

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gangguan Spektrum Autisme (GSA) adalah salah satu gangguan yang termasuk dalam kelompok gangguan *neurodevelopmental*, yang ditandai adanya keterbatasan pervasif dalam berbagai aspek kehidupan. Kondisi ini mengakibatkan anak dapat mengalami hendaya dalam menjalani hidup sehari-hari, berinteraksi dengan orang lain, meraih prestasi akademik serta menghadapi tantangan hidup sehari-hari. Dampak yang mungkin terjadi adalah anak dengan GSA sulit mencapai potensi perkembangan secara optimal dan pada akhirnya, anak menjadi individu dengan kualitas yang kurang maksimal. Hambatan perkembangan pada anak dengan GSA sangat bervariasi, ada yang hanya beberapa aspek tertentu misalnya dalam kemampuan belajar, kontrol perilaku sampai dengan hambatan menyeluruh dalam hubungan sosial atau kecerdasan. Pada anak yang defisitnya terkhusus pada komunikasi sosial disertai adanya perilaku berulang-ulang yang berlebihan, ketertarikan yang pada satu subjek atau hal tertentu secara intens dan berulang serta terlihat kaku dan konsisten pada rutinitas sehari-hari maka anak tersebut dapat didiagnosis dengan GSA (American Psychiatric Association & Association, 2013).

Prevalensi anak dengan GSA menunjukkan peningkatan akhir-akhir ini (Talantseva et al., 2023). Survei epidemiologi pada 37 negara ditemukan prevalensi median pada 26 negara maju sebesar 0.97%, lebih lanjut, survei terbaru pada tahun 2020 menunjukkan perkiraan terdapat 1 diantara 36 anak berusia 8 tahun mengalami GSA (Fombonne et al., 2021; Maenner et al., 2021). Berdasarkan data ini, bila kita gunakan pada profil anak Indonesia, maka diprediksi pada tahun 2025 akan terdapat 600 anak antara usia 5-9 tahun dan 2.200 anak dibawah usia 17 tahun yang mengalami GSA di Indonesia (Kementerian Pemberdayaan Perempuan dan Perlindungan Anak dan Badan Pusat Statistik, 2019).

Perlangsungan GSA yang berlanjut sepanjang hidup membuat segala upaya untuk mengoptimalkan kemampuan anak dengan GSA sedini mungkin agar kualitas hidupnya lebih baik menjadi sebuah hal yang penting. Namun sayangnya, selain hambatan karena beratnya gejala

klinis, anak dengan GSA juga menunjukkan perilaku *Aberrant* berupa temper tantrum, masalah sensoris, mood yang abnormal, perilaku seperti kejang, perilaku menentang, agresif, abnormalitas makan atau minum, keterlambatan motorik, hiperaktifitas, impulsifitas, respon cemas yang tidak normal dan perilaku melukai diri (Logan et al., 2015). Semakin berat gejala klinisnya semakin berat perilaku *aberrant* (Suvannang et al., 2024) yang menyertai sehingga kemampuan belajar, bersosialisasi dan mempengaruhi keseluruhan kesejahteraan hidup anak dengan GSA semakin terhambat (Harris & Coyle, 2022; Simonoff et al., 2008) serta menyebabkan penanganannya menjadi lebih kompleks dan sulit (Aishworiya et al., 2022).

Tatalaksana untuk memperbaiki gejala klinis dan mengatasi perilaku *aberrant* pada anak dengan GSA umumnya berfokus pada intervensi perilaku, psikoterapi bahkan farmakoterapi namun hasilnya belum memuaskan karena membutuhkan waktu, biaya mahal dan sering terjadi efek samping yang tidak diharapkan setelah pemberian farmakoterapi (Aishworiya et al., 2022; Cucinotta et al., 2022; Doyle & McDougale, 2012). Disisi lain, penelitian terkait peranan stres oksidatif telah mengemukakan adanya hubungan potensial antara stres oksidatif dan patofisiologi autisme yang tidak berkorelasi dengan usia dan patogenesis yang mendasarinya namun kerusakan akibat stres oksidatif akan memperberat disfungsi pada anak dengan GSA melalui respon inflamasi kronis, kerusakan DNA dan protein serta produksi superoksida mitokondria (Chauhan & Chauhan, 2006).

Stres oksidatif akan mempengaruhi membran lipid hingga fluiditas membran berkurang yang mengakibatkan disfungsi membran saraf sehingga efisiensi sinaps saraf berkurang khususnya jalur saraf yang panjang yang bertanggungjawab dalam proses integrasi informasi, gangguan fungsi reseptor serotonin bahkan kematian sel; Pada jalur lain, stress oksidatif juga langsung mengganggu perkembangan saraf, menurunkan produksi prostaglandin, meningkatkan respon inflamasi, merubah respon imun, mengganggu produksi energi, serta meningkatkan eksotoksisitas. Keduanya akan mempengaruhi gejala klinis dan patogenesis GSA (Palmieri & Persico, 2010). Oleh sebab itu, upaya mengendalikan keseimbangan stress oksidatif untuk memperbaiki gejala dan defisit neuropsikologis pada pasien dengan GSA menjadi penting untuk dilakukan (Cucinotta et al., 2022).

Kurangnya *antioxidant capacity* pada anak dengan GSA untuk menetralkan dan menyingkirkan oksidan telah dikaitkan dengan beratnya gejala klinis dan perilaku *aberrant* pada anak dengan GSA (Usui et al., 2023). Oleh sebab itu, upaya meningkatkan *antioxidant capacity*

melalui pemberian antioksidan dapat menawarkan strategi baru untuk mengatasi gejala penyerta pada anak dengan GSA. Tidak mengherankan, *Total Antioxidant Capacity* (TAC), yang mengukur kapasitas keseluruhan antioksidan dalam tubuh untuk menetralkan radikal bebas berbahaya, telah muncul sebagai area penelitian yang menjanjikan dalam konteks pengobatan autisme (Gorrindo et al., 2012).

Vitamin E dan Vitamin C merupakan antioksidan non enzimatis yang berperan penting dalam memperkuat fungsi sistem antioksidan enzimatis. Keduanya bekerja dalam siklus redoks (reduksi-oksidasi) untuk menetralkan radikal bebas dan membantu eliminasi oksidan berlebih yang terbentuk dalam otak. Peran sinergis ini mendukung perlindungan sel-sel saraf dari stres oksidatif yang dapat merusak fungsi neurologis. Vitamin E akan bekerja pada membran sel untuk menghambat peroksidase lemak dalam bentuk oksidasi tocopheroxyl/tocotrienoxyl saat isoform vitamin E bereaksi melawan oksidan. Untuk kembali menjadi bentuk aktif, vitamin E akan berubah bentuk dari radikal bebas ke bentuk *reduced native state* setelah berinteraksi dengan zat larut lemak dan air melalui mekanisme enzimatis dan non-enzimatis. Bila digunakan bersama dengan vitamin C yang dapat berfungsi sebagai antioksidan yang larut air dan kofaktor enzim lain maka vitamin C *reduced* dapat secara langsung meregenerasi vitamin E yang secara bersamaan juga mengalami oksidasi menjadi askorbat. Oleh sebab itu, penggunaan vitamin C akan lebih efektif saat digunakan bersamaan dengan vitamin E. Penelitian telah menunjukkan bahwa pemberian dengan antioksidan seperti vitamin E dan vitamin C memiliki efek yang baik untuk gejala klinis dan perilaku pada anak dengan GSA (Pangrazzi et al., 2020a).

Peran potensial TAC, Vitamin E, dan Vitamin C dalam mengurangi gejala perilaku dan emosional pada anak dengan GSA dapat memberikan wawasan berharga tentang mekanisme penyebab kondisi tersebut dan memberikan kita pendekatan pengobatan yang bersifat rasional. Dengan mengeksplorasi interaksi antara stres oksidatif, kapasitas antioksidan, dan intervensi antioksidan pada individu dengan GSA, akan memberikan kontribusi pengembangan intervensi yang lebih efektif dan komprehensif untuk meningkatkan kualitas hidup anak dan keluarga dengan GSA.

1.2 Rumusan Masalah

Disertasi ini terutama membahas tentang keterkaitan gejala klinis dan perilaku *aberrant* pada anak dengan GSA dengan mempertimbangkan peranan stress oksidatif khususnya kapasitas

antioksidan. Kapasitas antioksidan yang dianggap kurang pada anak dengan GSA akan diperkuat dengan pemberian antioksidan berupa pemberian vitamin E dan vitamin C dengan harapan terjadi perbaikan gejala klinis dan perilaku *aberrant* untuk meningkatkan kualitas hidup anak dengan GSA.

