

KARYA AKHIR

ANALISA KADAR VITAMIN D PADA ANAK *AUTISM SPECTRUM DISORDER* (ASD)

*VITAMIN D LEVEL ANALYSIS IN CHILDREN WITH
AUTISM SPECTRUM DISORDER (ASD)*

**ZUKMIANTY SUAIB
C105 171 003**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**ANALISA KADAR VITAMIN D PADA ANAK *AUTISM*
*SPECTRUM DISORDER (ASD)***

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

ZUKMIANTY SUAIB

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**ANALISA KADAR VITAMIN D PADA ANAK AUTISM SPECTRUM
DISORDER (ASD)**

Disusun dan diajukan oleh:

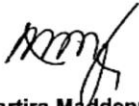
ZUKMIANTY SUAIB
NIM: C105171003

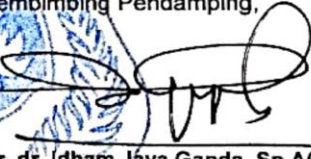
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 22 November 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

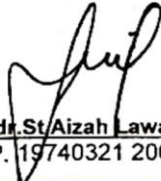
Pembimbing Pendamping,


Dr. dr. Martira Maddeppungeng, SpA(K)
NIP. 1964 1107 199101 2 001

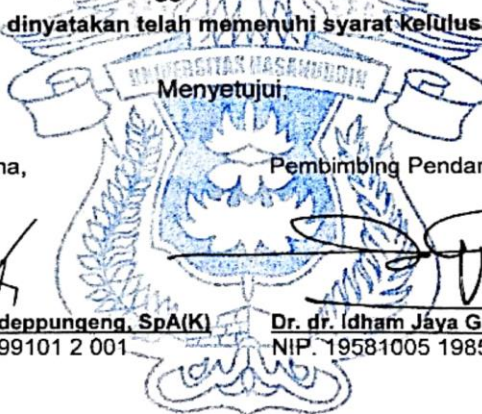

Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)
NIP. 19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,


Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002


Prof. dr. Burdu, Ph.D, Sp.M(K), M. Med.Ed
NIP. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Zukmianty Suaib
Nomor Mahasiswa : C105 171 003
Program Studi : Biomedik/ Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember 2021

Yang Menyatakan,



Zukmianty Suaib

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak (IPDSA) pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Biomedik, Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada **Dr. dr. Martira Maddeppungeng, Sp.A (K)** sebagai pembimbing materi dan penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa mengarahkan dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penyelesaian penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr Idham Jaya Ganda, SpA(K)** selaku pembimbing materi dan metodologi yang di tengah kesibukan beliau masih tetap memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini. Serta **(Alm) Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** yang sebelumnya menjadi pembimbing materi dan metodologi di akhir hayat beliau selalu

memotivasi kami untuk selalu belajar metodologi sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan, yaitu **Dr. dr. Ema Alasiry, SpA(K), Dr. dr. St.Aizah Lawang, M.Kes, SpA (K), dan dr.Hadia Angriani, SpA (K), MARS**

Ucapan terima kasih penulis juga sampaikan kepada:

1. Rektor, Direktur Program Pascasarjana, dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen dan Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) atas bimbingan, arahan, dan asuhan yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Konsentrasi, Ketua Program Studi Biomedik, beserta Bapak dan Ibu staf pengajar pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan.

5. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Unhas, dan Direktur RS jejaring atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
6. Semua staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, paramedis RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
7. Kedua orang tua saya tercinta Rosmawati Suaib dan Suaib, MBA (alm), serta mertua saya H. Alimuluk dan Hj. Johar yang senantiasa berdoa sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan, saudara saya, Zulkifli Suaib (alm), Zukmawati Suaib, Zulkilham Suaib, dan Zulfikar Suaib serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.
8. Suami tercinta dan tersayang, Mastur Alimuluk, SH, MH dan anak saya tersayang Muh.Zhafran Saputra (alm), Muhammad Naufal Afkar dan Nur Athiyah Rafanda atas pengertian, pengorbanan, dan kesabarannya dalam mendampingi penulis selama menjalani pendidikan serta dengan penuh kasih sayang selalu memberikan dorongan moril kepada penulis, menjadi penyemangat dan sumber inspirasi selama menjalani proses pendidikan
9. Semua teman sejawat peserta PPDS ilmu kesehatan anak terutama teman seangkatan *Top Ten* Juli 2017 saudara dan saudari: Rini Wulandari, Ruqayyah, Johan Gautama, Arwini Asmasary, Tri Kartika,

Nadya R Abubakar, Desi Anindia, Nur Ramdhani, Maya Susanti atas bantuan dan kerjasama yang menyenangkan, berbagai suka duka selama penulis menjalani pendidikan.

10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu

Penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu kesehatan anak di masa mendatang. Akhirnya, tak ada gading yang tak retak, tak lupa pula penulis memohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Desember 2021

Zukmianty Suaib

ABSTRAK

Latar Belakang.

Defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko kejadian *Autism Spectrum Disorder (ASD)* pada anak. Pada defisiensi vitamin D dapat terjadi inflamasi pada jaringan otak yang menyebabkan *ASD*. Kadar vitamin D yang rendah pada anak *ASD* berkorelasi negatif dengan dengan skor *CARS (Childhood Autism Rating Scale)*.

Tujuan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa kadar vitamin D pada anak *ASD* dan bukan *ASD*

Metode. Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr.Wahidin Sudirohusodo pada bulan September 2021 sampai November 2021. Populasi penelitian adalah anak yang terdiagnosa *ASD* yang berumur 18 bulan sampai 18 tahun. Penelitian ini membandingkan kadar vitamin D pada anak *ASD* dengan anak yang bukan *ASD*.

Hasil. Penelitian ini melibatkan 74 anak yang terbagi atas 37 anak *ASD* dan 37 anak bukan *ASD*. Kadar vitamin D pada anak *ASD* secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan anak bukan *ASD* dengan nilai $p= 0.000$ ($p<0.05$). Berdasarkan skor *CARS* pada anak *ASD* diperoleh bahwa pada *ASD* berat memiliki kadar vitamin D lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan *ASD* ringan-sedang dengan nilai $p=0.000$ ($p<0.05$)

Kesimpulan. Kadar vitamin D pada anak *ASD* lebih rendah dibandingkan dengan anak bukan *ASD*. Kadar vitamin D pada *ASD* berat lebih rendah pada *ASD* ringan-sedang. Diharapkan penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan dalam pemberian vitamin D pada anak *ASD*.

Kata Kunci: *Autism Spectrum Disorder (ASD)*, defisiensi vitamin D, skor *CARS (Childhood Autism Rating Scale)*

ABSTRACT

Background. Vitamin D deficiency is a risk factor for the incidence of Autism Spectrum Disorder (ASD) in children. In vitamin D deficiency, inflammation of the brain tissue can occur, causing ASD. Low vitamin D levels in ASD children are negatively correlated with the CARS (Childhood Autism Rating Scale).

Purpose. This study aims to analyze vitamin D levels in children with ASD and non ASD

Method. This study used a cross sectional design conducted at the Central General Hospital (RSUP) Dr.Wahidin Sudirohusodo from September 2021 to November 2021. The population of this study are children diagnosed with ASD aged 18 months to 18 years. This study compared vitamin D levels in ASD children with non ASD children

Result. This study involved 74 childrens which were divided into 37 ASD children and 37 non ASD children. Vitamin D levels in ASD children were significantly lower than non ASD children with p value = 0.000 ($p < 0.05$). Based on CARS in ASD children, it was found that sever ASD had significantly lower vitamin D levels than mild to moderate ASD with p value = 0.000 ($p < 0.05$).

Conclusion. Vitamin D levels in ASD children are lower than in non ASD children. Vitamin D levels in severe ASD are lower than mild-moderate ASD. It is hoped that this research can be considered in the administration of vitamin D to children with ASD

Keyword: Autism Spectrum Disorder (ASD), vitamin D deficiency, CARS (Childhood Autism Rating Scale)

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	5
I.3. Tujuan Penelitian	5
I.3.1. Tujuan Umum	5
I.3.2. Tujuan Khusus	5
I.4. Hipotesis Penelitian	6
I.5. Manfaat penelitian.....	6
I.5.1. Manfaat pengembangan ilmu pengetahuan	6
I.5.2. Manfaat untuk aplikasi klinis	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	8
II.1. <i>AUTISM SPECTRUM DISORDERS (ASD)</i>	8
II.1.1. Definisi	8
II.1.2. Epidemiologi	9
II.1.3. Etiologi	13
II.1.3.1 Faktor Genetik.....	13

II.1.3.2. Faktor pranatal, perinatal, pascanatal ...	15
II.1.3.3. Teori Imunologi.....	17
II.1.3.4. Faktor Neuroanatomi dan neuropatologi	19
II.1.3.5. Faktor Neurokimiawi/ Neurotransmitter .	20
II.1.3.6. Lingkungan.....	22
II.1.3.7. Mikronutrient.....	23
II.1.4. Gejala Klinis.....	24
II.1.5. Diagnosis.....	24
II.2.VITAMIN D.....	30
II.2.1. Defenisi dan sumber vitamin D.....	30
II.2.2 Alur metabolisme vitamin D.....	32
II.2.3 Fungsi vitamin D.....	36
II.2.4 Status vitamin D.....	38
II.2.5 Etiologi defisiensi vitamin D.....	39
II.2.6 Pengukuran vitamin D.....	42
II.2.7 Rekomendasi suplemen vitamin D.....	44
II.3. VITAMIN D DAN <i>AUTISM SPECTRUM DISORDER</i> (<i>ASD</i>).....	46
II.4.Kerangka teori.....	48
BAB III. KERANGKA KONSEP	49
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	50
IV.1. Desain Penelitian	50
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	50

IV.3. Populasi Penelitian	50
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	50
IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	51
IV.5.1 Kriteria Inklusi	51
IV.5.3 Kriteria Eksklusi.....	51
IV.6. Perkiraan besar sampel.....	52
IV.7. Izin penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	52
IV.8. Cara kerja	53
IV.8.1 Alokasi subyek	53
IV.8.2 Cara penelitian	53
IV.8.2.1 Prosedur penelitian.....	53
IV.8.2.2 Alur penelitian	55
IV.9 Identifikasi dan klasifikasi variabel	56
IV.9.1 Identifikasi variabel	56
IV.9.2 Klasifikasi variabel	56
IV.9.2.1 Berdasarkan jenis data dan skala pengukuran	56
IV.9.2.2 Berdasarkan peran atau fungsi kedudukannya	56
IV.10 Definisi operasional dan kriteria obyektif.....	57
IV.10.1. Definisi operasional.....	57
IV.10.2. Kriteria obyektif	61
IV.11. Pengolahan dan analisis data.....	65
IV.11.1. Analisis univariat.....	65
IV.11.2. Analisis bivariat.....	65
IV.11.4 Penilaian hasil pengujian hipotesis.....	67
BAB V. HASIL PENELITIAN	69

V.1 Jumlah sampel.....	69
V.2 Karakteristik sampel.....	71
V.3 Perbandingan Kadar 25(OH) Vitamin D pada anak ASD dan bukan ASD	73
V.4 Perbandingan Status 25(OH) Vitamin D pada anak ASD dan bukan ASD	74
V.5 Perbandingan Kadar 25(OH) Vitamin D pada ASD Ringan-Sedang dan ASD berat.....	75
V.6 Perbandingan Kadar 25(OH) Vitamin D terhadap skor CARS.....	76
V.6 Korelasi antara CARS dengan kadar 25(OH)D pada Pasien ASD	76
BAB VI. PEMBAHASAN	78
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	94
DAFTAR PUSTAKA	96
LAMPIRAN	104
LAMPIRAN 1	104
LAMPIRAN 2	107
LAMPIRAN 3	108
LAMPIRAN 4	113
LAMPIRAN 5	115
LAMPIRAN 6	117
LAMPIRAN 7	118
LAMPIRAN 8	119
LAMPIRAN 9	120

LAMPIRAN 10	128
LAMPIRAN 11	129
Data Pasien ASD	149
Data Pasien bukan ASD	151

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1 Status Vitamin D pada Anak Berdasarkan Status 25(OH)D	39
Tabel 2 Karakteristik Sampel Penelitian	71
Tabel 3 Perbandingan Kadar 25(OH) Vitamin D pada anak <i>ASD</i> dan bukan <i>ASD</i>	73
Tabel 4 Perbandingan status 25(OH) Vitamin D pada Kelompok Anak <i>ASD</i> dan Bukan <i>ASD</i>	74
Tabel 5 Perbandingan Kadar 25(OH) Vitamin D antara anak <i>ASD</i> ringan-sedang dengan <i>ASD</i> berat	75
Tabel 6 Perbandingan Kadar 25(OH) Vitamin D terhadap skor CARS	76
Tabel 7 Korelasi antara kadar 25(OH) Vitamin D dengan CARS ...	77

