOX = sulfit oksidase
 SRS = Social Responsiveness Scale
 SSA = succinic semialdehyde
 SSADH = succinic semialdehyde dehydrogenase
 SULT = sulfotransferase
 SV = synaptic vesicle
 SV2A = Synaptic vesicle protein 2A
 TCA = Tricyclic antidepressants
 TCN-2 = transcobalamin 2
 TG2 = tissue transglutaminase 2
 TGR5 = type G-protein receptor 5
 Thb = tetrahydrobiopterin
 THF = tetrahydrofolate
 TLR = Toll-like receptors
 TNF α = tumour necrosis factor α
 Tpr = Tryptofan
 TS = thymidine synthase
 USDA = United States Department of Agriculture
 UCPs = uncoupling protein
 VGAT = Vesikular GABA transporter
 VGLUT = vesicular glutamate transporter
 Vit.B6 = vitamin B-6
 Vit.B12 = vitamin B-12
 VMAT-2 = vesicular monoamine transporter 2

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Autisme merupakan sindrom yang ditandai dengan kurangnya kemampuan komunikasi, gangguan konsentrasi dan kemampuan sosialisasi, diikuti perilaku autistik seperti hiperaktif, dan bermain dalam dunianya sendiri dengan tidak memedulikan lingkungannya (Aitken, 2009). Autisme merupakan bagian dari GSA (Gangguan Spektrum Autis) atau ASD (Autisme Spectrum Disorder) (Main *et al.*, 2012). Penanganan autisme memerlukan intervensi dini dan tatalaksana yang tepat, jika terlambat dan salah tatalaksana akan sulit mengharapkan perbaikan yang optimal (Pearle & Nakada, 2013).

GSA terdiri dari 5 gangguan spektrum yaitu autisme, PDD-NOS (Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified), Sindrom Asperger, Sindrom Rett, dan CDD (Childhood Disintegrative Disorder) (Volkmar *et al.*, 2005). Terapi pada anak autisme meliputi terapi diet, terapi fisik, terapi wicara, terapi kemampuan sosial, terapi visual, dan obat-obatan. Para praktisi menduga modifikasi diet dapat menjadi salah satu media terapi, sehingga modifikasi diet direkomendasikan menjadi pilihan pertama terapi (Kidd, 2003; Adams, 2013). Pengaruh terapi diet ini berbeda pada setiap anak autisme, karena gangguan saluran pencernaan dan alergi makanan pada anak autis berbeda dan relatif tinggi, disarankan konsultasi dengan dokter atau ahli sebelum mengikuti pola diet. Diet harus tercatat dan teratur merupakan tatalaksana utama penanganan pada anak pasien autisme. Berdasarkan penelitian, sebagian besar anak autis memiliki

respons yang baik ketika mendapat makanan rendah gandum, susu, dan produk sejenisnya (Adams, 2013).

Tujuan dari diet ini adalah untuk mengevaluasi penggunaan intervensi diet dalam mengobati dan memperbaiki perilaku autisme. Sebuah deskripsi singkat, alasan, bukti khasiat, dan validitas metodologi mengenai diet yang tepat ataupun diet yang salah sehingga menyebabkan gangguan perilaku atau kemunduran kognitif pada anak autisme adalah temuan yang sering digunakan dalam penatalaksanaan autisme.

Jumlah anak dengan diagnosis autisme telah meningkat secara signifikan selama dekade terakhir di Amerika Serikat dan di negara lain di dunia, namun sampai saat ini tidak ada pengobatan yang jelas untuk anak autisme, karena dalam kebanyakan kasus autis belum ditemukan penyebab spesifik untuk dapat diidentifikasi (Cubala-Kucharska, 2010). Beberapa faktor risiko yang sudah diteliti sebagai penyebab autis yang meliputi faktor genetik, infeksi, metabolik, gizi dan lingkungan, tetapi dari faktor risiko di atas kurang dari 12% kasus memiliki penyebab spesifik yang dapat dikenal (Aitken, 2009). Penggunaan pengobatan alternatif pada anak-anak dengan autisme telah meningkat, namun karena kelemahan metodologis yang signifikan, sehingga data yang tersedia saat ini tidak bisa dipakai sebagai pedoman pengobatan (Sathe *et al.*, 2017).

Seung *et al.* (2007) mengatakan terapi diet untuk anak autisme dengan berbagai intervensi gizi yang digunakan, termasuk diet bebas gluten dan *casein* (GF-CF), diet ketogenik, diet bebas ragi, pembatasan alergen makanan, probiotik, pemberian suplemen makanan dengan vitamin dan mineral seperti vitamin A, C, B6, asam folat, B12, dan mineral seperti magnesium, dengan asam lemak, yaitu omega-3. Intervensi diet dikembangkan untuk kondisi yang berhubungan dengan autisme, misalnya sensitivitas terhadap makanan, penyakit radang usus, *candida*, dan infeksi virus yang dihubungkan dengan laporan penggunaan terapi komplementer dan alternatif oleh orang tua dan pengasuh (Elder, 2008). Beberapa literatur yang ada saat ini menunjukkan bahwa diet bebas gluten dan *casein* menunjukkan beberapa keuntungan dan masih harus dikaji lebih lanjut (Cieślńska, Kostyra, & Savelkoul, 2017).

Penanganan anak autisme harus secara holistik (menyeluruh dan saling terkait), seperti terapi diet, terapi okupasi, terapi bicara dan biomedis, bila dilakukan tidak lengkap dan terpisah hasilnya tidak optimal (NICE, 2012). Beberapa penelitian di bidang nutrisi, gastroenterologi, imunologi, dan endokrinologi terbaru menunjukkan bahwa dengan terapi diet akan dapat

memperbaiki gangguan pada saluran pencernaan, sebagai penyebab gangguan fungsi otak pada anak autisme, keadaan ini menjelaskan bahwa pendekatan diet dapat meminimalkan gangguan perilaku autistik (Rao, Koch, Ghosh & Kumar, 2010; Lyte & Cryan, 2014).

Para ahli autisme dengan kemajuan penelitian mengenai hubungan diet dengan autisme dengan hasil yang berbeda, masih menjadi kontroversi di kalangan medis sendiri, sehingga banyak pasien autisme sering mengalami keterlambatan dalam penatalaksanaan terapinya. Banyak dokter dan para ahli di bidang autisme masih belum mau melaksanakan terapi diet terhadap pasiennya yang autisme, demikian pula dengan orang tua pasien yang masih belum yakin dengan pendekatan diet tersebut, dan baru percaya dengan terapi diet setelah anaknya berusia lebih dari 5 tahun, padahal bila dilakukan lebih dini akan lebih baik (Blaylock, 2003).

Pasien autisme kebanyakan menderita alergi, untuk memastikan penyebab alerginya terhadap makanan sebaiknya melakukan wawancara dan pengamatan terhadap riwayat dan gejala klinis dengan biaya yang lebih murah, bila berdasarkan pemeriksaan laboratorium melalui darah atau tes kulit dengan biaya yang mahal, belum tentu hasilnya sesuai dengan yang diharapkan, karena penyebab alergi pada masing-masing anak autisme berbeda (NICE, 2012).

Pola pendekatan diet sangat banyak dan bervariasi. Deteksi gejala alergi atau hipersensitivitas makanan, gangguan perkembangan, dan perilaku sejak dini pada anak harus dilakukan, sehingga pengaruh alergi makanan yang menyebabkan gangguan perilaku lainnya pada autisme dapat dicegah atau diminimalkan sejak dini. Sangat penting untuk diketahui dan dikenali gangguan saluran cerna karena hipersensitivitas makanan. Pasien autisme harus melakukan diet, banyak penelitian yang membuktikan bahwa gangguan saluran pencernaan yang disebut *leaky gut* (kebocoran saluran cerna) terjadi pada sebagian besar pasien autisme dan sangat berpengaruh pada gangguan fungsi otak yang mengakibatkan gangguan perilaku (Berry *et al.*, 2015; Berding & Donovan, 2016).

Sebagian ahli berpendapat bahwa gangguan ini sangat berkaitan dengan *gastrointestinal food hypersensitivity*, artinya pengaruh reaksi makanan tertentu yang mengganggu saluran cerna sendiri dan fungsional otak. Memperbaiki kondisi tersebut bukan hanya sekedar pemberian obat-obatan saja, tetapi memerlukan pendekatan nutrigenomik, yaitu mengobati dengan memperbaiki ekspresi genetik yang salah akibat pemberian makanan. Makanan bisa mengganggu saluran cerna



secara langsung dan tidak langsung yang memengaruhi fungsi otak (Van De Sande *et al.*, 2014; Cieślińska, 2017).

Gejala yang bisa timbul adalah gangguan *neuro-brain* seperti sakit kepala, migrain, vertigo, *tick* (mata sering berkedip), lumpuh sesaat (salah satu kaki seperti jalan pincang hanya sesaat), *breath holding spel*, *short memory lost* (mudah lupa) atau kejang tanpa disertai gangguan EEG dan *CT scan*/MRI (Cieślińska, 2017). Gangguan neurofungsional yang bisa terjadi adalah gangguan perilaku pada anak seperti gangguan konsentrasi, gangguan emosi, keterlambatan bicara, impulsif, depresi, gangguan konsentrasi, gangguan belajar, dan memperberat gejala autisme (El-ansary, Shaker & Rizk, 2013).

Intervensi diet diperlukan untuk mengetahui gejala autistik yang timbul pada autisme, misalnya pengaruh makanan terhadap sensitivitas usus, penyakit radang usus, *candida*, dan infeksi virus. Frekuensi gangguan saluran pencernaan dan alergi makanan pada anak autisme relatif tinggi, dan efek terapi diet ini berbeda untuk setiap anak autis, oleh karena itu disarankan untuk konsultasi dengan dokter ahli penyakit metabolik sebelum mengikuti pola diet (Whiteley, 2009; Madore *et al.*, 2016).

Pemberian asupan nutrisi yang adekuat pada pasien autisme merupakan tantangan. Makanan yang diberikan dapat menimbulkan perilaku autistik atau tidak, meskipun makanan tersebut dibutuhkan untuk tumbuh kembang anak. Pada beberapa penelitian, ternyata diet sangat berperan dalam menimbulkan gejala perilaku autistik (Berding & Donovan, 2016). Pendekatan diet pada autisme memiliki pengaruh yang bermanfaat, kebanyakan diet yang dilakukan aman dan dapat memperbaiki tingkat perbedaan konsentrasi secara fisiologis. Perbedaan dalam pola diet dapat menentukan perbedaan metabolik pada masing-masing individu (Aitken, 2009).

Terapi menggunakan pendekatan nutrisi pada anak autisme bisa untuk mengetahui alergi makanan yang mengganggu fungsi otak sebagai salah satu penyebabnya. Beberapa metabolisme abnormal terjadi pada pasien autisme, termasuk defek terhadap metilasi, stres oksidatif, metabolisme sulfur, dan konsentrasi asam amino (Van De Sande *et al.*, 2014).

Autisme adalah gangguan perkembangan yang berefek kepada fungsi normal dari otak. Autisme dapat terjadi sejak lahir dan berefek kepada proses pembelajaran, kesulitan dalam berbahasa dan bersosialisasi, gangguan perkembangan yang memengaruhi fungsi otak, gangguan otak dapat terjadi sejak lahir, dan mengganggu perilaku serta proses pembelajaran (Lyte & Cryan, 2014).



Anak yang menderita autisme pada umumnya didiagnosis pada usia 3 tahun dan diikuti saat menjelang remaja, mempunyai kesulitan dalam berbahasa dan bersosialisasi. Gejala autisme, di antaranya tidak mampu berkomunikasi secara jelas, susah bersosialisasi, susah beradaptasi, karena gejala autisme banyak dan variatif, maka disebut sebagai gangguan spektrum autisme (GSA). Karakteristik lainnya yang termasuk gejala autisme, yaitu gangguan kontak mata, kesulitan berekspresi yang memerlukan verbal, pengulangan kata-kata dan respons sensoris, dan perubahan kepribadian seiring waktu sebanding dengan anak berkembang dan belajar (Aitken, 2009).

Beberapa ilmuwan berpendapat bahwa autisme disebabkan oleh karena penyakit metabolik, bukan karena gangguan otak saja (NICE, 2012). Autisme pada umumnya dilandasi karena gangguan pertumbuhan sistem saraf, tanpa diketahui cara pengobatannya dan dengan sedikit pengobatan yang telah terbukti efektif. Penggunaan obat-obatan pada anak dengan autisme sudah banyak digunakan. Beberapa penelitian melaporkan bahwa lebih dari 45% anak dengan autisme dilakukan terapi dengan pengobatan psikotropika, hanya risperidone yang boleh digunakan sebagai terapi pada autisme untuk mengobati gejala gelisah, namun pengobatan ini banyak menimbulkan efek samping yang merugikan. Pengobatan dengan psikotropika banyak merugikan, karena sebagai anti depresan dan *tranquilizer* akan menekan dan menurunkan kemampuan kognitif pasien autisme (Aitken, 2009; Adams, 2013).

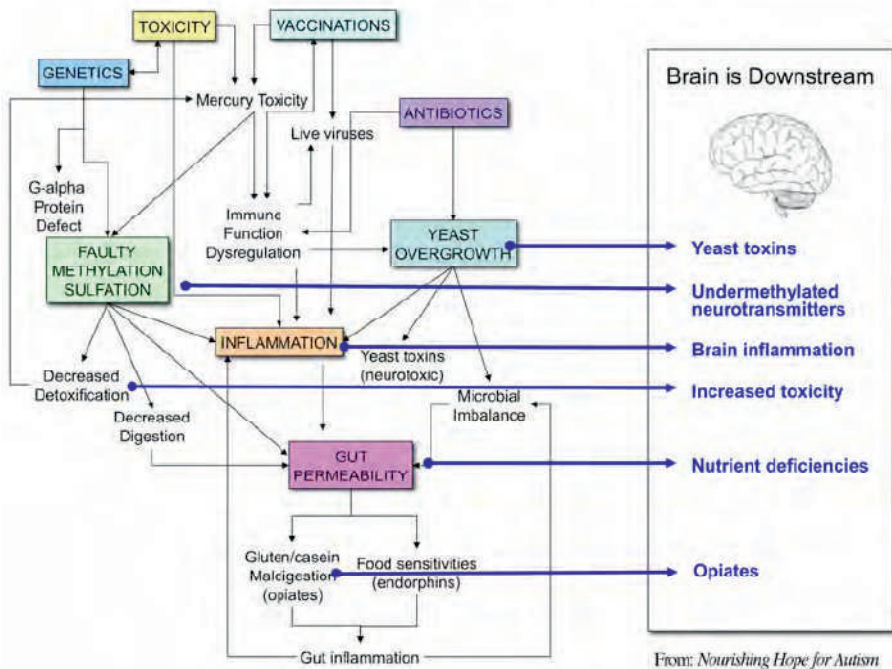
Pada pengobatan autisme diutamakan dan dimulai dengan pengaturan diet. Pemilihan makanan dan restriksi diet adalah langkah pertama untuk memperbaiki kesehatan dan perilaku autistik pada anak autisme. Beberapa peneliti membuktikan bahwa substansi makanan utama yang harus dihindari adalah gluten dan kasein, yang merupakan problematik pada anak autisme, meskipun tidak semua anak autisme alergi gluten dan kasein, dan harus dicarikan makanan pengganti lain yang kaya nutrisi sebagai penggantinya serta perlu ditambahkan nutrisi lain pada makanan sehari-hari (Berding & Donovan, 2016).

Diet sehat sangat diperlukan untuk kesehatan, dan pencernaan yang bagus adalah salah satu kuncinya. Pada kebanyakan anak autisme, fisiologis dan gejala perilaku diikuti oleh kesehatan sistem imun pencernaan. Salah satu penelitian mendukung bahwa gangguan pencernaan berpengaruh terhadap masalah perilaku non-verbal pasien autisme (Berry, 2015). Kondisi sistem pencernaan yang buruk seringkali disebabkan oleh faktor lingkungan, faktor genetik, kebocoran bakteri flora normal, inflamasi, dan beberapa penelitian telah menunjukkan *leaky gut*,



jumlah kadar flora normal yang rendah, inflamasi dan respons imun terhadap makanan sangat berpengaruh pada anak dengan autisme (Madore, 2015). Respons terhadap makanan gluten dan kasein mengakibatkan reaksi opioid atau inflamasi yang berpengaruh terhadap otak, seperti pada Gambar 1 (Lord, 2009; Cieślińska, Kostyra & Savelkoul, 2017).

Kondisi sistem pencernaan yang buruk bisa disebabkan oleh beberapa faktor seperti faktor lingkungan, faktor genetik, *overgrowth* bakteri di usus, inflamasi, dan sistem imun. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa



Gambar 1. Mekanisme gangguan metabolik otak pada autisme

Keterangan: Masalah metabolik merupakan faktor penyebab terjadinya autisme, yang meliputi faktor genetik, toksisitas, vaksinasi, inflamasi, nutrisi, permeabilitas usus dan pertumbuhan jamur di usus yang memengaruhi otak. Anak autisme tidak diperbolehkan sering mengonsumsi antibiotik, penggunaan jangka panjang dan bermacam-macam antibiotik yang berbeda, karena akan menyebabkan pertumbuhan jamur di usus yang berlebihan dan tidak terkontrol, sehingga menghasilkan toksin yang menyebabkan gangguan fungsional otak. Jamur di usus berlebihan menyebabkan inflamasi di sistem pencernaan dan mengganggu permeabilitas mukosa, sehingga gluten dan kasein berubah menjadi opioid (morfin) yang menimbulkan perilaku autistik. (Sumber: Madore, 2015; Cieślińska, Kostyra & Savelkoul, 2017; Matthews, 2017).

pada *leaky gut*, jumlah kadar flora normal di usus rendah, terjadi reaksi inflamasi dan penurunan respons imun pada mukosa usus, sehingga terjadi gangguan metabolisme terhadap makanan yang dikonsumsi pada anak autisme, terutama respons terhadap makanan seperti gluten dan kasein yang mengakibatkan reaksi opioid atau inflamasi yang berpengaruh terhadap otak (Madore, 2015; Cieślińska, Kostyra, & Savelkoul, 2017).

1.2 EPIDEMIOLOGI

Prevalensi alergi makanan pada anak autis ternyata lebih tinggi dibandingkan dengan anak yang tidak autisme. Alergi makanan pada anak autisme mencapai 4–5 kali lipat lebih tinggi, hal ini berkaitan dengan perbedaan sistem kekebalan tubuh pada anak-anak dengan autisme yang lebih rendah (NHS, 2017). Sebanyak 18–52% anak autis memiliki problem gangguan saluran pencernaan, antara lain diare, konstipasi, refluks gastrointestinal, selektif terhadap makanan, dan rasa tidak nyaman di perut (Berry, 2015; Brooke, 2017).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Amerika Serikat mengemukakan bahwa prevalensi autisme selalu meningkat dari tahun ke tahun. Metode yang sama untuk menganalisis data dari tahun 2002 dibandingkan dengan tahun 2006, yang dibuat oleh *The Autism and Developmental Disabilities Monitoring* (ADDM). Data tahun 2002 didapatkan 1:150 anak autisme; tahun 2006 terdapat pasien autisme 1 : 110; dan tahun 2012 terdapat pasien autisme 1 : 68 di Amerika (daerah Alabama, Arizona, Colorado, Florida, Georgia, Maryland, Missouri, North Carolina, Pennsylvania, South Carolina, dan Wisconsin). Perbandingan laki-laki dan perempuan 4 : 11 anak autis, dan perbedaan ini bervariasi pada bagian atau daerah lain. Rerata peningkatan dari tahun 2002 hingga 2006 sebanyak 57% (Adams, 2013).

1.3 MAKANAN SELEKTIF (*SELECTIVE EATING*)

Anak dengan GSA terutama autisme menunjukkan masalah makan (sekitar 60%) daripada anak normal dan juga mengonsumsi makanan yang tidak terlalu bervariasi. Makanan selektif pada anak autisme memiliki prevalensi yang tinggi. Masalah makan dapat dikatakan berat pada saat awal dikerjakan, tergantung pada orang tua pasien, kesulitan karena pada anak autisme biasanya menu makanannya

tidak bervariasi, sehingga harus diubah dengan model rotasi makanan (Fatima & Alharbi, 2016). Menurut Ekvall (2017) makanan selektif umumnya:

1. preferensi tekstur makanan atau kesulitan beradaptasi dengan perubahan tekstur makanan;
2. neofobia makanan, misalnya kesulitan mencoba makanan baru;
3. preferensi pada warna makanan tertentu;
4. penerimaan terhadap makanan yang sudah familiar;
5. kesulitan makan pada lingkungan makan tertentu, misalnya terlalu ramai, terlalu tenang, terlalu terang, kesulitan saat mencium aroma makanan orang lain, atau dikelilingi orang lain;
6. ingin makanan disajikan secara konsisten, misalnya piring yang sama, posisi makanan di atas piring; dan
7. tidak menyadari tanda haus dan lapar pada dirinya sendiri.

1.4 ALERGI DAN HIPERSENSITIVITAS MAKANAN

Deteksi gejala alergi atau hipersensitivitas makanan dan gangguan perkembangan serta perilaku pada anak harus dilakukan sejak dini, sehingga pengaruh alergi makanan terhadap autisme yang menyebabkan gangguan perilaku autistik dapat dicegah atau diminimalkan sejak dini (Isolauri, 2001). Alergi bisa memperparah perilaku autistik. Reaksi alergi makanan pada autisme merupakan reaksi hilangnya regulasi sistem imun yang menyebabkan meningkatnya senyawa inflamasi yang berpengaruh pada sinyal kimiawi sel yang merangsang sitokin. Pasien autisme merespons makanan tertentu, seperti gluten dan kasein yang menyebabkan pelepasan sitokin (Rao *et al.*, 2010).

Sitokin yang dilepaskan dengan aktivasi *microglia* menghasilkan TNF- α . Pada kondisi normal TNF- α bertindak sebagai neuroprotektif, mencegah eksitotoksin dengan cara meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan senyawa intermediet nitrogen, serta menghambat pengambilan glutamat, namun TNF- α juga memproduksi faktor degenerasi neural yang menginduksi *metalloproteinase disintegrin* (Rossignol & Frye, 2014). Pada pasien penyakit neurodegeneratif dengan alergi ensefalopati, kadar TNF- α ditemukan meningkat. Sitokin sistemik berinteraksi dengan sel endotelium dapat memicu pelepasan zat neuroaktif di dalam otak dengan mengubah permeabilitas *Blood Brain Barrier* (BBB) (Blaylock, 2003). IL-2 dapat mengubah permeabilitas kapiler otak yang dapat menyebabkan kerusakan fungsi otak, gangguan konsentrasi, gangguan



bicara, kerusakan memori jangka pendek, dan memiliki efek psikologis. IL-2 dan TNF juga dapat menyebabkan kerusakan kognitif (Blaylock & Strunecka, 2009).

ABNORMALITAS GASTROINTESTINAL

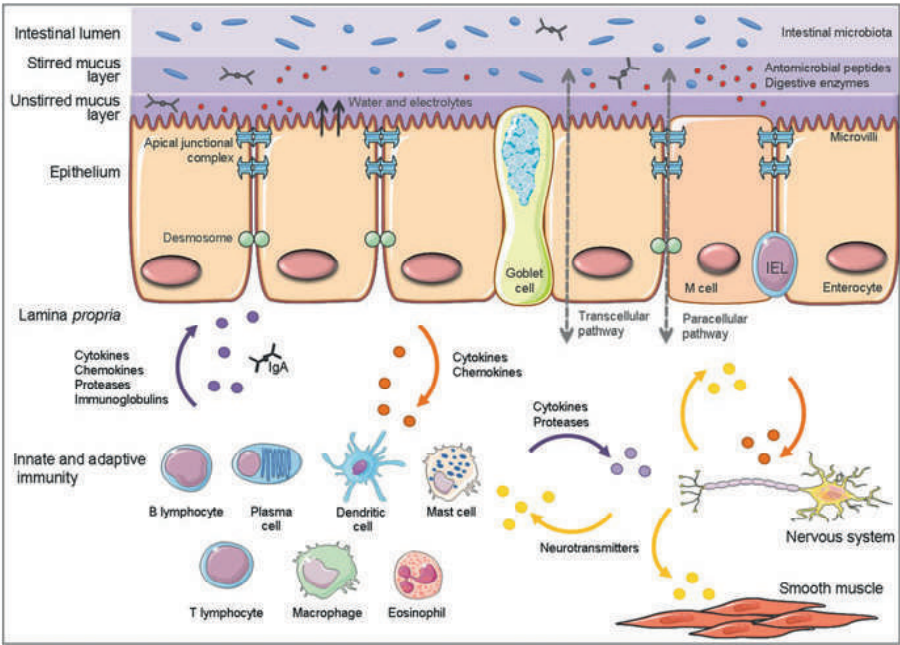
Pasien autisme memiliki abnormalitas gastrointestinal yang berkontribusi terhadap manifestasi klinis dan perilaku. Gejala ini meliputi perilaku abnormal, disregulasi imun, dan disfungsi metabolik yang berakibat kerusakan perilaku berupa masalah tidur dan intoleransi makanan (Berry, 2015; Berding & Donovan, 2016).

Kelainan gastrointestinal organik disebabkan oleh anatomi, metabolik atau proses patologis lain yang dapat diidentifikasi dengan uji klinis. Anak dengan autisme memiliki masalah konstipasi kronik, nyeri perut dengan atau tanpa diare, enkopresis, dan alergi/intoleransi makanan pada usia 6–18 bulan atau 18–36 bulan (Berry, 2015). Abnormalitas lain yang dilaporkan, yaitu *gastroesophageal reflux disease* (GERD), abnormalitas kembung, defisiensi disakarida, dan patologis lain seperti inflamasi pada saluran cerna dan abnormalitas pada enterik sistem saraf (Ekvall & Ekvall, 2017), hiperpermeabilitas usus (*leaky gut syndrome*), malabsorpsi, enterokolitis, masalah detoksifikasi hati, pertumbuhan berlebih jamur dan bakteri, defisit sulfat, dan sebagainya (Brudnak *et al.*, 2001).

Pasien autisme yang memiliki masalah intestinal mengalami luka di permukaan intestinal, khususnya pada enzim pencernaan yang memecah karbohidrat dan protein, sehingga menyebabkan kelebihan sisa nutrisi yang dimanfaatkan oleh mikroba intestinal sebagai bahan makanan, akibatnya pertumbuhan mikroba jumlahnya di atas normal, memicu proses fermentasi

berlebihan (Gottschall, 2004). Proses fermentasi ini meliputi (Gottschall, 2004):

1. produksi berlebih asam organik rantai pendek, sehingga mengakibatkan penurunan pH di dalam usus;
2. kenaikan hasil metabolisme fermentasi termasuk toksin; dan



Gambar 2. Fungsi *barrier intestinal*

Keterangan: *barrier intestinal* berperan mengatur homeostasis melalui eksekusi fungsi pembersihan dasar seperti sekresi air dan peristaltik usus, dengan mengembangkan fungsi imun. Batas ini terdiri dari beberapa tingkat proteksi yang bertujuan mencegah toksin dan antigen yang masuk. Pada bagian luar terdapat lendir (*mucus*), enzim, peptida antimikrobal dan mikrobiota usus. Di bawahnya terdapat lapisan epitel, diikat oleh *intercellular junctions*, mengatur zat-zat pada bagian transeuler dan paraseluler. Sel goblet yang tercampur mensekresi mucin yang larut air membentuk *mucus*, kontributor utama terhadap sekresi yang mengandung peptida antibakterial dan enzim pencernaan, dan menjaga kelembapan sel epitel. Jaringan epitelium juga menunjukkan reseptor pengenalan antimikrobal dan mampu melepaskan mediator imun. Lamina propria leukosit menghasilkan protease dan sitokin untuk memodifikasi aktivitas sekretori epitel dan derajat permeabilitas epitelium. Sel M ditemukan di dalam folikel epitelium yang berasosiasi dengan *Peyer patches* dan mentranspor antigen dari sisi luminal ke sel imun melalui *epithelial barrier*. IgA dihasilkan oleh sel plasma dan ditranspor, disekresi oleh epitelium ke sisi luminal. CNS dan ENS berinteraksi dengan sistem imun, otot polos dan epitelium untuk mengatur respons imun, absorpsi dan sekresi, motilitas dan sensitivitas visera. (Sumber: Lyte & Cryan, 2014).

3. kemungkinan mutasi beberapa jenis bakteri tidak berbahaya menjadi patogen.

Kondisi sistem pencernaan yang buruk bisa disebabkan oleh beberapa faktor, seperti lingkungan, genetik, pertumbuhan berlebih bakteri di usus, inflamasi, dan sistem imun. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pada *leaky gut*, jumlah kadar flora normal di usus rendah, terjadi reaksi inflamasi dan penurunan respons imun pada mukosa usus, sehingga terjadi gangguan metabolisme terhadap makanan yang dikonsumsi anak autisme (Gottschall, 2004).

Memperbaiki gangguan saluran cerna pada anak autisme dengan gangguan perilaku harus dengan terapi medikamentosa dan terapi perilaku. Elder (2008) mengemukakan bahwa faktor nutrisi memainkan peran utama dalam memperbaiki perilaku autistik pada anak autis.

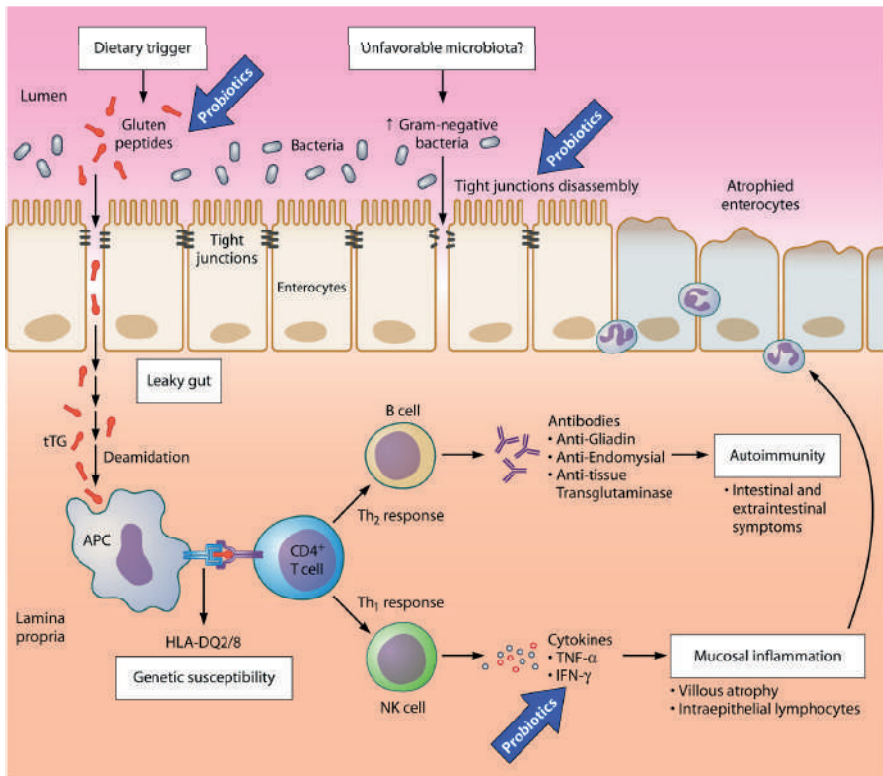
Faktor mendasar yang menyebabkan autisme adalah *leaky gut* sehingga terjadi defek pada *gastrointestinal barrier*, menyebabkan racun dan metabolit lain yang dihasilkan bakteri masuk ke dalam aliran darah dan memengaruhi fungsi otak, misalnya lipopolisakarida (LPS) dari dinding sel bakteri meningkat pada autisme (Felice & Mahony, 2017).

2.1 PERMEABILITAS USUS

Penelitian menunjukkan 43% anak dengan autisme mengalami *leaky gut* atau kenaikan permeabilitas usus yang diukur dengan tes manitol (Li, Han, Dy, & Hagerman, 2017). Para pelaku diet bebas gluten dan kasein menunjukkan permeabilitas yang lebih rendah daripada yang tidak menjalankan diet ini. *Leaky gut* disebabkan salah satunya oleh kegagalan sulfasi pada *mucus* polisakarida yang melapisi *gastrointestinal barrier*, sehingga terbentuk *mucus* yang globular (Felice & Mahony, 2017). Usus pasien GSA menunjukkan kerusakan pada *tight junction* (Van De Sande *et al.*, 2014).

Leaky gut disebabkan kerusakan pada usus halus sehingga terjadi kegagalan untuk menyaring partikel makanan pada ukuran dan tipe, sehingga partikel ini masuk aliran darah, ketika jenis partikel tidak masuk ke dalam sirkulasi darah, maka tubuh akan merespons untuk melawan partikel tersebut sehingga menimbulkan berbagai reaksi alergi (Reasoner & Wright, 2009), karena terjadi peningkatan muatan antigenik. Limfosit dan sitokin yang berhubungan dengan GSA, seperti interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, interferon- γ (IFN- γ), dan TNF- α ,

ditemukan dalam sirkulasi *Blood Brain Barrier* (Sawar Darah Otak). IL-1 β dan TNF- α berikatan dengan sel endotelial otak dan menginduksi respons imun di otak (Theoharides, Stewart, & Athanassiou, 2016).



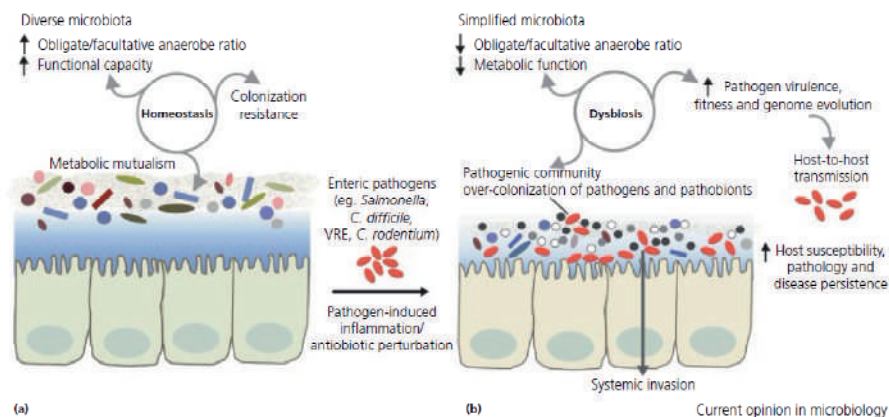
Gambar 3. Inflamasi dan *leaky gut* gastrointestinal pada Autisme

Keterangan: Manifestasi ekstraintestinal *coeliac disease*. Gluten yang tidak tercerna sempurna menyebabkan enterosit melepaskan protein zonulin yang dapat merusak *tight junctions* di antara enterosit (1). *Nonself antigen*, termasuk gluten, antigen makanan dan komponen mikroorganisme bergabung di dalam lamina propria dan mengaktifkan sel inflamasi melepaskan sitokin (termasuk IL-15) yang menyebabkan inflamasi *imun innate* (2). Enzim TG2 dilepaskan dari sel yang rusak yang disebabkan oleh fragmen gluten, menyebabkan enzim lebih dapat beradaptasi dan berikatan dengan molekul HLA DQ2/DQ8 yang diekspresikan di permukaan antigen sel (3). APCs berperan sebagai nonself antigen terhadap sel TH (4). Sel TH menginisiasi *killer T cell* agar secara langsung menyerang enterosit (5). Sel inflamasi yang sudah aktif bermigrasi ke sel epitel usus menyebabkan inflamasi lokal yang menyebabkan gejala gastrointestinal (6). (Sumber: Leffler, Green, & Fasano, 2015)

2.2 PERUBAHAN FLORA USUS DAN GUT-BRAIN AXIS

Masalah gastrointestinal pada autisme berhubungan dengan teori *gut-brain axis* yang dianggap sebagai reaksi komunikasi antara usus dan otak. *Gut-brain axis* merupakan sistem hubungan dua arah. Mikrobiota usus memengaruhi fungsi otak melalui neuroendokrin, neuroimun, dan autonomik sistem saraf berhubungan dengan toksin yang dihasilkan oleh mikroba usus. Mukosa usus mengandung jutaan sel saraf yang disebut sebagai *Enteric Nervous System* (ENS) dan bertugas mengatur fungsi gastrointestinal, sehingga usus disebut juga otak ke dua (Felice & Mahony, 2017). Mikrobiota usus tidak hanya memiliki pengaruh lokal di saluran pencernaan, tapi juga berpengaruh pada organ lain seperti otak melalui sinyal kimia (El-ansary *et al.*, 2013).

Hasil studi dilaporkan terdapat peningkatan signifikan terhadap pasien autisme pada flora intestinal bagian atas dan bawah, dengan terdapatnya kenaikan spesies *Clostridium* dibandingkan anak normal. Anak dengan autisme juga



Gambar 4. Bentuk *dysbiosis* usus selama infeksi bakteri.

Keterangan: (a) Mikorbiota usus sehat umumnya bervariasi dalam hal struktur dan menunjukkan sejumlah fungsi (misalnya metabolisme *xenobiotic*, produksi SCFA), menunjukkan hubungan mutualisme metabolik dengan sel inang. (b) Dalam kondisi disbiosis yang dipicu oleh inflamasi yang dimediasi oleh bakteri patogen atau pemberian antibiotik, keragaman mikrobiota menurun, didominasi oleh bakteri patogen Gram-positif dan Gram-negatif, kedua jenis kelompok bakteri ini dapat mempertahankan kondisi disbiosis dengan bertindak sebagai spesies kunci yang memodulasi komunitas mikrobiota, kemungkinan dengan memengaruhi respons inflamasi inang sehingga komunitas mikrobiota menjadi sangat patogen dan menyebabkan infeksi sistemik. (Sumber: Nibali & Henderson, 2016)

memiliki flora usus genera *Prevotella*, *Coprococcus*, dan *Veillonellaceae* dengan perubahan flora klasifikasi yang rendah (Li *et al.*, 2017).

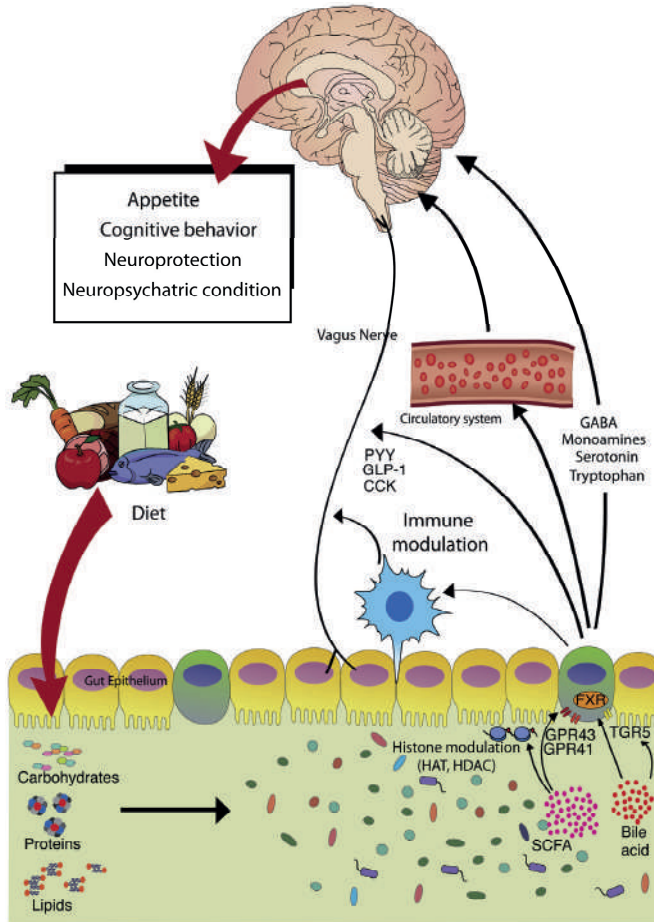
Dalam usus selain terdapat bakteri, juga ada *yeast*, khususnya *Candida albicans* yang ditemukan meningkat dua kali lipat lebih banyak pada pasien autisme. *Yeast Candida albicans* menyebabkan absorpsi karbohidrat dan mineral menjadi lebih sedikit, dengan melepaskan toksin dan amonia yang menyebabkan perilaku autistik menjadi lebih parah. Proliferasi *yeast* ini dapat dihambat oleh IL-17, IL-22 yang dihasilkan oleh beberapa spesies *Lactobacillus* melalui ligan reseptor *tryptophan derived aryl hydrocarbon* (TDAH) (Rao *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2017).

Clostridium diketahui memproduksi neurotoksin yang berkontribusi terhadap perilaku autistik pada GSA. Urine pasien GSA terutama autisme mengandung kadar *hippurate*, *phenylacetylglutamine*, dan *tryptophan/asam nikotinamida*, dan diduga mengubah metabolisme inang/usus-*co-metabolisme* mikrobial (El-ansary *et al.*, 2013).

Penggunaan antibiotik dan diet yang salah dapat mengubah komposisi mikrobiota di dalam usus. Terdapat perubahan konsentrasi asam lemak rantai pendek pada fekal pasien autisme, menunjukkan produksi neuroaktif metabolit mikrobial ini dapat berhubungan dengan mekanisme bakteri yang mungkin mengubah fungsi otak. Pemberian antibiotik vankomisin dapat digunakan untuk menekan populasinya. Spesies lain, yaitu *Desulfovibrio* ditemukan dalam kultur feses pasien autisme, sebagai penghasil asam propionat, resisten terhadap antibiotik umum, memproduksi gastrotransmitter (hidrogen sulfida) dan toksin yang dapat merusak mitokondria. Pemberantasan spesies ini hanya dapat diatasi oleh antibiotik eritavancin (El-ansary *et al.*, 2013).

Pemberian asam propionat atau *propionate acid* (PPA) yang merupakan salah satu jenis neurotoksik, baik secara oral maupun *intracerebroventricular*, pada binatang efektif menginduksi perilaku autisme. Diketahui bahwa asam lemak rantai pendek seperti asam propionat diproduksi oleh kebanyakan bakteri usus melalui pemecahan karbohidrat dalam diet dan asam amino, khususnya *Clostridium* yang paling infeksius pada pasien autisme, dan merupakan bakteri penghasil asam propionat (El-ansary *et al.*, 2013).

PPA memiliki sejumlah pengaruh pada fisiologi usus. PPA meningkatkan kontraksi otot halus di kolon, dilatasi arteri kolon, dan meningkatkan pelepasan serotonin dari sel *chromaffin* usus, dan menurunkan motilitas gastrointestinal. PPA berpotensi tinggi menginduksi stres oksidasi (peroksidasi lipid), bersamaan dengan penurunan GSH dan *Glutathione Peroksidase* (GPX) dan aktivitas katalase.



Gambar 5. Hubungan antara diet, mikrobiota usus, dan hasil metabolit otak

Keterangan: Komunikasi antara diet (makro dan mikronutrien), mikrobiota, dan metabolit yang dihasilkan otak. Makronutrien (karbohidrat, protein, dan lemak) dimetabolisme melalui jalur fermentasi oleh mikrobiota menghasilkan SCFA, yang menginduksi epigenetik dari sel epitel intestinal, khususnya GPCRs (GPR43/41) pada EECs secara langsung. Asam empedu turunan dari metabolisme asam lemak dapat memiliki efek ganda, termasuk berinteraksi dengan GPCR TGR5 yang diketahui sebagai protein G yang bergandengan dengan reseptor asam empedu 1 (GPBAR1) dan *nucleus farnesoid X receptor* (FXR) di EEC. SCFA dan asam empedu dapat menstimulasi modulasi sekresi hormon di usus, termasuk PYY, GLP-1 dan CCK selain memiliki respons imunomodulator. Hormon tersebut dapat memengaruhi fungsi CNS dengan meregulasi nafsu makan dan asupan makanan, selanjutnya senyawa neurotransmitter dan neuroaktif yang diproduksi oleh mikrobiota usus dapat meregulasi fungsi sentral dan perifer inang melalui mekanisme langsung dan tidak langsung. Beberapa metabolit dapat masuk ke dalam darah melalui sistem sirkulasi, secara tidak langsung melalui reseptor pada sel, dan secara langsung melalui BBB yang memengaruhi fungsi otak. (Sumber: Sandhu *et al.*, 2017)

PPA juga menyebabkan pengaruh neuroinflamasi yang meliputi penurunan laktat dehidrogenase dan aktivasi *creatinine kinase* (CK), peningkatan IL-6, TNF α , IFN γ dan *heat shock protein* (HSP). Kenaikan *caspase3* dan fragmentasi DNA menunjukkan bahwa asam propionat memiliki pengaruh pro-apoptotik dan neurotoksik. Asam propionat dapat memasuki *blood brain barrier*, sehingga kadarnya tinggi di otak (de la Rosa *et al.*, 2010; Felice & Mahony, 2017).

2.3 KEGAGALAN METABOLISME KARBOHIDRAT DAN GULA

Proses pencernaan karbohidrat di usus dipengaruhi oleh bakteri usus yang mengode enzim glikosidehidrolase dan polisakarida liase ini tidak dapat diproduksi dalam tubuh manusia. Enzim ini penting untuk proses fermentasi poli dan oligosakarida dalam menghasilkan *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) atau asam lemak rantai pendek bebas yang berperan sebagai substrat energi untuk kolonosit, dan mengatur keasaman pH kolon, mengatur proliferasi sel kolon dan diferensiasi serta membantu glukoneogenesis hati dan sintesis kolesterol, sehingga terjadi defisiensi *ileal transcripts coding disaccharidase* dan *hexose transporter*, yang menunjukkan kerusakan jalur metabolisme karbohidrat dan transpor ke dalam enterosit (Felice & Mahony, 2017).

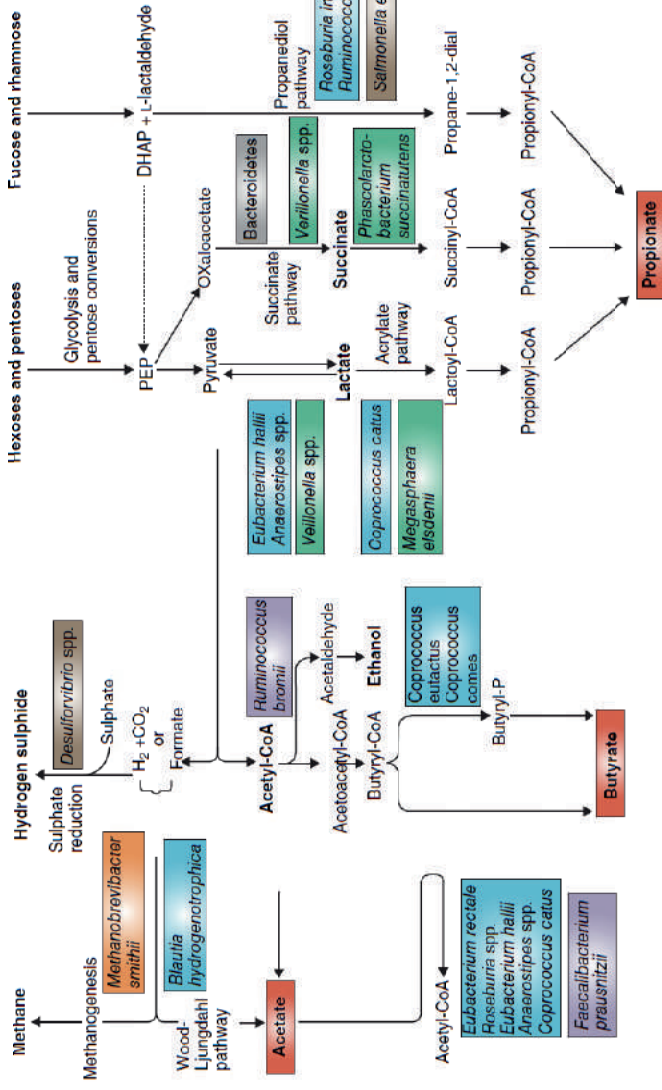
2.4 HUBUNGAN KOMUNIKASI MIKROBIOTA–OTAK

Hubungan antara mikrobiota usus dengan otak berlangsung melalui 3 mekanisme (Felice & Mahony, 2017; Li *et al.*, 2017).

2.4.1 Mikrobiota usus–mediasi metabolit

Metabolit mediasi mikrobiota usus adalah asam asetat (AA), asam propionat (PPA), asam butirat, asam isobutirat, asam valeriat dan asam isovaleriat yang merupakan produk dasar hasil fermentasi karbohidrat yang tidak dicerna oleh usus dan menguntungkan bagi sel inang (usus), termasuk peningkatan glukosa dan homeostasis energi, dan penurunan berat badan serta menurunkan risiko kanker usus.

SCFA yang dihasilkan mikrobiota usus memegang peranan penting pada pasien autisme, karena SCFA tersebut dan total amoniak memiliki kadar yang tinggi di fesusnya. PPA yang diproduksi oleh *Clostridia*, *Bacteroides*, dan *Desulfovibrio* dapat melintasi BBB dan menginduksi perilaku mirip autistik, dengan cara mengubah beberapa neurotransmitter (dopamin dan serotonin). Asam



Gambar 6. Jalur biosintesis SCFA utama hasil fermentasi karbohidrat di dalam usus manusia

Keterangan: SCFA yang dihasilkan mikrobiota usus, *Desulfotribrio spp.* membantu terbentuknya *hydrogen sulphide*, sedangkan *ruminococcus bromii* membantu terbentuknya *butyrate*. PPA dihasilkan melalui jalur *succinate* oleh *bacteroidetes*, *veillonella spp* dan *phascolarcto bacterium succinatutens*, dan melalui jalur *propanediol* oleh *roseburia/inulinivorans*, *ruminococcus obeum* dan *salmonella enterica*. (Sumber: Tannock, 2016)

butirat dapat memodulasi sintesis neurotransmitter dopamin, norepinephrin dan epinephrin dengan mengubah ekspresi gen *tyrosine hydroxylase*. Asam butirat juga menghambat deasetilasi histon dan memproses efek anti-inflamasi, sebagai contoh adalah spesies bakteri yang dapat menjadi mediasi perubahan kimia seperti dijelaskan di atas. *Free Amino Acids* (FAA) yang merupakan derivat dari hidrolisis protein dan peptida, yang berhubungan dengan perilaku autistik. FAA pada GSA meningkat dibanding anak normal, khususnya glutamat (Glu), neurotransmitter di CNS, diketahui berhubungan dengan kelainan neuropsikiatri. Triptofan (Tpr) merupakan prekursor neurotransmitter yang ditemukan meningkat dalam urine pasien autisme (Swain *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2017).

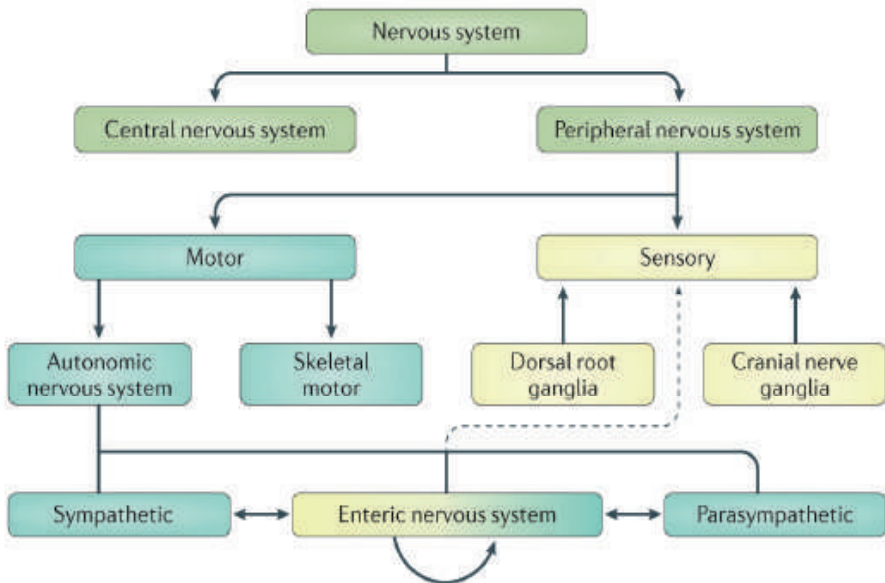
2.4.2 Jalur sistem imun

Usus berkomunikasi dengan otak melalui jalur imunologi. Pada GSA ditemukan peningkatan kadar pro-inflamasi seperti IL- β , IL-6, IL-8, dan IL12p40 di dalam plasma. Respons imun terhadap racun yang diproduksi mikrobiota patogen dengan meningkatkan permeabilitas usus. Kerusakan *intestinal barrier* juga ditemukan pada pasien autisme sebagai bentuk respons terhadap infeksi dan stres. Peningkatan permeabilitas ini memungkinkan translokasi bakteri usus melewati dinding intestinal ke dalam jaringan limfa mesenterik, jaringan limfa mengaktifkan sistem imun melalui sel-sel imun mukosa (Felice & Mahony, 2017).

Sistem imun aktif melepaskan sitokin dan mengaktifkan sistem vagus yang kemudian mengatur aktivitas CNS (*central nervous system*). Sitokin perifer menginduksi perilaku depresi melalui saraf vagus, kemudian senyawa metabolit seperti *lipopolisakarida* (LPS) yang dihasilkan oleh bakteri usus diserap ke dalam darah melalui dinding usus yang rusak dan mengaktifkan *Toll-like receptors* (TLR) di dalam *Enteric Nervous System* (ENS) dan CNS. IgE yang memediasi respons imun alergi di usus meningkatkan kadar *5-hydroxytryptamine* (5-HT) dan menurunkan *5-hydroxyindolaceic acid* (5-HIAA) di intestinal (Felice & Mahony, 2017), hal ini berpengaruh pada penurunan komunikasi sosial dan meningkatkan perilaku berulang (*repetitive*). Pada tikus, pengaruh ini disertai dengan penurunan aktivitas dopaminergik di bagian korteks prefrontal dan aktivasi sistem neuroendokrin (Li *et al.*, 2017).