Berdasarkan latar belakang, rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana gambaran *Total Antioxidant Capacity* pada anak dengan GSA?
2. Bagaimana efek *Total Antioxidant Capacity* terhadap Gejala Klinis, Perilaku *Aberrant* serta Kualitas Hidup anak dengan GSA?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi efek *Total Antioxidant Capacity*, terhadap Gejala Klinis, Perilaku *Aberrant*, dan Kualitas Hidup pada anak dengan GSA

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi *Total Antioksidan Capacity* (TAC), dan *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), *Clinical Global Impressions Scale- Severity* (CGI-S), *Aberrant Behavior Checklist Irritability* (ABC-I), *The Pediatric Quality of Life TM* (The PedsQLTM) *baseline* pada kelompok perlakuan dan kontrol.
2. Membandingkan antara *Total Antioksidan Capacity* (TAC), dan *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), *Clinical Global Impressions Scale- Severity* (CGI-S), *Aberrant Behavior Checklist Irritability* (ABC-I), *The Pediatric Quality of Life TM* (The PedsQLTM) *baseline* pada kelompok perlakuan dan kontrol.
3. Mengidentifikasi *Total Antioksidan Capacity* (TAC), dan *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), *Clinical Global Impressions Scale- Severity* (CGI-S), *Aberrant Behavior Checklist Irritability* (ABC-I), *The Pediatric Quality of Life TM* (The PedsQLTM) minggu ke 6 dan 12 pada kelompok perlakuan dan kontrol.
4. Membandingkan *Total Antioksidan Capacity* (TAC), dan *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), *Clinical Global Impressions Scale- Severity* (CGI-S), *Aberrant*

- Behavior Checklist Irritability (ABC-I)*, *The Pediatric Quality of Life TM (The PedsQLTM)* minggu ke 6 dan 12 pada kelompok perlakuan dan kontrol.
5. Membandingkan perubahan *Total Antioksidan Capacity (TAC)*, dan *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*, *Clinical Global Impressions Scale- Severity (CGI-S)*, *Aberrant Behavior Checklist Irritability (ABC-I)*, *The Pediatric Quality of Life TM (The PedsQLTM)* antara *baseline*, minggu ke 6 dan ke 12 pada kelompok perlakuan dan kontrol.
 6. Menganalisis perubahan *Total Antioksidan Capacity (TAC)*, *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*, *Clinical Global Impressions Scale- Severity (CGI-S)*, *Aberrant Behavior Checklist Irritability (ABC-I)* dan *The Pediatric Quality of Life TM (The PedsQLTM)* antara *baseline*, minggu ke 6 dan ke 12 pada kelompok perlakuan dan kontrol.
 7. Menentukan hubungan *Total Antioksidan Capacity (TAC)* terhadap Gejala Klinis, Perilaku *Aberrant*, dan Kualitas Hidup pada anak dengan GSA.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini yaitu:

1. Terdapat perbedaan antara *Total Antioksidan Capacity (TAC)*, dan *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*, *Clinical Global Impressions Scale- Severity (CGI-S)*, *Aberrant Behavior Checklist Irritability (ABC-I)*, *The Pediatric Quality of Life TM (The PedsQLTM)* *baseline*, minggu ke 6 dan 12 antara kelompok perlakuan dan kontrol.
2. Terdapat perubahan *Total Antioksidan Capacity (TAC)*, dan perubahan CARS, CGI-S, ABC-I, *The PedsQLTM baseline* ke minggu 6, minggu 6 ke minggu 12 serta dari *baseline* ke minggu ke 12 pada kelompok perlakuan dan kontrol.
3. Terdapat hubungan antara perubahan *Total Antioksidan Capacity (TAC)*, dengan perubahan CARS, CGI-S, ABC-I, *The PedsQLTM baseline* ke minggu 6, minggu 6 ke minggu 12 serta dari *baseline* ke minggu ke 12 pada kelompok perlakuan dan kontrol.
4. Pemberian Vitamin E dan Vitamin C mempengaruhi *Total Antioksidan Capacity (TAC)*, memperbaiki gejala klinis, mengurangi perilaku *aberrant* dan meningkatkan

kualitas hidup pada anak dengan GSA.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini dapat membantu mengidentifikasi intervensi yang efektif untuk memperbaiki Gejala Klinis, mengurangi Perilaku *Aberrant* serta meningkatkan Kualitas Hidup pada anak dengan GSA melalui suplementasi Vitamin E dan Vitamin C yang berperan aktif mengendalikan proses stress oksidatif yang terjadi pada anak dengan GSA.
2. Penelitian ini dapat membantu dalam pengembangan pendekatan terapi yang lebih rasional dan sesuai dengan kebutuhan anak dengan GSA, sehingga proses perawatan lebih efektif.
3. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi yang berharga bagi keluarga anak-anak dengan GSA tentang intervensi yang dapat mereka terapkan dalam kehidupan sehari-hari untuk membantu anak mereka.

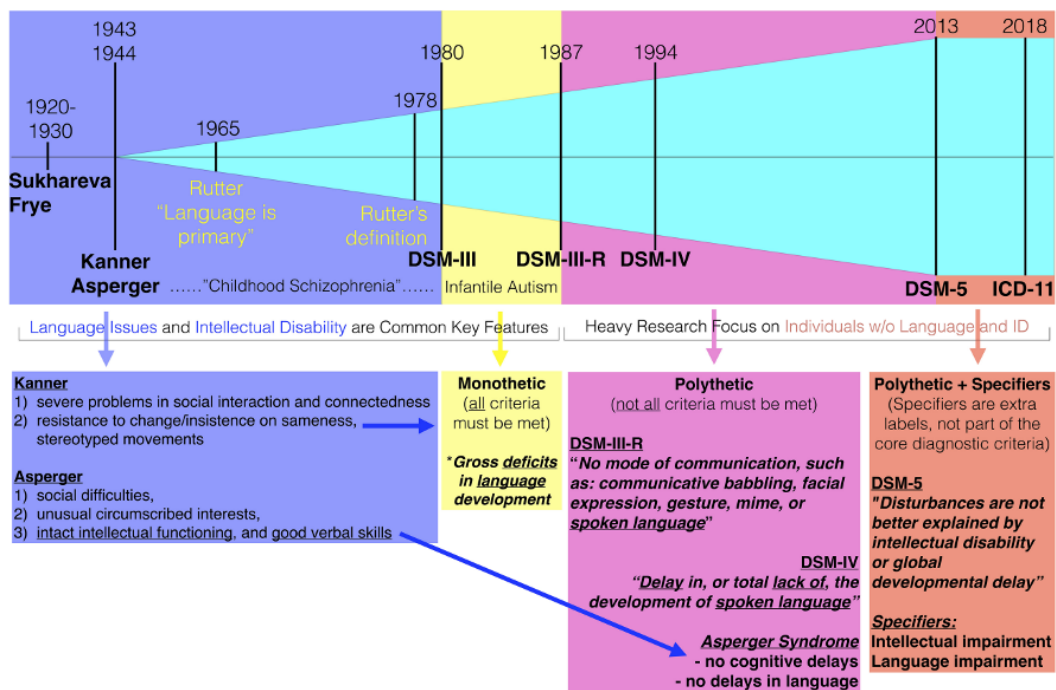
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gangguan Spektrum Autisme (GSA)

2.1.1 Definisi

Gangguan spektrum autisme (GSA) adalah gangguan neurodevelopmental yang ditandai dengan kurangnya komunikasi sosial dan adanya minat yang terbatas serta perilaku yang berulang. Berdasarkan perkiraan dari *Centers for Disease Control and Prevention's Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network*, sekitar 1 dari 44 anak didiagnosis dengan gangguan spektrum autisme (Wang et al., 2023).



Gambar 1. Perubahan kriteria Gangguan Spektrum Autisme Sejak Tahun 1920 sampai saat ini (Lombardo & Mandelli, 2022).

Sebelum Manual Diagnostik dan Statistik Gangguan Mental edisi ke-3 (DSM-III-R),

disabilitas intelektual dan masalah bahasa pada awal perkembangan adalah fitur utama. Bahkan pendapat awal dari Rutter menyatakan bahwa perkembangan bahasa adalah hal utama dari autisme. Perubahan kriteria monotonis menjadi politonis pada DSM-III-R memungkinkan individu dengan autistik untuk didiagnosis tanpa masalah seperti itu. Seiring waktu, ciri-ciri seperti disabilitas intelektual dan masalah bahasa awal kemudian ditinjau kembali (Lombardo & Mandelli, 2022).

Saat ini, Manual Diagnostik dan Statistik Gangguan Mental edisi ke-5 (DSM-5) pada tahun 2013 diterbitkan dan memperbarui kriteria diagnostik GSA dari edisi ke-4 sebelumnya. Pada DSM-5 saat ini, konsep diagnosis “spektrum” dibuat, yang menggabungkan diagnosis gangguan perkembangan pervasif (PDD) dari DSM-IV: gangguan autistik, gangguan Asperger, gangguan disintegratif masa kanak-kanak, dan gangguan perkembangan pervasif yang tidak disebutkan secara spesifik, menjadi satu. Saat ini Sindrom Rett tidak lagi termasuk dalam gangguan spektrum autisme di DSM-5 karena dianggap sebagai kelainan neurologis tersendiri. Selain itu, gangguan komunikasi sosial digunakan untuk mereka yang memiliki disabilitas dalam komunikasi sosial, tetapi tidak memiliki perilaku yang berulang dan terbatas. Saat ini juga ditambahkan deskriptor tingkat keparahan untuk membantu mengkategorikan tingkat dukungan yang dibutuhkan oleh individu dengan gangguan spektrum autisme. Definisi baru pada gangguan spektrum autisme ini dimaksudkan agar dapat lebih akurat dalam mendiagnosis GSA pada usia lebih dini. (Hodges et al., 2020).