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 Gambaran prevalensi <i>ASD</i> berdasarkan data ADDM .	39
Gambar 2 Prevalensi berdasarkan jenis kelamin.....	11
Gambar 3 Gambaran prevalensi <i>ASD</i> sedunia.....	11
Gambar 4 Model Neuroautoimun pada <i>ASD</i>	18
Gambar 5 Struktur Kimia <i>Ergocalciferol</i> (D2) dan <i>Cholecalciferol</i> (D3)	31
Gambar 6 Metabolisme Vitamin D	34
Gambar 7 Metabolisme Vitamin D	36
Gambar 8 Fungsi Vitamin D.....	37
Gambar 9 Alur Penelitian.....	70
Gambar 10 Korelasi skor <i>CARS</i> terhadap kadar 25(OH) Vitamin D	77
Gambar 11 Persiapan alat kit dan sampel	110
Gambar 12 Sampel yang telah diberikan reagen dan cairan ELISA	111
Gambar 13 Sampel dilakukan inkubasi selama 60 menit dalam suhu 37°C	112
Gambar 14 Sampel yang mengalami perubahan warna setelah penam bahan substrat A dan B.....	112

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Naskah penjelasan untuk mendapat persetujuan dari keluarga/ subjek penderita.....	104
2. Formulir persetujuan mengikuti penelitian.....	107
3. Prosedur pengambilan sampel.....	108
4. Rekomendasi persetujuan komisi etik.....	113
5. DENVER II.....	115
6. M-CHAT.....	117
7. Skoring M-CHAT-R-Follow-Up.....	118
8. Kriteria Diagnosis <i>ASD</i> (DSM-V)	119
9. <i>CARS</i>	120
10. Formulir penelitian (Kuesioner).....	128
11. Analisa Data.....	129
12. Data pasien <i>ASD</i>	149
13. Data pasien bukan <i>ASD</i>	151

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
[25(OH)D]	: 25-hydroxyvitamin D, Vitamin D
AAP	: <i>American Academy of Pediatric</i>
ADDM	: <i>Autism and Developmental Disabilities</i>
ADI-R	: <i>Autism Diagnostic Review-Revised</i>
ADOS	: <i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i>
ASD	: <i>Autism Spectrum Disorder</i>
BBLR	: Bayi Berat Lahir Rendah
CARS	: <i>Childhood Autism Rating Scale</i>
CDD	: <i>Centre of Disease Control</i>
CHAT	: <i>Checklist of Autism in Toddlers</i>
DBP	: <i>Vitamin D Binding Protein Disorders V</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DSM-5	: <i>Diagnostic Manual of Mental Disorder-5</i>
DSM-V	: <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental</i>
GC-M	: <i>Gas chromatography/ mass spectrometry</i>
GDM	: <i>Gestational Diabetes Mellitus</i>
GDNF	: <i>Glial-Derived Neurotropic Factor</i>
GSA	: Gangguan Spektrum Autisme
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>

ICD-10	:	<i>International Classification of Disease-10</i>
IFN	:	Interferon
KEMENPPPA:		Kementerian Pemberdayaan Perempuan dan Perlindungan Anak Republik Indonesia
LC-MS/MS	:	<i>Liquid Chromatography-Tandem Mass</i>
M-CHAT	:	<i>Modified Version of CHAT Monitoring</i>
NGF	:	<i>Nerve Growth Factor</i>
PEP-R	:	<i>Psycho Educational Revised</i>
RE	:	Retikulum Endoplasma
RIA	:	<i>Radio-immunoassays</i>
SCQ	:	<i>Social Communication Questionnaire Spectroscopy</i>
STAT	:	<i>Scrautismening Tool for Autism in Two-Year-Olds</i>
TNF	:	Tumor Nekrosis Faktor
UV-B	:	Ultraviolet B
VDR	:	<i>Vitamin D Reseptor</i>
WHO	:	<i>World Health Organisation</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Anak merupakan generasi baru yang akan meneruskan cita-cita perjuangan bangsa dan menjadi sumber daya manusia untuk pembangunan nasional. Seorang anak diharapkan memiliki tumbuh kembang yang baik selama masa pertumbuhannya, baik secara fisik maupun psikis. Apabila seorang anak mampu tumbuh dan berkembang dengan baik, maka anak dapat mengatur emosi, pola pikir dan beradaptasi terhadap lingkungan. Akan tetapi, dalam pertumbuhan dan perkembangan anak saat ini, banyak anak yang mengalami gangguan perkembangannya. Salah satu gangguan tersebut adalah autisme atau *Autism Spectrum Disorder (ASD)*. *ASD* merupakan gangguan perkembangan yang mempengaruhi beberapa aspek bagaimana anak melihat dunia dan bagaimana belajar melalui pengalamannya. Hal ini ditandai dengan adanya defisit komunikasi sosial dan interaksi sosial, pola perilaku yang berulang-ulang. *ASD* biasanya muncul pada anak-anak terutama usia 1 – 3 tahun (Kaluzna C, et al, 2017).

Dari tahun ke tahun prevalensi *ASD* di seluruh dunia makin meningkat. Perkiraan penyandang *ASD* di dunia adalah 1 dari 160 anak-anak (*World Health Organization, 2016*). Data dari *Centre of Disease Control (CDC)* dalam

“*Community Report on Autism 2016*” prevalensi *ASD* di Amerika adalah 1 dari 68 anak atau 1.5% dari anak. Usia 8 tahun (*Centers for Disease Control and Prevention United States, 2016*). Saat ini di Indonesia belum ada data statistik jumlah penyandang *ASD*, namun penyandang *ASD* diperkirakan semakin meningkat. Pada tahun 2018 di Makassar telah dilakukan penelitian pada anak kelompok umur 18 bulan - 6 tahun didapatkan prevalensi 1,69 % anak *ASD* (Martira Maddepungeng, 2019).

Penyebab *ASD* hingga saat ini belum diketahui secara pasti, tetapi diketahui bahwa penyebabnya sangat kompleks dan multifaktorial dan terutama dipengaruhi oleh genetik. Faktor lingkungan juga dapat memodulasi ekspresi phenotif gen sehingga terjadi gangguan ini. Kekurangan vitamin D baru-baru ini telah diusulkan sebagai faktor risiko mikronutrient yang memungkinkan untuk *ASD*. Vitamin D memiliki peran unik dalam homeostasis otak, embriogenesis dan pengembangan saraf, modulasi imunologis (termasuk sistem kekebalan otak), antioksidan, anti-apoptosis, diferensiasi saraf, dan regulasi gen. Individu yang kurang mendapat paparan sinar matahari dan kurang mendapat makanan yang mengandung vitamin D rentan mengalami defisiensi vitamin D. Paparan sinar matahari bertanggung jawab terhadap pembentukan vitamin D fisiologis (Bener A, 2014).

Hasil dari studi *cross-sectional* dan *case-control*, mengidentifikasi bahwa konsentrasi vitamin 25 (OH)D lebih rendah pada anak-anak dengan

ASD dibanding dengan mereka yang sehat (Bandini dkk. 2010; Emond dkk. 2010; Hertz-Picciotto dkk. 2010, Adams et al., 2011; Du et al., 2015, Mari-Bauset et al. 2015; Mazahery et al. 2016; Wang et al. 2016). Sebuah uji coba *double-blinded randomized controlled trial* yang mengevaluasi suplemen vitamin D 300 IU vitamin D3/ kgBB/ hari pada anak-anak yang didiagnosis dengan ASD menemukan bahwa gejala ASD berkurang setelah pemberian suplemen (Saad et Al., 2018). Namun, penelitian ini tidak dapat mengevaluasi apakah suplementasi vitamin D mengakibatkan penurunan insiden ASD atau diagnosis ASD. Penelitian oleh Jie et al, 2015, Saad et al, 2015, Feng et al, 2017; menunjukkan efek positif vitamin D pada gejala ASD. Azzan et al, 2015 dalam penelitiannya gagal untuk mengkonfirmasi efek positif vitamin D pada gejala ASD. Dua uji coba terkontrol acak lainnya telah dipublikasikan dan memberikan hasil yang beragam (Kerley et al. 2018). Ali Yamma et al, 2018 dalam penelitiannya secara prospektif tidak menemukan hubungan yang signifikan antara kedua konsentrasi vitamin 25 (OH)D atau suplemen vitamin D dengan kejadian ASD.

Meskipun faktor genetik diakui berperan sangat penting dalam pathogenesis ASD, peran faktor lingkungan telah menjadi perhatian. Berdasarkan beberapa penelitian menunjukkan defisiensi vitamin D merupakan suatu faktor risiko dari ASD, vitamin D diketahui berperan dalam ekspresi neurotransmitter, diferensiasi neuronal-cell, pertumbuhan akson dan

signal kalsium serta produksi faktor neutropik yang penting untuk perkembangan otak, oleh karena itu penting dilakukan suatu penelitian untuk mengetahui kadar vitamin D sebagai faktor lingkungan yang turut berperan pada *ASD* dan beratnya gejala *ASD*.

Dalam menilai gangguan *ASD* diperlukan suatu instrument yang praktis dan objektif. Instrumen yang banyak digunakan saat ini adalah *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*. Instrumen ini dapat dipakai untuk mengukur tingkat keparahan gejala *ASD*, di dalamnya terdapat 15 nilai skala yang mengandung penilaian terhadap hubungan anak dengan orang, penggunaan tubuh, adaptasi terhadap perubahan, respon pendengaran, dan komunikasi verbal. *CARS* telah digunakan secara luas dan dapat mengukur keparahan *ASD* dengan baik (Mayes, *et al.*, 2009, dan Kern, *et al.*, 2012; Geier, *et al.*, 2016).

Penatalaksanaan *ASD* ditekankan pada identifikasi dan intervensi dini, yang ditujukan untuk memaksimalkan kualitas hidup anak dengan *ASD*. Adanya gangguan pada setiap pertumbuhan dan perkembangan anak akan menyebabkan hambatan pada tahap selanjutnya, sehingga diperlukan deteksi dini, monitor dan stimulasi, selanjutnya intervensi dini merupakan upaya penting untuk mengoptimalkan pertumbuhan dan perkembangan anak. Adanya inkonsisten laporan tentang hubungan kadar vitamin D dan *ASD* sehingga perlu dilakukan penelitian untuk menentukan kadar vitamin D pada

anak *ASD*, agar dapat diketahui sejauh mana defisiensi vitamin D dan diaplikasikan secara klinis.

Penelitian yang membahas tentang analisa kadar vitamin D pada anak *ASD* masih sangat terbatas dimana terdapat hasil yang tidak konsisten. Sepengetahuan penulis, belum pernah ada publikasi penelitian di Indonesia yang mengeksplorasi bagaimana analisa kadar vitamin D pada anak *ASD*, sehingga memberikan nilai nobel pada penelitian ini.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ada perbedaan kadar vitamin 25 (OH)D pada anak *ASD* dibandingkan dengan anak yang bukan *ASD*?
2. Apakah ada perbedaan kadar vitamin 25 (OH)D berdasarkan tingkat keparahan *ASD*?

I.3. TUJUAN PENELITIAN

I.3.1 TUJUAN UMUM

Untuk menganalisa kadar vitamin 25 (OH)D pada anak *ASD*.

I.3.2 TUJUAN KHUSUS

1. Mengukur kadar vitamin 25 (OH) D pada anak *ASD* dan bukan *ASD*
2. Membandingkan kadar vitamin 25 (OH)D pada anak *ASD* dengan kadar vitamin 25 (OH)D pada anak bukan *ASD*.

3. Membandingkan kadar vitamin 25 (OH)D antara *ASD* ringan sedang dengan *ASD* berat
4. Menentukan tingkat keparahan gejala *ASD* dengan menggunakan *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*
5. Membandingkan kadar kadar vitamin 25 (OH)D dengan skor *CARS*

I.4. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Kadar vitamin 25 (OH)D pada anak *ASD* lebih rendah dibandingkan dengan kadar vitamin 25 (OH)D pada anak yang bukan *ASD*.
2. Kadar vitamin 25 (OH)D pada *ASD* berat lebih rendah dibandingkan dengan *ASD* sedang dan ringan.
3. Semakin rendah kadar vitamin 25 (OH)D pada anak *ASD*, semakin tinggi skor *CARS*.

I.5 MANFAAT PENELITIAN

Hasil penelitian ini diharapkan akan memberikan manfaat sebagai berikut:

I.5.1. Manfaat Untuk Pengembangan Ilmu

1. Memberikan informasi ilmiah tentang kadar vitamin 25 (OH)D pada anak *ASD*.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam bidang patomekanisme dan patobiologik, khususnya mengenai peranan vitamin D pada anak *ASD*

1.5.2. Manfaat Untuk Aplikasi Klinis

1. Dengan mengetahui defisiensi vitamin 25 (OH)D sebagai faktor risiko ASD dan beratnya gejala pada anak ASD maka diharapkan hal ini merupakan langkah awal dalam mengembangkan program pencegahan terjadinya ASD.
2. Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan dilakukan *screening* awal pasien ASD
3. Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan dilakukan program pemberian suplemen vitamin D pada anak untuk mengurangi angka kejadian ASD dan mengurangi tingkat keparahan ASD
4. Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan dilakukannya pengaturan asupan makanan untuk mengurangi angka kejadian ASD

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 AUTISM SPECTRUM DISORDERS (ASD)

II.1.1 Defenisi

Istilah *ASD* pertama kali diperkenalkan oleh Dr. Leo Kanner, seorang psikiater dari Universitas John Hopkins pada tahun 1943, yang disebutnya sebagai *autisme infantile* diobservasi dari 11 anak yang menunjukkan gambaran pola perilaku yang berbeda dari anak yang mendapat gangguan psikiatrik lainnya. Autisme berasal dari kata Yunani “*autos*” yang berarti self (diri).