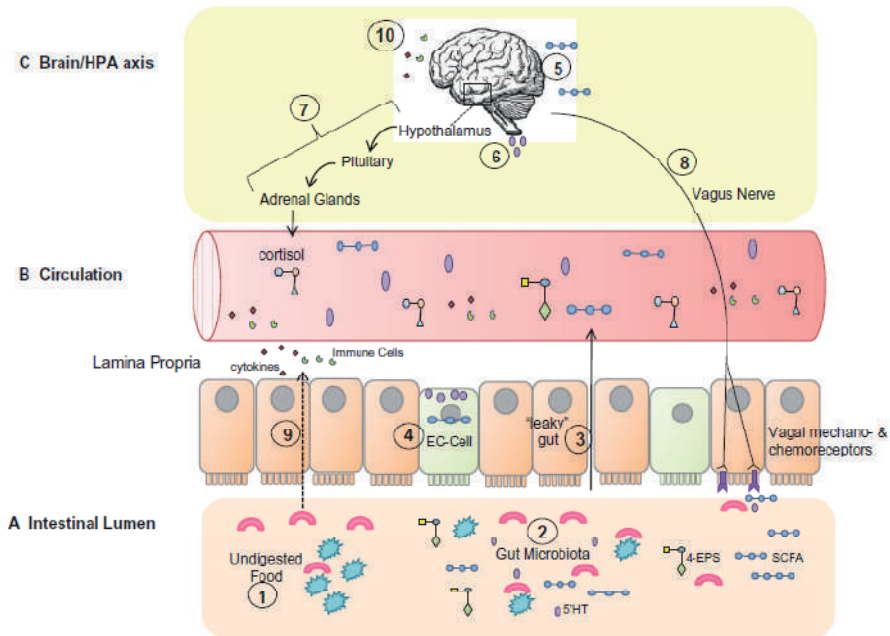
2.4.3. Jalur senyawa neuroaktif

Jalur komunikasi mikrobiota usus dengan otak juga dapat melibatkan neurotransmitter. Mikrobiota usus menghasilkan senyawa neuroaktif seperti dopamin (DA), *5-hydroxytryptamine* (5-HT), γ -*aminobutyric acid* (GABA), dan histamin yang dapat mengaktifkan atau menghambat neuron sentral melalui saraf vagus (Li *et al.*, 2017).



Gambar 7. Hubungan antara *Enteric nervous system* (ENS) dan komponen sistem saraf perifer

Keterangan: ENS merupakan bagian yang besar dari sistem saraf perifer (PNS) yang dapat mengontrol perilaku gastrointestinal secara mandiri (tidak terpengaruh CNS). Sel saraf mamalia berada di CNS atau PNS. Informasi aferen dari perifer ke CNS disampaikan oleh neuron yang terletak di bagian *dorsal root* atau sel saraf *ganglia cranial*, yang merupakan bagian dari sensor *parasympathetic nervous system* (PNS). Informasi aferen diintegrasikan oleh CNS memicu keluarnya eferen melalui bagian motor PNS (biru). Proyeksi eferen dari CNS memiliki target baik otot skeletal (gerakan skeletal) atau sistem saraf autonom, yang dibagi menjadi 3 bagian: simpatik, parasimpatik, dan enterik, berbeda dengan sel saraf simpatik dan parasimpatik, neuron enterik menerima invasi secara tidak langsung dari CNS. Neuron enterik disusun dari mikrosirkuit yang mengandung neuron aferen intrinsik yang dapat menanggapi baik motor maupun sensorik, maka ENS dapat memediasi perilaku CNS secara bebas, namun demikian komunikasi terjadi secara normal antara usus (*bowel*) dan CNS, serta saling memengaruhi. (Sumber: Rao & Gershon, 2016)



Gambar 8. Nutrisi dan *mikrobiota-gut-brain axis* pada autisme

Keterangan: Beberapa kemungkinan jalur interaksi mikrobiota-otak pada autisme. (1) Makanan yang lolos dari proses digesti inang dapat digunakan oleh mikrobiota usus sebagai sumber energi dan menghasilkan metabolit bakteri (misalnya, SCFAs, 50-HT) yang dapat digunakan untuk fungsi fisiologis oleh inang. (2) Metabolit bakteri yang berkontribusi terhadap gejala autisme seperti 50-HT dan SCFAs. 50-HT diproduksi oleh species *Lactobacillus* tertentu, *Streptococcus*, dan *Lactococcus*. Genus mikrobial yang sering ada pada autisme termasuk bakteri penghasil propionate (PPA), seperti species *Clostridia*, *Bacteroidetes*, dan *Desulfovibrio*. Peningkatan produksi 50-HT oleh mikrobiota dapat menyebabkan pengurangan *tryptophan* dan menimbulkan *hyperserotonemia* pada autisme. (3) Metabolit bakteri dapat ditranslokasi ke dalam sistem limfatik, ditranspor ke otak dan menyebabkan perubahan kimia dan perilaku. Sebagai tambahan, permeabilitas usus abnormal pada autisme dapat menyebabkan difusi pasif metabolit. (4) 50-HT diproduksi secara predominan dari sel EC di dalam enterosit, sekresinya dapat distimulasi oleh SCFA, yang dapat meningkatkan jumlah 50-HT dan dilepaskan ke dalam sirkulasi. (5) Saat mencapai otak, SCFA dapat memiliki pengaruh *neurotoxic*, dan *propionate* dapat memunculkan perilaku mirip autisme pada penelitian menggunakan hewan. (6) Mikrobiota sendiri memiliki pengaruh langsung pada otak dengan memodulasi *blood brain barrier* dan menyebabkan perubahan pada metabolisme 50-HT di dalam otak (misalnya, *Bifidobacterium infantis*). (7) Spesies tertentu dari mikrobiota usus menunjukkan memengaruhi aktivitas *HPA axis* pada anak autisme, meningkatkan aktivitas *HPA axis*, meningkatkan kadar kortisol di dalam sirkulasi. (8) Sinyal yang dimediasi oleh vagal dari mikrobiota usus ke otak dapat ditransmisi melalui kemoreseptor vagal pada vili mukosa usus yang diaktifkan melalui metabolit bakteri (misalnya, 50-HT, SCFA) atau melalui mekanoreseptor vagal yang mendeteksi perubahan motilitas yang diinduksi oleh spesies bakteri. (9) Mikrobiota dapat memengaruhi perkembangan sistem imun melalui sejumlah signal

mikrobia. Pola reseptor pengenalan yang dapat mengenali komponen sel mikrobia dan metabolit dapat mengatur respons imun. Gangguan saluran gastrointestinal dapat memicu peningkatan permeabilitas *intestinal barrier*, sehingga menyebabkan sel imunitas (misalnya limfosit) dan sitokin mengalami translokasi pada sirkulasi. (10) Di dalam otak, sel imun ini dapat mengeluarkan respons imun dengan meningkatkan permeabilitas *blood brain barrier* atau mengikat sel epitel. (Sumber: Berding & Donovan, 2016)

Mikrobiota usus juga memengaruhi perkembangan otak mamalia dan perilaku dewasa selanjutnya. Model tikus GF menunjukkan ekspresi *postsynaptic density protein-95* (PSD-95) dan *synaptophysin*, sehingga meningkatkan neurotransmitter monoamin dan aktivitas motorik serta mengurangi kegelisahan (Li *et al.*, 2017).

GANGGUAN METABOLIK OTAK PADA AUTISME

Beberapa peneliti berusaha memecahkan masalah kerusakan fungsional otak yang menyebabkan timbulnya perilaku autistik pada autisme (Masino *et al.*, 2011; Rojas, 2014; Madore *et al.*, 2016). Patogenesis gangguan metabolik otak pada autisme masih belum banyak diketahui meskipun metabolisme tidak seimbang akan berimbas terhadap masalah *neurobehaviour*. Akumulasi abnormal atau defisit metabolit tertentu pada jalur tertentu dapat menjadi patokan terhadap gangguan metabolisme. Identifikasi ketidakseimbangan produk metabolit sebagai prekursor dapat memberikan informasi akurat dalam menentukan strategi intervensi untuk mengoreksi metabolisme yang tidak seimbang dalam memperbaiki gejala autisme. Hasil studi dilaporkan bahwa kerusakan metabolisme pada anak autisme dapat mengganggu plasma metabolit dalam jalur folat (transmetilasi) dan glutathione (transulfurasi) yang berakibat timbulnya gangguan konsentrasi yang ditandai dengan berkurang atau hilangnya kontak mata (Rock & Fuchs, 2013). Kerusakan metabolik otak pada autisme meliputi beberapa gangguan.

3.1 SIKLUS GLUTAMIN–GLUTAMAT–GABA

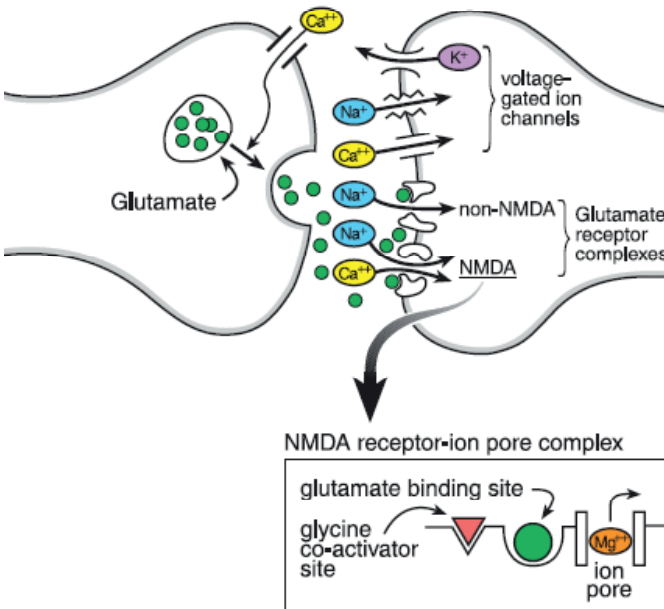
Glutamat dalam siklus ini bertindak baik sebagai substrat maupun produk. Enzim yang terlibat antara lain *amino transferase*, *glutamate dehidrogenase*, *glutaminase*, dan *glutamin synthetase*. Amino transferase memfasilitasi reaksi glutamat dan α -ketoglutarat (α KG) sebagai substrat dengan satu asam amino lain yang berhubungan dengan asam keto, misalnya *aspartat amino transferase*

(AAT) dan *alanin amino transferase* (ALAT). AAT memegang peranan penting dalam metabolisme glutamat di mitokondria (Rojas, 2014).

3.1.1 Glutamat dan GABA

Dua transmitter penting di otak adalah glutamat dan GABA yang mengontrol neurotransmisi secara bergantian merangsang (*excitatory*) dan menghambat (*inhibitory*). Kerusakan keseimbangan pada kedua neurotransmisi ini dapat menimbulkan masalah neurodegeneratif dengan menimbulkan reaksi kejang. Glutamat disintesis di dalam neuron pre-sinaps oleh glutaminase. Glutamat ekstraseluler banyak diabsorpsi oleh *astrocytes* dan dikembalikan ke dalam bentuk glutamin oleh *glutamine synthetase* (Rojas, 2014; Maksymetz, 2017).

3.1.2 Biosintesis glutamat



Gambar 9. Sinap perangsang (*excitatory*)

Keterangan: Glutamat dilepaskan dari terminal menyeberangi celah sinaptik dan berikatan dengan satu atau beberapa suptipe reseptor glutamat (NMDA atau non NMDA). Ikatan dengan reseptor NMDA menghasilkan potensial stimulan *post sinap* yang lambat, jika neuron post sinap terdepolarisasi dengan cukup untuk mencapai nilai ambang, maka terjadi potensial aksi. Reseptor *NMDA-ion pore complex*, berfungsi agar reseptor *NMDA-ion pore* membuka, glutamat (bola hijau) harus berikatan dengan reseptor, *glycine* (segitiga merah) harus berikatan dengan sisi reseptornya pada kompleks reseptor NMDA, dan jika sel terdepolarisasi dengan tepat, Mg^{2+} harus meninggalkan saluran pori. Kemudian Na^+ dan Ca^{2+} mengalir ke dalam neuron menghasilkan pemanjangan potensial perangsangan *NMDA-mediated* pada post sinap. Ikatan dengan reseptor non-NMDA menyebabkan aksi potensial post sinap yang cepat. (Sumber: Stafstrom, 2008)

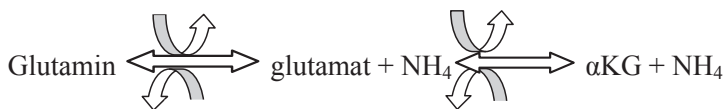
Glutamate dehydrogenase (GDH) mengkatalis reaksi antara glutamat – α KG dan amoniak (NH_4) menggunakan NAD^+ atau NADP^+ sebagai koenzim. Di dalam otak reaksi ini diproses sebagai deaminasi oksidatif, yaitu glutamat dioksidasi menjadi α KG dan amoniak. Di dalam *neuron glutamatergic*, yang mengandung amoniak dalam jumlah tinggi, di sini terjadi reaksi reduksi aminasi di dalam mitokondria. Fungsi GDH secara langsung mengatur konsentrasi glutamat dan memodulasi kadar GABA dengan mengubah ketersediaan prekursor (Rowley *et al.*, 2012; Maksymetz, 2017).

3.1.3 Enzim Glutaminase

Enzim Glutaminase atau disebut enzim *phosphate activated glutaminase* (PAG) yang distimulasi oleh fosfat, mengatalisis hidrolisa kelompok amida dari glutamin menjadi glutamat dan amoniak. Aktivitas PAG tinggi di dalam neuron dari *astrocyte*, sehingga pembentukan glutamat berlangsung di dalam neuron, terutama *neuron glutamatergic*. PAG diaktifkan oleh fosfat dan senyawa terfosforilasi seperti trinukleotida dan diaktifkan oleh siklus TCA yang merupakan reaksi intermediet suksinat dan sitrat. Kerja enzim PAG dihambat oleh produknya sendiri, yaitu glutamat dan amoniak (Rowley *et al.*, 2012).

3.1.4 Glutamine Synthetase

Glutamine synthetase (GS) mengatalisis reaksi timbal balik glutamin dari substrat glutamat dan amoniak yang tergantung pada ketersediaan ATP. Enzim ini diekspresikan di dalam *astrocytes*, sehingga menyebabkan neuron *GABAergic* dan *glutamatergic* tergantung pada *astrocyte* sebagai prekursor glutamin untuk biosintesis transmitter. Enzim ini merupakan enzim kunci dalam siklus glutamin-glutamat dan berperan penting dalam homeostatis glutamin, glutamat, dan amoniak di otak (Rowley *et al.*, 2012; Rojas, 2014).



Enzim GS dihambat oleh *L-methionine sulfoximine* (MSO). MSO menghubungkan amoniak ke sintesis alanin melalui GDH dengan mencegah sintesis glutamin dalam kondisi hiperamonemia. Peningkatan glutamat dalam

otak dapat memicu pembengkakan *astrocytes* dan edem otak (Rowley *et al.*, 2012; Rojas, 2014).

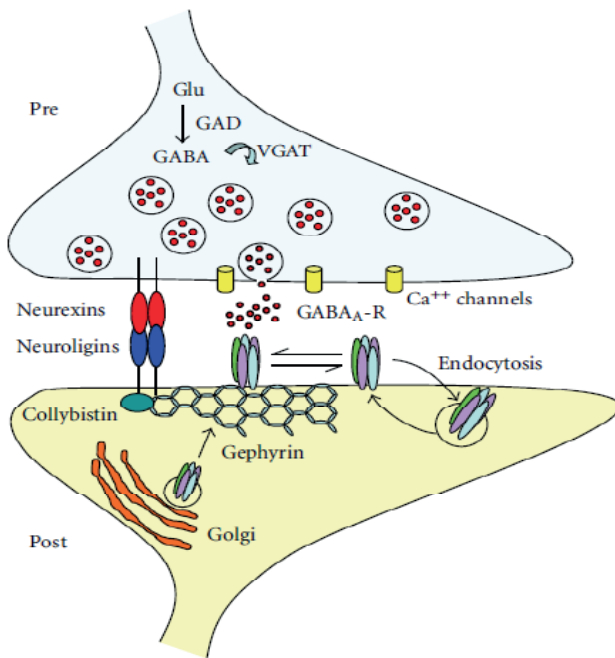
3.1.5 Gaba (γ -aminobutyric acid)

GABA disintesis melalui dekarboksilasi glutamat oleh enzim *glutamic acid decarboxilase* (GAD). GAD memiliki 2 isoform, yaitu GAD65 dan GAD67, yang mempunyai berat molekul berbeda. GAD sendiri dipengaruhi oleh *pyridoxal phosphate* sebagai koenzim (Rowley *et al.*, 2012).

Kerja enzim GAD dihambat oleh GABA transaminase (GABA-T) yang bekerja dalam degradasi GABA, mengubah GABA menjadi *succinic semialdehyde* (SSA) dengan cara transaminasi *co-substrate* α KG dan glutamat. SSA dioksidasi menjadi suksinat yang akan memasuki siklus TCA (*Tricarboxylic Acid Cycle*) oleh *succinic semialdehyde dehydrogenase* (SSADH) (Solis, 2010; Rowley *et al.*, 2012).

Pelepasan GABA dan glutamat dari ruang intraseluler menuju ruang ekstraseluler melalui berbagai mekanisme berikut ini.

1. Melalui aksi presinaps yang menginduksi eksositosis kalsium dari cadangan vesikula dari neuron pre-sinap ke celah sinapsis.
2. Membalik ikatan membran transporter neurotransmitter yang terdapat pada neuron pre dan post sinap atau *astrocyte* yang berdekatan (Rowley *et al.*, 2012; Cellot & Cherubini, 2014).
3. Merangsang pelepasan glutamat-GABA interseluler dengan menukar glutamat menjadi sistein. Pelepasan neurotransmitter merupakan proses yang kompleks, melibatkan sejumlah protein termasuk sinapsin (protein yang terlibat dalam pelepasan vesikel dan mengontrol jumlah molekul yang tersedia untuk dilepaskan. Protein *synaptic vesicle* (SV) mengontrol dan meregulasi sekresi SV, terdiri dari 2 isoform utama, yaitu SV2A (*Synaptic vesicle glycoprotein 2A*) dan SV2B (*Synaptic vesicle glycoprotein 2B*). SV2A meningkatkan neurotransmisi frekuensi rendah dan menjaga kesiapan “pool” transmitter yang dapat dilepaskan. Sinaptotagmin-1 terletak di vesikel membran dan mendorong eksositosis kalsium. Kompleks protein SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor receptor*), adalah akronim derivat dari SNAP, yang terpenting adalah SNAP-25 (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment Protein-25 receptor*), sinaptobrevin dan sintaksin yang dapat mengubah eksitabilitas neuronal. Neurexin dan neuroligin adalah protein pre dan post-sinap yang membentuk sambungan antar sel pada rangsangan post sinaptik (Rowley *et al.*, 2012; Coghlan *et al.*, 2012).



Gambar 10.
Struktur dan sirkulasi GABA pada neuron pre dan post sinap.

Keterangan: Organisasi neuron *post-sinap* terdiri dari sejumlah besar protein yang akan berikatan dengan target yang benar, berkelompok dan menstabilkan reseptor GABA_A. Di antaranya *gephyrin* membentuk kisi heksagonal yang menangkap reseptor GABA_A dalam posisi yang tepat terhadap bagian pelepasan pre-sinaps. Molekul adhesi sel dari kelompok neuroligin-neurexin menjembatani celah dan memastikan sinyal trans-sinaptik, penting untuk menjaga keseimbangan *E/I* (*excitatory/inhibitory*). (Sumber: Pizzarelli & Cherubini, 2011)

3.1.6 Pengambilan glutamat dan GABA

Terminasi neurotransmisi *GABAergic* dan *glutamatergic* dengan menjaga kadar GABA dan glutamat ekstraseluler difasilitasi oleh transpor protein dengan afinitas tinggi yang tertanam di dalam membran plasma neuron dan *astrocytes*. Transpor glutamat difasilitasi oleh *Glutamate Aspartate Transporter* (GLAST) atau *excitatory Amino Acid Transporter 1* (EAAT-1), *glutamate transporter 1* (GLT-1) atau *excitatory Amino Acid Transporter 2* (EAAT-2), EAAC-1 atau EAAT-3, EAAT-4 dan EAAT-5. EAAT-1 dan EAAT-2 terletak di *astrocytes*, sementara EAAT-3 di neuron post-sinap. Kerja *transporter* ini memerlukan gradien elektrokimia melewati sel membran yang mendorong substrat naik ke dalam sel (Rowley *et al.*, 2012; Coghlan *et al.*, 2012).

Sistem reseptor glutamat (GluR) terdiri dari 3 reseptor ionotropik, yaitu NMDA, AMPA, dan kainat, juga 3 tipe *metabotropic receptor* (mGluR) yang merupakan anggota protein G dan memediasi perubahan jalur sinyal intraseluler. Pengaktifan NMDA, AMPA, dan kainat membuka saluran ion K^+ dan Ca^{2+} . Stimulasi berlebihan pada reseptor NMDA menunjukkan salah satu mekanisme terjadinya kadar Ca^{2+} berlebihan di dalam neuron dan neurotoksisitas glutamat (Rojas, 2014).

GABA diangkut oleh *GABA transporter* (GAT) yang banyak diekspresikan di dalam plasma membran neuron *astrocytes* dan vesikel sinaptik. GAT tergantung pada transport ion Na^+/K^+ . GAT memiliki isomer GAT-1 di neuron pre-sinap (Rowley *et al.*, 2012).

3.1.7 Neuron GABAergic

GABA bekerja menghambat pelepasan neuronal dengan mengaktifkan dua kelas reseptor yang berbeda, $GABA_A$, dan $GABA_B$. $GABA_A$ menyatu dengan saluran ion secara integral, sementara reseptor $GABA_B$ bergandengan dengan saluran ion melalui ikatan protein *guanine-nucleotide (G-protein)* dan *second messenger*. Pembukaan reseptor $GABA_A$ menyebabkan *influx* total ion klorida yang mengakibatkan hiperpolarisasi membran dan penurunan pelepasan sel. Pada kondisi tertentu dan selama pematangan otak, konsentrasi ion klorida interseluler $[Cl^-]_i$ meningkat sedemikian rupa sehingga pembukaan effluks membuka saluran anion oleh GABA, menghasilkan effluks klorida dan depolarisasi membran melewati aktivasi. Pada dasarnya jika kadar $[Cl^-]_i$ rendah, akan menghambat *GABA-mediated*, namun jika kadar $[Cl^-]_i$ meningkat maka akan merangsang *GABA-mediated*. Mekanisme ini disebabkan oleh akumulasi ion Cl^- di dalam neuron imatur yang diangkut oleh *chloride-transporter* seperti *Kation chloride Co-transporter-1* (KCC-1) untuk memasukkan Cl^- dan *Kation chloride Co-transporter-2* (KCC-2) untuk mengeluarkan Cl^- . Sebelum dan segera setelah bayi lahir, ion klorida terakumulasi di dalam sel untuk mengurangi ekspresi (KCC-2). Pada perkembangan selanjutnya konsentrasi klorida intraseluler terakumulasi menurun karena kerja KCC-2. GABA menginduksi depolarisasi membran dengan memfasilitasi masuknya kalsium melalui saluran Na^+/K^+ , yaitu saluran yang terinduksi akibat tegangan dan reseptor NMDA. Peningkatan kadar kalsium menyebabkan pengaktifan *second messenger* yang terlibat dalam beragam proses perkembangan dari migrasi sel dan diferensiasi hingga sinaptogenesis dan pembentukan sirkuit saraf (Coghlan *et al.*, 2012; Cellot & Cherubini, 2014).

Sinyal *GABAergic* beroperasi dengan berbagai cara pada tahap perkembangan yang berbeda sebelum timbulnya glutamerik. Pada awalnya GABA bekerja sebagai faktor trofik, memodulasi migrasi *neuronal* dan maturasi. Reseptor GABA diekspresikan di dalam *progenitor neuronal* sebelum kontak sinaptik terbentuk sempurna. Pada tahap inilah reseptor bekerja sebagai sensor GABA yang ditemukan di dalam ruang ekstraseluler setelah dilepaskan dari dalam jalur *calcium and SNARE-independent* dari *astrocytes* (Cellot & Cherubini, 2014).

Pada tahap perkembangan selanjutnya, ketika sinaps terbentuk maka pelepasan GABA dan glutamat menggerakkan bentuk primitif *giant depolarizing potentials* (GDPs) yang dicirikan dengan depolarisasi membran (berlangsung selama beberapa ratus mili detik) yang meningkatkan aksi aktif, dan dipisahkan oleh periode aksi diam (Cellot & Cherubini, 2014). Aktivitas sinkronisasi digerakkan di dalam hipokampus, dan dihambat oleh antagonis reseptor GABA_A. GDPs muncul ketika sejumlah sel terbakar dan kemampuan merangsang jaringan sampai mencapai *restricted temporal windows*. Area CA3, khususnya, dilengkapi dengan baik untuk mendorong aktivitas sinkronisasi. Area ini mampu menginisiasi depolarisasi membran, aksi intrinsik yang dapat memicu neuron lain untuk aktif terbakar. Aktivasi pembakaran ini difasilitasi oleh lambatnya aliran natrium persisten dan konduksi atonik mediasi GABA_A yang didorong oleh aktivasi reseptor ekstrasinaptik GABA_A. Depolarisasi GABA_A akan membuat membran menjadi jendela untuk aktivasi saluran Na⁺/K⁺, kerja saluran ini tergantung pada tegangan listrik. Aktivitas *intrinsic bursting* dipicu oleh rendahnya ekspresi saluran *K⁺ voltage channels 7 (Kv7)* dan *K⁺ voltage channels 7 composed 3 (Kv7.3)* yang bertanggung jawab untuk inaktivasi (Coghlan *et al.*, 2012; Cellot & Cherubini, 2014).

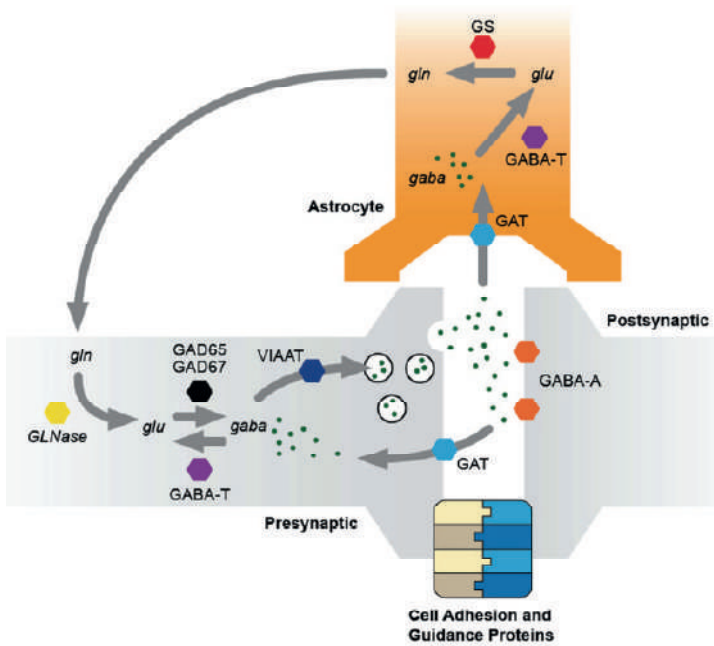
Kerusakan transmisi *GABAergic* dan perangsangan/penghambatan yang tidak seimbang di dalam sirkuit lokal yang terdiri dari proses sensori, mnemonik, sosial dan emosional, dapat menyebabkan perilaku autistik (Cellot & Cherubini, 2014).

3.1.8 Kerusakan jalur glutamat – GABA

Glutamat adalah perangsang utama neurotransmitter di dalam tubuh, yang berperan penting dalam proses belajar dan daya ingat jangka pendek dan jangka panjang. Glutamat juga prekursor penghambat neurotransmitter, GABA (neurotransmitter utama dan penting untuk proses bicara) (Rossignol & Frye, 2014). GABA disintesis oleh reaksi dekarboksilasi glutamat yang dikatalisis

enzim *glutamic acid decarboxylase* (GAD). Neuron tidak mampu menyintesis glutamat sendiri, karena itu neuron penghambat (*inhibitory*), sama seperti neuron perangsang (*excitatory*) memerlukan sediaan glutamat (Solis, 2010).

Gangguan pada regulasi glutamat menyebabkan kadar glutamat berlebihan atau *hyperglutamate* dan bersifat toksik. Kondisi ini disebabkan oleh kerusakan reseptor glutamat (Rojas, 2014), jika gangguan glutamat pada perangsang neurotransmitter menyebar hingga persimpangan sinaptik (*synaptic junctions*), maka otak memerlukan energi tambahan dan oksigen yang cukup untuk mengeluarkan kelebihan glutamat, namun pelepasan glutamat menyebabkan pelepasan insulin yang mengakibatkan penurunan glukosa darah, padahal glukosa dibutuhkan untuk membentuk energi di otak guna mengeluarkan kelebihan glutamat ini. Turunnya kadar glukosa darah menyebabkan proses pengeluaran glutamat terhambat sehingga glutamat bersifat toksik. Kelebihan glutamat akan mengurangi simpanan *glutathione* (antioksidan kuat dalam tubuh yang melindungi



Gambar 11.
Jalur sinap sintesis GABA

Keterangan: Ilustrasi sederhana jalur sinap sintesis GABA, pemecahan, pelepasan dan pengambilan kembali pada presinap dan postsinap. (Sumber: Coghlan *et al.*, 2012).

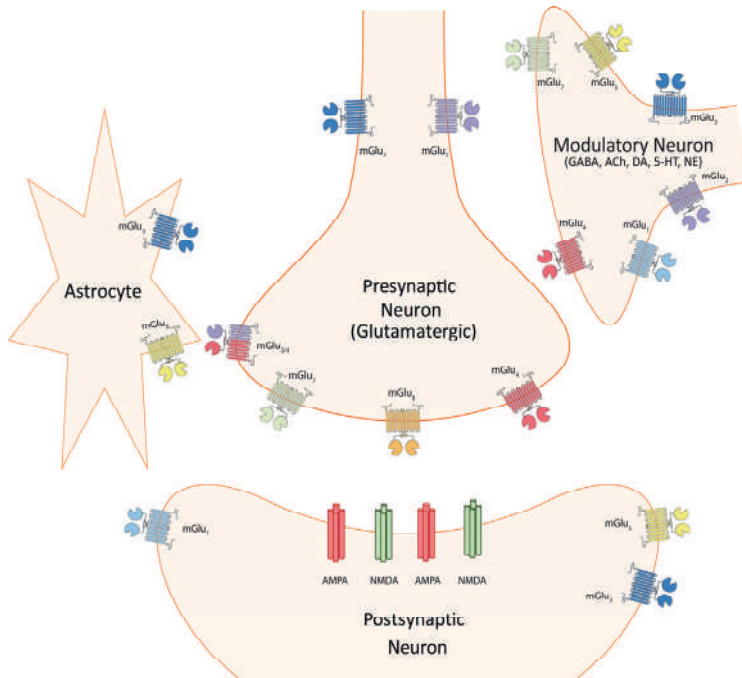
neuron dari kerusakan) di otak sehingga memicu kematian neuron (Pizzarelli & Cherubini, 2011; Rossignol & Frye, 2014).

Glutamat memiliki 6 reseptor, di antaranya *NMDA receptor* (*N-methyl-d-spartate*) yang kinerjanya terikat dengan transpor kalsium di dalam neuron. Pelepasan kelebihan glutamat memicu serangkaian eksitotoksik kaskade di mana reseptor NMDA diaktifkan secara berlebih sehingga meningkatkan konsentrasi ion kalsium, hal ini memicu serangkaian sistem sinyal yang dapat menyebabkan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS), *reactive nitrogen species* (RNS), *lipoma preferred partner* (LPP), dan reaksi inflamasi prostaglandin (PGE), dengan meningkatkan aktivitas *nitric oxide* (NO) *synthetase*, glutamat meningkatkan NO intraseluler dan peningkatan superoksida dapat merangsang pengeluaran peroksinitrit yang bersifat toksik terhadap enzim penghasil energi mitokondria dan secara perlahan menyebabkan kematian neuron (Blaylock & Strunecka, 2009; Rao & Gershon, 2016).

Masuknya kalsium ke dalam neuron dipicu oleh peningkatan kadar glutamat, jika glutamat di otak berlebih, maka kalsium yang masuk ke dalam neuron juga ikut berlebih, hal ini menyebabkan neuron tidak berhenti bekerja, sehingga neuron mengeluarkan mediator inflamasi. Pelepasan glutamat menyebabkan arus kalsium meningkat (Blaylock & Strunecka, 2009).

Magnesium mampu mengatur aliran kalsium, sama seperti zinc, namun zinc seperti pedang bermata dua karena mampu mengaktifkan pelepasan glutamat melalui *non-NMDA glutamat receptors* (Rossignol & Frye, 2014). Diketahui bahwa terjadi penurunan aktivitas *glutaminase* (PAG) atau *glutamic acid decarboxilase* pada pasien autisme. Enzim ini bekerja mengubah glutamin menjadi GABA, sehingga perubahan pada neuron *GABAergic* dapat menyebabkan gejala autistik (Rojas, 2014). Penelitian menemukan kerusakan yang terjadi pada gen yang mengode reseptor glutamat (GluR) dan regulasi glutamat secara langsung terlibat terhadap patofisiologi autisme (Blaylock & Strunecka, 2009; Quaak *et al.*, 2013). Kadar GABA yang rendah terjadi di *frontal lobe* pada pasien autisme, GluR6 berhubungan dengan perilaku autistik (De Giorgio *et al.*, 2016).

Ekspresi reseptor GABA_A dan GABA_B secara signifikan menurun di bagian serebelum, sehingga menurunkan *GABAergic* di bagian ini (Quaak *et al.*, 2013). Reseptor GABA_B memegang peranan penting dalam menjaga keseimbangan rangsangan dan penghambatan di otak. Pada subjek autisme, ditemukan ekspresi reseptor GABA_B sub unit *GABA_B receptor 1* (GABBR1) dan *GABA_B receptor 2* (GABBR2) secara signifikan menurun. Penelitian menunjukkan agonis selektif



Gambar 12. Lokasi reseptor glutamat

Keterangan: Lokasi predominan berada pada sinap. mGlu1 (biru muda) ditemukan pada neuron glutamatergik post-sinap dan neuron GABAergik. mGlu5 (kuning) dapat berlokasi yang sama dengan mGlu1 di glia. mGlu2 (ungu) ditemukan di pre-sinaps baik dalam bentuk homodimer maupun heterodimer dengan mGlu4 (merah). mGlu3 (biru tua) ditemukan baik pada neuron pre-sinap dan post-sinap glutamatergik, GABAergik, dan neuron neuromodulator serta glia. mGlu4 terletak pada neuron modulator dan neuron pre-sinap glutamatergik, dalam bentuk homodimer atau heterodimer. mGlu7 (hijau) terletak pada neuron pre-sinap dan mGlu6 tidak ditunjukkan karena terbatas adanya pada retina. (Sumber: Maksymetz *et al.*, 2017)

reseptor GABA_B STX209 (*arbaclofen*) berpotensi memperbaiki fungsi sosial dan perilaku pada pasien dengan *fragile X syndrome* dan mampu ditolerir oleh pasien autisme, hal ini menunjukkan bahwa agonis reseptor GABA_B STX209 (*arbaclofen*) juga memperbaiki abnormalitas sinaptik pada autisme (De Giorgio *et al.*, 2016).

3.2 KERUSAKAN PADA PEMBENTUKAN SULFAT DAN SULFASI

Sulfur adalah komponen utama reaksi sulfasi di dalam tubuh. Sulfasi adalah reaksi non-aktivasi neurotransmitter di dalam tubuh, seperti dopamin, ketika

neurotransmitter dilepaskan di sistem saraf, mereka akan berikatan pada reseptor dan dinon-aktifkan melalui sulfasi (Saito, 2000).

Senyawa mengandung sulfur banyak ditemukan di seluruh sel tubuh, di antaranya metionin, sistein, homosistein, *S-adenosylmethionine* (SAM), taurin, *glutathione* (GSH), *metallothionein*, dan sulfat anorganik. Sulfur sendiri dihasilkan dari oksidasi protein yang terkandung dalam protein makanan, yaitu asam amino metionin atau sistein, dalam proses oksidasi ini dihasilkan sulfur sekitar 80% dari total kebutuhan sulfat anorganik (Saito, 2000; Rao & Gershon, 2016).

Tahap pertama reaksi sulfasi adalah memindahkan sulfat dari protein yang melibatkan kerja enzim *cysteine deoxygenase* (CDO) menghasilkan sistein sulfinat. Sistein sulfinat mengalami reaksi pembelahan berikut.

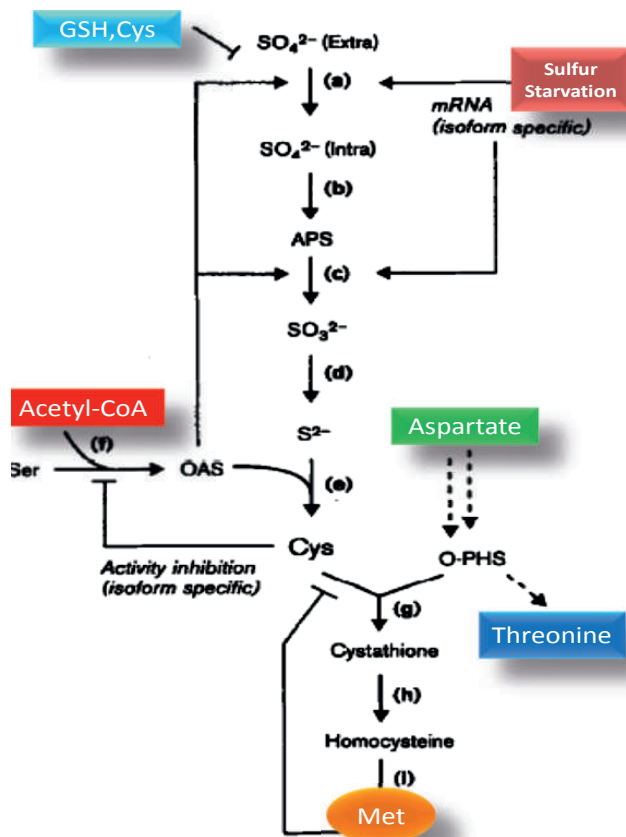
- a. Mengalami transferasi menghasilkan sulfit (SO_3^{2-}) oleh sistein sulfinat aminotransferase selanjutnya mengalami oksidasi menjadi SO_4^- oleh sulfit oksidase (SOX).
- b. Mengalami karboksilasi oleh sistein sulfinat dekarboksilase mengubah hipotaurin menjadi taurin (Hartzell & Seneff, 2012; Rao & Gershon, 2016).

Protein *Cysteine dioxygenase* (CDO) banyak ditemukan di sistem saraf, khususnya serebelum dan neuron purkinje, namun kadar CDO sangat rendah pada anak autisme. Sitokin (mediator imunitas) seperti $\text{TNF-}\alpha$ dapat menurunkan ekspresi CDO dan sulfit oksidase (SOX), sehingga menurunkan suplai sulfat untuk konjugasi dengan obat-obatan dan senyawa biologis lain. Pasien autisme memiliki sitokin yang tinggi, mengindikasikan terjadinya inflamasi. Kadar $\text{TNF-}\alpha$ sebesar 0,1 ng/ml mampu menghambat kerja CDO dan SOX. Kadar ini dapat terjadi saat tubuh dalam kondisi infeksi (Hartzell & Seneff, 2012).

Pada autisme ditemukan kadar sulfat terikat, sulfat bebas, metabolit sulfur dari sistein, taurin, glutathione (GSH), dan homocystein dalam darah yang rendah, mengindikasikan ketidaknormalan metabolisme sulfat. Dalam urine ditemukan sulfit yang tinggi, mengindikasikan masalah dalam mengubah sulfit menjadi sulfat. Perubahan sulfit menjadi sulfat membutuhkan molibdenum sebagai kofaktor (Adams, 2013).

3.2.1 Defisiensi Enzim Sulfotransferase

Enzim sulfotransferase bertindak menambahkan gugus sulfat pada glukosaminoglikan, seperti heparan sulfat. Terdapat dua jenis enzim sulfotransferase, yaitu:

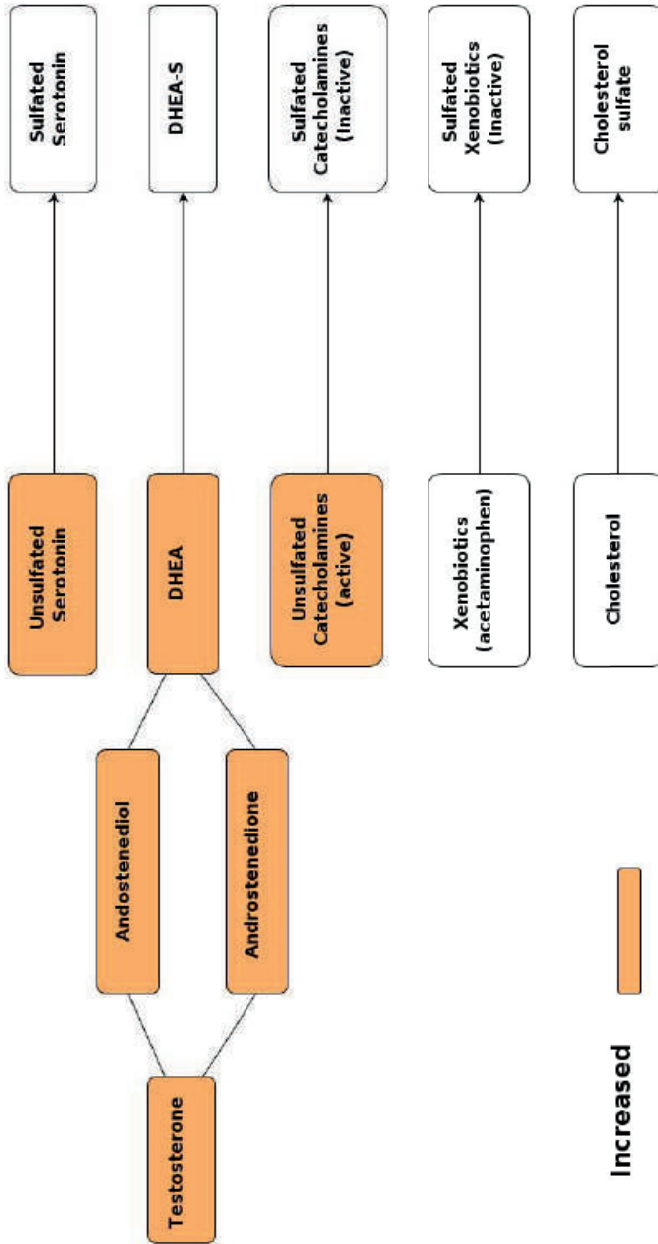


Gambar 13.
Sintesis sulfat dalam tubuh

Keterangan: GSH, Cya menghambat ekstra SO_4 menjadi intra SO_4 , sedangkan sulfur starvation menstimuli dengan mRNA sampai terbentuk Cys. Aktivasi Cys dihambat oleh Acetyl-CoA, namun dibantu oleh aspartate melalui mekanisme O-PHS menjadi Cystathione dan penambahan gugus H menjadi homocysteine untuk masuk proses metabolisme. (Sumber: Saito, 2000)

1. *Phenol sulfotransferase P* (PST), berperan dalam pengeluaran senyawa fenol yang berasal dari makanan; dan
2. Heparan sulfat (glukosamin) 3-O-sulfotransferase 5 (HS3ST5), bertindak dalam katalisis pemindahan gugus sulfat dari PAPS ke heparin sulfat-glukosamin menjadi heparin sulfat-glukosamin 3-sulfat (Hartzell & Seneff, 2012).

Glycosaminoglycan merupakan rantai polisakarida yang mengalami penambahan sulfat dengan pola unik, yang berfungsi untuk memodulasi struktur dan fungsi proteoglikans dan membentuk matriks ekstraseluler. Polisakarida sulfat dan glikosaminoglikan memegang peranan penting dalam masa kritis pembentukan otak janin dan neonatus (Hartzell & Seneff, 2012; Rao & Gershon, 2016).



Gambar 14. Sulfokonjugasi metabolit penting dalam pasien autisme

Keterangan: Metabolit dalam jumlah tinggi diwarnai orange pada pasien autisme. Kadar testosteron yang meningkat dalam jumlah tinggi (warna oranye), dan peningkatan androstenediol, androstenedione juga dehydroepiandrosterone (DHEA), tetapi DHEA sulfat tidak meningkat. (Sumber: Hartzell & Seneff, 2012)

Glycosaminoglycan dalam pembentukannya, melibatkan 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS) sebagai kofaktor (Waring & Klovrtza, 2010). Sintesis PAPS merupakan faktor pembatas sulfasi dan melibatkan dua tahapan reaksi menggunakan sulfat anorganik sebagai substrat dan menggunakan 2 molekul ATP, karenanya keberadaan PAPS tergantung pada sulfat dan ATP, selain ATP-sulfurylase dan APS-kinase. Sejalan dengan reaksi PAPS, sulfasi memerlukan enzim sulfotransferase (SULT).

Terdapat 5 jenis SULT, masing-masing memiliki target yang berbeda (Rao & Gershon, 2016). Isoform SULT-1 banyak ditemukan di dalam otak janin, sehingga diduga SULT memegang peranan penting dalam perkembangan sistem saraf (Hartzell & Seneff, 2012), yaitu:

1. SULT-1 memiliki subtipe SULT-1A, SULT-1B, SULT-1C, SULT-1D, dan SULT-1E. Isoform SULT-1A ditemukan di dalam platelet, hati, payudara, dan saluran gastrointestinal serta otak dengan target fenol dan *catecholamine*. Target kelas SULT-1B adalah hormon tiroid, SULT-1C senyawa xenobiotik, dan SULT-1E steroid estrogen;
2. enzim SULT-2 memiliki target pada kolesterol dan derivat hidroksisteroid seperti pregnenolone, DHEA, dan neurosteroid lainnya;
3. SULT-3 mengatalisis formasi sulfamat; dan
4. SULT-4 dan SULT-5 belum dapat diketahui secara detail.

Ekspresi SULT-1A mengalami penurunan baik pada *platelet* ataupun saluran gastrointestinal, sementara kadar neurotransmitter dan *catecols* meningkat yang merupakan substrat bagi sulfolasi pada pasien autisme. Sulfat, sebagai substrat enzim sulfotransferase dalam sintesis PAPS, maka penurunan kadar sulfat dan SULT-1A memiliki potensi patologis pada autisme. Penurunan SULT-1A memaksa metabolit berpotensi toksik diproses melalui reaksi glukuronilasi, bukan sulfasi, hal ini menyebabkan sulfat yang rendah tidak dikeluarkan, sehingga meningkatkan gejala efek samping terhadap senyawa fenol (Hartzell & Seneff, 2012).

3.2.2 Sulfasi di saluran gastrointestinal

Sulfasi juga memengaruhi fungsi protein. Protein berlendir yang membentuk lapisan lendir di permukaan gastrointestinal merupakan glikoprotein sulfat yang mengontrol adhesi dan absorpsi *nutrient*, jika residu sulfat hilang, akan

mengubah protein dengan bentuk lebih globular dan menyebabkan penurunan fungsi protektif terhadap jaringan gastrointestinal, karena terdapat jarak antara protein satu dengan yang lain, hal ini membuat permeabilitas usus pada autisme meningkat. Sulfasi lendir/*mucus* menyebabkan kolonisasi bakteri patogen meningkat karena bentuk globular protein menyebabkan resistensi terhadap patogen (Hartzell & Seneff, 2012).

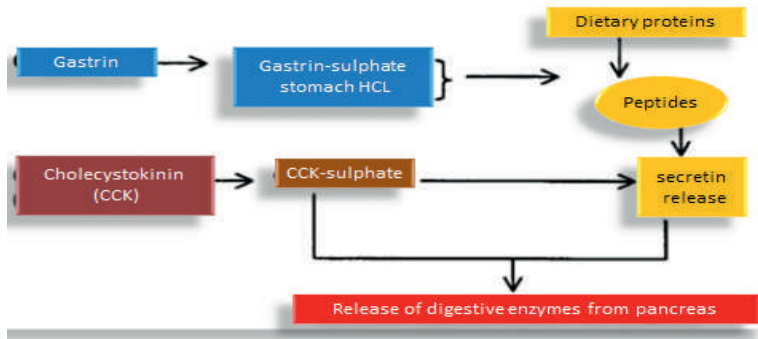
Hormon gastrointestinal, gastrin dan cholecystokinin yang terlibat dalam proses digesti, diaktifkan melalui reaksi sulfasi. Pada reaksi aktivasi, gastrin mengalami sulfasi, bersamaan dengan pelepasan HCl dari lambung, menyebabkan pelepasan *cholecystokinin* yang juga memerlukan sulfasi. Kedua hormon ini menginduksi pankreas untuk melepaskan enzim proteolitik (Gambar 15). Tanpa sulfasi yang adekuat yang menjadi pemicu pelepasan enzim proteolitik, pemecahan protein menjadi asam amino tidak dapat berlangsung sempurna dan tidak dapat diserap secara sempurna, sehingga meninggalkan peptide (fragmen protein yang lebih besar) di saluran pencernaan dan mengalami pembusukan oleh bakteri intestinal (Waring & Klovrrza, 2010; Stubner, 2009).

Pada saat yang bersamaan, penurunan enzim proteolitik menghalangi kemampuan digesti makanan yang mengandung karbohidrat dan meningkatkan fermentasi oleh bakteri patogen, sementara penurunan pencernaan lemak menyebabkan pembentukan feses yang berbau busuk akibat pembusukan lemak yang tidak tercerna (Hartzell & Seneff, 2012).

SLUT-1A1 dan SLUT-1A3 berhubungan dengan kondisi migrain saat kadarnya turun. Di intestinal dan aliran darah, penurunan kedua jenis enzim tersebut kurang optimal dalam sulfasi senyawa fenol dan katekolamin menjadi amin inaktif sehingga kedua senyawa tersebut masih terdapat di kedua lokasi tersebut, karena SLUT-1A1 dan SLUT-1A3 mengalami ko-regulasi. Akibat kegagalan sulfasi ini, individu autisme rentan terhadap makanan yang menjadi substrat kedua enzim tersebut, di antaranya keju mengandung tiramin, coklat *phelyethylamin*, pisang serotonin; ketiga senyawa tersebut merupakan neurotransmitter. Darah yang mengandung senyawa dengan aktivitas neurotransmitter ini memicu terjadinya migrain. Penurunan sulfasi protein menyebabkan inflamasi, disfungsi usus, dan meningkatkan permeabilitas usus (Waring & Klovrrza, 2010).

3.2.3. Gangguan sulfasi di hati

Sejumlah proses detoksifikasi yang berlangsung di hati melibatkan reaksi sulfasi, khususnya pada reaksi tahap II. Sistem sulfasi penting untuk detoksifikasi



Gambar 15. Interaksi hormon di gastrointestinal

Keterangan: Hormon gastrin dan cholecystokinin yang terlibat dalam proses digesti diaktifkan melalui reaksi sulfasi, sehingga memicu aktivasi enzim pancreas. (Sumber: Waring & Kloverza, 2010)

beberapa jenis obat-obatan, bahan aditif makanan, khususnya toksin dari bakteri patogen saluran cerna dan lingkungan. Sulfasi juga mendetoksifikasi zat kimia tubuh normal seperti hormon steroid, misalnya estrogen, hormon tiroid dan neurotransmitter. Toksin yang dinetralisir di dalam hati antara lain (Waring & Kloverza, 2010):

1. hormon steroid,
2. pewarna makanan buatan,
3. anilin (ditemukan di dalam pewarna, obat-obatan, pembakaran plastik, dan tembakau),
4. kumarin, asetaminofen, methyl-dopa,
5. terpen,
6. amin (hetrosiklik),
7. hidoksilamin (nilon, beberapa jenis sabun, dan bahan *tanning*),
8. fenol, dan
9. katekolamin.

Proses sulfasi tidak akan terjadi jika sulfat berkurang, karena enzim yang terlibat dalam proses detoksifikasi mengandung sulfur, seperti glutathione

(GSH). GSH diperlukan dalam sistem detoksifikasi pada tahap I dan II. *Phenol sulfotransferase* (PST) adalah enzim mengandung sulfur yang mendetoksifikasi sisa hormon dan molekul toksik, seperti pewarna makanan dan zat kimia lain (Waring & Kloverza, 2010).

Methalothioneins (MT) adalah protein mengandung sulfur yang dapat mengikat radikal bebas dan mengatur logam berat. MT mampu mendetoksifikasi logam berat dari dalam tubuh. Pasien autisme hampir 100% memiliki kadar enzim PST yang rendah, baik sistem enzimatik PST dan glutathione memerlukan sulfur dalam kinerjanya, begitu pula MT. Kurangnya senyawa sulfur dalam tubuh pasien autisme menjadi masalah umum dalam mengatasi masalah perilaku autistik. 2,3-*dimercaptosuccinic acid* (DMSA) umumnya digunakan untuk membantu mengikat logam berat dan untuk detoksifikasi pasien autisme (Waring & Kloverza, 2010).

3.2.4 Gangguan Transpor Sulfat

Seperti telah diketahui, pasien autisme memiliki kadar serum sulfat yang rendah, hal ini tidak lepas oleh kinerja sulfat *transporter* protein yang mengontrol kadar sulfat dalam plasma darah. Pada autisme, sulfat diekskresi dalam jumlah besar di dalam urine daripada individu normal (Adams, 2013). Gen sulfat transporter, seperti NaSi-1, mengode protein sulfat transporter yang terekspresi di proksimal tubuler ginjal. Mutasi yang terjadi pada gen ini menyebabkan kerja protein sulfat *transporter* sama sekali berbeda (Hartzell & Seneff, 2012).

Pada kondisi tubuh kekurangan sulfat, ginjal akan melakukan penyerapan kembali sulfat anorganik di dalam cairan hasil penyaringan oleh protein sulfat *transporter* atau *sodium sulfate co-transporter* (NaSi-1) di bagian tubuler proksimal, saat sulfat diserap, maka ginjal mengeluarkan anion sebagai gantinya, biasanya ion bikarbonat, namun karena kerusakan gen tersebut, proses penyerapan kembali sulfat anorganik dan retensi menjadi salah, sehingga rentan terjadi kerusakan terhadap ginjal (Waring & Kloverza, 2010). Penyerapan kembali sulfat dipengaruhi oleh vitamin D, sulfat dalam makanan, glukokortikoid, dan hormon tiroid serta asidosis metabolik. NaSi-1 sendiri merupakan protein yang mengalami sulfasi, maka jika kadar sulfat *in vivo* turun, pembentukan NaSi-1 juga terhambat (Waring & Kloverza, 2010).