2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) per tahun 2022, diperkirakan tiap 1: 100 anak di dunia mengidap GSA (WHO, 2023), berdasarkan data dari *Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2019, mencapai 28.3 juta kasus, dengan peningkatan sebanyak 39.3% sejak tahun 1990 hingga 2019. Prevalensi regional tertinggi di negara berpenghasilan tinggi di Amerika Utara, Asia Pasifik, dan Eropa Barat, data penderita GSA di negara berpenghasilan rendah lebih sukar didapat, diduga karena keterbatasan dalam penegakan diagnosis dan pemetaan penderita (Li et al., 2022). Survei epidemiologi pada 37 negara ditemukan prevalensi median pada 26 negara maju sebesar 0.97%, lebih lanjut, survei terbaru pada tahun 2020 menunjukkan perkiraan terdapat 1 diantara 36 anak berusia 8 tahun mengalami GSA (Fombonne et al., 2021; Maenner et al., 2021).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) memperkirakan sebanyak 1.69% anak

usia 8 tahun (1 dari 36 anak) di Amerika Serikat mengidap GSA (Hodges, Fealko, Soares, 2022). Prevalensi GSA di Indonesia belum diketahui secara pasti, namun mengacu pada data Kemenkes tahun 2021, diperkirakan terdapat 5.530 kasus gangguan perkembangan pada anak, termasuk gangguan spektrum autisme, yang mendapatkan layanan di Puskesmas (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021). Diperkirakan, berdasarkan profil anak Indonesia, maka diprediksi pada tahun 2025 akan terdapat 600 anak antara usia 5-9 tahun dan 2.200 anak dibawah usia 17 tahun yang mengalami GSA di Indonesia (Kementerian Pemberdayaan Perempuan dan Perlindungan Anak dan Badan Pusat Statistik, 2019).

Predominansi penderita GSA lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan, dengan rasio 3.23 : 1 pada tahun 2019. Prevalensi GSA lebih tinggi pada ras kaukasia, dibandingkan dengan ras lainnya (Hodges, Fealko, Soares, 2019). Penyebab perbedaan rasio penderita GSA pada perempuan dan laki-laki hingga saat ini belum diketahui secara pasti, beberapa hipotesa seperti perbedaan struktural dan fungsional otak antar jenis kelamin, *Extreme Male Brain Theory* yang berisi hipotesa otak laki-laki lebih unggul dalam bidang analisis dan otak perempuan dalam bidang empati, serta fungsi protektif estradiol pada perempuan yang diduga melindungi sistem saraf, sehingga menurunkan risiko GSA. Sampai saat ini, perbedaan rasio antar penderita GSA perempuan dan laki-laki diduga karena gejala pada perempuan tidak tipikal, sehingga didiagnosis sebagai gangguan suasana perasaan dan kecemasan (Napolitano et al., 2022). Prevalensi lebih tinggi pada ras kaukasia diduga karena layanan kesehatan yang lebih baik dan terjangkau bagi ras kaukasia, sehingga penemuan kasus dan penegakan diagnosis GSA lebih baik (Pham et al., 2022). Risiko GSA diasosiasikan dengan beberapa kelainan kongenital seperti *fragile X*, *tuberous sclerosis*, *sindrom Down*, *Phelan -McDermid Syndrome* dan *Rett Syndrome* (Hodges et al., 2020; Soorya et al., 2013).

2.1.3 Etiologi

Gangguan spektrum autisme memiliki etiologi yang bersifat multifaktorial, dengan faktor sindromik dan non sindromik. GSA sindromik berkaitan erat dengan kelainan kromosom atau gangguan monogenik, seperti *Rett Syndrome*, *Fragile X Syndrome*, *Down Syndrome*, *tuberous sclerosis*, *Phelan -McDermid Syndrome* dan duplikasi MECP2 (Persico & Bourgeron, 2006). Etiologi GSA non sindromik belum diketahui secara pasti karena heterogenitas faktor genetik yang menyertainya, diduga interaksi antara mutasi genetik, serta paparan lingkungan prenatal dan

perinatal turut berperan (Usui et al., 2023).

2.1.3.1 Faktor Genetik

GSA disebabkan oleh gangguan genetik kompleks yang bersifat hereditas. Terdapat kecenderungan sebesar 70-90% pada individu dengan kembar identik mengalami GSA, sedangkan kecenderungan 0-10% pada individu dengan kembar fraternal. Peningkatan risiko GSA meningkat seiring dengan pertambahan anak dengan kakak kandung pengidap GSA. Berdasarkan data dari SFARI (Simons Foundation Autism Research Initiative), sebanyak 20-25% penderita GSA mengalami mutasi genetik berupa variasi gen dan polimorfisme gen serta ditemukan setidaknya 1000 gen yang diasosiasikan dengan GSA (Sauer et al., 2021).

2.1.3.2 Faktor Lingkungan

Peningkatan risiko gangguan spektrum autisme (GSA) dipengaruhi tidak hanya oleh faktor genetik, tetapi juga faktor lingkungan atau non-genetik. Faktor tersebut mencakup usia maternal lanjut, status gizi dan metabolik ibu, infeksi selama kehamilan, stres prenatal, paparan zat toksik seperti logam berat, serta penggunaan obat-obatan tertentu (Sauer et al., 2021). Usia maternal lanjut dikaitkan dengan meningkatnya gangguan kromosom pada janin, sedangkan ketidakseimbangan nutrisi misalnya kekurangan maupun kelebihan asam folat, zinc, zat besi, asam lemak omega-3, dan vitamin D dapat mengganggu perkembangan otak janin dan meningkatkan risiko GSA. Paparan logam berat seperti merkuri dan timbal selama kehamilan juga dapat memengaruhi perkembangan sistem saraf (Usui et al., 2023).

Infeksi maternal pada masa kehamilan merupakan salah satu mekanisme yang banyak diteliti melalui hipotesis *maternal immune activation* (MIA). Aktivasi imun akibat infeksi seperti rubella menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi yang dapat menembus sawar plasenta dan memicu inflamasi janin, termasuk neuroinflamasi kronis. Aktivasi sel glia yang berlangsung seumur hidup berpotensi menimbulkan perilaku abnormal seperti kegelisahan pada individu dengan GSA (Pangrazzi et al., 2020b) dan diduga dapat memicu mutasi genetik tertentu. Selain itu, kondisi kesehatan ibu seperti obesitas, gangguan metabolik, gangguan pencernaan, dan epilepsi juga berhubungan dengan peningkatan risiko GSA. Penggunaan obat-obatan selama kehamilan, khususnya terapi valproate untuk epilepsi dan antidepresan golongan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI), dilaporkan meningkatkan risiko GSA melalui gangguan

perkembangan saraf janin (Usui et al., 2023).

2.1.4 Gejala Klinis

Gangguan spektrum autisme ditandai dengan adanya keterbatasan komunikasi dan interaksi sosial, serta adanya pola perilaku, minat, dan aktivitas yang spesifik dan berulang-ulang, yang digambarkan sebagai berikut:

- A. Gangguan keterbatasan komunikasi dan interaksi sosial
 - 1. Keterbatasan dalam hubungan sosial-emosional yang bersifat timbal-balik dengan orang lain
 - 2. Keterbatasan dalam komunikasi non verbal yang digunakan untuk berinteraksi sosial
 - 3. Keterbatasan dalam membangun, menjaga, dan memahami hubungan sosial

- B. Adanya pola perilaku, minat, dan aktivitas yang spesifik serta berulang-ulang
 - 1. Adanya gerakan motorik, penggunaan benda, atau perkataan yang diulang-ulang
 - 2. Adanya dorongan untuk melakukan perilaku verbal maupun nonverbal yang memiliki pola yang sama, menjadi rutinitas yang kaku, dan sulit untuk diubah
 - 3. Memiliki minat yang sangat terbatas dan menunjukkan abnormalitas dalam intensitas atau konsentrasi
 - 4. Hipersensitif atau hiposensitif terhadap input sensoris, atau memiliki ketertarikan yang tidak lazim terhadap hal-hal yang ada di lingkungan sekitar (American Psychiatric Association & Association, 2013).