Autism Spectrum Disorder (ASD) atau lazim disebut autisme adalah gangguan *neurobehavior* yang muncul pada awal kehidupan dan merupakan gangguan yang bersifat kronik yang berdampak pada keluarga baik secara emosional maupun secara finansial. Sering digambarkan sebagai anak yang hidup di dunianya sendiri. Frekuensi kejadian semakin meningkat dan seringkali orangtua terlambat menyadari bahwa anaknya mengalami gangguan *ASD* (Soetjiningsih, Ranuh, Suyono, 2013; Martira Maddeppungeng, 2019).

Berdasarkan *ICD-10 (International Classification of Disease-10)* yang diterbitkan oleh *WHO (World Health Organization)* pada tahun 1990. *ASD*

merupakan salah satu gangguan perkembangan pervasif, yaitu sekelompok kondisi yang dikarakterisasikan dengan abnormalitas kualitatif dalam interaksi sosial. Sedangkan menurut klasifikasi terbaru *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V (DSM-V)* istilah untuk ASD adalah gangguan perkembangan yang ditandai dengan kurangnya komunikasi dan interaksi sosial, pola perilaku, minat, atau aktivitas yang terbatas dan berulang yang dapat terjadi seumur hidup.

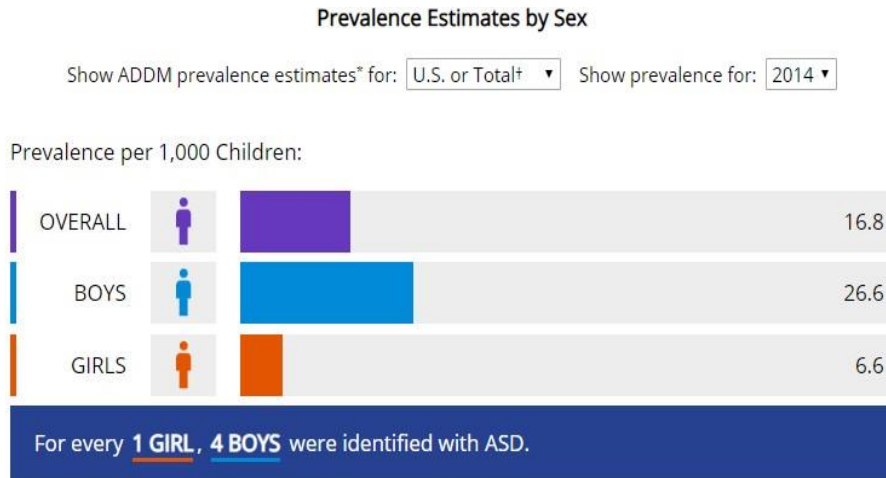
II.1.2 Epidemiologi

ASD pernah dipertimbangkan sebagai suatu kondisi sangat jarang terjadi. Berdasarkan data epidemiologi yang terkini, anggapan tersebut telah berubah. Menurut *WHO* di dunia angka kejadian ASD mencakup 1 dalam 160 anak terutama pada negara dengan pendapatan menengah ke bawah. *CDC (Center for Disease Control and Prevention)* memulai melacak prevalensi dan karakteristik anak-anak dengan ASD di Amerika Serikat pada tahun 1998. Dan pada tahun 2000 *CDC* membuat jaringan *ADDM (Autism and Developmental Disabilities Monitoring)* untuk mengumpulkan data agar dapat mengetahui estimasi angka prevalensi ASD dan gangguan disabilitas lainnya di Amerika Serikat (*CDC, WHO*). *CDC* mengestimasi prevalensi ASD di Amerika 16,8 dalam 1.000 atau 1 dalam 59 anak yang berusia 8 tahun dan 4 kali lebih banyak terjadi pada anak laki-laki (1 dalam 37) dibandingkan anak perempuan (1 dalam 151). Dalam sebuah studi lain, mengenai prevalensi ASD, menyebutkan

bahwa usia terbanyak mengalami *ASD* adalah usia 4 hingga 10 tahun dan sebagian besar dari mereka terdiagnosa dengan *ASD* ringan dan usia 1 hingga 7 tahun yang terdiagnosa dengan *ASD* sedang. Data dari beberapa studi di Asia, Eropa dan Amerika Utara yang menunjukkan angka rata-rata prevalensi *ASD* sekitar 1% dan 2% (*CDC, WHO*).

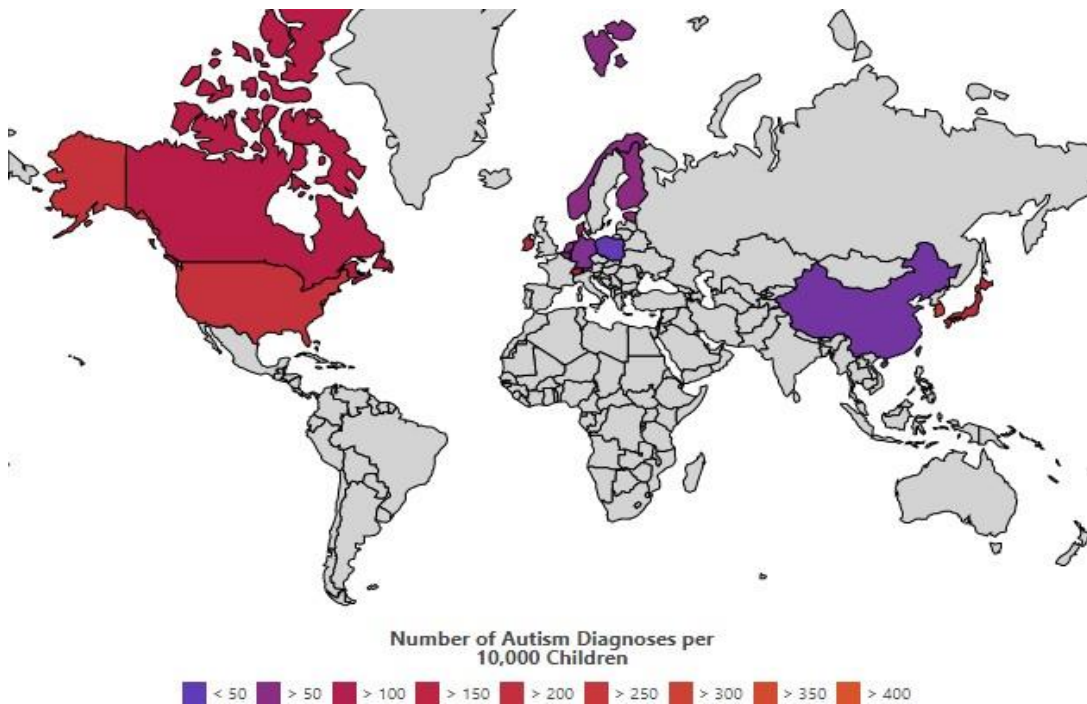
Surveillance Year	Birth Year	Number of ADDM Sites Reporting	Combined Prevalence per 1,000 Children (Range Across ADDM Sites)	This is about 1 in X children...
2000	1992	6	6.7 (4.5-9.9)	1 in 150
2002	1994	14	6.6 (3.3-10.6)	1 in 150
2004	1996	8	8.0 (4.6-9.8)	1 in 125
2006	1998	11	9.0 (4.2-12.1)	1 in 110
2008	2000	14	11.3 (4.8-21.2)	1 in 88
2010	2002	11	14.7 (5.7-21.9)	1 in 68
2012	2004	11	14.5 (8.2-24.6)	1 in 69
2014	2006	11	16.8 (13.1-29.3)	1 in 59

Gambar 1. Gambaran prevalensi *ASD* berdasarkan data *ADDM* (Sumber: *CDC*)



Note: Data for transgender and gender non-binary children are not reported at this time.
 *ADDM data do not represent the entire state, only a selection of sites within the state.
 †ADDM estimate = the total for all sites combined.

Gambar 2. Prevalensi berdasarkan jenis kelamin (Sumber: CDC)



Gambar 3. Gambaran prevalensi ASD dunia (sumber: WHO)

Di Indonesia, hingga saat ini tidak ada data akurat mengenai prevalensi *ASD*. Namun, dalam artikel yang diterbitkan oleh KEMENPPPA (Kementrian Pemberdayaan Perempuan dan Perlindungan Anak Republik Indonesia), menurut dokter Rudy, SpA, MARS, yang merujuk pada insiden dan prevalensi *ASD*, terdapat 2 kasus baru per 1000 penduduk per tahun serta 10 kasus per 1000 penduduk. Sedangkan penduduk Indonesia yaitu 237,5 juta dengan laju pertumbuhan penduduk 1,14%. Maka diperkirakan penyandang *ASD* di Indonesia yaitu 2,4 juta orang dengan penambahan penyandang baru 500 orang/ tahun (KEMENPPPA). Dalam beberapa studi epidemiologi prevalensi global *ASD* mencakup 7.6 kasus dalam 100 kasus (1 dalam 132). Dan menurut *WHO*, prevalensi global dari *ASD*, diestimasi sekitar 1 tiap 160 anak (*WHO*, 2019).

Berdasarkan data kunjungan rawat jalan poliklinik tumbuh-kembang di RSUP Wahidin Sudirohusodo, pasien baru yang terdiagnosis *ASD* di tahun 2012 terdapat 25 pasien, tahun 2013 terdapat 14 pasien, tahun 2014 terdapat 24 pasien, tahun 2015 terdapat 20 pasien, tahun 2016 terdapat 26 pasien, tahun 2017 terdapat 30 pasien. Pada tahun 2018 di Makassar telah dilakukan penelitian pada anak kelompok umur 18 bulan - 6 tahun didapatkan prevalensi 1,69 % anak *ASD* (Martira Maddepungeng, 2019).

II.1.3 Etiologi

Penyebab *ASD* belum diketahui secara pasti, tetapi diketahui bahwa penyebabnya sangat kompleks dan multifaktorial, terutama dipengaruhi faktor genetik. Faktor lingkungan juga dapat memodulasi ekspresi phenotif gen sehingga terjadi gangguan ini. Kedua faktor ini dapat mempengaruhi perkembangan dan maturasi otak pada masa kehamilan, saat kelahiran dan pasca kelahiran (Martira Maddeppungeng, 2019).

Berbagai faktor yang diperkirakan menjadi penyebab terjadinya *ASD* adalah sebagai berikut:

II.1.3.1. Faktor genetik

Terdapat bukti yang kuat bahwa faktor genetik berperan pada *ASD*. Pada pasangan anak kembar satu telur (*monozygot*), ditemukan kejadian *ASD* 36-95%, sedangkan pada anak kembar 2 telur (*dizygot*) kejadiannya 0-23%. Pada penelitian keluarga dari anak yang *ASD*, ditemukan *ASD* pada saudara kandungnya 2.5-3%. Diperkirakan hanya sekitar 5% populasi *ASD* yang diidentifikasi membawa defek genetik/ kromosom (Newbury, et al 2014). Sampai sejauh ini tidak ada gen spesifik *ASD* yang teridentifikasi meskipun suatu keterkaitan dengan *gen serotonin-transporter* baru-baru ini dikemukakan. Kelainan genetik yang potensial berhubungan dengan *ASD* adalah *rett syndrome*, *fragile X syndrome* dan *tuberous sclerosis*. Didapatkan angka kejadian *ASD* pada *fragile-X* sekitar 7-20% dan pada *tuberous sclerosis*

sekitar 17-61%. Pernah dilaporkan sindrome *fragile-X* yang terjadi bersamaan dengan gangguan *X-linked autosomal dominan* dan *tuberous sclerosis* pada 8-11% kasus ASD (Johnson, C.P, 2007, Geier, D. A, et al, 2010; Prof.Soetjningsih, 2017). *Fragile X Syndrome* merupakan penyebab genetik paling umum dari ASD dan retardasi mental pada laki-laki. Terjadi mutasi pada gen *FMR-1 (fragile X mental retardation 1)* yang terletak di kromosok X (Xq27.3) (Ratajczak, 2011).

Komponen genetik ASD cenderung heterogen, melibatkan sekitar 100 gen. Kelainan genetik pada ASD ditemukan pada hampir semua mitokondria dan semua kromosom, kecuali kromosom 14 dan 20. Diketahui bahwa untuk terjadinya gejala ASD, terlibat gen majemuk yang berinteraksi dengan berbagai faktor lingkungan sekitar. Kromosom yang sangat terkait dengan ASD adalah kromosom 7q, 2q, 15q (Ratajczak, 2011).