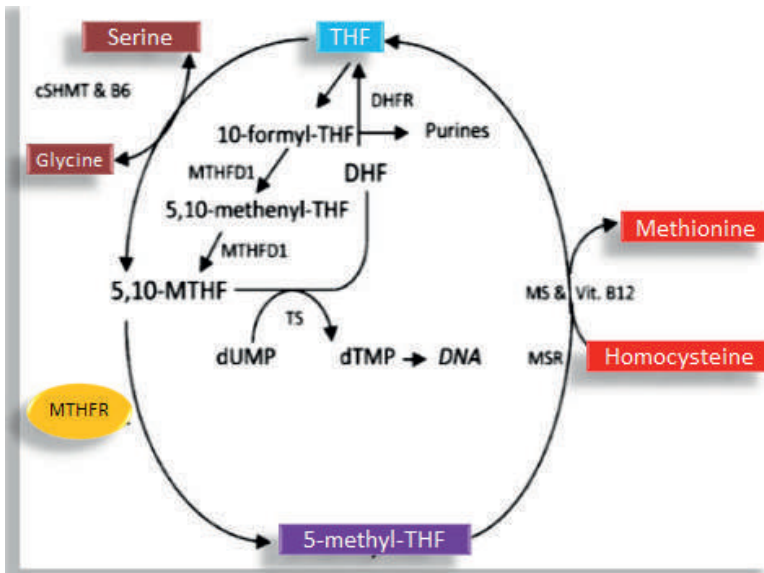
Penanganan kegagalan sulfasi dapat diberikan suplementasi molibdenum (500 mcg) dan MSM selain pemberian garam Epsom. Molibdenum merupakan kofaktor dalam reaksi perubahan sulfid (SO_3^{2-}) menjadi sulfat (SO_4^-) (Adams, 2013).

3.3 GANGGUAN SINTESIS GLUTATHIONE (GSH)

Pembentukan GSH berlangsung dalam 3 jalur metabolisme. Jalur-jalur tersebut akan dibahas pada subbab di bawah ini.

3.3.1 Jalur Siklus Folat

Beberapa faktor yang memengaruhi metabolisme folat dan kerusakan transpor folat melewati *blood-brain barrier* dan masuk ke dalam neuron dihubungkan dengan autisme. Kejadian autisme berhubungan dengan defisiensi enzim *methylene tetrahydrofolate reductase* (MTHFR), *dihydrofolate reductase* dan *reduced folate carrier* (RFC). Folat ditranspor melewati *blood-brain barrier* oleh sistem reseptor-termediasi yang memfasilitasi *folate receptor alpha* (FR α). Auto antibodi yang berikatan dengan FR α , mengalami kerusakan fungsi dan menyebabkan timbulnya gejala autisme (Lu, 2009).



Gambar 16. Siklus folat

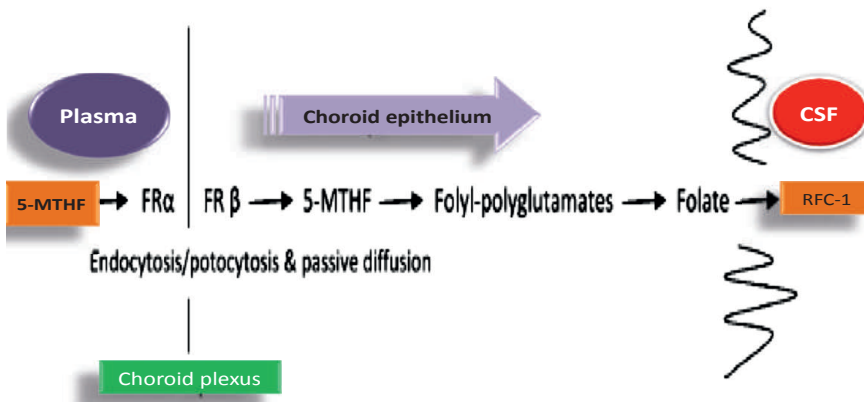
Keterangan: MTHFR adalah enzim utama di dalam siklus folat yang mengubah *5,10-methylene THF* menjadi *5-methyl THF*, substrat untuk metionin dan sintesis SAM, dan siklus *methionine methylation*. Grup metil yang ditransfer dari SAM diturunkan dari *5-methylfolate* melalui *methionine synthase* atau *betainehomocysteinemethyl transferase* (BHMT), dan berperan sebagai penghubung siklus folat (metabolisme satu karbon) dengan siklus metionin (metabolisme sulfur). (Sumber: Main *et al.*, 2012)

Reduced folate carrier (RFC) dan $FR\alpha$ merupakan transpor folat yang bisa melewati *blood-brain barrier*, sementara *dihydrofolate reductase* penting untuk mereduksi asam folat (bentuk sintetik folat yang digunakan untuk suplemen) ke dalam bentuk yang dapat digunakan oleh siklus folat (Lu, 2009). BHMT berperan dalam siklus metabolisme sulfur, bukti ilmiah menunjukkan asupan folat yang kurang selama kehamilan dapat meningkatkan risiko autisme pada bayi (Lu, 2009).

3.3.2 Jalur Transmetilasi Metionin

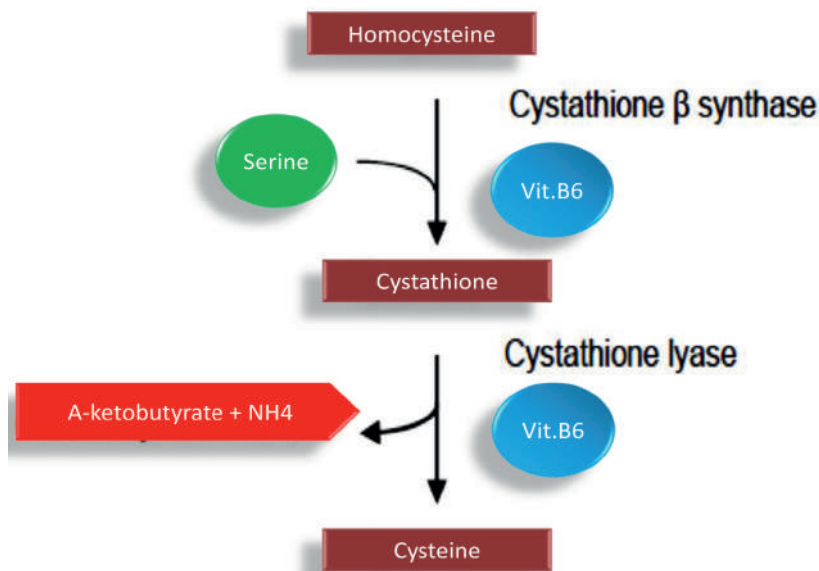
Terdapat 2 jalur metabolisme homosistein dalam tubuh, yaitu:

1. reaksi metionin sintase, reaksi ini memerlukan metilasi;
2. reaksi yang mendorong pembentukan sistationin yang dikatalase oleh *cystathionine β catalase* (Hartzell & Seneff, 2012); dan
3. agar *methionine synthase* bekerja, reduksi folat harus terjadi di dalam sel, folat yang tereduksi diambil oleh sel melalui proses regulasi yang ketat, didorong oleh *reduced folate carrier* (RFC). Vitamin B_{12} diangkut oleh *transcobalamin 2* (TCN2) yang memediasi pengambilan vitamin B_{12} seluler. Pada pasien autisme, protein transcobalamin 2 menurun (Main *et al.*, 2012).



Gambar 17. Transpor folat melewati *choroid plexus*

Keretangan: 5-MTHF (5-methyl-tetrahydrofolate) sebagai $FR\alpha$ di dalam plasma, menembus *choroid plexus* menjadi $FR\beta$ di dalam *choroid epithelium* dan masuk ke dalam CSF (*cerebral spinal fluid*) menjadi RFC-1 (*reduced folate carrier-1*). (Sumber: Main *et al.*, 2012)



Gambar 18. Metabolisme transmetilasi metionin

Keterangan: Homosistein dengan bantuan *serine*, enzim *cystathionione β synthetase* dan B6 menjadi *cystathione*. dan *cystathione* dengan bantuan α -*ketobutyrate* + enzim *cystathione lyase* dan B6 menjadi *cysteine*. (Sumber: Main *et al.*, 2012)

Kadar metionin turun, akan menurunkan reaksi metilasi dan kadar sistationin, sehingga memicu stres oksidatif, karena reaksi metionin sintase tergantung pada vitamin B₁₂, folat dan pembawa reduksi folat (*folate carrier*), maka kekurangan salah satunya akan menyebabkan kegagalan metilasi (Hartzell & Seneff, 2012). Metilasi adalah proses pendonoran gugus metil (CH₃) kepada molekul lain, seperti DNA, RNA, protein, fosfolipid, dan neurotransmitter, yang dapat mengaktifkan atau nonaktifkan molekul-molekul tersebut. Pendonor utama metil adalah *S-adenosylmethionine* (SAM) (Adams, 2013).

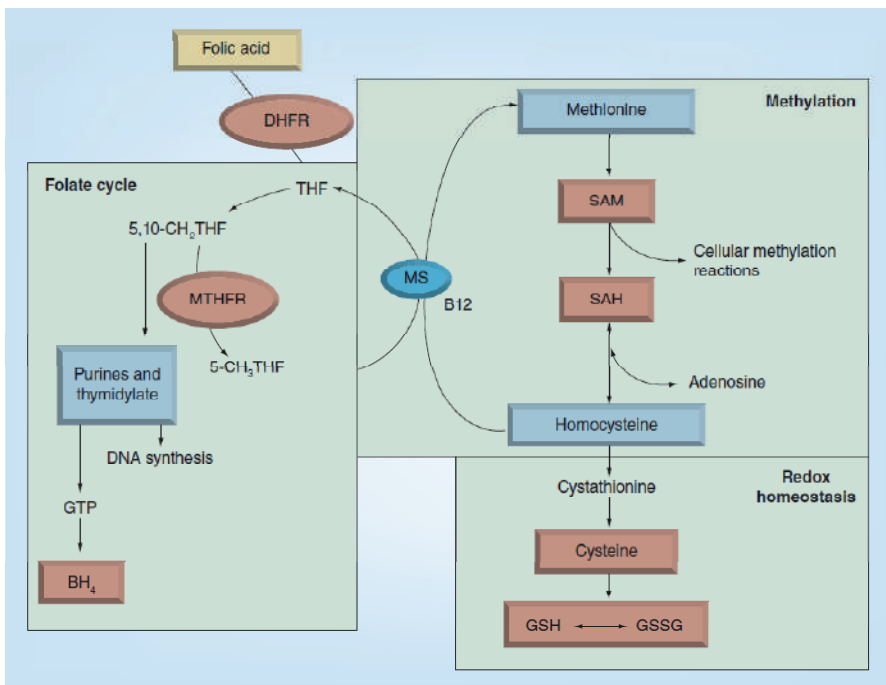
Defisiensi *zinc* sangat berperan dalam reaksi ini, karena perubahan *N5-methyltetrahydrofolate* menjadi homosistein memerlukan ion *zinc* untuk mengaktifkan substrat homosistein. Reaksi ini bergantung pada kondisi oksidatif lingkungan, di mana jika oksidasi naik, maka aktivitasnya menurun (Main *et al.*, 2012).

3.3.3 Jalur Transulfurasi pada Sintesis GSH

Sintesis GSH berlangsung dalam 2 tahap dengan menggunakan 2 ATP, yaitu:

1. L - glutamat + L - sistein + ATP γ - glutamil \rightarrow - L - sistein + ADP + Pi
2. γ - glutamil - L - sistein + L - glisin + ATP \rightarrow GSH + ADP + Pi (Lu, 2009).

Tahap awal sintesis GSH dimulai dari ikatan antara sistein dengan glutamat yang menghasilkan γ -glutamylcysteine. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim *glutamat cysteine ligase* (GCL), juga dikenal sebagai *γ -glutamylcysteine synthetase* yang mutlak memerlukan keberadaan Mg^{2+} atau Mn^{2+} . Enzim GCL ini memerlukan ATP untuk hidrolisis dengan membentuk ikatan amida antara gugus karboksil dari

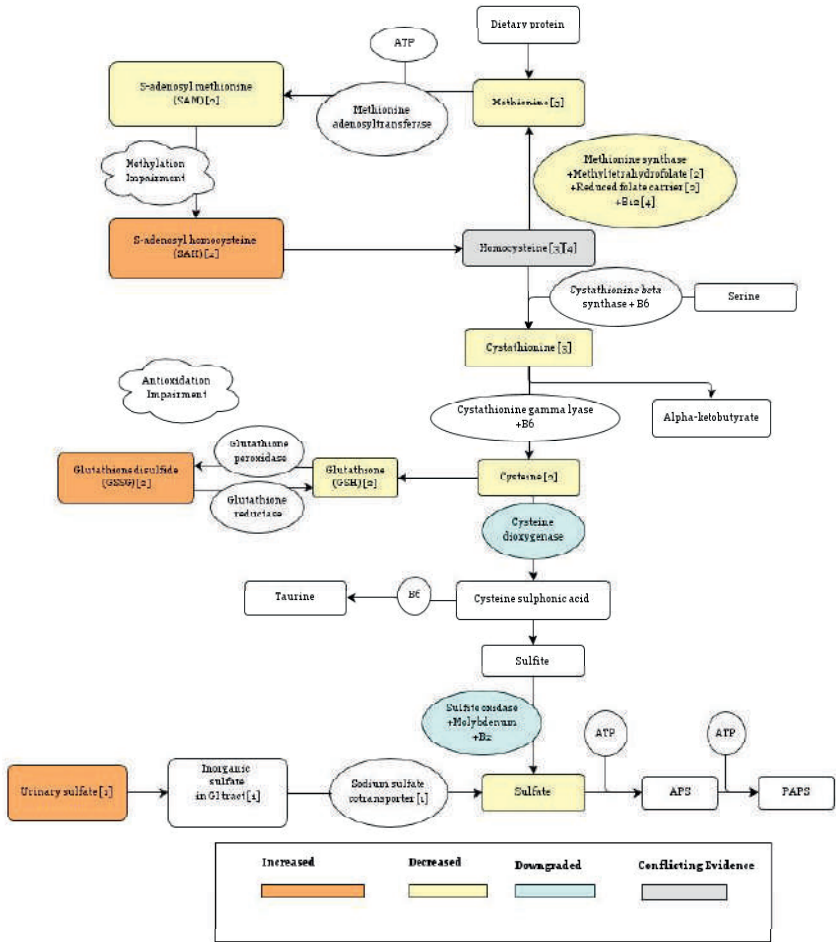


Gambar 19. Jalur independen metabolisme GSH

Keterangan: Tiga Jalur independen metabolisme GSH yaitu siklus folat, transmetilasi metionin dan transulfurasi GSH. Pada siklus folat yang berperan penting adalah purines dan *thymidylate*, menghasilkan GTP dan DNA *synthesis*, siklus folat dengan bantuan MS dapat memengaruhi methionine. Homosistein dengan bantuan vitamin B12 terbentuk methionine. Homosistein di dalam redox homeostasis juga membentuk GSH. (Sumber: Frye & James, 2014)

glutamat dan gugus amino dari sistein. Langkah berikutnya melibatkan enzim *glutathione sintetase*, yang bertanggung jawab menambahkan glisin pada dipeptida dan memproduksi γ -*glutamylcysteinylglycine* (γ -GSH) dan membutuhkan ATP untuk hidrolisis (Lu, 2009).

Pada autisme terjadi kegagalan ketiga jalur sintesis GSH (Gambar 19). Beberapa penelitian menunjukkan konsentrasi plasma metionin, *cystathionine*, *cysteine*, dan GSH yang rendah (Van De Sande *et al.*, 2014).



Gambar 20. Jalur metilasi dan transulfurasi pada autisme

Keterangan: Kegagalan jalur metilasi dan transulfurasi pada autisme menyebabkan ketidakseimbangan metabolik. (Sumber: Waring and Klovrsza, 2000; Hartzell & Seneff, 2012).

TERAPI DIET PADA PASIEN AUTISME

4.1 POLA PENDEKATAN DIET BERVARIASI

Pola pendekatan diet pada autisme sangat banyak dan bervariasi, diet yang tepat untuk masing-masing pasien sangatlah berbeda, karena mereka mempunyai penyebab yang berbeda, untuk itu perlu konsultasi lebih lanjut dengan dokter anak konsultan nutrisi dan penyakit metabolik (Rock & Fuchs, 2013).

Deteksi gejala alergi atau hipersensitivitas makanan dan gangguan perkembangan serta perilaku sejak dini pada anak harus dilakukan, sehingga pengaruh alergi makanan yang menimbulkan gangguan perilaku autistik dapat dicegah atau diminimalkan sejak dini, sangat penting mengetahui gangguan saluran pencernaan karena alergi makanan pada autisme dapat menimbulkan gangguan perilaku autistik (Aitken, 2009; Adams, 2013).

4.2 PASIEN AUTISME HARUS MELAKUKAN DIET

Banyak penelitian menunjukkan kelainan saluran cerna yang terjadi pada hampir semua pasien autisme dapat menyebabkan gangguan fungsi metabolisme otak dan mengakibatkan gangguan perilaku. Memperbaiki gangguan saluran cerna pada anak autisme dengan gangguan perilaku harus dengan terapi nutrisi, terapi medikamentosa dan terapi perilaku (Frye & James, 2014).

Elder (2008) mengemukakan bahwa faktor nutrisi memainkan peran utama dalam memperbaiki perilaku autistik pada anak autis. Penelitiannya menjelaskan

telah ditemukan kadar yang rendah dari sebagian makronutrien dan mikronutrien dalam darah pada anak-anak autisme, yaitu rendahnya kadar *zinc*, selenium, vitamin D, dan asam lemak omega-3. Pada anak autisme secara signifikan lebih rendah dari pada anak yang normal. Pengobatan pada anak autisme terdiri dari terapi nutrisi dan monitoring tumbuh kembang (Elder, 2008). Laporan dan survei orang tua serta beberapa studi penelitian memberitahukan bahwa dengan menggunakan terapi nutrisi berdasarkan eliminasi diet dan rotasi makanan telah menunjukkan bukti yang bermakna dalam mengurangi gejala autistik pada anak autisme. Pemberian suplementasi dan pengobatan medis dapat berguna pada penyembuhan usus anak autisme (Cubala-Kucharska, 2010).

Terapi nutrisi yang ketat pada anak autisme membuktikan adanya perbaikan perilaku autistik, menurunkan perilaku hiperaktif dan meningkatkan konsentrasi anak, tetapi diet yang terlalu ketat tanpa pemberian makanan pengganti akan menyebabkan gangguan pertumbuhan bila tidak diberikan nutrisi pengganti dan suplementasi zat gizi lain dalam memenuhi kebutuhan akan defisiensi zat gizi untuk tumbuh kembang anak-anak tersebut (Irawan, 2002).

Berikut adalah berbagai jenis diet pasien autisme (Aitken, 2009; Adams, 2013).

1. Diet sehat seimbang
2. Diet bebas kasein dan gluten atau *Gluten Free-Casein Free Diet* (GFCF)
3. Diet Eliminasi senyawa fenolik dan salisilat
4. Diet eliminasi bahan aditif makanan
5. Diet bebas *yeast* dengan terapi antifungal
6. Diet ketogenik
7. Diet *Feingold*
8. Diet ekologi tubuh atau *Body Ecology Diet*
9. Diet karbohidrat spesifik atau *Specific Carbohydrate Diet* (SCD)
10. Diet usus dan sindrom psikologi atau *Gut and Psychological Syndrome* (GAPS diet)
11. Diet Alergi atau *oligoantigenic diet*
12. Diet rendah oksalat
13. Diet rotasi makanan
14. Diet *Failsafe* atau RPAH (*Royal Prince Alfred Hospital*) *elimination diet*
15. Diet restriksi glutamat atau GARD (*Glutamate Aspartate Restricted Diet*)

16. Diet rendah FODMAP (*Low FODMAP diet*)
17. Diet *Detox*
18. Diet Paleo

INTERVENSI DIET KHUSUS PADA PASIEN AUTISME

Beberapa intervensi nutrisi, termasuk diet bebas gluten dan bebas kasein, diet ketogenik, suplementasi dengan asam lemak Ω -3, mineral, vitamin atau multivitamin telah dilakukan untuk mengatasi gejala perilaku dan masalah di gastrointestinal. Berbagai macam diet dicobakan untuk mengatasi maupun mencegah timbulnya perilaku autistik, sebagian intervensi diet berhasil mengatasi gejala yang berhubungan dengan autisme, sementara lainnya tidak, atau bahkan memicu asupan nutrisi yang tidak seimbang (Berding & Donovan, 2016).

Beberapa perbaikan gejala yang diamati setelah intervensi diet, termasuk diet FODMAP (*fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols*), diet eliminasi dan penghindaran terhadap aditif makanan atau diet karbohidrat spesifik, namun bukti ilmiah yang mendukung diet khusus sebagai terapi masih belum dapat dicapai secara optimal (Berding & Donovan, 2016).

Peran dietisien atau dokter spesialis anak yang mendalami nutrisi dalam mendukung orang tua pasien sangat penting dalam memilih diet yang tepat untuk anak autisme melalui *trial and errors*. Tanpa dukungan ahli medis, orang tua cenderung memberikan diet yang tidak seimbang dan ketat, disertai dengan konsumsi suplemen yang berlebihan (Adams, 2013).

5.1 GANGGUAN KESEIMBANGAN METABOLISME

Penelitian tentang biokimia dan biomolekuler pada anak autisme telah banyak dilakukan dengan harapan mengetahui penyebab dan memberikan

perawatan yang lebih baik. Beberapa penelitian melaporkan defisiensi zat besi, rasio serum seng dan tembaga, magnesium, kalsium dan vitamin D, penurunan kapasitas sulfida, dan peptida urin. Terdapat peningkatan vitamin B₆ plasma, peningkatan homosistein urine (Adams, 2013).

Abnormalitas asam lemak esensial omega 3-6-9 dan asam amino, juga abnormalitas berbagai vitamin lainnya. Timbul stres oksidatif, gangguan transportasi energi, sulfasi, dan penanda detoksifikasi. Penelitian-penelitian tersebut memiliki kualitas dan ukuran yang bervariasi, asupan makanan subjek yang diuji jarang diperhitungkan dan relevansi klinis dan ketahanan beberapa metodologi dan hasilnya belum diklarifikasi (Aitken, 2009).

Kerusakan persepsi stimulus sensori banyak dilaporkan pada anak autisme. Sensitivitas ini menyebabkan peningkatan perilaku seperti gelisah, berputar-putar, berayun-ayun, dan bertepuk tangan yang membentuk *self stimulation*. Pasien lain ada yang menunjukkan sensitivitas berlebih seperti sentuhan, suara, dan/atau cahaya (Adams, 2013). Eliminasi diet dan rotasi makanan menunjukkan bukti bermakna dalam mengurangi gejala autistik pada anak autisme. Pemberian suplementasi dan pengobatan biomedik sangat berguna bagi penyembuhan usus anak tersebut (Cubala-Kucharska, 2010).

5.2 RISIKO DEFISIENSI NUTRIEN

Anak autisme banyak yang menderita *selective eating*, secara signifikan berisiko mengalami satu atau dua defisiensi nutrisi. Defisiensi vitamin D dapat

Tabel 1. Faktor yang memengaruhi pemilihan diet

Jenis diet	Menurunkan Asupan karbohidrat	Menurunkan paparan toksin	Menurunkan asupan nutrisi yang tidak mudah dicerna
Diet rendah karbohidrat, tinggi protein	x		
SCD	x		
GFCF	x		
Feingold		X	
Diet rendah oksalat	x		X
Diet rendah glutamat			X
Diet rendah fenilalanin			X
Diet rendah <i>tyramine</i>			X
Diet rendah fenol	x		X

Sumber: Aitken, 2009

menyebabkan lemas otot dalam bentuk atrofi otot dan *optic neuropathy* karena defisiensi vitamin B₁₂. Defisiensi vitamin A menyebabkan kehilangan penglihatan (Adams, 2013).

Diet ketat yang dilakukan untuk anak autisme berisiko menyebabkan gangguan pertumbuhan bila tidak diberikan nutrisi pengganti dan suplementasi zat gizi lain dalam memenuhi kebutuhan, akan terjadi defisiensi zat gizi untuk tumbuh kembang anak-anak tersebut, meskipun diet ketat mungkin membuktikan perbaikan perilaku autistik, menurunkan perilaku hiperaktif dan meningkatkan konsentrasi anak autisme (Adams, 2013).

5.3 EFIKASI DIET KHUSUS

Setiap jenis diet digunakan berdasarkan alasan yang berbeda. Manfaat diet yang sama pada individu berbeda dapat memiliki pengaruh yang sama atau mirip dan bahkan berbeda pula (Aitken, 2009).

Tabel 2. Efikasi diet khusus pada autisme menurut survei *Autism Research Institute*

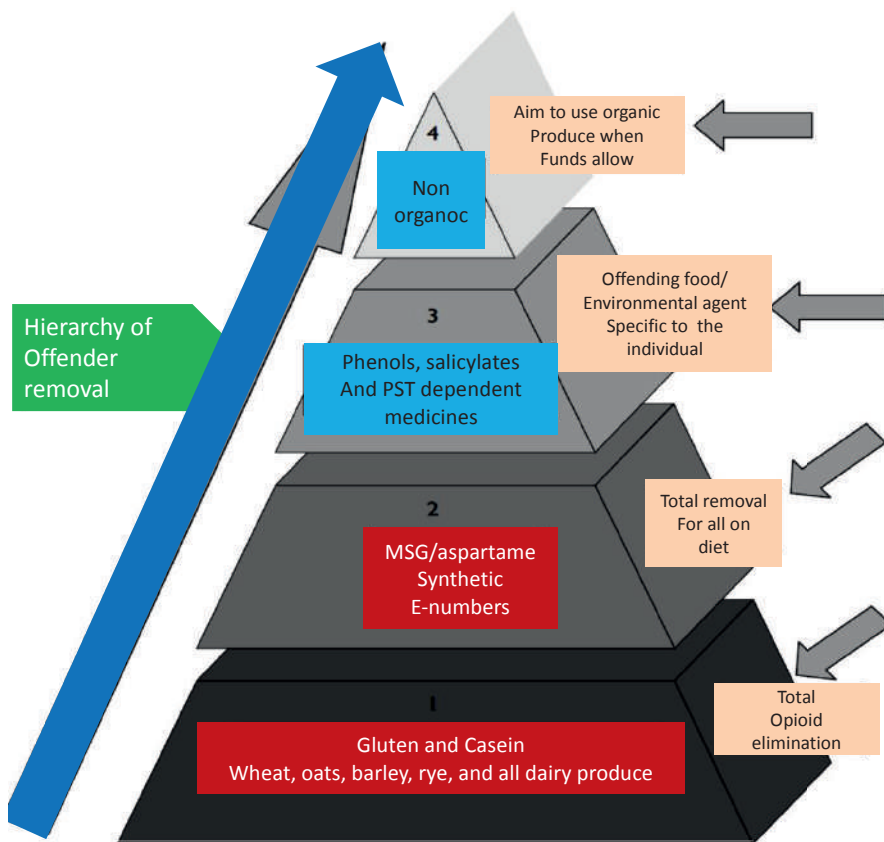
	Memburuk	Tidak ada perubahan	Lebih baik	Jumlah sampel
Diet <i>Candida</i>	1%	41%	58%	71
Diet bebas gula	3%	48%	49%	207
Diet <i>Feingold</i>	0%	45%	55%	96
GFCF	3%	27%	70%	237
Diet rotasi	3%	37%	60%	65
SCD	3%	33%	64%	33

Sumber: Aitken (2009) & Adams (2013)

5.4 PIRAMIDA ELIMINASI BAHAN DIET

Piramida eliminasi bahan diet pada Gambar 21 merupakan bagan skematis sederhana dari empat bagian diet yang harus dieliminasi pada pasien autisme (Kessick, 2009).

Berbagai protein makanan memiliki sekuens yang bertindak sebagai ligand reseptor opioid, yang didapat dari susu, produk unggas, sereal, dan sayuran. Peptida opioid dari protein makanan dikategorikan sebagai sumber eksogen dan mengandung residu tirosin dalam sekuensnya, terutama pada terminal N. Peptida opioid selalu mengandung *tyrosin-glysin-glysin-phenylalanine* sebagai



Gambar 21. Piramida makanan yang harus dieliminasi

Keterangan: Pada dasar piramida, semua jenis makanan yang mengandung gluten dan kasein harus dieliminasi dari diet, meskipun *casomorphin* tidak terdeteksi dalam urine. Pada piramida ke dua adalah bahan aditif yang meliputi MSG, aspartam, dan semua bahan sintesis dengan penomoran E. Pada tempat ke tiga adalah salisilat dan fenol. Tempat ke empat adalah mengganti makanan anorganik dengan makanan organik. (Sumber: Kessick, 2009)

bagian terminal, dan dapat diidentifikasi serta diisolasi dari pencernaan enzimatis protein utama (Mahr-un-Nisa & Akhtar, 2017).

Penelitian *double blind* dengan 400 subyek anak-anak sehat *preschool* menunjukkan peningkatan perilaku hiperaktif ketika diberikan minuman dengan pewarna *sunset yellow* (E122), *ponceau 4R* (E124), dan *natrium benzoate* (E211). Penelitian lain menunjukkan eliminasi pewarna buatan dalam makanan

Tabel 3. Kelompok makanan yang bertindak sebagai reseptor opioid

Kelompok makanan	Jenis makanan	Protein precursor	Referensi	
Susu	Susu dan produk susu	Lactoferin	Tani <i>et al.</i> , 1990	
		α -lactalbumin	Yoshikawa <i>et al.</i> , 1986	
		β -lactoglobulin	Yoshikawa <i>et al.</i> , 1986	
		α -casein	Zioudrou <i>et al.</i> , 1979	
		β -casein	Branti <i>et al.</i> , 1979	
Serealia	Gandum	κ -casein	Chiba <i>et al.</i> , 1989	
		Gluten	Fukudome & Yoshikawa, 1992	
	Barley	Gliadin	Ziudrou <i>et al.</i> , 1979	
		Hordain	Ziudrou <i>et al.</i> , 1979	
		Avanin	Ziudrou <i>et al.</i> , 1979	
		Secalin	Ziudrou <i>et al.</i> , 1979	
		Zein	Ziudrou <i>et al.</i> , 1979	
	Beras	Albumin	Takahashi <i>et al.</i> , 1994	
	Sayuran	Kedelai	α -protein	Ziudrou <i>et al.</i> , 1979
		Bayam	Rubisco	Yang <i>et al.</i> , 2003
Produk peternakan	Telur	Ovalbumin	Ziudrou <i>et al.</i> , 1979	

Sumber: Mahr-un-Nisa & Akhtar (2017)

menunjukkan perbaikan perilaku ADHD sebesar 30-50% tanpa efek samping (Adams, 2013).

Makanan dengan kandungan fenol yang tinggi memiliki potensi menyebabkan reaksi sindrom *leaky gut* pada pasien autisme karena kebocoran atau kerusakan usus halus. Fenol dan salisilat umumnya ditemukan di dalam makanan, pasien sindrom *leaky gut* memiliki kadar tinggi pada kedua senyawa ini di dalam darahnya sehingga menyebabkan intoleransi terhadap partikel spesifik (Reasoner & Wright, 2009).

National Academy of Science melaporkan pengaruh organofosfat dan karbamat pestisida terhadap perilaku dan neurotoksik dalam konsentrasi yang rendah. Paparan terhadap senyawa tersebut dapat melalui diet, sehingga mengonsumsi makanan organik merupakan pilihan untuk mengurangi gejala *neurodevelopmental* (Edelkind, 2012b).

5.5 PEMILIHAN DIET PADA PASIEN AUTISME

Berry *et al.* (2015) memberikan panduan diet pada autisme yang umum dilakukan di Amerika, meliputi diet eliminasi, fermentasi karbohidrat, eliminasi

Tabel 4. Inisiasi diet restriktif yang dapat dilakukan orang tua/pengasuh

Diet	Restriksi makanan
Diet eliminasi	Eliminasi 6 jenis makanan: telur, susu, gandum, kedelai, kacang tanah, ikan/kerang
Oligo-di-monosakarida yang dapat difermentasi dan polyols (FODMAP)	Makanan mengandung fruktosa (misalnya buah, sirup jagung tinggi fruktosa), laktosa (misalnya susu, produk susu), fruktans (misalnya gandum, bawang putih), galaktan (misalnya kacang-kacangan), polyol (misalnya sorbitol, ceri, alpukat)
Pewarna makanan/ <i>aditif makanan</i>	Makanan yang mengandung bahan <i>aditif makanan</i> dan pewarna makanan
GFCF	Makanan mengandung gluten dan kasein
Diet ketogenik/modifikasi Atkins	Makanan tinggi karbohidrat, termasuk gula
SCD	Sereal dan grain, daging yang diproses, sayur kalengan, buah kalengan, jus jeruk pada umumnya, kedelai, buncis, kecambah kacang, kacang hijau, kacang fava, yoghurt, susu, keju, umbi-umbian, kari, serbuk bawang merah, serbuk bawang putih.

Sumber: Berry et al. (2015)

aditif makanan, *gluten free-casein free* (GFCF), diet ketogenik, diet modifikasi Atkins, dan diet karbohidrat spesifik (SCD). Panduan ini didasarkan pada reaksi hipersensitif yang dialami oleh pasien autisme. Diet ini diberikan untuk mengatasi masalah gastrointestinal (Elder, 2008).

Beberapa diet populer yang telah digunakan untuk pasien autisme akan dibahas pada subbab di bawah ini.

5.5.1 Diet sehat seimbang

Alasan penggunaan diet ini karena manusia memerlukan nutrisi tertentu yang penting untuk fungsi tubuh, termasuk vitamin, mineral, asam lemak, dan asam amino. Diet seimbang kaya akan serat sayur, buah, protein, dan lemak tertentu membantu memenuhi kebutuhan tersebut (Adams, 2013).

Pada diet ini yang dilakukan dan perlu diperhatikan sebagai berikut.

1. Mengonsumsi 3-4 sayuran bernutrisi dan 1-2 kali buah setiap hari (jagung bukan sayuran). Kentang memiliki nilai nutrisi yang sedikit, khususnya saat digoreng. Jus buah mengandung sedikit nutrisi daripada mengonsumsi buah utuh.

2. Mengonsumsi setidaknya 1-2 kali protein (daging, ayam, telur, kacang-kacangan), jika anak menunjukkan gejala iritabel pada makanan berprotein, ganti dengan makanan ringan yang mengandung protein sedikit, dan diberikan lebih sering.
3. Mengurangi konsumsi gula (soda, permen, dll).
4. Menghindari *junk food*, kue kering, keripik, dll, karena kandungan nutriennya hampir tidak ada.
5. Mengurangi atau menghilangkan sama sekali makanan yang digoreng atau makanan yang mengandung lemak trans.
6. Menghindari makanan yang mengandung bahan *aditif makanan*, termasuk pewarna makanan, perasa makanan, penguat rasa, dan antioksidan sintetis.
7. Mengonsumsi makanan organik jika memungkinkan, karena mengandung pestisida yang lebih rendah. Susu dan ayam organik mengandung asam lemak Ω -3 yang lebih tinggi, jika mengonsumsi makanan non-organik, cuci buah dan sayur dengan baik, kupas kulitnya (Aitken, 2009; Adams, 2013).

Diet ini memberikan beberapa keuntungan sebagai berikut.

1. Buah dan sayur mengandung vitamin dan mineral penting dan fitonutrien untuk meningkatkan dan memperbaiki kesehatan mental.
2. Protein diperlukan untuk menyediakan asam amino, yang merupakan *building blocks* untuk neurotransmitter, asam amino, dan protein dalam tubuh merupakan kunci utama.
3. Mengurangi gula dapat mencegah hipo- dan hiper-glikemi yang berlangsung cepat, dapat menyebabkan iritabel dan kesulitan konsentrasi.
4. Bahan aditif makanan dapat mengiritasi individu yang sensitif, menyebabkan masalah perilaku dan lainnya. Makanan organik memiliki kadar pestisida yang lebih rendah (Adams, 2013).

5.5.2 Diet bebas kasein dan gluten atau *Gluten Free-Casein Free Diet (GFCF)*

Diet GFCF adalah diet eliminasi yang melibatkan makanan tertentu, seperti gluten dan kasein, banyak penelitian mengamati pengaruh diet ini pada gejala autisme (Cieslińska et al., 2017). Dasar penggunaan diet ini adalah eliminasi makanan berbahan dasar gluten dan kasein. Semua susu mamalia dan produk susu dihindari. Begitu pula dengan produk makanan berbahan dasar terigu

dan gandum, diikuti dengan reduksi kadar opioid yang diproduksi tubuh dan memperbaiki gejala dan perilaku. Diet GFCCF ini sangat populer digunakan pada pasien autisme, namun bukanlah diet wajib bagi pasien autisme (Lord, S. 2009).

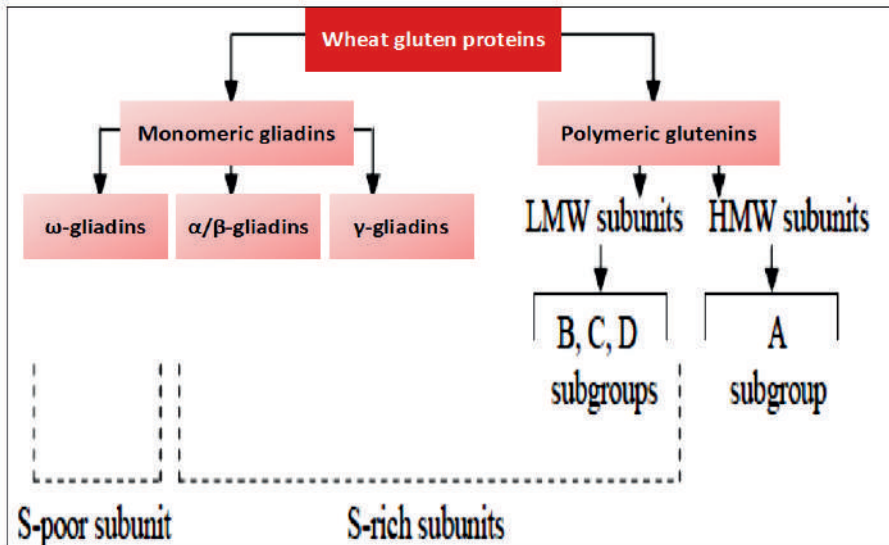
Diet GFCCF bertujuan meminimalisir metabolisme tubuh yang menghasilkan peptida mirip opioid, merupakan hasil dari metabolisme gluten dan kasein yang akan diserap ke dalam aliran darah melalui permeabilitas usus yang abnormal atau *leaky gut*. Peptida mirip opioid ini akan masuk ke dalam *blood brain barrier* (BBB) yang akan mengganggu sejumlah proses neurologi di tubuh dan otak (Lord, 2009). Peptida ini menyentuh neuroreseptor opioid dan menimbulkan efek negatif neurotransmisi (Mulloy *et al.*, 2010), menyebabkan masalah perilaku dan peningkatan gejala autisme (Whiteley *et al.*, 1999). Peneliti memercayai bahwa opioid pada gluten dan kasein adalah racun bagi anak autisme yang menyebabkan perilaku negatif dan gangguan tumbuh kembang. Penggunaan diet ini dapat menurunkan permeabilitas usus termasuk sindrom *leaky gut*.

Tes urine untuk mengetahui peptida, khususnya *indolyl-3-acryloylglycine* (IAG) digunakan sebagai biomarker penggunaan diet ini. Pada pasien autisme, kadar IAG cenderung melebihi normal (Lord, 2009). Pembentukan IAG diduga melalui jalur metabolisme yang salah, dalam kondisi normal, triptofan dikatabolis menjadi *indole pyruvate* dan *indole acetat*, namun karena terjadi disbiosis atau perubahan komposisi mikrobiota usus, triptofan diubah menjadi derivat indole yang kemudian diserap oleh usus dan diubah menjadi *indolyl acrylic acid*, selanjutnya mengalami konjugasi di hati menjadi IAG. IAG merupakan gambaran detoksifikasi prekursor asam yang memengaruhi membran usus (Van De Sande *et al.*, 2014).

Gluten dan pengaruhnya pada Autisme

Total protein non gluten (albumin dan globulin) dalam gandum sekitar 25%, dan kebanyakan berupa protein monomerik. Protein dalam gluten, berdasarkan berat molekulnya dibagi menjadi 3 (Gambar 22), yaitu:

1. protein gluten kaya sulfur dengan berat molekul 50 kDa, terdiri dari gliadin α -, β -, dan γ serta B dan C-LMW glutenin;
2. protein gluten miskin sulfur dengan berat molekul 50 kDa, terdiri dari gliadin ω dan D- LMW glutenin; dan
3. protein gluten dengan berat molekul 100 kDa, seperti HMW (Humphries, Pretorius, & Naudé, 2008).



Gambar 22. Klasifikasi gluten

Keterangan: Protein gluten mengandung epitop yang menstimulasi sel T dan menyebabkan penyakit *celiac*. Gliadin α -, β -, dan γ dikenal sebagai pemicu antibodi IgE. Epitop memicu respons imun yang menyebabkan kerusakan di usus halus. (Sumber: Humphries *et al.*, 2008)

Kandungan gliadin dan glutenin berkisar 60–90% dari total protein gandum, yang merupakan protein kaya kandungan asparagin, glutamin, arginin/prolin, namun miskin kandungan lisin, triptofan, dan metionin. Protein gliadin merupakan alergen kuat yang memicu berbagai reaksi alergi makanan dan asma. Gliadin ω -5 dan ω 1,2 merupakan kelompok yang sangat imunoreaktif (Humphries *et al.*, 2008).

Epitop gliadin α merupakan jenis yang paling imunogenik. Peptida gliadin dengan kandungan prolin dan glutamin yang tinggi merupakan substrat yang sempurna untuk terjadinya reaksi enzim *transglutaminase-2* (TG2) yang selanjutnya mengaktifkan epitop sel T, meliputi epitop CD (Humphries *et al.*, 2008).

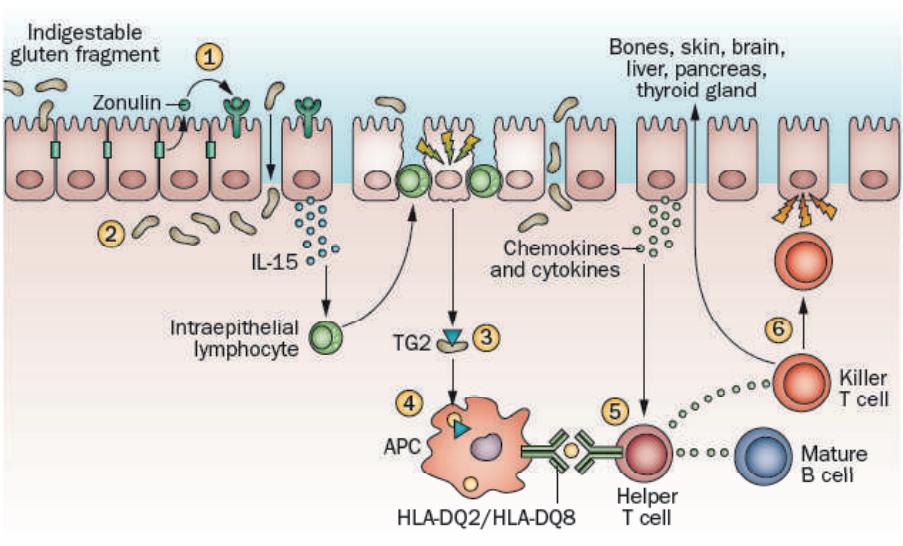
ENS dan nervus vagus pada autisme

Enteric Nervous System (ENS) juga termasuk saraf vagus. ENS terdiri dari jutaan neuron yang mengatur motilitas *gut* *independently* dari otak dan

tulang belakang. Saraf vagus tergantung baik saraf *afferent* dan *efferent* yang berhubungan dengan usus dan otak. Serat saraf *afferent* merangsang sistem imun, mikrobium dan informasi nutrisi dari usus untuk berkomunikasi dengan otak. Sel saraf dapat mengukur keasaman usus dan mengalami inflamasi ketika terjadi perubahan asam. Senyawa neuroaktif diproduksi oleh mikrobiota usus, termasuk DA, serotonin (5-HT), GABA dan Histamin (His) diketahui sebagai senyawa neuroaktif yang memengaruhi otak pasien autisme melalui saraf vagus (Cieślńska *et al.*, 2017).

Mekanisme toksisitas gluten pada pasien celiac disease gen HLA –DQ2

Toksitasitas gluten yang terjadi di dalam usus disebut gluten enteropati sensitif atau *celiac disease*. Kondisi ini merupakan peradangan usus karena masuknya gliadin yang merupakan produk tidak lengkap hasil pencernaan gluten dengan berat molekul besar. Pada kasus *celiac disease*, gliadin dengan rantai peptida dengan



Gambar 23. Mekanisme gluten enteropati pada pasien *celiac disease*

Keterangan: Setelah gliadin masuk dalam ruang intraseluler, kemudian secara khusus melalui proses transgenik oleh enzim transglutaminase berinteraksi dengan gen HLA-DQ2 memengaruhi kekebalan tubuh yang disebut APC (*antigen presenting cell*) untuk kemudian menimbulkan peradangan sitotoksik pada sel T, sehingga terjadi peradangan atau luka yang menimbulkan *celiac disease* pada autisme. (Sumber: Leffler *et al.*, 2015)

panjang <9 rantai mampu menyeberangi perbatasan mikrovili usus dan masuk ke ruang intraseluler seperti terlihat pada Gambar 23 (Leffler *et al.*, 2015).

Pengaruh kasein pada autisme

Protein susu memiliki peptida opioid dan kebanyakan memiliki ligand reseptor opioid seperti pada Tabel 5 (Mahr-un-Nisa & Akhtar, 2017).

Kasein adalah protein susu yang memiliki struktur molekul hampir sama dengan gluten. Kasein (bahasa Latin *caseus* = keju) adalah fosfoprotein yang dominan ditemukan pada susu dan keju (Aitken, 2009), ketika dikoagulasi dengan rennet, kasein menjadi parakasein. Penggunaan istilah kaseinogen saat ini sebagai protein yang tidak terkoagulasi dan kasein sebagai protein yang terkoagulasi. Kasein terdapat dalam susu dan merupakan suatu garam dari kalsium. Kasein tidak terkoagulasi dengan panas. Kasein dipresipitasi oleh asam dan dengan enzim rennet, yaitu enzim proteolitik yang didapatkan dalam otot betis.

Kasein memiliki struktur molekul yang hampir sama dengan gluten, pada kebanyakan diet bebas gluten dikombinasi dengan diet bebas kasein (GFCCF). Kasein sering disebut sebagai sodium kasein, kalsium kasein atau protein susu, sering ditemukan pada biskuit energi, minuman atau makanan kemasan. Penggunaan protein kedelai dilarang, karena molekul protein kedelai hampir sama dengan molekul gluten dan kasein (Aitken, 2009).

Tabel 5. Prekursor protein susu dan peptida bioaktif

Prekursor	Peptida bioaktif
<i>Bovine milk</i>	
□ – <i>casein</i>	Casoxin A
□ – <i>casein</i>	Casoxin B
□ – <i>casein</i>	Casoxin C
<i>αs1 – casein</i>	Exorphin
<i>β-casein</i>	<i>β</i> -casomorphin 4
<i>β-casein</i>	<i>β</i> -casomorphin 5
<i>β-casein</i>	<i>β</i> -casomorphin 7
<i>β-casein</i>	<i>β</i> -casomorphin 8
Bovine serum albumin	Serorphin
<i>α-lactalbumin</i>	<i>α</i> -lactorphin
<i>β-lactoglobulin</i>	<i>β</i> -lactorphin
Buffalo milk	
<i>β-casein</i>	<i>β</i> -casomorphin 7

Sumber: Mahr-un-Nisa & Akhtar (2017)



Struktur kasein

Kasein terdiri dari banyak komponen dan jenis, antara lain:

- α_1 - *casein*: merupakan protein kasein utama yang mengandung 8 fosfoserin, memiliki berat molekul 23.000 (~ 38.49%).
- α_2 - *casein*: merupakan protein kasein utama yang mengandung fosfoserin, memiliki berat molekul 25.000 (~ 10.06%). Kasein α_1 dan α_2 sangat sensitif terhadap konsentrasi garam kalsium dan mudah terpresipitasi.
- β - *casein*: mengandung 5 residu fosfoserin, lebih hidrofobik daripada α s dan κ -*caseine*. Berat molekul 24.000 (~ 38.74%)
- κ - *casein*: merupakan glikoprotein dengan hanya satu grup fosfoserin. Berat molekul 19.000 (~ 12.57%). Keberadaannya membuat kasein *micelle* lebih stabil.
- γ - *casein*, merupakan protein kasein minor dengan jumlah yang sedikit (3-7%) (Phadungath, 2005).

Kasein adalah protein yang tidak sensitif terhadap suhu, pada suhu di atas 120°C menyebabkan kasein tidak dapat larut. Kasein sensitif terhadap perubahan pH. Sebanyak 80-95% kasein normal dalam susu membentuk koloid, disebut kasein *micelles*, 95% merupakan protein, dan 6% adalah koloid kalsium fosfat (CCP) yang terdiri dari kalsium, magnesium, fosfat dan sitrat. *Casein micelles* memiliki diameter berkisar antara 50-500 nm, berat molekul berkisar antara 106-109 Da (Phadungath, 2005).

Monomer kasein α_1 -, β -, dan κ - membentuk *uniform* kecil disebut *submicelles*, distabilkan oleh ikatan hidrofobik dan kalsium kaseinat. Masing-masing *submicelle* diagregasi dan disatukan oleh ikatan CCP. Struktur *micelles* dilindungi oleh kasein α_1 - dan κ - (Phadungath, 2005).

β -*casein* terdiri dari dua varian utama, yaitu β -*casein* A1 dan A2. Struktur kedua jenis ini dibedakan berdasarkan posisi keberadaan histidin (his) (jenis A1) dan prolin (pro) (jenis A2) pada urutan asam amino ke 67 dari 209 urutan asam amino pembentuk kasein (Brooke-Taylor *et al.*, 2017).

Protein susu memiliki sekuens peptida opioid dan memiliki ligand reseptor opioid, disebut exorphin dan casoxin D yang dihasilkan oleh α_1 -casein. β -caseine sendiri menghasilkan β -casomorphin (β -CM) yang terdiri dari β CM 4, β CM 5, β CM 6, β CM 7 dan β CM 8, sementara κ - casein menghasilkan casoxin A, B, dan C (Mahr-un-Nisa & Akhtar, 2017).

Peptida opioid β -CM7 dan aktivitas DPP4

β -*casomorphin-7* (β -CM7) adalah peptida bioaktif yang dihasilkan dari hidrolisa tipe kasein A1. β -CM7 dapat memicu terjadinya *non-communicable disease*, termasuk kanker, penyakit jantung, dan autisme. Penelitian menunjukkan terdapat hubungan antara varian A1 dan A2 β -*casein* dengan saluran pencernaan, khususnya intoleransi laktosa (Asledottir *et al.*, 2017). β -CM7 dapat menyebabkan penurunan konsentrasi GSH intraseluler pada kultur sel neuronal Sh-SY5Y yang dipicu oleh penurunan pengambilan *cistein* seluler yang merupakan prekursor pembentukan (Deth *et al.*, 2016).

β -CM7 terdiri dari Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile sebagai opioid eksogen yang dilepaskan dari β -*casein* di dalam susu sapi ke dalam pasien autisme. Peptida β -CM7 didegradasi di dalam saluran gastrointestinal oleh enzim hidrolisat *dipeptidyl peptidase IV* (DPP4), proses ini diinduksi oleh mikrobiota (Cieřlińska *et al.*, 2017).

Famili enzim *dipeptidyl peptidase* mampu memotong ikatan *prolyl* dari dua N-terminal, dengan demikian dapat memecah peptida seperti β -CM7 dan juga hormon yang tersirkulasi, neuropeptida dan *chemokine* seperti CXCL-12 menjadi di- dan tri-peptida yang dapat diangkut melewati mukosa intestinal. DPP4 diekspresikan pada kebanyakan organ di dalam tubuh, termasuk paru-paru dan saluran pencernaan, di sel epitel, sel endotelium, dan sel imun, misalnya limpa. DPP4 diteliti sebagai protein diet karena ditemukan sebagai enzim di *brush border*. Enzim ini juga ditemukan di sel imun dan dikode sebagai CD26 dan berperan penting dalam respons imun yang tergantung pada sel T selain sebagai anti-inflamasi (Cieřlińska *et al.*, 2017).

Peptida β -CM7 diketahui sebagai reseptor agonis μ -Opioid (MOR), dan juga dapat berinteraksi dengan sistem serotonin dan menimbulkan efek *narcotic pain* yang mirip dengan senyawa morfin. Peptida opioid turunan gluten (exorphins seperti A4, A5, B4 dan B537) yang menimbulkan pengaruh yang sama di otak melalui interaksi dengan reseptor δ -opioid (Cieřlińska *et al.*, 2017).

Mekanisme otak dipengaruhi oleh peptida opioid derivat kasein β -CM7

β -CM7 dipicu oleh kerusakan pencernaan akibat kasein. β -CM7 ditemukan setelah stimulasi *in vitro* pencernaan pankreas dan intestinal. Terdeteksinya β -CM7 di dalam darah setelah usia 1 tahun konsumsi susu sapi dan pada autisme konsentrasi β -CM7 lebih tinggi daripada anak normal. Kadar yang tinggi secara

signifikan meningkatkan keparahan perilaku autistik. β -CM7 dapat melewati membran usus dan mencapai BBB melalui aliran darah. β -CM7 memengaruhi perilaku autistik melalui reseptor μ -opioid di otak, untuk mengetahuinya diperlukan uji *adenylate cyclase* dan *naloxone challenge test*. Uji *adenylate cyclase* berguna untuk mengetahui ikatan antara reseptor agonis opioid terhadap reseptor μ -opioid yang kemudian mengaktifkan enzim *adenylate cyclase*. Aktivitas enzim yang tinggi menunjukkan bahwa senyawa yang diuji menginduksi aktivitas opioid yang diinginkan. *Naloxone challenge test* merupakan uji penghambatan di mana afinitas reseptor μ -opioid antagonis naloxone diblok oleh interaksi opioid eksogen. β -CM7 menginduksi aktivitas opioid melalui ikatan dengan reseptor μ -opioid (Cieślińska *et al.*, 2017).