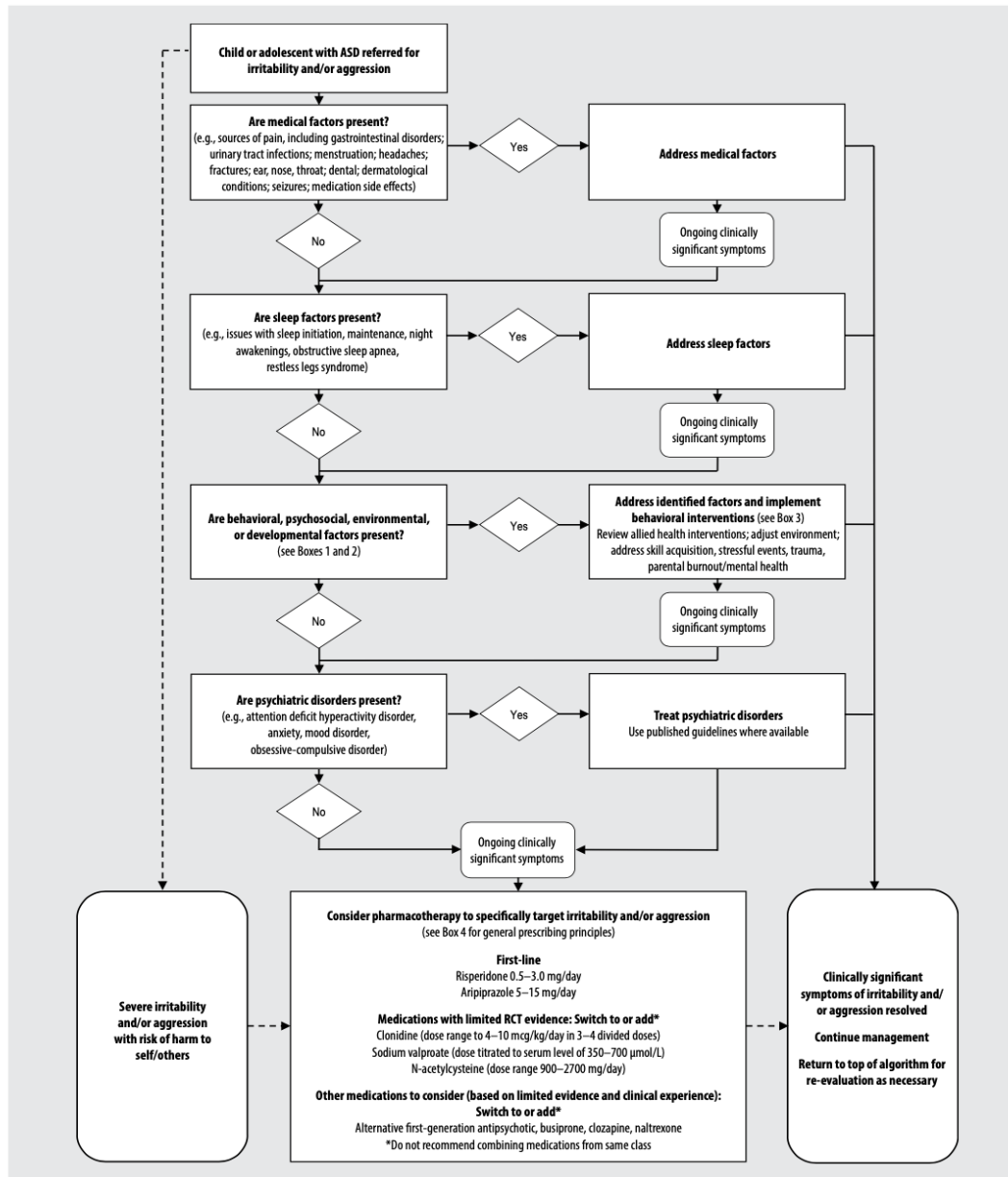
Gejala klinis pada penderita GSA berkaitan dengan abnormalitas struktur otak dan ketidakseimbangan neurotransmitter eksitatorik dan inhibitorik. Melalui pemeriksaan pencitraan otak dan histopatologi post mortem, ditemukan penurunan volume substansia grisea dan substansia alba yang diduga berkaitan dengan gejala klinis GSA (Jiang et al., 2022). Pembesaran lobus frontalis & temporalis pada masa kanak, atau *early overgrowth*, kemudian menurun volume pada usia 10-15 tahun. Pertambahan luas kortikal tidak diiringi perkembangan volume kortikal pada usia kurang dari 2 tahun, diferensiasi dini substansia alba diduga menyebabkan koneksi neuronal yang abnormal (Ha et al., 2015).

Anomali perkembangan otak pada GSA terutama berasal dari abnormalitas korteks serebri, striatum, cerebellum, batang otak, dan struktur subkortikal. Gangguan morfologi dan fungsi pada lobus frontotemporal, korteks frontoparietal, amigdala, hipokampus, ganglia basalis, dan korteks cingulate anterior menjelaskan manifestasi gejala perilaku pada penderita GSA (Ha et al., 2015).

Keterbelakangan bahasa dan perhatian sosial akibat gangguan pada area Broca, sulcus temporalis superior, dan area Wernicke. Gangguan perilaku sosial karena gangguan pada lobus frontalis, korteks temporalis superior, korteks parietalis, dan amigdala. Perilaku repetitif disebabkan peningkatan eksitasi sinaps kortikostriatal dan penurunan fungsi inhibisi nukleus akumbens, serta penurunan fungsi cerebellum mengakibatkan abnormalitas perilaku motorik pada GSA. Penurunan volume amigdala dan peningkatan densitas neuronal pada nukleus sentral, medial, dan lateral, berperan penting dalam kesulitan pengendalian rasa takut, kecemasan, dan perilaku sosial pada penderita GSA (Jiang et al., 2022).

2.1.5 Perilaku *Aberrant*

Selain fitur diagnostik inti seperti masalah komunikasi sosial, minat terbatas, dan perilaku berulang, individu dengan gangguan spektrum autisme dapat memiliki kondisi kejiwaan lain yang menyertai. Berbagai macam perilaku maladaptif dapat ditemui, termasuk iritabilitas dan agresi, dengan prevalensi diperkirakan 25% hingga 68%. Iritabilitas dapat disebabkan oleh keadaan suasana hati yang tidak stabil, ditandai dengan mudah merasa jengkel dan marah sedangkan agresi ditandai dengan adanya ancaman verbal atau fisik yang disengaja disertai upaya untuk menyerang atau melukai tubuh orang lain. Kondisi iritabilitas dan agresi sering kali bersifat multifaktorial dan dapat dipicu oleh kesulitan akibat adanya gangguan spektrum autisme seperti hipersensitivitas, kesulitan komunikasi, dan minat yang terbatas. Iritabilitas dan agresi juga dapat berhubungan dengan gejala medis seperti nyeri dan ketidaknyamanan atau merupakan bentuk manifestasi gangguan kejiwaan yang lain misalnya: gangguan pemusatan perhatian dan hiperaktif, gangguan kecemasan, maupun gangguan suasana perasaan (Ooi et al., 2023).



Gambar 2. Algoritma dalam penilaian dan manajemen iritabilitas dan agresi pada Gangguan Spektrum Autisme (Ooi et al., 2023).

Orang dengan gangguan spektrum autisme juga lebih cenderung memiliki kondisi kejiwaan penyerta, seperti gangguan kecemasan dan mood jika dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami gangguan spektrum autisme. Perkiraan prevalensi beberapa kondisi lain, termasuk obesitas, epilepsi, gangguan tidur, dan penyakit gastrointestinal juga jauh lebih tinggi pada gangguan spektrum autisme jika dibandingkan yang diamati pada populasi umum.

Komorbiditas pada gangguan spektrum autisme mungkin memiliki manifestasi dan gejala yang tidak khas, sehingga sering kali membuat penyakit ini lebih sulit dikenali (Khachadourian et al., 2023).

Penyakit penyerta pada gangguan spektrum autisme tidak terjadi secara merata tetapi cenderung mengelompok menjadi sub kelompok yang berbeda. Sebuah studi baru-baru ini melaporkan bahwa individu dengan gangguan spektrum autisme dapat dikelompokkan menjadi subtype berdasarkan apakah mereka mengalami kejang, gangguan multisistem atau gangguan kejiwaan lainnya.

Epilepsi, gangguan kejiwaan atau perilaku, dan gangguan gastrointestinal merupakan komorbiditas umum dari gangguan spektrum autisme, terutama pada individu dengan disabilitas intelektual. Penyakit penyerta sering muncul pada masa prasekolah dan keberadaannya mungkin merupakan prediktor atas perilaku maladaptif, sesuai dengan tingkat keparahan gejala yang terjadi (Casanova et al., 2020).

