

**TESIS**

**PERBANDINGAN EFEK RISPERIDON DAN ARIPIRAZOL TERHADAP GEJALA  
IRITABILITAS DAN KADAR SEROTONIN PADA ANAK DENGAN *AUTISM  
SPECTRUM DISORDER***

**Disusun dan Diajukan Oleh**

**Rohmatyah Suaib**

**C065181004**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**PERBANDINGAN EFEK RISPERIDON DAN ARIPIPRAZOL TERHADAP GEJALA  
IRITABILITAS DAN KADAR SEROTONIN PADA ANAK DENGAN *AUTISM  
SPECTRUM DISORDER***

**KARYA AKHIR**

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**Program Studi**

**Ilmu Kedokteran Jiwa**

Disusun dan Diajukan oleh :

**ROHMATYAH SUAIB**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**PERBANDINGAN EFEK RISPERIDON DAN ARIPIRAZOLE TERHADAP  
GEJALA IRITABILITAS DAN KADAR SEROTONIN PADA ANAK DENGAN  
AUTISM SPECTRUM DISORDER**

*The Comparison Effects of Risperidone and Aripiprazole on Irritability Symptoms  
and Serotonin Levels in Children with Autism Spectrum Disorder*

Disusun dan diajukan oleh:

**ROHMATYAH SUAIB**

C065181004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kedokteran Jiwa  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **27 Januari 2023**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

**dr. Rinvil Renaldi, M.Kes, Sp.KJ (K)**

**NIP. 19820406 200804 1 002**

Pembimbing Pendamping

**Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ**

**NIP. 19700114 200112 2 001**

Ketua Program Studi

**Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ**

**NIP. 19700114 200112 2 001**

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD,K-GH,Sp.GK, FINASIM**

**NIP. 19680530 199603 2 001**

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Rohmatyah Suaib  
NIM : C 065 181 004  
Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul **"Perbandingan Efek Risperidon dan Aripiprazol terhadap gejala Iritabilitas dan kadar Serotonin pada Anak dengan *Autism Spectrum Disorder*"** adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 6 Februari 2023

Yang Menyatakan,



Rohmatyah Suaib

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah SWT atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Perbandingan Efek Risperidon dan Aripiprazol terhadap gejala Iritabilitas dan kadar Serotonin pada Anak dengan *Autism Spectrum Disorder*” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

Pada penyusunan tesis ini, tentunya penulis menghadapi beberapa kendala, hambatan, tantangan, serta kesulitan namun karena adanya bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga akhirnya tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, Ph.D** yang telah berkenan menerima penulis sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta jajarannya, **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-K.GH, Sp.GK, FINASIM** atas pelayanan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.
3. Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Dr. dr. Andi Muhammad Takdir Musba, Sp.An-KMN** atas pelayanan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

4. Ketua Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus sebagai penguji tesis ini, **Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ** dan Sekretaris Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **dr. A. Suheyra Syauki, M.Kes, Sp.KJ** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan.
5. Ketua Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus Penasehat Akademik penulis, dan Anggota Komisi Penasihat dalam penyusunan tesis ini, **Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ** atas masukan, arahan, bantuan, perhatian, bimbingan, dan dorongan motivasinya yang tak kenal lelah selama proses pendidikan dan penyusunan tesis ini.
6. Sekretaris Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D** atas masukan, arahan, perhatian, bimbingan, dan dorongan motivasinya selama proses pendidikan dan penyusunan tesis ini.
7. **dr. Rinvil Renaldi, M.Kes, Sp.KJ (K)** sebagai Ketua Komisi Penasihat, pribadi yang rendah hati yang banyak memberikan masukan, bantuan, arahan, perhatian, bimbingan dan dorongan motivasinya yang tidak kenal lelah kepada penulis selama proses pendidikan, **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.K.M** sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian serta **Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK (K)** sebagai Penguji, yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.
8. Guru besar di Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, almarhumah **Prof. dr. Nur Aeni MA Fattah, Sp.KJ (K)**, almarhum **Dr. dr. H. M. Faisal Idrus, Sp.KJ (K)** sekaligus penasehat akademik penulis sampai semester empat dan mendiang

- dr. Theodorus Singara, Sp.KJ (K)** yang bijaksana dan selalu menjadi panutan, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan selama masih hidup.
9. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa FK-UNHAS yang tak kenal lelah memberikan nasihat, arahan, dorongan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
  10. Kedua orang tua penulis ibunda **Hj. Noerhajati Soeronoto** dan ayahanda **Drs. H. Rusdin Suaib** atas kasih sayang, nasihat, dukungan, dan terutama doa tak kenal lelah yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Kepada suami tercinta **Mohamad Yusuf Latjuba, S.STP, M.M** atas kasih sayang, pendampingan, doa dan motivasi yang diberikan. Kepada anak terkasih **Muhamad Syafiq Latjuba**, dan **St. Saffana Latjuba** yang selalu menjadi penyemangat penulis. Kepada mertua ayahanda **H. Sukri Latjuba** dan ibunda **Agustin Djafri** yang senantiasa memberikan dukungan dan doa selama penulis menjalani pendidikan.
  11. Teman-teman terdekat **dr. Ilma Khaerina AB, dr.Sri Wati Astuti, dr.Mikael Sri Pabilang, Sp.KJ**, dan **dr.Fritz Edward Gonzalves**, dan yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka dengan rasa persaudaran, saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.
  12. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini.
  13. Pihak Etik FK-UNHAS terkhusus **Ibu Ayu**, pihak RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar terkhusus Direktur Utama RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, ibu **Ridhayani B, SKM, M.Kes**, ibu **Dewi Rizki**

**Nurmala, SKM, M.Kes**, bapak **Yahya**, pihak RSUP UNHAS terkhusus **dr. Aslim Taslim, Sp.Onk. Rad, M.Kes**, Ibu **Handayani H, S.Si, M.Kes, Muhammad Sufriatno, A.Md.AK**, pihak RSKD Dadi Prov. Sulawesi Selatan terkhusus Direktur RSKD Dadi, Penanggung Jawab Laboratorium **dr. Rika Andriani, Sp.PK** sekaligus sahabat penulis sejak pendidikan profesi dokter, **Herdiansyah, A.Md.AK**, perawat poliklinik jiwa, dan residen stase anak dan remaja atas bantuannya selama masa penelitian.

14. Teman-teman **Residen Psikiatri** yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
15. Sahabat terdekat penulis **dr. Yulinda Mustapa, Sp.N** dan **dr. Suci Iriani, Sp.PK**, yang selalu ada untuk membersamai penulis dalam penyelesaian pendidikan
16. Pihak-pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

Penulis menyadari menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga penulis memohon maaf apabila terdapat hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini, dan kritik serta saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan lebih lanjut.

Makassar, 6 Februari 2023



Rohmatyah Suaib



## CURICULLUM VITAE

### A. Data Pribadi

- Nama Lengkap : dr. Rohmatyah Suaib
- Tempat, tanggal lahir : Tondano, 25 Februari 1985
- Jenis Kelamin : Perempuan
- NIK : 7571056502850003
- Status Perkawinan : Menikah
- Agama : Islam
- Hobi : Jalan-jalan
- Alamat : Jl. Perintis Kemerdekaan VII no. 11a, Tamalanrea, Kota Makassar
- No. HP : 081340222240
- Email : rohmatyahsuaib@gmail.com

### B. Riwayat Pendidikan

Pendidikan Formal :

- SD Negeri 3 Tondano (1990 – 1996)
- SMP Negeri 3 Tondano (1996 – 1999)
- SMU Insan Cendekia Gorontalo (1999 – 2002)
- Fakultas Kedokteran UNHAS Makassar (2002 – 2009)
- Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS I) (Juli 2018 – sekarang)  
Prodi Psikiatri, Fakultas Kedokteran UNHAS

### C. Riwayat Pekerjaan

- Dokter umum RSUD. Dr. M. M. Dunda Limboto (2010 – 2012)
- Dokter umum Puskesmas Tibawa Kab. Gorontalo (2011 – 2013)
- Kepala Seksi Pelayanan Medik RSUD. Dr. M. M. Dunda Limboto (2013 – 2018)

### D. Makalah pada Seminar / Konferensi Ilmiah Nasional & Internasional

1. Efektifitas Augmentasi Antipsikotik pada Tatalaksana Pasien dengan Gangguan

Cemas (Presentasi E-Poster PIT VII PDSKJI SUMUT tanggal 7 Agustus 2022)

- 2.** Perbandingan Tingkat Stress, Kecemasan, dan Depresi Tenaga Kesehatan di Ruang ICU Covid-19 dan Ruang ICU Non-Covid-19 di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar (Presentasi Free Paper in the International Seminar 2<sup>nd</sup> Symposium & Workshop Spiritual and Religius Psychiatry tanggal 21-22 Oktober 2022)

## ABSTRAK

**Judul:** Perbandingan Efek Risperidon dan Aripiprazol terhadap gejala Iritabilitas dan kadar Serotonin pada Anak dengan *Autism Spectrum Disorder* (dibimbing oleh Rinvil Renaldi, Saidah Syamsuddin, Andi Alfian Zainuddin)

**Tujuan:** Anak-anak dengan *Autism Spectrum Disorder* (ASD) sebagian besar menunjukkan gejala iritabilitas. Deteksi dini menggunakan serotonin sebagai biomarker dan intervensi dengan obat yang disetujui akan berhubungan dengan prognosis yang lebih baik. beberapa kelompok penelitian telah mencoba menemukan korelasi klinis antara iritabilitas dan hiperserotonin. Namun, hasil penelitian tersebut masih tidak konsisten. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas Risperidon dan Aripiprazole terhadap gejala iritabilitas dan kadar serotonin pada anak dengan ASD.

**Metode:** Kami merekrut pasien ASD yang memenuhi kriteria DSM-5, usia 5-17 tahun, dan skor *Aberrant Behavior Checklist-Irritability (ABC-I)* lebih dari 18. Dengan menggunakan metode *simple random sampling*, pasien dikelompokkan ke dalam kelompok Risperidon dan Aripiprazole. Kami menghitung skor ABC-I pada awal, minggu keempat, dan minggu ke delapan selama fase terapi. Tingkat serotonin diperiksa pada minggu awal dan minggu ke delapan.

**Hasil:** Terdapat penurunan yang signifikan pada skor ABC-I setelah diberikan risperidone dan aripiprazole ( $p < 0,001$ ) tetapi tidak ada perubahan yang signifikan pada tingkat serotonin. Perubahan skor ABC-I tetap signifikan pada kelompok aripiprazole setelah delapan minggu. Tidak ada korelasi antara penurunan skor ABC-I dan kadar serotonin pada kedua kelompok.

**Kesimpulan:** Secara statistik, tidak ada korelasi yang signifikan antara aripiprazole dan risperidone dengan kadar serotonin plasma pada gejala iritabilitas pada anak dengan ASD, tetapi dapat menurunkan gejala iritabilitas. Aripiprazole lebih efektif dalam menurunkan gejala iritabilitas pada delapan minggu pengobatan.

**Kata kunci:** Autism Spectrum Disorder, Iritabilitas, Serotonin, Risperidone, Aripiprazole

## ABSTRACT

**Title:** The Comparison Effects of Risperidone and Aripiprazole on Irritability Symptoms and Serotonin Levels in Children with Autism Spectrum Disorder (Supervised by Rinvil Renaldi, Saidah Syamsuddin, and Andi Alfian Zainuddin)

**Objective:** Children with *Autism Spectrum Disorder* (ASD) mostly exhibit symptoms of irritability. Early detection using serotonin as a biomarker and intervention with approved drugs would related with better prognosis. Several research groups have attempted to find a clinical correlation between irritability and hyper-serotonin. However, the study results remains inconsistencies. This study aims to compare the effectiveness of Risperidone and Aripiprazole on irritability symptoms and serotonin levels in children with ASD.

**Method:** We recruited ASD patients which met the criterion of DSM-5, age 5-17 years, and Aberrant Behavior Checklist-Irritability (ABC-I) Score beyond 18. Using simple random sampling, the patients were grouped into Risperidone and Aripiprazole groups. We calculated the ABC-I Score at baseline, the fourth, and the eight weeks during therapeutic phase. Serotonin Level was examined at the baseline and the eighth weeks.

**Result:** There was a significant decrease in the ABC-I Score after given Risperidone and Aripiprazole ( $p < 0.001$ ) but there was no significant change on the Serotonin level. The Change of ABC-I Score remained significant in Aripiprazole group after eight weeks. There was no correlation between The decrease of ABC-I Score and Serotonin level in both groups.

**Conclusion:** Statistically, there were no significant correlation between Aripiprazole and Risperidone with plasma serotonin levels in irritability symptoms on children with ASD, but it can decrease irritability symptoms. Aripiprazole was more effective to decrease irritability on eight weeks after use.