Inisiasi diet GFCF

1. Mencoba (*experiment*)
Sebelum benar-benar mencoba diet ini, secara bertahap perkenalkan alternatif bahan pengganti gluten dan kasein, misalnya pasta beras, *waffle* bebas gluten, dan makanan bebas gluten/kasein lainnya. Gunakan susu bebas gluten dan kasein atau susu nabati.
2. Menyelidiki dan menggali informasi dari buku, buku resep, video dan *website* autisme sehingga lebih familiar dengan diet ini, mengetahui makanan yang diperbolehkan dan dilarang.
3. Menciptakan menu makanan, membuat daftar makanan bebas gluten dan bebas kasein.
4. Berbelanja—membeli bahan makanan sesuai dengan menu makanan yang dibuat, seperti membeli tepung GFCF, susu, dan bahan baku lainnya.
5. Mulai mengeliminasi makanan, dimulai dengan mengeliminasi makanan yang mengandung kasein selama 2 minggu, kemudian gluten dan keduanya selama 3-6 bulan (Lord, 2009).

Hal-hal yang perlu diperhatikan pada pelaksanaan diet GFCF

1. Tidak boleh menambahkan jumlah gula dalam makanan.
2. Perhatikan kemasan produk, jika tidak tertera *gluten free* dan *casein free*, hubungi produsen agar anda lebih yakin.
3. Berikan suplementasi enzim pencernaan seperti DPP4. DPP4 dapat membantu mencerna beberapa peptida dari kasein dan senyawa lain yang



Tabel 6. Makanan yang mengandung gluten

Gandum <i>Rye</i>	Kamut <i>Triticale</i>	<i>Semolina</i> <i>Malt</i>	<i>Dextrin</i> dan <i>maltodextrin</i> Pewarna makanan dan perasa
<i>Barley</i> <i>Spelt</i>	<i>Oat</i> <i>GF oat</i>	<i>Hydrolized vegetable proteins</i> <i>Bologna</i> dan <i>hotdog</i>	Saus kedelai Kentang goreng dan sosis

Sumber: Lord (2009)

Tabel 7. Makanan yang mengandung kasein

Susu	Krim	Bir	<i>Cool whip</i>
Keju	Es krim	Galaktosa	Asam laktat
Yoghurt dan kefir	Krim asam <i>Whey</i>	Kasin, kaseinate Laktosa	Tuna kalengan Keripik kentang
Mentega	Susu coklat	<i>Lactalbumin</i>	<i>Hotdog</i> dan <i>bologna</i>

Sumber: Lord (2009)

bersifat opioid. Hindari penggunaan jagung dan kedelai, karena kedua jenis makanan ini juga bersifat hipersensitif, kecuali jagung organik.

4. Pastikan kebutuhan nutrisi anak terpenuhi dengan penambahan suplementasi kalsium atau multivitamin dan mineral.
5. Bisa ditambahkan makanan sehat seperti sayuran dan makanan fermentasi, makanan tinggi anti oksidan (Raithel *et al.*, 2005).

Efikasi diet

Beberapa pasien autisme menunjukkan perbaikan setelah menggunakan diet GF/CF ini dalam berbagai aspek, meliputi perbaikan pada usus, konsentrasi, pola tidur, dan komunikasi sosial, namun tidak memperbaiki fungsi kognitif atau *motor skill* (Clarke, 2010).

Knivsberg *et al.*, (2002) melakukan studi dengan mengevaluasi efek diet bebas gluten dan kasein pada 20 anak autisme dengan abnormal peptida urin dan menunjukkan perbaikan yang signifikan pada kelompok anak-anak mengikuti diet bebas gluten dan kasein selama satu tahun pada kemampuan komunikasi, bahasa, dan keterampilan motorik. Perbaikan dalam hubungan sosial, kemauan untuk belajar dan perilaku lainnya. Anak-anak yang mengikuti diet bebas gluten dan kasein memiliki perilaku autistik yang lebih baik setelah intervensi satu tahun (Neggers, 2011).

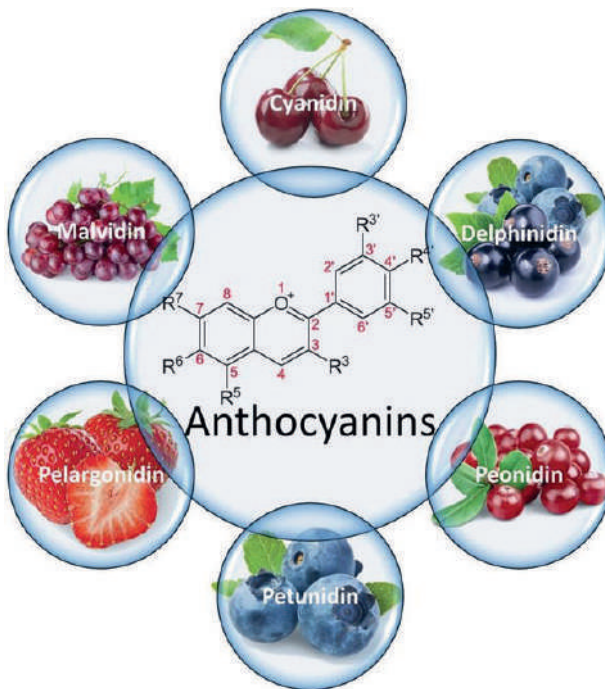
Tabel 8. Efikasi diet bebas gluten bebas kasein menurut *Autism Research Institute*

Karakteristik macam Diet	Memburuk	Tidak ada perubahan	Lebih baik	Jumlah sampel
Bebas gluten dan bebas kasein	3%	32%	65%	1446
Bebas kasein	2%	49%	49%	5574
Bebas gluten (gandum)	2%	50%	48%	3159

Sumber: Aitken (2009) & Adams (2013)

5.5.3 Diet eliminasi senyawa fenolik dan salisilat

Senyawa fenol terdiri dari kelompok molekul yang luas dan banyak jenisnya, diklasifikasikan sebagai metabolit sekunder tanaman. Senyawa ini memiliki struktur dan fungsi yang beraneka ragam. Senyawa fenol dikenal sebagai metabolit sekunder yang penting karena berlimpah manfaatnya. Senyawa ini disintesis selama perkembangan normal tumbuh dan ketika jaringan tanaman mengalami stres lingkungan (Gonz, 2015). Fenol mirip dengan salisilat dalam hal struktur atom, ditemukan secara alami, kebanyakan dalam buah jeruk dan berbagai jenis

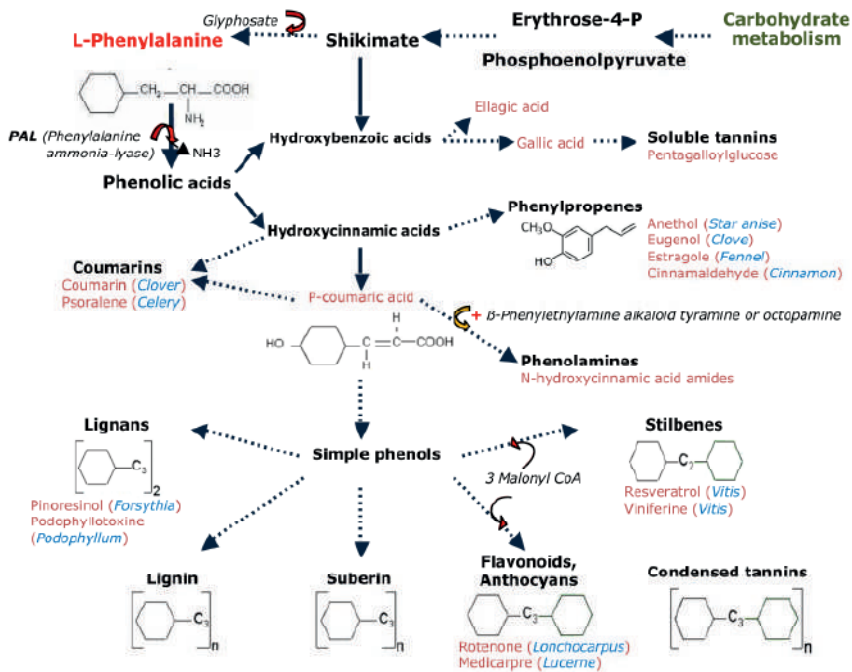


Gambar 24. Fenol kelompok flavonoid dalam buah

Keterangan:
Anthocyanins terdapat pada buah-buahan.
(Sumber: Cosme *et al.*, 2017)

obat penghilang rasa sakit. Fenol juga ditemukan di dalam makanan siap saji dalam bentuk *preservatives* (Aitken, 2009).

Polifenol merupakan senyawa antioksidan yang paling melimpah dalam diet manusia. Dua kelompok utama polifenol, disebut flavonoid dan nonflavonoid. Flavonoid terdiri dari flavanon, flavon, *dihydroflavonol*, flavonol, *flava* Ω -3-*ol*, *anthocyanidin*, *isoflavone*, dan *proanthocyanidin*. Kelompok nonflavonoids diklasifikasikan berdasarkan jumlah atom karbon yang dimiliki, terdiri dari subgrup: fenol sederhana, kumarin, *benzefenol*, *xanthone*, *stilbenes*, *chalcone*, lignan, dan *secoiridoid* (de la Rosa *et al.*, 2010). Fenol menunjukkan peran penting dalam mengontrol kadar kolesterol dalam darah. Penurunan kadar fenol di dalam tubuh dapat meningkatkan kolesterol. Interaksi fenol dalam tubuh dikontrol



Gambar 25. Jalur sintesis senyawa fenolik pada tumbuhan

Keterangan: *metabolism carbohydrate* dari *phosphoenolpyruvate* dengan bantuan *erythrose-4-p* menjadi *shikimate* dengan *glyphosate* berubah menjadi *L-Phenylalanine*. Fenol bisa berfungsi sebagai lignans, lignin, suberin, flavonoid, *anthocyanins*, dan stilbenes. (Sumber: Ewané *et al.*, 2012)

oleh *pyridoxal 5-phosphate* (P5P), bentuk aktif vitamin B₆. Tingginya kadar P5P memiliki efek negatif terhadap jalur PST (Aitken, 2009).

Kegagalan metabolisme fenol pada autisme

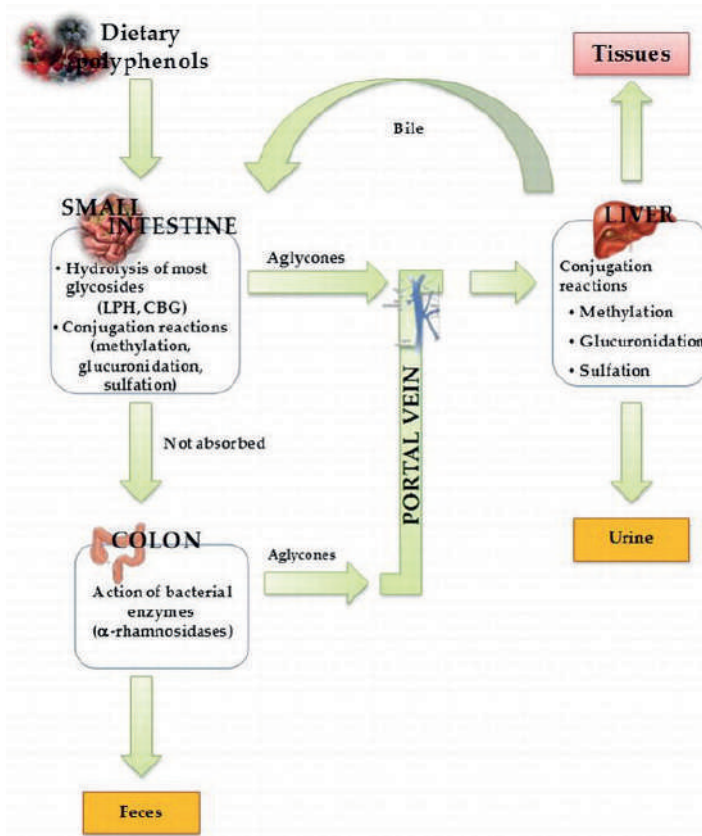
Pada anak autisme tubuhnya tidak mampu dalam metabolisme fenol disebabkan penurunan aktivitas enzim fenol sulfotransferase A1 (SLUT1-A1) dan sulfotransferase A3 (SLUT-A3) atau disebut phenolsulfotransferase (PST), sehingga fenol dan amin di dalam tubuh tidak dapat disulfasi dan dinonaktifkan, menyebabkan pasien mengalami migrain karena tingginya kadar kedua senyawa tersebut (Waring & Klovrrza, 2010). Otak juga memerlukan PST untuk mengeluarkan senyawa toksik, jika PST dalam tubuh rendah dan mengonsumsi makanan tinggi fenol dan aditif, maka kadar PST untuk otak tidak dapat tercukupi untuk mengatalisis senyawa beracun di otak, sehingga otak akan terbakar. Salisilat tidak hanya memerlukan PST tapi juga menekan produksi PST dalam tubuh sehingga kadar PST semakin rendah (Edelkind, 2012b).

Kegagalan metabolisme fenol di dalam tubuh menyebabkan pasien autisme mengalami hipersensitif/intoleransi terhadap makanan yang mengandung fenol,

Tabel 9. Kandungan fenol dalam makanan dan minuman

Makanan (mg/g)	Kandungan sulfat	Minuman (mg/l)	Kandungan sulfat
Almon	0.9	Bir	260
Roti (coklat)	1.5	Cider	270
Roti (putih)	1.3	Susu kelapa	500
Brokoli	0.9	Kola	80
<i>Brussel sprout</i>	0.9	Jus apel	70
Kubis	0.8	Jus anggur	200
Kurma	1.1	Jus tomat	250
Kembang kol	0.5	Susu sapi	100
Apel kering	4.9	ASI	5
Aprikot kering	3.0	Anggur merah (<i>wine</i>)	380
Pasta, gandum	0.3	Anggur putih (<i>wine</i>)	300
Kacang tanah	0.7		
Prunes	1.0		
Kismis	1.3		
Biji bunga matahari	0.6		

Sumber: Gray (2013)



Gambar 26. Metabolisme fenol dalam tubuh

Keterangan: Diet yang mengandung *polyphenols* diabsorpsi dalam usus kecil, tetapi tidak diserap dalam *colon*. Ekskresinya melalui feses dan urin. (Sumber: Cosme *et al.*, 2017).

catecholamine atau flavonoid. Contoh makanan tinggi fenol dalam tabel 9 (Gray, 2013). Enzim PST terlibat dalam degradasi fenol dan salisilat. Fungsi enzim ini tergantung pada sejumlah faktor diet, seperti bioflavonoid. Tabel 9 adalah produk suplemen enzimatis yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar fenol di dalam tubuh pasien autisme (Aitken, 2009).

Penanganan kelebihan fenol dalam tubuh pasien autisme

Suplementasi sulfur baik secara oral maupun trans-dermal menggunakan magnesium sulfat (garam Epsom) di dalam bak mandi sangat disarankan. Garam

Tabel 10. Produk suplemen enzimatis untuk menurunkan fenol dalam darah pada pasien autisme

Produk	Manufaktur	Kandungan
V-Gest	Enzymedica	<i>Amylase, Alpha-Galactosidase, Cellulase, Glucoamylase, Protease, Maltase, Invertase, Lactase, Lipase, Pectinase dengan phytase, Helicellulase, dan Xylanase</i>
No-Phenol	Houston	<i>Zyphenase, Xylanase, CereCalase (Hemicellulase, beta-glucanase, phytase)</i>
Phenol Assist	Kirkman	<i>Xylenase, CereCalase, Cellulase, Beta-glucanase, Phytase, Alpha- Amylase, Glucoamylase, Alpha-Galactosidase</i>

Sumber: Aitken (2009)

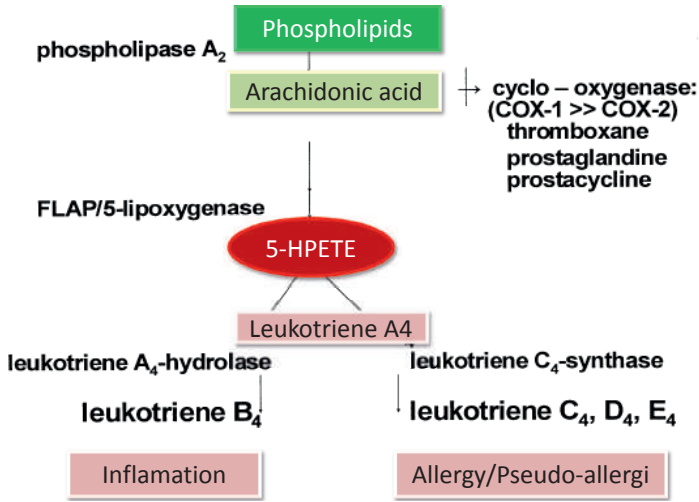
Epsom melepaskan sulfat dan magnesium yang dapat diabsorpsi tubuh melalui kulit. Metode ini cukup efektif meningkatkan kadar sulfat dalam tubuh, jika kesulitan menggunakan garam Epsom, pemberian krim yang dibuat dengan garam Epsom dapat dijadikan alternatif. Konsumsi makanan yang mengandung protein sulfur (metionin dan sistein) dan konsumsi senyawa sulfat anorganik umumnya mampu memenuhi kebutuhan sulfat pada autisme (Adams, 2013).

Mekanisme salisilat dalam reaksi alergi

Salisilat secara alami ditemukan pada buah-buahan dan sayuran, kadarnya bervariasi tergantung varietas dan kondisi pertumbuhannya. Salisilat dapat menyebabkan reaksi pseudo-alergi akibat metabolisme *leucotrine* berlebihan pada jalur metabolisme *Eicosanoid*, karena pasien menunjukkan tanda penghambatan *cyclooxygenase* (COX-1) (Raithel *et al.*, 2005) dan juga meningkatkan perilaku hiperkinetik (Ly *et al.*, 2017).

Fosfolipid pada satu sisi mengakibatkan berkurangnya produk *cyclooxygenase* (misalnya pelindung jaringan derivat prostaglandin, *prostacycline, thromboxan*), dan di sisi lainnya mempercepat metabolisme *arachnoid acid* melalui jalur metabolisme leukotrien A4. Leukotrien mengalami reaksi enzimatis menjadi *leucotriene B4* (agen kemotaktik) atau *leucotrine A4* dapat melalui jalur *leucotriene C4 synthetase* sehingga terbentuk *leucotrine D4* dan *E4*, atau disebut juga *slow reacting substances of anaphylaxis* (SRS) (Raithel *et al.*, 2005).

Variasi gejala intoleransi salisilat pada orang berbeda-beda, tergantung jalur leukotrin A4 hidrolase atau *C4 synthetase*. Leukotrin B4 terlibat dalam proses



Gambar 27. Metabolisme *Eicosanoic* dan mekanisme *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID)

Keterangan: *phospholipids* oleh enzim *phospholipase A2* menjadi *arachidonic acid*. *arachidonic acid* oleh enzim *5-lipoxygenase* menjadi 5-HPETE, 5-HPETE menjadi *leukotriene A4*. (Sumber: Raithel *et al.*, 2005)

inflamasi (misalnya kolitis kronis), sementara leukotrin C4 mengarah pada reaksi *pseudoallergy* seperti angioderma, asma dan urtikaria (Raithel *et al.*, 2005).

Diet rendah pseudoalergen

Pseudoalergi menyerupai alergi, tidak sama dengan reaksi alergi, pseudoalergi menyebabkan reaksi langsung di dalam tubuh tanpa keterlibatan antibodi IgE. Keberadaan IgE diperlukan untuk diagnosis alergi menggunakan *skin test* atau *blood test*. Pseudoalergen hanya dapat didiagnosis melalui diet eksklusi, dilanjutkan dengan uji provokasi (NHS, 2017).

Diet pseudoalergen adalah diet rendah aditif dan beberapa senyawa alami di dalam makanan seperti salisilat dan histamin. Zat aditif meliputi senyawa tambahan di dalam makanan kemasan untuk memperbaiki rasa (penguat rasa), penampakan (warna) atau pengawet. Histamin secara alami terdapat dalam makanan, seperti daging, *seafood*, keju dan kacang-kacangan (NHS, 2017).

1. Fase rendah pseudoalergen
Diet ini dilakukan konsumsi makanan yang rendah salisilat, tanpa aditif makanan, rendah histamin dan makanan siap saji selama minimal 3 minggu. Pengaruh diet dapat diamati dalam 10-14 hari (NHS, 2017).
2. Fase diperkenalkan kembali (*Reintroduced phase*)
Dalam 3 minggu setelah fase rendah pseudoalergen dan jika terjadi perbaikan, maka dilanjutkan pada fase pengenalan kembali makanan penyebab pseudoalergi seperti *urticaria*, namun jika tidak ada perbaikan, lakukan fase eliminasi dan konsultasi ke dokter nutrisi dan penyakit metabolik.
Fase ini dibagi menjadi:
 - a. Fase 1. Diet rendah pseudoalergen diberikan kembali jika gejalanya timbul kembali, berikan diet rendah pseudalergi selama 7 hari sebelum mencoba fase ini.
 - b. Fase 2. Diet rendah pseudoalergen kembali ke fase 1 selama 7 hari sebelum mencoba fase ini jika gejalanya timbul kembali, kemudian ke fase 4, jika gejala tidak kembali, lanjut ke fase 3.
 - c. Fase 3. Diet rendah pseudoalergen kembali ke fase 2 selama 7 hari sebelum mencoba fase ini, jika gejala kembali, kemudian ke fase 4, jika gejala tidak kembali.

Tabel 11. Fase 1: konsumsi bahan makanan berikut dalam diet selama 7 hari

Buah-buahan	Sayuran	Herbal	Minuman
Apel	<i>Mangetout</i>	<i>Coriander</i>	Camomille tea
<i>Blackberry</i>	Kacang Pea	Bawang putih	Peppermint tea
<i>Blueberry</i>	Lada (<i>capsicum</i>)	Horseradish	
Mangga			
Pir			
<i>Honeydew melon, Plum</i>			

Sumber: NHS (2017)

Tabel 12. Fase 2: bahan dalam tabel di bawah ini dikonsumsi dalam 7 hari

Buah-buahan	Sayuran	Minuman
<i>Currants</i>	Lada hitam	Lemon tea
Kismis	<i>Cardamom pods</i>	Black tea
Kiwi	<i>Cumin</i>	
<i>Galia melon</i>	<i>Fenugreek</i>	
<i>Peach</i>	<i>Nutmeg</i>	
Nectarines	Rosemarry, Thyme	

Sumber: (NHS, 2017)

Tabel 13. Fase 3: bahan dalam tabel di bawah ini dikonsumsi dalam 7 hari

Buah-buahan	Herbal
Apel Granny smith Cherry	Jahe Herba campur <i>Musrtard</i> Oregano Mint

Sumber: NHS (2015)

Tabel 14. Fase 4: bahan di bawah ini dikonsumsi dalam 7 hari

Makanan laut	Produk susu	Buah	Sayuran	Minuman
<i>praws</i> , kepiting, lobster, cumi tuna, sarden, teri, <i>mackerel</i> , salmon, herring	Keju, <i>white</i> <i>mature</i> , <i>yoghurt</i>	pisang, buah tin, jeruk bali, jeruk, <i>tangerine</i> , lemon, jeruk limau, nanas, stroberi, anggur	<i>aubergine</i> , bayam, alpukat, labu, tomat, tomat, <i>broad beans</i> , kacang (<i>nuts</i>).	kopi, coklat, jus segar, teh hijau

Sumber: NHS (2015)

- d. Fase 4 Diet rendah pseudoalergen kembali ke fase 3 jika gejala timbul kembali, kemudian ke fase 5 jika gejala tidak kembali.
- e. Fase 5 Meliputi memasukkan kembali bahan makanan yang mengandung aditif ke dalam diet, namun mengingat autisme adalah gangguan perilaku yang mudah dipicu oleh bahan aditif, sebaiknya dihindari (NHS, 2017).

Manfaat diet rendah salisilat dan fenol

Diet rendah salisilat dan fenol bermanfaat pada pasien dengan asma, abnormalitas perilaku (misalnya ADHD), dan gangguan gastrointestinal, dari *celiac disease* hingga *irritable bowel syndrome* (Gray, 2013). Deteksi kadar metal histamin dalam urin dapat dijadikan tolok ukur diet ini (Raithel *et al.*, 2005).

5.5.4 Diet eliminasi bahan aditif makanan

Diet eliminasi bahan aditif makanan dapat diimplementasikan pada pasien autisme yang tidak memiliki riwayat alergi, karena diet ini sedikit

restriktif, sehingga lebih mudah dijalankan, dan tidak menyebabkan defisiensi nutrisi iatrogenik (Nigg & Holton, 2017). Tujuan diet eliminasi aditif adalah mengelimiiasi pemicu timbulnya alergi (Ly *et al.*, 2017).

Pemanis aspartam banyak dihubungkan dengan kejadian depresi, kerusakan aktivitas otak pada pasien epilepsi dan migrain. Penyedap rasa MSG dapat menyebabkan migrain. Periode percobaan dengan mengeliminasi aspartam, pewarna buatan, dan MSG dalam makanan memiliki sedikit pengaruh pada kualitas nutrisi makanan, sehingga dapat direkomendasikan sebagai saran utama pada semua anak, termasuk pasien autisme dengan masalah perilaku USDA (*United States Department of Agriculture*) (2015).

Tabel 15. Pewarna sintetis yang harus dihindari

Food Coloring	Mg/Day per National Academy of Science 1977 Survey 2+ yr old "eaters"		Mg/Day for "High User" as calculated by FDA for 2011 Hearing	Mg/Day Nutrition Foundation Recommended for Research on ADHD & Diet
	Mean	Top 1%		
Red 3 + Red 3 Lake	10.3	39.0	6.1	1.6
Yellow 5 + Yellow 5 Lake	17.4	65.6	120.6	7.3
Green 3	1.0	4.3	0.38	0.1
Blue 1 + Blue 1 Lake	4.95	21.6	17.2	0.8
Yellow 6 + Yellow 6 Lake	12.9	51.0	107.4	6.1
Blue 2 + Blue 2 Lake	1.6	10.9	19.5	0.5
Red 40 + Red 40 Lake	35.6	135.0	179.1	10.5
Orange B	2.2	7.8	--	0.1

Sumber: Edelkind (2012a).

Tabel 16. Zat aditif yang harus dihindari dalam diet eliminasi aditif makanan selain pewarna

Pewarna alami	Cochineal	120	Antioksidan	Gallat	310-312
	Annatio	1608		TBHQ	319
Perasa	Sorbat	201-203		BHA	320
	Benzoat PABA	210-218		BHT	321
	Sulfit	220-228	Penyedap rasa	MSG	621
	Nitrat, nitrit	249-253			620, 622, 623,
	Propionat	280-283			627, 635

Sumber: Swain et al. (2009)

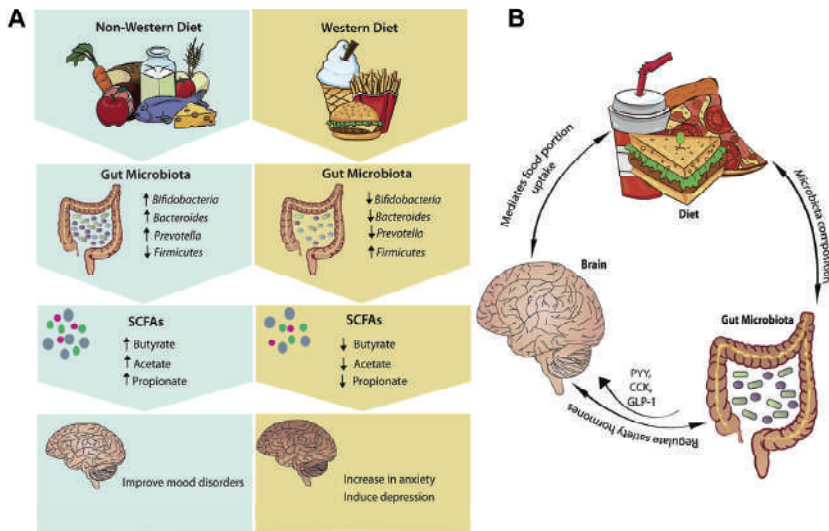
5.5.5 Diet bebas yeast dengan terapi antifungal

Proliferasi *yeast* di dalam usus dan penggunaan antibiotik menyebabkan sindrom *leaky gut*, reaksi alergi, dan kerentanan terhadap alergi makanan.

Direkomendasikan penggunaan antibiotik dalam bentuk *metronidazole*, *vancomycine* atau ekstrak biji anggur, selain diet untuk mengontrol pertumbuhan jamur. Eliminasi gula alami atau gula halus (termasuk semua buah-buahan) dalam satu bulan dengan penggunaan antifungal simultan, vitamin B6, dan suplementasi magnesium. Dilaporkan reaksi *die-off* pada 3-7 hari pertama setelah terapi antifungal dan dapat menyebabkan palpitasi jantung, demam, dan cepat lelah yang ekstrem, diduga reaksi tersebut terjadi karena pelepasan racun oleh *Clostridia*. Diet bebas *yeast* ini secara umum tidak banyak digunakan oleh ahli diet karena protokol penggunaannya tidak ada (Rodeo, 2014).

Analisis Feses disarankan untuk dilakukan yang akan menunjukkan flora normal dan abnormal usus. Asam organik urine juga dapat digunakan untuk mengetahui kondisi normal atau abnormal mikrobiota usus melalui kadar metabolit jamur/bakteri pathogen (Adams, 2013).

Beberapa penelitian dengan kultur feses pasien autisme menunjukkan tingginya pertumbuhan *Candida albicans*, dan terdapat korelasi antara perilaku autistik dengan pertumbuhan berlebih *yeast C. albicans*. Diet bebas *yeast* secara populer dikenal dengan diet *Candida*. Prinsip utama diet ini adalah membatasi



Gambar 28. Mekanisme kerja diet anti fungal dalam memperbaiki mikrofiora usus

Keterangan: Pada gambar warna hijau muda terdapat bermacam makanan yang bisa memperbaiki gangguan *mood*, sedangkan gambar warna kuning dapat meningkatkan/merangsang depresi. (Sumber: Sandhu *et al.*, 2017)

karbohidrat karena saat terjadi infeksi *Candida*, metabolisme karbohidrat juga terganggu (Rodeo, 2014). *Candida* dapat memasuki BBB dalam bentuk tunas dan mengembangkan pseudohifa di dalam jaringan endothelium mikrovaskuler manusia (Blaylock, 2003).

Diet *Candida* dilakukan dalam 3 tahapan diet sebagai berikut.

a. Tahap 1: *detox*

Pada tahap ini makanan yang dikonsumsi adalah daging (*Meat*), telur (*Egg*), sayuran (*Vegetables*) dan *Yoghurt*, disingkat MEVY. Asupan karbohidrat dibatasi 20-60 gram/hari selama 2-3 minggu (Rodeo, 2014). Asupan gula sangat dijaga karena gula menjadi makanan bagi jamur.

1. Daging yang digunakan harus bebas dari antibiotik atau penggunaan *growth hormone*. Konsumsi *seafood* juga tidak dibatasi.
2. Telur harus organik tanpa penggunaan antibiotik dan *growth hormone*.
3. Sayuran dipilih yang organik dan non GMO, dibatasi sayuran yang mengandung tepung seperti kentang, ketela rambat, wortel, labu, kacang pea, jagung, dan gula bit.
4. *Yoghurt* dipilih rasa plain dengan *strain* bakteri *Acidophylus*.
5. Tidak ada konsumsi buah-buahan. Pemanis yang diperbolehkan adalah stevia dan *xylitol*.
6. Tidak ada produk susu kecuali krim asam atau keju krim yang dibuat dari *yoghurt*.
7. Makanan fermentasi alami seperti kimchi, *sauerkraut*, kefir dan *whey*, dan cuka apel.
8. Menghindari roti, namun roti tawar murni tanpa tambahan *yeast* diperbolehkan. Lebih disarankan untuk tidak mengonsumsinya.
9. Disarankan diet tahap pertama dijalankan selama 2 minggu, namun lebih dianjurkan 3 minggu sebelum ke tahap 2.
10. Minum air *detox* 3 kali setiap hari yang dibuat dari cuka apel atau jus lemon (Rodeo, 2014).

Tabel 17. Makanan yang diperbolehkan pada tahap 1 diet *Candida*

Lemak	Minyak hewan	Protein
Minyak <i>almond</i>	Mentega atau <i>ghe</i>	Telur
Minyak kelapa	Minyak dari ikan haring dan daging	Semua jenis daging
Minyak <i>macadamia</i>	Lemak dari <i>bacon</i>	Semua jenis daging unggas
Minyak zaitun	Minyak hati ikan <i>cod</i>	Semua jenis ikan
Minyak sawit		Semua jenis kerang
Minyak kacang		
Minyak <i>walnut</i>		
Minyak <i>sesame</i>		
Minyak bunga matahari		
Sayuran		
Asparagus	Adas	Merica
<i>Artichoke</i>	Bawang putih	Sayuran laut (nori, kombu, wakame)
Kacang	Jahe	Kecambah (kacang, alfafa)
Bokcoy	Gingseng	Labu air
Rebung	Zicama	Tomat
Brokoli	Kohlrabi	Tomatillos
<i>Brussel sprouts</i>	<i>Leeds</i>	Lobak
Kubis	Bawang merah	<i>Zucchini</i>
Kembang kol	Sayuran hijau (selada, bayam, <i>chard</i> , kale dll)	Kacang polong, kacang jepang,
Seledri	Okra	
Akar seledri		
Mentimun, terong		
Kacang dan biji-bijian	Buah-buahan	Herbal
Almon	Jeruk lemon	Semua jenis herbal baik kering ataupun segar
Kacang brazil	Jeruk limau	
<i>Cashew</i>		
<i>Hazelnut</i>		
<i>Macadamia</i>		
Biji bunga matahari		
Biji labu		
Tepung kelapa		
Tepung almon		
<i>Flaxseed</i>		
Produk susu	Minuman	Makanan fermentasi
Mentega	Susu almond	Cuka apel
Mentega susu	Susu kelapa	Kefir
Keju keras	Kopi tanpa kasein	<i>Kim-chi</i>
	Teh herbal non kafein	<i>Whey</i>
	Air	<i>Sauerkraut</i>

Catatan: Pastikan kacang-kacangan yang dikonsumsi direndam dan kering untuk memudahkan pencernaan. Jamur hanya dikonsumsi jika direndam dengan minyak zaitun (*extra virgin olive oil*) dan bawang putih mentah. (Sumber: Rodeo, 2014)

- b. Tahap 2: Memulai diet *anti-candida*
 Eliminasi makanan yang menyebabkan alergi karena merusak sistem imun dan memberi kesempatan pada *yeast* untuk tumbuh subur. Diet dilakukan selama 8 minggu sebelum melanjutkan ke tahap 3.

Tabel 18. Makanan yang diperbolehkan pada tahap 2 diet *Candida*

Kelompok makanan	Diizinkan	Tidak diizinkan
Protein	Ayam Ikan (kecuali jika pelaku diet alergi ikan) Kalkun Daging rusa Kacang-kacangan kering Kacang pea kering Kacang-kacangan	Telur (kuning dan putih telur) Ikan dan kerang Kambing Daging merah Produk kedelai
Susu	Susu almond Susu kelapa Susu beras Susu oat	Keju Krim Es krim Susu <i>Creamer</i> Yoghurt
Tepung	Tepung bayam Millet Nasi Tapioka Ketela rambat <i>Arrowroot</i> <i>Buckwheat, Quinoa</i>	Semua makanan mengandung gluten, termasuk pasta Jagung Produk mengandung jagung
Roti dan sereal	Roti yang dibuat 100% bebas gluten dengan menggunakan: Tepung kelapa Tepung almon Tepung bayam <i>Buckwheat</i> Tapioka Beras Millet Tepung kentang Tepung ketela rambat <i>Quinoa</i>	Roti yang mengandung gluten Kamut Oat

Kelompok makanan	Diizinkan	Tidak diizinkan
Buah-buahan	Alpukat <i>Blueberries</i> Kelapa Apel hijau	Jeruk Pisang Nanas Minuman buah <i>Cocktail</i> Buah kering dengan sulfat
Sup	Jernih, bahan sayuran	Sup kalengan atau sup krim
Minuman	Teh herbal (tanpa pemanis) Air lemon Air dengan 5 tetes ekstrak biji anggur per 250 ml	Susu Jus jeruk <i>Kombucha</i> Alkohol Minuman dari jeruk Minuman diet Minuman energi
Minyak dan lemak	Minyak yang diproses dengan dipres dalam kondisi dingin, lebih disukai dalam kemasan gelap: Minyak kelapa Minyak biji anggur Linseed oil Minyak zaitun Minyak oregano Minyak sawit	Mentega Makanan yang digoreng Margarin <i>Dressing salad</i> <i>Lard</i> Gula Minyak sayur yang <i>blend</i>
Minyak dan lemak	Minyak labu Minyak <i>sesame</i> Minyak bunga matahari Minyak <i>walnut</i>	
Kacang-kacangan	<i>Almond</i> <i>Brazil nut</i> <i>Chia seeds</i> <i>Hazelnut</i> <i>Walnut</i> <i>Pecan</i> <i>Flaxseed</i> Biji labu Biji <i>sesame</i> Biji bunga matahari Biji labu air Kacang dan biji-bijian dibuat tanpa gula	Kacang tanah Selai kacang tanah

Kelompok makanan	Diizinkan	Tidak diizinkan
Pemanis	<i>Stevia</i> <i>Xylitol</i>	Coklat Semua jenis gula Sirup jagung <i>Icing, Malt</i> Sirup <i>maple</i> , Molase
Herbal	Semua jenis herbal baik kering atau segar <i>Yeast</i> bernutrisi Jamur hanya dikonsumsi jika direndam dengan minyak zaitun (<i>extra virgin olive oil</i>) dan bawang putih mentah	

Sumber: Rodeo (2014)

c. Tahap 3: Probiotik

Pada tahap ini, pelaku diet dapat mengonsumsi makanan pada tahap 2, dengan mengonsumsi probiotik, baik yang didapat dari makanan, seperti kefir ataupun suplemen. Pemberian probiotik bertujuan menggantikan koloni *yeast* di dalam usus agar jamur tidak kembali tumbuh berlebih. Probiotik juga dapat mengembalikan pH intestinal dan membantu memperbaiki imunitas tubuh, dapat digunakan *strain Lactobacillus*, tentukan probiotik yang mengandung bakteri hidup/mati/dilemahkan sesuaikan dengan nama jamur dan *yeast over growth* (Rodeo, 2014).

d. Tahap 4: Antifungal

1. Konsumsi salah satu pilihan antijamur yang terbukti mampu mengatasi *Candida* atau jamur lain, misalnya *Nystatin*.
2. Mulai dengan dosis yang rendah, tingkatkan jika tidak ada reaksi.
3. Pertahankan diet pada fase 2.
4. Lanjutkan mengonsumsi suplemen *detox* seperti kandidat dan konsumsi probiotik.
5. Beri jarak sekitar satu jam antara konsumsi anti jamur dan probiotik (Rodeo, 2014).

5.5.6 Diet ketogenik

Kejadian epilepsi pada autisme cukup tinggi, sekitar 5-40% (Masino *et al.*, 2012). Penggunaan diet ketogenik menunjukkan peningkatan pada *Childhood Autism Rating Scale* pada pengguna yang tolerir terhadap diet ini (Connor, 2015).

Tabel 19. Rekomendasi diet ketogenik menurut protokol John Hopkins Hospital

Rasio	Diet Ketogenik
Rasio 4:1	Masing-masing unit diet = 4 g lemak dan 1 g protein dan karbohidrat Kandungan energi masing-masing unit = $(4 \times 9 \text{ kkal}) + (1 \times 4 \text{ kkal}) = 40 \text{ kkal}$
Rasio 3:1	Masing-masing unit diet = 3 g lemak dan 1 g protein dan karbohidrat Kandungan energi masing-masing unit = $(3 \times 9 \text{ kkal}) + (1 \times 4 \text{ kkal}) = 31 \text{ kkal}$
Rasio 2:1	Masing-masing unit diet = 2 g lemak dan 1 g protein dan karbohidrat Kandungan energi masing-masing unit = $(2 \times 9 \text{ kkal}) + (1 \times 4 \text{ kkal}) = 22 \text{ kkal}$

Sumber: Masino et al. (2012)

Diet ketogenik pada autisme dapat meningkatkan aktivasi reseptor Adenosin $A_1(A_1Rs)$ yang memperbaiki perilaku autistik pada penelitian dengan model tikus (Masino *et al.*, 2013).

Melalui peningkatan aktivasi A_1Rs , adenosine dapat memengaruhi perilaku yang berhubungan dengan dopamin melalui serangkaian sub tipe reseptor adenosin dan menurunkan patologis autisme. Penurunan reseptor adenosin A_1R dapat meningkatkan kegelisahan dan kejang. Diet ketogenik dapat menurunkan nyeri dan inflamasi. Diet ini bekerja dengan cara meningkatkan *adenosine-mediated inhibitor* (Masino *et al.*, 2012), perlu diketahui bahwa dopamin terlibat dalam berbagai aspek perilaku, dan meningkatkan adenosin di area yang mengandung dopamin dapat berpengaruh terhadap motivasi.

Diet ketogenik didesain menyerupai kondisi tubuh saat puasa atau starvasi dengan komposisi tinggi lemak, cukup protein, dan rendah karbohidrat. Lemak berperan sebagai sumber energi menghasilkan *keton bodies* yang terakumulasi di dalam otak sehingga terjadi ketosis. Diet ketogenik mengandung 2-4 gram lemak untuk setiap kombinasi 1 gram karbohidrat dan protein (Klepper *et al.*, 2006).

Komposisi diet ketogenik klasik (Klepper *et al.*, 2006), di antaranya:

1. Lemak menyuplai 80-90% energi, dengan jumlah 2-4 g, tergantung rasio yang digunakan (tabel);
2. Protein dan karbohidrat 1 g;
3. 4:1 (90 kalori berasal dari lemak) pada anak-anak;
4. Rasio komposisi lemak: protein+karbohidrat \rightarrow 4:1, 3:1 atau 2:1; dan
5. Inisiasi diet pada anak dimulai dengan rasio 4:1.

Inisiasi perhitungan energi penggunaan berdasarkan pada:

1. usia;
2. berat badan dan tinggi badan dan tren pertumbuhan;
3. *energy expenditure* berdasarkan mobilitas, tingkat aktivitas fisik, dan aktivitas kejang;
4. penggunaan obat;
5. asupan energi pre-diet individu;
6. perkiraan energi rata-rata berdasarkan RDA x HA; dan
7. protein dibatasi 1-1,5 kg/bb, tergantung usia (pertambahan usia, protein dikurangi).

Energi dalam diet ketogenik klasik

Kebutuhan energi dihitung menggunakan metode unit diet. Unit diet dihitung dari kandungan kalori dari masing-masing makronutrien, yaitu karbohidrat, lemak, dan protein di dalam rasio diet yang telah dipilih. Dasar penggunaannya: lemak menyediakan 9 kkal per gram; protein dan karbohidrat menyediakan 4 kkal per gramnya.

Metabolisme ketogenik

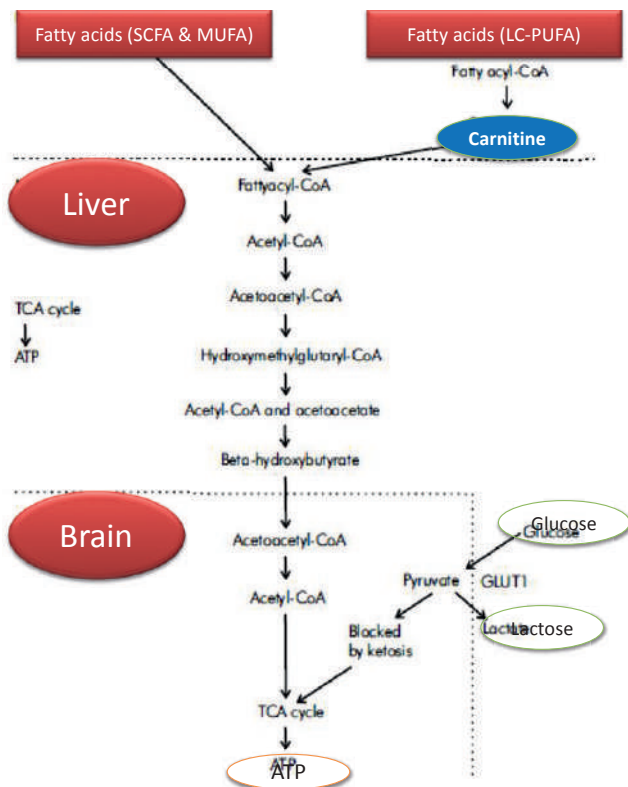
Lemak yang merupakan pengganti karbohidrat dipecah melalui reaksi lipolisis menghasilkan asam lemak yang kemudian mengalami reaksi β -oksidasi di dalam mitokondria hati menghasilkan asil koA. Asil koA mengalami ketogenesis menghasilkan badan keton (β -hidroksibutirat, aseton, dan asetil aseton) yang menjadi substrat penghasil ATP.

Keton bodies dibawa oleh *monocarboxylic acid transporter* dan masuk ke dalam ruang interstisial otak, glia, dan neuron. Dalam jaringan ini *keton bodies* berperan sebagai pengganti glukosa dalam siklus krebs dan *respiratory chain* untuk menghasilkan energi otak (Lima *et al.*, 2014). Penggunaan *keton bodies* sebagai ganti glukosa menimbulkan banyak reaksi kima yang bermanfaat, salah satunya neuro-protektif otak.

Di antara perubahan tersebut, penggunaan *keton bodies* menyebabkan:

1. perubahan pH yang memengaruhi perilaku *ion channels* dan reseptor neurotransmitter;

2. menghambat kerja *glutamat dekarboksilase* dalam siklus Krebs (via glutamat) sehingga meningkatkan *GABAergic*, dan meningkatkan sintesis GABA pada *astrocytes* dan neuroglia. Tingginya konsentrasi GABA berakibat:
 - a. menstimulasi reseptor *channel chloride* sehingga meningkatkan *influx* pertukaran ion negatif dan meningkatkan induksi neuronal, sehingga menghambat aktivasi *sodium* dan *calcium channels* yang terlibat dalam eksitasi neuronal.
 - b. memodulasi fungsi fisiologis glutamat melalui jalur VGLUT yang bertanggung jawab untuk pengisian vesikel pre-sinaps dengan glutamat melalui *Cl⁻ dependent manner*. Cl⁻ adalah aktivator alosterik VGLUT;
3. meningkatkan kadar adenosin yang berikatan dengan monoamin sehingga menurunkan kadar serotonin dan dopamin di hipokampus;
4. *Keton bodies* mengaktifkan regulasi 39 dari 42 jenis transkripsi protein mitokondria sehingga mengoptimalkan kerja mitokondria dalam menghasilkan ATP dan menstabilkan potensial membran neuronal, dengan cara:



Gambar 29. Metabolisme diet ketogenik dalam siklus TCA

Keterangan: SCFA dan MCFA masuk ke hati menjadi *fatty acyl-CoA* sedangkan LCPUFA dengan bantuan *carnitine* baru bisa masuk ke hati untuk dimetabolisme, selanjutnya masuk ke otak dalam bentuk *acetoacetyl-CoA* melalui *TCA cycle* menjadi ATP. (Sumber: Aitken, 2009)

- a. menurunkan ROS. 15% O₂ yang digunakan di dalam transpor elektron di *respiratory chain* tidak digunakan karena deregulasi mitokondria (disfungsi homeostasis kalsium dan ketidakseimbangan *neuronal potential membrane*), hal ini menstimulasi generasi ROS atau *reactive oxygen species* yang bersifat oksidan;
- b. meningkatkan kadar *uncoupling protein* (UCPs) karena peningkatan ATP dan homeostasis kalsium terjaga; dan
- c. meningkatkan *gluthatione* (GSH) melalui peningkatan *mitochondrial reduced GSH* dan peningkatan rasio GSH untuk oksidasi GSH. *Gluthatione* berperan dalam menghambat peningkatan kapasitas detoksifikasi peroksida dalam sel (Lima *et al.*, 2014).

Efikasi diet ketogenik

Menurut Evangeliou *et al.* (2003), diet ini mampu memperbaiki gejala autisme pada 60% subjek usia 4-10 tahun dengan peningkatan skor CARS. Diet ini juga mampu memperbaiki kognitif dan kewaspadaan (Farasat *et al.*, 2006).

5.5.7 Diet Feingold

Diet *Feingold* adalah diet eliminasi bahan aditif yang diperkenalkan oleh Dr. Ben F. Feingold untuk mengatasi perilaku hiperaktivitas. Diet ini sudah digunakan secara ekstensif pada autisme dengan gangguan aktivitas berlebih dan konsentrasi. Diet ini merupakan kombinasi diet eliminasi senyawa salisilat, fenol, dan aditif makanan, dilakukan dengan eliminasi pewarna makanan buatan, perasa dan penyedap rasa, aspartam, fenol, dan salisilat (Aitken, 2009).

Diet Feingold dilakukan dalam dua tahap:

a. Tahap 1

Eliminasi 3 aditif makanan:

1. pewarna sintetis - semua jenis pewarna buatan, pewarna bersertifikat, pewarna sintetis, seperti tartazine;
2. penyedap rasa, termasuk MSG, valinilin;
3. *preservatives* atau senyawa antioksidan sintetis (BHA, BHT dan TBHQ); dan
4. pemanis buatan (*aspartam, neotamate, alitame, sucralose, saccharine, acesulfame-K*).

Penggunaan gula asli atau gula sirup diperbolehkan, Stevia, pemanis tanpa kalori, eliminasi senyawa salisilat, dan fenol (Aitken, 2009).

- b. Tahap 2. Uji salisilat, setelah pengamatan tahap pertama menunjukkan perbaikan, salisilat dapat dieliminasi dari diet untuk sementara (Edelkind, 2012a).
 1. Kurangi asupan glutamat dalam diet.
 2. Uji makanan yang mengandung alergen.
 3. Eliminasi senyawa benzoat dalam makanan: natrium benzoat, asam benzoat atau makanan alami yang mengandung benzoat.
 4. Jaga diet rendah sulfat dan makanan yang diproses menggunakan sulfur dioksida: residu pada sirup jagung, tepung jagung dan buah kering (misalnya aprikot tersulfur), *wine*, apel mentah, kentang mentah untuk mencegah *browning*.
 5. Meminimalisir paparan flourida. Flourida dapat memicu CNS dan menimbulkan masalah dalam belajar dan perilaku. Flourida ditemukan dalam suplemen, minuman, dan produk kebersihan gigi, hal ini dapat meningkatkan absorpsi logam berat. *Silicoflouride* dapat terkontaminasi logam berat (Aitken, 2009).

Efikasi diet

Autism Research Institute (ARI) melaporkan penggunaan diet *Feingold* ini menunjukkan perbaikan sebesar 55% pada 96 sampel, sisanya tidak menunjukkan perbaikan (Aitken, 2009; Adams, 2013).

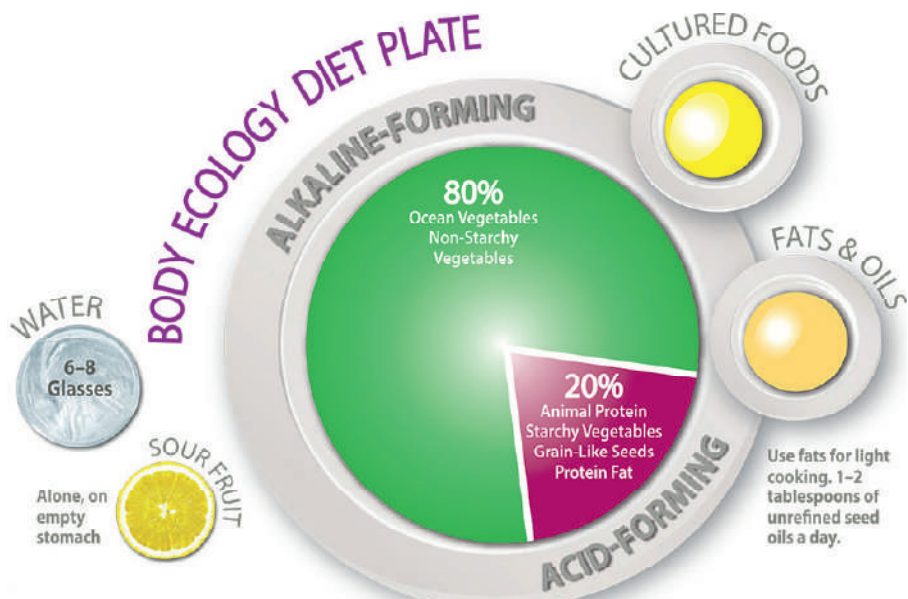
5.5.8 Diet ekologi tubuh atau *Body Ecology Diet*

Meliputi konsumsi makanan yang dijaga, sedekat mungkin dengan tahapan alamnya, eliminasi gluten, dan memakan sejumlah makanan khusus yang diduga untuk membangun kembali flora usus dan menyembuhkan tubuh, seperti fermentasi jus kelapa dan mentega mentah. Diet ekologi tubuh juga bertujuan mengembalikan keseimbangan asam-basa di usus sehingga pencernaan makanan dapat berlangsung sempurna (Gates, 2009).

Berikut adalah protokol diet ekologi tubuh.

