

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Gangguan spektrum autisme (GSA) adalah penyimpangan perkembangan saraf yang kompleks dan bersifat multifaktorial. Heterogenitas adalah ciri khas GSA dengan komorbid psikiatrik dan medis yang sering dilaporkan.<sup>1</sup> Berdasarkan DSM-5 gejala GSA dibagi menjadi 2 yaitu: 1) gangguan komunikasi sosial atau interaksi sosial, 2) adanya perilaku restriktif (terbatas) dan repetitif (berulang-ulang).<sup>2</sup> Di Amerika Serikat (AS), prevalensi ASD hampir tiga kali lipat dari 1 dari 150 pada tahun 2000 menjadi 1 dari 59 pada tahun 2018.<sup>3</sup> Etiologinya masih belum jelas, tetapi beberapa temuan patofisiologis dapat menjelaskan pengobatannya yang efektif.<sup>4</sup>

Mikrobiota saluran cerna sangat penting pada hampir setiap aspek fisiologi dan kesehatan tubuh, termasuk fungsi otak dan perilaku. Saluran cerna dan otak dihubungkan oleh suatu jaringan komunikasi kompleks yang disebut *gut-brain axis*. Komunikasi ini bersifat dua arah dan dimediasi oleh mediator neural, endokrin, imun dan metabolik. Dalam dekade terakhir, peranan mikrobiota saluran cerna pada perkembangan otak dan *gut-brain axis* telah banyak dibuktikan..<sup>5,6</sup> *Gut-brain axis* melibatkan sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer, terutama saraf otonom. Interaksi antara sistem saraf pusat dan saluran cerna diperantarai oleh mediator yang berasal dari *hypothalamus-pituitary-adrenal* (HPA) axis yang merupakan bagian dari sistem limbik yang merupakan area otak yang terlibat dalam respon emosi. Adanya stresor akan mengaktifasi HPA axis yang akan menghasilkan kortisol, yang memengaruhi motilitas dan sekresi kelenjar saluran cerna. Hal ini menimbulkan gangguan pada motilitas usus dan disbiosis mikrobiota saluran cerna. Stres juga menimbulkan defek pada barrier epitel saluran cerna sehingga terjadi *leaky gut* yang menimbulkan lingkungan proinflamasi pada saluran cerna dan disbiosis saluran cerna.<sup>4,6</sup>

Strain *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* telah terbukti memiliki sifat anti-inflamasi melalui mekanisme mengurangi kadar sitokin inflamasi, seperti IL-2, interferon- $\gamma$ , IL-4, IL-13 dan IL-17A serta dengan meningkatkan level sitokin anti-inflamasi IL-10. Sitokin ini terlihat berubah dalam serum darah anak-anak dengan GSA.<sup>7,8</sup> Intervensi probiotik dengan kombinasi strain spesifik akan secara efektif mengurangi perilaku repetitif dan defisit sosial yang merupakan gejala utama GSA, serta memberi bentuk intervensi yang mudah diakses dan murah. Mekanisme yang mendasari efikasi probiotik ini diduga terkait dengan perbaikan gejala gastrointestinal dan jalur oksitosin.<sup>9</sup> Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian mengenai probiotik pada anak dengan GSA telah menunjukkan manfaat potensial yang besar dalam hal perbaikan disfungsi gastrointestinal, malnutrisi, dan gejala jangka panjang GSA.<sup>10-12</sup> Probiotik dapat menjadi pilihan terapi non-farmakologis dan relatif bebas risiko.<sup>13</sup>

Mekanisme pengaturan suplementasi probiotik pada *gut-brain axis* anak dengan GSA masih belum diketahui secara pasti, tetapi ada banyak studi praklinis pada hewan dan pasien anak dengan GSA. Strain *Lactobacillus* dapat memperbaiki defisit sosial dan perawatan diri pada model tikus dengan GSA.<sup>14</sup> Probiotik *Lactobacillus reuteri* dapat mengurangi perilaku repetitif dan meningkatkan ekspresi gen reseptor GABA (GABRA1, GABRA3, dan GABRB1) dan kadar protein (GABRA1) di hipokampus dari tikus mutan dengan GSA. Selain itu, pemberian *Lactobacillus* dapat mengatur perilaku emosional dan ekspresi reseptor GABA sentral melalui nervus vagus.<sup>15</sup> Probiotik *Lactobacillus reuteri* juga meningkatkan kadar oksitosin di otak yang akan memperbaiki aspek perilaku fungsi otak dengan merangsang nervus vagus. Selain itu, *Lactobacillus reuteri* telah berulang kali terbukti meningkatkan perilaku yang bergantung pada oksitosin pada hewan coba.<sup>9</sup> Kadar hormon oksitosin yang rendah pada anak GSA berkaitan dengan perubahan manifestasi klinisnya.<sup>16</sup> Anak dengan GSA mempunyai kesulitan dalam beradaptasi dengan perubahan. Terjadi respon stres yang berbeda-beda tiap anak. Setiap stres baik fisik maupun mental dapat meningkatkan level kortisol. Adanya stresor akan mengaktivasi *hypothalamus-*

*pituitary-adrenal axis* yang akan menghasilkan kortisol yang memengaruhi motilitas dan sekresi kelenjar saluran cerna. Penelitian oleh Corbett dkk mendapatkan adanya peningkatan level kortisol pada anak dengan GSA.<sup>17</sup> Oksitosin dan kortisol adalah kunci neuromodulator dari respon biologi dan perilaku yang menunjukkan efek kerja yang sinergis, dimana berimplikasi pada profil neuropatologi pada GSA, meskipun masih jarang diteliti secara bersamaan.<sup>16</sup>

Sejauh ini penanganan pada anak dengan GSA masih berupa terapi sensori integrasi, okupasi dan perilaku untuk perbaikan gejala inti GSA yaitu perbaikan interaksi sosial, komunikasi, merencanakan dan menyiapkan agar dapat masuk sekolah, membuat hubungan yang bermakna dengan teman sebayanya dan meningkatkan keterampilan jangka panjang dan kemandirian. Berdasarkan berbagai hasil penelitian diatas maka pada penelitian ini, peneliti ingin membuktikan dengan intervensi *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 yang tersedia sebagai sediaan tunggal di Indonesia pada anak dengan gangguan spektrum autisme dapat meningkatkan kadar oksitosin dan menurunkan kortisol dalam darah sehingga berpengaruh terhadap derajat keparahannya. Diharapkan *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 dapat menjadi regimen tatalaksana pangan fungsional gangguan spektrum autisme, oksitosin dan kortisol dapat menjadi prediktor keparahan gangguan spektrum autisme pada anak.

## 1.2 Rumusan

### Masalah

### Identifikasi

### Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka identifikasi masalah penelitian sebagai berikut:

Kajian penyebab peningkatan derajat keparahan gangguan spektrum autisme pada anak yang disebabkan karena adanya ketidakseimbangan mikrobiota usus masih terbatas. Ketidakseimbangan mikrobiota ini akan diseimbangkan dengan suplementasi *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Belum ada kajian yang jelas bagaimana kadar

oksitosin dan kortisol setelah pemberian suplementasi *Lactobacillus reuteri* DSM

17938 terhadap derajat keparahan gangguan spektrum autisme pada anak. Dengan demikian suplementasi *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 dapat menjadi alternatif tatalaksana tambahan, kadar oksitosin dan kortisol dapat menjadi prediktor keparahan gangguan spektrum autisme dengan tujuan memperbaiki gejala autisme yang diukur dengan menggunakan skor *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) dan kadar oksitosin dapat menjadi regimen baru untuk tatalaksana farmakologi gangguan spektrum autisme di kemudian hari.

### 1.3 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan identifikasi masalah yang dikemukakan diatas maka pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terjadi perubahan derajat keparahan pada anak dengan gangguan spektrum autisme setelah pemberian suplementasi *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 selama 8 minggu dibandingkan dengan kelompok plasebo?
2. Apakah terjadi peningkatan kadar oksitosin pada anak dengan gangguan spektrum autisme setelah pemberian suplementasi *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 selama 8 minggu dibandingkan dengan kelompok plasebo.
3. Apakah terjadi penurunan kadar kortisol pada anak dengan gangguan spektrum autisme setelah pemberian suplementasi *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 selama 8 minggu dibandingkan dengan kelompok plasebo.
4. Apakah peningkatan kadar oksitosin dan penurunan kortisol pada anak dengan gangguan spektrum autisme disuplementasi dengan *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 selama 8 minggu berkorelasi dengan derajat keparahan gangguan spektrum autisme yang diukur dengan menggunakan skor CARS?

## 1.4 Tujuan Penelitian

### 1.4.1 Tujuan Umum

Mengukur efek dan mekanisme suplementasi probiotik *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 selama 8 minggu dapat meningkatkan kadar oksitosin dan menurunkan kadar kortisol sehingga memperbaiki derajat keparahan gangguan spektrum autisme pada anak yang diukur dengan menggunakan skor CARS.

### 1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur perubahan derajat keparahan anak dengan gangguan spektrum autisme setelah diberikan suplementasi probiotik *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 selama 8 minggu yang dibandingkan dengan kelompok plasebo.
2. Mengukur peningkatan kadar oksitosin anak dengan gangguan spektrum autisme setelah diberikan suplementasi probiotik *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 selama 8 minggu yang dibandingkan dengan kelompok plasebo
3. Mengukur penurunan kadar kortisol anak dengan gangguan spektrum autisme setelah diberikan suplementasi probiotik *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 selama 8 minggu yang dibandingkan dengan kelompok plasebo
4. Mengukur peningkatan kadar oksitosin dan penurunan kortisol pada anak dengan gangguan spektrum autisme disuplementasi dengan probiotik *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 selama 8 minggu berkorelasi dengan derajat keparahan gangguan spektrum autisme yang diukur dengan menggunakan skor CARS.

## 1.5 Manfaat Penelitian

### 1.5.1 Manfaat Implikasi Teori:

Memberikan gambaran mekanisme perubahan derajat keparahan, peningkatan kadar oksitosin dan penurunan kadar kortisol pada suplementasi probiotik *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 sebagai mekanisme dasar perbaikan keparahan gangguan autisme pada anak.

## 1.5.2 Manfaat Aplikatif

Suplementasi probiotik *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 selama 8 minggu dapat memperbaiki derajat keparahan gangguan spektrum autisme sehingga dapat menjadi alternatif penatalaksanaan gangguan spektrum autisme pada anak.

### 1. Manfaat untuk layanan kesehatan:

Dapat menggunakan suplementasi probiotik *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 untuk meningkatkan kadar oksitosin dan menurunkan kortisol pada anak dengan gangguan spektrum autisme sehingga dapat mengurangi derajat keparahan autisme.