Gangguan spektrum autisme sering dikaitkan dengan gangguan perkembangan intelektual dan gangguan bahasa, yaitu ketidakmampuan untuk memahami dan menyusun kalimat dengan tata bahasa yang tepat. Kesulitan belajar tertentu sering terjadi, begitu pula gangguan koordinasi. Sekitar 70% individu dengan gangguan spektrum autisme mungkin memiliki satu gangguan mental komorbiditas, dan 40% mungkin memiliki dua atau lebih gangguan mental komorbiditas. Gangguan kecemasan, depresi, dan ADHD juga sangat umum terjadi. Di antara individu yang mengalami defisit nonverbal atau bahasa, tanda-tanda yang dapat diamati seperti perubahan dalam tidur atau makan dan peningkatan perilaku menantang, Hal tersebut juga memicu kecemasan atau depresi, serta rasa sakit atau ketidaknyamanan akibat masalah medis yang tidak terdiagnosis. (American Psychiatric Association, 2022)

2.1.6 Gejala Klinis, Perilaku *Aberrant* dan Kualitas Hidup pada anak dengan GSA

Kualitas hidup anak yang baik merupakan investasi awal yang baik untuk masa depan anak, lingkungan sosial dan masa depan sebuah bangsa (Wallander & Koot, 2016) termasuk anak yang memiliki disabilitas juga memiliki hak untuk mendapatkan hidup yang berkualitas sesuai dengan *The United Nation's Convention on the Rights of the Child* (UNCRC) artikel 23 (Assembly et al., 2023). Namun sayangnya, kualitas hidup yang baik pada anak dengan GSA meliputi kesejahteraan fisik, psikologis dan sosial dirinya sulit dicapai karena anak dengan GSA mengalami hambatan dalam komunikasi dan interaksi sosial serta minat dan perilaku yang terbatas serta berulang-ulang, dan sering diperberat dengan adanya perilaku *aberrant* yang membuat anak dengan GSA tidak mampu mengidentifikasi dan memenuhi kebutuhannya sendiri, bergantung pada orang lain dan tidak berdaya dan semakin diperberat bila disertai tingkat IQ yang rendah (Fucà et al., 2022).

Penelitian menunjukkan bahwa anak dengan GSA memiliki kualitas hidup yang lebih rendah (Van Heijst & Geurts, 2015) yang semakin diperberat bila disertai gejala klinis dan perilaku *aberrant* yang lebih berat (Fucà et al., 2022) sehingga upaya tatalaksana untuk mengurangi gejala klinis dan perilaku *aberrant* merupakan salah satu upaya terbaik untuk meningkatkan kualitas hidup anak dengan GSA.

2.1.7 Penegakan Diagnosis

Penegakan diagnosis GSA, didasarkan dari kriteria yang tertuang dalam *Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders V* (DSM V) yaitu sebagai berikut:

- A. Adanya keterbatasan berkomunikasi dan berinteraksi sosial 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 *simple 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 konsentrasi, 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-gangguan ini akan lebih baik jika tidak disebut sebagai *intellectual disability* (*intellectual developmental disorder*) atau *global developmental delay*. *Intellectual disability* dan autisme dapat muncul secara bersamaan. Untuk membuat diagnosa komorbid antara autisme dan *intellectual disability*, kemampuan komunikasi sosial harus berada di bawah tahap perkembangan normal.

Tabel 1. Tingkat keparahan GSA menurut DSM-5-TR (APA, 2022)

Tingkat Keparahan	Komunikasi Sosial	Perilaku yang terbatas dan berulang
Level 3 “membutuhkan dukungan yang sangat substantial”	Defisit parah dalam keterampilan komunikasi sosial verbal dan nonverbal menyebabkan gangguan fungsi yang parah, inisiasi interaksi sosial yang sangat terbatas, dan respons minimal terhadap tawaran sosial dari orang lain.	Perilaku yang tidak fleksibel, kesulitan yang ekstrim dalam menghadapi perubahan, atau perilaku terbatas/berulang lainnya secara nyata mengganggu fungsi di semua bidang. Kesulitan besar/kesulitan mengubah focus atau memulai.
Level 2 “membutuhkan dukungan substantial”	Defisit 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 fokus atau Tindakan.
Level 1 “memerlukan	Tanpa dukungan di tempat, defisit dalam komunikasi sosial	Ketidakfleksibelan perilaku, kesulitan mengatasi perubahan,

dukungan	<p>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.</p>	<p>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.</p>
----------	--	---

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 & Thomas, 2017).

2.1.8 Tatalaksana

Dalam merencanakan pengobatan pada gangguan spektrum autisme perlu dengan jelas menunjukkan sasaran pengobatan pada gangguan tersebut. Jika tujuannya adalah untuk mengurangi perilaku yang merugikan diri sendiri atau perilaku lain yang tidak sesuai dengan instruksi misalnya kurangnya perhatian, kurangnya respons maka gangguan perilaku tersebut dapat diatasi dengan terapi perilaku. Psikofarmakologi tidak boleh dianggap sebagai modalitas intervensi awal dan utama pada gangguan spektrum autisme. Pengobatan dapat dipertimbangkan hanya bila terapi perilaku dianggap tidak memberi kemajuan dalam perkembangan anak. Standar klinis yang diterima secara luas saat ini adalah menghindari pemberian obat pada anak usia 5-7 tahun. (Gabbard, 2014)

2.1.8.1 Terapi Nonfarmakologis

Perawatan non farmakologis termasuk tindakan modifikasi perilaku, intervensi pendidikan, terapi musik, dan stimulasi otak telah digunakan untuk meningkatkan keterampilan sosial dan meningkatkan kemampuan hidup pasien dengan gangguan spektrum autisme. Terapi musik, terapi kognitif dan perilaku sosial, yang saat ini banyak digunakan, telah menunjukkan beberapa peningkatan dalam interaksi sosial dalam komunikasi bahasa verbal pada gangguan spektrum autisme (Sharma, Gonda, & Tarazi, 2018)

Mekanisme terapi musik pada tahap awal perkembangan saraf dapat mencapai integrasi daerah kortikal dan subkortikal dengan mengubah struktur kortikal dan koneksi fungsional. Sedangkan terapi perilaku kognitif dapat membantu memperbaiki gejala inti dan penyakit penyerta, seperti kecemasan dan depresi pada pasien gangguan spektrum autisme. Pada terapi perilaku sosial berfokus pada pengembangan kemandirian fungsional pada individu dengan autisme melalui regulasi emosional, keterampilan sosial, dan komunikasi. (Wang et al., 2023)

Selain itu, stimulasi otak non-invasif merupakan terapi yang juga dapat digunakan. Proses ini memodulasi rangsangan kortikal lokal, yang mempengaruhi rangsangan sel dan plastisitas sinaptik. Stimulasi magnetik transkraniyal (TMS) dan stimulasi arus searah transkraniyal (tDCS) adalah dua komponen utama stimulasi otak non-invasif ini. Dalam prosesnya, tDCS menggunakan arus kontinu yang disalurkan oleh elektroda pada kulit kepala, sedangkan untuk TMS, medan magnet ekstrakraniyal yang berfluktuasi menginduksi arus intrakraniyal di otak. Anak-anak dan orang dewasa dengan gangguan spektrum autisme menerima kedua strategi tersebut dengan baik. Penelitian terbaru menunjukkan perbaikan dalam perilaku sosial dan kognisi pada pasien gangguan spektrum autisme yang diobati dengan TMS atau tDCS (García-González et al., 2021).

Terapi suplemen makanan juga saat ini dianggap dapat memperbaiki gejala pada gangguan spektrum autisme. Studi penelitian telah melaporkan bahwa vitamin tertentu misalnya, vitamin B6, vitamin B12, vitamin D, asam folat, omega-3, probiotik, dan bahan kimia tertentu dari tanaman misalnya, lignan dan radicol mempunyai efek mengurangi hiperhomosisteinemia dan masalah gastrointestinal, serta memperbaiki gejala pada gangguan spektrum autisme. Beberapa penelitian juga melaporkan hasil positif terkait dengan diet, seperti diet bebas gluten dan bebas kasein, yang dianggap dapat meningkatkan fungsi gastrointestinal, mengurangi dysbiosis flora usus, dan memperbaiki beberapa gejala perilaku pada gangguan spektrum autisme. Kesimpulannya, terapi non farmakologis dapat meringankan sebagian gejala pada gangguan spektrum autisme. Meskipun

tidak ada data yang memadai, efek terapeutik dari perawatan perilaku dan psikologis, stimulasi otak, dan terapi diet untuk individu dengan autisme tampaknya memiliki landasan teori dalam neurobiokimia dan transduksi sinyal. (Wang et al., 2023; Zambrelli, et al., 2021).

2.1.8.2 Terapi Farmakologis

Agen psikofarmakologis telah dikembangkan untuk mengobati gejala atau kelompok gejala tertentu pada gangguan spektrum autisme. Sebagian besar psikofarmakologi yang digunakan pada pasien GSA berfokus pada penurunan perilaku bermasalah (agresi, tantrum, perilaku melukai diri sendiri), hiperaktif dan kurangnya perhatian, serta perilaku stereotipik dan berulang (Gabbard, 2014).