- a. Eliminasi makanan tertentu, seperti:
 1. gula bubuk, gula organik, buah yang manis dan jus buah, namun buah yang asam seperti *berries* dan jus dari lemon, jeruk limau, delima,

- mengkudu, acai, manggis, *seabuckthorn*, dan *cranberries* diperbolehkan. Gunakan gula stevia atau lakantou sebagai pemanis;
2. gluten berada dalam gandum, gandum hitam, *barley*, *oat*, kamut, dan *spelt*. Gluten menjadi sumber makanan bagi *yeast* di dalam saluran cerna;
 3. biji-bijian dan makanan bertepung yang memberi makan pada *yeast* seperti beras, kacang, kacang pea, ketela rambat, dan kentang putih. Lebih baik menggunakan makanan terfermentasi;
 4. makanan siap saji;
 5. kedelai, karena dapat menekan sistem imun, kecuali kedelai yang terfermentasi; dan
 6. minyak sayur olahan, termasuk kanola, minyak kedelai, margarin, minyak bunga matahari, *safflower*, dan minyak kacang. Minyak bunga matahari yang tinggi asam oleat masih dapat digunakan dalam jumlah kecil (Gates, 2011).
- b. Memberikan suplementasi probiotik, seperti kefir, untuk membangun komunitas mikrobia dalam usus. Proses fermentasi meningkatkan bioavailabilitas nutrisi dan menghasilkan *strain* mikrobiom yang bermanfaat, baik bakteri maupun *yeast*, menghasilkan enzim aktif, asam amino, antioksidan, mineral, dan vitamin (Gates, 2011).
- c. Memberikan lemak baik
Mengganti makanan dengan makanan mentah, organik, minyak mentah (bukan olahan) dan lemak, dan mengeliminasi minyak hidrogenasi dan minyak yang berbahaya untuk membantu proses penyembuhan (Gates, 2011).
- d. Memberikan makanan tinggi nutrisi
Misalnya: Vitality SuperGreen™ dan Super Spirulina Plus™ adalah makanan yang bersifat alkali dan tinggi nutrisi yang didesain mencukupi kebutuhan protein, mineral, vitamin, asam lemak dan bakteri menguntungkan untuk menyembuhkan saluran gastrointestinal dan membentuk ekosistem dalam tubuh yang lebih sehat (Gates, 2011).
- e. Menggabungkan makanan dengan tepat. Gambar 30 menunjukkan persentase nutrisi dalam diet ekologi tubuh ini. Sebanyak 80% kebutuhan diisi oleh sayuran yang berasal dari laut (termasuk sayuran berdaun hijau dan sayuran *cruciferous*) atau sayuran darat yang bersifat alkalin, bubuk protein BE (Vitality SuperGreen™ dan Super Spirulina Plus™), makanan terfermentasi seperti kefir dan probiotik, buah rendah gula dan biji-bijian seperti *quinoa*, *millet*), 20% sisanya adalah makanan yang bersifat asam, yaitu



Gambar 30. Kombinasi makanan pada diet ekologi tubuh

Keterangan: kandungan alkaline *forming* 80% (*ocean vegetables non starchy vegetables*) dan *acid forming* 20% (*animal protein starchy vegetables grain like seeds protein fat*). (Sumber: Gates, 2009)

protein hewani (telur, ikan, kambing, ayam), kacang-kacangan, biji-bijian, dan soba (Gates, 2011).

5.5.9 Diet karbohidrat spesifik atau *specific carbohydrate diet (SCD)*

SCD diperkenalkan oleh dokter dari New York, Dr. Sidney Haas, untuk pasien yang menderita *celiac disease*, yaitu penyakit imunitas akibat makanan yang mengandung gluten yang ditemukan di dalam grain, seperti gandum, *barley*, *rye*. Dia menegaskan dengan mengubah sebagian besar karbohidrat dari dietnya maka terjadi perbaikan secara simptomatik (Kerwien, 2011).

Gula merupakan substrat energi utama tubuh. Glukosa, fruktosa, dan galaktosa merupakan monosakarida yang dapat diserap langsung oleh tubuh melalui usus ke dalam aliran darah, jika terlalu banyak monosakarida di dalam darah, maka pankreas akan merespons dengan melepaskan insulin agar kadar gula tidak terlalu tinggi. Pelepasan insulin menyebabkan kadar gula turun cepat dalam

3 jam dan memicu pelepasan adrenalin yang mengakibatkan gejala iritabilitas (Kessick, 2009).

Diet SCD ini dapat dipertimbangkan diberikan pada pasien autisme yang tidak ada respons dengan diet bebas gluten dan kasein, karena beberapa individu pasien autisme memiliki enzim pencernaan yang rendah terhadap karbohidrat dan gula tertentu (Adams, 2013). Diet meliputi eliminasi biji-bijian, sukrosa, dan laktosa dengan harapan akan memodifikasi pertumbuhan bakteri usus. Tujuan diet ini adalah menyembuhkan saluran gastrointestinal dan membersihkan bakteri dan jamur patogen yang tumbuh berlebihan dengan harapan pasien autisme dapat hidup dengan normal (Gottschall, 2004).

Pada prinsipnya diet ini membatasi asupan karbohidrat dan protein yang bersifat tinggi fermentasi di usus, sehingga membatasi pertumbuhan mikrobiota usus (Gottschall, 2004). Dalam diet diijinkan konsumsi karbohidrat yang memerlukan pencernaan minimum sehingga tubuh memperoleh manfaat (Kessick, 2009), untuk itu digunakan monosakarida (gula sederhana), yaitu sukrosa, fruktosa, dan galaktosa. Monosakarida banyak ditemukan di dalam madu, buah matang, dan beberapa jenis sayuran. Karbohidrat kompleks seperti disakarida yang memerlukan pemecahan enzimatis tidak diperbolehkan, begitu pula dengan jenis karbohidrat kompleks lain seperti susu, molase, gula merah, sirup maple, tepung (amilose, amilopektin, biji-bijian, jagung, nasi, dan kentang) (Aitken, 2009).

Tujuan diet adalah untuk membiasakan tubuh yang sudah terbiasa menggunakan karbohidrat dan gula sederhana sebagai bahan baku penghasil energi beralih ke sumber lain, seperti:

1. gliserol yang dilepaskan dari cadangan hati;
2. trigliserida yang diserap secara langsung dari lemak di dalam diet dan secara bebas bersirkulasi di dalam aliran darah; dan
3. trigliserida dari cadangan jaringan lemak tubuh (Aitken, 2009).

Pada SCD, diperbolehkan mengonsumsi:

1. buah-buahan: semua jenis buah-buahan boleh dikonsumsi sesuai dengan tahapan diet;
2. daging: daging yang tidak mengalami pemrosesan dan daging segar;
3. ikan: semua jenis ikan yang tidak mengalami pemrosesan;
4. telur: semua jenis telur, terutama yang organik;
5. keju: keju keras, usia lebih dari 90 hari;

6. kacang-kacangan: semua jenis (*almond, walnut, pecan, cashew, hazelnut, macadamia*, kacang tanah);
7. biji-bijian: *sesame* dan labu;
8. kacang: hanya kacang kering dan kacang-kacangan;
9. yoghurt *home-made*: menggunakan aturan SCD;
10. madu, lebih dianjurkan madu lokal;
11. minyak: mentega terpasteurisasi, minyak kelapa, dan minyak zaitun; dan
12. lain-lain: gelatin tanpa rasa/aroma (Ramacher, 2015).

Diet ini terdiri dari 6 tahap, meliputi diet pendahuluan, diet tahap 1 sampai 5 (Reasoner & Wright, 2009).

1. Diet pendahuluan. Dilakukan selama 4–7 hari. Konsumsi yang diperbolehkan:
 - a. kaldu: kaldu buatan rumah;
 - b. telur: telur organik terpasteurisasi. Eliminasi jika terdapat diare akut;
 - c. jus: 100% cuka apel dan anggur;
 - d. gelatin: Knox, Great Lakes, Bernard Jensen;
 - e. daging: dipanggang atau dididihkan. Berupa daging ayam, kalkun, daging babi tanpa lemak, daging sapi. Tidak boleh sosis, *ham* atau *bacon*; dan
 - f. wortel: dikupas dan dimasak hingga 4 jam (Ramacher, 2015).
2. Diet tahap 1, meliputi:
 - a. sayuran: bayam, *butternut*, biji labu;
 - b. buah: pisang kupas, saus apel dan saus pir;
 - c. daging: dipanggang atau dididihkan. Berupa daging ayam, kalkun, daging babi tanpa lemak, dan daging sapi. Tidak boleh sosis, *ham* atau *bacon*; dan
 - d. susu kacang: susu kelapa *home-made*, almond, pecan, dan susu kacang (Kerwien, 2011).
3. Diet tahap 2, meliputi:
 - a. sayuran: dikupas, dan dimasak matang. Asparagus, ketimun, kacang hijau, lada, jamur, labu air, dan labu-labuan;
 - b. buah-buahan: dikupas, dibuang bijinya, dan dimasak, misalnya aprikot, alpukat, *peach*, nanas, *plum*, dan tomat;

- c. daging: dipanggang atau dididihkan. Berupa daging ayam, kalkun, daging babi tanpa lemak, daging sapi. Tidak boleh sosis, *ham* atau *bacon*; dan
 - d. kacang dan biji-bijian: almond, *pecan*, susu kacang: *cashew*, *hazelnut*, dan *macadamia* (Kerwien, 2011).
4. Diet tahap 3, meliputi:
- a. sayuran: dikupas dan dimasak. Contoh: *Bit*, *bok choy*, brokoli, kubis Brussel, kubis, kembang kol, seledri, akar seledri, kubis Cina, kale, terong, pre, selada, kacang lima, bawang merah, *parsley*, *spaghetti squash*, *swiss chard*, dan *watercress*;
 - b. buah-buahan: dikupas, dihilangkan bijinya dan dimasak. *Blueberry*, *blackberry*, melon kuning, ceri, kurma, *elderberry*, buah tin, jeruk bali, kiwi, *kumquate*, jeruk lemon, jeruk Limau, mangga, pepaya jingga, *passion fruit*, *strawberry*, jeruk mandarin, dan semangka;
 - c. buah kering dan kismis: dimasak hingga matang dengan air, padat dan lembut.
 - d. daging: kering dan digoreng atau bentuk *bacon*; dan
 - e. kacang dan biji-bijian: *almond*, *pecan*, susu kacang: *cashew*, *hazelnut*, dan *macadamia* (Kerwien, 2011).
5. Diet tahap 4, meliputi:
- 1. sayuran: diberikan dalam bentuk mentah;
 - 2. buah-buahan: semua jenis yang dikupas dan dibuang kulitnya, boleh dikonsumsi dalam keadaan segar, misalnya apel, pir, *peach*, kesemek, anggur;
 - 3. daging: ditumbuk dengan tepung almond, dapat juga digoreng;
 - 4. kacang dan biji-bijian: tepung kelapa, *walnut*, *macadamia* dapat dibentuk kue kelapa; dan
 - 5. kacang-kacangan: *split peas*, dan kacang-kacangan, *lima bean* dan *navy bean*, direndam dan dimasak hingga matang (Kerwien, 2011).
6. Diet tahap 5, meliputi:
- 1. sayuran: semua jenis, mentah;
 - 2. buah: semua jenis, mentah;
 - 3. daging: semua jenis, termasuk daging kering seperti dendeng;
 - 4. kacang dan biji-bijian: semua jenis, seluruh bagian; dan
 - 5. kacang: kacang merah dapat diberikan (Kerwien, 2011).

Pelaksanaan SCD harus diawasi oleh ahli nutrisi atau dietisien berpengalaman di bawah supervisi ahli gastroenterologi, karena pengguna rentan mengalami defisiensi atau nutrisi yang diberikan tidak dapat mencukupi kebutuhan (Kessick, 2009), terutama vitamin D (Hou, Lee, & Lewis, 2014).

5.5.10 Diet sindrom psikis dan usus atau Gut and Psychological Syndrome Diet (GAPS diet)

Merupakan diet modifikasi karbohidrat spesifik yang dirancang oleh neurolog dari Rusia. Tahap awal diet ini meliputi eliminasi sejumlah besar kaldu dan makanan fermentasi untuk menyembuhkan usus. Diet GAPS ini didesain untuk:

1. menghentikan racun yang berlebihan dari bakteri jahat di usus;
2. memperbaiki dinding usus;
3. mengembalikan keseimbangan flora mikrobiota usus;
4. mencegah racun memasuki aliran darah sehingga menyebabkan gangguan autoimun; dan
5. direkomendasikan makanan yang mudah dicerna, sehingga usus dapat beristirahat dan sembuh (Jenkisn & Gates, 2014).

Keuntungan diet GAPS: meningkatkan imunitas, menurunkan sensitivitas makanan, meningkatkan fungsi neurologis, menyembuhkan *inflammatory bowel disease*, meningkatkan pencernaan laktosa, membunuh *Candida*, mendukung detoksifikasi, menurunkan gelisah dan depresi, serta menurunkan gejala autisme (Jenkisn & Gates, 2014; Rodeo, 2014).

Makanan yang harus dihindari antara lain: gula terproses, karbohidrat dengan zat tepung dan kentang, semua jenis *grains*, makanan yang diproses, zat aditif makanan, daging, dan susu konvensional (bukan organik). Makanan yang dapat dikonsumsi antara lain kaldu tulang, kuning telur, ikan (ditangkap liar), buah-buahan dan alpukat, lemak sehat (minyak kelapa, *ghee* dan minyak zaitun), daging organik, makanan kaya probiotik, garam laut, mentega dari kecambah kacang, dan sayuran kukus (Jenkisn & Gates, 2014).

Dalam diet GAPS diperlukan suplementasi probiotik, asam lemak penting dan suplemen multivitamin. Sumber lemak bisa berasal dari minyak kacang (*nuts*) di mana rasio $\Omega-3 : \Omega6$ adalah 2 : 1, minyak hati ikan kod (tinggi EPA, DHA, vitamin A dan vitamin D) dan minyak ikan dengan rasio EPA yang lebih tinggi daripada DHA. Vitamin A dari minyak hati ikan kod lebih dapat diserap daripada jenis lain pada pasien dengan *leaky gut syndrome*. Defisiensi vitamin A

dapat menyebabkan masalah pencernaan, *Leaky gut* dan malabsorpsi merupakan manifestasi defisiensi vitamin A (Jenkisn & Gates, 2014).

Berikut adalah beberapa tahapan dalam diet.

1. Tahap 1: Perkenalan

Dimulai dengan meminum air mineral atau *filtered water* yang hangat atau suhu kamar, konsumsi probiotik, dan hanya dapat mengonsumsi makanan dalam daftar. Protein berasal dari daging dan kaldu yang dibuat sendiri, tujuannya memperbaiki vili usus yang rusak. Kaldu dapat berasal dari sumsum sapi atau ayam.

Daftar makanan yang boleh dikonsumsi antara lain:

- a. daging, ayam, ikan, daging kambing, kalkun dan produk unggas dididihkan atau dimasukkan ke dalam kaldu;
- b. *bok choy*, wortel, terong, bawang putih, kale, bawang merah, bayam, lobak, *zucchini*, sawi hijau, dimasak;
- c. brokoli, dimasak tanpa tangkai;
- d. kembang kol, dimasak tanpa garam;
- e. jus sayuran terfermentasi;
- f. jahe;
- g. madu;
- h. lemak babi buatan rumah;
- i. labu dimasak, bahan segar;
- j. garam laut;
- k. teh camomile, jahe atau *mint*;
- l. yoghurt buatan rumah; dan
- m. probiotik, dipilih probiotik yang memiliki keragaman spesies bakteri menguntungkan yang banyak, dengan konsentrasi 8×10^9 sel bakteri/gram (Jenkisn & Gates, 2014).

2. Tahap 2

Semua makanan pada tahap 1 ditambah kuning telur mentah, *ghee* (diperkenalkan perlahan), minyak kelapa (diperkenalkan bertahap karena anti-mikroba kuat), dan alpukat (Jenkisn & Gates, 2014).

3. Tahap 3

Semua makanan pada tahap 2 ditambah:

- a. selai kacang;
- b. tepung almond (maksimum 1/4 gelas);

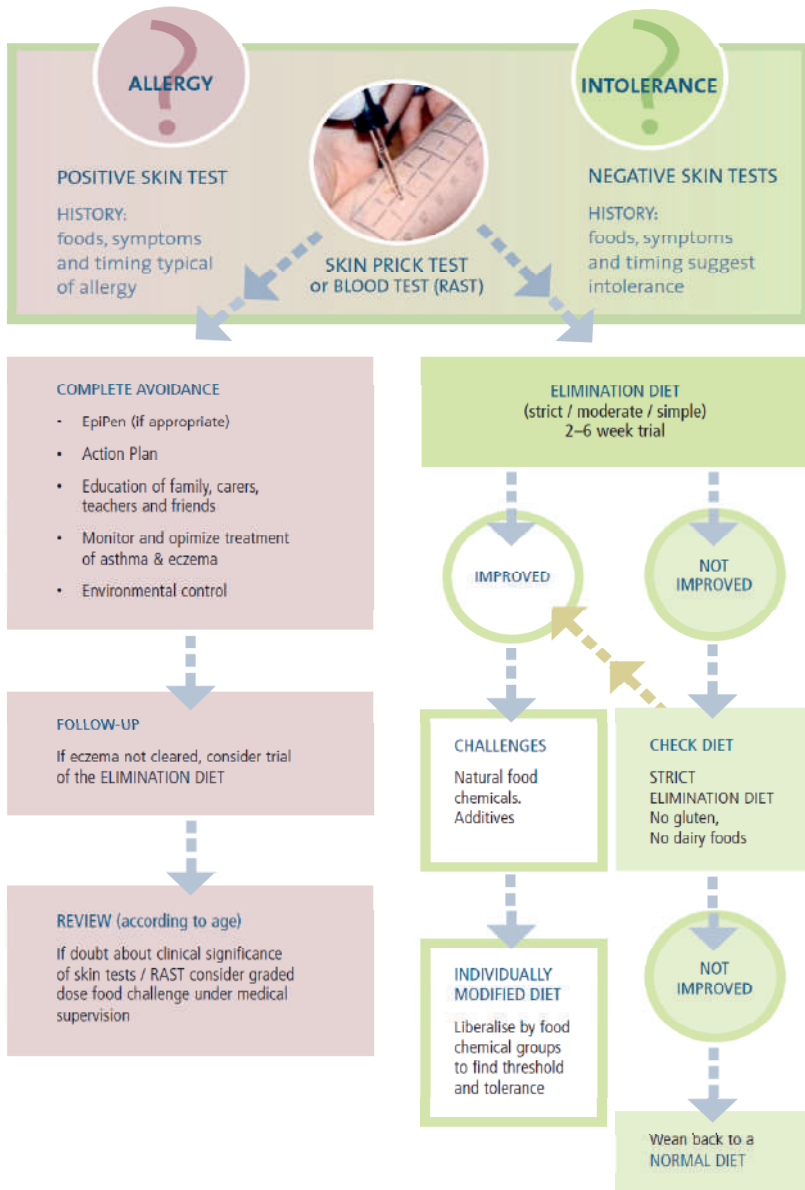
- c. tepung kelapa (maksimum 1/4 gelas); dan
- d. asparagus, kubis, seledri, dan herbal segar, dimasak (Jenkisn & Gates, 2014).
4. Tahap 4
Semua makanan pada tahap 3 ditambah jus wortel, daging yang dipanggang/dioven, herbal, *extra virgin olive oil* (Jenkisn & Gates, 2014).
5. Tahap 5
Semua makanan pada tahap 4 ditambah: saus apel, saus pir (*home-made*), timun, mangga, herbal kering, tomat, dan jus sayuran (Jenkisn & Gates, 2014).
6. Tahap 6
Semua makanan pada tahap 5 ditambah: apel, beri, pisang, *cherry*, kelapa, susu kelapa, kurma, kiwi, persik, pir, nanas dan *raspberry* (Jenkisn & Gates, 2014).

5.5.11 Diet Alergi atau *oligoantigenic diet*

Anak autisme umumnya menderita alergi berat karena abnormalitas gastrointestinal dan sistem imun, jika makanan tidak sepenuhnya dicerna menjadi monosakarida, asam amino, dan asam lemak, maka sisa yang tidak dicerna akan menyebabkan reaksi sistem imun pada usus yang menyebabkan usus mengalami inflamasi. Reaksi inflamasi meliputi reaksi cepat alergi (dimediasi oleh antibodi IgE) atau terjadi 1-2 hari kemudian (*non-IgE mediated food allergy*) (Swain *et al.*, 2009).

Alergi adalah proses inflamasi yang tidak hanya berupa reaksi cepat dan lambat tetapi juga merupakan proses inflamasi kronis yang kompleks. Berbagai zat hasil proses alergi seperti sel *mast*, basofil, eosinofil, limfosit, dan molekul seperti IgE, mediator sitokin, kemokin merupakan komponen yang berperan dalam peradangan di organ tubuh manusia (Theoharides *et al.*, 2016).

Reaksi imunologik melalui pelepasan beberapa mediator tersebut dapat mengganggu organ tertentu atau organ sasaran, misalnya paru-paru dengan manifestasi klinis batuk atau asma. Sistem susunan saraf pusat atau otak juga dapat sebagai organ sasaran, apalagi otak adalah merupakan organ tubuh yang sensitif dan lemah. Rendahnya Th1 akan mengakibatkan kegagalan kemampuan untuk mengontrol virus dan jamur, menurunkan aktivitas *NK cell* (*sel natural*



Gambar 31. Tatalaksana diet alergi

Keterangan: perbedaan alergi dan intoleran, kalau alergi skin tes positif, demikian sebaliknya kalau intoleran skin tes negatif. Dilanjutkan dengan diet eliminasi selama 2-6 minggu dalam masa percobaan. (Sumber: Swain *et al.*, 2009)

killer) dan merangsang autoantibodi dengan memproduksi berbagai macam antibodi yang mengganggu ke otak dan organ tubuh lainnya. Gejala klinis terjadi karena reaksi imunologik melalui pelepasan beberapa mediator tersebut dapat mengganggu organ tertentu atau organ sasaran, sebelum melakukan diet ini perlu dilakukan tes alergi, baik RAST maupun *skin prick tes* untuk mendeteksi makanan penyebab alergi, sehingga dapat dilakukan eliminasi makanan penyebab alergi (Adams, 2013).

Diet alergi dilakukan dengan mengeliminasi makanan tinggi alergen, seperti susu sapi, keju, telur, cokelat, dan kacang-kacangan. Diet alergi dilakukan dalam 3 tahap.

1. Penghindaran pada makanan tersangka alergi apabila hasil tes positif, dilakukan pengawasan penuh terhadap reaksi alergi yang terjadi selama 14 hari, jika reaksi mereda, dapat dipertimbangkan untuk melakukan diet eliminasi (*lowchart* Gambar 29) (Swain *et al.*, 2009).
2. Diet eliminasi bahan makanan yang memicu alergi, misalnya buah-buahan, susu dan produk susu, telur, ikan, makanan laut dan kacang-kacangan, dilakukan minimal selama 14 hari. Diet bisa dilakukan selama 3-5 minggu tergantung tingkat gejala alergi yang timbul, selama fase eliminasi disarankan mengonsumsi makanan yang bersifat hipoalergenik seperti nasi, kalkun, selada, pir, dan air (Ly *et al.*, 2017).
3. Diet provokasi atau *food challenge* dilakukan apabila gejala alergi hilang atau mereda. Bahan makanan tersangka alergi diberikan kembali sedikit demi sedikit. Apabila gejala kembali, maka dilakukan diet eliminasi lagi (Swain *et al.*, 2009).

Membaca label makanan untuk mengetahui komposisi makanan secara lengkap sangat penting untuk menghindari makanan yang mengandung alergen, hindari *junk food* yang saat ini banyak dijual, ganti dengan buah dan sayuran segar (Swain *et al.*, 2009).

5.5.12 Diet rendah oksalat

Diet dilakukan dengan membatasi makanan yang memiliki kadar oksalat tinggi, karena oksalat dapat memicu kerusakan oksidatif, dan menurunkan kadar *glutathione*, memicu reaksi kaskade inflamasi sistem imun dan membentuk kristal yang menyebabkan nyeri dan *prolonged injury*. Secara normal, tidak banyak oksalat

yang diserap oleh usus, namun karena permeabilitas usus meningkat pada autisme, sehingga perlu dibatasi. Contoh makanan tinggi oksalat: kacang-kacangan (*beans*), kentang, bayam, *berry* dan cokelat, biji-bijian mengandung kadar oksalat yang tinggi, jika seorang anak mengonsumsi oksalat dalam waktu yang cukup lama (bulan sampai tahunan), gejala awal gangguan perilaku mungkin agak parah, karenanya disarankan untuk menghentikan konsumsi makanan tinggi oksalat sebelum melakukan diet eliminasi yang mengandung oksalat. Jumlah oksalat yang dikonsumsi orang dewasa tidak boleh lebih dari 40-60 mg/hari dalam 2000 kalori diet. Oksalat dihasilkan oleh *yeast Penicillium*, *Candida*, dan *Aspergillus* (Pearle & Nakada, 2013).

Tanaman memproduksi oksalat melalui jalur *glycolate* dan *glyoxylate*, dan pada beberapa kasus melalui jalur asam askorbat. Beberapa tanaman tertentu memiliki kandungan oksalat yang sangat tinggi, termasuk dalam genus *Oxalis*, family *Oxalidaceae*, *Cactaceae*, daun *rhubarb*, biji soba, belimbing, bayam, bit hijau, dan beberapa jenis kacang-kacangan seperti almond dan *cashew*. Oksalat pada manusia dapat menyebabkan *uroolithiasis* dan *oxalosis* (Pearle & Nakada, 2013).

Oksalat merupakan fitokimia yang belum diketahui manfaatnya bagi manusia, bahkan cenderung disebut *anti-nutrien* karena keberadaannya menghambat penyerapan mineral penting seperti kalsium, magnesium, *zinc*, zat besi, dan kation lainnya di dalam saluran pencernaan (Pearle & Nakada, 2013). Oksalat memengaruhi perilaku autistik dengan mengikat *bilobal protein human serum transferin* (hTF) (Luck *et al.*, 2013). Penyerapan oksalat berkurang ketika oksalat membentuk kompleks dengan kalsium, karena manusia memiliki enzim yang terbatas dalam metabolisme oksalat, mengeluarkan oksalat dalam tubuh sangat penting untuk mengurangi konsekuensi patologis (Pearle & Nakada, 2013).

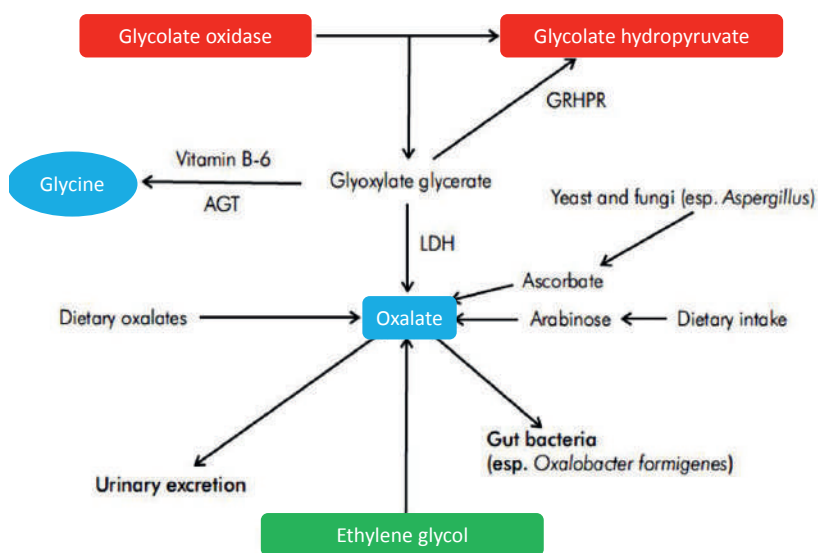
Di dalam tubuh, oksalat dihasilkan dari metabolisme asam amino aromatik seperti fenilalanin, tirosin dan triptofan, dan askorbat. Pada autisme terjadi hiperoksalemia pada urine tetapi tidak terjadi urolithiasis, karena:

1. *leaky gut* menyebabkan penyerapan berlebih oksalat → *enteric hyperoxaluria*, ditandai dengan *ileocolonic lymphoid tissue hyperplasia*;
2. tidak adanya bakteri pendegradasi oksalat, misalnya *Oxalobacter formigenes*, karena penggunaan antibiotik yang menyebabkan bakteri tersebut terbunuh;
3. kerusakan jalur metabolisme vitamin B₆ → produksi oksalat berlebih di hati karena penurunan enzim AGT (*alanine glyoxylate amino transferase*) → *hiperoksalemia* tipe 1 karena akumulasi *glyoxylic acid* (Luck *et al.*, 2013);

4. kerusakan transpor oksalat yang membawa oksalat dari sisi apikal ke dalam urine (mutasi gen SLC26A6). Regulasi oksalat dan sulfat terjadi melalui transpor pertukaran oksalat/sulfat;
5. oksalat di otak menyebabkan kerusakan otak yang bersifat akut, ditandai dengan *oxalosis* karena keracunan etilen glikol; dan
6. konsumsi makanan yang tinggi oksalat menyebabkan ensefalopati (Konstantynowicz *et al.*, 2012).

Oksalat memiliki pengaruh negatif di dalam tubuh jika kadarnya berlebih, menyebabkan kerusakan fungsi siklus asam sitrat dengan mengganggu enzim *pyruvate carboxylase*, sehingga merusak produksi ATP melalui glikolisis dan menurunkan energi untuk tubuh. Oksalat juga dapat membentuk kristal batu ginjal (Aitken, 2009).

Uji oksalat menggunakan tes asam organik untuk mendeteksi asam oksalat dan derivatnya dan/atau *oxalate arabinose* yang menunjukkan infeksi *Candida*. Keberadaan senyawa *Glyoxylic acid* menunjukkan kondisi *hiperoxalemia* tipe 1 (Aitken, 2009).



Gambar 32. Metabolisme oksalat di dalam tubuh

Keterangan: Penumpukan *oxalate* dalam tubuh bisa berasal dari diet, *glyoxylate*, *ascorbate* *arabinose*, dan *ethylene glycol*. (Sumber: Aitken, 2009).

Tabel 20. Jenis makanan dan minuman tinggi oksalat

Sayuran	Minuman	Buah-buahan	Protein
Bayam	Teh hitam	<i>Blackberry</i>	Hati
<i>Buckwheat</i>	Susu coklat	<i>Blueberry</i>	Sarden
Sereal	Cocoa	<i>Carambola</i>	
Kue buah	Kopi instan	<i>Concord grapes</i>	
Parsley	Keju kedelai	<i>Current</i>	
Kacang-kacangan	Susu kedelai	<i>Elderberry</i>	
Seledri	Yoghurt kedelai	Buah tin	
Kale	Susu almond	Kiwi	
<i>Leeks</i>	Jus tomat	<i>Lemon peel</i>	
Kentang	Jus wortel	<i>Orange peel</i>	
Zucchini		Tamarillo	
Okra		Raspberry	
Ketela rambat		Tangerine	
Zaitun		Gooseberry	
Wortel		Pir	
Bit		Nanas	

Sumber: Aitken (2009)

Diet rendah oksalat telah disarankan sejak bertahun-tahun, khususnya bagi pasien batu ginjal dan sakit punggung, disarankan pula untuk membatasi konsumsi vitamin C (batasan asupan kurang dari 2 g/hari), dan meningkatkan asupan vitamin B₆ untuk menurunkan kadar oksalat di dalam darah dan urine, selain suplementasi kalsium dan magnesium (Aitken, 2009).

Penanganan oksalat pada pasien autisme dengan *hiperoxaluria*, yaitu:

1. konsumsi probiotik dengan spesies *Oxalobacter formigenes* untuk mengurangi *hiperoxaluria* dengan cepat;
2. konsumsi *Oxaenzyme*, yaitu enzim untuk degradasi oksalat; dan
3. probiotik lain seperti *Lactobacillus acidophilus* dan *Bifidobacterium lactis* dapat mengurangi kadar oksalat (Aitken, 2009).

5.5.13 Diet rotasi makanan

Diet ini diperkenalkan tahun 1934 oleh dr. Herbert J. Rinkel. Pada diet yang telah dilakukan, ada kemungkinan terjadi kelebihan pada satu jenis makanan, khususnya yang digunakan sebagai pengganti gluten dan kasein. Pada beberapa pasien autisme, kelebihan ini dapat menjadi pemicu alergi, sehingga perlu dilakukan perubahan pola diet, dengan memberikan waktu istirahat pada sistem

imun tubuh untuk *recovery* dan makanan bervariasi yang telah disarankan dalam diet, diharapkan dapat menghindari alergi. Diet rotasi digunakan oleh pasien: (1) sensitivitas variasi makanan *multiple*; (2) terdiagnosis rentan secara kimia; (3) anggota keluarga sehat yang kemungkinan memiliki alergi makanan (Lewis & Blakley, 1996).

Diet dimulai dengan eliminasi makanan yang mengandung alergen tinggi, seperti: susu, gandum, telur, ikan, kerang, jagung, kedelai, dan kacang-kacangan (*nuts*) selama dua minggu. Makanan dapat dikonsumsi kembali satu per satu untuk mengetahui reaksi alergi, jika terjadi reaksi alergi spontan, dilakukan eliminasi diet pada makanan yang menyebabkan alergi selama 3 sampai 6 bulan sebelum dicoba kembali. Diet rotasi membantu:

1. meningkatkan toleransi makanan yang dapat dikonsumsi saat ini;
2. penanganan terhadap alergi makanan tertentu; dan
3. mengidentifikasi makanan yang dapat menyebabkan alergi (Lewis & Blakley, 1996).

Rotasi makanan

Pada diet rotasi, diharapkan pelaku diet memegang kendali terhadap paparan makanan yang menyebabkan reaksi alergi siklik. Pilihan diet rotasi adalah 4-, 5-, 6-, 7- dan 8-hari. Pilihan rotasi 4 hari adalah waktu minimal untuk mengistirahatkan usus, namun jika pelaku diet memiliki masalah konstipasi kronis, pilihan rotasi lebih dari 4 hari lebih baik (Lewis & Blakley, 1996).

Aturan dasar diet rotasi

1. **Aturan 1** – Dimasak sederhana. Bahan makanan tidak melalui proses masak yang kompleks sehingga memengaruhi nilai nutrisi yang dikandung, bukan pula makanan cepat saji yang komponen tambahannya tidak diketahui, misalnya telur, mentega, dan saus udang. Makanan yang dikonsumsi harus bervariasi, dengan nutrisi yang lengkap dan seimbang. Bisa digunakan ikan, sayuran, kacang-kacangan, dan daging merah (Lewis & Blakley, 1996).
2. **Aturan 2** – Dilarang mengonsumsi jenis makanan yang sama kurang dari 4 hari. Misalnya pada hari 1 memakan nasi dan brokoli, maka nasi dan brokoli hanya bisa dikonsumsi pada hari 1 dalam siklus selanjutnya (Lewis & Blakley, 1996).

Tabel 21. Diet rotasi 4 hari

Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4	Hari 1	Hari 2	Hari 3
Brokoli	Kepiting	Wortel	Jeruk	Brokoli	Kepiting	Wortel
Nasi	Kentang	Kalkun	Kacang	Nasi	Kentang	Kalkun

Sumber: Lewis & Blakley (2006)

3. **Aturan 3** – Makanan dalam kelompok kekerabatan yang sama (*family*) harus dirotasi juga. Kekerabatan dalam hal ini mengikuti sistem klasifikasi biologi tumbuhan, misalnya: padi masuk dalam famili/suku rumput-rumputan (*Graminae*) masih berkerabat dengan *millet*. Tujuan rotasi ini untuk menghindari reaksi alergi yang mungkin akan terjadi, karena makanan dalam kerabat yang sama kemungkinan memiliki kandungan alergen yang sama juga (Lewis & Blakley, 2006).

Tabel 22. Diet rotasi berdasarkan famili/suku dalam makanan

Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4
Famili Rumput	Famili Lily	Famili Mustard	Famili Kacang
Beras	Bawang putih	Kembang kol	Kacang pea
Spelt	Bawang merah	Brussel sprout	Kacang pinto
Oat	Bawang pre	Brokoli	Kacang Garbanzu
Millet	Asparagus	Kubis	Kacang Lima

Sumber: Lewis & Blakley (2006)

4. **Aturan 4** - Makanan berbeda yang masih dalam satu famili dapat dirotasi untuk hari lain.

Tabel 23a. Diet variasi makanan I

Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4
Rumput-rumputan	Lili	Rumput-rumputan	Lili
Beras	Bawang merah	Oat	Bawang pre
Spelt	Bawang putih	Millet	Asparagus

Sumber: Lewis & Blakley (2006)

Tabel 23b. Diet variasi makanan II

Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4
Mustard	Kacang-kacangan	Mustard	Kacang-kacangan
Brokoli	Kacang Garbanzo	Kembang kol	Kacang pea
Kubis	Kacang lima	Brussel sprouts	Kacang pinto

Sumber: Lewis & Blakley (2006)

Makanan bervariasi bisa mengikuti Tabel 23a atau mengikuti Tabel 23b.

5. **Aturan 5** – Makanan dapat dipindahkan ke hari yang lain (tidak boleh kurang dari 4 hari) (Lewis & Blakley, 1996).

Tabel 24a. Makanan dapat dipindahkan ke hari yang lain I

Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4
Beras merah dan pecan			

Sumber: Lewis & Blakley (1996)

Tabel 24b. Makanan dapat dipindahkan ke hari yang lain II

Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4
		Beras merah dan pecan	

Sumber: Lewis & Blakley (1996)

Makanan yang diberikan pada hari 1 (Tabel 24a) dipindahkan ke hari yang lain pada (Tabel 24b).

6. **Aturan 6** – Mencari dukungan. Dukungan dietisien dan dokter ahli nutrisi sangat diperlukan untuk pengaturan diet, agar diet seimbang (Lewis & Blakley, 1996).




Penggunaan diet rotasi digunakan untuk pasien autisme dengan tujuan untuk meningkatkan sistem imun dengan mengubah makanan atau asupan kalori.

Pada diet rotasi perlu diperhatikan:

1. mengurangi asupan makanan yang mengandung toksin kimia;
2. pastikan diet seimbang dari kelompok makanan, dengan kombinasi serat yang adekuat, karbohidrat kompleks, protein, lemak, vitamin dan mineral yang berasal dari buah dan sayuran;
3. hindari menggunakan peralatan masak yang berpotensi beracun, misalnya alat masak mengandung aluminium, wajan anti lengket. Gunakan peralatan masak *stainless steel*, gelas atau keramik enamel;
4. hindari pertumbuhan jamur dan *yeast*; dan
5. penggunaan makanan terfermentasi, seperti cuka, keju, saus seperti salami, kabanos, pierogi, *sauerkraut*, *kimchi*, saus ikan, tofu, dan saus kedelai harus dibatasi (Aitken, 2009).

5.5.14 Diet *Failsafe* atau RPAH (Royal Prince Alfred Hospital) *elimination diet*

Diet *failsafe* mirip dengan diet *Feingold*, diperkenalkan oleh Sue Denge. Diet ini berdasarkan pendekatan diet eliminasi pada alergi (Aitken, 2009), meliputi restriksi terhadap makanan yang mengandung salisilat, amin, glutamat, dan zat aditif (pemanis buatan, penguat rasa, pewarna buatan, antioksidan buatan) serta makanan siap saji seperti pizza, burger, minuman ringan, buah, dan sayur kalengan. Diet ini merupakan diet bebas gluten dan kasein, tapi masih memperbolehkan konsumsi susu (Edelkind, 2012a).

ALLOWED VEGETABLES			
FOODS	PRODUCTS	GUIDELINES / HINTS	EASY RECIPES
<p>FRESH VEGETABLES</p> <ul style="list-style-type: none"> Potatoes: bruchard, white, peeled Lettuce: iceberg Sweeties Cabbage: red or green Brussels sprouts Celery Choko Butter beans Green beans: French, string or snake Mungbean sprouts Bean shoots Bamboo shoots Leeks Shallots or spring onions Chives Garlic 	<p>FROZEN VEGETABLES</p> <ul style="list-style-type: none"> Brussels sprouts Sweeties dried Celery cuts Butter beans Green beans Lima beans <p>McCain Foods</p> <ul style="list-style-type: none"> Healthy Choice Potato Chips Potato Nuggets Hash Browns <p>CANNED VEGETABLES</p> <ul style="list-style-type: none"> Green beans Bean sprouts Bamboo shoots  <p>NOTE: there are VERY low levels of added antioxidants in the oil in these products (less than 0.1 mg/100g for <i>Healthy Choice Fried</i>) when eaten occasionally as a recommended serving size this should not be a problem BUT more fat in product = more antioxidant. Not suitable for people with coeliac disease.</p>	<p>Use only fresh, frozen or canned vegetables. Avoid any vegetables not listed.</p> <p>Wash vegetables thoroughly.</p> <p>Cabbage should be eaten raw or cooked for less than 5 minutes to avoid creating the compounds that cause flatulence.</p> <p>If you are highly sensitive, discard outer darker green leaves of lettuce.</p> <p>Choose large white or dirty brown potatoes. Peel thickly (about 2 mm) and do not eat potatoes that have green in the skin.</p> <p>Avoid tasty red and flavoursome varieties white on the strict elimination diet.</p> <p>Avoid potato products with added flavours and preservatives eg antioxidants (310-312, 319-321) or sulphites (220-228).</p> <p>Some vegetables contain sulphur compounds which cause after 5 minutes of cooking, eg garlic, leeks, shallots, chives, cabbage, Brussels sprouts, onion, cauliflower, broccoli and turnips. Eat raw or quickly steam or stir fry.</p> <p>Always turn on the extractor fan when doing any cooking – this reduces moisture and cooking fumes going back into the household air.</p>	 <p>VEGETABLE STOCK</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 tablespoon canola oil; 350 g swede; 3 celery stalks, peeled and chopped; 1 large leek, halved lengthways, washed and chopped; 2 garlic cloves, crushed; 4.5L (8 cups) water; ground sea salt. <p>Heat oil in large saucepan or stockpot over medium heat. Cook, stirring often, for 5-8 mins or until vegetables turn light golden. Pour in the water.</p> <p>Cover with lid and bring to the boil. Simmer partially covered for 1 hour, or until the vegetables are very soft.</p> <p>Strain stock. Season with salt to taste. Let aside to cool and transfer into an airtight container.</p> <p>Use or freeze for up to 4 weeks.</p> <p>FOR VEGETABLE SOUP</p> <p>Add a selection of vegetables in addition to lots of potato. Add a little more salt to taste.</p>

FOODS AND COMMERCIAL PRODUCTS ALLOWED ON THE STRICT ELIMINATION DIET

Useful hints

Easy-to-prepare basic recipes

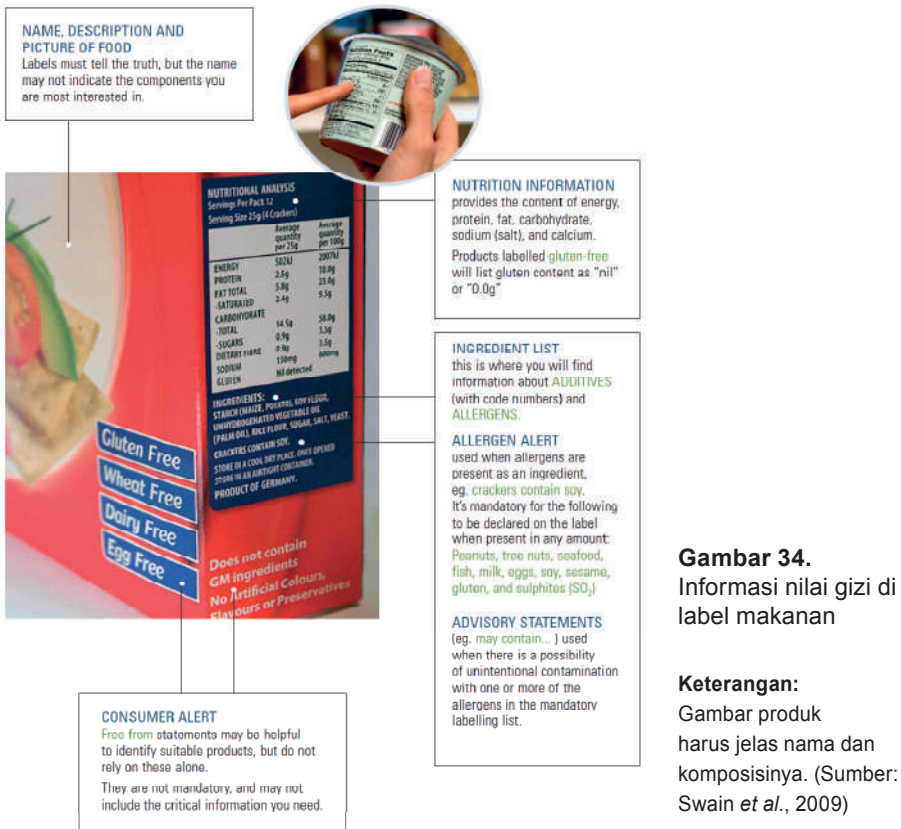
Gambar 33. pemberian bahan makanan untuk pelaku diet *strict level*

Keterangan: Gambar ini menjelaskan makanan dan produk komersialnya sesuai dengan protokol, serta beberapa contoh resep yang mudah. (Sumber: Swain *et al.*, 2009)

Tatalaksana diet

Terdapat 2 tahap restriksi dalam diet, yaitu 1) *strict level*; 2) *moderate level*; dan 3) *simple level*. Dalam menentukan tahap restriksi ini, diperlukan konsultasi dan saran dari dietisien dan dokter nutrisi (Swain *et al.*, 2009).

1. *Strict level* diperuntukkan bagi pasien yang sangat hipersensitif dengan gejala yang cukup parah. Diet hanya mengizinkan makanan dengan kadar penyebab iritasi yang rendah terhadap senyawa kimia yang harus dihindari (amin, salisilat, glutamat), konsumsi hanya pada kolom *low foods* (lihat di lampiran *Chart Failsafe*).
2. *Moderate level* mengizinkan konsumsi makanan ekstra, diperuntukkan bagi pasien yang sedikit hipersensitif atau gejala alergi yang timbul tidak terlalu parah, dapat mengonsumsi makanan pada kolom *low* dan buah lebih dari 3 kali makan, dan 3-4 kali konsumsi buah dari kolom *moderate*.



Gambar 34. Informasi nilai gizi di label makanan

Keterangan: Gambar produk harus jelas nama dan komposisinya. (Sumber: Swain *et al.*, 2009)

3. *Simple level* untuk pasien alergi dengan gejala ringan, hanya menghindari konsumsi makanan pada kolom *very high* (Swain *et al.*, 2009).

Makanan yang dihindari juga termasuk makanan tersangka alergi seperti telur, susu, ikan/kerang/udang, kacang-kacangan dan kedelai, juga dihindari penggunaan bahan aditif makanan (Swain *et al.*, 2009).

5.5.15 Diet restriksi glutamat-aspartat atau *Glutamate Aspartate Restricted Diet (GARD)*

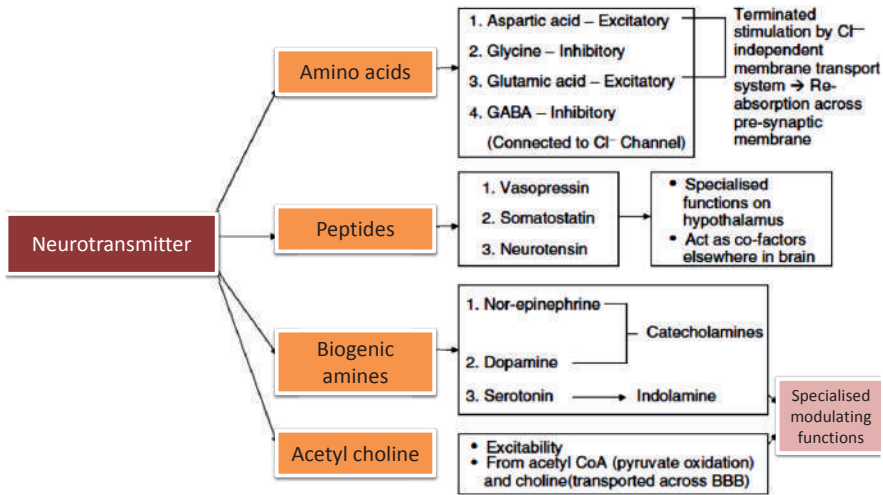
Glutamat adalah asam amino *non-esensial*, artinya tidak ada pengaruh yang berarti jika tidak dikonsumsi. Glutamat dapat dibentuk oleh tubuh melalui digesti protein yang mengandung glutamat. Glutamat juga dapat memengaruhi CNS dan bertindak sebagai neurotransmiter (Aitken, 2009). Gluten dari gandum mengandung 43% glutamat, sementara kasein susu mengandung 23% glutamat. Tingginya kadar glutamat dalam kedua zat tersebut dapat menjadi toksin di dalam otak, sehingga meningkatkan perilaku autistik pada pasien autisme (Yasko, 2009).

Aspartam adalah sumber aspartat, dan MSG adalah sumber glutamat. Dua asam amino ini dapat berikatan dengan *non-NMDA glutamat receptors* yang dapat mengakibatkan eksitotoksik akibat kelebihan konsentrasi glutamat di otak dan hati, selain mampu berikatan dengan aspartat, *non-NMDA glutamat receptors* juga mampu berikatan dengan asam amino lain, yaitu sistein dan homosistein (Waring & Klovzra, 2010). MSG banyak ditemukan di dalam makanan cepat saji, di dalam molase atau gula tebu, keripik kentang. Aspartam banyak terdapat di dalam permen, minuman kemasan, es krim, dan sebagainya (Wootan & Phillips, 2010).

Penelitian menemukan proses eksitotoksitas glutamat (MSG) pada neuron. Glutamat ekstraseluler yang berlebihan dapat menjadi pemicu kematian neuron tertentu, misalnya neuron retina. Kelebihan glutamat juga bisa menyebabkan nukleus tertentu pada hipotalamus dan struktur otak lain mengalami kerusakan, kondisi ini disebut eksitotoksitas, berdasarkan kondisi neuron yang terlihat merangsang dirinya sendiri hingga mati dalam menghambat kelebihan glutamat (R. Blaylock & Strunecka, 2009).

Pengaturan diet GARD secara garis besar ditujukan untuk:

1. mengeluarkan pemicu eksitotoksin dari sistem, dengan mengawasi asupan makanan dan suplemen untuk menghindari eksitotoksin. Eksitotoksin adalah neurotransmiter seperti glutamat, *glutamic acid*, MSG, glutamin, aspartat,



Gambar 35. Klasifikasi neurotransmiter

Keterangan: neurotransmiter terdiri dari asam amino, peptida, biogenik amin dan asetil kolin. (Sumber: Humphries *et al.*, 2008)

aspartam, dan *cysteine* yang dapat memicu kematian neuron jika kadarnya tidak diatur (Yasko, 2009), karena menyebabkan ketidakseimbangan aliran kalsium yang memicu aktivasi serangkaian reaksi kaskade inflamasi dan melepaskan mediator inflamasi sehingga menyebabkan kematian neuron. Merkuri dan aluminium dapat menjadi pemicu pelepasan glutamat (Blaylock & Strunecka, 2009).

2. menghentikan proses inflamasi yang disebabkan oleh eksitotoksin yang dapat dilakukan dengan memberikan suplementasi yang diketahui mampu mengurangi mediator inflamasi (Yasko, 2009).
3. memperbaiki kerusakan, membentuk neuron baru dan mendukung fungsi hati (Yasko, 2009), hal ini dapat dilakukan dengan suplementasi yang bertindak sebagai antioksidan sehingga mampu meningkatkan *glutathione* dan memperbaiki fungsi hati, meningkatkan kadar vitamin K, menurunkan kadar glutamat dan menyeimbangkan kadar GABA.

Seperti telah dijelaskan, glutamat yang berlebih pada tubuh pasien autisme dapat bersifat eksitotoksin, karena itu diet restriksi glutamat dan molekul yang mirip glutamat sangat penting, termasuk aspartat. MSG oral dapat meningkatkan

Tabel 25. Sumber glutamat

• <i>Autolysed yeast</i> (7–24 per cent)	• <i>Malt extract</i> (bukan GF/CF)
• <i>Barley malt</i> (bukan GF/CF)	• <i>MSG/monosodium glutamate</i> (78.2 per cent)
• <i>Calcium caseinate</i> (bukan GF/CF)	• <i>MPG/monopotassium glutamate</i> (78.2 per cent)
• E621 (78.2 per cent)	• <i>Sodium caseinate</i> (bukan GF/CF)
• E622 (78.2 per cent)	• Soya protein
• <i>Gelatine</i> (11–12 per cent)	• Soya protein isolate
• <i>Glutamate</i> (95 per cent)	• <i>Textured/texturized protein</i>
• <i>Glutamic acid</i> (95 per cent)	• <i>Yeast extract</i> (7–24 per cent)
• <i>Glutamic acid levels identified as DGA</i>	• <i>Yeast food*</i> (7–24 per cent)
• <i>Hydrolyzed protein</i> (20–40 per cent)	
• <i>Yeast nutrient*</i> (7–24 per cent)	

Sumber: Kessick (2009)

kadar glutamat darah 20-45 lebih tinggi dari batas normal (Blaylock & Strunecka, 2009). Glutamat yang berlebih dapat menghambat oksidasi fosforilasi dengan menurunkan kompleks I, II/III dan IV sehingga menurunkan produksi ATP (Blaylock, 2003).

Pengaturan diet yang membatasi glutamat diharapkan mampu menekan kelebihan glutamat. Glutamat berlebih dapat meningkatkan kadar eosinofil dalam tubuh, memengaruhi pembuluh darah (menyebabkan migrain, penurunan regulasi tekanan darah) dan menghambat konversi glutamat menjadi GABA. Sementara di otak, tingginya glutamat dan rendahnya *glutathione* menyebabkan beberapa kerusakan pada bagian hipotalamus, neuron hipokampus, dan sel purkinje. Kerusakan sel purkinje berhubungan dengan perilaku autistik (Rojas, 2014).