### 2. Manfaat untuk ilmu pengetahuan (penelitian selanjutnya):

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Gangguan Spektrum Autisme

Gangguan spektrum autisme (GSA), dikenal juga sebagai autisme adalah gangguan perkembangan saraf yang sering dijumpai, bersifat diwariskan, memiliki fitur kognitif yang heterogen dan umumnya terjadi bersamaan dengan kondisi lain. GSA merupakan gangguan saraf yang bersifat heterogen dan istilah autisme telah banyak digunakan untuk menggambarkan presentasi subkelompok 'gangguan perkembangan pervasif'. Gangguan perkembangan pervasif adalah sekelompok gangguan yang awalnya diperkenalkan dalam DSM-III pada tahun 1980 untuk menyampaikan gagasan tentang defisit komunikasi sosial. Karena kurangnya batasan yang jelas antara gangguan perkembangan pervasif dan kesulitan dalam membedakannya dengan GSA, maka ICD-11 dan DSM-5 menggunakan istilah GSA untuk diagnosis pasien dengan 1) gangguan komunikasi sosial atau interaksi sosial, 2) adanya perilaku restriktif (terbatas) dan repetitif (berulang-ulang).<sup>2,18</sup>

Manifestasi klinis gangguan spektrum autisme (GSA) meliputi gangguan komunikasi, interaksi sosial, sistem sensorik, perilaku berulang, dan disabilitas intelektual. Gangguan psikiatrik atau neurologis yang sering terjadi bersamaan meliputi ADHD, gangguan kecemasan, depresi, dan epilepsi. Diagnosis GSA dilakukan melalui riwayat perkembangan dan observasi.<sup>19,20</sup> Intervensi dini, termasuk terapi oleh orang tua atau terapis, serta strategi berbasis sekolah, penting untuk mendorong kemandirian anak. Terapi farmakologis dapat digunakan untuk mengatasi gejala terkait GSA seperti mudah marah dan gangguan kecemasan.<sup>18</sup>

### 2.1.1 Epidemiologi

Prevalensi gangguan spektrum autisme (GSA) meningkat drastis dalam beberapa dekade terakhir dan penting untuk memahami dampak ekonomi dan kesehatan serta mengalokasikan dana dan layanan yang memadai. Penentuan prevalensi yang akurat juga membantu memahami akses layanan kesehatan yang berbeda.<sup>21</sup>

Studi prevalensi GSA telah dilakukan sejak 1966 di seluruh dunia. Di Asia, prevalensi rata-rata meningkat dari 1,9 kasus per 10.000 sebelum 1980 menjadi 14,8 antara 1980 dan 2010.<sup>22</sup> Studi di Inggris, Amerika Serikat, Skandinavia, dan Jepang memperkirakan prevalensi 30-60 kasus per 10.000.<sup>23</sup> Di Amerika Serikat, GSA terjadi pada 1 dari 68 anak usia 8 tahun.<sup>24</sup> Studi di Asia menunjukkan prevalensi terendah di Iran (0,63/1000) dan Bangladesh (0,76/1000), sementara Lebanon (15,3/1000) dan Korea Selatan (26,4/1000) memiliki prevalensi tertinggi.<sup>25</sup> Di Indonesia, data pasti belum tersedia, namun di Bali, pada 2011, prevalensi GSA tercatat sebesar 5,8% dengan peningkatan tahunan sebesar 0,15%.<sup>26</sup>

Gangguan Spektrum Autisme ini lebih sering terjadi pada laki-laki dengan rasio 3:1, namun prevalensi rendah pada anak perempuan mungkin disebabkan oleh salah diagnosis, keterlambatan diagnosis, atau gejala yang kurang jelas akibat proses "kamufase". Bias gender juga menghambat diagnosis pada anak perempuan.<sup>3,27</sup>

Beberapa diagnosis genetik, seperti sindrom fragile X, sklerosis tuberosa, sindrom Down, dan sindrom Rett, memiliki peningkatan kasus GSA. Studi anak dengan aneuploidi kromosom seks menunjukkan laki-laki lebih rentan terhadap GSA. Dengan penggunaan *microarray* kromosom, kelainan pada beberapa kromosom (misalnya X, 2, 3, 7, 15, 16, 17, dan 22) dikaitkan dengan peningkatan risiko GSA.<sup>28,29</sup> Faktor risiko lainnya adalah usia orang tua yang lebih tua saat kehamilan dan prematuritas, yang meningkatkan risiko mutasi gamet dan komplikasi obstetrik.

Semakin tingginya prevalensi GSA yang ditemui merupakan kombinasi dari perluasan kriteria diagnostik dan metodologi yang digunakan dalam survei epidemiologi, termasuk perubahan dalam proses penilaian, tingkat respon, perbedaan

dalam ukuran sampel, dan lokasi geografis. Peningkatan perkiraan prevalensi ini akan mengubah konsep, definisi, ketersediaan layanan, dan kesadaran mengenai GSA baik di kalangan awam maupun profesional.<sup>30</sup>

## 2.1.2 Etiologi

Gangguan spektrum autisme adalah kelainan neurobiologis yang disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan yang mempengaruhi perkembangan otak. Penelitian yang sedang berlangsung terus memperdalam pemahaman tentang mekanisme etiologi potensial pada GSA, tetapi hingga saat ini belum ada penyebab tunggal yang dapat menjelaskan penyebab GSA. Periode kritis untuk perkembangan GSA dianggap terjadi sebelum, selama, dan segera setelah lahir.<sup>31</sup>

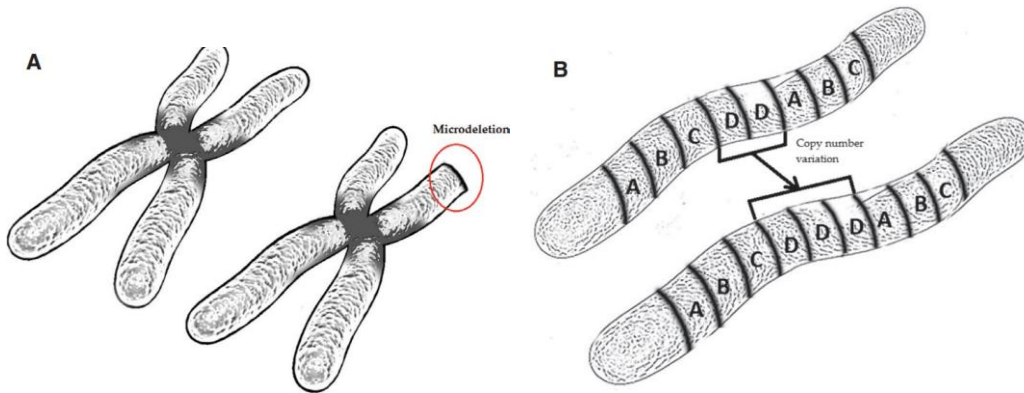
### 2.1.2.1 Genetik

Penelitian menunjukkan bahwa faktor genetik memiliki peran besar dalam terjadinya GSA, dengan lebih dari 90% kasus diperkirakan disebabkan oleh faktor ini.<sup>32</sup> Ratusan gen pada pasien GSA diprediksi mengalami gangguan, terutama yang terkait dengan fungsi sinaptik neuron, yang mendukung pembelajaran dan plastisitas otak.<sup>33,34</sup>

Arsitektur genetik GSA kompleks dan heterogen, melibatkan banyak varian genetik dengan pleiotropi, di mana satu gen mempengaruhi berbagai fenotip.<sup>35</sup> Cacat genetik ini umumnya disebabkan oleh kesalahan pengkodean protein penting untuk sinapsis atau aktivitas neuron.<sup>36,37</sup> Disregulasi transkripsi, penyalinan DNA, dan perubahan epigenetik juga berperan dalam perkembangan GSA.<sup>36</sup>

Risiko genetik GSA dapat dipengaruhi oleh faktor lingkungan prenatal, perinatal, dan postnatal.<sup>38-40</sup> Beberapa kondisi genetik terkait dengan GSA, seperti sindrom fragile X, sklerosis tuberosa, mutasi gen PTEN, sindrom Down, dan sindrom Rett.<sup>28,29</sup> Gangguan metabolisme seperti disfungsi mitokondria terjadi pada 10-20% pasien GSA.<sup>41</sup> Anak dengan GSA dilaporkan mengalami mikrodelesi atau duplikasi pada daerah kromosom 1q24.2, 2q37.3, 3p26.2, dll.<sup>42,43</sup>

*Microarray* kromosom modern dapat mendeteksi kelainan kromosom yang lebih kecil dengan resolusi tinggi pada pasien GSA. Penelitian oleh Shen, et al, pada 933 pasien GSA menemukan kariotipe abnormal pada 2,2% kasus, sindrom fragile X pada 0,5%, dan mikordelesi atau mikroduplikasi pada 18,2% subyek.<sup>44,45</sup> Variasi kromosom yang sering dijumpai pada pasien GSA diilustrasikan pada Gambar 1.<sup>46</sup>



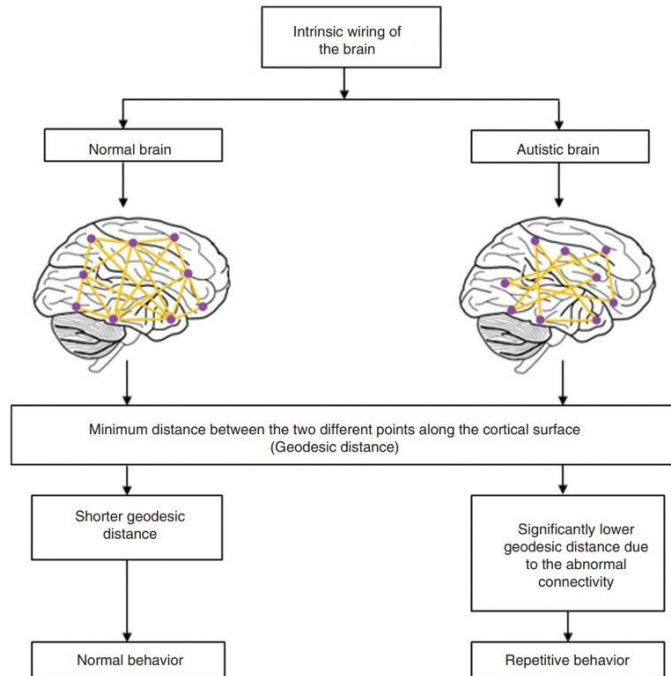
Gambar 2.1. Variasi kromosom<sup>46</sup> (A) Mikordelesi kromosom yang menyebabkan gangguan perkembangan saraf (B) Variasi nomor salinan de novo pada GSA

### 2.1.2.2 Neurobiologis

Investigasi neurobiologis pada pasien GSA mengidentifikasi kelainan pola perfusi otak dan karakteristik biokimia saraf. Bukti dari elektrofisiologi, pencitraan fungsional dan struktural saraf, genetika molekuler, serta pemrosesan informasi menunjukkan bahwa GSA dicirikan oleh kegagalan konektivitas saraf atipikal.<sup>47</sup>

Pada masa kanak-kanak awal, volume otak pada pasien GSA mengalami pembesaran abnormal, tetapi perbedaan ini berkurang seiring pertumbuhan. Saat lahir, lingkaran kepala masih normal, namun pada usia 3-4 tahun, ukuran otak melebihi rata-rata sekitar 10%. Pada usia 6-7 tahun, pembesaran otak hanya sedikit.<sup>48,49</sup> Pembesaran ini melibatkan peningkatan volume *white matter* dan *gray matter* serebral, terutama *white matter* di bawah korteks, serta peningkatan *white matter* dan *gray matter* serebelum.<sup>48,50</sup>

Studi post-mortem pada pasien GSA menunjukkan penurunan jumlah neuron di amigdala, girus fusiform, dan serebelum, serta peradangan saraf yang persisten.<sup>46</sup> Gen GSA kurang diekspresikan di korteks frontal dan temporal, sementara gen terkait sistem imun diekspresikan berlebihan.<sup>50,51</sup> Konektivitas fungsional yang berubah secara signifikan pada subyek GSA direpresentasikan dalam Gambar 2.