Penelitian yang dilakukan oleh Martira Maddeppungeng dengan judul Analisis Polimorfisme Gen Serotonin Transporter Slc6a4 (Gly56ala) Dan Tryptophan Hidroxylase-2 (Arg441his) Serta Faktor-Faktor Lingkungan Pada Autism Spectrum Disorders yang bertujuan untuk melihat peran polimorfisme gen SLC6A4(Gly56Ala) dan gen TPH2(Arg441His) serta faktor-faktor lingkungan pada ASD didapatkan bahwa frekuensi polimorfisme yang ditemukan pada gen prekursor serotonin adalah sebagian besar homozigot (Arg-Arg), dan sejumlah kecil heterozigot (Arg-His). Frekuensi polimorfisme

yang ditemukan pada gen serotonin transporter (SLC6A4) adalah sama antara ASD dan anak normal adalah homozigot (Gly - Ala) (Martira Maddeppungeng, 2014)

II.1.3.2. Faktor pranatal, perinatal, pascanatal

Maturitas otak ditandai oleh terbentuknya spesialisasi dari fungsi bagian-bagian otak. Proses ini berlangsung sejak trimester pertama kehamilan sampai masa anak-anak. Adanya gangguan pada masa prenatal dapat menyebabkan gangguan migrasi neuron otak yang selanjutnya menimbulkan gangguan dalam proses sinaptogenesis. Sedangkan gangguan pada masa perinatal dan postnatal berpengaruh pada proses perkembangan dendrit dan sinaptogenesis, yang akhirnya akan menyebabkan perubahan fungsi otak tertentu berupa gangguan *neurobehavioral* (Muhartomo, 2004).

Komplikasi pranatal, perinatal dan pascanatal, sering ditemukan pada anak yang menderita ASD. Menurut penelitian Bilder Deborah et al (2009) faktor prenatal yang signifikan lebih sering terjadi pada anak ASD adalah usia ibu yang lanjut dan paritas. Kelahiran prematur, bayi berat lahir rendah (*BBLR*), asfiksia neonatorum dan trauma lahir yang merupakan faktor perinatal, tidak berbeda bermakna antara kelompok ASD dan kelompok bukan ASD. Peningkatan angka kejadian ASD terjadi pada anak-anak yang lahir dengan rubella kongenital, encephalitis herpes simpleks, dan infeksi cytomegalovirus, sebagai akibat dari kerusakan otak anak. Pernah dilaporkan bahwa *overgrowth*

jamur *C. albicans* dapat menyebar ke seluruh tubuh termasuk otak anak, sehingga mengganggu fungsi otak. *C. albicans* juga mengeluarkan enzim fosfolipid dan protease yang mengakibatkan permeabilitas usus meningkat, sehingga mudah dilalui protein yang belum sempurna dipecah seperti gluten dan kasein. Dikatakan bahwa dengan diet rendah glutein dan kasein, gejala ASD akan membaik, tetapi teori ini masih belum terbukti kebenarannya. Untuk faktor postnatal yaitu riwayat ikterus neonatorum, kejang demam, dan mendapat ASI eksklusif tidak berbeda bermakna antara kelompok ASD dan non ASD (Muhartomo, 2004).

Martira Maddeppungeng (2014) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa faktor lingkungan intranatal mempunyai risiko lebih tinggi untuk terjadi ASD dibandingkan faktor lingkungan perinatal dan postnatal, semakin banyak interaksi faktor lingkungan, maka semakin besar peluang kejadian ASD, ASI eksklusif memberikan nilai protektif 0,104 terhadap kejadian ASD dibanding anak normal.

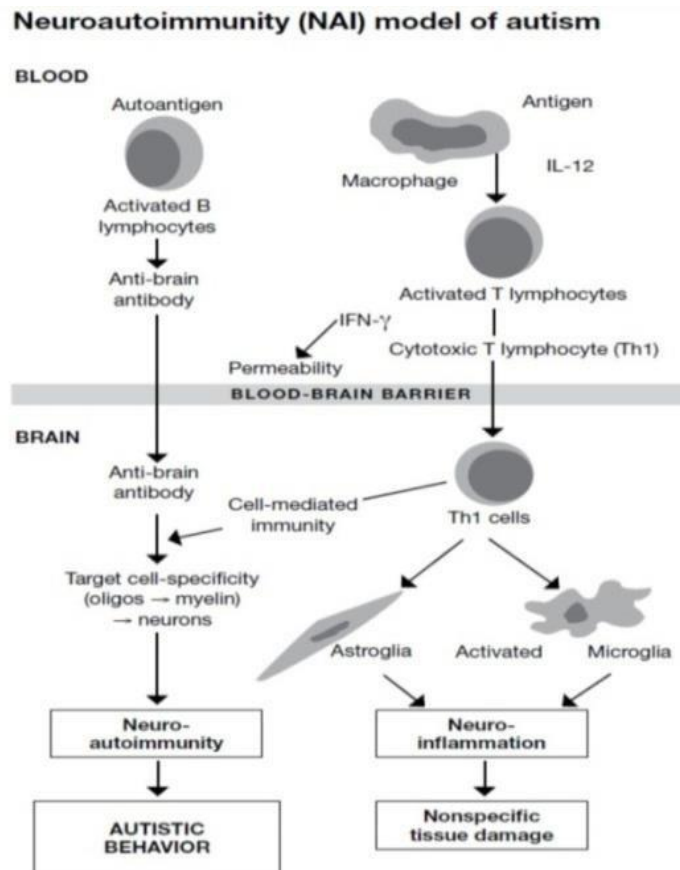
Penelitian yang dilakukan oleh Shreya Agarwal, et al, 2016, didapatkan bahwa defisiensi vitamin D dalam kehamilan dikaitkan dengan peningkatan kejadian yang merugikan pada ibu dan janin, terutama preeklampsia, GDM (*Gestational Diabetes Mellitus*), berat lahir rendah dan kelahiran prematur. Defisiensi vitamin D pada kehamilan juga meningkatkan risiko ASD.

II.1.3.3. Teori Immunologi

Gangguan imunitas pada *ASD* antara lain, respon abnormal sel T-helper tipe 1 dan 2, penekanan seluruh imunitas selular (*cell-mediated*), penurunan kadar limfosit CD4⁺, ketidakseimbangan kadar antibodi dan penurunan fungsi *natural killer cell* (Jones 2006; Timothy J.W 2010; Kern 2012). Autoimunitas juga dikaitkan dengan *ASD* setelah ditemukan autoantibodi (yaitu IgG) terhadap protein sistem saraf, dan imunogenetik molekul *human leukocyte antigen* (HLA) DRB1 dan komplemen alel C4, mungkin mendasari kecenderungan genetik disfungsi neuroimun pada *ASD*. Potensi aktivitas imun yang menyimpang selama periode kritis perkembangan saraf mempunyai andil dalam disfungsi neurologis dari *ASD* (Timothy JW 2010). Hubungan antara immunopatologi dan *ASD* belum dapat dipastikan, sehingga memerlukan investigasi lebih lanjut.

Menurut Sahar Abd. El Asis (2012), anak-anak dengan *ASD* memiliki kadar serum IgG, IgA dan IgM secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan anak-anak kontrol ($p=0,001$). Anak *ASD* juga memiliki jumlah sel CD4⁺ signifikan lebih rendah dengan peningkatan sel CD8⁺ T subpopulasi dan penurunan ratio CD4⁺/ CD8⁺. Sehingga mendasari defek fungsi imun, juga gangguan imunitas selular (*Cell-Mediated Immunity*). Sel imun dan molekul imun, seperti sitokin dan kemokin, dapat memodulasi fungsi otak, mempengaruhi kognitif dan proses emosional, dan memiliki berbagai efek

pada jaringan saraf, seperti modulasi sistemik dan respon SSP terhadap infeksi, *injury*, dan inflamasi. Manifestasi abnormalitas pada *innate* dan *adaptive* sistem imun yaitu *paradoks immunodeficiency*, inflamasi dan autoimunitas telah dilaporkan dalam ASD. Interaksi neuroimun ini dimulai pada awal embriogenesis dan bertahan seumur hidup, sukses tidaknya perkembangan saraf bergantung keseimbangan respon imun (El-Aziz, S.A., El-Din, R.A. 2012, Mostafa GA,2012; Saad K et al 2016).



Gambar 4. Model neuroautoimun pada ASD
(Sumber: Singh Vijendra K, 2009)

Seluruh kaskade kejadian yang mengarah ke repon autoimun akan bertanggung jawab terhadap perkembangan saraf abnormal khususnya fungsi dari jalur saraf kemungkinan besar akan terganggu. Serat akson saraf bermielin mempunyai distribusi regional spesifik di otak, sehingga akan menghasilkan perilaku yang merupakan manifestasi karakteristik *ASD*. Dengan demikian, ekspresi fenotip dari perilaku *ASD* merupakan hasil dari perubahan anatomi di dalam selubung mielin otak. (Singh Vijendra K, 2009, Noriega DB et al, 2014).

Teori autoreaktif migrasi limfosit T melewati sawar darah otak dan menginduksi aktivasi antigen-presenting sel lokal pada mikroglia dan astrosit. Produksi IL-2, Interferon (IFN)- γ , dan tumor nekrosis faktor (TNF- α) dapat mengakibatkan kerusakan oligodendrocyte dan demielinasi neuron, sehingga memainkan peran dalam patogenesis *ASD* (Kempuraj D, 2009).

II.1.3.4. Faktor Neuroanatomi dan Neuropatologi

Ditemukan bahwa adanya kerusakan yang khas didalam sistem limbik (pusat emosi), yaitu pada bagian otak yang disebut hipokampus dan amigdala pada anak *ASD* yaitu neuron yang sangat padat dan kecil-kecil. Tiga defek utama yang diungkap berhubungan dengan *ASD* yaitu batang otak dan cerebellum, sistem limbik (amigdala dan hippocampus), dan korteks (lobus frontalis, lobus temporalis) (Ratajczak, H.V., 2011). Dimana bagian-bagian otak tersebut memiliki fungsi khusus (Muhartomo, H., 2004).

Banyak penelitian yang melaporkan bahwa anak *ASD* memiliki kelainan pada hampir semua struktur otak. Tetapi kelainan yang paling konsisten adalah pada otak kecil. Hampir semua peneliti melaporkan berkurangnya sel purkinje di otak kecil pada *ASD*. Berkurangnya sel purkinje diduga dapat merangsang pertumbuhan akson, glia dan myelin sehingga terjadi pertumbuhan otak yang abnormal, atau sebaliknya pertumbuhan akson yang abnormal dapat menimbulkan sel purkinje mati (Dr. Hartono D. Puspongoro, SpA(K), 2003).

Studi neuropathologi jaringan otak anak *ASD* mengungkapkan beberapa abnormalitas diantaranya: (Johnson C.P, Myers S.M, 2007, Ratajczak H.V, 2011):

- Berkurangnya jumlah sel Purkinje pada *cerebellum*.
- Maturasi abnormal dari sistem limbik otak depan, termasuk ukuran sel saraf menurun, meningkatnya densitas *cell-packing*.
- Kelainan di lobus frontal dan temporal korteks.
- Abnormalitas *brainstem* dan malformasi neokorteks (Geier D.A, Kern J.K, Geier M.R, 2010).

II.1.3.5. Faktor Neurokimiawi/ Neurotransmitter

Teori ini mengacu pada ditemukannya peningkatan kadar serotonin pada sepertiga anak *ASD*. Diduga gangguan fungsi neurotransmitter inilah

yang mendasari gangguan fungsi perilaku dan kognitif pada *ASD*.

Neurotransmitter yang diduga menimbulkan gangguan *ASD* adalah:

- Serotonin: Hiperserotoninemia didapatkan pada sepertiga anak *ASD*, separuh anak *ASD* dengan retardasi mental, serta pada keluarga anak *ASD*.
- Dopamin: adanya hiperdopaminergik pada susunan saraf pusat diduga sebagai penyebab hiperaktivitas dan stereotipi pada *ASD*. Walaupun tidak terdapat perbedaan antara kadar homovalinik cairan serebrospinal dan perifer, terbukti bahwa penghambatan reseptor dopamine dapat mengurangi gejala hiperaktivitas dan stereotipi pada beberapa kasus *ASD*.
- Opiat endogen (Hipotesa opioid peptida); Panksepp pada tahun 1979 mengatakan bahwa orang dengan *ASD* mungkin memiliki peningkatan kadar opioid yang terjadi secara alami di otak. Temuan ini kemudian diperkuat oleh kelompok lain di mana mereka telah menemukan peningkatan kadar peptida opioid dalam urin dari orang-orang dengan *ASD*. Dikatakan bahwa senyawa ini adalah eksogen (exorphins) yang berasal dari protein makanan yang tidak dicerna sebagian sehingga jumlah dari senyawa ini sangat besar di SSP. Pada *ASD* akibat kurangnya enzim pencernaan yang berfungsi untuk memecah gluten dan casein, maka gluten dan casein tidak dapat dipecah menjadi asam amino, melainkan masih terdiri dari beberapa asam amino yang disebut peptida.

Peningkatan permeabilitas usus, atau yang disebut sebagai sindrom usus bocor, "*leaky gut*" memungkinkan peptida untuk menembus dinding usus, masuk ke aliran darah, menembus sawar darah otak, dan mempengaruhi sistem opiat endogen dan neurotransmisi dalam sistem saraf pusat. Selanjutnya adanya aktifitas opioid yang intens menggambarkan gangguan perilaku dan perkembangan pada anak *ASD* (Low AC, 2005). Dalam hal ini dikatakan bahwa penderita *ASD* memproduksi encefalin dan beta-endorfin dalam jumlah banyak. Ditemukan persamaan tingkah laku anak *ASD* dengan anak dengan ketergantungan opiate, yaitu terdapat gangguan interaksi sosial dan kurang sensitif terhadap rasa sakit.