**Key Words:** Autism Spectrum Disorder, Irritability, Serotonin, Risperidone, Aripiprazole

## DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK .....	xi
ABSTRACT .....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR TABEL .....	xvii
DAFTAR BAGAN .....	xviii
DAFTAR GRAFIK.....	xix
DAFTAR SINGKATAN .....	xx
BAB I.....	1
PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
Tujuan Umum .....	5
Tujuan Khusus.....	5
1.4 Hipotesis Penelitian.....	6
1.5 Manfaat Penelitian .....	6
Manfaat Praktis.....	6
Manfaat Teoritis .....	6
BAB II .....	7
TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Autism Spectrum Disorder (ASD) .....	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Epidemiologi .....	8
2.1.3 Etiologi.....	9
2.1.4 Manifestasi Klinis .....	22
2.2 Irritabilitas pada ASD .....	28
2.3. Serotonin.....	29
2.4 Serotonin dan irritabilitas.....	35
2.5 Risperidon dan Aripiprazole .....	35
2.5.1 Risperidon.....	36
2.5.2 Aripiprazole.....	37
2.6 Alat ukur selama farmakoterapi .....	41

BAB III .....	43
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP .....	43
3.1 KERANGKA TEORI .....	43
1.6 3.2 KERANGKA KONSEP .....	44
BAB IV.....	45
METODE PENELITIAN .....	45
4.1 Desain Penelitian .....	45
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	45
4.2.1 Waktu Penelitian.....	45
4.2.2 Tempat Penelitian.....	45
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	45
4.3.1 Populasi Penelitian .....	45
4.3.2 Sampel Penelitian.....	45
4.3.3 Perkiraan Besar Sampel.....	45
4.3.4 Cara Pengambilan Sampel.....	46
4.4 Kriteria Inklusi :.....	47
4.5 Kriteria Eksklusi :.....	47
4.6 Kriteria Drop Out .....	47
4.7 Tempat Pengolahan Sampel.....	47
4.8 Jenis Data Dan Instrumen Penelitian .....	48
4.8.1 Jenis Data.....	48
4.8.2 Instrumen Penelitian .....	48
4.9 Alokasi Subjek.....	48
4.10 Cara Kerja .....	48
4.10.1 Cara kerja pengambilan sampel darah .....	49
4.10.2 Prosedur kerja Pemeriksaan Elisa Serotonin Manusia .....	49
4.11 Teknik Pengolahan Data .....	50
4.12 Penyajian Data.....	51
4.13 Etik Penelitian .....	51
Hal-hal yang terkait dengan etika penelitian dalam penelitian ini adalah: .....	51
4.14 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	51
4.15 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	52
0: tidak ada masalah .....	52
1: masalah perilaku ringan .....	52
2: masalah perilaku sedang .....	52
3: masalah perilaku berat .....	53

4.16 Alur Penelitian .....	54
BAB V.....	55
HASIL DAN PEMBAHASAN .....	55
5.1 Hasil Penelitian .....	55
5.1.1 Karakteristik Demografi.....	55
5.1.2 Analisis Perubahan Skor ABC-I.....	56
5.1.3 Perbandingan Selisih Skor ABC-I pada minggu awal penelitian, minggu 4, dan minggu 8.....	57
5.1.4 Analisis Perubahan Kadar Serotonin .....	58
5.1.5 Perbandingan Selisih Skor ABC-I dan Kadar Serotonin pada Kedua Kelompok.....	59
5.1.6 Korelasi Selisih Skor ABC-I dan Kadar Serotonin pada Kedua Kelompok	61
5.2 Pembahasan.....	61
BAB VI.....	74
KESIMPULAN DAN SARAN .....	74
6.1 Kesimpulan .....	74
6.2 Saran .....	74
Daftar Pustaka .....	76
LAMPIRAN.....	84

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1</b> Gejala klinis ASD dan komorbiditas yang terkait .....	23
<b>Gambar 2</b> Sintesis serotonin .....	29
<b>Gambar 3</b> Sistem serotonin .....	30
<b>Gambar 4</b> Diagram venn dari system serotonin dan gangguan ASD ...	33
<b>Gambar 5</b> Risperidon.....	37
<b>Gambar 6</b> Aripiprazole.....	39



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1</b> Kriteria Diagnostik.....	24
<b>Tabel 2</b> Tingkat Keparahan ASD menurut DSM-5-TR .....	26
<b>Tabel 3</b> Efek Samping risperidone dan aripiprazole secara umum.....	40
<b>Tabel 4</b> Karakteristik Demografik Subjek Penelitian .....	55
<b>Tabel 5</b> Gambaran Awal Skor ABC-I dan Kadar Serotonin Subjek Penelitian .....	55
<b>Tabel 6</b> Perbandingan Skor ABC-I Awal, Minggu 4, dan Minggu 8.....	56
<b>Tabel 7</b> Perbandingan Selisih Skor ABC-I Awal, Minggu 4, dan Minggu 8 .....	57
<b>Tabel 8</b> Perbandingan Kadar Serotonin Awal dan Minggu 8 .....	58
<b>Tabel 9</b> Korelasi Selisih Skor ABC-I dan Kadar Serotonin Awal dan Minggu 8 .....	59

## DAFTAR BAGAN

<b>Bagan 1</b> Kerangka Teori .....	43
<b>Bagan 2</b> Kerangka Konsep .....	44
<b>Bagan 3</b> Alur Penelitian .....	54

## DAFTAR GRAFIK

**Grafik 1** Penurunan Skor ABC-I diantara kedua kelompok yang mendapat terapi risperidone dan aripiprazole. .... 56

**Grafik 2** Perbandingan kadar serotonin pada minggu awal penelitian, dan minggu 8 antara kedua kelompok yang mendapat terapi risperidone dan aripiprazole ..... 59

## DAFTAR SINGKATAN

ASD	<i>Autisme Spectrum Disorder</i>
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition</i>
ASA	<i>Autism Society of America</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
5-HT2A	<i>5-hydroxytryptamine 2A</i>
5-HT	<i>5-hydroxytryptamine</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ABC-I	<i>Aberrant Behavior Checklist-Irritability</i>
ICD-10	<i>International Classification of Diseases</i>
GPP	Gangguan Perkembangan Pervasif
SSP	Sistem Saraf Pusat
CNV	<i>Copy Number Variants</i>
Rh	Rhesus
SSRI	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>
GABA	<i>Gamma Aminobutyric Acid</i>
GAD	<i>Glutamat Asam Dekarboksilase</i>
NMDARs	<i>N-Metil-D-aspartat Receptor</i>
AMPArs	<i>Asam-Amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionat Receptor</i>
MMR	<i>Measles-Mumps-Rubella</i>
DNA	<i>Deoxyribo Nucleid Acid</i>
RNA	<i>Ribonukleat Acid</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NICU	<i>Neonatal Intensive Care Unit</i>

APA	<i>American Psychiatry Association</i>
TRY-OH	<i>Tryptophan hydroxylase</i>
AAADC	<i>aromatic amino acid decarboxylase</i>
VMAT	transporter monoamine vesicular
MAO	monoamine oksidase
5-HIAA	asam 5-hidroksiindoleasetat
SERT	<i>Serotonin Transporter</i>
D2	Dopamin
EPS	<i>Ekstra Pyramidal Syndrom</i>
HUMRC	Hasanuddin University Medical Research Center
EDTA	<i>Ethylen Diamine Tetra Acetic Acid</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Autisme Spectrum Disorder (ASD)* adalah sindrom perilaku abnormal yang mencakup gangguan dalam interaksi sosial; kesulitan komunikasi; dan pola minat dan aktivitas yang terbatas (Bertoglio & Hendren, 2009). DSM-5 menjabarkan kriteria diagnostik meliputi adanya defisit yang terus-menerus dalam komunikasi dan interaksi sosial; pola perilaku minat, atau aktifitas yang terbatas dan berulang. Gejalanya mulai muncul sejak periode perkembangan awal pada anak dan menyebabkan gangguan yang signifikan secara klinis dalam sosial, pekerjaan, atau lainnya. Tingkat keparahan untuk ASD dibagi menjadi menjadi level 1,2, dan 3 tergantung pada kebutuhan individu, yaitu membutuhkan dukungan yang sangat besar untuk kekurangan dalam komunikasi sosial dan membutuhkan dukungan yang besar untuk perilaku yang terbatas dan berulang-ulang (American Psychiatric Association, n.d.).

Penelitian terbaru terus melaporkan adanya peningkatan prevalensi ASD dari waktu ke waktu baik tingkat negara dan atau subkelompok tertentu. Prevalensi global terkini dari ASD didapatkan rata-rata 65/10.000 ((Zeidan et al., 2022). Data ASA (*Autism Society of America*) tahun 2000 yaitu 60 per 10.000 kelahiran, dengan jumlah 1:250 penduduk. Sementara, data CDC (*Centers for Disease Control and Prevention, USA*) tahun 2001 yaitu 1 di antara 150 penduduk, dan di beberapa daerah di USA/UK yaitu di 1 di antara 100 penduduk. Pada tahun 2012, data CDC menunjukkan 1 anak dengan autisme diantara 88 anak, dan pada tahun 2014 meningkat 30% atau 1 anak diantara 68 anak di USA menyandang autisme,

sedangkan data *Incidence* dan *Prevalence* ASD di Indonesia terdapat insiden 2 kasus baru per 1000 penduduk dengan prevalensi 10 kasus per 1000 penduduk. Dengan asumsi penduduk Indonesia 237,5 juta dengan laju pertumbuhan penduduk 1,14% maka diperkirakan anak dengan ASD sebanyak 2,4 juta anak dengan penambahan kasus baru sebanyak 500 orang/tahun(Kemenppa, 2018).

Individu dengan ASD sangat bervariasi dalam presentasi klinis, tingkat keparahan, lintasan perkembangan, dan respons pengobatan. Sebesar sebesar 68% pada populasi anak dengan ASD menunjukkan gejala iritabilitas dan agresifitas (Robb, 2010). Iritabilitas sering digunakan untuk menggambarkan perilaku yang parah, misalnya agresi verbal dan fisik, melukai diri sendiri, serta perilaku destruktif lainnya (Mikita et al., 2015). Hal ini yang menjadi alasan utama anak-anak dengan ASD dibawa ke perawatan primer atau perawatan kesehatan mental untuk mendapatkan evaluasi dan pengobatan (Robb, 2010).

Intervensi dini pada anak dengan ASD akan meningkatkan hasil jangka panjang yang lebih baik. (Alsayouf et al., 2021). Studi pada orang dewasa menunjukkan bahwa SSRI meredakan gejala iritabilitas dan perilaku kompulsif pada ASD, namun penelitian ini kurang mendukung pada anak-anak, karena kemungkinan efek samping yang besar atau kesulitan metodologis (Cremer Dvm et al., 2015). Data yang lebih konsisten mendukung penggunaan risperidone dan aripiprazole, yaitu obat antipsikotik atipikal dengan antagonism pada beberapa reseptor monoamine, termasuk reseptor serotonin 5-HT<sub>2A</sub> (Muller et al., 2016a).

Risperidone dan aripiprazole disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan iritabilitas pada anak dengan ASD dan secara signifikan lebih unggul daripada agen lain (Andrés Martin et al., 2018). Walaupun aripiprazole dan risperidone menunjukkan efektifitas yang sama terhadap iritabilitas, namun



pengobatan dengan aripiprazole lebih cepat memberikan efek kepada pasien dibandingkan dengan risperidone dalam fungsi sosial (Nagaraj R, dkk, 2006).

Sebagian besar penelitian telah menggambarkan tingkat Serotonin (5-hydroxytryptamine atau 5-HT) dalam darah yang secara signifikan lebih tinggi pada sekitar 30% individu dengan autisme dibandingkan dengan kelompok kontrol (Gabriele et al., 2014a). Schain dan Freedman dalam studi Kohortnya melaporkan bahwa 6 dari 23 individu dengan diagnosis “infantile autisme”, didapatkan peningkatan kadar 5-HT yang meningkat dalam darah lengkap dan hampir seluruhnya terkandung dalam trombosit. (Perry et al., n.d.), (Anderson et al., 2012a). Namun, sifat yang tepat dari disfungsi dalam sistem serotonergik ini masih belum diketahui dan sedang diselidiki (Spivak et al., 2004). Kadar 5-HT plasma sendiri belum jelas apakah berubah pada pasien dengan ASD (Cook et al., 1988). Beberapa penelitian juga melaporkan bahwa terdapat penurunan kadar 5-HT pada pasien autisme (Spivak et al., 2004), 2004 & Connors et al., 2006), hal ini mungkin disebabkan oleh beberapa faktor termasuk persiapan sampel dan masalah teknis (Anderson et al., 2012). Beberapa kelompok peneliti berusaha untuk menemukan korelasi klinis antara hiperserotonemia pada ASD untuk gejala stereotip dan perilaku melukai diri sendiri, dan didapatkan hasil yang beragam dengan beberapa inkonsistensi di seluruh penelitian. Sementara studi farmakologi menunjukkan sistem 5-HT sentral pada ASD. Delesi *tryptophan* yang diperkirakan menyebabkan penurunan sinaptik 5-HT, sehingga menyebabkan perilaku berulang dan iritabilitas pada ASD (Mcdougale et al., n.d.).

Kompleksitas ini memacu pencarian intensif untuk mengidentifikasi penanda biologis yang dapat membantu dokter dalam mencapai diagnosis dini dan dalam memprediksi prognosis klinis serta respons pengobatan. Biomarker dapat

didefinisikan sebagai variabel biologis yang terkait dengan penyakit yang diinginkan di seluruh dan di dalam individu, dapat diukur secara langsung pada pasien tertentu atau dalam biomaterialnya menggunakan prosedur kuantitatif yang sensitif dan andal. Dalam hal ini, kami akan memeriksa biomarker Serotonin (5-hydroxytryptamine atau 5-HT) pada pasien dengan ASD. Peningkatan 5-HT darah adalah biomarker pertama yang diidentifikasi dalam penelitian autisme dan masih merupakan salah satu sifat kuantitatif yang paling konsisten terkait dengan penyakit pada subkelompok pasien ASD yang cukup besar. Tetapi, sehubungan dengan konsistensi hiperserotonemia sebagai biomarker, sistem serotonin sebagian besar tidak terwakili dalam daftar gen ASD yang diidentifikasi oleh de novo (Muller et al., 2016b).