Gambar 2.2 Konektivitas fungsional atipikal pada otak penderita GSA dibandingkan dengan otak normal<sup>47</sup>

### 2.1.2.3 Metabolik

Faktor metabolik, termasuk kelainan mitokondria, diduga berkontribusi pada perkembangan GSA. Tiga jalur fungsional yang mungkin terlibat adalah remodeling kromatin (misalnya CHD7, MECP2), Wnt (misalnya CHD8, PAX5), dan jalur pensinyalan lainnya (misalnya GPCR, ERK).<sup>52</sup> Kadar laktat yang tinggi dilaporkan pada satu dari lima anak penderita GSA, mendukung peran mitokondria dalam metabolisme energi dan perkembangan otak.<sup>53</sup>

Kesalahan metabolisme bawaan, seperti defisiensi enzim yang menyebabkan akumulasi zat toksik, berkontribusi pada GSA. Contohnya adalah fenilketonuria, yang menyebabkan kadar fenilalanin berlebihan, kecacatan intelektual, dan GSA jika tidak diatasi dengan diet yang tepat.<sup>54</sup>

#### 2.1.2.4 Sistem Imun

Penelitian terbaru menunjukkan hubungan antara proses inflamasi dan GSA, sering terkait dengan disfungsi sistem imun. Aktivitas inflamasi meningkat pada anak GSA, seperti yang dibuktikan oleh biomarker pro-inflamasi. Kadar interleukin, seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, dan IL-12p40, ditemukan lebih tinggi dalam plasma anak GSA dibandingkan kontrol dan anak dengan disabilitas perkembangan lain. Peningkatan sitokin ini terkait dengan gangguan perilaku stereotipikal dan menunjukkan bahwa respon imun disfungsi dapat mempengaruhi perilaku pada GSA. Produksi sitokin pro-inflamasi berlebihan juga terdeteksi dalam darah tepi yang dikultur dari anak GSA.<sup>55</sup>

Sitokin Th1 dan Th2 juga dilaporkan meningkat pada anak GSA, dengan penemuan terbaru menunjukkan kadar IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IL-12p40, dan IL-12p70 lebih tinggi pada anak GSA dibandingkan anak normal. Profil sitokin plasma berbeda antara derajat keparahan GSA, dengan anak GSA derajat sedang menurut Childhood Autism Rating Scale (CARS) menunjukkan kadar IL-12p40 dan TNF- $\alpha$  lebih tinggi daripada derajat ringan.<sup>56</sup> TNF- $\alpha$  juga ditemukan berlebihan pada anak GSA, dengan kadar TNF- $\alpha$  berkorelasi positif dengan keparahan GSA. Penurunan ekspresi gen TNF- $\alpha$  dan hnRNPL yang terkait dengan regulasi imun juga teramati.<sup>57</sup> Profil sitokin menunjukkan korelasi spesifik jenis kelamin, dengan ekspresi mRNA TNF- $\alpha$  berkorelasi dengan sitokin lain pada laki-laki tetapi tidak pada perempuan. Produksi TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-6 meningkat pada berbagai gangguan, termasuk GSA.<sup>58</sup>

Sistem pencernaan terkait langsung dengan sistem imun tubuh, dan gejala gastrointestinal pada GSA mungkin mencerminkan proses inflamasi. Peningkatan

permeabilitas usus, terdeteksi pada 37% pasien GSA dan 21% saudara pasien menggunakan tes laktulosa/manitol, dikaitkan dengan GSA. Subyek GSA yang menjalani diet bebas gluten-kasein memiliki permeabilitas usus yang jauh lebih rendah dibandingkan subyek yang menjalani diet tidak terbatas dan subyek kontrol. Penelitian ini menggunakan *calprotectine* sebagai penanda non-invasif untuk menilai peradangan usus.<sup>59</sup> Defek pada barrier saluran cerna akan disensitisasi oleh antigen lingkungan. Abnormalitas sistem imun pada GSA bisa disebabkan oleh gluten/kasein, memicu proses pro-inflamasi.<sup>59,60</sup> Penelitian juga menunjukkan disbiosis mikrobiota usus pada GSA, dengan *Candida spp.* agresif dalam tinja 57% anak GSA dan tidak ditemukan dalam kelompok kontrol sehat yang sesuai usia. Penurunan *Lactobacillus spp.* dan *Clostridium spp.* dapat mempertahankan disbiosis usus.<sup>60</sup>

### 2.1.3 Komorbid

Heterogenitas GSA semakin rumit dengan adanya komorbiditas. Penelitian menunjukkan bahwa > 14.000 pasien GSA mengalami gangguan seperti kecemasan, depresi, GPPH, disabilitas intelektual, serta masalah medis seperti kejang, gangguan tidur, gangguan gastrointestinal, disfungsi mitokondria, dan kelainan sistem imun.<sup>61</sup> Komorbiditas ini dapat memperparah gejala GSA, dengan 11-39% individu GSA juga menderita epilepsi, yang seringkali berhubungan dengan gangguan sosial lebih parah. Gangguan tidur terjadi pada 50-80% anak GSA, yang dapat memperburuk gejala dan perilaku mereka. Selain itu, perilaku menyimpang berkorelasi dengan masalah gastrointestinal pada anak dengan GSA dan penanda disfungsi mitokondria secara signifikan berkorelasi dengan tingkat keparahan autisme.<sup>62</sup>

Gejala penyakit penyerta pada GSA mungkin tidak khas dan seringkali sulit dikenali. Penyebab utama yang menyebabkan kesulitan diagnostik ini adalah masalah komunikasi karena pada GSA, 25-50% individu tidak dapat berbicara. Selain itu, 90% balita GSA tidak mampu menunjuk secara protodeklaratif atau protoimperatif gejala komorbid.<sup>63</sup>

### 2.1.4 Patogenesis

Mekanisme yang mendasari gangguan spektrum autisme telah dipelajari secara ekstensif menggunakan berbagai pendekatan. Studi neuroanatomi telah melaporkan makrosefali dan konektivitas saraf abnormal pada individu GSA, sementara studi genetika menggunakan model tikus telah mengimplikasikan berbagai protein saraf dalam perkembangan GSA. Penelitian lain menyatakan adanya kerusakan pada sejumlah protein sinaptik yang diduga menyebabkan GSA melalui perubahan struktur atau fungsi sinaptik dan sirkuit saraf, sehingga menunjukkan bahwa “sinaptopati” merupakan komponen penting GSA.<sup>64</sup>

#### 2.1.4.1 Konektivitas Saraf

Gangguan konektivitas saraf dan kerusakan sinaptogenesis adalah hipotesis utama dalam patogenesis GSA. Peningkatan jumlah neuron pada pasien GSA dapat merusak pembentukan dan penyempurnaan sirkuit saraf. Proses normal melibatkan penghilangan neuron yang tidak berfungsi dan peningkatan konektivitas neuron yang berguna, namun proses ini tampaknya terganggu pada anak-anak dengan GSA.<sup>65</sup>

#### 2.1.4.2 Gangguan Migrasi Saraf

Gangguan migrasi saraf selama periode antenatal diduga sebagai penyebab utama GSA. Penempatan neuron yang salah pada fase awal dapat menghambat pematangan otak. Metaanalisis menunjukkan bahwa mutasi gen reelin (RELN) (rs362691) mungkin berkontribusi signifikan pada GSA, karena reelin penting untuk migrasi dan penempatan neuron di neokorteks. Mutasi ini dapat menyebabkan peningkatan ketebalan korteks dan mengaburkan batas white matter pada GSA, dengan dampak paling menonjol pada lobus temporal dan frontal, sementara lobus oksipital tidak terkena. Lingkar kepala sejak tahun pertama kehidupan berkorelasi dengan ukuran otak pada anak normal dan GSA.<sup>66</sup>

#### 2.1.4.3 Gangguan Sinaptogenesis dan Morfogenesis Dendritik

Pada perkembangan awal sistem saraf pusat, umumnya pembentukan sinaps yang berlebihan diikuti oleh eliminasi sinaptik selektif. Gangguan sinaptogenesis adalah ciri utama GSA, dengan kelainan morfologi dendritik, terutama pada sindrom Rett. Sindrom Rett, yang sering menunjukkan gejala autisme, disebabkan oleh mutasi pada gen methyl CpG binding protein 2 (MeCP2), yang penting untuk pematangan sinaptik. Ketika mekanisme supresi gen tidak memadai, kontak sinaptik yang tidak diperlukan dan kurang efektif tidak tereliminasi dengan baik.<sup>67</sup>

#### 2.1.4.4 Ketidakseimbangan Fungsi Eksitasi dan Inhibisi

Keseimbangan antara fungsi eksitasi dan inhibisi penting untuk fungsi jaringan saraf, termasuk informasi sensorik dan proses kognitif. Keseimbangan ini dipertahankan melalui mekanisme homeostatis yang ketat, melibatkan modifikasi saluran ion, reseptor, jalur pensinyalan, dan neurotransmiter. Pada tingkat molekuler, proses ini memerlukan remodeling kromatin, perubahan ekspresi gen, sintesis protein, serta penataan ulang sitoskeleton. Ketidakseimbangan fungsi eksitasi dan inhibisi terkait erat dengan perkembangan GSA, dan gangguan pada reseptor GABA-ergik dan glutamatergik juga diduga berkontribusi pada GSA.<sup>68,69</sup>

#### 2.1.4.5 Gangguan Fungsi Oksitosin

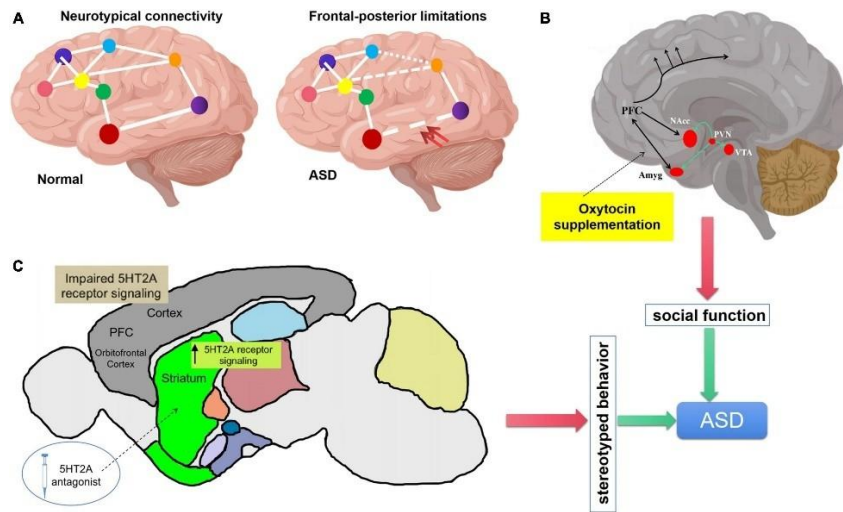
Oksitosin, neuropeptida sembilan asam amino, terkait dengan berbagai perilaku sosial pada mamalia, termasuk ikatan sosial dan agresi. Tinjauan terbaru menekankan relevansi oksitosin dalam kognisi dan perilaku sosial manusia, serta potensinya dalam patogenesis gangguan sosial seperti GSA.<sup>70-72</sup>

Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan electroencephalography (EEG), pencitraan resonansi magnetik fungsional (fMRI), pencitraan tensor difusi (DTI), pencitraan optik inframerah-dekat (fNIRS) dan teknologi lainnya telah memberikan informasi penting untuk memahami perubahan struktur otak pada pasien dengan GSA.