- Selain ketiga neurotransmitter tersebut, juga terdapat kenaikan epinefrin, norepinefrin dan oksitosin pada penderita *ASD*.

II.1.3.6. Lingkungan

Suatu hipotesis menyatakan bahwa paparan logam berat dapat menyebabkan *ASD*. Jenis logam berat yang dapat mengganggu perkembangan otak adalah merkuri, timbal, dan arsen. Paparan merkuri atau logam berat dapat mengubah fungsi saraf dan meningkatkan stres oksidatif pada anak *ASD*. Penelitian yang dilakukan oleh Blaurock-busch, et al., 2011 telah menganalisa logam berat dan mineral esensial pada sampel rambut dan urin anak *ASD* dan membandingkannya dengan kontrol. Hasil penelitian

tersebut menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada sampel rambut, kadar arsenik, kadmium, cerium barium, timbal, magnesium dan zink.

II.1.3.7 Mikronutrient

Berdasarkan penelitian yang telah dipublikasikan dalam *Journal of Endocrinology* Maret 2018 lalu, tingkat vitamin D yang rendah selama masa kehamilan dan menyusui akan mempengaruhi perkembangan otak anak dan perilaku sosial anak-anak di kemudian hari. Kekurangan nutrisi dapat mengubah fungsi saraf dan meningkatkan stres oksidatif pada anak *ASD*. Dr. Woody, seorang pakar *ASD*, menyebutkan sepuluh jenis nutrisi yang paling dibutuhkan anak *ASD* adalah zink, magnesium, vitamin B6, *fatty acid*, vitamin A, vitamin C, vitamin D, vitamin E, vitamin B12, dan biotin. Karena itu peran nutrisi sangat diperlukan untuk membantu proses plastisitas neuronal. Dalam beberapa studi terbaru juga di dapatkan abnormalitas profil metabolik pada anak *ASD*. Diet dapat membantu anak *ASD* karena perubahan diet, penambahan vitamin dan mineral khusus, dan pertimbangan untuk memberikan beberapa gizi lainnya dapat meningkatkan kondisi anak *ASD*. Walaupun begitu pembatasan diet yang telah dilakukan dengan ketat tidak secara langsung menyembuhkan, namun secara signifikan dapat mengurangi gejala (Matthews 2010; Adams, *et al.* 2011, Ayiten A.T, 2018)

II.1.4 Gejala Klinis

Beberapa tanda *ASD* mulai muncul sebelum usia 18 bulan. Biasanya anak kurang respon saat dipanggil namanya. Pada kasus yang ringan biasanya diperhatikan saat usia 3 tahun. *ASD* memberikan beragam gambaran gejala, ditandai dengan gangguan kualitas pada: 1. Interaksi sosial, 2. Gangguan komunikasi, 3. Pola perilaku stereotipik, ritual atau berulang-ulang. Sering pula anak disertai respon yang tidak lazim terhadap rangsangan atau stimuli, gangguan pencernaan, gangguan tidur, cemas, agresif dan perilaku melukai diri sendiri. Perilaku berulang-ulang dapat berupa melihat benda-benda yang berputar, senang menek-nekukkan jari, melihat orang dengan cara melirik, *hand flapping*. Respon stimuli bisa hipersensitif atau hiposensitif: misalnya jika mendengar *vacum cleaner* mendadak marah, menjadi agresif dan bisa melukai diri sendiri dan orang lain atau sebaliknya (Martira Maddeppungeng, 2019)

II.1.5 Diagnosis

Diagnosis *ASD* melalui 2 tahap yakni pertama melalui skrining anak pada setiap kunjungan anak sehat yang dapat dilakukan berupa: *Checklist of Autism in Toddlers (CHAT)* untuk identifikasi anak 18 bulan dengan risiko *ASD*, alat skrining ini menggunakan kuesioner yang terbagi 2 sesi, satu melalui penilaian orang tua, yang lain melalui penilaian dokter yang menangani; *A Modified Version Of CHAT (M-CHAT)* merupakan bentuk modifikasi *CHAT*

yang digunakan oleh surveilans untuk skrining *ASD* antara usia 18-24 bulan; the *Screening Tool for Autism in Two-Year-Olds (STAT)*, *Social Communication Questionnaire (SCQ)*, *Autism Screening Questionnaire* adalah 40 poin skala skrining yang telah digunakan untuk anak usia 4 tahun ke atas untuk mengevaluasi kemampuan berkomunikasi dan fungsi sosialnya. Berdasarkan hal tersebut *American Academy of Pediatrics (AAP)* merekomendasikan agar melakukan skrining *ASD* pada usia 18 bulan dan 24 bulan (Johnson & Myers, 2007).

Tahap ke-2 adalah diagnosis. Untuk diagnosis *ASD*, instrumen yang digunakan harus mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi dan sudah distandarisasi. Instrumen meliputi wawancara dengan orangtua tentang keluhan dan gejala yang terkait dengan *ASD* dan instrumen terstruktur untuk pengamatan sosialisasi anak, komunikasi, perilaku dan bermain. Diperlukan anamnesis yang baik terutama terhadap riwayat perkembangan, pemeriksaan psikologis dan aspek komunikasi, pemeriksaan psikiatri, dan evaluasi medis. Kalau perlu, dilakukan pemeriksaan penunjang lainnya, seperti EEG, CT-Scan dan MRI. Tahapan pemeriksaan adalah sebagai berikut:

a. Informasi Umum

Diagnosis *ASD* membutuhkan data yang komprehensif dari berbagai domain antara lain: kondisi medis anak, riwayat perkembangan dan riwayat medis keluarga.

b. Pendekatan Multidisiplin

- Wawancara dengan orangtua/ pengasuh: riwayat keluarga, riwayat prenatal, postnatal, riwayat perkembangan
- Skrining penyakit komorbid: memperhatikan kondisi khusus dengan deteksi kelainan fisik, penyakit kejang, gangguan gastrointestinal, sensitivitas sensori, masalah tidur dan toleransi nyeri yang tinggi dan kondisi medis lain seperti: kehilangan pendengaran/ tuli kongenital, keracunan logam berat.
- Menggunakan standar instrumen proses diagnostik untuk membantu diagnosis seperti: *Denver II*, *M-CHAT R/FTM*, *Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)* dan *DSM V autism*.

Pada tahun 2013, *American Psychiatric Association* melakukan perubahan *DSM-IV-TR* menjadi *Diagnostic Manual of Mental Disorder-V (DSM-V)*. Istilah gangguan perkembangan pervasif tidak lagi digunakan, diganti dengan *Autism Spectrum Disorders (ASD)* atau Gangguan Spektrum Autisme (GSA). Beberapa instrumen lain yang dapat dipakai untuk mendiagnosis ASD antara lain: *Psycho Educational Revised (PEP-R)*, *Autism Diagnostic Review-Revised (ADI-R)*, *Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)*, dan *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*. Berdasarkan *DSM-V* gejala ASD hanya dibagi menjadi 2 yaitu: 1) gangguan komunikasi sosial atau interaksi sosial, 2) adanya perilaku restriktif (terbatas) dan repetitive (berulang-

ulang). *ASD* mencerminkan karakteristik klinis yang luas, tidak lagi dibagi menjadi beberapa subtype. Diagnosis klinis *ASD* dibuat berdasarkan *DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual)* 2013, merumuskan kriteria diagnosis yang saat ini dipakai di seluruh dunia (Maenner, *et al.*, 2014). Kriteria Diagnosis *ASD* menurut *DSM-V*, sebagai berikut:

A. Kurangnya komunikasi dan interaksi sosial yang bersifat menetap pada berbagai konteks, yang dimanifestasikan pada tanda-tanda di bawah ini, baik pada saat ini atau dari riwayat sebagai berikut:

1. Kurangnya kemampuan komunikasi sosial dan emosional. Contohnya pendekatan sosial yang tidak normal dan kegagalan untuk melakukan komunikasi dua arah; kegagalan untuk berinisiatif atau merespon pada interaksi sosial
2. Terganggunya perilaku komunikasi non-verbal yang digunakan untuk interaksi sosial. Contohnya: integrasi komunikasi verbal dan non-verbal yang sangat parah, hilangnya kontak mata, bahasa tubuh dan ekspresi wajah.
3. Kurangnya mengembangkan, mempertahankan dan mengerti hubungan. Contohnya kesulitan menyesuaikan perilaku pada berbagai konteks sosial, kesulitan dalam bermain imajinatif atau berteman, tidak adanya ketertarikan terhadap teman sebaya.

B. Perilaku yang terbatas, pola perilaku yang repetitif, ketertarikan, atau aktifitas yang termanifestasi minimal dua dari perilaku berikut:

1. Pergerakan motor repetitif atau stereotipi, penggunaan obyek atau bahasa, (contohnya: perilaku stereotip yang sederhana, membariskan mainan atau membalikkan obyek, ekolalia, frase tidak biasa).
2. Perhatian yang berlebihan pada kesamaan, rutinitas yang kaku atau pola perilaku verbal atau non-verbal yang diritualkan, (contohnya stres ekstrim pada suatu perubahan yang kecil, kesulitan pada saat adanya proses perubahan, pola pikir yang kaku, ucapan ritual, mengambil rute yang sama atau makan makanan yang sama setiap hari).
3. Sangat terbatas, terpaku pada ketertarikan dengan intensitas atau fokus yang tidak normal (contohnya: kelekatan yang kuat atau preokupasi pada obyek yang tidak biasa, pembatasan atau ketertarikan yang berlebihan).
4. Hiperaktifitas/ hipoaktifitas pada masukan sensoris atau ketertarikan yang tidak biasa pada aspek sensoris pada lingkungan (contohnya: sikap tidak peduli pada rasa sakit atau ketertarikan yang berlebih suhu, respon yang berlawanan pada suara atau tekstur tertentu, penciuman yang berlebihan atau sentuhan dari obyek, kekaguman visual pada cahaya atau gerakan).

- C. Gejala harus muncul pada periode perkembangan awal (tapi mungkin tidak termanifestasi secara penuh sampai tuntutan sosial melebihi kapasitas yang terbatas, atau mungkin tertutupi dengan strategi belajar dalam kehidupannya).
- D. Gejala menyebabkan gangguan yang signifikan pada kehidupan sosial, pekerjaan atau hal penting lain dalam kehidupan.
- E. Gangguan ini tidak disebabkan oleh disabilitas intelektual atau keterlambatan perkembangan global. Disabilitas intelektual dan *ASD* sering muncul bersamaan, sehingga diagnosis ditegakkan sebagai *ASD* dan disabilitas intelektual, kemampuan komunikasi sosial harus di bawah kemampuan rerata anak seusianya.

Salah satu skala yang dapat dipakai untuk mengukur tingkat keparahan gejala *ASD* adalah *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*. *CARS* dikembangkan oleh Eric Schopler pada awal 1970-an, berdasarkan pengamatan terhadap perilaku. Di dalamnya terdapat 15 nilai skala yang mengandung penilaian terhadap hubungan anak dengan orang, penggunaan tubuh, adaptasi terhadap perubahan, respon pendengaran, dan komunikasi verbal. Item *CARS* tersebut yaitu; (1) Relasi atau interaksi, (2) Peniruan, (3) Respon emosi, (4) Gerakan tubuh, (5) Penggunaan objek, (6) Adaptasi, (7) Respon visual, (8) Respon pendengaran, (9) Rasa, penciuman, (10) Takut dan cemas, (11) Verbal, (12) Non-verbal, (13) Tingkat aktivitas, (14) Intelektual,

(15) Kesan umum. Berdasarkan skala ini, tingkat keparahan gejala *ASD* dibedakan menjadi 3 kategori; skor 15-29,5 kategori nonautistik, skor 30-36,5 sebagai *ASD* ringan sampai sedang, dan skor 37-60 sebagai *ASD* berat. *CARS* telah digunakan secara luas dan dapat mengukur keparahan *ASD* dengan baik (Mayes, *et al.*, 2009, dan Kern, *et al.*, 2012; Geier, *et al.*, 2016).

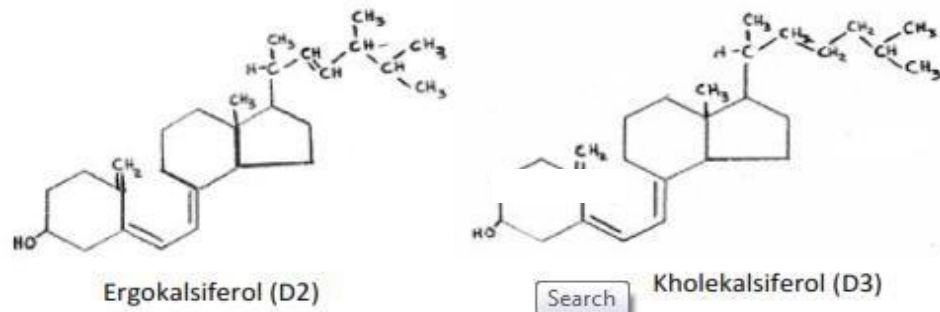
II.2 VITAMIN D

II.2.1 Defenisi dan Sumber Vitamin D

Vitamin D adalah vitamin yang termasuk dalam kelompok secosteroid larut dalam lemak. Vitamin D merupakan prohormon steroid diproduksi dikulit oleh ultraviolet B (UVB, 290-320 nm) dari sinar matahari (Jeon Shin 2018) dengan konversi pra-vitamin D3 untuk vitamin D3 (*cholecalciferol*) yang aktif secara fisiologis. Proses ini menyumbang 90% dari vitamin dalam tubuh. Berperan penting dalam metabolisme tulang, pengaturan sistem imun, dan anti peradangan. Dua jenis utama vitamin D adalah D3 (*cholecalciferol*) dan D2 (*ergocalciferol*), yang berbeda dalam hal struktur dari rantai sampingnya. Karakteristik vitamin D adalah aktivitas hormonalnya. Metabolit aktifnya disintesis di ginjal dan hati dan ditransportasikan melalui darah ke target organ dan jaringan, seperti epitel intestinal dan tulang (Jeon Shin 2018).

Serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] adalah vitamin D yang paling banyak di temukan di dalam sirkulasi darah dan mempunyai masa hidup yang panjang. Penentuan status vitamin D pada manusia yang paling banyak

digunakan adalah dengan pengukuran kadar 25(OH)D dalam serum. Kadar 25(OH)D di dalam serum mencerminkan total asupan vitamin D dari sintesa vitamin D di dalam tubuh dan juga berasal dari makanan, baik vitamin D2 atau vitamin D3. Dengan demikian, serum 25(OH)D dapat digunakan untuk menunjukkan seseorang mengalami defisiensi vitamin D, insufisiensi, dan hipovitaminosis atau cukup (Jeon Shin 2018).



Gambar 5. Struktur kimia *ergocalciferol* (D2) dan *cholecalciferol* (D3). *Ergocalciferol* biasanya terdapat dalam steroid tanaman, sedangkan *cholecalciferol* terdapat pada hewan (**Sumber:** Ahmad Syauqi, 2015)

Vitamin D ditemukan secara alami hanya dalam beberapa makanan seperti minyak hati ikan, ikan berlemak, jamur, kuning telur dan hati. Vitamin D2 (*ergocalciferol*) disintesis oleh tanaman sebagai produk iradiasi ergosterol pada tumbuhan dan jamur. Vitamin D3 (*cholecalciferol*) diambil dalam makanan (dari produk susu yang difortifikasi dan minyak ikan) atau disintesis di kulit dari 7-dehydrocholesterol oleh iradiasi ultraviolet. Vitamin D yang

dihasilkan oleh 7-dehydrocholesterol tergantung pada intensitas radiasi UV yang bervariasi sesuai musim dan lokasi daerah berdasarkan garis lintang. Manusia mendapatkan vitamin D dari makanan dan paparan sinar matahari. Sangat sedikit makanan yang secara natural mengandung vitamin D. Minyak ikan seperti salmon dan sardine kaya akan vitamin D. Kuning telur dilaporkan mengandung vitamin D dengan jumlah yang bervariasi (Darwodu A Davidson, 2015, Christakos S, et al 2016).

Secara khusus, intensitas ultraviolet B (UV-B) adalah faktor penting yang mempengaruhi sintesis vitamin D₃. Dikatakan bahwa 20 mJ per cm² adalah ambang batas paparan UV-B untuk sintesis pra-vitamin D dalam kulit (Bender, 2003). Radiasi intensitas rendah, misalnya di bawah 20 mJ per cm², tidak menghasilkan pra-vitamin D₃ yang signifikan. Dengan demikian, beberapa daerah di atas 40° lintang di musim dingin tidak mungkin menerima intensitas UV-B yang cukup yang akan mengakibatkan status vitamin D populasi tidak mencukupi (Darwodu A Davidson, 2015, Christakos S, et al 2016).

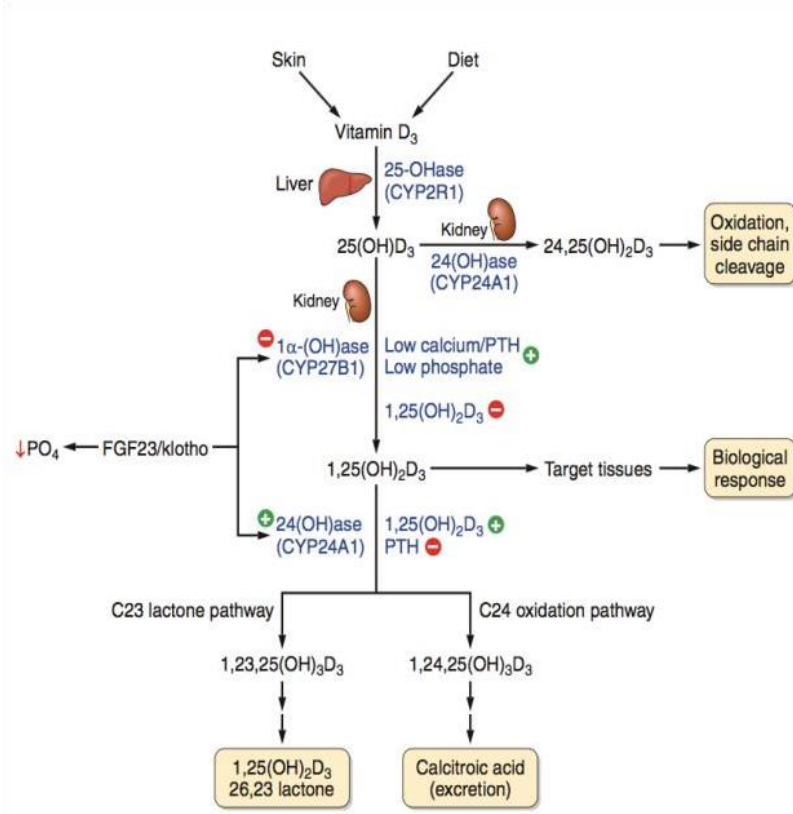
II.2.2 Alur Metabolisme Vitamin D

Tiga tahapan dalam metabolisme vitamin D meliputi 25-hidroksilasi, 1 α -hidroksilasi, dan 24-hidroksilasi yang semua dilakukan oleh enzim sitokrom P450 *mixed-function* oksidase (CYPs). Enzim ini terletak baik di retikulum endoplasma (ER) (CYP2R1) atau dalam mitokondria (CYP27A1, CYP27B1,

dan CYP24A1). Enzim CYP yang terlibat dalam metabolisme vitamin D, hanya CYP2R1 dan CYP24A1 yang telah dikristalisasi (Bikle, 2014).

Paparan sinar matahari terhadap kulit menyebabkan terjadinya konversi fotolitik dari 7-dehidrokolesterol menjadi previtamin D₃. 7-dehidrokolesterol terdistribusi di seluruh lapisan epidermis dan dermis, dengan konsentrasi tertinggi terdapat pada lapisan stratum spinosum dan stratum basal. Previtamin D₃ ditransformasi menjadi vitamin D₃ melalui proses isomerisasi yang diinduksi secara termal. Proses sintesis endogen dikulit ini menghasilkan vitamin D₃ (*Cholecalciferol*), kemudian akan ditranspor ke hati oleh *vitamin D binding protein (DBP)*. Pada makanan maupun suplemen, vitamin D dapat berada dalam bentuk *cholecalciferol* (vitamin D₃) atau *ergocalciferol* (vitamin D₂). Setelah berada di hati, vitamin D diubah oleh enzim 25-hidroksilase (25-Ohase) menjadi 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D]. 25-hidroksivitamin D[25(OH)D] disirkulasi inilah yang digunakan untuk menentukan status vitamin D yaitu sebagai kriteria diagnostik defisiensi vitamin D. Waktu paruh 25(OH)D serum sekitar 10 hari sampai 3 minggu. Bentuk vitamin D ini [25(OH)D] ini secara biologis inaktif dan harus diubah di ginjal menjadi bentuk aktif berupa 1,25-dihidroksivitamin D[1.25(OH)₂D] oleh 25-hidroksi vitamin D-1 α -hidroksilase (1-OHase), untuk selanjutnya melalui proses hidroksilasi atom C-1 oleh CYP27B1 dalam ginjal untuk memproduksi 1,25(OH)₂D₃ atau 1,25(OH)₂D₃, yang dikenal dengan nama *Calsitriol* (Dusso *et al.*,

2005). *Calcitriol* terikat pada reseptor inti sel, vitamin D receptor (VDR), yang ada di ginjal, usus kecil dan tulang. Di ginjal, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ menstimulasi reabsorpsi kalsium tubulus proksimal. Di usus kecil, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ menstimulasi absorpsi kalsium dan fosfat. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dan hormon paratiroid memobilisasi kalsium dari jaringan tulang dengan cara menstimulasi osteoklas. (Hermann M et al, 2017).

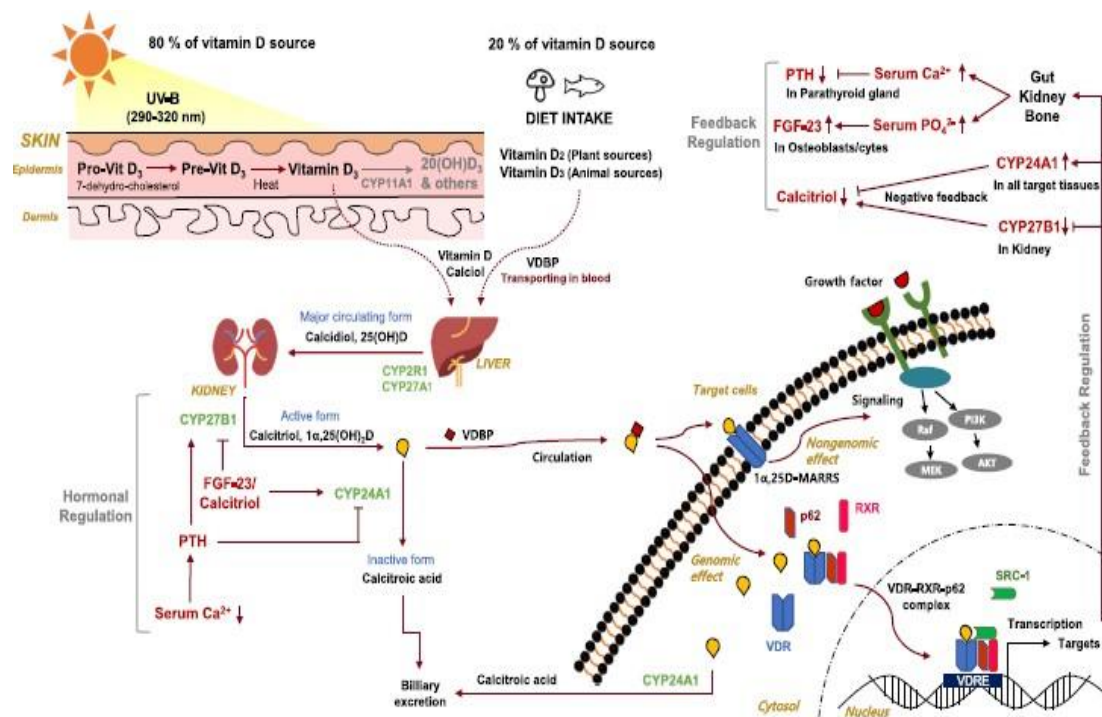


Gambar 6. Metabolisme vitamin D
(Christakos S et al, 2016)

Selain di ginjal, produksi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ juga terjadi di berbagai sel atau jaringan. Produksi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ekstrarenal ini memiliki fungsi autokrin/parakrin dengan fungsi yang spesifik (Dusso *et al.*, 2005). Protein yang bertugas membawa berbagai jenis vitamin D adalah *vitamin D binding protein (DBP)*. *DBP* mempunyai afinitas dan kapasitas yang tinggi terhadap vitamin D, membawa 95-99% total $25(\text{OH})\text{D}$, sebagian kecil lainnya dibawa oleh albumin dan lipoprotein melalui ikatan nonspesifik yang lemah. Di dalam darah, $25(\text{OH})\text{D}$ terikat dengan *DBP* membentuk kompleks $25(\text{OH})\text{D-DBP}$ (Christakos S *et al*, 2016).

Vitamin D mengontrol secara langsung maupun tidak langsung lebih dari 3000 gen yang berhubungan dengan regulasi kalsium dan metabolisme tulang, modulasi imunitas bawaan, pertumbuhan dan maturasi sel, regulasi produksi insulin dan renin, induksi apoptosis dan menghambat angiogenesis. Regulasi metabolisme vitamin D, yaitu jalur metabolisme vitamin D klasik, alternatif, dan hormonal (Christakos S *et al*, 2016).

Tanpa vitamin D, hanya 10 hingga 15% kalsium dan 60% fosfat dietari yang dapat diserap, dibandingkan dengan penyerapan melalui bantuan vitamin D yang meningkatkan absorpsi kalsium menjadi 30-40% dan fosfat sebesar 80% (Christakos S *et al*, 2016).