MSG dan kejang pada autisme

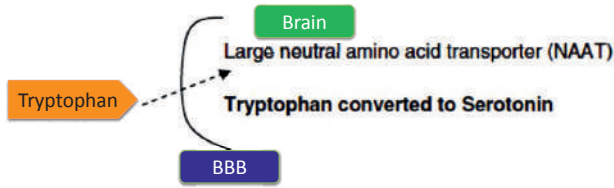
Paparan MSG pada tikus hiperaktif imatur dan primata memicu pemanjangan kejang dan menurunkan ambang kejang. Sebanyak $\frac{1}{3}$ pasien autisme mengalami kejang yang tidak dapat didiagnosis. Kelebihan aktivasi reseptor glutamat memegang peran penting dalam kejang pada pasien neurodegenerasi. Perlu digarisbawahi pada usia 2 tahun, otak yang berkembang mengandung GluR lebih banyak daripada saat lahir, dan densitasnya menurun setelah tahun selanjutnya, berarti otak yang sedang berkembang lebih mampu menerima beban eksitotoksik. Pada kondisi eksitotoksik, kadar glutamin lebih rendah daripada glutamat dan aspartat (Blaylock & Strunecka, 2009). Kadar glutamat 200 kali lipat kadar normal menyebabkan kejang tidak terkontrol (Blaylock, 2003).

Aspartame

Aspartame (*L-aspartic acid* dan *L-phenylalanine* yang berikatan sebagai metil ester) merupakan pemanis buatan dengan kadar 200 kali lebih manis daripada sukrosa, dan kandungan kalori yang rendah, yaitu 4 kkal/g (USDA, 2015). Aspartam merupakan salah satu senyawa toksik yang sering digunakan sebagai pengganti gula pada makanan instan, dapat ditemukan pada berbagai jenis minuman ringan hingga permen. Aspartam dapat bertindak sebagai eksitotoksin, yaitu senyawa yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel saraf. Senyawa ini dapat menyebabkan pusing, kerusakan visual disorientasi, nyeri otot, mati rasa, dan sebagainya. Pada suhu 86°F, aspartam terpecah menjadi alkohol, formaldehid dan membentuk *formic acid* yang bersifat toksik (Wootan & Phillips, 2010; Lim *et al.*, 2006). Aspartam dapat memengaruhi komponen metabolik, saat dihidrolisa di lumen usus menghasilkan 50% fenilalanin, 40% asam aspartate, dan 10% alkohol (Humphries *et al.*, 2008).

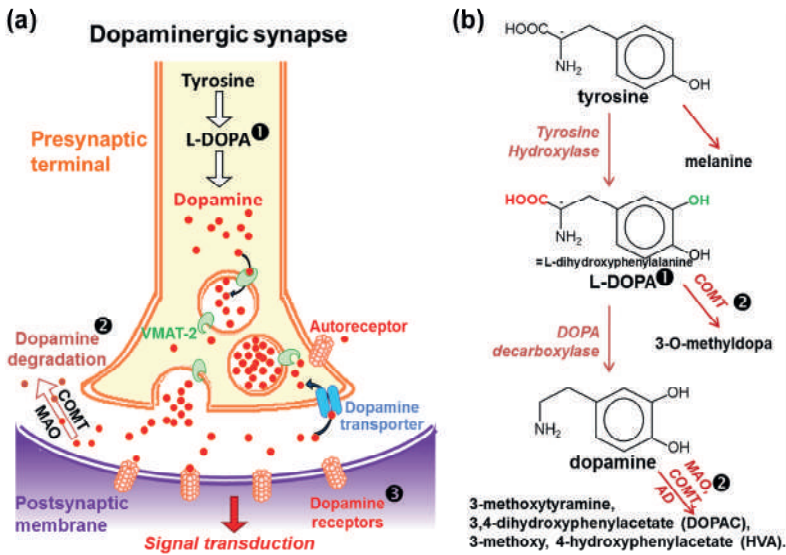
1. **Fenilalanin**, merupakan prekursor tirosin, DOPA, *dopamine*, norepinefrin, epinefrin, feniletilamin, dan fenilasetat, serta berperan penting dalam regulasi neurotransmitter. Fenilalanin terlibat dalam 2 jalur metabolisme dalam tubuh, yaitu:
 - a. Sebagian fenilalanin diubah menjadi tirosin di hati oleh enzim fenilalanin hidroksilase. Tirosin tidak dapat disintesis di dalam otak, untuk dapat digunakan di otak maka tirosin berikatan dengan *neutral amino acid transporter* (NAAT) melewati BBB. Setelah memasuki otak, tirosin diubah menjadi *dihydroxyphenylalanin* (DOPA) oleh enzim *tyrosine hydroxylase* dengan bantuan kofaktor oksigen, zat besi, dan *tetrahydrobiopterin* (THB). Selanjutnya DOPA diubah menjadi *dopamine* oleh enzim *aromatic amino acid decarboxilase*. Kerja enzim *tyrosine hydroxylase* dihambat oleh kadar *dopamine* yang tinggi. Sistem ini sangat penting untuk menjaga keseimbangan *dopamine* di dalam tubuh. *Dopamine* merupakan neurotransmitter inhibitor (Humphries *et al.*, 2008).
 - b. Sisa *fenilalanine* selanjutnya harus berikatan dengan NAAT agar dapat melewati BBB menuju otak. Tingginya kadar *fenilalanine* atau *hiperfenilketonuria* di otak, di cairan *cerebrospinal* dan jaringan lain dapat menyebabkan kerusakan otak dan memengaruhi fungsi kognitif, disebut *phenylketonuria* (PKU) (Humphries *et al.*, 2008). Pada konsentrasi 50 mg

per 100 ml cairan nutrisi *fenilalanine* bersifat toksik dan dapat merusak sel (Liss, State, & Bogaert, 1966).



Gambar 36. Produksi serotonin dari triptofan

Keterangan: Triptofan menembus BBB menuju otak, harus berikatan dengan NAAT dan triptofan dikonversi menjadi serotonin. (Sumber: Humphries *et al.*, 2008)



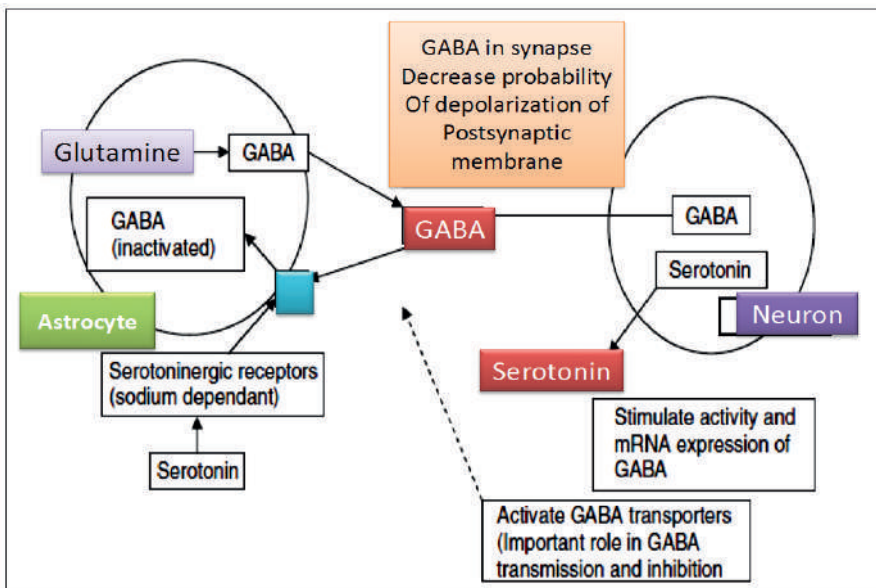
Gambar 37. Dopaminergik dan sintesis dopamin

Keterangan: (a,b) pada bagian terminal *neuron dopaminergik presynaptic*, tirosin diubah menjadi l-DOPA oleh *tyrosine hydroxylase*. l-DOPA selanjutnya diubah menjadi *dopamine* (DA) oleh enzim *DOPA decarboxylase*. DA selanjutnya dipindahkan ke dalam vesikel oleh *vesicular monoamine transporter 2* (VMAT-2), setelah eksositosis vesikel DA, DA berikatan dengan reseptor DA di membran post sinaps, memicu sinyal transduksi di neuron post-sinap. (a,b) DA selanjutnya digunakan kembali dan diambil kembali oleh *DA transporter*, atau dikatabolisme oleh *monoamine oxidase* (MAO), *catechol-O-methyl transferase* (COMT), dan *aldehyde dehydrogenase* (AD). (Sumber: Halland & Saito, 2015)

NAAT merupakan *co-transporter* berbagai asam amino, di antaranya *fenilalanine*, tirosin, triptofan (prekursor serotonin), metionin, dan BCAA. Asam-asam amino tersebut saling berkompetisi agar dapat berikatan dengan NAAT, jika kadar fenilalanin di dalam darah tinggi akibat konsumsi aspartam, maka peluang asam amino lain berikatan dengan NAAT menjadi kecil, khususnya triptofan, jika triptofan dalam otak tidak adekuat, maka sintesis serotonin tidak dapat berlangsung (Humphries *et al.*, 2008).

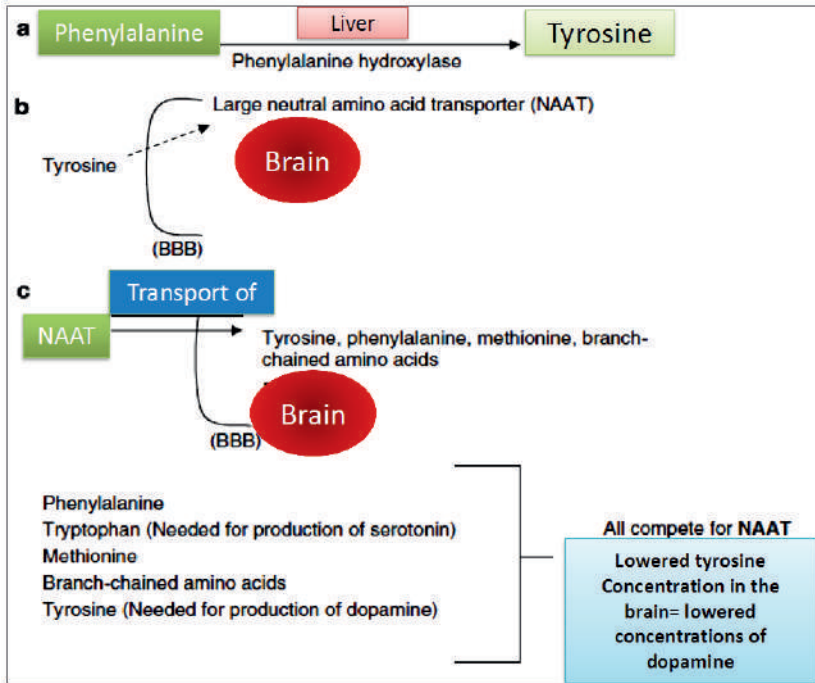
Serotonin merupakan senyawa indolamin yang berperan dalam kontraksi otot polos. Secara fisiologis, serotonin mengatur tidur, suhu, nafsu makan, dan fungsi neuroendokrin. Tingginya kadar fenilalanin dan tirosin di otak dapat mengubah konsentrasi katekolamin (misalnya *dopamine*) dan dapat menyebabkan penyakit Parkinson dan PKU (Humphries *et al.*, 2008).

2. **Aspartat**, berperan penting sebagai neurotransmiter perangsang (*excitatory*) di dalam CNS, dan merupakan prekursor glutamat, asparinat, dan glutamin. Aspartat dinonaktifkan dengan cara diserap kembali ke dalam membran



Gambar 38. Pengaruh rendahnya kadar serotonin terhadap GABA

Keterangan: GABA di dalam sinaps menurunkan kemungkinan terjadinya depolarisasi dari membran pst sinaps. GABA diaktivasi dalam astrosit dan di dalam neuron. (Sumber: Humphries *et al.*, 2008)



Gambar 39. Metabolisme fenilalanin di hati

Keterangan: a. Produksi tirosin di hati dari *fenilalanine*; b. Transpor tirosin melewati BBB dan c. *co-transporter* NAA. (Sumber: Humphries *et al.*, 2008)

pre-sinaps dan membuka saluran ion. Aspartat dapat meningkatkan depolarisasi membran neuron post-sinaps (Humphries *et al.*, 2008).

3. **Metanol**, dipecah menjadi *formate* yang selanjutnya akan diekskresikan oleh tubuh. *Formate* dapat meningkatkan kadar formaldehid, diketopiperazin yang bersifat karsinogenik dan sejumlah derivat lain yang bersifat toksik (Humphries *et al.*, 2008).

5.5.16 Diet rendah FODMAP (*Low FODMAP diet*)

FODMAP merupakan akronim dari:

- a. *Fermentable* → makanan terfermentasi miskin akan gula yang mudah diabsorpsi dan difermentasi oleh bakteri usus;
- b. *Oligosaccharides* → Terdapat dua jenis oligosakarida dalam diet ini, yaitu *Fructans* dan *Galacto-oligosaccharida* (GOS);

Tabel 26. Acuan sumber makanan dalam diet FODMAP

FODMAP	Makanan Tinggi FODMAP	Makanan rendah FODMAP
Fruktosa berlebihan	Buah: apel, <i>peach</i> , mangga, pir, <i>sugar snap pea</i> , buah dalam jus kaleng, semangka. Madu, sirup jagung. Dosis fruktosa alami yang tinggi: buah kering, jus buah, konsumsi buah dalam jumlah banyak.	Buah: pisang, <i>blueberry</i> , <i>cantaloupe</i> , <i>carambola</i> , durian, anggur, jeruk bali, <i>melon honeydew</i> , kiwi, lemon, jeruk limau, jeruk, <i>passion fruit</i> , <i>pawpaw</i> , <i>raspberry</i> , <i>strawberry</i> , <i>tangelo</i> . Pengganti madu: <i>golden syrup</i> , <i>maple syrup</i> Semua jenis pemanis kecuali <i>polyol</i>
Laktosa	Susu: susu reguler dan rendah lemak, baik dari susu sapi, kambing, domba; es krim Yoghurt: regular dan rendah lemak Keju: lembut dan segar	Susu: bebas laktosa, susu beras Pengganti es krim: gelato, sorbet Yoghurt bebas laktosa Keju: keju keras
Oligosakarida (fruktan dan/ galaktan)	Sayuran: <i>artichoke</i> , asparagus, <i>beetroot</i> , brokoli. <i>Brussels sprout</i> , kubis, adas, bawang putih, okra, bawang pre, bawang merah, kacang pea dan <i>shallot</i> Sereal; <i>rye</i> dan gandum jika dimakan dalam jumlah yang banyak (misal: biskuit, roti, <i>cracker</i> , pasta) Kacang-kacangan: <i>chickpea</i> , lentil, kacang merah Buah-buahan: <i>custard apel</i> , persimon, rambutan, semangka, <i>peach</i> putih	Sayuran: rebung, <i>bokchoy</i> , cabe, wortel, seledri, coklat, <i>choy sum</i> , jagung, <i>eggplant</i> , kacang hijau, selada, <i>parsnip</i> , labu, <i>silverbeet</i> Pengganti bawang merah, bawang putih: minyak bawang putih <i>infused</i> Sereal: bebas gluten dan produk sereal Buah: tomat
Polyols	Buah: apel, aprikot, alpukat, <i>cherry</i> , <i>longon</i> , leci, <i>nashi pear</i> , <i>nectarine</i> , <i>peach</i> , pir, plum, <i>prune</i> , semangka Sayuran: kembang kol, jamur, <i>snow pea</i> Pemanis: isomalt, manitol, maltitol, sorbitol, <i>xylitol</i> , dan pemanis lain	Buah: pisang, <i>blueberry</i> , <i>cantaloupe</i> , <i>carambola</i> , durian, anggur, jeruk bali, melon, kiwi, lemon, jeruk limau, jeruk, <i>passion fruit</i> , <i>pawpaw</i> , <i>raspberry</i> Pemanis: glukosa, sukrosa, dll

Sumber: Magge & Lembo (2012)

- c. *Disaccharides* → Disakarida utama yang dihindari adalah laktosa. Kebanyakan orang mampu menoleransi laktosa dalam jumlah kecil (kurang dari 4 g);
- d. *Monosaccharides* → monosakarida yang dihindari adalah fruktosa; dan
- e. *And Polyols* → adalah molekul gula yang berikatan dengan alkohol, misal manitol dan sorbitol (Shepherd & Gibson, 2013).

Diet rendah FODMAP diperkenalkan pertama kali tahun 1999 untuk *mengobati irritable bowel syndrome* (IBS) (Shepherd, 2014). FODMAP pada beberapa individu yang sensitif dibatasi karena:

1. absorpsi di usus halus sangat sedikit, misalnya fruktosa sangat lambat diserap melalui transpor GLUT5 (*glucose transporter5*);
2. molekul yang sangat aktif secara osmotik; dan
3. cepat terfermentasi oleh mikrobiota usus (*Health World Technical Team, 2012*).

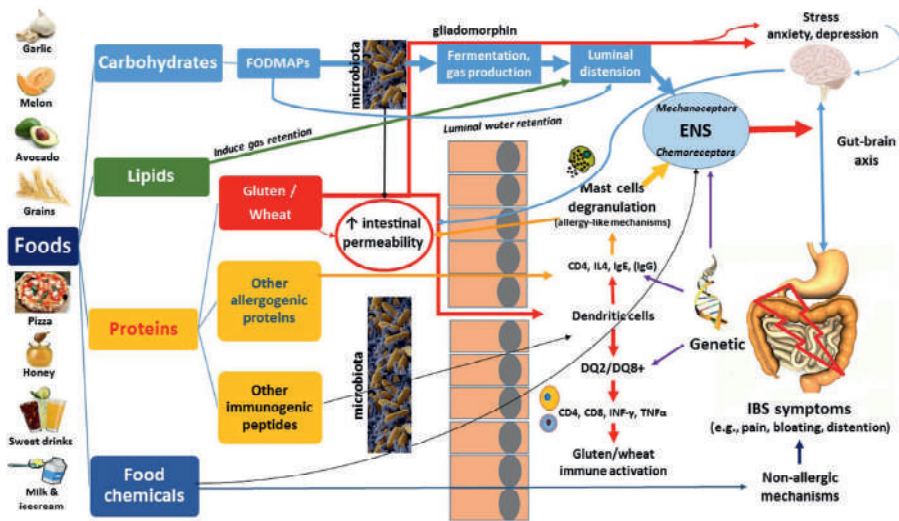
FODMAP dapat menyebabkan diare, peningkatan produksi gas, dan peningkatan kentut. Penurunan konsumsi FODMAP menurunkan kembung pada pasien IBS.

Pada penderita autisme mengalami defisiensi enzim disakaridase, sehingga usus tidak mampu memecah dan menyerap disakarida secara sempurna. Autisme juga memiliki masalah pertumbuhan mikrobiota usus yang berlebih atau disbiosis, seperti *Clostridia spp.* dan *Candida albicans*, diduga autisme tidak bisa memetabolisme karbohidrat dengan sempurna (misalnya FODMAP), karbohidrat yang tidak dicerna difermentasi oleh mikroorganisme disbiosis dengan cepat menghasilkan *propionate acid* (PPA) yang merupakan neurotoksik (*Health World Technical Team, 2012*).

Malabsorpsi fruktosa

Malabsorpsi fruktosa adalah kondisi di mana fungsi usus halus rusak sehingga tidak dapat mengabsorpsi fruktosa dengan sempurna, sehingga menimbulkan gejala muntah, gula darah rendah, *jaundice*, dan dapat memicu kematian (Shepherd & Gibson, 2013). Fruktosa diabsorpsi melewati epitel vili dengan kapasitas difusi *carrier-mediated* yang rendah, di antaranya GLUT-5 (Magge & Lembo, 2012).

Malabsorpsi fruktosa dan laktosa berhubungan dengan kejadian *mild depression*, hal ini disebabkan individu tersebut memiliki kadar triptofan yang



Gambar 40. Faktor diet, seperti gluten, gandum, FODMAP yang berkontribusi terhadap gejala IBS pada autisme.

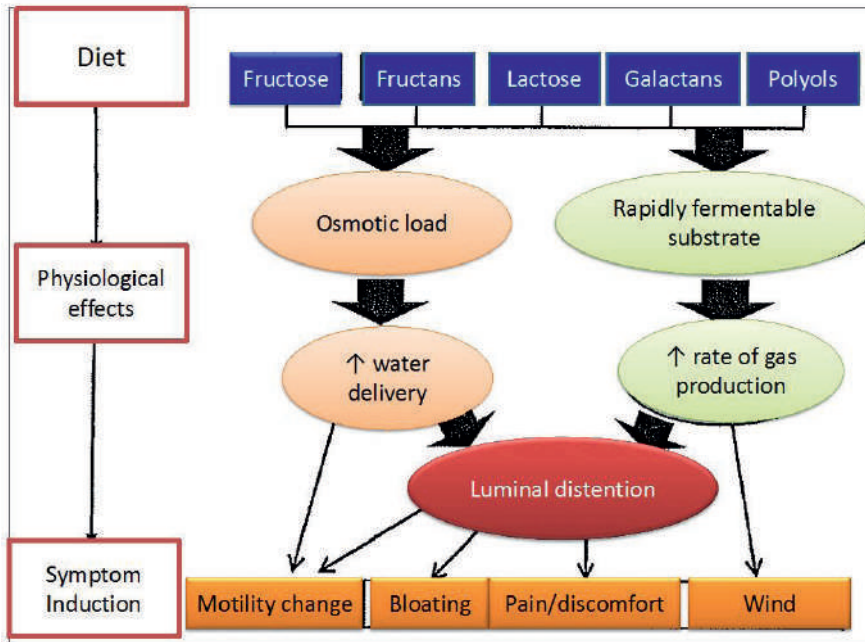
Keterangan: Pada lumen usus, interaksi antara faktor diet (karbohidrat, lemak, protein) dan mikrobiota usus menghasilkan produksi gas dan/atau melalui makromolekul yang berbahaya memicu pelepasan mediator sel mast dan aktivasi sistem imun. Mekanisme ini merupakan dasar aktivasi jalur mekanoreseptor dan saraf sensori yang selanjutnya bertanggung jawab terhadap terjadinya gejala, seperti nyeri perut, kembung dan kentut, khususnya pada pasien yang secara genetik berpotensi. Lebih lanjut stres atau *gliadomorphins* membangkitkan gelisah/depresi, secara langsung dapat merusak fungsi *intestinal barrier*. (Sumber: De Giorgio *et al.*, 2016)

rendah daripada individu normal. Triptofan merupakan prekursor serotonin. Semua jenis FODMAP memiliki absorpsi yang jelek dan cepat terfermentasi, dan terdiri dari molekul kecil yang aktif secara osmotik. FODMAP susah diabsorpsi karena berbagai alasan, di antaranya:

1. ketiadaan enzim di lumen yang mampu menghidrolisis ikatan glikosida yang terdapat di dalam karbohidrat;
2. ketiadaan atau rendahnya aktivitas enzim di *brush border* (misalnya *lactase*); atau
3. keberadaan transporter epitel yang rendah atau *fructose*, *glucose transporter 2* (GLUT-2), dan *glucose transporter 5* (GLUT-5) (Health World Technical Team, 2012).

Patofisiologi FODMAP dalam IBS

Makanan dapat menjadi pencetus terjadinya gejala IBS melalui beberapa mekanisme, termasuk aktivasi sistem imun dan sel mast, aktivasi mekanoreseptor melalui distensi luminal yang berhubungan dengan hipersensitivitas viseral dan perubahan motilitas, dan aktivasi kemosensori oleh aktivitas molekul bioaktif (senyawa dalam makanan). Sel mast diketahui dapat melepaskan sejumlah mediator, termasuk protease serin yang dapat membangkitkan *hiperexcitability neuronal* yang merangsang timbulnya gangguan perilaku pada autisme, faktor utama penggerak gejala tersebut bisa terjadi setelah timbul nyeri. Komponen dalam makanan, khususnya protein tertentu, dapat bersifat patogenik, menyebabkan infiltrasi dan aktivasi sel mast sehingga memicu gejala IBS. Sel mast dapat diaktifkan oleh mekanisme seperti alergi, termasuk IgE makanan spesifik, untuk



Gambar 41. Patofisiologi FODMAP terhadap IBS.

Keterangan: Ukuran FODMAP yang kecil menghasilkan efek osmotik, menyebabkan air (H_2O) diserap ke dalam usus halus. FODMAP selanjutnya difermentasi oleh mikrobiota usus menghasilkan hidrogen (H_2) dan/atau metan (CH_4). Peningkatan cairan dan gas memicu diare, kembung, kentut, nyeri perut dan distensi. (Sumber: *Health World Technical Team*, 2012)

mendeteksi alergi makanan, maka dilakukan ‘*mucosal prick test*’ yang disebut *colonoscopic allergen provocation* (COLAP) (De Giorgio *et al.*, 2016).

Dua proses aktivasi FODMAP

1. Aktivasi mekanoreseptor

Jenis makanan tertentu dapat memicu distensi usus yang ditandai dengan hipersensitivitas viseral dan motilitas usus yang abnormal, yang memicu kentut, nyeri perut, dan perubahan perilaku. FODMAP dalam diet dipercaya berpengaruh melalui distensi luminal. FODMAP merupakan molekul kecil, sehingga bersifat osmotik aktif di dalam lumen usus. FODMAP sangat lambat diserap di usus halus karena jumlah enzim hidrolase yang sedikit, dan berada di dalam lumen intestinal dalam waktu yang cukup lama sehingga meningkatkan kandungan air dalam lumen, malabsorpsi FODMAP memicu fermentasi bakteri intestinal yang menghasilkan asam lemak rantai pendek dan gas (H_2 , CO_2 , dan CH_4 pada beberapa individu) (De Giorgio *et al.*, 2016).

2. Aktivasi kemosensori melalui molekul bioaktif

Sejumlah besar makanan yang mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi menyebabkan iritasi usus, termasuk salisilat, amin, benzoat, dan glutamat yang dapat memicu sel mast neural (De Giorgio *et al.*, 2016).

Pelaksanaan diet Rendah FODMAP

1. Fase eliminasi (*elimination phase*)

Tahap pertama pengguna diet hanya diperbolehkan mengonsumsi makanan rendah FODMAP dengan eliminasi yang ketat terhadap makanan tinggi FODMAP selama sedikitnya 6 minggu. Gejala yang ada harus diamati dan dicatat. Pelaku diet juga mendapatkan suplementasi probiotik *Lactobacillus plantarum* 299v 20×10^9 CFU/hari. Penurunan gejala IBS akan terlihat secara signifikan dalam 1-6 minggu (Health World Technical Team, 2012).

2. Fase mengonsumsi FODMAP kembali (*reintroduce phase*)

Fase ini dapat dicobakan setelah gejala IBS sudah jauh berkurang, dapat diberikan setelah 6 minggu fase eliminasi atau lebih, tergantung gejala yang ada. Tujuan fase ini adalah mengenalkan kembali FODMAP dalam diet yang mampu ditolerir oleh pelaku diet. Fase ini sangat penting untuk mengembangkan menu makan dan memaksimalkan variasi makanan (Health

Tabel 27. Time-line reintroduce phase dalam diet rendah FODMAP

	Minggu	Senin	Selasa	Rabu	Kamis	Jumat	Sabtu
Minggu 1 Manitol dan sorbitol (polyol)	½ gelas jamur, 4 aprikot kering dan monitor gejala	monitor gejala	½ gelas jamur, 4 aprikot kering dan monitor gejala	monitor gejala	½ gelas jamur, 4 aprikot kering dan monitor gejala	monitor gejala	monitor gejala
Minggu 2 Laktosa (disakarida)	250 ml susu atau 200 g yoghurt dan monitor gejala	monitor gejala	250 ml susu atau 200 g yoghurt dan monitor gejala	monitor gejala	250 ml susu atau 200 g yoghurt dan monitor gejala	monitor gejala	monitor gejala
Minggu 3 Fruktosa (monosakarida)	2 sendok makan madu dan monitor gejala	monitor gejala	2 sendok makan madu dan monitor gejala	monitor gejala	2 sendok makan madu dan monitor gejala	monitor gejala	monitor gejala
Minggu 4 Fruktans (oligosakarida)	2 potong roti gandum dan monitor gejala	monitor gejala	2 potong roti gandum dan monitor gejala	monitor gejala	2 potong roti gandum dan monitor gejala	monitor gejala	monitor gejala
Minggu 5 Galaktan (oligosakarida)	½ gelas kacang-kacangan (lentil, seperti kacang hijau) dan amati gejala	amati gejala	½ gelas kacang-kacangan (lentil, seperti kacang hijau) dan amati gejala	amati gejala	½ gelas kacang-kacangan (lentil, seperti kacang hijau) dan amati gejala	amati gejala	amati gejala

Sumber: Health World Technical Team (2012)

World Technical Team, 2012). Rencana *reintroduce phase* disajikan dalam Tabel 27.

3. Fase diet percobaan (*trial diet phase*)
Pada fase ini disarankan mengonsumsi semua kelompok FODMAP pada tingkat yang diinginkan untuk mengetahui toleransi tubuh terhadap kombinasi FODMAP. Gejala harus diamati ketat selama fase percobaan ini, jika gejala timbul kembali, direkomendasikan untuk melakukan eliminasi FODMAP kembali sampai gejala mereda. Kombinasi FODMAP kembali diberikan pada dosis yang lebih rendah dari sebelumnya (*Health World Technical Team*, 2012).
4. Fase rumatan (*maintenance phase*)
Intoleransi FODMAP spesifik, jika telah diketahui selama *reintroduce phase*, direkomendasikan melanjutkan diet dengan menghindari atau restriksi FODMAP penyebab dalam diet, atau setelah *fase reintroduce* selesai, pelaku diet dapat kembali ke kelompok FODMAP yang lebih dapat ditolerir pada dosis yang sesuai, jika gejala dapat dikontrol, dapat dipertimbangkan pemberian FODMAP pada dosis yang lebih tinggi (*Health World Technical Team*, 2012).

Efikasi diet rendah FODMAP

Diet rendah FODMAP dapat menurunkan gejala IBS, seperti kentut, nyeri perut, kembung, distensi perut dan gangguan perilaku pada GSA (>50% subjek). Sebanyak 75% pasien IBS mengalami penurunan tingkat kesakitan setelah menerapkan diet ini, sehingga diet ini banyak direkomendasikan (Shepherd, 2014).

5.5.17 Diet Detox

Detoksifikasi merupakan proses mengeluarkan zat yang bersifat merusak tubuh atau mengubah senyawa racun. Metode *detox* sangat banyak, termasuk diet. Secara garis besar, detoksifikasi dibagi menjadi 2.

1. Internal

Tubuh memiliki sistem luar biasa kompleks untuk mengubah, memecah, menyerang, dan menghancurkan atau menghilangkan ancaman yang terjadi pada lingkungan internalnya dan mengancam kesehatan dan sistem internal tubuh meliputi perut, usus, hati, sistem imun, ginjal, dan paru-paru. Masing-

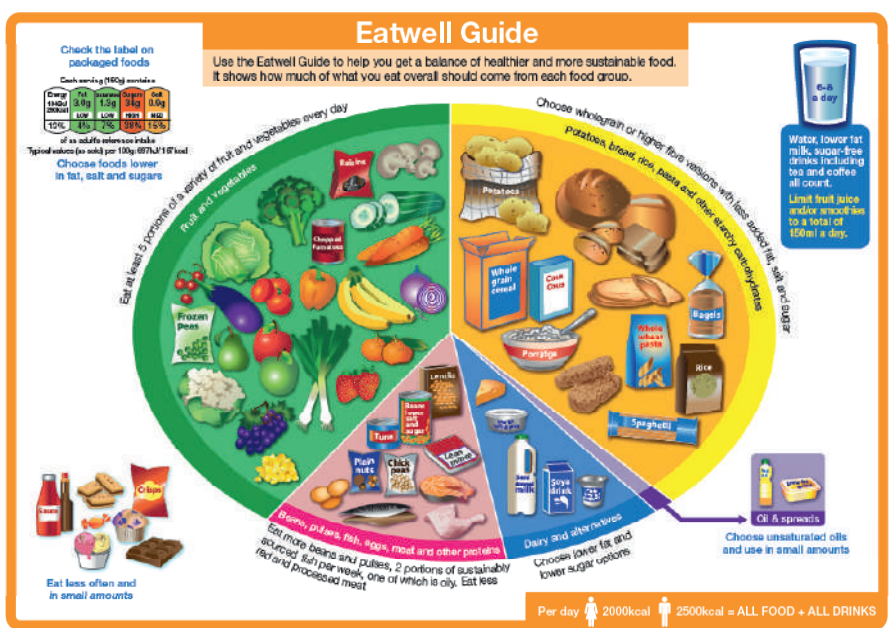
masing organ bekerja dengan cara yang berbeda (Wootan & Phillips, 2010).

2. Eksternal

Organ penting dalam detoksifikasi eksternal adalah kulit, yang berperan sebagai pembatas penting dalam menjaga tubuh agar senyawa toksik tidak masuk. Kelenjar keringat merupakan bagian yang sangat penting untuk detoksifikasi (Wootan & Phillips, 2010).

Toksin dapat memengaruhi setiap sistem dan bagian tubuh, menyebabkan penurunan fungsi dan efisiensi tubuh secara masif juga menyebabkan penyakit, karena *detox* mengeluarkan racun dalam tubuh merupakan poin utama dalam diet ini (Wootan & Phillips, 2010).

Data menunjukkan bahwa anak autisme memiliki kadar Pb dan Hg yang tinggi dan aktivitas *Glutathione S-transferases* (GST) serta konsentrasi vitamin E rendah sehingga memperparah kerusakan sosial dan kognitif dengan



Gambar 42. Diagram persentase makanan seimbang untuk diet *detox*.

Keterangan: Penuntun diet seimbang, proporsi makanan sehari-hari banyak mengonsumsi gambar warna hijau dan warna kuning. (Sumber: BDA, 2015).

menggunakan *Social Responsiveness Scale* (SRS) dan *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), hal ini menunjukkan kegagalan proses detoksifikasi pada pasien autisme (Fatima & Alharbi, 2016). Pasien autis mengalami kerusakan kapasitas sulfasi yang mengakibatkan penurunan kemampuan detoksifikasi. Organisasi disabilitas menyarankan untuk menghindari makanan yang mengandung senyawa dapat dipecah oleh *enzyme sulfur-dependent* sehingga akan menghambat reaksi detoksifikasi sulfat dan meningkatkan kadar neurotransmitter seperti serotonin (Connor, 2015).

Eliminasi terhadap makanan yang berpotensi toksin adalah langkah penting dalam diet *detox*, meliputi eliminasi *aditif makanan* (pewarna buatan, aspartam, sirup jagung tinggi fruktosa, *Butylated hydroxytoluene* (BHT), MSG, olestra, natrium benzoate dan Splenda), pembatasan konsumsi karbohidrat, dan pembatasan konsumsi makanan yang menyebabkan alergi (fenol, salisilat, amin, kasein, gluten). Konsumsi lemak seimbang rasio $\Omega-3 : \Omega-6 = 2 : 1$ dan konsumsi probiotik sangat disarankan agar tidak seimbangnnya mikrobiota usus dapat dikendalikan (Wootan & Phillips, 2010).

Chelator

Kelasi (*chelation*), merupakan senyawa koloid yang berperan mengikat toksin (*detox*), melibatkan penggunaan satu atau lebih agen pengkelat (*chelating agents*). Tujuannya membuang senyawa racun, termasuk logam berat dari tubuh. Terdapat banyak agen pengkelat saat ini, termasuk *alpha lipoic acid* (ALA), *cysteine*, *dimercaptosuccinic acid*, *sodium dimercaptopropane sulfonate*, *ethylenedinitrilotetraacetic acid*, *nanocolloidal detox factors*, *thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide*, dan zeolit. Belum ada bukti klinis bahwa penggunaan agen pengkelat efektif dalam terapi autisme (NICE, 2012).

2,3-Dimercaptopropane-1-sulfonate (DMPS) adalah *chelator* logam yang digunakan untuk keracunan logam berat secara oral atau intravena di Eropa. Pemberian DMPS digunakan sebagai terapi alternatif untuk autisme. Penelitian Cohen *et al.*, 2013 menunjukkan penggunaan DMPS secara transdermal tidak efektif untuk pasien Autisme. Penelitian Blaucok-Busch *et al.*, 2012 menggunakan *2,3-dimercaptosuccinic acid* (DMSA) sebagai *chelator* meningkatkan *output* logam toksik dan neurotoksik di dalam urine, sehingga penggunaan DMSA oral untuk terapi *detox* memiliki pengaruh yang bermanfaat untuk pasien autisme.

5.5.18 Diet Paleo

Diet paleo adalah diet rendah karbohidrat dengan distribusi makronutrien, protein 19-35%, karbohidrat 22-40%, dan lemak 28-47%. Diet ini bukan diet bebas lemak, tapi diet bebas lemak jahat berdasarkan pola diet manusia gua (zaman purba). Diet ini cukup mudah dilakukan karena tidak memerlukan perhitungan kalori. Diet paleo ini juga tidak restriktif, memakan segalanya yang disediakan oleh alam, makanan yang dikonsumsi bukan berdasar dari hasil olahan (Cordain, 2002). Diet ini bebas kasein dan gluten dengan distribusi seimbang lemak Ω -3 dan Ω -6 (Hou *et al.*, 2014).

Lemak yang digunakan pada diet ini dominan *monounsaturated fatty acids* (MUFA), seperti minyak zaitun, kacang-kacangan, dan minyak alpukat yang mampu menurunkan kolesterol dan membantu mencegah penyumbatan arteri (*atherosclerosis*). PUFA juga digunakan dalam jumlah sedang, misal Ω -3. Penggunaan *saturated fatty acids* dibatasi jumlahnya (Cordain, 2002).

Terdapat 7 prinsip diet paleo (Cordain, 2002).

1. Konsumsi protein hewan dalam jumlah banyak.
2. Konsumsi karbohidrat lebih sedikit, namun konsumsi buah dan sayur ditingkatkan, sementara konsumsi karbohidrat dari biji-bijian, umbi-umbian dan gula halus diturunkan.

Tabel 28. Distribusi makronutrien pada diet paleo dan diet rendah karbohidrat

Item	Diet paleo	Diet Redah karbohidrat
Protein	Tinggi, 19-35%	Sedang, 18-23%
Karbohidrat	Sedang, 22-40%	Rendah, 4-26%
Lemak total	Sedang, 28-47%	Tinggi, 51-8%
a. <i>Saturated fatty acid</i>	Sedang	Tinggi
b. MUFA	Tinggi	Sedang
c. PUFA	Sedang	Sedang
d. Omega-3	Tinggi	Rendah
Serat	Tinggi	Rendah
Buah dan sayuran	Tinggi	Rendah
Kacang-kacangan dan biji-bijian	Tinggi	Rendah
Garam	Rendah	Tinggi
Gula halus	Rendah	Tinggi
Produk susu	Tidak ada	Tinggi

Sumber: Cordain (2002)

3. Konsumsi serat lebih banyak yang berasal dari buah-buahan dan sayuran.
4. Konsumsi lemak baik dalam jumlah sedang, khususnya MUFA dan PUFA.
5. Konsumsi makanan yang tinggi kalium dan rendah natrium.
6. Konsumsi makanan yang bersifat basa (alkali).
7. Konsumsi makanan tinggi fitokimia, vitamin, mineral dan antioksidan.

Sumber protein

Protein yang digunakan daging tanpa lemak, di mana rasio komposisi protein dan lemak dalam daging adalah 80% : 20%. Diet tinggi protein dapat meningkatkan metabolisme insulin, menurunkan tekanan darah dan menurunkan risiko stroke (Cordain, 2002).

Daging dapat berupa daging sapi, daging ayam, kalkun, bebek, angsa, kambing, babi, selain makanan laut. Daging rendah kolesterol dan lemak, kaya protein, vitamin dan mineral seperti niasin, vitamin B6, fosfor, dan selenium. Sementara makanan laut seperti kerang, kepiting, dan tiram kaya akan vitamin



Gambar 43. Bahan untuk diet Paleo

Keterangan: Daging sapi merah, daging ayam, kacang-kacangan, dan sayuran. (Sumber: Cordain, 2002)

Tabel 29. Sumber protein pada diet paleo

Sumber diet	% kandungan protein	Sumber diet	% kandungan protein
Dada kalkun	94	Daging babi tanpa lemak	62
Udang	90	Telur	34
Kakap merah	87	Keju	28
Kepiting	86	Kacang-kacangan	27
Ikan pecak	80	Daging kambing cacah	25
Daging	77	Burger berlemak	24
Kerang rebus	73	Salami	23
Jantung sapi	69	Susu	21
Tuna rebus/panggang	68	<i>Bacon</i>	21
Stik daging sapi muda	68	<i>Bologna</i>	15
Stik daging pinggang sapi	65	<i>Hotdog</i>	12
Hati ayam	65	Sereal	12
Hati sapi	63	Kacang-kacangan	10

Sumber: Cordain (2002)

dan mineral penting selain lemak PUFA dan protein, serta rendah kolesterol. Mikronutrien dalam makanan laut baik untuk perkembangan otak, seperti vitamin A, B₆, B₁₂, C, E, Biotin, niasin, *zinc*, fosfor dan kalsium (Cordain, 2015).

Protein dari sereal (gandum, *barley*, *rye*), kacang-kacangan (*legumes*, contoh kedelai, kacang hijau), umbi-umbian, produk daging berlemak, susu dan produk susu sebaiknya dihindari (Cordain, 2002).

Sumber lemak

Tulang belakang hewan merupakan sumber MUFA yang baik, di samping minyak alpukat, kacang-kacangan, minyak kanola, dan zaitun. Sumber omega-3 bisa diperoleh dari ikan dan makanan laut, khususnya ikan “*cold water*” seperti salmon, makarel, herin, halibut, *flaxseed oil*, hati dan telur serta *softgel* minyak ikan. PUFA dikonsumsi dalam jumlah sedang, merupakan kombinasi antara MUFA dan *saturated fatty acids*, beberapa jenis PUFA lebih bermanfaat daripada yang lain, misalnya Ω -3 yang dapat menjaga keseimbangan kimia darah, namun Ω -6 tidak baik jika dikonsumsi berlebih (Cordain, 2002).

Tabel 30. Sumber lemak yang dapat digunakan dalam diet Paleo

Minyak	Rasio Ω -3: Ω 6	% MUFA	% PUFA	% SAT
Terbaik				
1. Minyak <i>flaxseed</i>	0,24	20,2	66,0	9,4
2. Minyak kanola	2,00	58,9	29,6	7,1
3. Minyak biji <i>mustard</i>	2,60	59,2	21,2	11,6
Lebih baik				
Minyak <i>Walnut</i>	5,08	22,8	63,3	9,1
Baik				
1. Minyak zaitun	13,1	72,5	8,4	13,5
2. Minyak alpukat	13,0	67,9	13,5	11,6
Jelek (tidak disarankan digunakan)				
1. Minyak almon	Tidak mengandung Ω -3	69,9	17,4	8,2
2. Minyak biji aprikot		60,0	29,3	6,3
3. Minyak kelapa		5,6	1,8	86,5
Jelek (jangan digunakan)				
1. Minyak jagung	83	24,2	58,7	12,7
2. Minyak biji kapas	258	17,8	51,9	25,9
3. Minyak biji anggur	696	16,1	69,9	9,6
4. Minyak hazelnut	Tidak mengandung Ω -3	78,0	10,2	7,4
5. Minyak <i>oat</i>	21,9	35,1	40,9	19,6
6. Minyak kelapa sawit	45,5	37,0	9,3	49,3
7. Minyak kacang tanah	Tidak mengandung Ω -3	46,2	32,0	16,9
8. <i>Rice bran oil</i>	20,9	39,3	35,0	19,7
9. Minyak <i>safflower</i>	Tidak mengandung Ω -3	14,4	74,6	6,2
10. Minyak <i>sesame</i>	137	38,7	41,7	14,1
11. Minyak kedelai	7,5	23,3	57,9	14,4
12. Minyak bunga matahari	Tidak mengandung Ω -3	19,5		
13. Minyak biji tomat	22,1	22,8	53,1	19,7
14. <i>Wheat germ oil</i>	7,9	15,1	61,7	18,8

MUFA = *Monosaturated fatty acids*;

PUFA = *Polyunsaturated fatty acids*;

SAT = *Saturated fatty acids*

Sumber: Cordain (2002)

Diet paleo tinggi akan asupan antioksidan bahkan tanpa suplementasi. Diet terkandung lebih dari 500 mg vitamin C (9x RDA), 25 IU vitamin E (3x RDA), dan lebih dari 140 μ g selenium (2,5x RDA). Diet ini juga tinggi β -karoten dan senyawa fitokimia lainnya (Cordain, 2002).

Panduan memasak sumber protein hewani

1. Makanan laut
 - a. Beli bahan segar untuk ikan, sementara kepiting, lobster, kerang, dan tiram beli dalam keadaan hidup.
 - b. Dimasak dalam waktu tidak lebih dari 24 jam setelah membeli.
 - c. Bahan makanan beku, dilakukan di dalam kulkas untuk menghindari kontaminasi.
 - d. Hal yang sama juga berlaku untuk kepiting. Air yang digunakan sebanyak 4 gelas untuk 1 pon kepiting. Dididihkan air terlebih dahulu, kemudian dimasukkan ke dalam panci, dimasak selama 5 menit.
 - e. Kerang dimasak dalam 3 menit dengan panci tertutup.
 - f. Dapat ditambahkan selai bawang putih atau minyak zaitun untuk memperkaya rasa. Dapat ditambahkan *seasoning*.
 - g. Mendidihkan ikan, tambahkan air hingga setinggi 2-4 inci dari ikan,
 - h. Hindari menggoreng, namun jika menggoreng tidak dapat dihindari, goreng dalam 2-5 menit atau sampai berwarna coklat keemasan.
2. Daging dipilih yang organik, atau hewan yang ditenakkan secara liar. Cara memasak daging bisa digoreng, dibakar, dididihkan, dicacah, dan ditambahkan ke dalam sup
3. Sayur dan buah, dapat dikonsumsi dalam setiap makan, sebanyak yang diinginkan baik segar ataupun dimasak.
4. Kacang-kacangan, seperti almond, kacang tanah dapat dikonsumsi sebanyak 4 ons setiap hari (Cordain, 2015).

Diet paleo dan IBD pada autisme

Seperti telah disebutkan di atas, diet paleo merekomendasikan asupan protein hewani dari daging merah 30-35% per hari, asupan $\Omega-6 : \Omega-3$ seimbang 1 : 2, dan asupan serat dari sumber non-sereal 45-100 g dan tidak mengonsumsi susu dan produk susu. Asupan nutrisi tersebut berhubungan dengan perkembangan IBD. Diet tinggi protein berkontribusi pada peningkatan kadar hidrogen sulfida hasil fermentasi asam amino yang mengandung gugus sulfur oleh bakteri pendegradasi sulfur. Tingginya hidrogen sulfida memiliki senyawa anti-inflamasi yang berkontribusi pada penyembuhan luka. Berbeda dengan hidrogen sulfida hasil fermentasi susu yang menyebabkan peradangan pada usus. Konsumsi serat menyebabkan serat difermentasi oleh bakteri *Prevotella* usus menghasilkan SCFA

yang dapat melindungi usus dari inflamasi. Asupan lemak seimbang terbukti memperbaiki gejala IBD dan menurunkan perilaku autistik. Konsumsi serat sebanyak 60 g per hari meningkatkan *butyrate* 36% (Hou *et al.*, 2014).



SUPLEMENTASI

Kelompok studi autisme menyarankan suplementasi vitamin dan mineral dalam jumlah yang tinggi untuk memperbaiki abnormalitas metabolisme dan biokimia, namun dosis yang disarankan tidak melebihi batas aman untuk anak. Dosis farmasi untuk mengatasi berbagai defisiensi umumnya jauh di atas RNI ataupun DRI (Adams, 2013).

6.1 SUPLEMENTASI MULTIVITAMIN DAN MINERAL

Dalam penelitian random, *double blind placebo control*, suplementasi multivitamin dan mineral menunjukkan perbaikan pada pola tidur dan masalah gastrointestinal menggunakan suplementasi *zinc* dan B6 dengan dosis di atas RNI. Suplementasi vitamin B, tanpa zat besi dan lithium menunjukkan perbaikan hiperaktivitas, *tantrum*, dan bahasa, serta perbaikan pada status metabolik (Adams, 2013).

1. Vitamin B6 dan magnesium, suplementasi keduanya menunjukkan perbaikan pada perilaku dengan dosis vitamin B6 15-30 mg/kg BB/hari atau 700-500 mg/hari dan magnesium 10-15 g/kg BB/ hari atau 380-500 mg/hari. Dosis ini melebihi dosis yang disarankan (10 mg/hari vitamin B6). Penggunaan jangka panjang >200 mg/hari vitamin B6 dapat menyebabkan neuropati.
2. Vitamin C, suplementasi vitamin C menunjukkan perbaikan pada gejala motor sensorik asam askorbat dengan dosis 8 g-70 g/hari berdasarkan mekanisme dopaminergik.

3. Vitamin A, suplementasi vitamin A menunjukkan perbaikan pada kemampuan sosial, dengan vitamin A bentuk sis alami dari minyak hati ikan kod. Pemberian ini berdasarkan hipotesa gangguan pada *G-α protein* yang menyebabkan retinopati.
4. Zat besi, pemberian zat besi memperbaiki masalah tidur pada pasien yang mengalami defisiensi.
5. Zinc, memperbaiki rasio Zn:Cu.
6. Dimetilglisin (DMG), dikenal dengan nama asam *pangamic*, kalsium pangamat, vitamin B15, diduga mineral non esensial ini memperbaiki perilaku dan komunikasi pada GSA dengan dosis 60-600 mg/hari. Dosis rendah pemberian DMG tidak menunjukkan perbaikan pada pasien GSA.

6.1.1 Uji kadar mikronutrien

Kadar vitamin dan mineral dapat diketahui menggunakan sampel darah yang diambil saat puasa, menggunakan *Red Blood Cells* (RBC). Kalsium lebih baik diukur melalui urine, terutama pengumpulan urine 24 jam. Pengukuran status zat besi menggunakan serum ferritin (Adams, 2013).

6.1.2 Dosis yang direkomendasikan

Direkomendasikan dosis di bawah ini untuk anak dengan GSA sebagai dosis awal. Individu tertentu memerlukan dosis berbeda, tergantung pada diet yang dilakukan dan kebutuhan metabolik. Uji biokimia dapat membantu menentukan dosis optimalnya (Adams, 2013).

Perlu diketahui bahwa vitamin dan mineral memiliki pengaruh yang penting pada fungsi tubuh dan perilaku, jadi memberikan dosis rendah di awal (10% dari dosis rekomendasi), kemudian ditingkatkan bertahap dalam waktu 3-4 minggu. Pemberian suplementasi berlaku untuk seumur hidup, meskipun diet sudah diperkaya vitamin dan mineral, dan usus mengalami perbaikan, namun dosis dapat dikurangi (Adams, 2013).

Vitamin larut air tidak menjadi masalah kesehatan karena kelebihan vitamin diekskresikan tubuh melalui urine, sementara vitamin larut lemak dapat menjadi toksik jika kadarnya berlebihan dalam tubuh, hal ini berlaku pada pemberian mineral, karenanya disarankan diberikan 20% dosis rekomendasi, dan secara bertahap dinaikkan dalam waktu 1 bulan (Adams, 2013).

Tabel 31. Rekomendasi asupan vitamin dan mineral pada anak autisme

Vitamin	Suplemen yang direkomendasikan	RDA (4-8 tahun)	Batas atas
Vitamin A	6000 IU karotenoid (ekivalen dengan 3000 IU vitamin A)	400 mcg (1333 IU)	900 mcg (3000 IU)
Vitamin C (asam askorbat)	500 mg	25 mg	650 mg
Vitamin D	1000 IU	5 mcg (200 IU)	Anak-anak–50 mcg (2000 IU) Remaja/dewasa–100 mcg (4000 IU)
Vitamin E (termasuk tokoferol campuran)	250 IU	7 mg (10.5 IU)	300 mg (450 IU)
Vitamin K	55 mcg	55 mcg	ND
Vitamin B1 (tiamin HCl)	30 mg	0.6 mg	ND
Vitamin B2 (riboflavin)	40 mg	0.6	ND
Vitamin B3 (niasin/niacinamida)	15 mg niasin 20 mg niasinamida	8 mg	15 mg
Vitamin B5	25 mg	3 mg	ND
Vitamin B6	40 mg	0.6	40 mg
Vitamin B12 sianokobalamin	600 mcg	1.2 mcg	ND
Biotin (d-biotin)	300 mcg	12 mcg	ND
<i>Choline</i>	250 mg	250 mg	1000 mg
Inositol	100	n/a	n/a
Mineral			
Kalsium	300 mg	800 mg	2500 mg
Kromium	70 mcg	15 mcg	ND
<i>Copper</i>	0-400 mcg	440 mcg	3000 mcg
Iodin	100 mcg	90 mcg	300 mcg
Besi	0	10 mcg	40
Lithium	300 mcg	n/a	n/a
Magnesium	250 mg	130 mg	110 mg
Mangan	0-1 mg	1,5 mg	3 mg
<i>Molybdenum</i>	100 mcg	22 mcg	600 mcg
Fosfor	0 (dari buah dan sayur)	500 mg	3000 mg
Kalium	50 mg	1500 mg	n/a
Selenium	40 mcg	30 mcg	150 mcg
Sulfur (MSM)	500 mg, atau berendam dalam garam Epsom	n/a	n/a
<i>Zinc</i>	10-20 mg	5 mg	12 mg

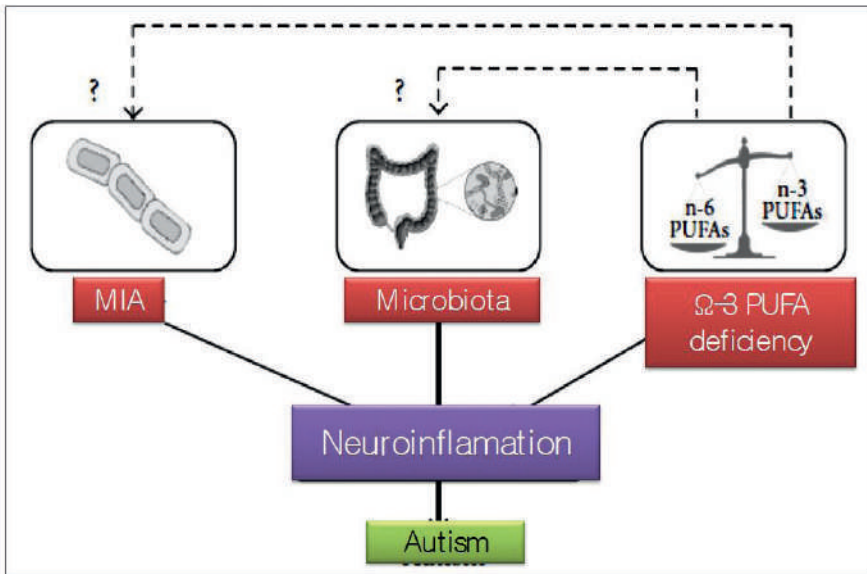
Sumber: Adams (2013)

6.2 SUPLEMENTASI MINYAK IKAN DAN ASAM LEMAK

Sejumlah pasien autisme memiliki masalah metabolisme kolesterol, misalnya pasien *Smith-Lemli-Opitz Syndrome* (SLOS), merupakan defek pada gen yang mengkode *3 beta-hydroxysteroid Delta7-reductase*. Defek pada gen ini menyebabkan penurunan produksi kolesterol yang berakibat rendahnya myelinasi, fungsi *transporter serotonin*, GABA, glutamat dan reseptor oksitosin. SLOS berhubungan dengan kejadian autisme, dan merespons baik suplementasi kolesterol (Aitken, 2009).