Oksitosin tampak berperan dalam pengaturan perilaku sosial dan respon emosional, dan perubahan kadar oksitosin dalam plasma serta mRNA berkorelasi dengan keparahan GSA, menjadikannya penanda diagnostik potensial untuk autisme berat.<sup>73</sup> Dalam sebuah penelitian dilaporkan bahwa kadar oksitosin pada anak dengan perkembangan normal lebih tinggi sekitar 44.5 pg/ml dibandingkan dengan anak dengan gangguan spektrum autisme yang hanya sebanyak 39.33 pg/ml.<sup>74</sup>

Pada awal tahun 1992, penelitian Modahl et al, menemukan bahwa kadar oksitosin plasma pada anak GSA lebih rendah dibandingkan anak sehat pada usia yang sama, dan peningkatan kadar oksitosin tidak berkorelasi positif dengan penambahan usia anak.<sup>75,76</sup> Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian mengenai etiologi GSA di dalam dan luar negeri semakin meningkat. Semakin banyak penelitian menunjukkan bahwa kurangnya atau kurang dimanfaatkannya tingkat oksitosin berhubungan dengan gangguan sosialnya dan perilaku stereotip.<sup>77</sup>

Reseptor oksitosin didistribusikan di wilayah otak yang terlibat dalam perilaku sosial, termasuk bulbus olfaktorius, korteks piriformis, amigdala, dan septum lateral (Gambar 3). Oksitosin berperan penting dalam regulasi ekspresi perilaku sosial mamalia. Penelitian telah menunjukkan bahwa tikus yang mengalami gangguan reseptor oksitosin menunjukkan cacat perilaku terkait autisme, dan suplementasi oksitosin eksogen dapat memperbaiki kecacatan ini.<sup>78,79</sup> Autism dikaitkan dengan mutasi gen seperti *Cntnap2* (gen yang mengkode protein terkait kontak seperti protein 2), injeksi oksitosin intraperitoneal atau intranasal dapat memperbaiki cacat perilaku sosial tikus mutan yang mengalami mutasi gen *Cntnap2*. Penggunaan obat-obatan untuk meningkatkan pelepasan oksitosin endogen dapat lebih efektif merangsang sistem oksitosin dan memperbaiki kelainan sosial.<sup>33</sup>



Gambar 2.3 Regulasi oksitosin pada gejala inti GSA<sup>77</sup>

Gen reseptor oksitosin manusia terletak pada kromosom 3p25 dan 3p26 serta berisi 3 intron dan 4 ekson. Kebanyakan alel yang berhubungan dengan GSA terletak di sini. Beberapa studi keterkaitan genom menunjukkan bahwa gen reseptor oksitosin adalah kandidat gen pada GSA.<sup>80,81</sup> Merujuk pada penelitian sebelumnya, oksitosin dan gen reseptornya tidak hanya dapat mempengaruhi perilaku sosial individu, tetapi juga memiliki hubungan yang erat dengan emosi dan kemampuan kognitif terkait dengan perilaku sosial.<sup>78</sup> Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa metabolisme oksitosin yang tidak normal berhubungan secara signifikan dengan komunikasi sosial dan gangguan komunikasi pada individu dengan GSA. Ditemukan bahwa dibandingkan dengan kelompok kontrol, kadar oksitosin plasma anak GSA lebih rendah, namun tingkat prekursornya lebih tinggi, menunjukkan bahwa anak GSA mungkin terkait dengan perbedaan pemrosesan oksitosin di otak, diduga ada masalah dalam sintesis dan pemrosesan oksitosin pada anak GSA. Karena sintesis dan pemanfaatan oksitosin yang tidak normal, anak GSA rentan mengalami cacat fungsi sosial.<sup>82</sup>

Amigdala, bagian dari sistem kortikal-striatum-talamus-limbik, mengatur stres emosional dan pembentukan perilaku kognitif, serta tatapan mata dan pemrosesan

wajah.<sup>83</sup> Lesi pada amigdala dapat memicu respons pertahanan seperti ketakutan, agresi, dan ketidakpedulian emosional pada anak GSA, serta mempengaruhi memori emosional dan komunikasi sosial. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa oksitosin dapat mengurangi aktivitas amigdala dan mengurangi respons terhadap stres. Penelitian pada manusia menunjukkan bahwa oksitosin dapat mengurangi aktivasi amigdala dan hubungan fungsional dengan bagian atas batang otak (materi abu-abu periaqueductal dan struktur retikuler), dan mengurangi pengalaman individu terhadap berbagai emosi negatif.<sup>84,85</sup> Oksitosin endogen juga dapat meningkatkan neurotransmitter penghambat di amigdala, menurunkan aktivitas sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal, dan mempengaruhi kecemasan sosial anak GSA.<sup>86</sup>

#### 2.1.4.6 Gangguan Fungsi Kortisol

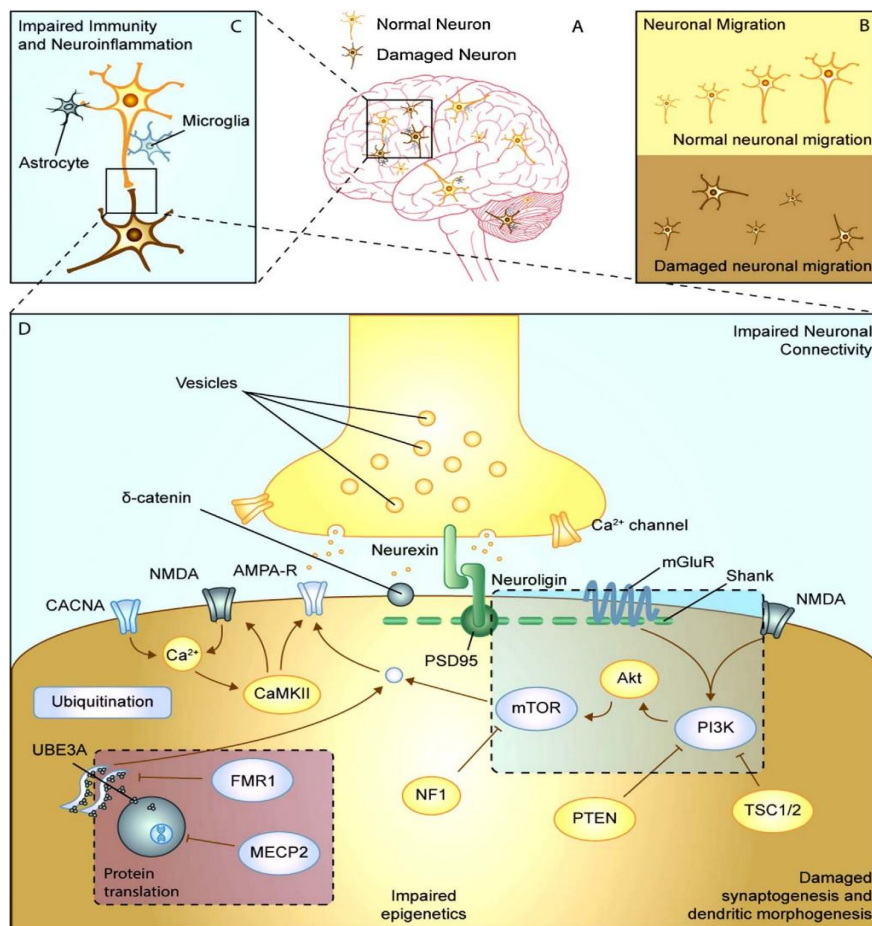
Sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) adalah sistem utama untuk respons stres tubuh, dengan aktivasi sumbu HPA dan pelepasan glukokortikoid memainkan peran penting dalam merespons stres.<sup>87</sup> Penelitian hewan menunjukkan bahwa disfungsi sumbu HPA dapat menyebabkan perilaku mirip autisme, sementara regulasi sumbu HPA dapat meringankan perilaku tersebut.<sup>88</sup> Kortisol, hormon utama dari sumbu HPA, mempengaruhi fungsi kardiovaskular, kekebalan, metabolisme, dan neurobiologi.<sup>89</sup> Bukti menunjukkan bahwa kortisol berperan dalam perkembangan emosional dan kognitif, serta mengatur neurotransmisi dan neurogenesis selama perkembangan sistem saraf pusat. Ekspresi gen terkait sumbu HPA, seperti reseptor hormon pelepas kortikotropin-1 (Crhr1) juga terkait dengan perilaku mirip autisme.<sup>90</sup>

Kortisol adalah ukuran penting dari respons biologis terhadap stres, dengan kelebihan atau kekurangan kortisol dikaitkan dengan disregulasi sumbu HPA.<sup>91,92</sup> Stres fisik atau mental dapat meningkatkan kortisol, namun respons stres bervariasi antar individu. Penderita GSA sering menunjukkan reaksi tidak normal terhadap perubahan lingkungan yang mungkin tidak menimbulkan stres bagi orang lain. Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar kortisol yang berkepanjangan dapat

berhubungan dengan berkurangnya ukuran otak seperti hipokampus pada individu GSA.<sup>93</sup> Kadar kortisol yang tinggi juga dikaitkan dengan rendahnya keterikatan orangtua-anak dan dapat mencerminkan autisme.<sup>94,95</sup> Stres pada anak GSA mungkin disebabkan oleh kesulitan dalam menoleransi lingkungan baru, yang menyebabkan reaktivitas perilaku berlebihan terhadap stres.<sup>96</sup>

Penelitian saat ini menunjukkan tidak ada perbedaan kadar kortisol antara anak dengan sedikit atau banyak gejala GSA dan dengan kombinasi disabilitas sensorik dan intelektual. Hal ini berarti bahwa gejala tambahan pada GSA tidak menyebabkan kadar kortisol yang lebih tinggi. Namun salah satu penelitian menemukan perilaku stereotip dan berulang terkait dengan respons kortisol.<sup>97</sup> Penelitian Richdale dan Prior menemukan hipersekresi kortisol pada anak GSA di sistem sekolah reguler, menunjukkan hiper-responsif terhadap tekanan lingkungan sekolah.<sup>98</sup> Beberapa penelitian lain menemukan disregulasi respon HPA pada subyek dengan GSA menemukan peningkatan kadar kortisol air liur secara signifikan sebagai respons terhadap kondisi keakraban dengan teman sebaya pada anak dengan GSA.<sup>99,100</sup>

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa GSA mungkin merupakan kelainan kompleks yang melibatkan banyak gen. Banyak pasien GSA tidak memiliki satu polimorfisme gen yang cukup untuk menjelaskan penyakitnya secara keseluruhan. Defek gen bersama rangsangan lingkungan dapat memicu perilaku GSA. Selain gangguan komunikasi sosial dan bahasa, pasien GSA juga mengalami kegagalan komunikasi antar-neuron, yang penting untuk fungsi normal berbagai sistem (Gambar 4).<sup>68</sup>



Gambar 2.4 Mekanisme yang terlibat dalam patofisiologi GSA yang ditunjukkan sebagai gangguan multilayer<sup>68</sup>

### 2.1.5 Manifestasi Klinis

Gejala klinis GSA bisa muncul sejak dini, namun sering kali tidak jelas dan sulit dikenali oleh orang tua. Gejala biasanya tampak pada usia 18 bulan, dengan keluhan umum berupa keterlambatan bicara.<sup>28</sup> Onset GSA bervariasi tergantung tingkat keparahan; gejala berat muncul sebelum 12 bulan, sementara gejala ringan muncul setelah 24 bulan. Beberapa anak menunjukkan regresi kemampuan antara usia 15-24

bulan. Tanda awal GSA meliputi gangguan perhatian, seperti tidak bisa menunjuk benda, tidak mengikuti perintah, atau kurang kontak mata.<sup>101</sup>

Gambaran GSA sangat bervariasi dan bersifat individual, tanpa gambaran patognomonis. Namun, defisit sosial merupakan tanda awal (red flag). Ciri utama GSA adalah defisit komunikasi dan interaksi sosial, restriktif (terbatas), repetitif (diulang-ulang), pola perilaku, minat, aktivitas dan ketertarikan yang stereotipik.<sup>28</sup>