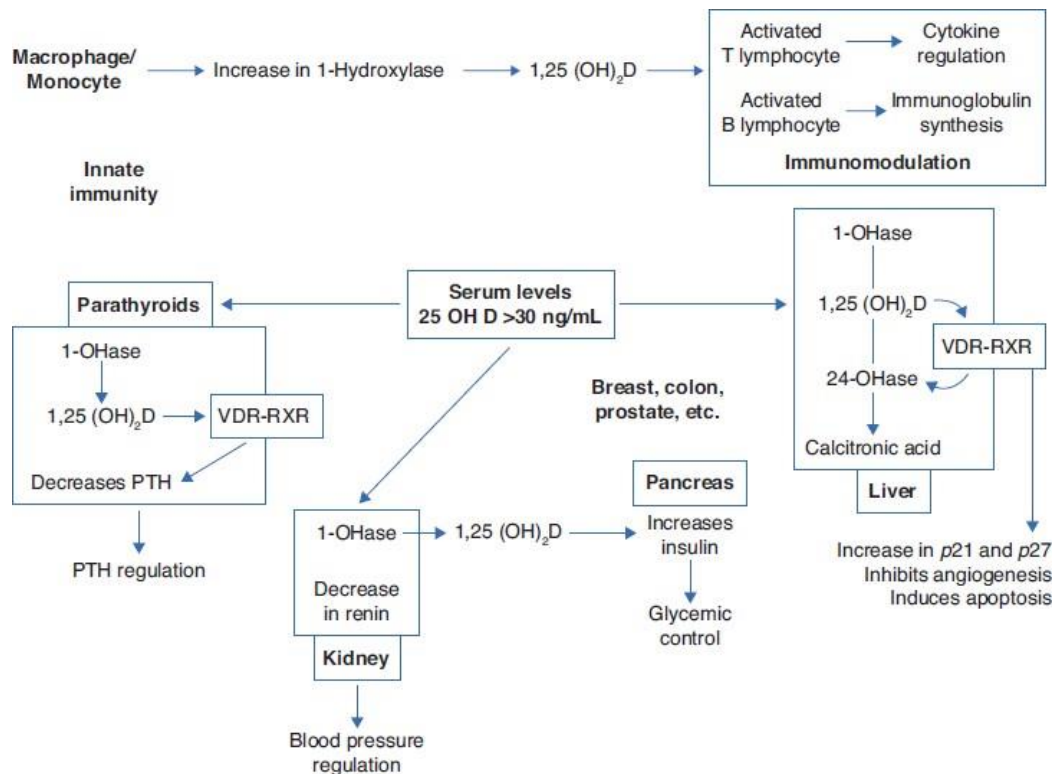
Gambar 7. Metabolisme vitamin D (Jeon and Shin Experimental & Molecular Medicine, 2018)

II.2.3 Fungsi vitamin D

1,25(OH)₂D adalah bentuk aktif vitamin D dan berfungsi dalam metabolisme tulang. 1,25(OH)₂D menggabungkan *Vitamin D Reseptor (VDR)* dalam usus untuk merangsang pembentukan saluran kalsium epitel, yang secara signifikan meningkatkan penyerapan kalsium. 1,25-(OH)₂D juga membantu penyerapan fosfor dalam pembentukan kalsium hidroksiapatit di jaringan tulang (Wintermeyer et al 2016).

Vitamin D memiliki beberapa fungsi lain. Penemuan ekspresi *VDR*, tidak hanya di ginjal, tetapi juga di payudara, usus besar, otak, prostat, makrofag, dan jaringan lain, menunjukkan peran biologis vitamin D yang

kompleks dan beragam dalam tubuh manusia. Bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa vitamin D mungkin terlibat dalam sejumlah proses biologis, seperti proliferasi sel, diferensiasi, anti-angiogenesis dan menginduksi apoptosis, mengatur imunitas, meningkatkan metabolisme glukosa, dan peran lain (Holick, 2008, Dianne E Godar, 2017). Dengan demikian, defisiensi vitamin D dapat dikaitkan dengan beberapa penyakit antara lain ASD, penyakit skeletal, termasuk infeksi, alergi, kanker, obesitas, resistensi insulin, *diabetes mellitus (DM)* dan penyakit kardiovaskular (Ji Yeon Lee et al, 2013)



Gambar 8. Fungsi vitamin D (Holick MF. 2008)

II.2.4 Status Vitamin D

Untuk menentukan status vitamin D, 25(OH)D₃ digunakan sebagai bentuk utama vitamin D dalam sirkulasi, dengan waktu paruh antara 15 sampai 50 hari. Dua bentuk metabolit vitamin D, 1 α , 25(OH)₂D dan 25(OH)D umumnya diukur dalam serum dan telah diteliti oleh sebagian besar studi genetik yang berfokus pada metabolisme vitamin D. Namun, konsentrasi serum 25(OH)D telah diterima secara luas sebagai indikator terbaik dari status vitamin D seorang individu in vivo. 1 α , 25(OH)₂D tidak memberikan informasi tentang status vitamin D dan seringkali normal atau meningkat sebagai akibat hipertiroidisme sekunder terkait dengan defisiensi vitamin D. 25(OH)D memiliki konsentrasi hampir 1000 kali lipat lebih besar dari 1 α , 25(OH)₂D. 25(OH)D memiliki waktu paruh lebih lama (20 hari) dan karenanya lebih stabil dalam sirkulasi. Karena itu, total vitamin D tubuh paling baik diukur dengan menilai kadar 25(OH)D sirkulasi. (Basit 2013)

Vitamin D dikatakan normal apabila kadar 25(OH)D berkisar antara 50-250 nmol/L atau 20-100 ng/mL. Fase-fase defisiensi vitamin D sebagai berikut: fase I terjadi penurunan 25(OH)D, hipokalsemia, eufosfatemia, dan kadar 1.25(OH)₂D masih normal atau sedikit meningkat, fase II terjadi penurunan 25(OH)D, peningkatan hormon paratiroid memobilisasi kalsium, tulang, eukalsemia, hipofosfatemia, dan peningkatan alkali fosfatase; fase III kadar 25(OH)D sangat rendah, hipokalsemia, hipofosfatemia, peningkatan alkali

fosfatase, dan tanda demineralisasi tulang (Wegner CL et al, 2008, Altun H et al, 2018).

Tabel 1. Status vitamin D pada anak berdasarkan kadar 25(OH)D

Status Vitamin D	Kadar 25(OH)D (nmol/L (ng/mL)
Defisiensi berat	≤ 12.5 (5)
Defisiensi	≤ 37.5 (15)
Insufisiensi	37.5 - 50.0 (15-20)
Normal	20-100
Kelebihan	>250 (100)
Intoksikasi	>375 (150)

Sumber: Misra M, et al. *Pediatric* 2008

II.2.5 Etiologi Defisiensi Vitamin D

Meningkatnya prevalensi defisiensi atau insufisiensi vitamin D antara lain karena rendahnya asupan sumber vitamin D, kecenderungan mengurangi bahan makanan tinggi lemak yang berakibat rendahnya serapan vitamin D, meningkatnya penggunaan tabir surya, dan kurang terpajannya sinar matahari. Penyebab defisiensi vitamin D dapat dikelompokkan menjadi 2 yaitu defisiensi berhubungan dengan paparan UVB dan defisiensi berhubungan dengan kondisi fisik (Zhang, 2010, Ernawati F, 2015, Chareles, 2015; Antonucci R, 2018).

1. Defisiensi Vitamin D berhubungan dengan paparan UVB

- a. Usia tua. Pada usia tua, kadar 7-dehydrocholesterol di kulit menurun, mobilitas menurun sehingga paparan UVB menurun, kemampuan ginjal memproduksi 1,25(OH)₂D₃ menurun, dan asupan makanan yang difortifikasi vitamin D juga menurun.
- b. Kadar vitamin D menurut jenis kelamin menunjukkan anak laki-laki mempunyai kadar vitamin D lebih tinggi dibandingkan kadar vitamin D anak perempuan.
- c. Faktor genetik yang menjadi pembahasan adalah warna kulit yang menyebabkan vitamin D bisa diproduksi alami pada tubuh. Diketahui ternyata faktor genetik orang yang berkulit putih lebih mudah menghasilkan vitamin D melalui proses terkena sinar matahari. Pada populasi berkulit gelap kadar melanin kulit sangat tinggi sehingga akan menghambat paparan UVB untuk mensintesis vitamin D.
- d. Musim dan letak geografis. Pada musim dingin dan pada daerah yang terletak pada lintang utara atau lintang selatan lapisan ozon relatif lebih tebal sehingga paparan UVB tidak cukup untuk memproduksi vitamin D.
- e. Penggunaan pelindung matahari atau *sunscreen*. Pelindung matahari sangat efektif menyerap UVB sehingga dapat menurunkan sintesis

vitamin D hingga 99%. Selain itu penggunaan pakaian yang menutupi seluruh bagian tubuh juga menghambat sintesis vitamin D.

2. Defisiensi vitamin D berhubungan dengan kondisi medis/ fisik
 - a. Malabsorpsi lemak. Penyerapan vitamin D memerlukan lemak. Apabila terjadi gangguan penyerapan lemak, maka penyerapan vitamin D juga terganggu. Keadaan malabsorpsi vitamin D seperti pada defisiensi enzim pankreas, penyakit Crohn, *cystic fibrosis* dan penyakit Celiac.
 - b. Penggunaan obat-obatan antikonvulsi jangka panjang seperti fenobarbital, fenitoin dan karbamazepin, obat antimikroba seperti rifampisin dan obat antiretroviral dexamethasone, nifedipine, spironolactone, clotrimazole, dapat menyebabkan defisiensi vitamin D. Mekanisme kerja dengan menginduksi katabolisme 1,25(OH)₂D₃ oleh enzim p450 di hati.
 - c. Penyakit ginjal kronis. Ginjal adalah tempat transformasi bentuk aktif vitamin D. Ginjal yang mengalami penyakit kronis, apalagi memerlukan dialisis akan menghambat transformasi vitamin D. Oleh karena itu penderita penyakit ginjal kronis memerlukan suplementasi 1,25(OH)₂D₃ untuk mempertahankan keseimbangan kadar kalsium dan hormon paratiroid

- d. Penyakit hati kronis, defisiensi vitamin D disebabkan menurunnya sintesis disebabkan defisiensi enzim untuk hidroksilasi vitamin D menjadi vitamin D aktif di hati.
- e. Obesitas. Anak obes memiliki risiko defisiensi vitamin D karena memiliki kadar 25(OH)D₃ lebih rendah dibandingkan anak non obese. Mekanismenya bukan karena kekurangan *7-dehydrocholesterol*, akan tetapi karena sel lemak bawah kulit menyimpan dan menghambat pelepasan vitamin D darah yang sudah terbentuk di kulit kedalam sirkulasi darah.
- f. Asupan vitamin D rendah. Pada keadaan tertentu asupan makanan sumber vitamin D atau susu yang difortifikasi vitamin D tidak adekuat dan menyebabkan defisiensi vitamin D.
- g. Puncak ekspresi reseptor vitamin D di hipotalamus selama periode peripubertal menunjukkan bahwa pensinyalan vitamin D penting pada transisi pubertas.

II.2.6 Pengukuran Vitamin D

Kadar 25(OH)D serum merupakan indikator terbaik untuk mengevaluasi status vitamin D pasien yang berisiko mengalami defisiensi vitamin D, karena mencerminkan produksi vitamin D₃ kulit dan vitamin D (D₂ dan D₃) dari makanan. Selain itu, 25(OH)D mempunyai waktu paruh di sirkulasi yang panjang yaitu 3 – 4 minggu. Walaupun metabolit aktif vitamin D

adalah $1.25(\text{OH})_2\text{D}$, kadar $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ serum tidak direkomendasikan untuk menentukan status vitamin D karena waktu paruh di sirkulasi pendek yaitu 4-6 jam dan kadarnya dalam serum sangat rendah, 1000 kali lebih rendah dibandingkan dengan kadar $25(\text{OH})\text{D}$. Selain itu, pada saat terjadi defisiensi vitamin D, sekresi hormon paratiroid akan meningkat sebagai respon kompensatori yang akan menstimulasi ginjal untuk meningkatkan produksi $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ sehingga pada saat terjadi defisiensi vitamin D didapatkan kadar $25(\text{OH})\text{D}$ menurun sedangkan kadar $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ dipertahankan pada kadar normal bahkan meningkat. Walaupun panduan terbaru merekomendasikan pengukuran kadar $25(\text{OH})\text{D}$ untuk menilai status vitamin D ada pengecualian dimana pengukuran kadar $25(\text{OH})\text{D}$ tidak dapat digunakan yaitu pada penyakit ginjal dimana kemampuan ginjal untuk memproduksi $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ menurun (Yunika Puspa Dewi, 2017, Arasto AA et al, 2019).

Secara umum metode pengukuran vitamin D dibagi menjadi 3 kategori (Yunika Puspa Dewi, 2017):

1. *Radio-immunoassays (RIA)* dikembangkan pada awal tahun 80 an. Metode ini digunakan secara rutin pada laboratorium klinis. Metode *RIA Diasorin* merupakan metode yang paling banyak digunakan di dunia untuk pemeriksaan diagnostik rutin maupun penelitian klinis. Kadar yang digunakan untuk mendefinisikan defisiensi vitamin D sekarang (baik 20

atau 30 ng/mL) didapatkan berdasarkan penelitian yang sebagian besar menggunakan metode ini.