Sampai saat ini, tidak ada obat yang tersedia untuk mengobati kelainan inti pada pasien dengan gangguan spektrum autisme, dan saat ini terapi farmakologis hanya digunakan untuk mengatasi perilaku adaptif yang merugikan dan penyakit penyerta seperti tidur dan kecemasan yang tidak dapat dikendalikan dengan terapi perilaku. Aripiprazole dan risperidone saat ini disetujui untuk pengobatan GSA dan dapat meringankan penderita GSA dengan perilaku agresif dan mudah tersinggung. Aripiprazole diamati mengurangi agresi diri, mudah tersinggung, dan perilaku stereotip berulang dalam dua studi terkontrol acak jangka pendek, namun umumnya dapat terjadi efek samping berupa sedasi, tremor, air liur, dan penambahan berat badan. Disisi lain, risperidone terbukti efektif dan dapat ditoleransi dengan baik pada tahap pengobatan dan penghentian pengobatan jangka pendek dan jangka panjang, dengan satu dari tiga anak remaja penderita GSA yang menunjukkan perbaikan perilaku namun, pengobatan risperidone juga dapat menimbulkan efek samping berupa penambahan berat badan (Goel et al., 2018).

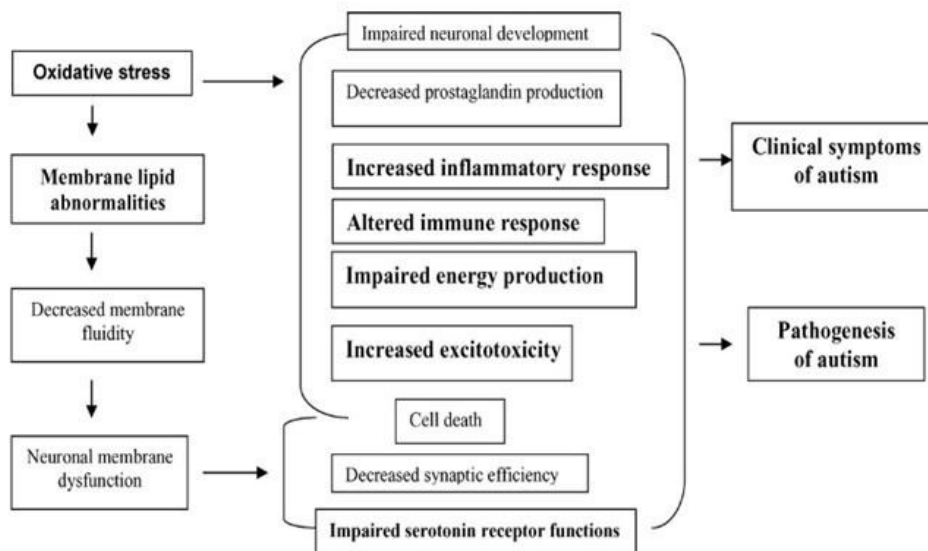
Kondisi Hiperhidroksitriptofanemia juga sering diamati pada anak-anak dengan GSA. *Selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) telah digunakan untuk menangani kecemasan dan depresi, sekaligus membantu mengurangi defisit sosial dengan memblokir reuptake 5-HT dan meningkatkan kadar 5-HT di celah sinaptik pada anak-anak dengan GSA. Selain itu, Guanfacine juga dapat diberikan untuk mengobati ADHD dan perilaku mengganggu, sedangkan melatonin efektif dalam mengurangi masalah terkait tidur pada anak-anak penderita GSA. Melatonin juga dilaporkan dapat memperbaiki gejala lain seperti nyeri, depresi, kecemasan, depresi, dan disfungsi gastrointestinal dengan sedikit efek samping. Dengan demikian, melatonin atau turunannya dapat menjadi salah satu pilihan terapi farmakologis yang paling menjanjikan untuk memperbaiki

gangguan perilaku pada pasien autisme. (Wang et al., 2023).

2.2 Stress Oksidatif dan GSA

Reactive Oxygen Species (ROS) merupakan radikal bebas dari sumber eksogen dan endogen. Sumber ROS eksogen dihasilkan dari radiasi dan penggunaan agen terapeutik dengan mekanisme kerja menghasilkan ROS. Secara endogen, ROS diproduksi sebagai zat sisa metabolisme, berasal dari transpor elektron di mitokondria selama respirasi sel serta melalui penghasil ROS non- mitokondria. ROS bersifat reaktif dan mempengaruhi keadaan seluler makromolekul seperti lipid, protein, RNA, dan DNA, yang memicu stress oksidatif. Akumulasi berbagai faktor, seperti kebutuhan energi yang tinggi, peningkatan kadar *polyunsaturated fatty acids* pada membran sel saraf, kadar antioksidan yang rendah, dan autooksidasi neurotransmitter menjadikan otak sebagai organ yang rentan terhadap stress oksidatif (Teleanu et al., 2022).

Stress oksidatif menginduksi reaksi inflamasi pada semua organ tubuh, termasuk otak. Sebagai organ yang rentan terhadap stress oksidatif, otak mudah mengalami neuroinflamasi. Meskipun proses inflamasi memiliki peranan penting dalam perkembangan dan homeostasis otak, termasuk mendukung plastisitas sinaptik otak, proses inflamasi yang bersifat kronis progresif dapat menimbulkan dampak merugikan terhadap fungsi saraf dan perkembangan otak (Kolliker-Frers et al., 2021).

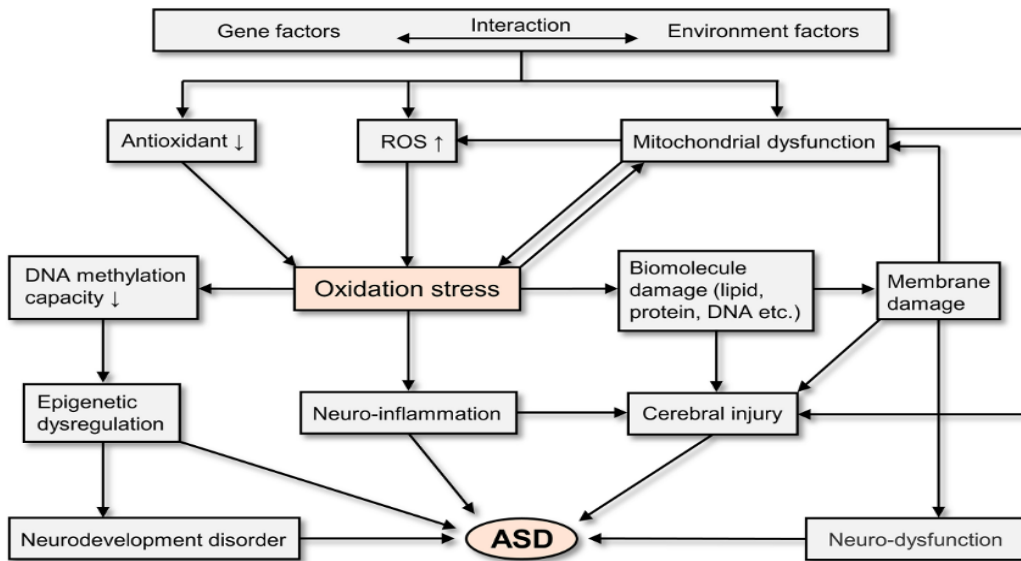


Gambar 3. Mekanisme potensial stres oksidatif pada gejala klinis gangguan spektrum autisme (Chauhan and Chauhan, 2006)

GSA memiliki keterikatan erat dengan neuroinflamasi, bahkan sejak masa kehamilan. Inflamasi pada kehamilan dapat meningkatkan sitokin ibu yang ditransportasikan melalui sawar darah plasenta, sehingga menginduksi inflamasi pada janin (Pangrazzi, Balasco, & Bozzi, 2020). Pada fase *neurodevelopment* selama masa kehamilan, mikroglia memegang peranan penting dalam fagositosis sel prekursor neuron yang berlebihan, serta mencegah pertumbuhan axon abnormal. Mikroglia juga menghasilkan *brain-derived neurotrophic factor (BDNF)* yang mendukung diferensiasi neuron. Namun, Inflamasi yang terjadi pada fase *neurodevelopment* dapat menyebabkan aktivasi mikroglia berlebihan sehingga menyebabkan terjadinya gangguan perkembangan sistem saraf.

Peningkatan sitokin dan kemokin proinflamasi pada sistem saraf pusat, mempengaruhi berbagai sel, seperti sel glia dan progenitor neuron, neuron, mikroglia, astrosit, dan oligodendrosit. Sitokin proinflamasi pada serum, seperti IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, dan TNF- α , yang menandai aktivasi respon imun *innate*, serta peningkatan aktivasi sel T berbanding lurus dengan gangguan perilaku (Hughes, Moreno, & Ashwood, 2023).

Interaksi antara **faktor genetik** dan **faktor lingkungan** turut berperan dalam menurunkan kapasitas antioksidan, meningkatkan produksi **ROS**, serta memicu **disfungsi mitokondria**. Kombinasi faktor-faktor ini meningkatkan **stres oksidatif** yang merusak biomolekul penting seperti lipid, protein, dan DNA, sehingga menimbulkan cedera pada jaringan otak dan kerusakan membran sel yang menyebabkan disfungsi neuronal. Selain itu, stres oksidatif mengganggu **kapasitas metilasi DNA**, yang mengakibatkan **disregulasi epigenetik** dan berkontribusi pada gangguan neurodevelopmental seperti GSA. Dengan demikian, stres oksidatif tidak hanya memicu kerusakan selular tetapi juga berperan langsung dalam mengaktifasi neuroinflamasi yang dapat berlanjut menjadi GSA (Liu et al., 2022).



