

Peran Gut Microbiome pada *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD)

Ariana Setiani,* Gusti Ayu Maharatih***

*Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa,
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta
**Rumah Sakit Umum Daerah DR Moewardi, Surakarta

Pendahuluan

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) merupakan gangguan perilaku, berkaitan dengan gangguan *neurodevelopmental* berupa pola persisten in-atensi atau hiperaktivitas dan impulsifitas yang mengganggu fungsi maupun perkembangan masa kanak. Prevalensi ADHD diperkirakan mencapai 3,4% pada anak dan remaja di seluruh dunia.¹ Sekitar 60-80% kasus, simptom ADHD dapat bertahan hingga dewasa.²

Individu dengan ADHD sering mengalami komorbiditas dengan berbagai penyakit medis umum termasuk peningkatan simptom gastrointestinal, infeksi, gangguan sistem saraf, autoimun dan alergi.^{3,4} Berbagai penelitian menemukan adanya hubungan antara autoimun dan alergi dengan ketidakseimbangan microbiota usus.^{5,6}

Neurobiologi ADHD

ADHD dinyatakan sebagai salah satu gangguan psikiatrik yang paling sering berkaitan dengan riwayat keturunan. Orangtua dengan

ADHD memiliki kecenderungan sebanyak 50% untuk memiliki keturunan ADHD. Studi pada kembar menunjukkan kesesuaian simptom hiperaktivitas in-atensi, dan impulsifitas sebesar 59-95% pada kembar monozigot, dan 29-42% pada kembar dizigot dengan jenis kelamin sama.⁷

Studi pada anak dengan ADHD didapatkan perlambatan maturasi pre frontal cortex, penurunan volume dan aktifitas area caudate dan cerebellum,⁸ penurunan volume serta fungsi *white matter* dan *gray matter*, perlambatan maturasi *gray matter*, penurunan volume cerebellar, serta penurunan ukuran globus pallidus.⁹

Studi pencitraan dengan diffusion tensor imaging menunjukkan gangguan mikrostruktural corpus callosum hemisfer kiri berhubungan dengan gangguan fungsi kognitif pada anak ADHD, sedangkan gangguan pada hemisfer kanan berhubungan dengan simptom hiperaktivitas dan impulsifitas.¹⁰ Perubahan neurotransmitter meliputi hipofungsi dopamine, penurunan ekspresi reseptor GABA, polimorfisme gen terkait reseptor GABA, kadar serotonin ekstraseluler rendah

Korespondensi: Ariana Setiani

E-mail: arianasetiani@gmail.com

serta peningkatan kadar *nor epinephrine* juga dikaitkan dengan symptom ADHD.⁸⁻¹¹

Berbagai gen diduga berkaitan dengan ADHD diantaranya gen yang terlibat dalam pengaturan serotonin dan adrenalin, seperti *tryptophan hydroxylase* (TPH2), *serotonin transporter* (SLC6A4) serta *norepinephrine transporter* (SLC6A2), juga gen yang mengkode protein yang terlibat dalam regulasi pertumbuhan axon, *synaptosomal-associated protein 25* (SNAP25).⁷

Pemeriksaan darah pada individu dengan ADHD, didapatkan angka leukosit yang lebih rendah, rasio netrofil/ limfosit, dan rasio platelet/limfosit yang lebih tinggi disbanding populasi umum.¹² Pemeriksaan biomarker masih memberikan hasil beragam, diantaranya berupa peningkatan interleukin-6 (IL-6), IL-10, peningkatan reaktivitas antibodi anti sel purkinje, peningkatan serum sitokin, serta ditemukannya antibodi anti basal ganglia dan antibodi anti dopamine transmitter.^{13,14}

Analisa cairan serebrospinal menunjukkan peningkatan sitokin pro inflamasi TNF- β dan penurunan sitokin anti inflamasi IL-4, serta terdapat dugaan peningkatan migrasi monosit perifer melewati sawar darah otak.¹⁴