Ω -3 PUFA total di dalam plasma anak autisme menurun. Terdapat hubungan positif antara antibodi *anti-myelin basic protein* (a-MBP) dan rendahnya Ω -3 PUFA yang ditemukan di dalam otak, khususnya DHA (*docosahexaenoic acid*). Beberapa penelitian menunjukkan kerusakan profil fosfolipid dan asam lemak (khususnya AA dan DHA) terjadi di serebral pada pasien GSA (Aitken, 2009).

Di dalam otak pasien autisme mempunyai kode genetik gen FABP7 diketahui menyebabkan kelainan psikologis selain FABP-3 dan FABP-5 yang mengikat DHA secara khusus, diregulasi di korteks frontal dan parietal (Aitken, 2009).



Gambar 44. Asam lemak tidak seimbang diduga sebagai penyebab autisme.

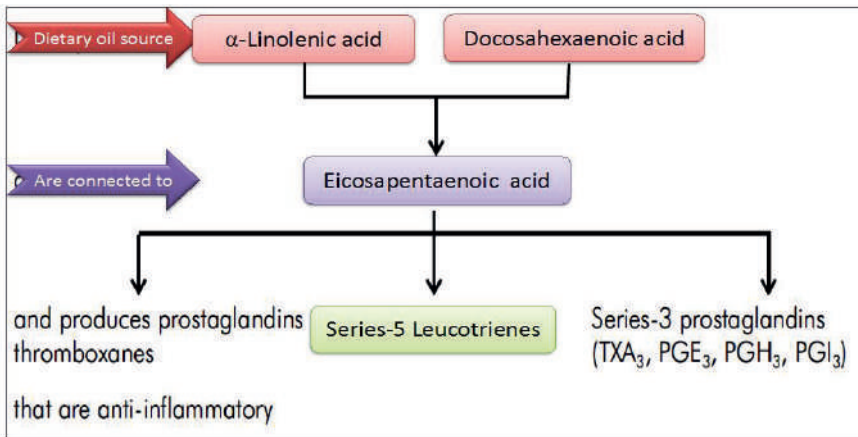
Keterangan: Terjadinya autisme oleh adanya neuro-inflamasi. Neuro-inflamasi dipengaruhi MIA, microbiota dan n-3 PUFA defisiensi. (Sumber: Aitken, 2009)

Suplementasi minyak ikan digunakan untuk mengurangi hiperaktivitas pada pasien autisme. Pemberian asam lemak Ω -3 melalui makanan atau suplemen menjadi pilihan yang bijak untuk uji coba, diduga pemberian asam lemak Ω -3 meningkatkan komposisi membran sel otak dan selanjutnya memengaruhi transmisi sel saraf dan fungsi otak. Disarankan mencoba suplementasi selama 3 bulan untuk memberi waktu perubahan pada komposisi membran sel saraf (Aitken, 2009).

Direkomendasikan pemberian Ω -3 = 20-60 mg/kg. Pada anak-anak digunakan suplemen yang tinggi DHA, sementara untuk dewasa, digunakan suplemen tinggi EPA. Asam lemak Ω -6: $\frac{1}{6}$ dosis Ω -3 (Adams, 2013).

Penelitian di Arab Saudi dengan suplementasi lemak membuktikan bahwa asam lemak mengubah plasma pasien autisme, khususnya terjadi peningkatan pada asam lemak jenuh, kecuali asam propionat, dan penurunan PUFA. Perubahan profil asam lemak pada autisme berhubungan dengan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan konsentrasi Timbal (Pb) yang tinggi (Fatima & Alharbi, 2016).

Penelitian lain menunjukkan keefektifan suplementasi asam lemak Ω -3 untuk memperbaiki gejala autisme (Sathe *et al.*, 2017), namun kebanyakan penelitian menunjukkan hasil yang kurang signifikan terhadap perbaikan perilaku pasien autisme, hal ini karena pasien autisme juga mengalami masalah defisiensi karnitin yang diperlukan untuk membawa asam lemak PUFA ke



Gambar 45. Diagram metabolisme asam lemak

Keterangan: α -linoleic acid dan docosahexaenoic acid dikonversi menjadi eicosapentaenoic acid sebagai anti inflamatori. (Sumber: Aitken, 2009)

dalam mitokondria (oksidasi asam lemak menghasilkan asil-KoA, untuk masuk ke matriks mitokondria, Asil-koA berikatan dengan karnitin membentuk Asil-karnitin), karena itu diperlukan juga suplementasi karnitin sebesar 200 mg/hari, di samping suplementasi asam lemak Ω -3 (Adams, 2013).

Penelitian 90 hari suplementasi minyak ikan Ω -3 tinggi DHA menunjukkan perbaikan kemampuan bahasa dan belajar (Aitken, 2009). Penelitian lain selama 2 bulan menunjukkan perbaikan kemampuan sosial dan lainnya (Adams, 2013).

Kontra-indikasi pemberian minyak ikan

Suplementasi minyak ikan tidak boleh diberikan pada pasien dengan diabetes, asma, kelainan pembekuan darah, dan penggunaan obat pengencer darah, misalnya aspirin, warfarin atau heparin (Aitken, 2009).

6.3 SUPLEMENTASI ASAM AMINO DAN PROTEIN

6.3.1 Karnitin

Karnitin adalah asam amino yang dibutuhkan untuk membawa LC-PUFA sebagai bahan bakar, dalam hal ini asil KoA masuk ke dalam mitokondria, dan membawa senyawa organik yang berpotensi toksin keluar dari mitokondria dan sel, sehingga karnitin sangat penting dalam proses pembuatan energi di tubuh. GSA adalah salah satu bentuk malfungsi mitokondria. Pemberian karnitin diharapkan dapat memperbaiki fungsi mitokondria dan memaksimalkan produksi energi. Pemberian karnitin dimulai dari dosis yang rendah, 50 mg/kg BB/hari hingga 1g/hari, kemudian dinaikkan 0,5 sampai 2 g/hari. Suplementasi karnitin umumnya dapat ditoleransi dengan baik, dengan efek samping yang jarang. 1 g dosis karnitin sama dengan memakan 0,5 pon daging sapi. Pemberian karnitin selama 3 bulan memperbaiki kognitif dan bicara dengan menggunakan *Childhood Autism Rating Scale (CARS)* dan CGI (*Clinical Global Impression*). Suplemen lain yang dapat digunakan untuk terapi mitokondria adalah CoQ-10, vitamin, mineral, dan asam lemak penting (Adams, 2013).

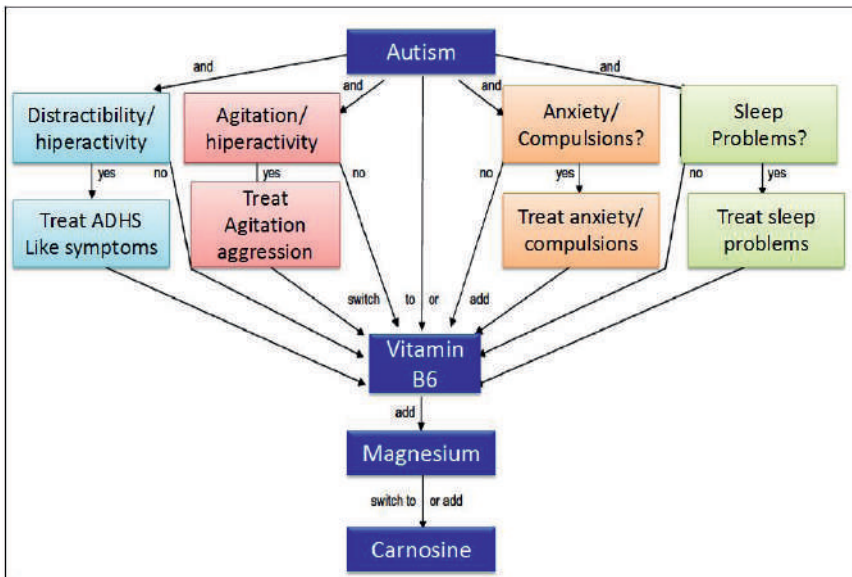
6.3.2 Melatonin

Melatonin digunakan untuk mengatasi gangguan tidur pada autisme, jika masalah tidur bersifat persisten, diberikan 1 mg melatonin (0,5 mg untuk anak), ditingkatkan 2-5 mg jika dibutuhkan 1-2 mg untuk anak (Adams, 2013). Masalah tidur pada autisme berhubungan dengan abnormalitas fisiologi melatonin pada

kelenjar pineal, disebabkan oleh tingginya akumulasi flourida, sehingga ekskresi melatonin menurun. Melatonin bertanggung jawab terhadap regulasi sejumlah proses kehidupan, termasuk perkembangan dan penuaan. Produksi melatonin dari kelenjar pineal juga dikontrol oleh GluR, sehingga kelebihan aspartat atau glutamat dapat menghambat pelepasan melatonin. Melatonin memiliki pengaruh menetralkan *reactive oxygen species* (ROS) dan *lipoma preferred partner* (LPP) sangat kuat, dan meningkatkan beberapa enzim antioksidan dalam tubuh (Blaylock & Strunecka, 2009).

6.3.3 Karnosin

Karnosin adalah dipeptida yang terdiri dari β -alanin dan histidin. Umumnya ditemukan di dalam protein, dan telah dipasarkan sebagai ekstrak pengganti daging sejak tahun 1800. Karnosin banyak ditemukan di dalam daging sapi, kalkun, babi, dan dalam jumlah yang rendah pada daging ayam. Karnosin terlibat dalam sejumlah reaksi metabolik di dalam tubuh. Penggunaan karnosin 800 mg/



Gambar 46. Algoritme dalam penanganan autisme dengan suplemen naturopatik

Keterangan: autisme yang ditandai gejala hiperaktif, agitasi, *anxiety*, dan masalah tidur. Pemberian vitamin B6, magnesium dan karnosin. (Sumber: Kalpaka, 2010)

hari efektif meningkatkan kosakata dan ekspresi pada 31 anak dengan autisme dalam 8 minggu pemberian (Kalpaka, 2010). Manfaat karnosin, di antaranya:

1. memiliki komponen *antiglycating* yang terbukti bermanfaat bagi pasien diabetes dan Alzheimer;
2. memiliki kemampuan aktivitas antioksidan;
3. menghambat oksidasi lemak, termasuk oksidasi LDL;
4. mengeruk radikal bebas;
5. memiliki kemampuan buffer pH;
6. menghilangkan kelelahan otot;
7. memiliki aktivitas neurotransmitter meskipun reseptor spesifiknya belum diketahui; dan
8. melindungi dari ROS yang mendegradasi PUFA menjadi MDA (*malondialdehyde*) yang terlibat dalam patologi Alzheimer dan autisme, karena bersifat toksik (Kalpaka, 2010).

6.3.4 Enzim pencernaan

Sejumlah produk enzim tersedia saat ini yang dapat membantu mencerna gluten dan kasein. Beberapa produk memiliki tambahan enzim yang dapat mencerna protein (protease).

Tabel 32. Produk enzim yang ada di pasaran

Produk	Manufaktur	Kandungan
<i>GlutenEase</i>	<i>Enzymedica</i>	DPP IV Protease, <i>Amylase</i> , dan <i>Glucoamylase</i>
<i>Glutenzyme Plus</i>	<i>Biocare</i>	<i>Cellulase</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Gluten Protease</i> , dan <i>Amylase</i>
<i>Peptizyde</i>	<i>Houston</i>	Peptidase, Protease, Papain (dari pepaya)
<i>AFP Peptizyde</i>	<i>Houston</i>	Peptidase, Protease, <i>2nd protease</i> (protease dari jamur)
<i>Peptidase complete</i>	<i>Kirkman Pharmaceuticals</i>	Peptidase, <i>Bromelain</i> (dari nanas), Protease 4.5, Papain (dari pepaya bebas sulfat), Protease 6.0
<i>EzZym Aid</i>	<i>Kirkman Pharmaceuticals</i>	<i>Caso-glutenase</i> , <i>Bromelain</i> (dari nanas), <i>Acid Fast Protease</i> , <i>Lactase</i> , <i>Phytase</i> , dan <i>Galacrose</i>

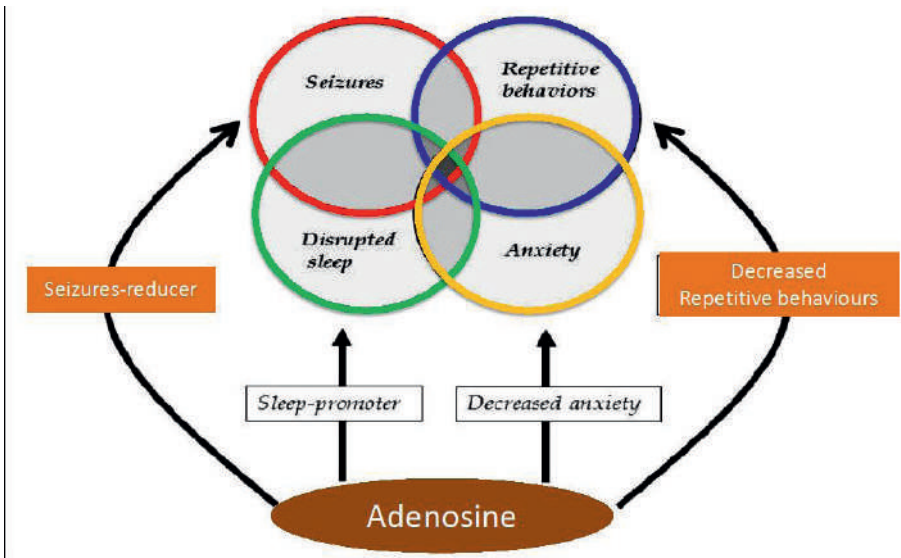
Sumber: (Aitken, 2009).

6.3.5 Kafein

Kafein merupakan antagonis reseptor adenosin non selektif A_1/A_2 . Anak autisme yang mengonsumsi kopi dengan teratur akan mengalami perbaikan gejala autisme secara signifikan. Target kafein adalah reseptor A_1Rs dan $A_{2A}Rs$ (Masino *et al.*, 2011), dengan pemberian kafein yang tinggi (dosis akut > 300 mg (Lara, 2010) atau meningkatkan regulasi sinyal reseptor adenosine dengan pemberian yang terus menerus diduga dapat meringankan gejala utama autisme (Masino *et al.*, 2013). Pemberian < 6 cangkir kopi sehari, merupakan asupan sedang, menunjukkan gejala depresi yang rendah, kegagalan kognitif yang lebih sedikit dan menurunkan resiko bunuh diri (Lara, 2010). Kafein melalui reseptor adenosin A_2 (kemungkinan koaktivasi A_1 dan A_2) dapat menurunkan perilaku autistik pada tikus autisme (Masino *et al.*, 2013). Penelitian Varani *et al.*, (1999) menunjukkan konsumsi ulang kafein mengubah respons platelet terhadap adenosin. Asupan kronis (terus menerus) memicu regulasi reseptor A_{2A} disertai dengan sensitisasi aksi agonis HE-NECA (2-hexynyl-NECA) (Masino *et al.*, 2013).

Adenosin merupakan promotor tidur, penghambat kejang, dan neuroprotektif. Adenosin dapat memperbaiki masalah tidur dan kejang. Adenosin berikatan dengan reseptor famili protein G di permukaan membran (A_1 , A_{2A} , A_{2B} , dan A_3) untuk memengaruhi potensial membran, transmisi sinaptik, dan sinyal *second messenger*, sehingga membuat adenosin menjadi pemeran utama dalam interaksi antara neuron dan glia, juga memiliki pengaruh yang dinamis dan kemampuan regulasi yang luas (Masino, Kawamura, Plotkin, & Svedova, 2011). Penurunan reseptor adenosin A_1 (A_1R) dapat meningkatkan kegelisahan dan kejang. Perilaku mengulang pada GSA diperkirakan berhubungan dengan pelepasan ATP dan/ atau adenosin, di mana diduga terjadi kerusakan metabolisme purin atau kadar adenosin yang tidak adekuat. Pada tikus autisme reseptor adenosin A_{2A} rendah, namun kadar dopamin tinggi di area basal ganglia (Masino *et al.*, 2013).

Reseptor A_1Rs dan $A_{2A}Rs$ merupakan reseptor adenosin yang memiliki afinitas paling tinggi dan memiliki fungsi predominan di CNS. A_1Rs bertindak mengurangi transmisi sinaptik dan mengurangi cAMP, sementara $A_{2A}Rs$ memfasilitasi transmisi dan meningkatkan cAMP. A_1Rs diekspresikan secara luas di otak, sementara $A_{2A}Rs$ terkonsentrasi di batang ganglia dan *olfactory tubercle* (Masino *et al.*, 2011).



Gambar 47. Peran adenosin pada kelainan neurologi

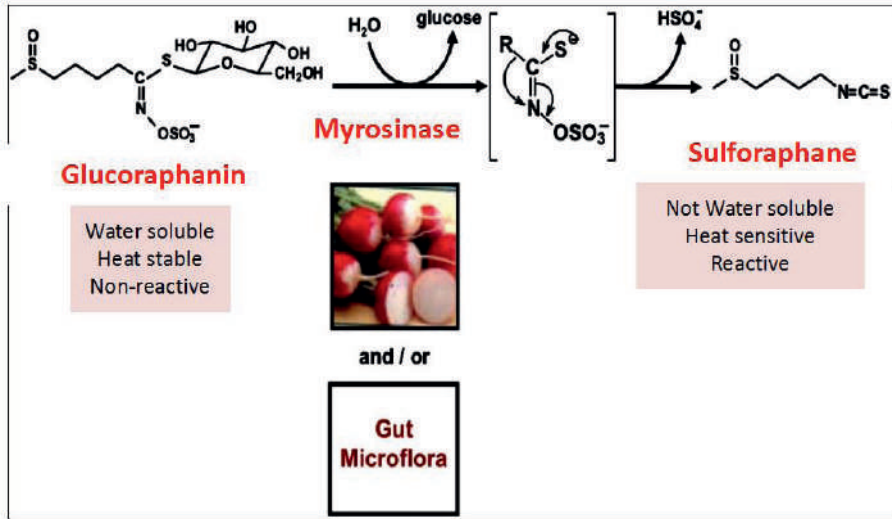
Keterangan: Adenosin sebagai reduktor kejang dan menurunkan perilaku berulang, juga bisa sebagai promotor tidur dan menurunkan ansietas. (Sumber: Masino *et al.*, 2012)

6.4 SUPLEMENTASI ANTIOKSIDAN DAN ANTI-INFLAMASI

Autisme akibat hasil inflamasi di otak yang menyebabkan berbagai macam gangguan metabolik di tubuh, oleh karena itu penanganannya harus terapi komprehensif di samping terapi farmakologis, nutrisi, perilaku, dan rehabilitasi. Pemberian antioksidan bertujuan mengatasi stres oksidatif yang terjadi (Theoharides *et al.*, 2016).

Pemberian antioksidan seperti sulfoprane, yaitu antioksidan turunan dari brokoli, menunjukkan perbaikan sebesar 38% pada interaksi sosial dan komunikasi menggunakan *Abberant Behaviour Checklist (ABC)* pada autisme orang dewasa (Lynch *et al.*, 2017). Antioksidan lain, *N-acetylcysteine (NAC)* sebesar 900 g/hari selama 4 minggu, dinaikkan menjadi 900g/hari x 2 selama 4 minggu, dan 900 g/hari x 3 selama 4 minggu menunjukkan perbaikan pada subskala iritabilitas (Theoharides *et al.*, 2016; Adams, 2013).

Penggunaan imunomodulator dapat diberikan pada pasien autisme, namun penelitian ini masih terbatas. Luteolin (*5, 7, 3'-, 4'-tetrahydroxyflavon*) adalah flavonoid yang ditemukan dalam tanaman, herbal, dan biji-bijian yang tidak



Gambar 48. Pembentukan dan struktur *sulforaphane*

Keterangan: *Glucoraphanin* larut dalam air, tahan panas dan non reaktif di dalam usus, sedangkan *sulforaphane* tidak larut dalam air, sensitif terhadap panas dan reaktif. (Sumber: Lynch *et al.*, 2017)

hanya berperan sebagai antioksidan, namun juga anti-inflamasi. Senyawa ini mirip dengan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) yang dapat menurunkan gejala Retts Syndrome pada tikus. Luteolin juga meningkatkan memori pada tikus amnesia dan mengurangi perilaku autistik. Quercetin (5, 7, 11, 3', 4'-*pentahydroxyflavonol*) meningkatkan kognitif pada tikus Alzheimer (Tsilioni *et al.*, 2015).

Kombinasi luteolin 100 mg, *quercetin Cammomile* 70 mg, *quercetine glycoside* rutin 30 mg, dan ekstrak daun *Sophora japonica* + minyak kulit zaitun untuk meningkatkan bioavailabilitas dan kelarutannya, mampu menghambat aktivitas *Mast Cell* (MC), mengaktifkan microglia dan proliferasi. Senyawa lain *methoxyluteolin* (5, 7, 3', 4'-*tetramethoxyflavone*) memiliki potensi lebih menghambat MC dengan bioavailabilitas yang lebih baik daripada luteolin (Theoharides *et al.*, 2016).

Adams (2013) dan Tsilioni *et al.*, (2015) menyarankan terapi antioksidan seperti *glutathione* (GSH), mengingat rendahnya kadar GSH, metionin, dan SAM (*S-adenosylmethionine*) pada autisme, selain untuk menanggulangi stres oksidatif yang terjadi. GSH penting dalam proses detoksifikasi dalam hati,

dan secara tidak langsung mendukung berbagai reaksi metabolik, termasuk sintesis DNA, dan sintesis protein. Seluruh bagian tubuh dipengaruhi oleh GSH, khususnya sistem imun, selain sistem saraf, saluran pencernaan, dan paru-paru. GSH adalah protein 3 peptida yang disusun oleh asam amino sistein, glisin dan glutamat, merupakan antioksidan utama dan detoksifikasi sel.

Stres oksidasi terjadi jika oksidan dan radikal bebas terlalu banyak diproduksi dan jumlah GSH tidak mencukupi untuk menstabilkannya. Radikal bebas merupakan molekul reaktif yang dapat menyerang sel manapun di dalam tubuh dan mengganggu fungsi sel sehingga menyebabkan kerusakan. Penyebab yang umum adalah jika mitokondria tidak berfungsi dengan benar. GSH dapat meredam aktivitas radikal bebas dengan cara mendinginkannya (Adams, 2013).

Pemberian GSH oral, transdermal dan i.v. dapat menjadi pilihan alternatif dalam meningkatkan GSH pada pasien autisme, namun metode ini kurang efektif (Adams, 2013).

1. Pemberian vitamin C (800 mg) meningkatkan GSH RBC.
2. Asam folat (dosis 500 mcg) dan TMG (1000 mg) menormalkan konsentrasi SAM, meningkatkan sistein, total *glutathione* dan rasio oksidan: GSH. Penambahan Metil-B12 injeksi menormalkan kadar SAM, sistein, dan GSH dalam plasma.
3. Suplementasi multivitamin dan mineral.
4. NADH (bentuk aktif vitamin B3) 5-10 mg/hari meningkatkan SAM hampir mendekati kadar normal.
5. Ribosa 5g/hari meningkatkan SAM meskipun kadarnya masih rendah.
6. DMSA 10 mg/kg BB × 3 per hari meningkatkan GSH RBC setelah pemberian 1-2 bulan (Adams, 2013).

6.5 SUPLEMENTASI PROBIOTIK

Terapi probiotik bertujuan untuk memodulasi respons imun terhadap antigen selama berlangsungnya inflamasi alergi di usus.

Bakteri probiotik mampu memodulasi inflamasi alergi dengan cara:

1. mengubah imunogenesitas alergen melalui aktivitas proteolitik;
2. menurunkan sekresi mediator inflamasi di usus;
3. mengembalikan permeabilitas usus dan menjaga degenerasi antigen enteral;

4. mengalihkan penyerapan antigen usus terhadap *Peyer's patches*;
5. menormalkan komposisi mikroflora usus; dan
6. menjaga respons immunoglobulin A terhadap antigen enteral (Isolauri *et al.*, 2001).

6.6 SUPLEMENTASI REGULASI SISTEM IMUN

Diberikan Naltrexone (0.5-2 mg/kg/hari) untuk menetralkan opioid dari kasein dan gluten, IVIG dan Actos (30 mg pada anak lebih muda dan 60 mg pada anak yang lebih besar) (Adams, 2013).

MASALAH DIET PADA AUTISME

Seperti yang telah dijelaskan di atas, terdapat banyak pendekatan diet yang sudah diimplementasikan pada pasien, dan restriksi diet tersebut bersifat tidak umum. Terdapat berbagai kemungkinan dan kesulitan yang menyertai dan harus diawasi. Semua jenis diet yang telah disampaikan di atas, ada diet yang meningkatkan ekskresi kalsium sehingga meningkatkan risiko osteoporosis dan pembentukan batu ginjal. Diet tersebut juga berpotensi menyebabkan defisiensi vitamin B1 sehingga meningkatkan risiko masalah retina, kecuali jika mendapatkan suplementasi (Aitken, 2009).

Kebanyakan pasien diberikan diet rendah karbohidrat, sehingga menyebabkan kelelahan karena tubuh beradaptasi dengan kondisi ketosis dan mengandalkan produksi energi dari lemak. Tanpa pengawasan, diet ketat akan menyebabkan turunnya asupan kalori dan memicu terjadi *lethargy* (Aitken, 2009).

Sebelum melakukan diet, ada baiknya melakukan pengecekan, seperti:

1. memiliki riwayat diabetes (tipe 1 atau tipe 2), masalah yang memengaruhi kemampuan tubuh untuk mengontrol glukosa darah dan keton;
2. memiliki antibodi antigliadin atau antiendomesial, hal ini akan menyebabkan *celiac disease*, karenanya memerlukan diet restriksi bebas gluten;
3. memiliki metabolisme *phenylalanine* abnormal, jika memiliki *hyperphenylalaninaemia*, maka diet GARD dan diet bebas *fenilalanine* lebih disarankan, namun sebelum melakukan diet diperlukan berbagai tes biokimia untuk mengetahui depleksi mineral atau vitamin untuk mengetahui kadar toksik dan mineral penting tubuh; dan

Tabel 33. Masalah diet pada autisme

Diet	Masalah	Koreksi	Keuntungan
Diet rendah karbohidrat tinggi protein ¹	Osteoporosis Batu ginjal Degenerasi retina <i>Lethargy</i>	Suplemen kalsium Suplemen magnesium B1 Terjadi saat fase inisiasi pada diet	Menjaga keseimbangan gula Fungsi kardiovaskuler yang lebih baik
Diet aditif makanan ²	Tidak memiliki masalah defisiensi nutrisi	-	Individu yang sensitif terhadap aditif makanan, menurunkan perilaku hiperaktif
Diet <i>Feingold</i> ¹	Tidak diketahui		Penurunan perhatian dan keresahan
SCD ¹	Osteoporosis Batu ginjal Degenerasi retina Kelebihan <i>copper</i> <i>Lethargy</i>	Suplemen kalsium Suplemen magnesium B1 Batasi kacang-kacangan (nuts) dan selai kacang Terjadi saat fase inisiasi pada diet	Menjaga keseimbangan gula Fungsi kardiovaskuler yang lebih baik
GFCF ^{1,2}	Osteoporosis Batu ginjal Degenerasi retina <i>Lethargy</i> Risiko malnutrisi: Vitamin B, zat besi, dan serat; kalsium, vitamin D, protein	Suplemen kalsium Suplemen magnesium B1 Terjadi saat fase inisiasi pada diet	Menjaga keseimbangan gula Fungsi kardiovaskuler yang lebih baik
Rendah oksalat ¹	Tidak diketahui	-	Menurunkan kemungkinan batu ginjal Mengurangi masalah gastrointestinal dan <i>gento-urinary</i>
GARD ¹	Tidak diketahui	-	Menurunkan resiko kejang
Rendah fenol ¹	Meningkatkan serum kolesterol	-	Tidak diketahui
<i>Body Ecology</i> ¹	Tidak diketahui	-	Tidak diketahui
Rotasi ¹	Tidak diketahui	-	Menurunkan kebosanan dari makanan yang terbatas
Diet alergi atau <i>oligoantigenic diet</i> ²	Resiko malnutrisi vitamin, mineral, serat, protein	Vitamin, mineral, serat, dan protein	Tidak ada informasi penggunaan diet jangka panjang

Sumber: Aitken (2009); Ly et al. (2017)

4. terjadi disbiosis usus atau pertumbuhan *yeast* berlebih atau parasit, dapat ditentukan berdasarkan sampel feses atau dengan mencari metabolit yang dihasilkan oleh mikroorganisme tersebut melalui urine (Aitken, 2009).

DAFTAR PUSTAKA

- Adams JB. 2013. Summary of Dietary, Nutritional, and Medical Treatments for Autism – based On Over 150 Published Research Studies. *ARI Publication* 40, 1–52.
- Aitken KJ. 2009. *Dietary Interventions in Autism Spectrum Disorders: Why They Work When They Do, Why They Don't When They Don't*. <https://www.jkp.com/uk/dietary-interventions-in-autism-spectrum-disorders.html>. Accessed april 12, 2017
- Asledottir T, Le TT, Petrat-Melin B, Devold TG, Larsen LB, & Vegarud GE. 2017. Identification of Bioactive Peptides and Quantification of β -casomorphin-7 from Bovine β -casein A1, A2 and I after Ex Vivo Gastrointestinal Digestion. *International Dairy Journal*, 27(2):133-140.
- BDA. 2015. *Detox Diets Food Fact Sheet*. <https://www.bda.uk.com/foodfacts/detoxdiets.pdf>. accessed june 2, 2017.
- Berding K, & Donovan SM. 2016. Microbiome and Nutrition in Autism Spectrum Disorder: Current Knowledge and Research Needs. *Nutrition Reviews*, 74(12), 723–736.
- Berry RC, Novak P, Withrow N, Schmidt B, Rarback S, Feucht S, & Sharp WG. 2015. Nutrition Management of Gastrointestinal Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorder: Guideline from an Expert Panel. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(12), 1919–1927.
- Blaucook-Busch E, Amin OR., Dessoki HH, & Rabah T. 2012. Efficacy of DMSA Therapy in a Sample of Arab Children with Autistic Spectrum Disorder. *Mædica*, 7(3): 214–21.
- Blaylock RL. 2003. The Central Role of Excitotoxicity in Autism Spectrum Disorders. *The Journal of the American Nutraceutical Association*, 6(1): 10–22.
- Blaylock R, & Strunecka A. 2009. Immune-Glutamatergic Dysfunction as a Central Mechanism of the Autism Spectrum Disorders. *Current Medicinal Chemistry*, 16(2): 157–170.

- Brooke-Taylor S, Dwyer K, Woodford K, & Kost N. 2017. Systematic Review of the Gastrointestinal Effects of A1 Compared with A2 β -Casein. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 8(5): 739–748.
- Brudnak M, Buchholz I, Hoener S, Newman L, & Pangborn J. 2001. *Guide To Intestinal Health In Autism Spectrum Disorder – A Comprehensive Review of Intestinal Health Issues in Autism Spectrum Disorders and The Options Available for Treating Them*. Rosewood: Kirkman Laboratories.
- Cellot G, & Cherubini E. 2014. GABAergic Signaling as Therapeutic Target for Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Pediatrics*, 2(July): 1–11.
- Cieślińska A, Kostyra E, & Savelkoul HFJ. 2017. Treating Autism Spectrum Disorder with Gluten-free and Casein-free Diet: The Underlying Microbiota-Gut-Brain Axis Mechanisms. *Eur J Nutr*, 57(2):433–440.
- Clarke T. 2010. Fact Sheet. In Braun V, & Clarke V. 2006. Using Thematic Analysis In Psychology. *Qualitative Research in Psychology*, 3 (2): 77–101.
- Coghlan S, Horder J, Inkster B, Mendez MA, Murphy DG, & Nutt DJ. 2012. GABA System Dysfunction in Autism and Related Disorders: From Synapse to Symptoms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(9): 2044–2055.
- Cohen JP, Ruha AM, Curry SC, Biswas K, Westenberger B, Ye W, Caldwell KL, Lovecchio F, Burkhardt K, & Samia, N. 2013. Plasma and Urine Dimercaptopropanesulfonate Concentrations after Dermal Application of Transdermal DMPS (TD-DMPS). *Journal of Medical Toxicology*, 9(1): 9–15.
- Cordain L. 2002. *The Paleo Diet: Lose Weight and Get Healthy by Eating the Foods You Were Designed to Eat*. New York: John Wiley & Sons.
- Cordain L. 2015. *The Real Paleo Diet Cookbook*. New York: Harcourt Publishing.
- Cosme F, Gonçalves B, Bacelar EA, Ines A, Jordão AM, & Vilela A. 2017. Genotype, Environment and Management Practices on Red/Dark-Colored Fruits Phenolic Composition and Its Impact on Sensory Attributes and Potential Health Benefits. *Phenolic Compounds – Natural Sources, Importance and Applications*. Intech. <https://cdn.intechopen.com/pdfs/53742.pdf>. accessed July 12, 2017.

- Cubala-Kucharska M. 2010. The Review of Most Frequently Occurring Medical Disorders Related to Aetiology of Autism and The Methods of Treatment. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 70(2): 141–146.
- De Giorgio R., Volta U, & Gibson PR. 2016. Sensitivity to Wheat, Gluten and FODMAPs in IBS: Facts or Fiction?. *Gut*, 65(1):169–178.
- Deth R., Clarke A, Ni J, & Trivedi M. 2016. Clinical Evaluation of Glutathione Concentrations After Consumption of Milk Containing Different Subtypes of β -casein: Results from a Randomized, Cross-Over Clinical Trial. *Nutrition Journal*, 15(1):1–6.
- Edelkind S (Ed.). 2012a. *The Feingold Bluebook–Behavior, Learning, and Health: The Dietary Connection*. United States: The Feingold® Association of the United States. Retrieved from <http://www.feingold.org/BLUEBOOK.pdf>. accessed april 25, 2017.
- Edelkind S (Ed). 2012b. *The Feingold Bluebook Behaviour, Learning and Health: The Dietary Connection*. United States: The Feingold® Association of the United States. Retrieved from www.feingold.org/Research/PDFstudies/Feingold82.pdf. accessed august 4, 2017.
- Ekvall SW, & Ekvall VK. 2017. *Pediatric and Adult Nutrition in Chronic Diseases, Developmental Disabilities, and Hereditary Metabolic Disorders*. UK: Oxford University Press.
- El-ansary A, Shaker GH, & Rizk MZ. 2013. Role of Gut-Brain Axis in the Aetiology of Neurodevelopmental Disorders with Reference to Autism. *Journal of Clinical Toxicology*, 29(2):133-140.
- Elder JH. 2008. The Gluten-Free, Casein-Free Diet in Autism: An Overview with Clinical Implications. *Nutrition in Clinical Practice*, 23(6), 583–588.
- Evangelidou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H, Spilioti M, Skarpalezou A, Makaronas N, Prokopiou A, Christodoulou P, Liapi-Adamidou G, Helodonis E, Sbyrakis S, & Smeitink J. 2003. Application of a Ketogenic Diet in Children With Autistic Behavior: Pilot Study. *Journal of Child Neurology*, 18(2): 113–118.
- Ewané CA, Lepoivre P, De Lapeyre de Bellaire L, & Lassois L. 2012. Involvement of Phenolic Compounds in The Susceptibility of Bananas to Crown Rot. A Review. *Biotechnology, Agronomy, Society and Environment*, 16(3):393–404.

- Farasat S, Kossoff EH, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP, & Freeman JM. 2006. The Importance of Parental Expectations of Cognitive Improvement for Their Children with Epilepsy Prior to Starting The Ketogenic Diet. *Epilepsy and Behavior*, 8(2): 406–410.
- Fatima BS, & Alharbi MS. 2016. A Review Study on Dietary Implication in Autism. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(1): 223–230.
- Felice VD, & O'Mahony SM. 2017. The Microbiome and Disorders of The Central Nervous System. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 160(January): 1–13.
- Fitzsimmons G, & Sewell M. 2015. Ketogenic Diet. In V. Shaw (Ed.). *Clinical Paediatric Dietetics*. 4th Ed. Cennai: Wiley Blackwell and BDA.
- Frye RE, & James SJ. 2014. Metabolic Pathology of Autism in Relation to Redox Metabolism. *Biomarkers in Medicine*, 8(3): 321–330.
- Gates D. 2009. *The Body Ecology Quick Start Guide*. <https://bodyecology.com/bodyecology-quickstart.pdf>. accessed june 12, 2017.
- Gates D. 2011. *The Body Ecology Diet*. New York: Hay House Inc.
- Gonz GA. 2015. *Minimally Processed Foods*. <https://www.springerprofessional.de/en/minimally-processed-foods/2247134>. accessed January 4, 2018.
- Gottschall E. 2004. Digestion-Gut-Autism Connection: the Specific Carbohydrate Diet. *Medical Veritas: The Journal of Medical Truth*, 1: 261–271.
- Gray PEA, Mehr S, Katelaris CH, Wainstein BK, Star A, Campbell D, Joshi P, Wong M, Frankum B, Keat K, Dunne G, Dennison, Kakakios A, & Ziegler JB. 2013. Salicylate Elimination: is Food Restriction Supported by The Evidence?. *The Medical Journal Og Australia*, 199(7):600–602.
- Halland M, & Saito YA. 2015. Irritable Bowel Syndrome: New and Emerging Treatments. *BMJ*, 350(jun18 2): 1622.
- Hartzell S, & Seneff S. 2012. Impaired Sulfate Metabolism and Epigenetics: Is There a Link in Autism?. *Entropy*, 14(12):1953–1977.
- Health World Technical Team. 2012. *Ethical Nutrients Professional Natural Medicines*. <https://kalenaspire.com/low-fodmap-diet-to-manage-ibs-symptoms/FODMAP-diet-for-IBS.pdf>. accessed January 5, 2018.
- Hou JK, Lee D, & Lewis J. 2014. Diet and Inflammatory Bowel Disease: Review of Patient-Targeted Recommendations. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(10): 1592–1600.

- Humphries P, Pretorius E, & Naudé H. 2008. Direct and Indirect Cellular Effects of Aspartame on The Brain. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(4): 451–462.
- Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpaa P, Arvilommi H, & Salminen S. 2001. Probiotics: Effects on Immunity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(2 Suppl):444S–450S.
- Jenkisn P, & Gates D. 2014. *Recover with GAPS—A Cookbook of 101 Healthy and Easy Recipes That I Used to Heal My ULCERATIVE COLITIS while ON THE GAPS DIET—Heal Your Gut Too!*. <http://www.catawba-realty-insurance.com/recover-with-gaps-a-cookbook-of-101-healthy-and-easy-recipes-that-i-used-to-heal-my-ulcerative-english.pdf>. accessed February 2, 2018.
- Kalpaka GM. 2010. *Nutritional and Herbal Therapies for Children and Adolescents A Handbook for Mental Health Clinicians*. San Diego: Elsevier.
- Kerwien E. 2011. *Specific Carbohydrate Diet : Diet Review*. *WebMD*. Ulysses Press. <http://scdforlife.com/2012/03/more-on-webmd.html>. accessed March 9, 2017
- Kessick R. 2009. *Autism and Diet: What You Need to Know*. Retrieved from <https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=WyEQBQAAQBAJ&pgis=1>. accessed March 19, 2017.
- Kidd PM. 2003. An Approach To The Nutritional Management Of Autism. *Alternative Therapies*, 9(5): 24–34.
- Klepper J, Leindecker B, & Kossoff EH. 2006. *Pocket Guide to The Ketogenic Diet*. Aschaffenburg, Germany: SPS Publications.
- Knivsberg AM, Reichelt KL, HØien T, & NØdland M. 2002. A Randomised, Controlled Study of Dietary Intervention in Autistic Syndromes. *Nutritional Neuroscience*, 5(4):251–261.
- Konstantynowicz J, Porowski T, Zoch-Zwierz W, Wasilewska J., Kadziela-Olech H, Kulak W, Owen SC, Piotrowska-Jastrzebska J, & Kaczmarek M. 2012. A Potential Pathogenic Role of Oxalate in Autism. *European Journal of Paediatric Neurology*, 16(5):485–491.
- Lara DR. 2010. Caffeine, Mental Health, and Psychiatric Disorders. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(SUPPL.1):S239–48.

- Leffler DA, Green PHR, & Fasano A. 2015. Extraintestinal Manifestations of Coeliac Disease. *Nature Publishing Group*, 12(10): 561–571.
- Lewis SK, & Blakley LD. 1996. *Allergy & Candida Cooking Made Easy*. Canary Connect Publications.
- Li Q, Han Y, Dy ABC, & Hagerman RJ. 2017. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, April 29(2):33-40.
- Lim U, Subar AF, Mouw T, Hartge P, Morton LM, Stolzenberg-Solomon R, Capmbell D, Hollenbeck AR, & Schatzkin A. 2006. Consumption of Aspartame-Containing Beverages and Incidence of Hematopoietic and Brain Malignancies. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 15(9): 1654–1659.
- de Lima PA, Sampaio LPdB, & Damasceno NRTD. 2014. Neurobiochemical Mechanisms of A Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy. *Clinics*, 69(10): 699–705.
- Liss L, State TO, & Bogaert V. 1966. Effect of L-phenylalanine on Central Nervous System Elements in Tissue Culture. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 29: 371-380.
- Lord S. 2009. *Getting Your Kid on a Gluten-Free Casein-Free Diet*. London: Jessica Kingsley Publishers.
- Lu SC. 2009. Regulation of Glutathione Synthesis. *Mol Aspects Med*, 30(1–2): 42–59.
- Luck AN, Bobst CE, Kaltashov IA, & Mason AB. 2013. Human Serum Transferrin: Is There A Link Between Autism, High Oxalate and Iron Deficiency Anemia?. *Ashley*, 52(46):1–20.
- Ly V, Bottelier M, Hoekstra PJ, Arias VA, Buitelaar JK, & Rommelse NN. 2017. Elimination Diets' Efficacy and Mechanisms in Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 26(9):1067–1079.
- Lynch R, Diggins EL, Connors SL, Zimmerman AW, Singh K, Liu H, Talalay P, Fahey JW. 2017. Sulforaphane from Broccoli Reduces Symptoms of Autism: A Follow-up Case Series from A Randomized Double-Blind Study. *Glob Adv Health Med.*, 6: 216–229.
- Lyte M, & Cryan JF. 2014. Microbial Endocrinology: The Microbiota- Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol.*, 817:3-24.

- Madore C, Leyrolle Q, Lacabanne C, Benmamar-Badel A, Joffre C, Nadjar A, & Layé S. 2016. Neuroinflammation in Autism: Plausible Role of Maternal Inflammation, Dietary Omega 3, and Microbiota. *Neural Plasticity*, 69(10): 69–75.
- Magge, S., & Lembo, A. (2012). Low-FODMAP Diet for Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology & Hepatology*, 8(11): 739–45.
- Mahr-un-Nisa, & Akhtar M. 2017. β -casomorphin: An Opioid Bioactive Peptide in Bovine Milk have Impact on Human Health. *Gomal University Journal of Research [GUJR]*, 33(1): 1–12.
- Main PA, Angley MT, O'Doherty CE, Thomas P, & Fenech M. 2012. The Potential Role of The Antioxidant and Detoxification Properties of Glutathione in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Metab (Lond)*, 9(1): 35-44.
- Maksymetz J, Moran SP, & Conn PJ. 2017. Targeting Metabotropic Glutamate Receptors for Novel Treatments of Schizophrenia Tim Bliss. *Molecular Brain*, 10(1): 1–19.
- Masino SA, Kawamura M, Cote JL, Williams RB, & Ruskin DN. 2013. Adenosine and Autism: A Spectrum of Opportunities. *Neuropharmacology*, 68:161–121.
- Masino SA, Kawamura M, Plotkin LM, & Svedova J. 2011. The Relationship Between The Neuromodulator Adenosine and Behavioral Symptoms of Autism. *Neuroscience Letters*, 500: 1–5.
- Masino SA, Svedova J, Kawamura M, DiMario FD, & Eigsti Inge-Marie. 2012. Adenosine and Autism-Recent Research and a New Perspective. *Autism a developmental journey from genes to behaviour*, :75–100.
- Matthews J. 2017. *Using Food and Nutrition to Improve Autism & ADHD*. http://nourishinghope.com/pdfs/GetStartedGuide_Diets&NutritionThatHelp.pdf. accessed July 3, 2017.
- Mulloy A, Lang R, O'Reilly M, Sigafos J, Lancioni G, & Rispoli M. 2010. Gluten-Free and Casein-Free Diets in The Treatment of Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(3): 328–339.

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2012. Autism: the NICE Guideline on Recognition, Referral, Diagnosis and Management of Adults on The Autism Spectrum. *National Clinical Guideline*, 142: 1-95.
- Neggers Y. 2011. Dietary Interventions in Autism. In Williams T (Eds). *Autism Spectrum Disorders-From Genes to Environment*. Croatia: Intechweb.org.
- NHS Foundation Trust. 2017. *Low Pseudoallergen Diet*. <https://ainotes.wikispaces.com/file/view/Pseudoallergen-free+and+low+histamine+diet.pdf>. accessed March 4, 2017.
- Nibali L, & Henderson B (Eds.). 2016. *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*. New Jersey, US: Wiley Blackwell. <https://www.wiley.com/en-id/The+Human+Microbiota+and+Chronic+Disease:+Dysbiosis+as+a+Cause+of+Human+Pathology-p-9781118982877>. accessed March 14, 2017
- Nigg JT, & Holton K. 2017. Restriction and Elimination Diets in ADHD Treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 23(4): 937-953.
- Pearle MS, & Nakada SY. 2013. Practical Controversies in Medical Management of Stone Disease. *Practical Controversies in Medical Management of Stone Disease*, 1-145.
- Phadungath C. 2005. Casein Micelle Structure : A Concise Review. *Journal of Science and Technology*, 27(1):01-212.
- Pizzarelli R, & Cherubini E. 2011. Alterations of GABAergic Signaling in Autism Spectrum Disorders. *Neural Plasticity*, 2011:376-384.
- Quaak I, Brouns MR, & de Bor MV. 2013. The Dynamics of Autism Spectrum Disorders: How Neurotoxic Compounds and Neurotransmitters Interact. *Int J Environ Res Public Health*, 3384-3408.
- Raithel M, Baenkler HW, Naegel A, Buchwald F, Schultis HW, Backhaus B, Kimpel S, Koch H, Mach K, Hahn EG, & Konturek PC. 2005. Significance of Salicylate Intolerance in Diseases of The Lower Gastrointestinal Tract. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56(SUPPL. 5): 89-102.
- Ramacher S. 2015. *30 Easy and Delicious Recipes Getting started on healing your gut*. Noosaville: Elephant Publishing.
- Rao AN, Koch M, Ghosh S, & Kumar S. 2010. Food Allergy Investigations and Its Significance in Autism Spectrum Disorders. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 1(4):B59-B66.

- Rao M, & Gershon MD. 2016. The Bowel and Beyond: The Enteric Nervous System in Neurological Disorders Meenakshi. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 13(9): 517–528.
- Reasoner J, & Wright S. 2009. *SCD Lifestyle Surviving to Thriving*. SFK LLC. <https://www.goodreads.com/book/show/28949367-scd-lifestyle-surviving-to-thriving>. accessed February 11, 2018
- Rock L, & Fuchs GJ. 2013. Metabolic Imbalance Associated with Methylation Dysregulation and Oxidative Damage in Children with Autism. *J Autism Dev Disord*, 42(3):367–377.
- Rodeo S. 2014. *Sourdough Recipes for a Candida-Free Diet & Lifestyle*. <http://brazil123.net/sourdough-recipes-for-a-candida-free-diet-lifestyle-sourdough-rodeo-s.pdf>. accessed February 19, 2018
- Rojas DC. 2014. The Role of Glutamate and Its Receptors in Autism and The Use of Glutamate Receptor Antagonists in Treatment. *Journal of Neural Transmission*, 121(8):891–905.
- de la Rosa L, Alvarez-Parrilla E, & Gonzales-Aguilar GA. 2010. *Fruit and Vegetable Phytochemicals* *Fruit and Vegetable Phytochemicals*. United States: Wiley Blackwell Publishing. https://www.researchgate.net/publication/302965121_Fruit_and_vegetable_phytochemicals_chemistry_nutritional_value_and_stability. accessed February 1, 2018
- Rossignol DA, & Frye RE. 2014. Evidence Linking Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Inflammation in The Brain of Individuals with Autism. *Frontiers in Physiology*, 5:1–15.
- Rowley NM, Madsen KK, Schousboe A, & Steve WH. 2012. Glutamate and GABA Synthesis, Release, Transport and Metabolism As Targets For Seizure Control. *Neurochemistry International*, 61(4), 546–558.
- Saito K. 2000. Regulation of Sulfate Transport and Synthesis of Sulfur-Containing Amino Acids. *Current Opinion in Plant Biology*, 3(3): 188–195.
- Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, & Cryan JF. 2017. Feeding The Microbiota-Gut-Brain Axis: Diet, Microbiome, and Neuropsychiatry. *Translational Research*, 179:223–244.
- Sathe N, Andrews JC, McPheeters ML, & Warren ZE. 2017. Nutritional and Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Pediatrics*, 139(6): e201-e211.

- Seung HK, Rogalski Y, Shankar M, & Elder J. 2007. The Gluten- and Casein-Free Diet and Autism: Communication Outcomes from A Preliminary Double-Blind Clinical Trial. *Journal of Medical Speech Language Pathology*, 15(4): 337–345.
- Shepherd S. 2014. *The Low-FODMAP Diet Cookbook 150 Simple, Flavorful, Gut-Friendly Recipes to Ease the Symptoms of IBS, Celiac Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, and Other Digestive Disorders*. New York: Viking Penguin Books.
- Shepherd S, & Gibson P. 2013. *The Complete Low-FODMAP Diet A Revolutionary Plan for Managing IBS and Other Digestive Disorders*. Melbourne: Penguin Group.
- Solis E. 2010. The Influence of GABA Metabolism on GABA Neurotransmission: The Role of Metabolic Regulatory Points and a Neuronal Glutamate Transporter. *Vanderbilt Reviews Neuroscience*, 1:82–89.
- Stafstrom CE. 1998. The Pathophysiology of Epileptic Seizures: A Primer For Pediatricians. *Pediatrics in Review*, 19(10):342–351.
- Swain AR, Dutton SP, & Truswell AS. 1985. Salicylates in Foods. *J Am Diet Assoc*, 85(8):950–960.
- Swain A, Soutter V, & Loblay R. 2009. *RPAH Elimination Diet Handbook with food and shopping guide*. Australia. <http://emerge.org.au/wp-content/uploads/2014/11/RPAH-Elimination-Diet-Handbook-with-food-shopping-guide.pdf>. accessed January 2, 2018
- Tannock GW. 2016. *Understanding The Gut Microbiota*. New Zealand: University of Otago.
- Theoharides T, Stewart J, & Athanassiou M. 2016. Brain Fires in Autism Spectrum Disorders. *Clinics Mother Child Health*, 13(1): 1–11.
- Tsilioni I, Taliou A, Francis K, & Theoharides TC. 2015. Children with Autism Spectrum Disorders, Who Improved with A Luteolin-Containing Dietary Formulation, Show Reduced Serum Levels of TNF and IL-6. *Translational Psychiatry*, 5(9), e647–e655.
- USDA. 2015. The Effect of Aspartame on Self-Reported Aspartame Sensitive Individuals Compared to Controls – A Double- Blind Randomised Placebo-Controlled Study. *Trends Endocrinol Metab*. 24(9):431–441.

- Van De Sande MM, van Buul VJ, & Brouns FJPH. 2014. Autism and Nutrition: The Role of The Gut-Brain Axis. *Nutrition Research Reviews*, 27(2): 199–214.
- Varani K, Portaluppi F, Merighi S, Ongini E, Belardinelli L, & Borea PA. 1999. Caffeine Alters A2A Adenosine Receptors and Their Function in Human Platelets. *Circulation*, 99(19):2499–2502.
- Waring RH, & Klovrsza LV. 2000. Sulphur Metabolism in Autism. *Journal of Nutritional and Environmental Medicine*, 10(1): 25–32.
- Whiteley P, Rodgers J, Savery D, & Shattock P. 1999. A Gluten-Free Diet as an Intervention for Autism and Associated Spectrum Disorders: Preliminary Findings. *Autism*, 3(1):45–65.
- Wootan GD, & Phillips B. 2010. *Detox Diets For Dummies*. Indiana: Wiley Publishing.
- Yasko A. 2009. *Autism: Pathways to Recovery*. Bethel, Maine: Neurological Research Institute.

LAMPIRAN

LAMPIRAN 1.

Kandungan salisilat di dalam makanan (Swain, Dutton, & Truswell, 1985).