Defisit sosial pada GSA ditandai dengan gangguan dalam interaksi sosial timbal balik dan nonverbal. Anak cenderung menyendiri, tidak merespons panggilan orang tua, jarang memberikan atensi, dan kurang menggunakan bahasa tubuh atau vokalisasi. Bayi dengan GSA tidak memberikan senyum sosial, dan seiring bertambahnya usia, gejala menjadi lebih jelas, termasuk kurangnya kontak mata. Perkembangan sosial menunjukkan perlekatan yang atipikal, di mana anak tidak bisa membedakan orang-orang terdekat dan tidak merespons lebih kepada orang asing. Mereka juga sering mengalami kecemasan jika aktivitasnya dihentikan dan kesulitan bermain dalam kelompok.<sup>28,102</sup>

Pada tahun pertama kehidupan, anak dengan GSA sering kehilangan kemampuan bermain eksploratif, tidak bersuara saat bermain, dan cenderung melakukan permainan ritual yang berulang. Anak GSA tidak meniru teman sebayanya dan menunjukkan bahasa tubuh yang kaku dan berulang. Perilaku repetitif dan kompulsif muncul sejak dini, seperti berputar, memukul barang, atau bermain air. Perilaku obsesif-kompulsif sering terjadi, misalnya menyusun barang, dan anak mungkin terikat pada benda tertentu. Anak GSA dengan gangguan intelektual berat sering menunjukkan perilaku membahayakan diri sendiri. Mereka juga kesulitan beradaptasi dengan perubahan, yang dapat memicu kepanikan atau tantrum. Perilaku stereotipik meliputi gerakan motorik sederhana (bertepuk tangan, mengibaskan jemari), penggunaan objek secara berulang, dan bicara repetitif (ekolali).<sup>28</sup>

### 2.1.6 Kriteria Diagnosis

*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) menetapkan kriteria diagnosis gangguan mental dan perilaku. Diagnosis autisme infantil pertama kali muncul di DSM-III hampir 30 tahun setelah edisi pertama pada tahun 1952. DSM-IV (1994) memperluas diagnosis menjadi gangguan perkembangan pervasif (PDD), termasuk gangguan autistik, sindrom Asperger, gangguan perkembangan pervasif yang tidak ditentukan sebelumnya, gangguan disintegratif masa kanak-kanak, dan sindrom Rett. DSM-IV membagi gejala GSA menjadi 3 area, yaitu gangguan kualitatif dalam hubungan timbal balik sosial, gangguan kualitatif dalam komunikasi, serta perilaku terbatas dan berulang. DSM-5 menyederhanakan kriteria menjadi dua domain: komunikasi sosial dan interaksi sosial, serta pola perilaku restriktif dan berulang.<sup>1,72</sup> Untuk diagnosis GSA menurut DSM-5, diperlukan ketiga gejala perbedaan afektif sosial dan dua dari empat gejala perilaku restriktif dan berulang. Kriteria diagnosis GSA menurut DSM-5 adalah sebagai berikut.<sup>1</sup>

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

- B. Perilaku yang terbatas, pola perilaku yang repetitif, ketertarikan, atau aktifitas yang termanifestasi minimal dua dari perilaku berikut:
1. Pergerakan motor repetitif atau stereotipi, penggunaan obyek atau bahasa, (contohnya: perilaku stereotip yang sederhana, membariskan mainan atau membalikkan obyek, ekolalia, frase tidak biasa).
  2. Perhatian yang berlebihan pada kesamaan, rutinitas yang kaku atau pola perilaku verbal atau non-verbal yang diritualkan, (contohnya stres ekstrim pada suatu perubahan yang kecil, kesulitan pada saat adanya proses perubahan, pola pikir yang kaku, ucapan ritual, mengambil rute yang sama atau makan makanan yang sama setiap hari).
  3. Sangat terbatas, terpaku pada ketertarikan dengan intensitas atau fokus yang tidak normal (contohnya: kelekatan yang kuat atau preokupasi pada obyek yang tidak biasa, pembatasan atau ketertarikan yang berlebihan).
  4. Hiperaktifitas/hipoaktifitas pada masukan sensoris atau ketertarikan yang tidak biasa pada aspek sensoris pada lingkungan (contohnya: sikap tidak peduli pada rasa sakit atau suhu, respon yang berlawanan pada suara atau tekstur tertentu, penciuman yang berlebihan atau sentuhan dari obyek, kekaguman visual pada cahaya atau gerakan).
- C. Gejala harus muncul pada periode perkembangan awal (tapi mungkin tidak termanifestasi secara penuh sampai tuntutan sosial melebihi kapasitas yang terbatas, atau mungkin tertutupi dengan strategi belajar dalam kehidupannya).
- D. Gejala menyebabkan gangguan yang signifikan pada kehidupan sosial, pekerjaan atau hal penting lain dalam kehidupan.
- E. Gangguan ini tidak disebabkan oleh disabilitas intelektual atau keterlambatan perkembangan global. Disabilitas intelektual dan gangguan spektrum autisme sering muncul bersamaan, sehingga diagnosis ditegakkan sebagai gangguan spektrum autisme dan disabilitas intelektual, kemampuan komunikasi sosial harus di bawah kemampuan rerata anak seusianya.

DSM-5 juga memperkenalkan pendekatan terhadap peringkat keparahan, yang dirangkum dalam Tabel 1. Derajat keparahan mencerminkan penurunan gejala GSA dan kebutuhan layanan yang dihasilkan oleh individu serta dapat digunakan untuk memantau perkembangan penyakit. DSM-5. Penyebab genetik spesifik GSA harus dicatat ketika diidentifikasi.<sup>102</sup>

**Tabel 2.1 Gejala GSA berdasarkan tingkat keparahannya<sup>1,103</sup>**

<b>Derajat Keparahan</b>	<b>Afektif Sosial</b>	<b>Perilaku Terbatas dan Berulang</b>
Level 1 “Membutuhkan bantuan sangat besar/substansial”	Defisit berat pada kemampuan komunikasi sosial verbal dan nonverbal menyebabkan gangguan berat pada fungsi, memulai interaksi sosial sangat terbatas, dan respons minimal terhadap tawaran sosial orang lain.  Contoh: seseorang yang mempunyai sedikit kata yang dapat dimengerti dan jarang memulai interaksi. Jika dia memulai interaksi, dia membuat pendekatan yang tidak biasa, hanya untuk memenuhi kebutuhannya dan berespons hanya terhadap pendekatan sosial langsung.	Perilaku tidak fleksibel (kaku); kesulitan berat untuk beradaptasi dengan perubahan, atau perilaku restriktif atau repetitif lain yang secara bermakna mengganggu fungsi dari segala aspek kehidupan. Kesulitan yang tinggi untuk mengubah fokus atau tindakan.
Level 2 “Membutuhkan bantuan besar/substansial”	Defisit bermakna pada kemampuan komunikasi sosial verbal dan nonverbal; gangguan sosial nyata meskipun dengan dukungan cukup;	Perilaku tidak fleksibel; kesulitan untuk beradaptasi dengan perubahan, atau perilaku

	<p>memulai interaksi sosial terbatas; restriktif atau repetitif dan respons yang kurang/abnormal terhadap tawaran sosial dari orang lain.</p> <p>Contoh: seseorang yang berbicara dengan kalimat sederhana, terbatas pada topik sempit, dan memiliki komunikasi nonverbal yang aneh.</p>	<p>lain yang seringkali muncul dan bisa disadari oleh seseorang yang baru pertamakali melihatnya dan mengganggu fungsi dari serangkaian konteks. Kesulitan untuk mengubah fokus atau tindakan.</p>
<p>Level 3 “Membutuhkan bantuan yang sangat besar”</p>	<p>Tanpa dukungan, defisit pada komunikasi sosial menyebabkan gangguan nyata. Kesulitan memulai interaksi sosial dan respons terhadap tawaran sosial yang atipikal atau gagal. Minat yang kurang terhadap interaksi sosial. Contoh, seseorang yang mampu berbicara dalam kalimat lengkap dan terlibat dalam komunikasi tetapi pembicaraan timbal baliknya gagal, dan berusaha untuk mencari teman aneh dan biasanya gagal.</p>	<p>Perilaku tidak fleksibel, menyebabkan gangguan bermakna dalam fungsi satu/ lebih hubungan kata-kata/konteks. Kesulitan dalam mengubah aktivitas. Masalah dalam pengorganisasian dan perencanaan yang menghambat kemandirian.</p>

### 2.1.7 Skrining

Skrining adalah deteksi dini adanya risiko keterlambatan perkembangan dengan menggunakan instrumen terstandarisasi, pada interval waktu tertentu, untuk

mendukung dan memperbaiki faktor risiko. Skrining perkembangan bertujuan untuk mengidentifikasi anak-anak yang membutuhkan evaluasi secara menyeluruh.<sup>28</sup>

American Academy of Pediatrics (AAP) merekomendasikan untuk melakukan skrining pada semua anak dengan menggunakan instrumen terstandarisasi pada interval waktu tertentu (usia 9 bulan, 18 bulan dan 24 bulan atau usia 30 bulan saat kunjungan ke tempat kesehatan). Instrumen dirancang untuk membantu orangtua atau pengasuh mengidentifikasi dan melaporkan gejala yang diamati pada anak-anak yang berisiko tinggi mengalami GSA. Pemeriksaan ini didasarkan pada manifestasi awal gejala defisit inti yang berkaitan dengan komunikasi sosial. Beberapa gejala awal yang mungkin mengingatkan penyedia layanan terhadap risiko GSA disebut “red flags” (Tabel 2).<sup>1,102,104</sup>

**Tabel 2.2 Red flags gejala awal GSA<sup>104</sup>**

<b>Usia</b>	<b>Gejala</b>
Pada usia 12 bulan	Tidak merespons nama
Pada usia 14 bulan	Tidak menunjuk suatu benda untuk menunjukkan ketertarikan
Pada usia 18 bulan	Tidak bermain berpura-pura
Pada semua usia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Menghindari kontak mata dan mungkin ingin sendirian</li><li>• Kesulitan memahami perasaan orang lain atau membicarakan perasaannya sendiri</li><li>• Mengalami keterlambatan kemampuan bicara dan bahasa</li><li>• Mengulangi kata atau frasa berulang kali (ekolalia)</li><li>• Memberikan jawaban yang tidak berhubungan terhadap pertanyaan</li><li>• Kesal karena perubahan kecil</li><li>• Memiliki minat yang obsesif</li></ul>

- Melakukan gerakan berulang-ulang seperti mengepakkan tangan, mengayun, atau berputar-putar
- Memiliki reaksi yang tidak biasa terhadap suara, bau, rasa, tampilan, atau rasa

Alat skrining perkembangan yang masih dapat diterima jika memiliki sensitifitas lebih dari 70% dan spesifisitas 70-80%.<sup>105,106</sup> Beberapa instrumen skrining dapat digunakan untuk mendeteksi GSA, dimana angka sensitifitas dan spesifisitas ditentukan dari sampel klinis atau gabungan sampel populasi dan klinis.<sup>28</sup> Instrumen skrining perkembangan umum yang dapat digunakan antara lain: Developmental Profile II (DP II); Ages and Stages Questionnaire (ASQ), 2nd Edition; Brigance Screen Infant and Toddler; Early Preschool Screen; Brigance Inventory of Early Development Revised; Child Development Inventory (Ireton).<sup>3,67</sup> Alat skrining khusus GSA yang umum digunakan berdasarkan kuesioner dan observasi dirangkum dalam Tabel 3.<sup>102</sup>