Penelitian ini akan mengukur efektifitas terapi farmakologi antara Risperidone dan Aripiprazole terhadap berkurangnya gejala iritabilitas dan keterkaitannya dengan kadar serotonin pada anak dengan ASD. Hal ini penting agar klinisi mendapat informasi untuk menentukan pilihan terapi yang efektif dan cepat untuk mengatasi masalah iritabilitas, serta kadar serotonin yang mungkin dapat digunakan sebagai penanda atau biomarker pada anak dengan ASD. Penelitian ini juga merupakan penelitian pertama yang dilakukan di Makassar.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah : Bagaimana perbandingan efektifitas terapi Risperidon dan Aripiprazole terhadap gejala iritabilitas dan kadar serotonin pada anak dengan *Autisme Spectrum Disorder* ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan efektifitas terapi Risperidon dan Aripiprazole terhadap gejala iritabilitas dan kadar serotonin pada anak dengan *Autisme Spectrum Disorder*

#### **Tujuan Khusus**

1. Mengukur nilai ABC-I pasien anak dengan ASD, pada kelompok yang mendapatkan terapi Risperidon pada awal penelitian, minggu ke 4, dan minggu ke 8.
2. Mengukur nilai ABC-I pasien anak dengan ASD, pada kelompok yang mendapatkan terapi Aripiprazole pada awal penelitian, minggu ke 4, dan minggu ke 8.
3. Mengukur kadar serotonin pasien anak dengan ASD, pada kelompok yang mendapatkan terapi Risperidon pada awal penelitian, dan minggu ke 8.
4. Mengukur kadar serotonin pasien anak dengan ASD, pada kelompok yang mendapatkan terapi Aripiprazole pada awal penelitian, dan minggu ke 8.
5. Membandingkan perubahan nilai ABC-I pasien anak dengan ASD, pada kelompok yang mendapatkan terapi Risperidon dan Aripiprazole, pada minggu awal penelitian, minggu ke 4, dan minggu ke 8.
6. Membandingkan kadar Serotonin pasien anak dengan ASD, pada kelompok yang mendapatkan terapi Risperidon dan Aripiprazole, pada awal penelitian dan minggu ke 8.
7. Menentukan korelasi kadar Serotonin dengan perubahan nilai ABC-I pasien anak dengan ASD, pada kelompok yang mendapatkan terapi Risperidon dan Aripiprazole.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis dari penelitian ini adalah

1. Terdapat perbedaan kadar serotonin dan tingkat iritabilitas pada pasien anak dengan ASD yang mendapat terapi Risperidon dan Aripiprazole.
2. Aripiprazole lebih cepat menurunkan iritabilitas pada pasien anak dengan ASD dibandingkan dengan Risperidone.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **Manfaat Praktis**

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah sebagai bahan acuan bagi Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa/Psikiater untuk penatalaksanaan pasien anak dengan dengan ASD.

##### **Manfaat Teoritis**

1. Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai manfaat terapi Risperidon dan Aripiprazole terhadap gejala iritabilitas pada pasien anak dengan ASD.
2. Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai manfaat terapi Risperidon dan Aripiprazole terhadap kadar serotonin dalam darah pada pasien anak dengan ASD.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Autism Spectrum Disorder (ASD)

##### 2.1.1 Definisi

*Autism Spectrum Disorder (ASD)* adalah gangguan *neurodevelopmental* yang ditandai dengan gangguan dalam perilaku sosial dan interaksi sosial, serta pola perilaku yang berulang dan terbatas. Meskipun autisme digambarkan sebagai satu sindrom, tetapi sebenarnya merupakan spektrum gangguan *neurodevelopmental* dengan variabilitas yang cukup besar dalam presentasi klinis. Variabilitas ini memiliki implikasi penting untuk memahami etiologi, stabilitas gejala, onset, respon pengobatan, dan profil perkembangan sosial-emosional yang telah diamati pada anak-anak dengan ASD (Wink et al., 2014).

Berbagai upaya dilakukan untuk menjelaskan pertanyaan tentang apakah autisme merupakan bentuk skizofrenia? Pada tahun 1980, cukup banyak penelitian yang menunjukkan bahwa autisme adalah gangguan yang berdiri sendiri dan dimasukkan sebagai diagnosis resmi dalam *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-3* dengan menciptakan istilah “gangguan perkembangan pervasif” untuk golongan kondisi yang menyebabkan autisme. Kemudian dalam DSM-4, memberikan fleksibilitas yang lebih luas mengenai cakupan autisme (di atas usia dan tingkat perkembangan) dan juga sesuai dengan *International Classification of Diseases (ICD)-10* yaitu gangguan lain dalam kategori Gangguan Perkembangan Pervasif (GPP), misalnya gangguan Asperger dan konsep sub-ambang untuk beberapa individu, tetapi tidak mencakup semua fitur autisme. Kedua konsep ini berlangsung selama kurang lebih dua dekade. Namun dalam DSM-5 dilakukan

perubahan yang besar misalnya, relatif terhadap klasifikasi multiaksial dan spesifikasi derajat keparahan serta penekanan pada penggunaan instrumen diagnostik untuk mengembangkan kriteria. Istilah Gangguan Perkembangan Pervasif digantikan oleh ASD, dan ditambahkan tentang gangguan komunikasi sosial. Gangguan Asperger, Rett, dan lainnya yang dicantumkan dalam DSM-IV sudah tidak diidentifikasi lagi. Kriteria untuk perilaku terbatas dan berulang dikurangi jumlahnya (walaupun fitur baru yang terkait dengan hipo/hipersensitivitas ditambahkan) dan untuk kelompok ini diperlukan dua dari empat fitur diagnostik. Inovasi lain dari pendekatan DSM-5 termasuk spesifikasi pengubah (misalnya, dengan katatonia) dan tingkat keparahan (Andrés Martin et al., 2018b).

Semua individu yang terkena ASD memiliki trias umum gangguan dalam interaksi sosial, komunikasi verbal dan non-verbal yang terganggu dan atipikal, dan perilaku atau permainan yang berulang. Gangguan signifikan dalam aspek sosial komunikasi dan interaksi sosial membedakan ASD dari gangguan perkembangan lainnya. Autisme dalam bentuk yang paling parah pertama kali dijelaskan oleh Leo Kanner pada tahun 1943, yaitu pasiennya menunjukkan gangguan bahasa yang berat, isolasi sosial, dan stereotip motorik. Hans Asperger juga mendapatkan gejala yang sama pada pasiennya sesuai dengan gambaran kriteria saat itu, tetapi publikasinya tidak diterjemahkan dan diseberluaskan dalam literatur Bahasa Inggris sampai awal 1990-an. Pasien Asperger mirip dengan pasien Kanner, meskipun mereka memiliki kemampuan kognitif dan bahasa yang lebih baik. (B. J. Sadock, & V. A. Sadock)

### **2.1.2 Epidemiologi**

Hasil penelitian dari *Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network of Centers for Disease Control and Prevention* tahun 2014 didapatkan

peningkatan kasus 1/88 anak dengan ASD (2012) menjadi 1/68 (2014). Estimasi peningkatan 30% selama periode 2012 sampai dengan 2014 menunjukkan insiden anak laki laki dengan ASD 5 kali lebih sering daripada anak perempuan. Prevalensi ASD yang meningkat dari 0,04 menjadi 0,50 dalam 30 tahun terakhir disebabkan karena diagnosis ditegakkan pada usia yang lebih muda. Peningkatan kasus ASD pada anak berdampak pada peningkatan kepedulian terhadap anak dengan ASD baik dari bidang kesehatan maupun dari masyarakat. Hal ini berdampak pula pada tingkat kesadaran orang tua tentang pentingnya penegakan diagnosis secara dini, edukasi, dan penatalaksanaan maupun pelayanan kesehatan bagi anak dengan ASD. Penjalinan kerja sama dengan berbagai fasilitas layanan primer dilakukan dalam hal pendeteksian dini dan penatalaksanaan guna meminimalkan dampak yang merugikan bagi anak dengan ASD. Gangguan spektrum autisme sama dengan gangguan neurodevelopmental yang lainnya yang secara umum bersifat non curable dan dapat menimbulkan disabilitas, sehingga memerlukan manajemen penatalaksanaan jangka panjang. Sebagian besar spektrum anak dengan ASD akan menetap sampai dewasa, sehingga berpotensi mengalami berbagai masalah seperti masalah hidup secara mandiri, masalah pekerjaan, gangguan interaksi sosial, gangguan komunikasi, masalah gangguan perilaku, dan kesehatan mental (AUTISME, K. A. D. G. S. ,2018).

### **2.1.3 Etiologi**

Seiring dengan perkembangan pengetahuan mengenai ASD, seringkali mengubah pandangan mengenai etiologi dari penyakit ini. Belakangan, ASD dipercaya merupakan penyakit yang multifaktorial. Beberapa hal yang menjadi hipotesis sebagai etiologi dari gangguan ini adalah sebagai berikut:

### **2.1.3.1 Teori Psikososial.**

Spekulasi Kanner bahwa faktor emosional mungkin terlibat dalam patogenesis autisme membuat orang lain menyimpulkan bahwa kondisi itu selalu disebabkan oleh pengalaman ibu "lemari es" yang tidak responsif terhadap kebutuhan emosional anak. Dalam pandangan ini, psikoterapi intensif diperlukan untuk ibu dan anak, atau kadang-kadang anak dipisahkan dari keluarga dalam upaya untuk memulihkan defisit yang dialaminya. Sayangnya, tidak ada bukti bahwa upaya tersebut manjur, tetapi satu generasi orang tua yang trauma dengan pengalamannya dianggap sebagai faktor penyebab atas kondisi anak mereka. (B. J. Sadock, & V. A. Sadock, 2016).

### **2.1.3.2 Teori Biologi.**

Konsensus saat ini adalah autisme merupakan sindrom perilaku yang disebabkan oleh satu atau lebih faktor yang bekerja pada sistem saraf pusat (SSP). Meskipun kelainan biologis yang mendasari autisme tidak diketahui, beberapa upaya saat ini sedang dilakukan untuk menggambarkan mekanisme neuropatologis yang lebih dapat diuji. (B. J. Sadock, & V. A. Sadock, 2016).

Pada tahun 1980, ketika autisme infantil pertama kali diakui sebagai diagnosis resmi, banyak bukti yang menunjukkan bahwa itu adalah kelainan genetik dan berbasis pada otak. Pada tahun 1990, Brothers menerbitkan sebuah artikel yang menyatakan bahwa ada satu set kecil wilayah pada otak yang terdiri dari "*social brain*" yang didedikasikan untuk memproses informasi yang relevan secara sosial, yaitu amigdala, korteks orbitofrontal, dan korteks temporal ventral dan lateral. Hal itu sejalan dengan perkembangan neuroimaging, yaitu ada peningkatan apresiasi ASD baik sebagai gangguan otak dan sebagai gangguan kognisi sosial.



Jadi, wajar jika banyak studi neuroimaging awal di ASD berfokus pada korelasi saraf kognisi sosial (Van Schalkwyk & Volkmar, 2015, & Andrés Martin et al., 2018b).

### **2.1.3.3 Faktor genetik.**

Peningkatan risiko ASD di antara saudara kandung menunjukkan bahwa faktor genetik berperan dalam ASD. Sebuah studi prospektif skala besar dari saudara kandung bayi dari anak-anak dengan ASD menemukan bahwa sekitar 20% dari saudara kandung ini mewariskan ASD, dengan hampir tiga kali lipat peningkatan tingkat risiko untuk saudara laki-laki versus perempuan (Ozonoff, dkk., 2011). Jika dalam keluarga mempunyai dua anak terdiagnosis ASD, kemungkinan anak tambahan berikutnya dengan diagnosis ASD adalah 1:3, hal ini menunjukkan bahwa komponen genetik sangat kuat. (Eric J. Mash, Russell A. Barkley, 2014).

#### **2.1.3.3.1 Studi Kembar**

Studi kembar menunjukkan bahwa genetika memainkan peran sentral dalam etiologi ASD. Studi kembar telah melaporkan tingkat kesesuaian mulai dari 60-96% pada kembar monozigot hingga 0-23% pada kembar dizigotik, tergantung pada sampel dan klasifikasi diagnostik (Bailey, Le Couteur, Gottesman, & Bolton, 1995). Namun, studi kembar berbasis populasi baru-baru ini menemukan bahwa faktor lingkungan menyumbang sekitar 55% dari ASD, sementara heritabilitas genetic berkontribusi kurang dari 40% ((Hallmayer et al., 2011a).

#### **2.1.3.3.2 Fenotipe Autisme**

Dalam beberapa dekade terakhir, banyak penelitian yang lebih spesifik untuk mendefinisikan fenotipe autisme yang lebih luas. Istilah "fenotipe autisme yang lebih luas" mengacu pada gagasan bahwa kerabat orang dengan ASD mungkin tidak memiliki gangguan itu sendiri, tetapi dapat mengekspresikan "varian yang lebih rendah" yang dihasilkan dari gen bersama (Baron-Cohen & Hammer, 1997).