Table 1. Salicylates in 333 foods*					
food	type	state	salicylate	reported in literature	references
			mg/100 gm†		
fruit					
apple	Golden Delicious	fresh	0.08‡	yes	50
	Red Delicious	fresh	0.19		
	Granny Smith	fresh	0.59		
	Jonathan	fresh	0.38		
	Ardmona	canned	0.55‡		
	Mountain Maid	juice	0.19‡	yes	53
apricot		fresh	2.58	yes	50,51
	Ardmona	canned	1.42‡		
	Letona	nectar	0.14‡	yes	51
avocado		fresh	0.60‡		
banana		fresh	0‡	yes	50
blackberry	John West	canned	1.86	yes	25,33
blueberry	Socomin	canned	2.76		
boysenberry	John West	canned	2.04		
cantaloupe	Australian rockmelon	fresh	1.50‡		
cherry	sweet	fresh	0.85	yes	23,27,51
	John West	canned	2.70		
	Morello Sour	canned	0.30	yes	23
cranberry	S. & W.	canned	1.64	yes	28,29
		sauce	1.44		
currants	black currant	frozen	3.06	yes	25,50
	red currant	frozen	5.06		
custard apple	(from Queensland)	fresh	0.21		
dates		fresh	3.73		
	Cal-Date	dried	4.50‡		
figs		fresh	0.18	yes	51
	S. & W. Kadota	canned	0.25		
	Calamata string	dried	0.64		
guava	Gold Reef	canned	2.02		
grapes	Red Malaita	fresh	0.94		
	Sultana	fresh	1.88	yes	25
	S. & W. light seedless	canned	0.16		
	Berri Dark	juice	0.88		
	Sanitarium Light	juice	0.10		
	currants I.P.C.	dried	5.80	yes	25,53
	raisins A.D.F.A.	dried	6.62‡	yes	51
	sultana	dried	7.80		
grapefruit		fresh	0.68‡	yes	18,50
	Berri	juice	0.42		
kiwi fruit		fresh	0.32	yes	50
lemon		fresh	0.18‡	yes	18
loganberry	John West	canned	4.40		
loquat		fresh	0.26		
lychee		canned	0.36		
mandarin		fresh	0.56‡	yes	51
mango		fresh	0.11		
mulberry		fresh	0.76		
nectarine		fresh	0.49	yes	50
orange		fresh	2.39‡	yes	18,50,52
	Berri	juice	0.18‡	yes	51,52
passion fruit		fresh	0.14‡	yes	26,30
pawpaw		fresh	0.08‡		
peach		fresh	0.58‡	yes	50,51
	Letona	canned	0.68‡	yes	31,32,50
	Letona	nectar	0.10‡	yes	51
pear	Packham (with skin)	fresh	0.27‡		
	Packham (no skin)	fresh	0‡		
	William (with skin)	fresh	0.31‡		
	Letona Bartlett	canned	0‡		
persimmon		fresh	0.18‡		
pineapple		fresh	2.10‡	yes	50,51,52
	Golden Circle	canned	1.36		

*Most trade names are those of products of various Australian companies. Some varieties of foods also are Australian.

†Eatable portion.

‡Multiple extractions.

§Ashoor (24) found no detectable salicylate in grapefruit, lemon, orange, strawberry, and tangelo.

*For coffee, milligrams salicylate per 100 ml made from 2 gm powder in 100 ml water.

†For tea, milligrams salicylate per 100 ml infusion made from two standard tea bags (4 gm dry leaves).

Table 1. Salicylates in 333 foods* (cont.)

food	type	state	salicylate	reported in literature	references
plum	Golden Circle	juice	0.16‡	yes	51
	Blood (red)	fresh	0.21		
	Kessey (green)	fresh	0.095	yes	50
	Wilson (red)	fresh	0.11		
	S.P.C. dark red	canned	1.16		
pomegranate	Letona prunes	canned	6.87	yes	50,51
		fresh	0.07		
raspberries		fresh	3.14	yes	25,33,50
		frozen	3.88		
rhubarb		fresh	0.13	yes	50
strawberry		fresh	1.36‡	yes	25,33,50,53
tamarillo		fresh	0.10	yes	30
tangelo		fresh	0.72	no	24#
watermelon		fresh	0.48‡	yes	20,50
youngberry		canned	3.06		
vegetable					
alfalfa		fresh	0.70		
asparagus		fresh	0.14‡	yes	50
bamboo shoots	Triangle Spears	canned	0.32‡		
	Sunshine	canned	0		
	blackeye	dried	0		
	Borlotti	dried	0.08		
	broad, "vicia faba"	fresh	0.73		
	brown	dried	0.002		
	green French	fresh	0.11‡	yes	20,50,51
	lima	dried	0	yes	51
	mung	dried	0		
	soya	dried	0	yes	39
soya grits	dried	0			
bean sprouts		fresh	0.06		
beetroot	Golden Circle	fresh	0.18‡	yes	21,50
		canned	0.32‡		
broccoli		fresh	0.65‡		
brussels sprouts		fresh	0.07		
cabbage	green	fresh	0‡	yes	50
	red	fresh	0.08‡	yes	19
carrot		fresh	0.23‡	yes	21, 51
cauliflower		fresh	0.16‡	yes	50
celery		fresh	0‡		
chicory		fresh	1.02	no	22
chives		fresh	0.03	no	22
choko		fresh	0.01‡		
cucumber	(Chayote)	fresh	0.78‡	yes	20
	(no peel)	canned	6.14‡	yes	20
eggplant	Aristocrat gherkin	fresh	0.88‡	yes	20
	(with peel)	fresh	0.30‡		
endive	(no peel)	fresh	1.9	no	22
		fresh	0.18	yes	19
horseradish	Eskal	canned	0.08		
leek		fresh	0.08		
lentil	brown	dried	0		
	red	dried	0		
lettuce		fresh	0‡	no	22
marrow	(Cucurbita pepo)	fresh	0.17		
mushroom	Champignon	fresh	0.24		
		canned	1.26		
okra	Zanae	canned	0.59		
	black Kraft	canned	0.34‡		
olive	green Kraft	canned	1.29‡	yes	41
		fresh	0.16‡	no	22
onion		fresh	0.45		
parsnip		fresh	0		
peas	chick-pea	dried	0		
	green	fresh	0.04‡	yes	20,50,51

*Most trade names are those of products of various Australian companies. Some varieties of foods also are Australian.

‡Edible portion.

#Multiple extractions.

#Ashoor (24) found no detectable salicylate in grapefruit, lemon, orange, strawberry, and tangelo.

*For coffee, milligrams salicylate per 100 ml made from 2 gm powder in 100 ml water.

‡For tea, milligrams salicylate per 100 ml infusion made from two standard tea bags (4 gm dry leaves).

Table 1. Salicylates in 333 foods* (cont.)

food	type	state	salicylate	reported in literature	references
peppers	green split pea	dried	0		
	yellow split pea	dried	0.02		
	green chili	fresh	0.64‡		
	red chili	fresh	1.20‡		
	yellow-green chili sweet, green (Capsicum)	fresh	1.20‡	yes	20,50
pimientos	Arson sweet red	canned	0.15		
potato	white (with peel)	fresh	0.12‡	yes	34,50
	white (no peel)	fresh	0‡		
pumpkin	red, small	fresh	0.12‡	yes	20,51
radish		fresh	1.24‡	yes	21
shallots		fresh	0.03		
spinach		fresh	0.58	yes	22,51
		frozen	0.16‡		
squash	baby	fresh	0.63		
swede		fresh	0		
sweet corn		fresh	0.13‡	yes	50
	Mountain Maid niblets	canned	0.26‡	yes	50
sweet potato	Mountain Maid creamed	canned	0.39‡	yes	50,51
	white	fresh	0.50‡		
	yellow	fresh	0.48‡	yes	50
tomato		fresh	0.13‡	yes	20,35,36,37,50,51
	Letona	canned	0.53‡	yes	51
	Goulburn Valley	juice	0.10‡		
	Heinz	juice	0.12‡		
	Letona	juice	0.18‡		
	Campbell	paste	0.57‡		
	Leggo	paste	1.44‡	yes	50
	Tom Piper	paste	0.43‡		
	Heinz	soup	0.54‡		
	Kiaora	soup	0.54‡	yes	50,51
	P.M.U.	soup	0.32‡		
	Fountain	sauce	0.94‡		
	Heinz	sauce	2.48‡		
	I.X.L.	sauce	1.06‡	yes	49,50,51,52
	P.M.U.	sauce	0.98‡		
Rosella	sauce	2.15‡			
turnip		fresh	0.16‡		
watercress		fresh	0.84‡		
zucchini		fresh	1.04‡	no	20
condiments					
allspice	powder	dry	5.2		
aniseed	powder	dry	22.8	yes	55
bay leaf	leaves	dry	2.52		
basil	powder	dry	3.4		
"Bonox"		liquid	0.28		
canella	powder	dry	42.6		
cardamom	powder	dry	7.7		
caraway	powder	dry	2.82		
cayenne	powder	dry	17.6		
celery	powder	dry	10.1		
chili	flakes	dry	1.36		
	powder	dry	1.30		
cinnamon	powder	dry	15.2‡	yes	56,57,58
cloves	whole	dry	5.74	yes	54
coriander	leaves	fresh	0.20		
cumin	powder	dry	45.0		
curry	powder	dry	218		

*Most trade names are those of products of various Australian companies. Some varieties of foods also are Australian.

†Edible portion.

‡Multiple extractions.

#Ashoor (24) found no detectable salicylate in grapefruit, lemon, orange, strawberry, and tangelo.

*For coffee, milligrams salicylate per 100 ml made from 2 gm powder in 100 ml water.

†For tea, milligrams salicylate per 100 ml infusion made from two standard tea bags (4 gm dry leaves).

Table 1. Salicylates in 333 foods* (cont.)

food	type	state	salicylate	reported in literature	references
dill		fresh	6.9		
	powder	dry	94.4		
fennel	powder	dry	0.8	no	22
fenugreek	powder	dry	12.2		
five spice	powder	dry	30.8		
garam masala	powder	dry	66.8		
garlic	bulbs	fresh	0.10 [‡]	yes	22
ginger	root	fresh	4.5		
mace	powder	dry	32.2		
"Marmite"	Sanitarium	paste	0.71 [‡]		
mint	common garden	fresh	9.4 [‡]		
mixed herbs	leaves	dry	55.6		
mustard	powder	dry	26		
nutmeg	powder	dry	2.4 [‡]		
oregano	powder	dry	56		
paprika	hot powder	dry	203		
	sweet powder	dry	5.7		
parsley	leaves	fresh	0.08 [‡]	yes	21,22
pepper	black powder	dry	6.2 [‡]		
	white powder	dry	1.1 [‡]		
pimiento	powder	dry	4.9		
rosemary	powder	dry	68		
saffron	powder	dry	0		
sage	leaves	dry	21.7		
soy sauce		liquid	0		
Tabasco Pepper	McIlhenny	sauce	0.45	yes	38,40
tandori	powder	dry	0		
tarragon	powder	dry	34.8		
turmeric	powder	dry	75.4		
thyme	leaves	dry	183		
vanilla	essence	liquid	1.44		
vinegar	malt	liquid	0		
	white	liquid	1.33		
Worcestershire sauce		liquid	64.3		
"Vegemite"	Kraft	paste	0.81 [‡]		
drinks					
"Aktavite"		powder	0		
cereal coffee [§]	Bambu	powder	0.15		
	Dandelion	powder	0.08		
	"Ecco"	powder	0		
	"Nature's Cuppa"	powder	2.26		
	"Retorm"	powder	0.38		
Coca-Cola coffee [¶]		liquid	0.25		
	Andronicus Instant	powder	0		
	Bushells Instant	powder	0.21		
	Bushells Turkish Style	powder	0.19		
	Gibsons Instant	powder	0.12		
	Harris Mocha Kenya	beans	0.43		
	Harris Instant I	powder	0		
	Harris Instant II	powder	0.10		
	International Roast	powder	0.96	yes	45
	Maxwell House Instant	powder	0.84		
	Moccona Instant	granules	0.64		
	Moccona Decaffeinated	powder	0		
	Nescafe Instant	granules	0.59		
	Nescafe Decaffeinated	powder	0		
	Rolipart Timms Instant	powder	0.16		
herbal teas	camomille	bag	0.06		
	fruit	bag	0.36		
	peppermint	bag	1.10		
	rose hip	bag	0.40		

*Most trade names are those of products of various Australian companies. Some varieties of foods also are Australian.

†Edible portion.

‡Multiple extractions.

§Ashoor (24) found no detectable salicylate in grapefruit, lemon, orange, strawberry, and tangelo.

¶For coffee, milligrams salicylate per 100 ml made from 2 gm powder in 100 ml water.

‡For tea, milligrams salicylate per 100 ml infusion made from two standard tea bags (4 gm dry leaves).

Table 1. Salicylates in 333 foods* (cont.)

food	type	state	salicylate	reported in literature	references
"Milo"		powder	0.01		
"Ovaltine"		powder	0		
rose hip tea†		syrup	1.17		
tea‡	Delrosa	bag	6.4		
	Asco	bag	2.48		
	Billy	leaves	2.97		
	Burmese Green	leaves	4.78		
	Bushells	bag			
	Golden Days				
	Decaffeinated	bag	0.37		
	Harris	bag	4.0		
	Indian Green	leaves	2.97		
	Peony Jasmine	leaves	1.9		
	Old Chinese	leaves	1.9	yes	46,47,48
	Tetley	bag	5.57		
	Twinnings:				
	Earl Grey	bag	3.0		
	English Breakfast	bag	3.0		
	Darjeeling	leaves	4.24		
	Irish Breakfast	bag	3.89		
	Lapsang Souchong	bag	2.40		
	Lemon Scented	bag	7.34		
	Orange Pekoe	leaves	2.75		
	Prince of Wales	bag	2.97		
cereals					
arrowroot	powder	dry	0		
barley	unpearled	dry	0		
buckwheat	grains	dry	0		
maize	meal	dry	0.43		
millet	grains	dry	0		
	hulled grains	dry	0		
oats	meal	dry	0		
rice	brown grains	dry	0‡		
	white grains	dry	0‡		
rye	rolled	dry	0		
wheat	grains	dry	0		
nuts and seeds					
almonds		fresh	3.0		
Brazil nuts		fresh	0.46		
cashew nuts		fresh	0.07		
coconut	desiccated	dry	0.26		
hazelnuts		fresh	0.14		
macadamia nuts		fresh	0.32		
peanuts	unshelled	fresh	1.12		
	Sanitarium butter	paste	0.23		
pecan nuts		fresh	0.12		
pine nuts		fresh	0.51		
pistachio nuts		fresh	0.55		
poppyseed		dry	0		
sesame seed		dry	0.23		
sunflower seed		dry	0.12		
walnuts		fresh	0.30		
water chestnut	Socomin	canned	2.92		
sugars					
carob	powder	dry	0‡		
cocoa	powder	dry	0‡		
honey	Allowrie	liquid	2.3		
	Aristocrat	liquid	3.7		
	Capillano	liquid	10.14		
	Mudgee	liquid	3.9		
	"No Frills"	liquid	11.24		
golden syrup	C.S.R.	liquid	0.10‡		
maple syrup	Camp	liquid	0		

*Most trade names are those of products of various Australian companies. Some varieties of foods also are Australian.

†Edible portion.

‡Multiple extractions.

§Ashoor (24) found no detectable salicylate in grapefruit, lemon, orange, strawberry, and tangelo.

¶For coffee, milligrams salicylate per 100 ml made from 2 gm powder in 100 ml water.

||For tea, milligrams salicylate per 100 ml infusion made from two standard tea bags (4 gm dry leaves).

Table 1. Salicylates in 333 foods* (cont.)

food	type	state	salicylate	reported in literature	references
sugar	white granulated	dry	0		
molasses	C.S.R.	liquid	0.22		
confectionery					
caramel	Pascall Cream	dry	0.12		
licorice	Barratts	dry	9.78		
	Giant	dry	7.96		
peppermints	Allens Strong Mint	dry	0.77		
	Allens "Koolmint"	dry	7.58		
	Lifesavers	dry	0.86		
	"Minties"	dry	1.78		
	Allens "Steamrollers"	dry	2.92		
dairy					
cheese					
	Blue Vein	fresh	0.05		
	Camembert	fresh	0.01		
	Cheddar	fresh	0		
	cottage	fresh	0		
	Mozarella	fresh	0.02		
	Tasty Cheddar	fresh	0		
milk	fresh full cream		0#		
yogurt	full cream	fresh	0		
meat, fish and eggs					
beef		fresh	0#		
chicken		fresh	0#		
egg	white	fresh	0		
	yolk	fresh	0		
kidney		fresh	0		
lamb		fresh	0#		
liver		fresh	0.05		
oyster		fresh	0		
pork		fresh	0		
prawn		fresh	0.04		
salmon	Lunchtime Pink	canned	0		
scallop		fresh	0.02		
tripe		fresh	0		
tuna	Seakist	canned	0		
alcoholic drinks					
beer	Reschs Dinner Ale		0.35	no	43
	Tooheys Draught		0.23		
	Tooheys Sheaf Stout		0.32		
cider	Bulmer's Dry		0.17		
	Bulmer's Sweet		0.19		
	Lilydale Dry		0.17		
	Mercury Dry		0.16		
liqueurs	Benedictine		9.04		
	Coiretreaux		0.66		
	Drambuie		1.68		
	Tia Maria		0.83		
port	McWilliams Royal Reserve		1.4		
	Stonyfell Mellow		4.2		
sherry	Lindemans Royal Reserve				
	Sweet		0.36		
	Mildara Supreme Dry		0.46		
	Penfolds Royal Reserve				
	Sweet		0.49		
spirits	brandy—Hennessy		0.1		
	gin—Gilbey's		0		
	rum—Bundaberg		0.76	yes	42
	rum—Captain Morgan		1.28		

*Most trade names are those of products of various Australian companies. Some varieties of foods also are Australian.

†Edible portion.

#Multiple extractions.

§Ashoor (24) found no detectable salicylate in grapefruit, lemon, orange, strawberry, and tangelo.

¶For coffee, milligrams salicylate per 100 ml made from 2 gm powder in 100 ml water.

||For tea, milligrams salicylate per 100 ml infusion made from two standard tea bags (4 gm dry leaves).

Table 1. Salicylates in 333 foods* (cont.)					
food	type	state	salicylate	reported in literature	references
wines	vodka—Smirnoff		0		
	whiskey—Johnnie Walker		0	no	43
	Baton Dry Vermouth		0.46		
	Kaiser Stuhl Rosé		0.37		
	Lindemans Riesling		0.81		
	McWilliams Dry White Wine		0.10		
	McWilliams Cabernet Sauvignon		0.86		
	McWilliams Private Bin Claret		0.90	yes	43,44
	McWilliams Reserve Claret		0.35		
	Penfolds Traminer Riesling Bin 202		0.81		
	Seaview Rhine Riesling		0.69		
	Stonyfell Ma Chère		0.69		
	Yalumba Champagne		1.02		

*Most trade names are those of products of various Australian companies. Some varieties of foods also are Australian.
 †Edible portion.
 ‡Multiple extractions.
 #Ashoor (24) found no detectable salicylate in grapefruit, lemon, orange, strawberry, and tangelo.
 *For coffee, milligrams salicylate per 100 ml made from 2 gm powder in 100 ml water.
 †For tea, milligrams salicylate per 100 ml infusion made from two standard tea bags (4 gm dry leaves).

LAMPIRAN 2

Sumber gluten dan kasein

<p> Acid whey All types of cheese (hard and soft) Acidophilus milk Artificial butter flavour Baking soda (some are GF/CF, verify) Barley malt Bouillon cubes or powder Bread Bulgar wheat Butter fat Buttermilk canned milk Buttermilk solids Barley (<i>Hordeum vulgare</i>) Bavarian cream flavouring Beer bleached all-purpose flour Bran Brown sugar flavouring (may contain milk protein) Butter Butter flavoured oil Buttermilk butter solids Caramel colour Casein and caseinates ammonium caseinate calcium caseinate magnesium caseinate potassium caseinate sodium caseinate Coffee creamer substitute Cottage cheese Cream Cream yoghurt Cultured milk Cured whey Caramel flavouring Cheese (all types) Cheese flavour Cheese food Chorizo (read label) Coconut cream flavouring (may contain milk protein) Condensed milk Couscous cream Cream cheese Croutons Curds Custard </p>	<p> Delactosed whey Dextrin (see page 65) Dry milk solids Durum Durum wheat Demineralized whey Dried milk Dry milks and dry milk ingredients Durum flour Edible starch Evaporated milk Farina Filler Flour (The following may not list every unacceptable flour) all-purpose flour barley flour bread flour brown flour cake flour durum flour enriched flour Graham flour gluten flour granary flour high gluten flour Fat-free milk Flavourings high protein flour oat flour pastry flour rye flour semolina flour seitan flour spelt sprouted flour wheat flour white flour wholemeal flour wholewheat flour Ice-cream Ice milk Kamut Lactalbumin phosphate Lactate/lactic acid Lactose Low-fat milk Lactalbumin </p>
---	--

<p>Lactoglobulin Lactulose Malt Malt flavouring Malt vinegar Margarines (some are dairy-free; read labels) Milk powder Milk protein hydrolysate Milk solid pastes Miso Modified food starch (verify, may be corn or wheat source) Mustard powder natural colour (verify, may be wheat source) Malt extract Malt syrup Malted milk Milk cheese lactose Milk fat Milk protein Milk solid Milk solids</p> <p>Modified starch (verify, may be corn or wheat source) Mononocum Natural chocolate flavouring Non-dairy creamer Non-fat milk Natural flavouring (check as may be wheat source) Non-fat milk solids Oats Pasta (wheat) Potassium caseinate Powdered whey Pre-packaged broth and gravy Pearl barley (Job's tears) Powdered milk Pre-gelatinized starch (as above) Pudding rennet casein Reduced-fat milk Rice syrup (unless specified gluten-free it contains barley enzymes) Rice malt (contains barley or Koji) Rye Rye semolina Sauce mixes (read labels carefully, often contain wheat) Shoyhu Skimmed milk powder</p>	<p>Soba noodles Sodium lactylate (may or may not contain casein) Sour cream solids Soy sauce (check as may be wheat source) Spelt triticum Spices (often mixed with wheat flour) Starch (check as may be wheat source) Strong flour Sulphites Sweet dairy whey Two per cent milk</p> <p>Semolina</p> <p>Sherbert Skimmed milk Small spelt Sodium lactylate (may or may not contain casein) Sour cream Imitation solid cream Spelt Spices and herbs (buy only those specified free of wheat fillers) Stock cubes (many contain gluten, most MSG)</p> <p>Surimi (verify, may be wheat source) Sweetened milk One per cent milk Tritical Triticoseacale Triticum hard Teriyaki sauce Tritical X Triticum Triticum vegetable protein Vegetable gum (check as may be wheat source) Vital gluten Vegetable starch (check as may be wheat source) Vitamins (check, some contain gluten) Wheat Wheat, durum Wheat gluten</p> <p>Wheat bran Wheat germ Wheat nuts</p>
<p>Wheat oats Wheat starch Whey Whey hydrolysate Whey protein Whey sodium caseinate Whipped cream Whole milk Wholewheat flour</p>	<p>Wheat pasta Wheat (triticum aestivum) Whey concentrate Whey powder Whey protein hydrolysate Whey solids White grain Wholewheat berries Yoghurt Yoghurt powder milk</p>



LAMPIRAN 3

Chart bahan makanan dalam diet *Failsafe*

LOW
foods are almost never a problem

MODERATE and HIGH
foods may upset you, depending on how sensitive you are and how much you eat

VERY HIGH
foods often cause symptoms in sensitive people

FOOD CHEMICAL CHART			
VEGETABLES			
LOW	MODERATE	HIGH	VERY HIGH
<p>Potato brushed white, peeled lettuce iceberg</p> <p>Bamboo shoots tinned and fresh</p> <p>Beans butter, French, string or snake</p> <p>Bean shoots</p> <p>Brussels sprouts</p> <p>Cabbage red, green (drumhead), savoy, wombok (Lettifolae cabbage)</p> <p>Celery</p> <p>Onions</p> <p>Choko</p> <p>Garlic very small amounts only</p> <p>Leeks</p> <p>Mungbean sprouts</p> <p>Shallot</p> <p>Swede</p> 	<p>S Asparagus</p> <p>S Bectruot</p> <p>S Bok choy pak choy</p> <p>S Carrot</p> <p>S Cucumber fresh, peeled</p> <p>S Kumara</p> <p>S Lettuce cos, red & green cosal, red & green oak, mignonette</p> <p>S Marrow</p> <p>S Parsnip</p> <p>S Peas green, snow peas, sugar snap peas</p> <p>S Potato blue, new, pink, purple, red, yellow</p> <p>S Pumpkin butternut, squash</p> <p>S Sweet potato</p> <p>S Turnip</p> <p>S Zucchini peeled</p> 	<p>S Alfalfa</p> <p>S Artichoke</p> <p>SA Avocado just ripe</p> <p>SAG Broccoli, broccolini</p> <p>SA Cauliflower</p> <p>SG Corn</p> <p>S Cucumber with peel</p> <p>S Endive</p> <p>S Fennel</p> <p>SAG Gal lan Chinese broccoli</p> <p>S Parsnyp</p> <p>S Pumpkin grey, kent, JAP</p> <p>SA Radichio</p> <p>S Radish</p> <p>SA Rocket</p> <p>S Snow pea sprouts</p> <p>S Spring onion</p> <p>SAG Tomato fresh, peeled, sliced</p> <p>S Water chestnut</p> <p>S Watercress</p> <p>S Zucchini with peel</p>	<p>SA Avocado soft, mashable</p> <p>S Basil</p> <p>SA Broadbeans fava beans</p> <p>S Capsicum green, red, yellow</p> <p>S Chicory</p> <p>S Chili</p> <p>SA Choy sun</p> <p>SA Eggplant, eggfruit</p> <p>S Gai choy muscara greens</p> <p>S Herbs & spices dried or fresh</p> <p>SAG Kang kong Chinese spinach</p> <p>SA Onives</p> <p>S Onions</p> <p>SAG Pickled vegetables cucumber, gherkin, olive, pickled onions, pickles</p> <p>S Mint</p> <p>SAG Mushroom all types</p> <p>SAG Sauerkraut fermented cabbage</p> <p>SAG Seaweed</p> <p>SAG Spinach English, silver beet</p> <p>SAG Tomato dried, sun-dried, juice, puree, paste, sauce</p> <p>SAG Truffles</p> <p>SAG Vegetable juice, soups, stock cubes, liquid powder</p>
STRICT elimination diet		AVOID	
MODERATE approach		AVOID	
SIMPLE approach		AVOID	

CHOOSE THE ELIMINATION DIET APPROACH THAT SUITS YOU BEST

Symbols

Foods in each column are coded with coloured symbols to indicate which natural chemicals are present.

- S** contains SALICYLATES only
 - A** contains AMINES only
 - G** contains NATURAL GLUTAMATES (MSG)
 - SA** contains SALICYLATES & AMINES
 - SAG** contains SALICYLATES, AMINES & GLUTAMATES (MSG)
- 

FRUITS

FOODS	PRODUCTS	GUIDELINES / HINTS	EASY RECIPES
<p>PEARS Fresh pears (peeled) e.g., Packham, William, Bartlett, Beurre Bosc</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Avoid Nashi pears and strongly flavoured varieties</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>BABY FOOD Hainz Pear Puree, Golden Circle Pear Puree (Note: these products may contain some peel, but most is removed during processing)</p> </div>	<p>CANNED PEARS IN LIGHT SYRUP <i>There are still some brand name pears in syrup but mostly they are available in generic varieties in supermarkets</i></p> <p>Coles have a 4 pack snack pears in syrup Product Code: 9-837-710</p> <p>If you are finding it difficult to find suitable canned fruit then it may be worth investing in a food preserving kit</p> <p>Fowlers Vacoola Preserving Kit 1800 814 444 for your nearest stockist and advice or email nroy@fowlersvacoola.com.au</p> <p>JAM Hanks' Pear and Vanilla Jam www.hanksjam.com.au</p>	<p>Limit to about 2 pears per day.</p> <p>Choose fresh fruit that is ripe and juicy but not mouldy and peel thickly before eating or processing.</p> <p>Choose soft pieces in canned pears (hard pieces were unripe before processing)</p> <p>AVOID pears canned in fruit juice.</p> <p>If you have trouble finding suitable dried fruit purchase a food dehydrator. They come with easy instructions on how to process fruit for snacks</p> <p>Ezari - www.hilmark.com.au Fowlers Vacoola - Myer and selected hardware chains or 1 800 814 444 nroy@fowlersvacoola.com.au</p>	<p>HOMEMADE PEAR JUICE</p> <p>1) Use syrup from canned pears as a cordial and add to water, plain mineral water or soda water</p> <p>2) puree pear or use baby pear puree and add enough water to make a very dilute drink</p> <p>HOMEMADE PEAR JAM</p> <p>Blend 750 g drained canned or peeled fresh ripe pears in a food processor, add 750 g of sugar and 1 sachet of Jamsetta® and boil for 5 minutes – pour into sterilised jars</p> <p>HOMEMADE PEAR CHUTNEY/SAUCE</p> <p>Open a large can of pears (825g) in syrup. Drain syrup into a saucepan and boil until reduced by half, cool a little and add chopped or pureed pears, ½ cup brown sugar, 1½ teaspoon citric acid and 1 teaspoon sea salt (optional extras: garlic, celery). Simmer 10 to 15 minutes until mixture is thick – cool a little and pour into still hot sterilized jars</p>
<p>Sulfoxylates have a natural preservative action and are concentrated near the surface of fruits & vegetables. Their levels are higher in unripe fruits, and decrease with ripening.</p> <p>Most dried fruits are preserved with sulphites (220 -228) or sorbic acid (200 -203). Sun-dried fruits without added preservative have a very high natural chemical and sugar content.</p> <p>Fruit juices & fruit flavours all have a high natural chemical content.</p>		<p>To sterilize jars, wash in dishwasher or soapy water, rinse well and put in oven heated to 150°C on rack upside down for at least 20 minutes while jam or chutney is cooking. Remove from oven and while still hot fill with jam or chutney. Screw lids on tightly and upend to complete the process.</p>	

VEGETABLES

FOODS	PRODUCTS	GUIDELINES / HINTS	EASY RECIPES
<p>FRESH VEGETABLES</p> <p>Patatoes Lettuce Iceberg Swedes Cabbage red or green Brussels sprouts Celery Choko Butter beans Green beans French, string or snake Mungbean sprouts Bean shoots Bamboo shoots Leeks shallots or spring onions Chives Garlic</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>The vegetables in this food list increase in chemical content as you go down the list so plan to use accordingly</p> </div>	<p>FROZEN VEGETABLES</p> <p>Brussels sprouts Swede diced Celery cuts Butter beans Green beans Lima beans</p> <p>McCain Foods Healthy Choice Potato Chips Potato Nuggets Hash Browns</p> <p>Note: there are <u>very</u> low levels of added antioxidants in the oil in these products (less than 0.1 mg/100g for the Healthy Choice Fries) – when eaten occasionally as a recommended serving size this should not be a problem BUT more fat in product = more antioxidant</p> <p>CANNED VEGETABLES</p> <p>Green beans Bean sprouts Bamboo shoots</p>	<p>Use only fresh, frozen or canned vegetables</p> <p>Avoid any vegetables not listed</p> <p>Wash vegetables thoroughly</p> <p>If you are highly sensitive, discard outer darker green leaves of lettuce</p> <p>Choose large white or dirty brown potatoes. Peel thickly (about 2 mm) and do not eat potatoes that have green in the skin. Avoid tasty red and flavoursome varieties while on the test diet</p> <p>Avoid potato products with added flavour and preservatives e.g. antioxidants (310-312, 319-321) or sulphites (220 – 228). The herb, rosemary, is a strong natural antioxidant</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Always turn on the extractor fan when doing any cooking – this reduces moisture and cooking fumes going back into the household air</p> </div>	<p>VEGETABLE STOCK</p> <p>1 tablespoon canola oil; 350g swede; 3 celery stalks; peeled & chopped. 1 large leek, halved lengthways, washed & chopped. 9 garlic cloves, crushed. 4.5 L (18 cups) water. Ground sea salt.</p> <p>Heat oil in large saucepan or stockpot over medium heat. Cook, stirring often, for 5-8 min or until vegetables turn light golden. Pour in water. Cover with lid & bring to boil. Simmer partially covered for 1 hour, or until vegetables are very soft.</p> <p>Strain stock. Season with salt to taste. Set aside to cool & transfer into airtight container. Use or freeze for up to 4 weeks.</p> <p>For Vegetable Soup add a selection of vegetables in addition to lots of potato. Add a little more salt to taste</p>

MEAT

FOODS	PRODUCTS	GUIDELINES / HINTS	RECIPES
<p>FRESH UNPROCESSED MEAT</p> <p>Chicken without the skin</p> <p>Lamb</p> <p>Veal</p> <p>Beef fresh not aged</p> <p>To cook meats on the BBQ when out or camping use either of the following reusable products. They won't tolerate a naked flame but are suitable for temperatures up to 250°C on a grilling plate.</p> <p>Bakeliners www.bakeliners.com.au</p> <p>Magic Baking Sheets - order at www.chefsresource.com/mbsh.htm</p>	<p>CUSTOM-MADE SAUSAGES</p> <p>These are only some of the Sydney suppliers of sausages with no preservatives and no added herbs and spices – made with LOW ingredients</p> <p>Narrabeen Butchery 1334 Pittwater Rd, Narrabeen (02 9913 8826) snagman@ozemail.com.au</p> <p>Delta Meat Co 1E S Creek Rd, Dee Why (02 9971 0613)</p> <p>Beef Bullion North Rocks Rd, Nth Rocks (02 9872 2013)</p> <p>A&C Butchery 174 Marion St, Leichhardt (02 9569 8687)</p> <p>More Than Meat 130 Wyralla Rd (Cnr. President Ave) Miranda 2226 (02 9324 5474)</p> <p>Fairlight Gourmet Meats 154 Sydney Rd, Fairlight (02 9949 2460)</p>	<p>Fresh meats & poultry are all LOW in natural chemicals. However, amines (which increase flavour) can form due to protein breakdown in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aged meats, pork, chicken skin, liver, kidney, & other offal • Cooking, e.g. grilled, browned meats, soup stocks • Processed meats—may also be preserved with nitrates (ham, bacon & corned beef) • Spicy processed meats—can also contain salicylates or MSG (Devon, salami, seasoned meats, meat pies, sausages, sausage rolls, Frankfurts, meat pastes & extracts) <p>AVOID sausages containing preservatives, natural and added flavours apart from salt and garlic</p>	<p>SAUSAGE RECIPE</p> <p>Use fresh mince with no preservatives, rice flour and salt (shallots & garlic optional) For sausage mince you need 1kg very lean meat and 250 g of fat i.e. the equivalent proportions of a lamb chop with all the fat.</p> <p>For 5kg minced chicken thighs, lamb or fresh beef mince, use 1 box rice flour (375g) and approx 3 tablespoons of salt and the white trimmed ends of a bunch of shallots</p> <p>MEAT SAUCE FOR SPAGHETTI</p> <p>Cook 1 tablespoon finely chopped white ends of shallots in 2 teaspoons of oil (from oil list) until clear. Add 500 g of lean mince and stir until lightly cooked then add ¾ cup water with 2 teaspoons of corn flour, ½ cup finely chopped cabbage and stir constantly until cooked and liquid reduced (about 5 minutes). Then add ¼ teaspoon salt, pinch of citric acid and 1 teaspoon of brown sugar. Add a little more liquid, salt and sugar to taste if desired. More vegetables from list on page 5 can be added.</p>
<p>Cooking time and methods affect the flavour and natural chemical content – AVOID browning (particularly BBQ) and prolonged cooking of meat to enhance flavour</p> <p>As meat ages there is an increase in amines. Therefore, cook & eat meat the day it is bought, or freeze for no longer than about 4 weeks.</p> <p>Leftover cooked meat should be frozen (not just refrigerated).</p>			

SEAFOOD

SEAFOODS	GUIDELINES / HINTS	EASY RECIPES
<p>FRESH FISH</p> <p>White fish Perch, ling, flathead, bream, whiting, snapper</p>	<p>CRUSTACEANS, MOLLUSCS & SHELLFISH</p> <p>Crab & lobster Calamari Sea scallops Natural oysters</p>	<p>AVOID if you are allergic to fish or crustaceans</p> <p>AVOID all prawns (including fresh) because they are soaked in sulphite preservatives on the boat at the time of the catch. Other crustaceans may be preserved as well if they are processed on a boat.</p>
<p>BATTERED FISH & FISH FINGERS</p> <p>Use gluten-free batter mix according to packet instructions and cook in one of the oils on the list</p> <p>Crispy Batter Mixes – Casolare G & C Crispy Batter www.crispybatter.com.au</p>		

Seafood is **LOW** in natural chemicals. However, protein breakdown rapidly forms **amines**, so fish needs to be very fresh and eaten on the day it is caught or bought. Do not use frozen items.

Fish and other seafood products that are canned, salted, smoked, pickled or dried are rich in amines and other natural chemicals. The levels can be so high that reactions can come on very quickly after eating and mimic a true food allergy reaction.

LEGUMES

FOODS	PRODUCTS	GUIDELINES / HINTS	EASY RECIPES
DRIED LEGUMES Split peas green & yellow Chick peas & chick pea flour (Besan flour) Lentils red and brown Borlotti beans Canellini beans Lima beans Haricot beans Black eye beans Red kidney beans Soya beans White beans	CANNED LEGUMES Lima beans Red kidney beans Butter beans Borlotti beans Chick peas Three bean mix Four bean mix Five bean mix Soya beans	SOAKING & DRAINING Dried legumes should be soaked overnight. Use 2 cups of cold water for each cup of chick peas or beans. Next day, drain and put in a saucepan with fresh water. Bring to the boil, reduce the heat, cover and cook until soft (30-45 minutes) Brown and red lentils can be cooked without prior soaking Legumes contain "anti-nutrients" that affect their digestibility but these are removed when cooked thoroughly. When foods made with legume flours (e.g. chickpea flour) are cooked, the "anti-nutrients" also disappear	HOMEMADE BEAN OR CHICKPEA SPREAD Puree 125 g can of beans or chickpeas. Add 2 tablespoon oil, 2 cloves garlic, 1/4 teaspoon citric acid (optional), 1 can baby pear puree and some salt to taste QUICK HOMEMADE BAKED BEANS Drain a can of kidney beans. Add about 1 tablespoon of pear chutney to 100 g of beans and heat in a pot, stirring constantly to prevent burning at the base. Add some salt to taste and serve.
<p>If you have an irritable bowel, or are not in the habit of eating legumes, don't eat too much to begin with or you will get symptoms from the bowel bacteria using the undigested fibre as a food source. This prebiotic effect may have health benefits but the by-products of fibre digestion can cause bloating, wind and softer stools.</p> <p>Start with a small amount (e.g. a few beans, 3-4 chick peas) and increase slowly over a few weeks until you find the amount that suits you best without causing wind or discomfort.</p>			

EGGS & EGG SUBSTITUTES			
EGGS	SUBSTITUTES	GUIDELINES / HINTS	EASY RECIPES
EGGS Fresh Eggs free range or barn-laid/cage-laid varieties EGG PRODUCTS Farm Pride Fresh Pasteurized Egg White & Egg White Mix www.farmpride.com.au	EGG SUBSTITUTES No Egg® (Orgran) Orgran products are available in supermarkets, health food stores and on the internet	Egg substitutes are suitable for those with egg allergy Egg substitutes will not make scrambled egg. No Egg® contains potato starch with very little potato protein and is generally suitable for babies with potato allergy	HOMEMADE MERINGUES Beat 2 egg whites with an electric beater on high speed until white with soft peaks. Add ½ cup caster sugar slowly continuing to beat to a stiff foam Add pinch of cream of tartar and a few drops of vanilla essence and beat in. Put spoonfuls onto greased trays dusted with cornstarch and bake at 120° C for about 40 minutes
<p>Multiple egg whites eaten in a single meal can be a problem for those with food intolerance and reactions to high amine foods</p>		<p>When using No Egg in cooking - add the dry powder to the dry ingredients and add the recommended water volume to the liquid ingredients to avoid getting a glue-like mixture</p>	HOMEMADE EGG REPLACER To replace one egg mix together: 1.5 tablespoon water 1.5 tablespoon oil 1 teaspoon baking powder

CONDIMENTS & BAKING AIDS

FOODS	PRODUCTS	GUIDELINES / HINTS	EASY RECIPES
<p>Salt sea salt, rock salt</p> <p>Bicarbonate of soda</p> <p>Carob powder</p> <p>Cream of Tartar</p> <p>Gelatine powder</p> <p>Parsley</p> <p>Poppy seeds</p> <p>Saffron threads Use thread not powder, which can be artificially coloured</p> <p>Vanilla – natural essence or small amount from the bean pod</p> <p>Xanthan Gum, Guar Gum</p>	<p>Modified salt <i>Diet-Rite Sodium Reduced Salt</i></p> <p>Citric acid (Additive No 330) Substitute for lemon juice and vinegar <i>Jamsetta®</i></p> <p>Baking powder – <i>Wards, Aunt Mary's, Lotus Gluten-Free</i></p> <p>Baker's yeast – fresh or dry</p> <p>Gluten substitute – <i>Orgran GFC</i></p> <p>Gelling agents</p> <p>Leaf Gelatine available from speciality stores & health food outlets, e.g. <i>David Jones or The Essential Ingredient</i></p> <p>Agar Agar – <i>Lotus</i></p> <p>Rice Crumbs <i>Orgran, Casolare, Freedom Foods</i></p> <p>Custard Powder <i>Orgran</i></p>	<p>Salt use iodised salt if possible</p> <p>Parsley sprinkle only—too much can cause reactions in sensitive individuals</p> <p>Gelatine powder Add to cold water to soften and boil for a few minutes to remove preservative</p> <p>Citric acid use sparingly instead of lemon juice and vinegar – too much can cause reactions in sensitive individuals</p> <p>Corstarch / cornflour Corstarch made from maize is gluten-free. Corstarch from wheat is very low in gluten and usually suitable for the elimination diet</p>	<p>LEMON JUICE or VINEGAR SUBSTITUTE – ½ teaspoon citric acid and 2 tablespoons water and shake</p> <p>HOMEMADE SALAD DRESSING Combine ¼ cup oil, pinch of salt, ¼ teaspoon brown sugar, ½ teaspoon citric acid and 2 tablespoons water and shake (add fresh garlic and chives as desired)</p> <p>TANGY 'LEMON' SAUCE Blend 2 teaspoons cornflour with a little water, put aside. In a small saucepan put 1½ cups of water, ¼ teaspoon citric acid, 1 tablespoon sugar, 1 tablespoon golden syrup, 1 teaspoon milk-free margarine. Bring to the boil, stirring. Stir in blended cornflour & bring to the boil again, stirring constantly</p>
<p>Gums to use in gluten-free baking are available from the health food section of supermarkets, health food stores or order from: www.organicgrocer.com.au www.ainergybook.com.au www.mammothhealth.com.au</p>			

OILS & MARGARINES

FOODS	TYPE / BRANDS	GUIDELINES / HINTS	EASY RECIPES
<p>OILS FOR COOKING & SALADS</p> <p>Canola oil</p> <p>Rice Oil</p> <p>Sunflower oil</p> <p>Safflower oil</p>	<p>OILS</p> <p>Rice oil <i>Aifa one 100% Pure Rice Bran Oil</i> <i>Best Field Pure Rice Bran Oil</i></p> <p>Canola spray oil <i>Gold'n Canola Oil Spray</i></p> <p>MARGARINES</p> <p>Milk-free margarine <i>Nutreflex®</i></p>	<p>OILS</p> <p>AVOID other oils (e.g. olive, corn, peanut, coconut, copha, sesame, walnut, almond)</p> <p>AVOID coconut cream & milk</p> <p>AVOID using cold-pressed oils or oils with flavours or antioxidants (310-312, 319-321) added to preserve freshness.</p> <p>Always store oils away from direct light</p> <p>MARGARINES</p> <p>AVOID brands with added sorbates (200-203) and added annatto (160b)</p> <p>Natural colour 160a (β-carotene) can be used</p>	<p>HOMEMADE RICE CRISPS</p> <p>Deep fry pieces of dried rice paper (the type used for spring roll wraps called <i>banh trang</i>) in oil – they will puff up and expand like pappadums do when they cook. Drain excess fat on paper towels. Add some salt to taste.</p>
<p>There are suitable brands of these oils in supermarkets. Check the label to make sure there are no antioxidants (310-312 and 219-321)</p>			

MILK ALTERNATIVES

DRINK	SNACKS & DESSERTS	GUIDELINES / HINTS	EASY RECIPES																
<p>Protein and calcium fortified rice drink Vitality Protein Enriched Rice milk (contains Chickpea)</p> <p>Calcium fortified rice drinks: Australia's Own Rice Milk (low fat) So Natural Original Rice Milk Imagine Foods Rice Dream calcium fortified Pure Harvest Rice Milk Plus</p> <p>Unfortified rice drinks: Aussie Dream Organic Rice milk Rice Dream Original – vanilla flavour, carob flavour</p> <p>Calcium fortified potato drink: DaiFree™ Original – low in total energy (about 1/2 normal fat milk) calcium-enriched drink www.gcfree.com.au info@gcfree.com.au (07 5522 8731)</p>	<p>Probios Rice & Rice Vanilla, Caramel Dessert Distributed by Olive Green Organics www.olivegreenorganics.com.au</p> <p>Muso's Genmai Mochi (sweet brown rice cake – these little vacuum packed blocks of rice dough puff up in the oven or in the microwave and can be eaten as a snack or as dumplings in soup) – they are available at Asian food stores and some health food stores</p> <p>Frozen desserts: Motofa™ Frozen Dessert vanilla flavour contains egg www.motofadainfree.com</p> <p>Versatile FreeZ Ice Cream Mix www.gcfree.com.au</p>	<p>Unfortified rice drinks have NO ADDED CALCIUM.</p> <p>Rice drinks are NOT SUITABLE as a complete milk substitute for children who have a limited intake of protein from other food sources because of allergies or intolerances</p> <p>CALCIUM REQUIREMENTS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Age group</th> <th>Average recommended daily intake</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7-12 months</td> <td>450mg</td> </tr> <tr> <td>1-3 years</td> <td>450-600mg</td> </tr> <tr> <td>4-8 years</td> <td>700 mg</td> </tr> <tr> <td>9-18 years</td> <td>1300 mg</td> </tr> <tr> <td>19-50 years</td> <td>1000 mg</td> </tr> <tr> <td>>50 years</td> <td>1300mg</td> </tr> <tr> <td>lactating</td> <td>1300 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Age group	Average recommended daily intake	7-12 months	450mg	1-3 years	450-600mg	4-8 years	700 mg	9-18 years	1300 mg	19-50 years	1000 mg	>50 years	1300mg	lactating	1300 mg	<p>HOMEMADE SAGO OR TAPIOCA Mix 1 cup sago/tapioca to 5 cups water. Boil until grains are almost clear then add golden syrup to taste and a little citric acid (about 1/4 teaspoon). Pour into a dish. Eat warm or refrigerate</p> <p>VANILLA RICE DRINK CUSTARD Blend 1 tablespoon cornflour with a little rice drink. In one small saucepan, place 1 cup rice drink and 1 tablespoon sugar. Bring to the boil, stirring. Stir in blended cornflour and bring to the boil again, stirring constantly. Simmer gently for 3 min, then add 1/2 teaspoon vanilla essence</p> <p>QUICK CUSTARD Use Orgran custard powder with tolerated milk or substitute. Follow directions on the packet www.organ.com/home.php</p>
Age group	Average recommended daily intake																		
7-12 months	450mg																		
1-3 years	450-600mg																		
4-8 years	700 mg																		
9-18 years	1300 mg																		
19-50 years	1000 mg																		
>50 years	1300mg																		
lactating	1300 mg																		

DRINKS

COLD DRINKS	HOT DRINKS	ALCOHOL	EASY RECIPES
<p>WATER</p> <p>Tap water</p> <p>Purified water</p> <p>Natural mineral water plain, carbonated—no added flavours</p> <p>Natural spring water</p> <p>Soda Water</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> <p>Check label for additives e.g. benzoates (210-218), sulphites (220-228) and flavours.</p> </div>	<p>DECAFFEINATED COFFEE</p> <p>Instant decaffeinated coffee Nestlé, Moccona®</p> <p>Decaffeinated beans</p>	<p>SPIRITS</p> <p>Whisky Gin Vodka</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> <p>Note: there are now a range of these spirits with different flavours e.g. citrus and bourbon – these should be avoided as part of the elimination diet. Use only plain distilled varieties</p> </div>	<p>HOMEMADE LEMONADE Make a cordial by heating until dissolved in a saucepan 2 cups of water, 2 cups of white sugar with 1 teaspoon citric acid. Add very small amounts to flavour natural spring water or carbonated mineral water</p> <p>HOMEMADE ICE BLOCKS Dilute the cordial about 1 part cordial to 2 parts water and freeze</p> <p>FRIENDLY FOOD TEA 1 teaspoon of golden syrup or maple syrup in a mug of hot water</p>

NUTS			
NUTS	NUT PASTE	GUIDELINES / HINTS	EASY RECIPES
<p>Raw cashews</p> <p>Cashew and other nut allergies can occur in the absence of a peanut allergy, 2% of young children have a peanut allergy and nearly half of those have a cashew allergy.</p> <p>Nuts can cause severe allergy reactions and the process of sensitisation that leads to allergies to foods like nuts, milk and eggs can start to develop in the foetus in late pregnancy and then in the baby after it is born if there is some form of exposure from the breastfeeding mother's diet, skin contact or from food traces on fingers of carers and siblings.</p> <p>The children most at risk of having a food allergy are those with a strong family history of asthma, dry skin or some eczema in infancy.</p>	<p>Commercial cashew paste or butter</p> <p>Choose brands made with lightly roasted cashew</p>	<p>Use only cashews, AVOID all other nuts and nut pastes</p> <p>LIMIT intake to <10 cashews per day, or 2 teaspoons of cashew paste or butter</p> <p>Roasting increases the natural flavour chemical content. Very light roasting is allowed but AVOID commercially roasted cashews.</p> <p>Note: roasting oils may contain antioxidants or antioxidants can be added to packaging to maintain product freshness</p>	<p>HOMEMADE CASHEW PASTE or BUTTER</p> <p>Lightly roast raw cashews. Blend in a food processor with enough sunflower oil to make a spreadable paste. For 250 g cashews you will need about 1 tablespoon of oil. Add ½ teaspoon of salt and ½ teaspoon of sugar to flavour.</p> <p>CASHEW BISCUITS</p> <p>Mix 1 cup (135g) brown rice flour, ½ teaspoon bicarbonate of soda, ¼ cup soft brown sugar (55g) and ¼ cup ground cashews. Stir well and add ¼ cup water and 1 teaspoon of vanilla. Mix to a dough.</p> <p>Cover hands with rice flour and roll dough into walnut-sized balls and press onto a tray lined with Glad Bake®. Flatten each biscuit with the back of a fork. Bake at 160°C for 10 to 12 minutes until light brown.</p> <p>Note these biscuits are best eaten on the day of baking.</p>

SNACKS			
PLAIN / SAVOURY SNACKS	MUNG BEAN CHIPS	SWEET SNACKS	EASY RECIPES
<p>Rice Crackers plain flavour – Sakata</p> <p>Rice Cakes plain unflavoured – Sun's Rice, Real Foods, Pure Harvest, Easy Thins, Probiotics</p> <p>Amaranth All Purpose Chips Micronized Foods www.allergyblock.com.au</p> <p>Amaranth-Buckwheat Chips Select Foods www.selectfoods.com.au</p> <p>Millet-Rice Cakes Pure Harvest, Orgran</p> <p>Buckwheat-Rice Cakes Pure Harvest</p> <p>Gluten-free Crackers (soy) Eskal, Freedom Foods</p> <p>Gluten-free pretzels (soy) Eskal</p> <p>Pappadums plain or garlic flavour</p> <p>Rice Gristini Stick Rice & Rice by Probiotics www.olivegreenorganics.com.au</p>	<p>MUNG BEAN CHIPS</p> <p>Organic Mungbean Chips Sorial Foods</p> <p>Organic Mungbean and Soybean chips Muso</p> <p>PLAIN SALTED POTATO CRISPS</p> <p>Kettle Chips Red Rock Deli Sea Salt Chips Smith's Original Thin Cut and Crinkle Cut, Jambay plain salt flavour only</p> <p>Coles Thin-sliced Plain Thins Classic Original Pringle Light Original Colvan - Australia's Choice</p> <p>LIMIT the intake of crisps and other high salt fatty snacks for 2 reasons</p> <ol style="list-style-type: none"> The fat content can contain high levels of trans fats that cause hardening of arteries Eating foods high in salt and fat affects appetite regulation and causes overeating 	<p>BISCUITS</p> <p>Lemon water biscuit Eskal (soy) may contain traces of tree nut</p> <p>Gemfreez Sweet Rice Biscuits Gumnut Country Bakehouse (03 54223334)</p> <p>Corunilla Crunchies with Quinoa</p> <p>Original and lightly frosted rice and quinoa snacks www.olivegreenorganics.com.au</p> <p>Designer Cookie Mix with "low" ingredients</p> <p>Order from the website www.designerphysique.com.au</p> <p>Versatile Muffin Mix www.acfree.com.au</p>	<p>RICE FLOUR SHORTBREAD</p> <p>1 box rice flour (375 g). Reserve ½ cup for flouring the board. Mix in 2/3 cup castor sugar, 2 teaspoons of gluten-free baking powder and just under 1 cup Muffelen® and knead till a smooth paste. Turn onto floured board and cut into shapes or press into a lined or non-stick lamington tin. Bake at 150°C for about 45 minutes until light brown in colour.</p> <p>Follow recipe for Designer Cookie Mix on the website www.designerphysique.com.au</p> <p>Use Glad Bake® or a similar product to line trays.</p> <p>Bakelinen are a new reusable product to line trays www.bakelinen.com.au</p> <p>Magic Baking Sheets order at www.chefresource.com/mbs.html</p>