**Tabel 2.3 Perbandingan beberapa instrumen skrining GSA<sup>102</sup>**

Instrumen Skrining	Deskripsi	Usia	Jumlah Pertanyaan	Waktu Mengisi
<i>M-CHAT-R/F</i>	Kuesioner yang diisi oleh orang tua, dirancang untuk mengidentifikasi anak-anak yang berisiko GSA dari populasi umum	16-30 bulan	20	5-10 menit
<i>SCQ</i>	Kuesioner yang diisi oleh orang tua, dirancang untuk mengidentifikasi anak-anak yang berisiko GSA dari	≥ 4 tahun	40	5-10 menit

	populasi umum; berdasarkan item dalam ADI-R				
<i>STAT</i>	Tindakan diarahkan oleh dokter, interaktif, dan membutuhkan observasi; memerlukan pelatihan dokter untuk administrasi standar; bukan untuk pemeriksaan populasi	24-36 bulan	12		20-30 menit
<i>Autism Behaviour Checklist (ABC)</i>	Checklist perilaku yang diisi oleh dokter	$\geq 18$ bulan	57		10-20 menit
<i>Autism Spectrum Screening</i>	Kuisisioner yang diisi orangtua	6-17 tahun	27		10 menit
<i>Childhood Autism Rating Scale (CARS)</i>	Checklist perilaku yang diisi oleh dokter	$>2$ tahun	15		Variasi

### 2.1.8 Childhood Autism Rating Scale (CARS)

*Childhood Autism Rating Scale (CARS)* menilai perilaku terkait autisme dengan 14 domain plus satu domain kesan umum. Setiap domain diberi skor dari 1 hingga 4, dengan skor lebih tinggi menunjukkan gangguan lebih berat. Total skor berkisar antara 15 hingga 60: di bawah 30 menunjukkan *absence* autisme, 30-36 menunjukkan autisme ringan, 37-48 sedang dan 48-60 menunjukkan autisme berat. Kuesioner CARS menggunakan observasi perilaku, wawancara dengan pengasuh, penilaian fungsi

intelektual, dan riwayat keluarga. Penilai harus mendasarkan penilaiannya pada frekuensi, intensitas, durasi, dan ketidaknormalan perilaku tertentu, sambil mempertimbangkan usia kronologis anak. Skor dari 15 item dinilai pada skala tujuh poin (1, 1,5, 2...4), dari "normal" (1) hingga "sangat tidak normal" (4).<sup>107</sup>

Kuesioner CARS menunjukkan hubungan yang kuat dengan kriteria diagnostik DSM-IV untuk GSA. Dalam sampel 274 anak prasekolah, Perry, dkk menemukan tingkat kesesuaian sebesar 88% antara klasifikasi yang dibuat berdasarkan kriteria diagnostik CARS dan DSM-IV.<sup>108</sup> Ventola, dkk melaporkan tingkat peluang koreksi yang tinggi ( $\kappa = 0,691$ ,  $p < 0,001$ ) antara CARS dan penilaian klinis berdasarkan kriteria DSM-IV pada sampel balita yang dirujuk dengan kemungkinan GSA. Para penulis melaporkan sensitivitas sebesar 0,89 ketika CARS digunakan untuk mendiagnosis GSA dibandingkan dengan penilaian klinis, dan 0,96 ketika digunakan untuk mendiagnosis GSA.<sup>109</sup> Eaves dan Milner melaporkan sensitivitas sebesar 0,98 ketika menggunakan CARS untuk diagnosis GSA, dengan 47 dari 48 orang yang didiagnosis dengan gangguan autistik mendapat skor CARS di atas batas autisme 30.<sup>110</sup>

Sifat psikometrik CARS umumnya kuat, dengan beberapa variabilitas di antara populasi dan kelompok umur tertentu. Sebuah penelitian meta-analisis tahun 1980-2012 menggunakan CARS menemukan keandalan antar penilai (0,796) dan konsistensi internal yang baik (0,896).<sup>111</sup> Chlebowski, et al juga menemukan tingkat konsistensi internal yang tinggi, dengan koefisien alfa sebesar 0,90 untuk sampel berusia dua tahun dan 0,93 untuk sampel berusia empat tahun. Keandalan antar penilai dilaporkan lebih rendah pada anak-anak yang lebih tua (0,79), dan pada sampel remaja (0,73), namun hal ini dapat ditingkatkan dengan menghilangkan item "tingkat dan konsistensi respons intelektual" pada instrument penelitian.<sup>112</sup>

Validitas diagnosis berdasarkan skor total CARS telah diteliti dengan membandingkan klasifikasi CARS dengan ukuran diagnostik lain yang sudah mapan (misalnya Autism Diagnostic Interview, Revised [ADI-R], Autism Diagnostic Observation Schedule [ADOS]), dan berdasarkan penilaian klinis. Dengan

menggunakan batas CARS sebesar 30, korelasi antara CARS dan ADI-R yang diselesaikan oleh penilai independen berdasarkan informasi yang dikumpulkan secara terpisah menunjukkan validitas konvergen yang baik.<sup>113</sup> Ketika menggunakan batas CARS sebesar 30 pada anak usia 16 hingga 30 bulan, tingkat kesesuaian yang serupa ditemukan antara CARS dan ADOS ( $\kappa = 0,691$ ), dan antara CARS dan penilaian klinis ( $\kappa = 0,691$ ).<sup>109</sup> Dalam sebuah penelitian terhadap anak usia tiga tahun dengan GSA, dimana CARS dan ADOS dilakukan oleh dokter yang berbeda dalam sesi terpisah, korelasi antara skor total CARS dan total skor ADOS ditemukan sedang hingga besar.<sup>114</sup> Untuk menilai secara langsung kegunaan CARS terhadap diagnostik terkini dalam DSM-5, Mayes, et al meneliti hubungan diagnostik antara CARS dan DSM-5. Dengan menggunakan rentang skor batas CARS berdasarkan usia dan kemampuan intelektual, kesesuaian diagnostik antara CARS dan DSM-5 adalah 84%.<sup>115</sup> Temuan ini serupa dengan temuan kesesuaian diagnostik antara kriteria diagnostik CARS dan DSM-IV (86%).<sup>112</sup>

Meski sangat sensitif, CARS dapat mendiagnosis anak kecil dengan GSA secara berlebihan. CARS secara konsisten mengklasifikasikan anak-anak dengan disabilitas intelektual non-autis sebagai penderita autisme pada sampel anak usia 2 tahun yang dirujuk dengan kemungkinan autisme. Penelitian ini juga melaporkan bahwa skor batas CARS sebesar 30 dapat mengklasifikasikan dengan benar 61,5% anak mengalami disabilitas intelektual non-autisme dan 93,7% anak dengan GSA. Meningkatkan batas skor autisme menjadi 32 akan secara akurat mengklasifikasikan 84,6% anak mengalami disabilitas intelektual non-autisme, dan tetap mengklasifikasikan dengan benar 93,7% anak dengan GSA.<sup>116</sup>

### 2.1.9 Evaluasi Diagnostik

Jika seorang anak berisiko GSA melalui skrining atau observasi, rujukan untuk evaluasi diagnostik dan intervensi dini sangat penting.<sup>3</sup> Pasien GSA mungkin memiliki komorbiditas seperti disabilitas intelektual, gangguan perhatian, atau gangguan bicara

dan bahasa, yang dapat mempengaruhi gejala dan fungsi sosial mereka.<sup>117</sup> Berbagai evaluasi diagnostik pasien GSA sebagai berikut<sup>118-123</sup>:

- a. Tes Fungsi Kognitif
- b. Tes Fungsi Bahasa
- c. Tes Fungsi Adaptif
- d. Tes Fungsi Motorik
- e. Tes Fungsi Sensorik
- f. Neuropatologi dan Neuroimaging
- g. Tes Genetik
- h. Tes Fungsi Metabolik
- i. Elektroensefalografi

#### **2.1.10 Tatalaksana**

Tujuan utama dari tatalaksana adalah memaksimalkan kemandirian anak dan kualitas hidup anak dengan meminimalkan gambaran klinis GSA. GSA seperti halnya kelainan neurodevelopmental yang lain, tidak dapat disembuhkan namun memerlukan penanganan jangka panjang.<sup>28</sup>

Penanganan anak GSA terutama ditujukan untuk perbaikan gejala inti GSA yaitu perbaikan interaksi sosial, komunikasi, merencanakan dan menyiapkan agar dapat masuk sekolah, membuat hubungan yang bermakna dengan teman sebayanya, dan meningkatkan keterampilan jangka panjang dalam kemandirian. Secara umum penanganan GSA berupa memaksimalkan kemampuan fungsional kemandirian, mencapai kualitas hidup yang maksimal, meminimalkan gejala, memfasilitasi proses belajar dan pembelajaran, sosialisasi, mengurangi perilaku maladaptif, edukasi dan suport keluarga.<sup>28,101</sup>

### 2.1.10.1 Intervensi Perilaku, Psikososial dan Edukasi

Penanganan GSA memerlukan intervensi perilaku komprehensif, meliputi program perilaku intensif, partisipasi dan pelatihan orangtua, intervensi edukasi/akademik. Komponen terapi komprehensif terdiri dari keterampilan sosial, komunikasi, dan bahasa, sering melalui praktek imitasi, perhatian, kemampuan sosial timbal balik, bermain dimana anak tersebut sebagai senter dalam permainan tersebut.<sup>28</sup>

Intervensi psikososial untuk anak GSA mencakup intervensi perkembangan perilaku dini untuk meningkatkan keterampilan sosial dan bahasa, dengan modalitas seperti *UCLA/Lovaas-based model*, *Early Start Denver Model (ESDM)*, dan pendekatan pelatihan orang tua. Teknik keterampilan sosial membantu anak berinteraksi dengan teman sebaya, sementara intervensi perilaku dan terapi perilaku-kognitif bertujuan mengurangi perilaku repetitif yang merugikan.<sup>101</sup>

Edukasi juga merupakan terapi utama untuk GSA dalam mengembangkan kemandirian dan tanggung jawab personal anak. Terapi ini juga untuk meningkatkan kemampuan bersosialisasi, adaptasi, komunikasi, dan mengurangi perilaku yang mengganggu, serta meningkatkan kemampuan untuk melakukan berbagai kegiatan pada berbagai lingkungan yang berbeda. Intervensi edukasi meliputi pembelajaran terstruktur memperbaiki kesulitan anak dalam kemampuan persepsi, respon sosial melalui analisis perilaku, kemampuan bahasa, keterampilan membaca, kontak mata, ekspresi wajah dan ekspresi emosi. Berbagai metode yang digunakan dalam program edukasi adalah *Applied Behavior Analysis (ABA)*, *Treatment Education of Autistic and Communication-related Handicapped Children (TEACCH)*, *Broad-based approaches developmental models*, *Computer-based approaches and virtual reality*, terapi bicara dan bahasa, *social skills instruction*, terapi okupasi dan integrasi sensorik.<sup>28,101</sup>

### 2.1.10.2 Farmakologis

Intervensi farmakologi untuk anak dengan GSA bertujuan mengatasi gejala perilaku maladaptif seperti iritabilitas, agresi, dan hiperaktivitas, bukan gejala inti GSA.<sup>124</sup> Obat

lini pertama untuk iritabilitas adalah risperidone, sementara *methylphenidate* digunakan untuk hiperaktivitas dan gangguan perhatian.<sup>125,126</sup> Obat jenis SSRI, antipsikotik atipikal, dan agonis  $\alpha 2$  sering diresepkan.<sup>127</sup> Medikasi juga diberikan untuk masalah akut, gangguan tidur, dan kelainan psikologi. Namun, obat-obatan tidak memperbaiki gejala inti GSA dan bukan terapi utama.<sup>128</sup> Indikasi penggunaan medikamentosa pada GSA dapat dilihat pada Tabel 4.