Gambar 4.

Mekanisme potensial stres oksidatif pada gangguan spektrum autisme

(Liu et al., 2022)

2.3 Total Antioxidant Capacity (TAC) dan GSA

Dalam kondisi fisiologis, pertahanan terhadap efek berbahaya oksidan dicapai dengan menjaga keseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Ketidakseimbangan, baik karena penurunan kapasitas antioksidan maupun peningkatan produksi oksidan, dapat menyebabkan stres oksidatif yang mengakibatkan kerusakan pada tingkat molekuler, seluler, dan jaringan. Dengan demikian, mekanisme pertahanan yang mempertahankan homeostasis reduksi oksidasi dapat mengalami kerusakan yang disebabkan oleh oksidan. Normalnya proses yang menghasilkan oksidan dilawan oleh pertahanan antioksidan, tetapi jika sistem tidak bekerja dengan baik maka oksidan dapat berlebihan dan dapat memicu oksidatif stres dan dapat berdampak negatif terhadap struktur sel, terutama membran, lipid, protein dan asam nukleat. Proses oksidatif stres dapat menyebabkan gangguan sinyal seluler normal dan perubahan makromolekul yang ireversibel.

Berdasarkan aktivitasnya, antioksidan dibagi menjadi dua kelompok utama: **antioksidan non-enzimatik** (berat molekul rendah) dan **antioksidan enzimatik**. Antioksidan non-enzimatik, seperti asam urat, vitamin E, dan glutathione, berperan sebagai **chain-breaking antioxidants** yang menghambat reaksi berantai oksidasi dengan bertindak sebagai akseptor radikal bebas, sehingga mencegah atau memperlambat penyebaran radikal. Golongan antioksidan ini juga disebut sebagai “*chain breaking*” (Tabel 1). (Silvestrini et al., 2023).

Tabel 2. Beberapa antioksidan plasma “pemecah rantai” dengan berat molekul rendah, sumber antioksidan, serta rentang konsentrasi rata-rata dan kelarutan. Antioksidan, seperti vitamin C, E dan A, saat ini dianggap sebagai antioksidan eksogen utama, sedangkan Glutathione (GSH) dan asam urat dianggap sebagai antioksidan endogen utama (Silvestrini et al., 2023).

Antioxidant	Source	Range	Solubility
Vitamin C	Exogenous (diet)	0.4–1.5 mg/dL	Water-soluble
Vitamin E	Exogenous (diet)	7.4–23.5 mg/L	Fat-soluble
Vitamin A	Exogenous (diet)	0.22–0.62 mg/L	Fat-soluble
Uric acid	Purine catabolism	2.5–8 mg/dL	Water-soluble
GSH	GSSG reductases	60–80 μ mol/L	Water-soluble

Selama dekade terakhir, telah dikembangkan berbagai metode kuantitatif untuk menilai kelebihan oksidan dan status redoks seluler. Biomarker antioksidan yang umum digunakan

mencakup penanda non enzimatis seperti vitamin, glutathione, dan asam urat termasuk pengukuran kapasitas total antioksidan (*Total Antioxidant Capacity*) serta penanda enzimatis seperti *catalase*, *glutathione peroksidase*, dan *superoksida dismutase*. Metode-metode ini digunakan untuk mengevaluasi keseimbangan reduksi-oksidasi secara kuantitatif.

Di antara berbagai biomarker, TAC tetap menjadi salah satu metode yang paling banyak digunakan karena mampu mencerminkan kapasitas penyangga oksidan secara keseluruhan dalam suatu sampel biologis. Selain itu, pengukuran TAC sering dimanfaatkan untuk menentukan peringkat aktivitas antioksidan suatu senyawa dan mengevaluasi hubungan antara struktur kimia dan potensi antioksidan (Silvestrini et al., 2023)

Keseimbangan antara kapasitas antioksidan dan produksi radikal bebas akibat stres oksidatif dipandang sebagai salah satu faktor penting dalam patofisiologi **gangguan spektrum autisme (GSA)**. Sebuah studi yang menganalisis biomarker stres oksidatif serta antioksidan pada urin dan plasma 19 individu dengan GSA menemukan bahwa **kadar TAC secara signifikan lebih rendah**, sedangkan kadar *hexanoyl-lysine*, biomarker baru stres oksidatif meningkat secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Menariknya, gejala perilaku yang diukur menggunakan *Aberrant Behavior Checklist (ABC)* menunjukkan bahwa **rendahnya TAC berkorelasi dengan skor stereotipik** pada subskala ABC. Temuan ini mengindikasikan bahwa penurunan kapasitas antioksidan dapat berkontribusi terhadap munculnya gejala perilaku, khususnya perilaku stereotipik, pada anak dengan GSA (Imataka et al., 2021).

2.4 Vitamin E dan Vitamin C dalam pengobatan GSA

Mikronutrien diperoleh melalui asupan makanan dan suplementasi, dan merupakan komponen penting dalam menjaga fungsi fisiologis tubuh. Pada individu dengan gangguan spektrum autisme (GSA), kebutuhan mikronutrien sering tidak tercukupi karena **kecenderungan picky eating** yang muncul sejak masa kanak-kanak, dan sering bertahan hingga remaja atau dewasa, bahkan dapat berkembang menjadi gangguan makan yang lebih kompleks. Penyebab pasti gangguan makan ini belum sepenuhnya dipahami, namun diduga terkait dengan **inflexibilitas kognitif** serta **sensitivitas sensorik** yang membuat individu dengan GSA kesulitan beradaptasi terhadap tekstur, aroma, atau rasa makanan tertentu (Baraskewich et al., 2021; Numata et al., 2021). Kondisi ini meningkatkan risiko **defisiensi mikronutrien**, yang selanjutnya dapat

memperburuk **stres oksidatif** dan memicu gejala klinis pada GSA (Robea, Luca, & Ciobica, 2020).

Vitamin E dan **vitamin C** merupakan mikronutrien yang berperan penting dalam mencegah stres oksidatif melalui mekanisme **penangkapan radikal bebas (radical scavenging)** dan penghambatan regenerasi radikal bebas (Traber, 2021; Ulatowski et al., 2023). Penggunaan kedua vitamin ini secara bersamaan dapat saling memperkuat efek antioksidannya. Studi menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi vitamin E dan C sejalan dengan peningkatan **Total Antioxidant Capacity (TAC)**, menegaskan peran sinergis kedua vitamin dalam meningkatkan kapasitas antioksidan tubuh (Im et al., 2014).

2.4.1 Vitamin E

Vitamin E atau tocopherol merupakan vitamin larut lemak yang banyak terdapat pada produk nabati tinggi lemak dan minyak nabati, seperti dalam endosperma gandum, kulit beras, kelapa, kacang kedelai, dan zaitun. Vitamin E memiliki delapan isoform, yaitu: α -, β -, γ -, δ -tocopherols dan α -, β -, γ -, δ -tocotrienols, namun hanya α -tocopherol yang dapat disimpan dan ditransportasikan dalam tubuh manusia.

Vitamin E berperan penting dalam **mencegah peroksidasi lipid**, dengan berikatan pada membran sel dan menetralkan ROS, sehingga melindungi sel dari stres oksidatif (Bjorklund et al., 2019). Secara spesifik, vitamin E mencegah oksidasi **polyunsaturated fatty acids (PUFA)** pada membran, bekerja sebagai antioksidan yang **memutus rantai produksi radikal bebas**. Setelah melewati sawar darah-otak, vitamin E dihantarkan ke astrosit dan ditransportasikan melalui cairan cerebrospinalis (Lee, Cha, & Lee. 2020).

Kebutuhan harian vitamin E bervariasi menurut usia: orang dewasa 15 mg/hari (maksimal 1000 mg/hari); anak usia 0–5 bulan 4 mcg/hari, 6–11 bulan 5 mcg/hari, 1–3 tahun 6 mg/hari, 4–6 tahun 7 mg/hari, dan 7–9 tahun 8 mg/hari (Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2019). Dosis terapeutik sebagai antioksidan berkisar **200–400 IU/hari** untuk melindungi membran sel (Niyazov et al., 2016). Beberapa penelitian menunjukkan manfaat vitamin E pada anak dengan GSA. Pemberian vitamin E dosis 400 mg setiap hari pada anak dengan gangguan spektrum autisme berusia di atas 6 tahun dan sekali setiap dua hari untuk anak berusia di bawah 6 tahun selama 3 bulan menunjukkan perbaikan kondisi antioksidan dan menurunkan marker stress serta perbaikan gejala klinis autisme dengan pengukuran *Childhood Autism Rating*

Scale (Sharaf et al., 2022). Penelitian lain yang dilakukan dengan suplementasi **150 IU α -tocopherol dan 100 mg mixed tocopherol**, dibagi 2–3 kali/hari selama 12 bulan pada anak GSA dengan berat badan 27 kg menunjukkan peningkatan fungsi kognitif dan kemampuan belajar (Adams et al., 2018). Defisiensi vitamin E dapat menyebabkan anemia hemolitik dan neuropati, sedangkan toksisitas vitamin E meningkatkan efek obat antikoagulan (Understanding Normal & Clinical Nutrition, twelfth ed., Rolfes, Pinna, & Whitney, 2021).