Biasanya, fenotipe autisme yang lebih luas didefinisikan mengalami kesulitan dalam satu atau lebih dari gejala (keterampilan sosial, keterampilan komunikasi, perilaku berulang) ASD. Karakteristik ini ditemukan pada 4-20% saudara kandung yang tidak memenuhi kriteria ASD (Raznahan et al., 2009). Beberapa orang tua juga menunjukkan fitur fenotipe ASD yang lebih luas (Bailey dkk., 1995; Folstein & Rutter, 1977; Losh dkk., 2009).

#### **2.1.3.3.3 Gen kerentanan ASD**

Bukti terbaru menunjukkan beberapa jalur genetik yang mengarah pada perkembangan ASD. Lebih dari 200 kandidat gen telah didokumentasikan untuk penelitian ASD (Basu, Kollu, & Banerjee-Basu, 2009), dan sekarang disarankan bahwa hampir 1.000 gen dapat berkontribusi pada risiko ASD dan kondisi terkait. Beberapa gen risiko ASD dan lokus kromosom yang diketahui, termasuk SHANK2, SHANK3, NLGN4, 15q11-13, dan 16p11.2, memiliki beberapa varian yang secara berbeda mempengaruhi manifestasi ASD. Upaya saat ini difokuskan pada subtipe untuk menemukan perbedaan potensial karena jenis kelamin, kognisi, bahasa, dan adanya regresi (Eric J. Mash, Russell A. Barkley, 2014). Sekitar 10-20% individu dengan ASD memiliki sindrom genetik yang dapat diidentifikasi, mutasi genetik yang dapat diamati, atau *de novo copy number variants* (CNV) (Abrahams & Geschwind, 2008). Di antara kasus-kasus yang memiliki penyebab genetik yang diketahui, duplikasi dan penghapusan yang teridentifikasi dari wilayah kromosom 15q11-13 dan 16p11.2 hanya sekitar 1% kasus (Miles, 2011). Singkatnya, tampaknya tidak ada gen tunggal yang dapat menyebabkan sindrom autisme. Sebaliknya, tampaknya ada beberapa mutasi gen langka, baik secara individu atau bersama-sama dengan mutasi genetik umum atau langka lainnya, yang mengakibatkan sindrom ini (Lederer et al., 2008). Gen dan mutasi

yang teridentifikasi tidak spesifik untuk ASD dan juga terlibat dalam kelainan dan fenotipe ASD yang serupa (misalnya, kesulitan bahasa). Terlepas dari kompleksitas dan sejumlah besar gen risiko ASD yang telah diidentifikasi, perlu dicatat bahwa gen ini tampaknya mempengaruhi jalur umum tertentu di otak, yang mungkin menawarkan kemungkinan target untuk pengembangan obat (Stephenson & Fitzgerald, 2010).

#### **2.1.3.3.4 Kondisi lain komponen genetik**

ASD juga telah dikaitkan dengan kondisi lain dengan komponen genetik yang kuat, misalnya *fragile X syndrome* and tuberous sclerosis. Pada *Fragile X syndrome*, sebuah kromosom X dicatat menjadi "rapuh" dalam hal itu, ketika ditanam dalam media khusus yang kekurangan asam folat, ada tempat yang biasanya patah. Mutasi *Fragile X syndrome* biasanya melibatkan pengulangan triplet sitosin-guanin-guanin dalam domain regulasi gen FMR1, yang dapat diperkuat dengan generasi berikutnya. Tanda-tanda fisik dari kondisi ini termasuk fasies yang khas, testis yang membesar, keterbelakangan mental, dan ciri-ciri autisme. Didapatkan juga kesulitan perilaku termasuk masalah perhatian, impulsif, dan kecemasan. (B. J. Sadock, & V. A. Sadock, 2016).

#### **2.1.3.4 Faktor Resiko Lingkungan**

Mengingat temuan baru-baru ini tentang pengaruh kuat lingkungan bersama pada anak kembar yang mengembangkan ASD (Hallmayer et al., 2011), penting untuk memeriksa kemungkinan kontribusi lingkungan selama tahun pertama kehidupan.

##### **2.1.3.4.1 Faktor prenatal dan perinatal**

Beberapa penelitian telah menunjukkan peningkatan tingkat komplikasi prenatal dan perinatal untuk ASD, termasuk infeksi pada ibu, kondisi medis ibu,

paparan obat prenatal, dan komplikasi kelahiran (Gardener, Spiegelman, & Buka, 2009, 2011). Misalnya, ibu yang mengalami demam selama kehamilan telah dikaitkan dengan resiko dua kali lipat lebih tinggi, dengan resiko terbesar pada trimester pertama dan kedua. Namun, untuk ibu yang mengalami influenza selama kehamilan, tidak didapatkan hubungan yang spesifik (Pukki et al., 2022).

Selain itu, jika ibu memiliki salah satu dari beberapa kondisi medis-diabetes (tipe 2 atau kehamilan), hipertensi kronis, atau obesitas sebelum hamil, ini berkorelasi dengan 60% risiko autisme dan peningkatan risiko 150% untuk bawaan keterlambatan mental (Krakowiak dkk., 2012). Infeksi dan kondisi medis ibu telah dihipotesiskan menyebabkan gangguan respon imun dan proses pematangan pada periode perkembangan kritis (Anderson et al., 2012b).

Komplikasi obstetrik saat lahir, termasuk skor Apgar yang rendah, presentasi bokong, gawat janin, dan ketidakcocokan ABO atau Rh, juga telah dikaitkan dengan autisme (Gardener dkk., 2011). Ini mungkin akibat hipoksia prenatal atau kelahiran yang mempengaruhi fungsi sistem saraf pusat (SSP) dan perkembangan selanjutnya. Selain itu, operasi caesar nonelektif telah dikaitkan dengan peningkatan tingkat ASD, menunjukkan bahwa kondisi yang sudah ada sebelumnya dalam perkembangan prenatal dan belum tentu merupakan komplikasi dari operasi itu sendiri dapat menjadi faktor risiko (Anderson et al., 2012b).

Kondisi lain yang dikemukakan untuk peningkatan risiko ASD adalah paparan prenatal terhadap obat-obatan. Sebuah studi berbasis populasi yang besar secara prospektif memperoleh data tentang penggunaan obat resep ibu; para peneliti menemukan peningkatan risiko ASD dua kali lipat dengan pengobatan ibu dengan selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) selama kehamilan, dan hampir tiga kali lipat peningkatan dengan penggunaan obat selama trimester

pertama kehamilan (Croen, Grether, Yoshida, Odouli , & Hendrick, 2011). Hasil ini mendukung penelitian sebelumnya yang menyebutkan kelainan pada jalur serotonin dan serotoninergik pada ASD ((Ecker et al., 2013). Demikian pula, paparan valproat selama kehamilan untuk mengobati epilepsi ibu dikaitkan dengan peningkatan risiko diagnosis ASD hampir dua kali lipat (Christensen dkk., 2013; B. J. Sadock, & V. A. Sadock, 2016).

#### **2.1.3.4.2 Umur maternal dan paternal**

Sebagian besar hasil penelitian yang dilakukan hingga saat ini menunjukkan hubungan antara usia orang tua lanjut dan risiko ASD, meskipun beberapa hasilnya tidak konsisten (Hultman, Sandin, Levine, Lichtenstein, & Reichenberg, 2011) . Pria berusia 50 tahun atau lebih tua 2,2 kali lebih mungkin memiliki anak dengan ASD dibandingkan pria berusia kurang dari 30 tahun. Mengingat meningkatnya tingkat kelahiran dari orang tua yang lebih tua, ini adalah temuan menarik yang dapat berkontribusi pada peningkatan terjadinya ASD (Eric J. Mash, Russell A. Barkley, 2014).

#### **2.1.3.4.3 Toxin Lingkungan**

Racun lingkungan diketahui memberikan efek teratogenik pada perkembangan SSP, sehingga kemungkinan peran agen ini dimasukkan dalam etiologi autisme. Salah satu yang menjadi pusat perhatian adalah merkuri (thimerosal) yang sebelumnya digunakan dalam vaksin, tetapi sampai saat ini tidak ada bukti empiris yang konsisten antara autisme dan vaksin (Wilson, Mills, Ross, McGowan, & Jadad, 2003). Beberapa penelitian telah meneliti paparan merkuri dari sumber lain (misalnya, amalgam gigi, emisi industri atau polusi air, dan ikan atau makanan laut). Sebuah studi baru-baru ini tidak menemukan perbedaan dalam konsentrasi darah merkuri pada anak-anak dengan ASD dibandingkan dengan anak-

anak dengan perkembangan normal, hal ini menunjukkan bahwa merkuri kemungkinan tidak memainkan peran utama (Ashwood et al., 2011).

Beberapa penelitian telah meneliti dampak paparan polutan lingkungan dan pestisida. Sebuah studi epidemiologi menemukan bahwa anak-anak yang ibunya tinggal di dekat jalan raya selama kehamilan memiliki risiko hampir dua kali lipat lebih besar untuk mengembangkan ASD, hal ini menunjukkan peran potensial paparan polutan (Ashwood et al., 2011). Beberapa penelitian telah meneliti paparan pestisida dan telah menyarankan peran potensial ini dalam pengembangan ASD juga (Eskenazi dkk., 2007; Roberts dkk., 2007). Mekanisme potensial yang dihipotesiskan adalah bahwa polutan lingkungan dapat mengganggu hormon tiroid (Roberts dkk., 2007), yang telah terlibat dalam cacat intelektual, tuli, dan masalah bicara (Porterfield, 1994). Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi hubungan antara racun dan ASD (Ashwood et al., 2011).

### **2.1.3.5 Neurokimia.**

#### **2.1.3.5.1 Asam Gamma Aminobutirat**

Gamma aminobutyric acid (GABA) diproduksi, atau disintesis, dari asam amino glutamat (asam glutamat) melalui aksi enzim glutamat asam dekarboksilase, atau GAD dan memiliki hubungan kompleks dan homeostatik yang menyeimbangkan rangsangan saraf. Pada otak yang imatur, reseptor GABA berbeda dari otak orang dewasa. GABA mewakili neurotransmitter rangsang utama selama perkembangan otak, dan itu mempengaruhi proliferasi, migrasi, pematangan sinaps, diferensiasi, dan kematian sel (Owens, D. F, dkk 2002).

Perubahan pada sistem gabaminergik dan glutaminergik menyebabkan gangguan keseimbangan rangsang/hambatan dan juga merupakan mekanisme potensial untuk perilaku autisme dan berbagai gangguan neurodevelopmental. Teori

ketidakseimbangan rangsang/penghambatan untuk gangguan perilaku sosial telah ditunjukkan melalui depolarisasi sel untuk jangka waktu yang lama di korteks prefrontal medial tikus. Peningkatan keseimbangan rangsang/hambatan memprovokasi gangguan yang mendalam dalam pemrosesan informasi dan disfungsi perilaku sosial (Yizhar, O. dkk, 2011).

Pengurangan GABA telah terdeteksi dalam studi spektroskopi resonansi magnetik pada subjek dengan cara yang bergantung pada usia, motorik, visual, pendengaran, area somatosensori, dan di wilayah perisylvian dari hemisfer kiri, yang mengarah ke pemrosesan informasi yang abnormal ((Rojas et al., 2014). Ketidakseimbangan antara mekanisme rangsang dan penghambatan dalam GABA dan neurofisiologi glutamat telah dikaitkan dengan gangguan neurodevelopmental lainnya seperti keterlambatan perkembangan global dan keterbelakangan mental, skizofrenia, dan epilepsy (Puts, T. C, dkk, 2017).

#### **2.1.3.5.2 Glutamat**

Glutamat adalah neurotransmitter rangsang utama di korteks mamalia. Ada tiga kelas utama reseptor glutamat, yang dikenal sebagai reseptor N-Metil-D-aspartat (NMDARs), reseptor asam-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionat (AMPArs), dan metabotropik glutamate (Petroff, O.A, 2002). Baik NMDAR dan AMPAR juga telah terlibat dalam ASD dan banyak bukti mendukung hipotesis ini (Essa, M.M.dkk, 2013)

Pada manusia, peningkatan farmakologis atau penekanan fungsi NMDAR telah menentukan peningkatan gejala ASD (Lee et al., 2022). Secara khusus, agonis NMDAR (D-cycloserine) secara signifikan mengurangi penarikan sosial dan perilaku berulang. Demikian pula, pemberian antagonis NMDAR (memantine) meningkatkan

stereotip, kelesuan, lekas marah, hiperaktif, dan kurangnya perhatian menunjukkan disfungsi NMDAR dua arah (Hosenbocus, S, 2013).

### **2.1.3.5.3 Serotonin**

Serotonin [5-hydroxytryptamine (5HT)], produk perantara metabolisme triptofan, terutama terletak di sel enterochromaffin usus, neuron serotoninergik otak, dan trombosit darah. 5HT berkedudukan sebagai neurotransmitter di sistem saraf pusat (Walther DJ dkk.,1999), tetapi juga memainkan peran yang beragam dalam sistem kardiovaskular, termasuk agregasi trombosit dan pengaturan tonus pembuluh darah (Biokimia et al., 2010). 5HT ditemukan oleh Rapport pada tahun 1942 dan diisolasi dari serum daging sapi dan dinamai “serotonin” karena efek vasokonstriktornya (Freyburger dkk.,1952).