*Complementary and alternative medicine* (CAM) merupakan terapi yang digunakan sebagai dengan terapi konvensional. Terapi CAM dapat dikategorikan menjadi 2 yaitu intervensi non biologi seperti terapi musik, yoga, *dolphin-assisted therapy*, dan terapi biologi seperti pemberian melatonin, vitamin C, multivitamin, asam lemak esensial; asam amino *carosine* dan *carnitine*, detoksifikasi (terapi kelasi), diet bebas gluten/kasein, terapi gastrointestinal (enzim pencernaan, anti fungal, probiotik, diet bebas jamur). Penggunaan suplemen dan obat alternatif sangat sering diresepkan pada anak GSA walaupun belum ada penelitian luas mengenai obat tersebut. Terapi CAM tidak terbukti secara ilmiah efektif dalam penanganan GSA.<sup>28,128</sup>

**Tabel 2.4 Pilihan medikamentosa untuk target gejala atau diagnosis komorbid pada anak GSA<sup>128</sup>**

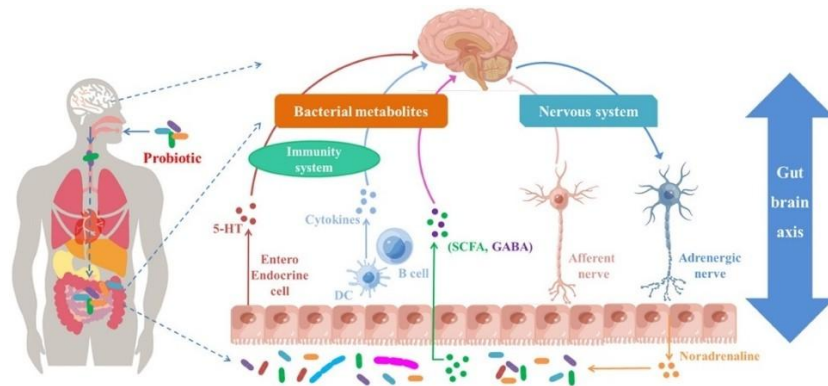
<b>Target Gejala</b>	<b>Diagnosis Komorbid</b>	<b>Pilihan Terapi</b>
Perilaku repetitif, rigid, dan obsesif-kompulsif	Gejala obsesif-gerak kompulsif, stereotipik	SSRI (fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline)  Obat antipsikotik atipikal (risperidon, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, ziprasidone)
Hiperaktifitas, impulsif, gangguan atensi	Defisit hiperaktif	atensi/ Stimulan (methylphenidate, dextroamphetamine, mixed amphetamine salts)

			$\alpha$ -2 agonis (clonidine, guanfacine) Antipsikotik atipikal (risperidone, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, ziprasidone)
Agresi, perilaku eksplosif, mencederai diri sendiri	Perilaku intermiten	eksplosif	Antipsikotik atipikal (risperidone, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, ziprasidone) $\alpha$ -2 agonis (clonidine, guanfacine) Antikonvulsan dengan kemampuan stabilisasi mood (levetiracetam, topiramate, asam valproat) SSRI (fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline) $\beta$ -blocker (propranolol, nadolol, metoprolol, pindolol)
Gangguan tidur	Gangguan tidur pada ritme sirkadian, disomnia-tidak spesifik		Melatoni Antihistamin (dipenhidramin, hidoksisin) $\alpha$ -2 agonis (clonidine, guanfacine)
Gangguan cemas	Gangguan cemas menyeluruh, gangguan cemas tidak spesifik		SSRI (fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline) Buspirone
Fenotip depresif	Gangguan depresi mayor, gangguan depresi tidak spesifik		SSRI (fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline)

Fenotip bipolar	Gangguan bipolar tipe I, gangguan bipolar tidak spesifik	Antikonvulsan dengan kemampuan stabilisasi mood (carbamazepine, gabapentine, lamogtrigine, oxcarbazepine, topiramate, asam valproat) Antipsikotik atipikal (risperidone, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, ziprasidone) Lithium
-----------------	--	---

### 2.1.10.3 Probiotik

Memodulasi *microbiota-gut-brain axis* dengan probiotik dapat menjadi strategi yang efektif untuk perbaikan gejala GSA dan dapat mengurangi disfungsi gastrointestinal (Gambar 5).<sup>129</sup> Beberapa penelitian telah menguji penggunaan probiotik untuk secara efektif mengobati gangguan gastrointestinal seperti diare dan *irritable bowel syndrome* pada anak GSA. Anak dengan GSA berusia 5-9 tahun yang menerima suplemen probiotik selama 3 bulan menunjukkan peningkatan mikrobiota dalam saluran gastrointestinal, perbaikan gejala gastrointestinal, dan perbaikan perilaku. Demikian pula, kombinasi multi-strain dari 10 probiotik yang diberikan selama 4 minggu kepada anak berusia 12 tahun dengan GSA menunjukkan perbaikan gejala gastrointestinal dan memperbaiki gejala inti GSA.<sup>14,130</sup> Banyak spesies probiotik telah digunakan untuk mengobati GSA, termasuk beberapa probiotik tunggal dan campuran yang sering digunakan dalam kombinasi dengan intervensi diet atau intervensi perilaku. *Lactobacillus reuteri* dan *Lactobacillus plantarum* telah terbukti secara signifikan meningkatkan perilaku sosial pada anak dengan autisme.<sup>131</sup>



Gambar 2.5 Potensi respons pengobatan GSA yang dipicu oleh probiotik<sup>173</sup>

### 2.1.11 Prognosis

Prognosis ditentukan oleh ada tidaknya gangguan intelektual dan bahasa (misalnya berbahasa fungsional pada usia 5 tahun merupakan tanda prognosis baik) serta adanya masalah kesehatan mental lainnya. Luaran jangka panjang anak dengan GSA ini sangat bervariasi dan berubah seiring dengan pertambahan usia anak. Mayoritas penderita GSA akan mengalami perubahan hingga pada tahap GSA dewasa. Fungsi intelektual dapat sangat baik, namun penderita akan tetap mengalami kesulitan dalam kemandirian, mencari pekerjaan, menjalani hubungan sosial, serta mengalami masalah dalam kesehatan mental.<sup>101</sup>

Gangguan spektrum autisme bukan merupakan penyakit degeneratif, dan anak GSA bisa menjalani kehidupan hingga usia dewasa. Hanya sedikit individu dengan GSA yang dapat mandiri saat dewasa. Manifestasi gangguan sosial dan komunikasi dan perilaku restriktif atau repetitif pada GSA jelas terjadi pada masa perkembangan. Pada usia anak, gangguan komunikasi dan sosial akan menghambat proses belajar, terutama belajar untuk berinteraksi sosial. Kesulitan berat untuk perencanaan, pengorganisasian, dan menghadapi perubahan berdampak pada menurunnya prestasi akademik, meskipun dengan intelegensi di atas rerata. Pada masa dewasa, gejala yang tersisa akan tetap menyebabkan gangguan fungsi sosial, okupasi, atau area fungsional penting lainnya. Anak GSA yang mempunyai IQ di atas 70, mempunyai ketrampilan

adaptif rata-rata, dengan kemampuan komunikasi baik pada usia 5-7 tahun, mempunyai prognosis yang baik. Prognosis pada umumnya dapat diperbaiki jika lingkungan rumah mendukung.<sup>28,102</sup>

## 2.2 Gejala Gastrointestinal serta Gangguan Makan pada Gangguan Spektrum Autisme

Masalah nutrisi dan kebiasaan makan sering terjadi pada anak-anak dengan GSA (46-89%).<sup>132</sup> Anak GSA cenderung memilih hanya satu jenis makanan berdasarkan tekstur (69%), rasa (45%), bau (36%), dan suhu (22%). Ada juga keengganan untuk mencoba produk makanan baru pada 69% responden.<sup>133,134</sup> Anak dengan GSA usia 2-12 tahun memiliki keterampilan makan mandiri yang lebih buruk, cenderung menghindari proses makan, dan memiliki neofobia makanan dibandingkan teman sebayanya yang sehat.<sup>135</sup> Mereka lebih suka makanan tinggi kalori seperti hotdog, selai kacang, dan kentang goreng, serta sedikit mengonsumsi sayuran dan buah.<sup>136</sup> Obesitas juga lebih sering terjadi pada anak GSA, dengan prevalensi gangguan makan seperti selektivitas dan penolakan mencapai hampir 90%. Penelitian di Inggris menunjukkan 59% anak GSA hanya mengonsumsi kurang dari 20 jenis makanan berbeda.<sup>137</sup>

Anak GSA juga sering mengalami masalah pencernaan seperti konstipasi, diare, dan refluks. Anak GSA juga mungkin mengalami hipoklorhidria, gangguan motilitas usus, serta penurunan aktivitas disakaridase, terutama laktase.<sup>134</sup> Sebanyak 70% anak GSA mengalami gangguan saluran cerna, dibandingkan 28% pada anak sehat. Gejala ini lima kali lebih sering terjadi pada anak GSA, dengan sakit perut dua kali lebih sering dan konstipasi serta diare empat kali lebih sering.<sup>137</sup> Gejala ini juga bisa terkait dengan efek samping obat yang dikonsumsi.<sup>191</sup> Karena gangguan gastrointestinal dapat memengaruhi gejala GSA, nutrisi yang cukup sangat penting dalam pengobatan untuk meningkatkan kenyamanan hidup dan kesehatan secara keseluruhan.<sup>135</sup>

## 2.3 Fungsi Gastrointestinal pada Gangguan Spektrum Autisme

Anak GSA sering mengalami peningkatan permeabilitas mukosa usus. Barrier epitel usus mengontrol aliran molekul antara saluran pencernaan dan aliran darah. Mikroba usus yang berfungsi dengan baik menjaga integritas barrier ini, namun disfungsi mikrobiota dapat meningkatkan permeabilitas usus, memungkinkan masuknya bakteri, toksin, dan metabolit ke dalam darah. Pada individu dengan GSA, peningkatan permeabilitas usus dan asam lemak rantai pendek ditemukan lebih tinggi. Senyawa ini dapat mempengaruhi sistem saraf pusat melalui perubahan neurotransmitter, fungsi mitokondria, dan ekspresi gen, yang berkontribusi pada perilaku abnormal pada GSA.<sup>138,139</sup>

Peningkatan permeabilitas mukosa usus kemungkinan terjadi akibat peradangan kronis. Penelitian menunjukkan peningkatan limfosit CD3+ dan CD8+ serta ekspresi sitokin proinflamasi di mukosa usus, yang dikaitkan dengan gangguan perilaku dan komunikasi.<sup>126</sup> Pada tahun 1998, kelompok studi inflammatory bowel disease (IBD) di Royal Free Hospital London menerbitkan laporan kasus 12 anak dengan gangguan perkembangan pervasif regresif dan autisme yang menjalani endoskopi untuk gejala gastrointestinal kronis. Kolitis kronis ditemukan pada 11 anak, kolitis aktif pada 5 anak, dan limfositosis intraepitel pada 1 anak. Tidak seperti gambaran IBD klasik yaitu penyakit Crohn dan kolitis ulserativa, perubahan peradangan kronis pada anak-anak GSA terjadi di area usus besar yang secara endoskopi tampak normal.<sup>140</sup>