Dalam konteks **GSA dan *Phelan-McDermid Syndrome (PMS)***, fungsi mitokondria yang rusak dan peningkatan stres oksidatif merupakan mekanisme patofisiologi penting. Studi menunjukkan bahwa **terapi metabolik** dengan kombinasi **CoQ10, vitamin E, dan vitamin B** dapat memperbaiki keterampilan motorik, motivasi sosial, perilaku adaptif, respons terhadap rangsangan lingkungan, dan perilaku stereotipik pada sekitar 70% pasien. Kombinasi ini menghasilkan peningkatan yang lebih signifikan dibandingkan vitamin E dan B saja, dengan efek samping seperti hiperaktif, insomnia, atau iritabilitas jarang ditemukan (Persico et al., 2023)

Tinjauan retrospektif lain tentang terapi metabolik dengan ubiquinol Q10, vitamin E 30 mg untuk berat badan dibawah 20 kg dan 60 mg untuk berat badan diatas 20 kg dan vitamin B kompleks dapat ditoleransi dengan baik. Studi tersebut menghasilkan beberapa perbaikan pada sebagian besar pasien gangguan spektrum autisme dengan gangguan perkembangan saraf, terutama dengan adanya disabilitas intelektual. Hasil studi tersebut memperlihatkan perbaikan skor CGI, peningkatan kognisi, fungsi adaptif dan motivasi sosial. Selain itu tidak tampak pula adanya efek samping signifikan yang menyebabkan obat harus dihentikan. Studi lebih lanjut berupa uji klinis teracak diperlukan untuk mengonfirmasi kemanjuran antioksidan ini dan memperkirakan efek terapeutiknya (Cucinotta et al., 2022).

2.4.2 Vitamin C

Vitamin C (asam askorbat) merupakan antioksidan larut air yang banyak terdapat dalam buah dan sayuran segar (Bjorklund et al., 2019). Bentuk aktif vitamin C meliputi asam askorbat dan asam dehidroaskorbat, dimana senyawa ini memiliki kemampuan antioksidan serta memberikan rasa asam melalui pelepasan senyawa hidrogen ($2H^+$) (Understanding Normal & Clinical Nutrition, twelfth ed., Rolfes, Pinna, & Whitney, 2021). Vitamin C berfungsi sebagai **antioksidan dan kofaktor enzim** dalam sintesis kolagen, karnitin, hormon, serta neurotransmitter. Sebagai kofaktor, vitamin C membantu konversi asam amino **triptofan** dan **tirosin** menjadi

neurotransmitter **serotonin** dan **norepinefrin**, yang penting dalam fungsi saraf dan perilaku (Lee, Cha, & Lee, 2020).

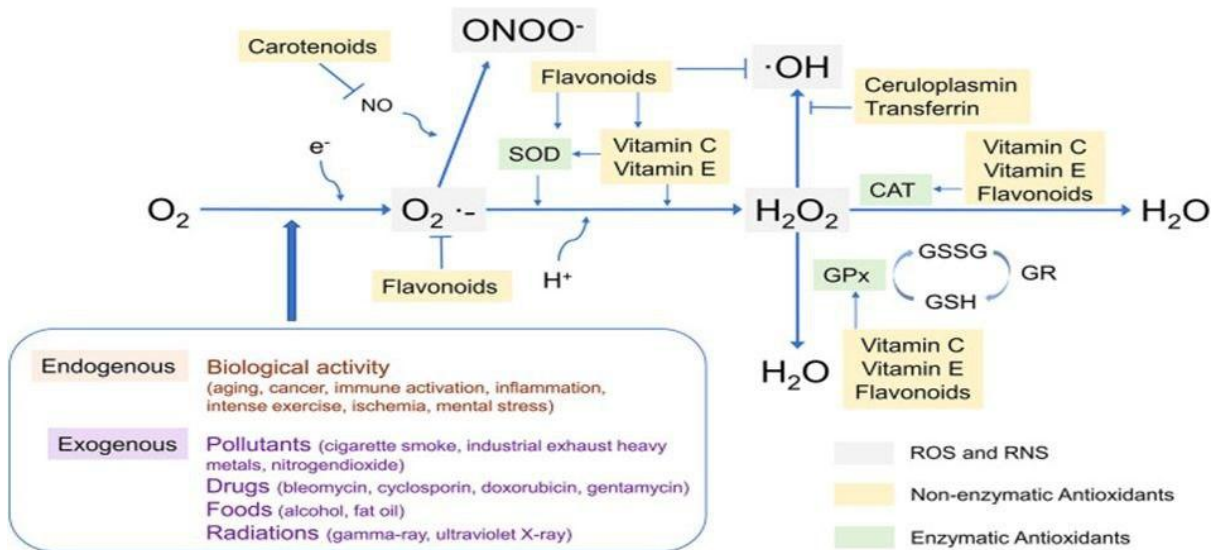
Dosis harian yang direkomendasikan bervariasi menurut usia dan kondisi fisiologis: perempuan dewasa 75 mg/hari, laki-laki dewasa 90 mg/hari; perempuan hamil 80 mg/hari; menyusui 115 mg/hari; dosis maksimal orang dewasa 2000 mg/hari. Dosis anak-anak: 0–5 bulan 40 mg/hari, 6–11 bulan 50 mg/hari, 1–3 tahun 40 mg/hari, 4–6 tahun 45 mg/hari, 7–9 tahun 45 mg/hari (Peraturan menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2019). Untuk tujuan **antioksidan**, vitamin C dapat diberikan antara **100–500 mg/hari** (Niyazov et al., 2016). Beberapa penelitian pada anak dengan GSA menunjukkan manfaat suplementasi vitamin C. Pemberian **50 mg/hari** untuk anak usia 2–4 tahun dan **100 mg/hari** untuk anak 4–8 tahun selama 3 bulan meningkatkan kondisi antioksidan, menurunkan marker stres, dan memperbaiki gejala klinis autisme berdasarkan **Childhood Autism Rating Scale (CARS)** (Sharaf et al., 2022). Penelitian lain dengan suplementasi **500 mg/hari** dengan dosis terbagi dua hingga tiga kali sehari selama 12 bulan pada anak-anak dengan berat 27 kg meningkatkan fungsi kognitif dan kemampuan belajar (Adams et al., 2018). Defisiensi vitamin C ditandai dengan penyakit scurvy, sementara intoksikasi vitamin C dapat menyebabkan diare dan gangguan pencernaan (Understanding Normal & Clinical Nutrition, twelfth ed., Rolfes, Pinna, & Whitney, 2021).

2.4.3 Interaksi Vitamin E dan Vitamin C

Peran mikronutrien pada penatalaksanaan GSA berkaitan erat dengan interaksi sinergis antara vitamin E, vitamin C, dan glutathione, dalam mencegah stress oksidatif yang menyebabkan peroksidasi lemak (Traber, 2021). Otak sebagai organ dengan konsentrasi lemak yang tinggi rentan terhadap peroksidasi lemak akibat stress oksidatif yang diinduksi oleh radikal bebas. Vitamin C dalam bentuk askorbat masuk ke sistem saraf pusat, berperan sebagai neuroprotektor dengan cara menghambat pembentukan radikal bebas, melakukan *scavanging* radikal bebas, dan meregenerasi tocopherol, serta berperan sebagai neuromodulator dengan melakukan *uptake* glutamat pada sinaps. Sementara itu, vitamin E, dalam bentuk α -tocopherol melalui sawar darah otak masuk ke sistem saraf pusat, kemudian didistribusikan melalui astrosit ke seluruh sel otak (Ulatowski et al., 2022). Tocopherol berperan sebagai neuroprotektor dengan cara *scavanging* radikal bebas dan menjaga integritas membran sel, serta mencegah peroksidasi lemak (Lee et al., 2020).

Reactive oxygen species (ROS) seperti superoksida, hidrogen peroksida, *hydroxyl radical*,

dan *peroxyl radical*, adalah radikal bebas, yang efek oksidatifnya dieliminasi oleh antioksidan enzimatik dan non enzimatik. Interaksi antar antioksidan dengan vitamin E dan vitamin C akan memisahkan molekul oksigen dari hidrogen peroksida, sehingga dapat diubah menjadi air (X. Liu et al., 2022).



Gambar 5. Mekanisme kerja antioksidan (Y. Liu et al., 2022)