Beberapa penelitian telah menunjukkan keterlibatan sistem serotonin dalam etiologi autisme selama perkembangan otak awal (Yang, C.J, 2014). Serotonin adalah neurotransmitter kelompok monoamine; itu terlibat dalam modulasi beberapa peristiwa perkembangan, termasuk pembelahan sel, proliferasi kortikal, migrasi, diferensiasi, plastisitas kortikal, dan synaptogenesis (Celada, P, 2013, Gaspar, P, 2003). Serotonin mengintervensi berbagai fungsi otak seperti memori, kemampuan belajar, dan berperan sebagai modulator tidur dan mood (Jenkins, T.A, 2016, Rose'Meyer, R. A, 2013). Sinyal serotonin memainkan peran penting dalam memodulasi berbagai perilaku seperti suasana hati, emosi, tidur, dan nafsu makan. Jadi, selama beberapa decade, serotonin berperan dalam munculnya gejala ASD ketika sinyal serotonin menjadi tidak normal, termasuk hiperserotonemia atau sintesis yang berubah di otak, dan keefektifan perawatan obat terkait serotonin (Tamada & Takumi, 2015). Banyak studi mengkonfirmasi peran serotonin dalam patofisiologi autisme. Namun, mekanisme elevasi masih belum pasti dan



hubungannya dengan fungsi serotonergik sentral memerlukan penelitian lebih lanjut (Muller et al., 2016b).

#### **2.1.3.5.4 Dopamin**

Sejumlah penelitian telah memaparkan bahwa ASD dapat dikaitkan dengan disfungsi dopaminergik dan telah berhipotesis bahwa ketidakseimbangan dopamin di daerah otak tertentu dapat menyebabkan perilaku autisme (Dichter, G.S, 2012). Secara khusus, subjek anak dengan ASD telah menunjukkan perubahan dalam jalur pensinyalan dopaminergik ke mesokortikal dan mesolimbik yang memainkan peran penting dalam kognisi dan perilaku sosial (Tidey, J.W, 1996), seperti berkurangnya pelepasan dopamin di korteks prefrontal dan berkurangnya respons saraf di nukleus accumbens (Ernst, M, 1997, Chevallier, 2012).

Sebuah studi baru-baru ini mendukung hipotesis bahwa sirkuit mesocorticolimbic dapat memengaruhi perilaku sosial melalui kontrol dua arah proyeksi dopaminergik dari area tegmental ventral ke nucleus accumbens. Secara khusus, stimulasi optogenetik neuron area tegmental ventral dopaminergik menentukan aktivasi reseptor D1 yang mengarah pada peningkatan waktu yang dihabiskan hewan dalam interaksi sosial, sedangkan penghambatan memiliki efek sebaliknya (Gunaydin, L.A, 2014).

#### **2.1.3.5.5 Melatonin**

Anak-anak dengan ASD sering mengalami gangguan tidur, seperti kesulitan jatuh dan tetap tertidur, dan parasomnia (Miano, S, 2007, Souders, M.C, 2017). Melatonin adalah pengatur utama ritme tidur-bangun, mengurangi latensi tidur, merupakan antioksidan kuat, memiliki peran dalam neurodevelopmental dan plastisitas, dan dapat menjadi penting dalam homeostasis plasenta dan imunitas (Bubenik, G.A, 2002). Studi yang melibatkan individu dengan autisme menunjukkan

penurunan kadar melatonin atau melatonin metabolit plasma dan menurunkan tingkat ekskresi melatonin sulfat urin (Tordjman, S, 2013).

#### **2.1.3.5.6 Opioid endogen**

Opioid endogen adalah peptida yang bertindak sebagai neuromodulator di SSP. Ada tiga jenis opioid, yaitu beta-endorfin, enkefalin dan dinorfin. Pemberian opioid menentukan efek perilaku, seperti ketidakpekaan terhadap rasa sakit, labilitas afektif, perilaku stereotip, dan sosialisasi yang berkurang (Sandman, C.A, 1992). Ini adalah alasan untuk penggunaan antagonis opioid seperti naltrexone dalam merawat anak-anak dengan autisme. Meskipun tampaknya ada efek sederhana dari agen-agen ini pada tingkat aktivitas dan agitasi yang tinggi secara keseluruhan, hasilnya mengecewakan. Baru-baru ini, pekerjaan berpusat pada potensi penggunaan agen seperti oksitosin yang dapat memengaruhi keterikatan dan sistem otak sosial secara lebih langsung. (B. J. Sadock, & V. A. Sadock, 2016).

#### **2.1.3.6 Teori imunitas Autisme.**

Beberapa penelitian mendapatkan bahwa ada kemungkinan peran faktor imunologis dalam autisme. Ada anggapan bahwa antibodi ibu yang ditujukan terhadap janin dapat diproduksi di dalam rahim. Ada juga laporan tentang autisme yang terkait dengan infeksi virus. Kontroversi yang cukup besar telah muncul atas pertanyaan apakah paparan imunisasi Measles-Mumps-Rubella (MMR) mungkin menjadi faktor penyebab. Asumsi ini sebagian besar berdasar pada laporan kasus yang menghubungkan timbulnya autisme dengan imunisasi; namun, telah lama diketahui bahwa sejumlah kecil anak dengan autisme mengalami regresi perkembangan, dan sebagian besar bukti yang ada tidak mendukung hubungan kausatif dengan imunisasi. Potensi efek negatif dari peningkatan anak-anak yang tidak kebal terhadap campak cukup besar. (B. J. Sadock, & V. A. Sadock, 2016).

### **2.1.3.7 Faktor Epigenetik.**

Penyebab autisme diterima secara luas berasal dari genetik yang kuat, tetapi peningkatan prevalensi dan penelitian terbaru tentang genetika autisme menunjukkan bahwa penyebab autisme juga terkait dengan gen-oleh-lingkungan. Epigenetik mengacu pada regulasi reversible dari berbagai fungsi genom, independen dari urutan DNA, dimediasi terutama melalui metilasi DNA, urutan kromatin, dan ekspresi gen yang dimediasi RNA (Hendren, 2013). Beberapa perubahan epigenetic seperti hipo- atau hiper-metilasi ditemukan pada ASD. Epigenetik juga ditengarai memiliki peran penting dalam menifestasi gangguan ASD dalam hubungan faktor genetik dan lingkungan.

Panduan yang dikeluarkan oleh NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) tahun 2011 menyebutkan beberapa faktor risiko terjadinya ASD, yaitu:

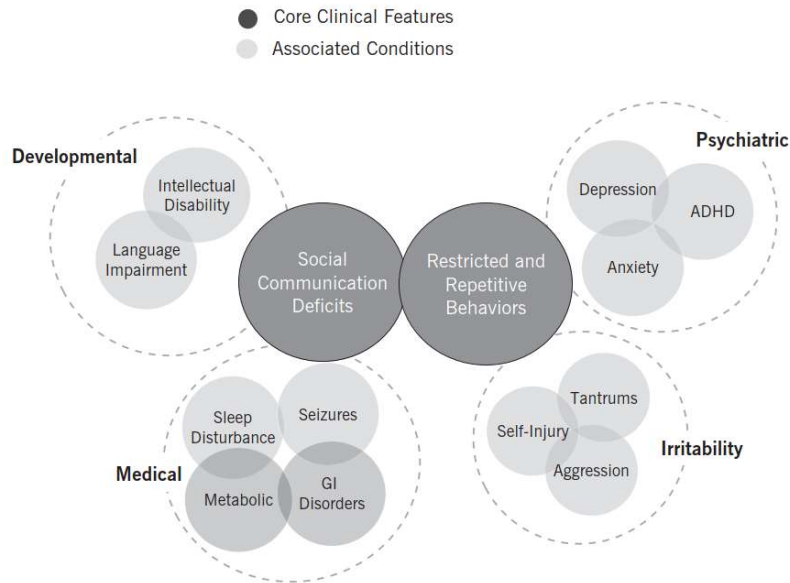
- Saudara kandung dengan gangguan autism
- Orang tua dengan riwayat gangguan psikosis menyerupai skizofrenia
- Orang tua dengan riwayat gangguan afektif
- Usia ayah dan ibu diatas 40 tahun
- Berat lahir kurang dari 2500 gram
- Kelahiran premature
- Perawatan di NICU
- Adanya kelainan kongenital
- Pria
- Ancaman aborsi pada usia kehamilan kurang dari 20 minggu
- Tinggal di kota

Selain itu, NICE juga menyebutkan bahwa terdapat penyakit yang berhubungan dengan ASD. Beberapa penyakit yang dihubungkan dengan terjadinya ASD dan prevalensinya adalah :

- - Instabilitas intelektual (8%-27,9%)
- - Fragile X syndrome (24%-60%)
- - Tuberous sclerosis (36%-79%)
- - Ensefalopati neonates/ensefalopati epilepsy/spasme pada bayi (4%-14%)
- - Cerebral Palsy (15%)
- - Sindrom Down (6%-15%)
- - Muscular dystrophy (3%-37%)
- - Neurofibromatosis (4%-8%)

#### **2.1.4 Manifestasi Klinis**

Meskipun ASD dianggap sebagai gangguan neurodevelopmental, tidak ada penanda biologis atau tes medis untuk mendiagnosis ASD. Oleh karena itu, diagnosis ASD didasarkan pada gejala perilaku dan riwayat perkembangan. DSM-5 (APA, 2013) memperkenalkan ASD pada dua dimensi gejala utama. Lebih lanjut, DSM-5 mengaitkan dengan komorbiditas gangguan perkembangan, gangguan kejiwaan, dan komplikasi medis (lihat Gambar 1 untuk gambaran umum). Pengakuan komorbiditas ini memberikan perspektif yang lebih luas tentang ASD, tetapi pada saat yang sama, hal itu memperumit proses diagnostik dan mendukung pentingnya evaluasi interdisipliner (Eric J. Mash, 2014).



Gambar 1. Gejala klinis ASD dan komorbiditas yang terkait (Martin, A., Volkmar, F. R., & Lewis, M, 2007)

Dalam DSM-5, trias gangguan yang sebelumnya digunakan dalam interaksi sosial, komunikasi, dan minat/perilaku yang berulang dan terbatas dipecah menjadi dua domain: komunikasi sosial dan perilaku terbatas dan berulang. Empat kriteria yang termasuk dalam kelompok komunikasi sosial semuanya harus dipenuhi (lihat Tabel 1), sedangkan dalam domain perilaku terbatas dan berulang, dua dari empat kriteria harus dipenuhi. Kategori terakhir termasuk kriteria yang mencerminkan kesulitan sensorik (kepekaan berlebihan atau kurang terhadap lingkungan). Keempat gejala tersebut harus ada pada anak usia dini. Karena kekhawatiran bahwa sejumlah besar individu mungkin kehilangan kelayakan layanan, aturan pengecualian memungkinkan individu dengan gangguan Asperger dan gangguan perkembangan pervasif-tidak ditentukan lain dan autisme yang berfungsi lebih tinggi untuk mempertahankan diagnosis mereka, dengan secara

efektif untuk individu yang telah memiliki diagnosis sehingga, secara efektif, dua sistem akan tetap digunakan untuk beberapa waktu.

Tabel 1. Kriteria diagnostik

---

Kriteria diagnostik DSM-5, terdapat kriteria-kriteria yang digunakan untuk menegakkan diagnosa *Autisme Spectrum Disorder (ASD)*, yaitu:

---

- A. Adanya keterbatasan berkomunikasi dan berinteraksi social dalam berbagai konteks, yang termanifestasi dalam bentuk:
1. Keterbatasan dalam hubungan sosial-emosional yang bersifat timbal-balik dengan orang lain, misalnya sulit atau tidak mampu bercakap-cakap dua arah, gagal memulai atau merespon interaksi sosial, sulit berbagi atau berempati.
  2. Keterbatasan dalam komunikasi non verbal yang digunakan untuk berinteraksi sosial, misalnya gagal dalam mengintegrasikan komunikasi verbal dan non verbal, minim atau tidak adanya kontak mata, kesulitan dalam memahami dan menggunakan bahasa tubuh, adanya kekurangan yang menyeluruh dalam ekspresi wajah dan bentuk-bentuk komunikasi nonverbal lainnya.
  3. Keterbatasan dalam membangun, menjaga, dan memahami hubungan sosial, misalnya sulit menyesuaikan perilaku sesuai dengan konteks sosial, sulit bermain imajinatif, sulit berteman, tidak memiliki ketertarikan pada teman sebaya.
- 
- B. Adanya pola perilaku, minat, dan aktivitas yang spesifik serta berulang-ulang, yang termanifestasi setidaknya dalam dua hal berikut:
1. Adanya gerakan motorik, penggunaan benda, atau perkataan yang diulang-ulang, misalnya *sim-ple motor stereotypies*, menjejer-jejerkan mainan, *echolalia*, *idiosyncratic phrases*.
  2. Adanya dorongan untuk melakukan perilaku verbal maupun nonverbal yang memiliki pola yang sama, menjadi rutinitas yang kaku, dan sulit untuk diubah, misalnya menunjukkan ketidaknyamanan saat mengalami perubahan-perubahan kecil, sulit mengalami transisi, pola berpikir yang rigid, adanya ritual atau kebiasaan menyapa, harus melalui rute yang sama atau makan makanan yang sama setiap hari.
  3. Memiliki minat yang sangat terbatas dan menunjukkan abnormalitas dalam intensitas atau konsentasi, misalnya sangat lekat terhadap benda-benda yang tidak lazim.
  4. Hipersensitif atau hiposensitif terhadap input sensoris, atau memiliki ketertarikan yang tidak lazim terhadap hal-hal yang ada di lingkungan sekitar, misalnya mengabaikan rasa sakit, memberi respon yang aneh terhadap suara atau tekstur tertentu, memiliki kesukaan yang berlebihan
-

---

untuk mencium atau menyentuh benda tertentu, sangat terpesona dengan cahaya atau gerakan tertentu.