Gut Microbiome

Dalam usus manusia diperkirakan terdapat sekitar $3,9 \times 10^{13}$ bakteri hidup, jumlah yang sama banyak dengan seluruh sel dalam tubuh manusia.¹⁵ Jumlah dan keberagaman microbiota dalam usus dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor meliputi faktor parental, riwayat prenatal termasuk penggunaan obat serta kondisi psikis ibu selama kehamilan, proses kelahiran, perawatan pasca kelahiran, serta gaya hidup termasuk pola diet.^{16,17}

Keseimbangan *microbiota* dalam usus (eubiosis) berupa dominasi bakteri 'baik' dijaga melalui homeostasis imun membrane mukosa intestinal. Mekanisme imun *host* dan metabolit mikroba berperan dalam menjaga homeostasis ini.¹⁸

Mikrobiota dalam usus dapat menghasilkan vitamin, terutama vitamin B6 yang merupakan co-enzyme pada sintesis dan metabolisme neurotransmitter. Melalui reaksi enzimatik, mikrobiota menghasilkan *Short-chain fatty acid* (SCFA) dari serat pangan tidak tercerna. SCFA berperan regulasi imun serta metabolisme glukosa, lemak dan kolesterol dalam berbagai jaringan.¹⁵ Sintesis asam amino esensial seperti phenilalanin serta neurotransmitter meliputi histamin, serotonin,

GABA, dopamine, *nor epinephrine*, serta *gasotransmitter* seperti *Nitric Oxide* (NO) dan *Hydrogen sulfida* (H₂S) juga melalui keterlibatan mikrobiota.¹⁹

Gut-Brain-Axis

Mekanisme komunikasi antara sistem gastro-intestinal dengan otak melalui hubungan dua arah yang deperantarai jalur neuronal melalui nervus vagus dan korda spinal, sistem endokrin yang melibatkan HPA axis, sistem imun melalui keterlibatan berbagai sitokin, maupun oleh metabolit mikroba.¹⁶ Pada jalur Neuronal, serabut aferen N. Vagus dapat mengenali berbagai metabolit yang disekresikan mikroba secara langsung, misalnya SCFA; atau pada produk lain seperti serotonin, kolesistokinin, maupun beberapa neuropeptida melalui sel enteroendokrin dalam epitel intestinal, kemudian meneruskannya ke pusat autonomik di otak. Mekanisme lain yang diperantarai vagal aferen dapat melalui pengenalan *lipopolysaccharides* (LPS) dengan melibatkan jalur imun.²⁰

Peran Microbiota Pada ADHD

Bukti *dysbiosis*

Pemeriksaan sampel tinja menunjukkan perubahan komposisi, serta diversitas mikrobiota yang lebih rendah pada anak dengan ADHD dibanding kontrol,²¹ berupa peningkatan genus *Bifidobacterium*,²² dan penurunan signifikan *Faecalibacterium*.²³ Transplantasi fecal dari individu ADHD pada tikus germ free, didapatkan perubahan kolonisasi bakteri dari family *Ruminococcaceae*.²⁴

Imun-alergi

Alergi dinyatakan berkaitan ketidakseimbangan mikrobiota dalam usus.^{5,6} Eksema, rhinitis, atopi, asma, konjunktivitis alergi, serta alergi makanan seringkali dijumpai pada individu dengan ADHD.^{3,25,26} Penelitian pada kembar yang tidak mengalami ADHD juga didapatkan adanya gangguan terkait alergi imunologi yang lebih tinggi dibanding kontrol. Hal ini menunjukkan adanya *crosstalk* pada mekanisme alergi dan ADHD.²⁷

Pemeriksaan sample darah anak dengan ADHD didapatkan nilai Ig E dan *eosinophil* yang signifikan lebih tinggi dibanding anak tanpa ADHD.²⁸ Ig E diketahui dapat mengaktifkan sel mast dan memicu pelepasan berbagai mediator yang dapat memengaruhi

integritas sawar darah otak, mengaktifasi sel glia dan mengakibatkan terjadinya neuroinflamasi.²⁹