2. *Automated immunoassays*. Metode ini merupakan metode yang paling banyak digunakan secara rutin di dunia.
3. Prosedur *Chromatographic (Gas chromatography/ mass spectrometry (GC-MS), high performance liquid chromatography (HPLC), dan liquid chromatography-tandem mass spectroscopy (LC-MS/MS)*.

Metode *LC-MS/MS* dianggap sebagai baku emas untuk pengukuran kadar vitamin D. Metode *LC-MS/MS* sangat kompleks sehingga membutuhkan tenaga ahli dan waktu yang lama, sehingga metode ini jarang digunakan untuk diagnostik rutin.

II.2.7 Rekomendasi Suplementasi Vitamin D

Rekomendasi terbaru mengenai suplementasi vitamin D disusun untuk memenuhi kebutuhan vitamin D pada bayi baru lahir hingga dewasa. Poin-poin dari rekomendasi terbaru tersebut adalah sebagai berikut: (Aman B Pulungan)

- Setiap bayi usia 0-12 bulan harus diberi suplementasi vitamin D tanpa memandang cara pemberian makannya. Dosis suplementasi adalah 400 IU/hari (10 mikrogram).
- Bayi usia 12 bulan hingga dewasa harus memenuhi kebutuhan vitamin D melalui nutrisi sehari-hari atau dapat diberikan suplementasi setidaknya 600 IU/hari (15 mikrogram).

- Anak dengan riwayat defisiensi vitamin D yang simtomatik harus diberikan suplementasi vitamin D, begitu pula anak dan orang dewasa yang memiliki risiko tinggi untuk mengalami defisiensi vitamin D akibat gangguan sintesis atau asupan vitamin D.
- Skrining rutin vitamin D tidak diperlukan pada anak sehat.
- Bayi usia 0-12 bulan dan remaja memiliki risiko tinggi terhadap *nutritional rickets* dan osteomalasia akibat defisiensi vitamin D karena pertumbuhan yang cepat.
- Untuk mencegah *nutritional rickets*, anak usia >12 bulan diberikan asupan kalsium 500 mg/hari.
- Kebutuhan kalsium untuk anak usia 1-18 tahun adalah 700-1300 mg/hari.
- Sebuah studi intervensi baru-baru ini mengkaji manfaat suplemen vitamin D di AS ibu hamil mengurangi kejadian *ASD* pada keturunannya (Stubbs et al 2016), dalam hal ini para peneliti memberikan asupan vitamin D pada wanita hamil yang sebelumnya anak *ASD* dengan 5.000 IU/hari vitamin D diikuti dengan suplementasi bayi baru lahir dengan 1.000 IU/hari vitamin D selama tiga tahun pertama kehidupan. Anak-anak ini ditindaklanjuti pada usia 18 dan 36 tahun usia bulan. Hasilnya menjanjikan, yaitu hanya 1 dari 19 anak yang *ASD* (5%), dibandingkan dengan risiko kekambuhan umum 20%.

//.3 Vitamin D dan ASD

Berdasarkan beberapa penelitian menunjukkan defisiensi vitamin D merupakan suatu faktor risiko dari *ASD*. Penelitian yang dilakukan oleh Shreya Agarwal, *et al*, 2016, didapatkan bahwa defisiensi vitamin D dalam kehamilan dikaitkan dengan peningkatan kejadian risiko *ASD*. Vitamin D memiliki peranan untuk memperbaiki kerusakan DNA dan melindungi dari stres oksidatif, yang merupakan faktor utama terjadinya kerusakan DNA. Berdasarkan penelitian terbaru pada pasien anak *ASD* menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara tingkat antibodi anti-neural yang tinggi dengan kadar vitamin D yang rendah (J. Cannel, 2014).

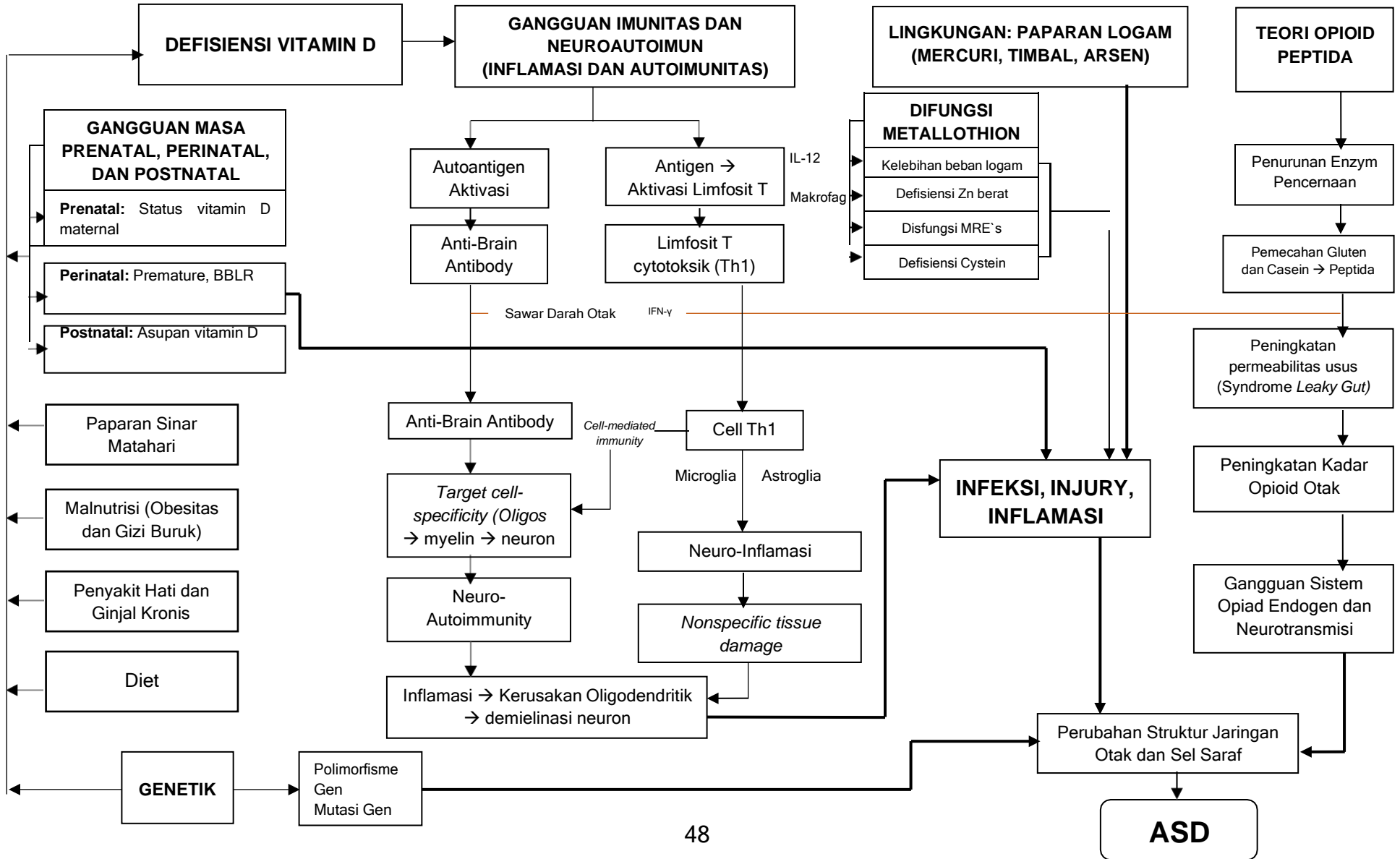
Vitamin D memiliki beberapa mekanisme kerja yang dimana menunjukkan memiliki peranan yang penting pada *ASD*. Vitamin D memiliki efek antiinflamasi. Berdasarkan penelitian pemberian dari vitamin D dapat menurunkan peningkatan kadar dari faktor proinflamasi prostaglandin pada pasien dengan *ASD*. Vitamin D memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat *nuclear factor-kappa B*, yang memiliki peranan sebagai signal abnormal pada otak pasien dengan *ASD* (J. Cannel, 2014, Dianner Godar, 2017).

Selain itu, vitamin D juga memiliki efek anti-autoimun, yang dimana berdasarkan penelitian terakhir terjadi peningkatan dari kadar auto-antibodi anti-neural (anti-MAG) pada 70% pasien *ASD* yang dikaitkan dengan kadar vitamin D yang rendah secara bermakna. Kemudian, vitamin D juga

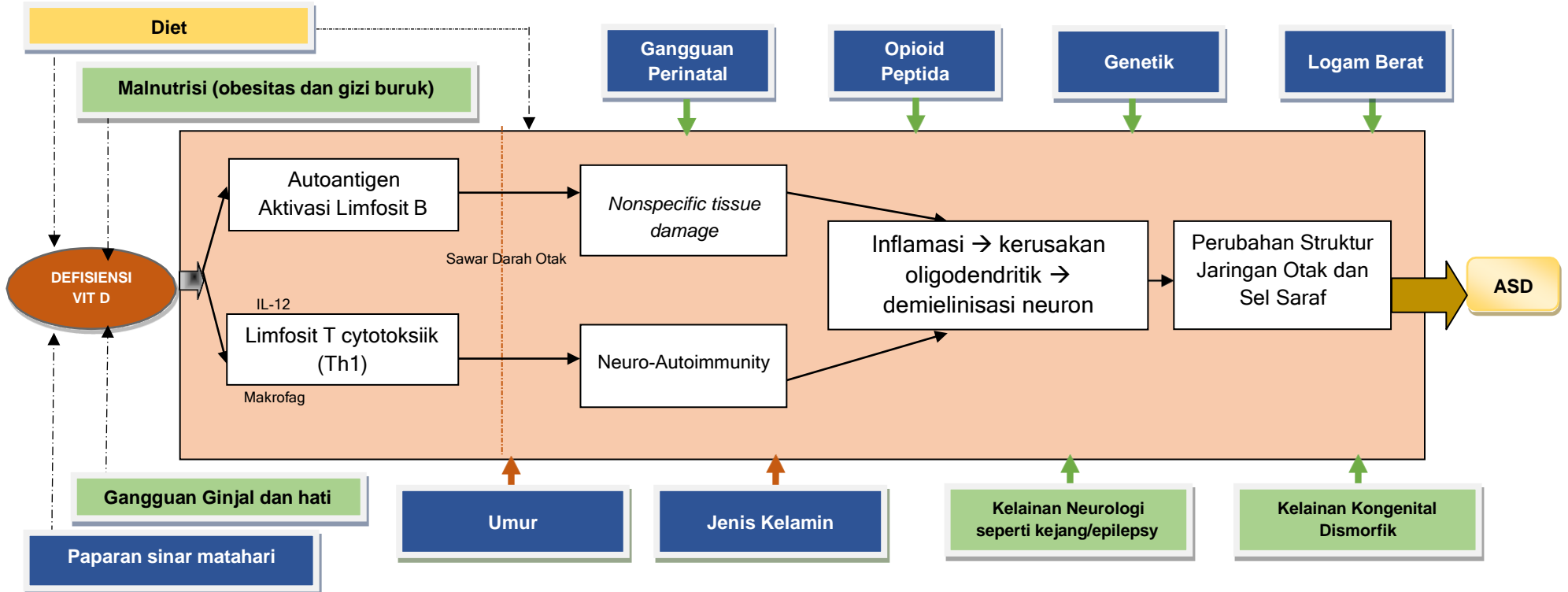
meningkatkan neurotrophin sampai 5 kali lipat seperti *NGF (Nerve Growth Factor)* dan *GDNF (Glial-Derived Neurotropic Factor)*, yang merupakan golongan protein yang dapat menginduksi pertumbuhan, fungsi, dan survival dari sel saraf dan otak. Berdasarkan beberapa studi menunjukkan vitamin D juga meningkatkan glutathione, yang merupakan antioksidan endogen. Glutathione berperan untuk membantu detoksifikasi (menangkap dan mengekskresi) di otak yang menargetkan *oxidative byproduct* dan logam berat. Selain daripada glutathione, vitamin D juga meningkatkan kelompok antioksidan lain seperti *thioredoxin reductase 1* dan *superoxide dismutase* (J. Cannel, 2014).

Vitamin D dapat diberikan dengan dosis 1250-2500 IU rerata per hari untuk anak dengan berat badan berkisar 10-22 kg untuk mencapai kadar 25-hydroxyvitamin D 40-60 ng/mL. Selain itu, asupan kofaktor vitamin D, seperti vitamin K2 juga diperlukan dengan dosis berkisar 6 mcg/kgBB/hari. Berdasarkan beberapa penelitian, vitamin D memiliki beberapa mekanisme kerja yang dapat membantu kondisi pasien anak dengan *ASD* (J. Cannel, 2014).

KERANGKA TEORI



BAB III KERANGKA KONSEP



- = Variabel Bebas
- = Variabel Kendali/kontrol
- = Variabel Random
- = Variabel Tergantung
- = Variabel Moderator
- = Variabel Antara
- = Hubungan Variabel Bebas
- = Hubungan Variabel Tergantung
- = Hubungan Variabel Antara
- = Hubungan Variabel Kendali
- = Hubungan Variabel Moderador
- = Hubungan Variabel Randome