---

C. Simptom-simptom harus muncul dalam periode perkembangan awal (akan tetapi dalam perkembangannya simptom-simptom tersebut dapat tertutupi atau berkurang karena adanya efek belajar).

---

D. Simptom-simptom tersebut mengakibatkan gangguan yang signifikan dalam aspek sosial, pekerjaan, atau aspek-aspek penting lainnya dalam kehidupan.

---

E. Gangguan ini tidak lebih baik dijelaskan oleh gangguan perkembangan intelektual (disabilitas intelektual) atau keterlambatan perkembangan global. Gangguan perkembangan intelektual dan ASD sering terjadi bersamaan; Untuk membuat diagnosis komorbiditas ASD dan gangguan perkembangan intelektual, komunikasi sosial harus di bawah yang diharapkan untuk tingkat perkembangan umum.

Catatan: Individu dengan diagnosis DSM-IV gangguan autistik, gangguan Asperger, atau gangguan perkembangan pervasif yang tidak ditentukan lain, harus diberikan diagnosis ASD. Individu yang memiliki defisit yang nyata dalam komunikasi sosial, tetapi gejalanya tidak memenuhi kriteria untuk gangguan spektrum autisme, harus dievaluasi untuk gangguan komunikasi sosial (pragmatis).

Tentukan tingkat keparahan saat ini berdasarkan gangguan komunikasi sosial dan pola perilaku berulang yang terbatas (lihat Tabel 2):

- Memerlukan dukungan yang sangat substantial
- Membutuhkan dukungan substantial
- Membutuhkan dukungan

Tentukan jika:

- Dengan atau tanpa gangguan intelektual yang menyertai
- Dengan atau tanpa gangguan bahasa yang menyertai

Tentukan jika:

- Terkait dengan kondisi genetik atau medis lain yang diketahui atau faktor lingkungan (Catatan pengkodean: Gunakan kode tambahan untuk mengidentifikasi genetik terkait atau kondisi medis lainnya.)
- Terkait dengan masalah neurodevelopmental, mental, atau perilaku

Tentukan jika:

- Dengan katatonia (lihat kriteria untuk katatonia terkait dengan gangguan mental lain, hal. 135, untuk definisi) (Catatan pengkodean: Gunakan kode tambahan F06.1 katatonia terkait dengan gangguan spektrum autisme untuk menunjukkan adanya katatonia komorbid.)
- 

Perubahan lain dalam pendekatan DSM-5 melibatkan keputusan menyeluruh untuk meninggalkan penggunaan kategori yang tidak ditentukan dan pendekatan multiaksial untuk diagnosis yang telah ada sejak DSM-III. Dalam DSM-5

serangkaian penentu disediakan, misalnya, jika ada faktor etiologi yang diketahui. Penentu kedua memungkinkan deskripsi tingkat dukungan yang diperlukan dan dampak pada tingkat fungsi untuk dua domain kriteria. Penentu tingkat keparahan ini berkisar dari level 1 hingga 3, yang menunjukkan kebutuhan akan dukungan, dukungan substansial, atau dukungan yang sangat substansial. Ditegaskan secara eksplisit bahwa penentu tingkat keparahan tidak berhubungan langsung dengan kualifikasi atau kebutuhan akan layanan karena mereka tidak memperhitungkan profil kemampuan seseorang atau hierarki individu dari tujuan intervensi. Penentu ketiga dapat digunakan untuk menunjukkan adanya disabilitas intelektual yang terkait dan penentu keempat untuk menunjukkan apakah ada gangguan bahasa. Sebuah specifier akhir memungkinkan adanya katatonia (Tabel 2).

Konsep spektrum autisme berguna secara klinis karena variasi gejala yang dramatis baik di dalam maupun di antara setiap kategori diagnostik, mulai dari gejala yang relatif ringan hingga sangat parah di masing-masing dari tiga area gangguan. Gangguan autistik adalah bentuk gangguan yang paling parah; banyak individu yang terkena adalah non-verbal atau memiliki gangguan kognitif yang signifikan, dan banyak yang memiliki stereotip motorik yang parah dan perilaku mengganggu. (APA 2022)

Tabel 2. Tingkat keparahan ASD menurut DSM-5-TR (APA, 2022)

<b>Tingkat Keparahan</b>	<b>Komunikasi Sosial</b>	<b>Perilaku yang terbatas dan berulang</b>
<b>Level 3</b> "membutuhkan dukungan yang sangat substansial"	Defisit parah dalam keterampilan komunikasi sosial verbal dan nonverbal menyebabkan gangguan fungsi yang parah, inisiasi interaksi sosial yang sangat terbatas,	Perilaku yang tidak fleksibel, kesulitan yang ekstrem dalam menghadapi perubahan, atau perilaku terbatas/berulang secara nyata mengganggu fungsi di semua



	dan respons minimal terhadap tawaran sosial dari orang lain.	bidang. Kesulitan besar/kesulitan mengubah focus atau memulai.
<b>Level 2</b> "memerlukan dukungan substantial"	Deficit yang nyata dalam keterampilan komunikasi sosial verbal dan nonverbal: gangguan sosial terlihat bahkan dengan dukungan di tempat; inisiasi interaksi sosial yang terbatas; dan respon yang berkurang atau abnormal terhadap tawaran sosial dari orang lain.	Ketidakfleksibelan perilaku, kesulitan mengatasi masalah perubahan, atau perilaku terbatas/berulang lainnya muncul cukup sering untuk menjadi jelas bagi pengamat biasa dan mengganggu fungsi dalam berbagai konteks. Distress dan/atau kesulitan mengubah focus atau Tindakan.
<b>Level 1</b> "memerlukan dukungan substantial"	Tanpa dukungan di tempat, deficit dalam komunikasi sosial menyebabkan gangguan yang nyata. Kesulitan memulai interaksi sosial, dan contoh yang jelas dari tanggapan yang tidak biasa atau tidak berhasil terhadap tawaran sosial orang lain. Mungkin tampak mengalami penurunan minat dalam interaksi sosial.	Ketidakfleksibelan perilaku, kesulitan mengatasi perubahan, atau perilaku terbatas/berulang lainnya muncul cukup sering untuk menjadi jelas bagi pengamat biasa dan mengganggu fungsi dalam berbagai konteks. Distress dan/atau kesulitan mengubah focus atau Tindakan. Ketidakfleksibelan perilaku menyebabkan gangguan yang signifikan terhadap fungsi dalam satu atau lebih konteks. Kesulitan berpindah antar aktivitas.

Orang tua biasanya melihat tanda-tanda dalam 2 tahun pertama kehidupan anak mereka. Tanda - tanda biasanya berkembang secara bertahap, tetapi beberapa anak autisme awalnya berkembang lebih normal dan kemudian mengalami kemunduran. Perilaku atau kognitif sejak dini penting karena dapat membantu anak autisme memperoleh keterampilan perawatan diri, sosial, dan komunikasi (Sanchack, K. E, 2017).

## 2.2 Irritabilitas pada ASD

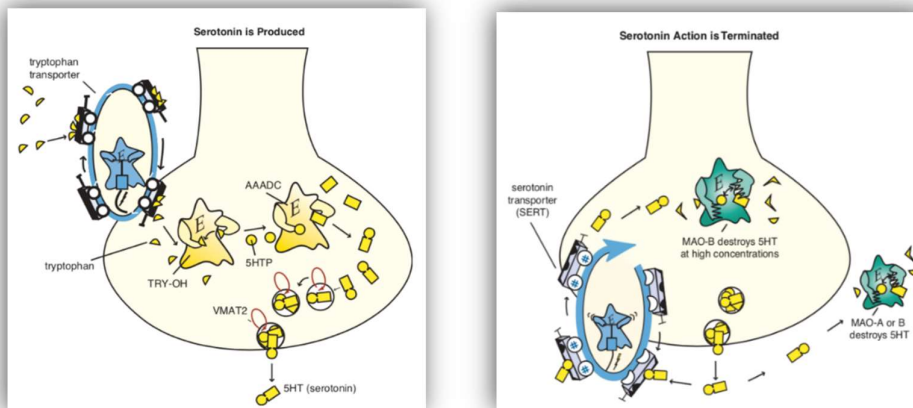
Pada anak dengan ASD, sekitar 68% disertai dengan gejala iritabilitas, agresi, perilaku menantang atau merusak dan melukai diri (Kanne.,2011; Murphy dkk.,2009). Dengan adanya masalah ini dapat memberi dampak pada pribadi dan sosial, termasuk gangguan fungsional yang lebih besar, stress pada keluarga meningkat, dan lingkungan tempat tinggal (Lecavalier dkk.,2006; Mandel.,2008). Banyak penelitian yang menjelaskan korelasi klinis dan kemungkinan faktor resiko iritabilitas dan agresi pada anak dengan ASD. Penelitian yang dilakukan oleh *Autism Treatment Network* dengan menggunakan instrumen *Child Behavior Checklist (CBCL)*, gejala iritabilitas dan agresi dikaitkan dengan fungsi kognitif yang lebih rendah, keparahan ASD yang lebih rendah, gangguan tidur yang cukup signifikan, masalah internalisasi dan perhatian (Hill dkk.2014). Selain itu, data dari *National Database Autism Research* mengidentifikasi variabel-variabel berikut sebagai predictor : (1) impulsif; (2) fungsi intelektual; dan (3) stereotip (Richman dkk.,2013). Tetapi, terlepas dari penelitian-penelitian yang sudah ada, hubungan antara iritabilitas dan agresi pada anak dengan ASD masih kurang dipahami (Hirota et al., 2020)

Ukuran hasil standar yang paling banyak digunakan untuk anak-anak dengan ASD adalah *Aberrant Behavior Checklist (ABC)*. ABC adalah 58 item ukuran penilaian orang tua atau guru yang divalidasi untuk anak-anak dengan disabilitas perkembangan yang menghasilkan 5 skor subskala dalam domain 1. Iritabilitas; 2. Kelesuan/Penarikan Sosial; 3. Stereotip; 4. Hiperaktif; 5. Ucapan yang Tidak Pantas. Untuk gejala iritabilitas, menggunakan subskala *Aberrant Behavior Checklist-Irritability (ABC-i)* yang terdiri dari 15 pertanyaan tentang iritabilitas, agresi, tantrum, agitasi, dan suasana hati yang tidak stabil. Item dinilai pada skala 4 poin (mulai dari

0 hingga 3), dengan skor yang lebih tinggi menunjukkan tingkat keparahan yang lebih besar. (G Aman, 2012). Meskipun ABC pada awalnya dikembangkan untuk mengukur perilaku bermasalah dan untuk menilai efek pengobatan pada ASD dengan iritabilitas, skala ini secara bertahap diadopsi sebagai ukuran hasil untuk studi farmakologis pada individu dengan ASD (Hirota et al., 2020).

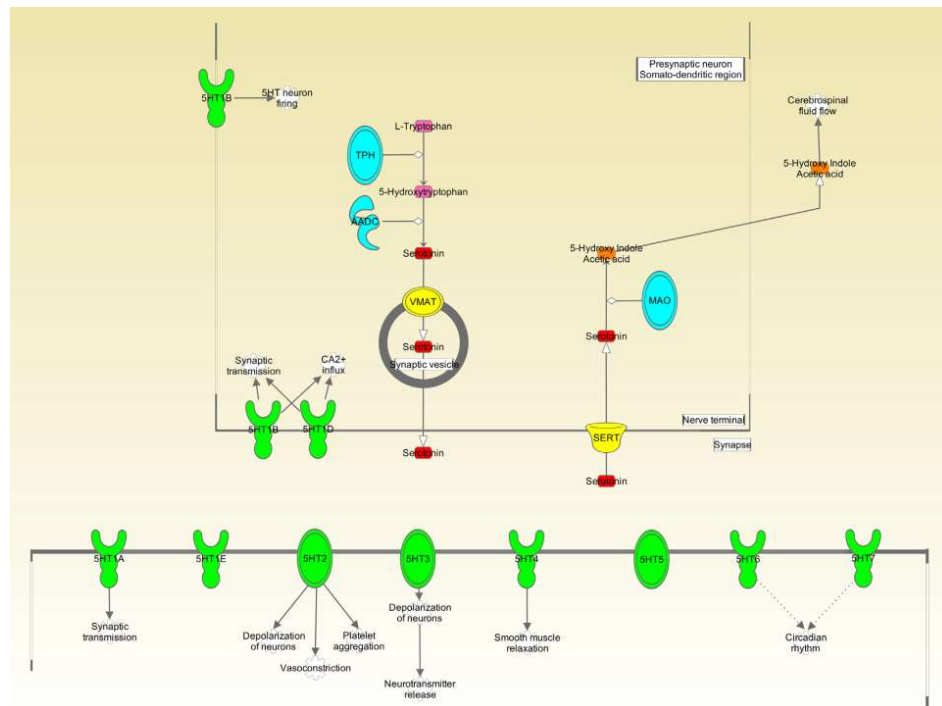
### 2.3. Serotonin

Serotonin juga dikenal sebagai 5-hydroxytryptamine dan disingkat 5HT. Sintesis 5HT dimulai dengan asam amino triptofan, yang diangkut ke otak dari plasma untuk berfungsi sebagai prekursor 5HT. Dua enzim sintetik kemudian mengubah tryptophan menjadi serotonin: pertama tryptophan hydroxylase (TRY-OH) mengubah tryptophan menjadi 5-hydroxytryptophan, dan kemudian asam amino aromatik decarboxylase (AAADC) mengubah 5HTP menjadi 5HT. Setelah sintesis, 5HT diangkut ke dalam vesikula sinaptik oleh transporter monoamine vesikular (VMAT2) dan disimpan di sana sampai digunakan selama neurotransmisi (Stahl, S, 2013).