Metabolit mikroba

Dysbiosis mikrobiota dapat menyebabkan perubahan pembentukan SCFA dan *neurotransmitter*. Gangguan pada jumlah SCFA yang beredar dapat menyebabkan inflamasi, serta memicu eksaserbasi reaksi terkait alergi.³⁰

Penelitian pada hewan coba menunjukkan perubahan metabolisme *kynurenine* pada ADHD.³¹ *Kynurenine* berperan dalam katabolisme triptofan yang merupakan prekursor serotonin, menghasilkan metabolit yang dapat memengaruhi transmisi glutamatergic, serta memiliki efek pro inflamasi. Salah satu metabolit, yakni *kynurenic acid* terbukti berhubungan dengan abnormalitas fungsi kognitif terutama atensi dan memori. Metabolisme *kynurenine* bergantung pada ketersediaan vitamin B6 yang merupakan produk mikrobiota usus.³²

Selain itu terdapat perubahan pada jalur komunikasi gut-brain axis berkaitan dengan mikrobiota pada anak dengan ADHD. Sebuah review menunjukkan mikrobiota memengaruhi fungsi mikroglia sehingga berdampak pada HPA-axis. Dalam review tersebut dipaparkan pula adanya perubahan pada sistem saraf anak dengan ADHD berupa penurunan aktifitas saraf parasimpatis, sedangkan untuk saraf simpatis didapatkan hasil beragam, berupa peningkatan, atau aktifitas yang setara dengan kontrol.³³

Ringkasan

Terdapat bukti adanya *dysbiosis* pada individu dengan ADHD. *Dysbiosis* mikrobiota telah dikaitkan dengan tingginya mediator alergi serta disregulasi system imun, yang memungkinkan dapat memicu neuroinflamasi serta gangguan integritas sawar darah otak. *Dysbiosis* juga memengaruhi jumlah SCFA dan *neurotransmitter* yang beredar serta penurunan aktifitas saraf parasimpatis. Lebih lanjut gangguan SCFA dapat memperberat reaksi inflamasi. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa *dysbiosis* dapat memicu lingkaran setan pada ADHD melalui disregulasi imun, serta neuroinflamasi kronis.

Daftar Pustaka

1. Polanczyk G V., Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2015;56(3):345–65.
2. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2017;9(1):47–65.
3. Muskens JB, Velders FP, Staal WG. Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017;26(9):1093–103.
4. Ming X, Chen N, Ray C, Brewer G, Kornitzer J, Steer RA. A Gut Feeling: A Hypothesis of the Role of the Microbiome in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders. *Child Neurol open* [Internet]. 2018;5:2329048X18786799. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30023407%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6047248>
5. Wojno JM, Omar F, Du Toit E. Allergy and the microbiome. *Curr Allergy Clin Immunol.* 2019;32(2):70–6.
6. Lynch S V., Boushey HA. The microbiome and development of allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016 Apr;16(2):165–71. Available from: file:///C:/Users/Carla Carolina/Desktop/Artigos para acrescentar na qualificação/The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the.pdf
7. Spaniard AM, Greenhill LL, Hetchman LI. Attention-Deficit Disorders. In: Kaplan and Saddock's comprehensive textbook of psychiatry. 10th editi. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
8. Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Ann Pharmacother.* 2014;48(2):209–25.
9. Mehta TR, Monegro A, Nene Y, Fayyaz M, Bollu PC. Neurobiology of ADHD: A Review. *Curr Dev Disord Reports.* 2019;6(4):235–40.
10. Wu ZM, Bralten J, Cao QJ, Hoogman M, Zwiers MP, An L, et al. White Matter Microstructural Alterations in Children with ADHD: Categorical and Dimensional Perspectives. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(2):572–80.
11. Kim YS, Yoon BE. Altered GABAergic signaling in brain disease at various stages of life. *Exp Neurobiol.* 2017;26(3):122–31.
12. Avcil S. Evaluation of the neutrophil/lym-

- phocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as inflammatory markers in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(7):522–30.
13. Leffa DT, Torres ILS, Rohde LA. A review on the role of inflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimmunomodulation*. 2019;25(5–6):328–33.
 14. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019;182(May):22–34.
 15. Rastelli M, Cani PD, Knauf C. The Gut Microbiome Influences Host Endocrine Functions. 2019;(May):1271–84.
 16. Sandhu KV., Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res* [Internet]. 2017;179(January 2018):223–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2016.10.002>
 17. Liang S, Wu X, Jin F. Gut-brain psychology: Rethinking psychology from the microbiota-gut-brain axis. *Front Integr Neurosci*. 2018;12(September):1–24.
 18. Okumura R, Takeda K. Maintenance of intestinal homeostasis by mucosal barriers. *Inflamm Regen*. 2018;38(1):1–8.
 19. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res* [Internet]. 2018 Aug;1693(5):128–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899318301501>
 20. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front Neurosci*. 2018;12(FEB):1–9.
 21. Lacorte E, Gervasi G, Bacigalupo I, Vanacore N, Raucci U, Parisi P. A Systematic Review of the Microbiome in Children With Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurol*. 2019;10(July).
 22. Stobernack T, De Vries SPW, Rodrigues Pereira R, Pelsser LM, Ter Braak CJF, Aarts E, et al. Biomarker Research in ADHD: The Impact of Nutrition (BRAIN) - Study protocol of an open-label trial to investigate the mechanisms underlying the effects of a few-foods diet on ADHD symptoms in children. *BMJ Open*. 2019;9(11).
 23. Jiang HY, Zhou YY, Zhou GL, Li Y C, Yuan J, Li XH, et al. Gut microbiota profiles in treatment-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*. 2018;347(March):408–13.
 24. Dam S, Tengeler A, Naaen J, Wiesmann M, Belzer C, Franke B, et al. M4 Brain and Behavioral Changes in Mice Colonized With Human Adhd Gut Microbiota. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2019;29:S168. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.08.104>
 25. Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, et al. Comorbidity of Allergic and Autoimmune Diseases Among Patients With ADHD: A Nationwide Population-Based Study. *J Atten Disord*. 2017;21(3):219–27.
 26. Xu G, Liu B, Bao W, Xu G. Associations of Food Allergy and Other Allergic Conditions with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in US Children (P16-032-19). *Curr Dev Nutr*. 2019;3(Supplement 1):1424.
 27. Chang TH, Tai YH, Dai YX, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Risk of Atopic Diseases among Siblings of Patients with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(1):37–43.
 28. Wang LJ, Yu YH, Fu ML, Yeh WT, Hsu JL, Yang YH, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with allergic symptoms and low levels of hemoglobin and serotonin. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-28702-5>
 29. Traina G. Mast cells in gut and brain and their potential role as an emerging therapeutic target for neural diseases. *Front Cell Neurosci*. 2019;13(July):1–13.
 30. Ratajczak W, Rył A, Mizerski A, Walczakiewicz K, Sipak O, Laszczyńska M. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived shortchain fatty acids (SCFAs). *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):1–12.
 31. Murakami Y, Imamura Y, Saito K, Sakai D, Motyama J. Altered kynurenine pathway metabolites in a mouse model of human attention-deficit hyperactivity/autism spectrum disorders: A potential new biological diagnostic marker. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–15.
 32. Bull-Larsen S, Hasan Mohajeri M. The potential influence of the bacterial microbiome on the development and progression of adhd. *Nutrients*. 2019;11(11):1–25.
 33. Dam SA, Mostert JC, Szopinska-Tokov JW, Bloemendaal M, Amato M, Arias-Vasquez A. The Role of the Gut-Brain Axis in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(3):407–31