Gambar 2 : Sintesis serotonin (Stahl 2013)

Tindakan 5HT dihentikan ketika secara enzimatik dihancurkan oleh monoamine oksidase (MAO), dan diubah menjadi metabolit tidak aktif. Neuron serotonergik sendiri mengandung MAO-B, yang memiliki afinitas rendah untuk 5HT, sehingga sebagian besar 5HT dianggap terdegradasi secara enzimatik oleh MAO-A di luar neuron setelah 5HT dilepaskan (Stahl S, 2013). Degradasi 5-HT terutama terjadi oleh protein terikat mitokondria monoamine oksidase A (MAOA), yang mengarah pada produksi metabolit, asam 5-hidroksiindoleasetat (5-HIAA). (Chugani, D. C. 2002). Neuron 5HT juga memiliki pompa pengangkut presinaptik untuk serotonin yang disebut pengangkut serotonin (SERT) yang unik untuk 5HT dan yang mengakhiri aksi serotonin dengan memompakannya keluar dari sinaps dan kembali ke terminal saraf prasinaps di mana ia dapat diulang kembali. disimpan dalam vesikula sinaptik untuk selanjutnya digunakan dalam transmisi neurologis lainnya (Stahl S, 2013, Muller et al., 2016b).



Gambar 3 : Sekilas tentang sistem serotonin yang menggambarkan sintesis, pelepasan, pengambilan kembali, dan degradasi serotonin, serta peran dari reseptor serotonin. TPH = triptofan hidroksilase. AADC = dekarboksilase asam aromatik. VMAT = transporter monoamina vesikular. SERT = pengangkut serotonin. MAO = monoamine oksidase. 5HT1–7 = subkelompok reseptor serotonin (bentuk oval) dan reseptor individu (bentuk piala). Gambar dibuat menggunakan Analisis Jalur Ingenuity (Qiagen, Valencia, CA)

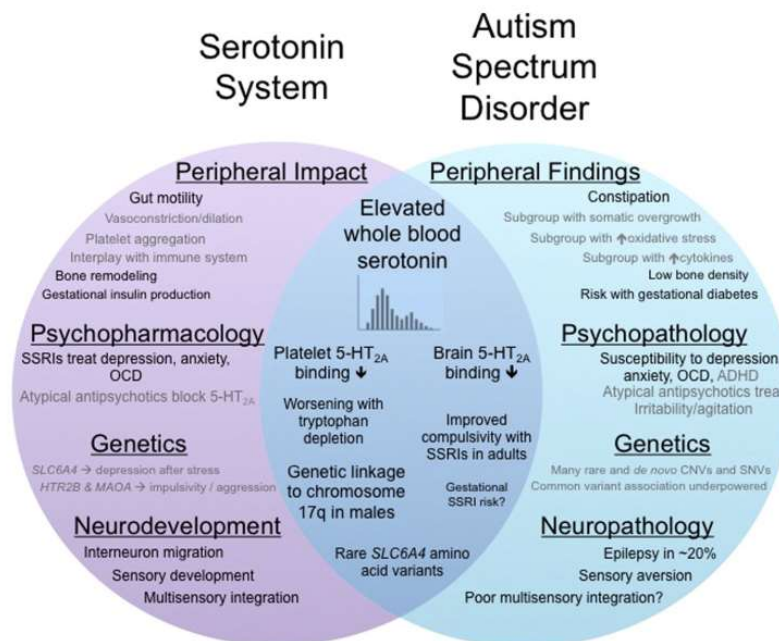
Pada anak autisme, kapasitas sintesis serotonin meningkat secara bertahap antara usia 2 tahun dan 11 tahun ke nilai satu setengah kali nilai normal orang dewasa. Selain itu, dalam penelitian Muller, dkk menunjukkan asimetri dari-[C-11] nilai serapan standar metil-L-triptofan (SUV) di korteks frontal, talamus dan otak kecil pada anak autisme. Data ini menunjukkan bahwa manusia menjalani periode kapasitas sintesis serotonin otak yang tinggi selama masa kanak-kanak, dan bahwa proses perkembangan ini terganggu pada anak-anak autisme dengan beberapa daerah otak yang terkena dampak lebih parah. Deskripsi perubahan semua reseptor serotonin selama perkembangan berada di luar cakupan ulasan singkat ini. Muller, dkk fokus pada reseptor 5HT1A karena perubahan pada reseptor ini menunjukkan hubungan penting dengan daerah otak yang menunjukkan kelainan pada autisme. Pada otak hewan pengerat dewasa, pengikatan reseptor 5HT1A dan imunoreaktivitas tinggi di daerah otak limbik (termasuk septum lateral, CA1 dan dentate gyrus di hipokampus, korteks frontal dan entorhinal), inti raphe dan inti interpedunkular. Imunoreaktivitas seperti reseptor sedang dilaporkan pada beberapa nukleus talamus dan hipotalamus, nukleus traktus soliter, di tegmentum dorsal, di nukleus nervus trigeminal dan di kornu dorsalis medula spinalis. Namun, selama 2 minggu pertama pascakelahiran, konsentrasi tinggi reseptor 5HT1A secara sementara diekspresikan di otak kecil, kolikulus inferior, dan talamus. Sebaliknya,

imunoreaktivitas 5HT1A yang lebih rendah diukur di korteks serebral dan hipokampus. Ekspresi sementara di serebelum dan talamus menunjukkan bahwa ada periode kritis untuk aksi trofik serotonin pada mereka (Muller et al., 2016b).

Individu ASD sangat bervariasi dalam presentasi klinis, tingkat perkembangan, dan respons pengobatan. Kompleksitas ini memacu pencarian intensif untuk mengidentifikasi penanda biologis yang dapat membantu dokter dalam mencapai diagnosis dini dan dalam memprediksi prognosis klinis serta respons pengobatan (Walsh dkk., 2011). Biomarker dapat didefinisikan sebagai variabel biologis yang terkait dengan penyakit yang diinginkan di seluruh dan di dalam individu, dapat diukur secara langsung pada pasien tertentu atau dalam biomaterialnya menggunakan prosedur kuantitatif yang sensitif dan andal. Peningkatan serotonin darah (5-hydroxytryptamine atau 5-HT) adalah biomarker pertama yang diidentifikasi dalam penelitian autisme (Cook et al., 1988b), dan masih merupakan salah satu sifat kuantitatif yang paling konsisten terkait dengan penyakit pada subkelompok pasien ASD yang cukup besar. Peningkatan kadar 5-HT dalam darah tampaknya spesifik untuk autisme, karena tidak ada pada individu dengan gangguan kognitif, dan didistribusikan secara merata dalam subtype Gangguan Perkembangan Pervasif yang berbeda (yaitu, Gangguan Autistik vs Gangguan Perkembangan Pervasif yang Tidak Ditentukan) (Muller et al., 2016b)

Konsistensi hubungan antara peningkatan kadar darah 5-HT dan autisme, serta relevansi peran 5-HT dalam neurodevelopmental, secara kolektif menjadikan kadar darah 5-HT sebagai kandidat utama untuk panel biomarker ASD komprehensif yang saat ini sedang diteliti. Namun, studi mengevaluasi 5-HT perifer pada pasien autis dan kontrol berbeda dalam demografi sampling (yaitu, rentang usia, jenis kelamin, etnis), karakteristik pasien, pemilihan kontrol, protokol pengukuran 5-HT,

teknologi dan biomaterial. Serotonin sekarang telah dikaitkan dengan proses perkembangan seperti proliferasi sel, migrasi dan diferensiasi, tetapi bukti paling pasti dari peran perkembangan 5-HT pertama kali muncul dari studi sistem somatosensori hewan pengerat. Arsitektur bidang barrel dalam korteks somatosensori primer hewan pengerat adalah representasi kortikal dari kumis moncong perifer (Welker, 1971). Baik imunostaining 5-HT maupun Pengikatan  $^3\text{[H]}$ -Citalopram mengidentifikasi persarafan serotonergik sementara dari korteks barrel dan area sensorik primer lainnya yang memuncak selama minggu pertama pascakelahiran dan menghilang pada hari ke-21 pascakelahiran (P21) pada hewan pengerat (Fujimiya dkk., 1986; D'Amato dkk., 1987). 5-HT di korteks barrel sebenarnya terkandung dalam akson talamokortikal glutamatergik yang kekurangan kapasitas sintetik tetapi mengambil 5-HT ekstraseluler melalui SERT (Lebrand dkk., 1996). Namun, masih belum jelas bagaimana 5-HT yang ditangkap oleh TCA memainkan peran fungsional selama neurodevelopmental.



Gambar 4: Diagram Venn dari sistem serotonin dan gangguan spektrum autisme. Peran kunci atau temuan penelitian dalam sistem serotonin ditunjukkan dalam lingkaran ungu di sebelah kiri. Penelitian atau temuan klinis dalam gangguan spektrum autisme digambarkan dalam lingkaran teal di sebelah kanan. Wilayah biru yang tumpang tindih menunjukkan temuan yang terkait langsung dengan serotonin di ASD. Beberapa temuan di ASD, seperti sembelit, tumpang tindih dengan peran yang diketahui dari sistem serotonin, seperti motilitas usus - meskipun mereka tidak terhubung langsung - dan ini ditampilkan dalam tipe hitam dalam posisi paralel dalam lingkaran yang sesuai. Temuan lain, seperti pertumbuhan berlebih somatik atau regulasi vasokonstriksi, jadi tidak ada tumpang tindih seperti itu, dan ini ditampilkan dalam tipe abu-abu (Muller et al., 2016b)

Identifikasi hiperserotonemia sebagai biomarker pada ASD mendahului penerimaan luas 5-HT sebagai neurotransmitter (Folk and Long, 1988). Pada tahun 1961, Schain dan Freedman pertama kali melaporkan bahwa enam anak dalam kohort dari 23 individu dengan diagnosis "autisme infantil" terdapat peningkatan kadar 5-HT dalam darah (Schain dan Freedman, 1961). 5-HT yang terkandung dalam seluruh darah sekarang dipahami hampir sepenuhnya terkandung dalam trombosit (Anderson & Berry-Kravis, n.d.) Berbeda dengan simpanan trombosit 5-HT, hanya 1% darah 5-HT yang terkandung dalam plasma, dan tidak jelas apakah kadar 5-HT plasma berubah pada autisme (Cook et al., 1988b; Spivak et al., 2004b). Gambaran hiperserotonemia terjadi di masa ketika autisme jarang didiagnosis dan dikaitkan oleh banyak orang dengan pola asuh yang buruk. Enam belas tahun sebelumnya, Kanner telah menerbitkan rangkaian kasus awalnya tentang anak-anak dengan perilaku sosial yang abnormal dan pola perilaku yang berulang (Le Meur et al., 2020).



## **2.4 Serotonin dan iritabilitas**

Depleksi dari triptofan, yang diperkirakan menyebabkan penurunan sinaptik 5-HT, menyebabkan perilaku berulang yang memburuk dan iritabilitas pada autisme (McDougle et al., 2005) Studi neuroimaging menunjukkan efek diferensial dari penipisan triptofan pada aktivitas wilayah otak oleh fMRI pada populasi ASD berbeda dengan kontrol tipikal, terutama dalam menanggapi presentasi gambaran emosional. Studi dewasa menunjukkan bahwa SSRI meredakan gejala iritabilitas dan perilaku kaku-kompulsif pada autisme, namun penelitian pada anak-anak kurang mendukung, mungkin karena efek samping yang lebih besar pada anak-anak atau karena kesulitan metodologis (Muller et al., 2016b). Data yang lebih konsisten mendukung penggunaan risperidone dan aripiprazole (McDougle et al., 2005), obat antipsikotik atipikal dengan antagonisme pada beberapa reseptor monoamine, termasuk reseptor serotonin 5-HT<sub>2A</sub> (Muller et al., 2016b).

## **2.5 Risperidon dan Aripiprazole**

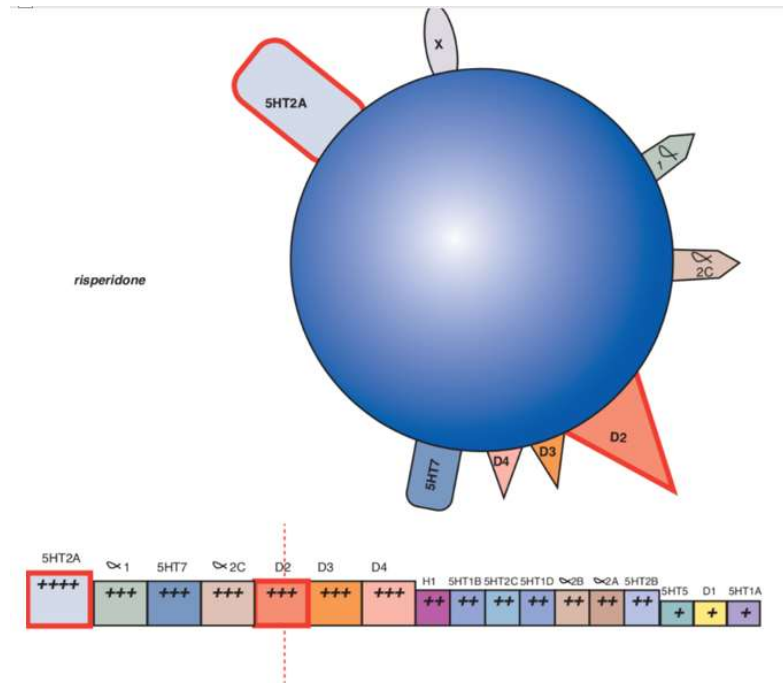
Risperidone dan aripiprazole adalah satu-satunya obat yang telah disetujui oleh FDA untuk pemasaran untuk indikasi iritabilitas yang terkait dengan autisme. Perawatan farmakologis konvensional untuk gejala yang terkait dengan ASD termasuk stimulan, antidepresan, antipsikotik, antikonvulsan, dan ansiolitik (Fogleman & Pointers by, 2012).

Penelitian Alsyauif, dkk 2011 menyajikan studi kasus retrospektif dari 10 anak yang menunjukkan peningkatan yang nyata pada tanda dan gejala ASD derajat 1 atau 2, dengan pemberian risperidone atau aripiprazole awal dan kronis, dan yang memulai pengobatan antara usia 2 sampai 4 tahun. meskipun jumlah

kasus yang kecil, temuan ini menunjukkan bahwa pengobatan dengan antipsikotik yang dimulai sejak dini, berpotensi menghilangkan gejala inti dari ASD. Hal ini konsisten dengan meningkatnya bukti bahwa intervensi dini sangat penting untuk meningkatkan hasil jangka panjang untuk pasien dengan ASD. Diharapkan uji coba yang memadai, double-blind, dan terkontrol plasebo akan dilakukan di masa depan untuk memverifikasi temuan ini pada populasi anak dengan ASD (Alsyauf, dkk 2011).

### **2.5.1 Risperidon**

Risperidon yang merupakan agen antipsikotik atipikal bekerja melalui dopamin D2 dan serotonin 5-HT2A antagonisme reseptor. Kemanjuran klinis risperidone oral dalam pengobatan mania bipolar dan skizofrenia pada pasien dewasa sudah terbukti. Di AS, risperidone juga disetujui untuk pengobatan iritabilitas yang terkait dengan gangguan autisme pada anak-anak dan remaja berusia 5-16 tahun (Goel et al., 2018) termasuk gejala agresi terhadap orang lain, cedera diri yang disengaja, amukan, dan perubahan suasana hati yang cepat, untuk gangguan bipolar (usia 10-17) , dan untuk skizofrenia (usia 13-17) (Stahl, 2013).



Gambar 5 : Risperidon

Risperidone diserap dengan cepat dan memiliki bioavailabilitas yang tinggi (70%) pada anak autisme, waktu paruh rata-rata risperidon 11-16 jam, yang 30-35% lebih rendah daripada orang dewasa (Goel et al., 2018). Risperidone memiliki sifat antipsikotik atipikal terutama pada dosis rendah, tetapi dapat menjadi lebih "konvensional" pada dosis tinggi karena EPS dapat terjadi jika dosisnya terlalu tinggi Dosis risperidone yang digunakan adalah 0,02 – 0,06 mg/kgBB/hari. Meskipun resiko untk EPS kecil untuk dosis yang rendah, tapi bisa meningkatkan kadar prolactin, bahkan memiliki risiko sedang untuk penambahan berat badan dan dislipidemia. Penambahan berat badan bisa menjadi masalah pada anak-anak (Stahl, 2013).

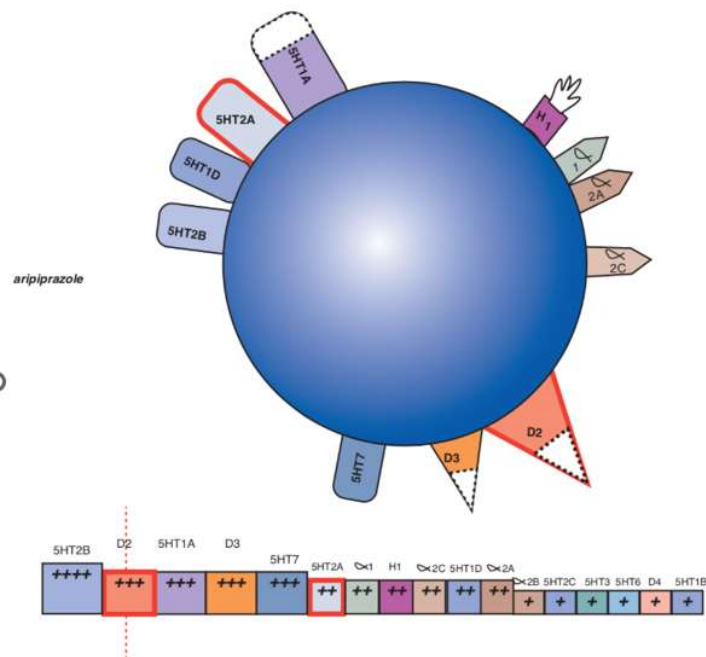
### 2.5.2 Aripiprazole

Penelitian Hirsch, L. E., & Pringsheim, T. (2016) dalam studi jangka pendek menunjukkan bahwa aripiprazole dapat memperbaiki beberapa gejala dan

memberikan hasil yang signifikan sebagai intervensi pengobatan jangka pendek untuk anak-anak/remaja dengan ASD. Dosis aripiprazole untuk anak 0,3 – 0,6 mg/kgbb/hari. Sejumlah laporan dan penelitian juga telah menjelaskan tentang keefektifan aripiprazole untuk pengobatan iritabilitas dan perilaku maladaptive atau mengganggu pada anak-anak dengan ASD. Aripiprazole juga menunjukkan aktivitas antagonis pada reseptor 5-HT<sub>2A</sub> dan aktivitas agonis parsial pada reseptor 5-HT<sub>1A</sub> dan 5-HT<sub>2C</sub>, yang dapat berkontribusi pada risiko kenaikan berat badan yang lebih rendah dibandingkan dengan atipikal lainnya (Hirsch & Pringsheim, 2016). Hasil ini termasuk juga perubahan skor pada Aberrant Behavior Checklist (ABC) (G Aman, 2012b) dan Clinical Global Impression (CGI) (Guy 1976).

Aripiprazole adalah agonis parsial reseptor dopamin D<sub>2</sub> (DPA, agonis parsial D<sub>2</sub>), fitur farmakologis pembeda utama dibandingkan dengan antagonis serotonin dopamin yang merupakan antagonis diam pada reseptor D<sub>2</sub>. Karena aksi agonis parsial D<sub>2</sub>, aripiprazole secara teoritis merupakan antipsikotik atipikal dengan efek samping EPS minimal dan hiperprolaktinemia walaupun tidak memiliki sifat antagonis 5HT<sub>2A</sub> pada afinitas yang lebih tinggi daripada afinitasnya terhadap reseptor D<sub>2</sub> (yaitu, 5HT<sub>2A</sub> terletak di sebelah kanan D<sub>2</sub>, tidak seperti hampir setiap reseptor D<sub>2</sub>). Selain itu, aripiprazole memiliki aksi agonis parsial 5HT<sub>1A</sub> yang lebih kuat daripada aksi antagonis 5HT<sub>2A</sub>, tetapi kurang kuat daripada afinitas pengikatan D<sub>2</sub>, dan secara hipotetis berkontribusi terhadap sifat klinis antipsikotik atipikalnya. Aripiprazole efektif dalam mengobati skizofrenia dan mania, dan juga disetujui untuk digunakan dalam berbagai macam kelompok anak dan remaja, termasuk skizofrenia (usia 13 dan lebih tua), mania akut / campuran mania (usia 10 dan lebih tua), dan iritabilitas terkait autisme pada anak usia 6-17 tahun. Aripiprazole tidak memiliki sifat farmakologis yang biasanya terkait dengan sedasi, yaitu, sifat kolinergik M1-

muskarinik dan antigenik histaminik H1, dan dengan demikian tidak umumnya bersifat sedasi. Selain itu, tampaknya ada sedikit hubungan aripiprazole dengan dislipidemia, peningkatan trigliserida puasa, atau resistensi insulin. Secara farmakologis sifat-sifat yang membuat aripiprazole berbeda dalam hal risiko metaboliknya yang lebih rendah tidak diketahui, tetapi dapat dijelaskan jika aripiprazole tidak memiliki kemampuan untuk mengikat pada reseptor yang dipostulasikan yang memediasi resistensi insulin dan hipertrigliseridemia.



Gambar 6 : Aripiprazol

Aripiprazole disetujui sebagai antidepresan untuk meningkatkan SSRI / SNRI pada gangguan depresi mayor yang resistan terhadap pengobatan, dan meskipun tidak secara khusus disetujui, sering digunakan juga dalam depresi bipolar. Bagaimana aripiprazole bekerja dalam depresi dibandingkan dengan cara kerjanya dalam skizofrenia tentu saja tidak diketahui, tetapi sifat antagonis parsial 5HT1A dan sifat antagonis 5HT7 adalah penjelasan teoretis untuk tindakan antidepresan potensial, karena ini akan aktif pada dosis rendah pada umumnya.

digunakan untuk mengobati depresi. Mungkin juga bahwa aksi agonis parsial pada reseptor D2 dan D3 berarti bahwa aripiprazole dapat bertindak lebih sebagai agonis daripada sebagai antagonis pada reseptor dopamine (Stahl, 2013).

Efek samping antara risperidone dan aripiprazole, dicantumkan dalam tabel 3 (Martin, A., Volkmar, F. R., & Lewis, M. Eds.2007)

Tabel 3. Efek samping risperidone dan aripiprazole secara umum (Martin, A., Volkmar, F. R., & Lewis, M, 2007)

Antipsikotik	Extrapyramidal	Sedasi	Berat badan	Hiperglikemia	Antikolinergik
Risperidon	++	++	++	++	-
Aripiprazole	+	+	+	-	-

Satu tindakan farmakologis yang sangat penting dari beberapa anti-psikotik konvensional adalah kemampuan mereka untuk memblokir reseptor muskarinergik M1-kolinergik. Hal ini dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan seperti mulut kering, pandangan kabur, sembelit, dan tumpahan kognitif. Perbedaan tingkat blokade kolinergik muskarinik juga dapat menjelaskan mengapa beberapa antipsikotik konvensional memiliki kecenderungan yang lebih rendah untuk menghasilkan efek samping ekstrapiramidal (EPS) daripada yang lain. Yaitu, antipsikotik konvensional yang menyebabkan lebih banyak EPS adalah agen yang hanya memiliki sifat antikolinergik yang lemah, sedangkan antipsikotik konvensional yang menyebabkan EPS lebih sedikit adalah agen yang memiliki sifat antikolinergik yang lebih kuat. Neuron dopamin dalam jalur dopamin nigrostriatal membuat koneksi pascasinaps dengan neuron neurologis. Dopamin biasanya menghambat pelepasan asetilkolin dari neuron kolinergik nigrostriatal postsinaptik, sehingga menekan aktivitas asetilkolin di sana. Jika dopamin tidak lagi dapat menekan pelepasan

asetilkolin karena reseptor dopamin dihambat oleh obat antipsikotik konvensional, maka asetilkolin menjadi terlalu aktif. Salah satu kompensasi untuk aktivitas asetilkolin berlebih ini adalah dengan memblokirnya dengan agen antikolinergik. Dengan demikian, obat-obatan dengan aksi antikolinergik akan mengurangi aktivitas asetilkolin berlebih yang disebabkan oleh penghilangan penghambatan dopamin ketika reseptor dopamin terhambat. Jika sifat antikolinergik hadir dalam obat yang sama dengan sifat memblokir D2, mereka akan cenderung mengurangi efek blokade D2 pada jalur dopamin nigrostriatal. Ini telah mengarah pada strategi umum pemberian agen antikolinergik bersama dengan antipsikotik konvensional untuk mengurangi EPS (Stahl, S. 2013)

## **2.6 Alat ukur selama farmakoterapi**

Banyak anak dengan ASD menunjukkan variasi keparahan gejala setiap hari hingga mingguan, yang mencerminkan etiologi multifaktorial dari sebagian besar perilaku bermasalah. Hal itu sangat penting untuk menggunakan data perilaku atau instrumen penilaian secara longitudinal untuk mendorong pengambilan keputusan pengobatan. Laporan orang tua sangat berperan dalam mencerminkan data terbaru atau paling parah yang berkontribusi pada uji coba pengobatan yang dipersingkat dan meningkatkan risiko polifarmasi (Farmer & Aman, 2011).

Ukuran hasil standar yang paling banyak digunakan untuk anak-anak dengan ASD adalah *Aberrant Behavior Checklist (ABC)*. ABC adalah 58 item ukuran penilaian orang tua atau guru yang divalidasi untuk anak-anak dengan disabilitas perkembangan yang menghasilkan 5 skor subskala dalam domain

1. Iritabilitas
2. Kelesuan/Penarikan Sosial

3. Stereotip

4. Hiperaktif

5. Ucapan yang Tidak Pantas

Subskala Iritabilitas terdiri dari item-item yang terutama mencerminkan agresi, melukai diri sendiri, dan amukan dan telah digunakan dalam beberapa RCT.

Penurunan signifikan dalam subskala iritabilitas berkontribusi pada persetujuan FDA untuk risperidon dan aripiprazole dalam pengobatan iritabilitas pada ASD.