Pada tahun 1999, Horvath et al. menerbitkan laporan kasus 36 anak dengan GSA dan gejala gastrointestinal. Temuan histologis menunjukkan 69,4% anak mengalami refluks gastroesofagus, hiperplasia sel Paneth, dan peningkatan aktivitas mitosis akibat kerusakan mukosa inflamasi.<sup>141</sup>

Antara tahun 2006 hingga 2018, seiring meningkatnya kasus GSA dan minat dalam mencari biomarker, fokus penelitian bergeser pada aktivitas sitokin perifer pada anak dengan GSA. Meta-analisis tahun 2019 dari 38 studi dengan 2.487 peserta menunjukkan peningkatan sitokin proinflamasi (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) pada

pasien GSA.<sup>142</sup> Analisis lain pada 25 studi dengan 1.754 partisipan menemukan konsentrasi sitokin anti-inflamasi (IL-10 dan IL-1Ra) lebih rendah pada subyek GSA.<sup>143</sup>

Anak-anak dengan GSA memiliki komposisi flora normal usus yang berbeda, dengan penurunan jumlah Bifidobacteria dan Lactobacillus, namun peningkatan strain Clostridia dalam tinja, yang mungkin terkait dengan lebih seringnya masalah pencernaan.<sup>126</sup>

Banyak hipotesis lainnya mengaitkan gangguan fungsi gastrointestinal pada GSA dengan faktor genetik, lingkungan, autoimunitas, infeksi, dan obat-obatan. Salah satu teori menghubungkan gejala GSA dengan gangguan flora usus, melalui konsep gut-brain axis komunikasi dua arah antara sistem saraf pusat dan saluran cerna.<sup>144,145</sup>

Peningkatan permeabilitas membran usus yang biasa terjadi pada anak GSA dapat menyebabkan penetrasi berlebihan peptida eksogen dalam darah yang tidak terhidrolisis sempurna akibat gangguan pencernaan kasein dan glutamin di lumen usus. Peptida ini akan diangkut ke otak dan melewati sawar darah-otak dan sebagai zat neuroaktif dan imunoaktif mengganggu mekanisme neurologis perkembangan otak. Aktivitas biologis senyawa ini berasal dari kesamaan strukturalnya dengan peptida opioid endogen.<sup>135</sup> Mikrobiota usus juga dapat mempengaruhi fungsi sistem saraf pusat melalui kemampuan untuk mensintesis molekul neuroaktif yang identik atau serupa seperti asetilkolin, katekolamin, histamin, atau melatonin. Di sisi lain, komposisi flora bakteri usus juga bergantung pada tingkat stres atau intensitas emosi, dengan demikian sistem pencernaan dan saraf berinteraksi satu sama lain. Produk akhir metabolisme bakteri enterik seperti *Clostridial*, *Desulfovibrio*, dan *Bacteroidetes* juga mempengaruhi *gut-brain axis*.<sup>146</sup>

Studi biopsi usus pada anak-anak GSA dengan gangguan makan menunjukkan defisiensi disakaridase dan transporter heksosa, yang mengindikasikan gangguan pencernaan dan penyerapan karbohidrat. Akibatnya, terjadi penimbunan glukosa di usus yang menyebabkan diare osmotik dan kembung.<sup>126</sup> Selain menyebabkan gejala

diare dan produksi gas berlebihan, produk fermentasi ini diduga berperan dalam memperburuk gejala perilaku pada anak-anak penderita GSA yang disebabkan penyerapan abnormal pada mukosa saluran cerna yang permeabel.<sup>147</sup>

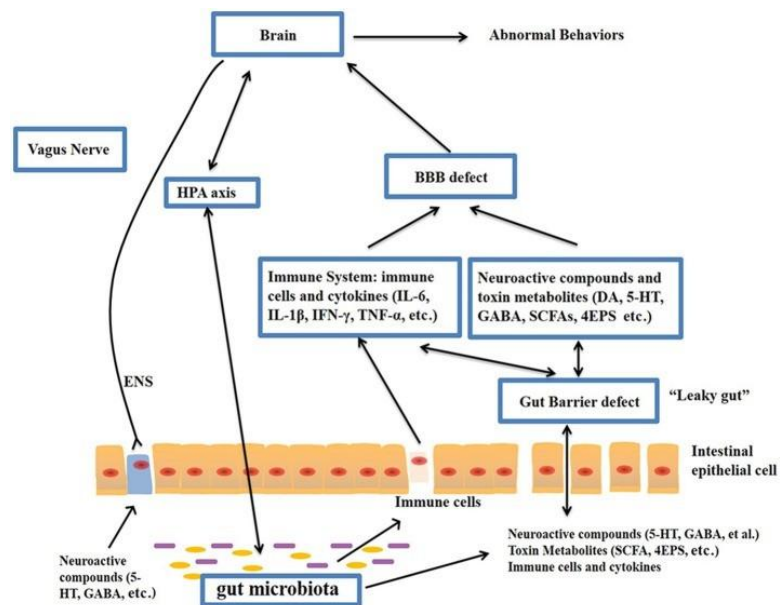
## 2.4 Hubungan Mikrobiota Usus dengan Gangguan Spektrum Autisme

Penderita GSA yang menunjukkan gejala gastrointestinal mungkin menunjukkan manifestasi perilaku yang signifikan, seperti kecemasan, melukai diri sendiri, dan agresif. Penelitian yang ada menunjukkan bahwa mikrobiota usus secara langsung atau tidak langsung berhubungan dengan gejala GSA melalui pengaruh terhadap sistem kekebalan dan metabolisme. Persentase permeabilitas usus abnormal yang lebih tinggi diamati pada 36,7% pasien GSA dan kerabatnya (21,2%) dibandingkan dengan kontrol (4,8%).<sup>148</sup> Peningkatan permeabilitas usus menyebabkan beban antigenik yang lebih tinggi pada saluran pencernaan. Limfosit dan sitokin terkait GSA seperti interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IFN- $\gamma$ , dan TNF- $\alpha$ , terdapat dalam sirkulasi dan sawar darah otak. Selanjutnya, IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  akan berikatan dengan sel endotel otak dan menginduksi respon imun di otak.<sup>54,149</sup>

Dibandingkan dengan mikrobiota usus anak-anak tanpa GSA, mikrobiota usus anak-anak dengan GSA kurang beragam dan menunjukkan tingkat *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* dan *Firmicutes* yang lebih rendah serta tingkat *Clostridium*, *Bacteroidetes*, *Desulfovibrio*, *Caloramator*, dan *Sarcina* yang lebih tinggi.<sup>150,151</sup> Anak-anak dengan GSA yang menunjukkan gejala gastrointestinal memiliki jumlah strain *Prevotella*, *Coprococcus*, dan *Veillonellaceae* yang tidak terklasifikasi lebih rendah dibandingkan dengan anak-anak neurotipikal tanpa gejala gastrointestinal.<sup>152</sup> Sampel tinja dari anak-anak penderita GSA juga memiliki kadar *Clostridium histolyticum* (*Clostridium* cluster II dan I) yang lebih tinggi dibandingkan dengan sampel dari anak-anak sehat. Kelompok saudara kandung non-autisme memiliki *Clostridium histolyticum* tingkat menengah yang tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok GSA. *Clostridium* dapat menghasilkan neurotoksin dan mungkin memberikan efek

sistemik. Pengurangan jumlah *Clostridium* menghasilkan perbaikan yang signifikan pada anak-anak dengan GSA.<sup>153</sup>

*Gut-brain-axis* dianggap sebagai jalur komunikasi antara usus dan otak dan merupakan sistem komunikasi dua arah. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa gut-brain-axis berpartisipasi dalam patogenesis GSA. Mikrobiota usus mempengaruhi fungsi otak melalui sistem saraf neuroendokrin, neuroimun dan otonom serta melalui produksi toksin mikrobiotik. Mukosa saluran cerna mengandung jutaan neuron, yang membentuk enteric nervous system (ENS) dan mengatur fungsi saluran cerna.<sup>75,154</sup> Hubungan dua arah antara mikrobioma usus dan otak yang memungkinkan gangguan gastrointestinal mengakibatkan perilaku abnormal digambarkan pada Gambar 6.



Gambar 2.6 Potensi hubungan antara mikrobiota dan GSA<sup>139</sup>

Produksi metabolit, seperti asam lemak rantai pendek dan metabolit toksin, oleh mikrobiota tertentu (misalnya *Lactobacillus*) dapat melewati usus dan mempengaruhi fungsi otak. Beberapa mikrobiota dapat menghasilkan senyawa neuroaktif (misalnya 5-HT dan GABA) yang melintasi usus dan mempengaruhi fungsi otak serta menyebabkan perilaku abnormal. Senyawa neuroaktif ini dapat secara langsung mempengaruhi sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal dan meningkatkan kadar kortisol

dalam sirkulasi. Metabolit, mikrobiota tertentu, dan senyawa neuroaktif dapat mengaktifkan neuron enterik dan mempengaruhi fungsi otak melalui nervus vagus. Beberapa mikrobiota dan metabolit dapat mengaktifkan sel kekebalan usus, yang dapat melepaskan sitokin ke dalam sirkulasi.<sup>139</sup>

Usus juga dapat berkomunikasi dengan otak melalui jalur imunologis. Banyak penelitian menunjukkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi, seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, dan IL-12p40, dalam plasma penderita GSA. Respon imun terhadap toksin yang dihasilkan oleh mikrobiota patogen dan peradangan fokal meningkatkan permeabilitas usus.<sup>155</sup> Gangguan barier usus diamati sebagai respons terhadap infeksi atau stres, yang memungkinkan translokasi bakteri usus melintasi dinding usus dan ke dalam jaringan limfoid mesenterika. Sistem imun yang teraktivasi melepaskan sitokin pro inflamasi dan mengaktifkan sistem vagal. Selain itu, senyawa metabolik seperti lipopolisakarida yang diproduksi oleh mikrobiota usus, diserap ke dalam darah melalui dinding usus yang rusak dan mengaktifkan reseptor mirip Tol di sistem saraf pusat.<sup>156</sup> Respon imun alergi yang dimediasi IgE di usus meningkatkan kadar 5-hydroxytryptamine (5-HT) dan menurunkan kadar 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) di usus. Hal ini akan mengurangi komunikasi sosial dan meningkatkan perilaku repetitif. Pada tikus, efek ini disertai dengan penurunan regulasi aktivitas dopaminergik di korteks prefrontal dan aktivasi sistem neuroendokrin pada tikus.<sup>157</sup> Penelitian telah mengungkapkan bahwa *Collinsella* dan *Clostridium* berada pada tingkat yang lebih tinggi pada anak-anak dengan GSA, dan bahwa rantai ini dapat menghasilkan asam lemak rantai pendek seperti asam propionat dan asam butirrat. Asam lemak ini memiliki efek neurotoksik setelah melewati sawar darah-otak, dan menyebabkan gejala seperti autisme (misalnya, minat kompulsif, gerakan motorik abnormal, dan interaksi sosial yang tidak biasa) pada tikus.<sup>13</sup>

Prebiotik adalah serat yang terdiri dari komponen makanan yang tidak dapat dicerna yang bermanfaat bagi kesehatan inang dengan secara selektif mendorong perkembangbiakan mikrobiota di usus besar, umumnya *Lactobacillus* dan

*Bifidobacteria*. Probiotik adalah mikroorganisme hidup non-patogen yang memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya bila diberikan secara memadai, sedangkan sinbiotik adalah formulasi yang terdiri dari prebiotik dan probiotik untuk meningkatkan efisiensi probiotik.<sup>158</sup> Intervensi ini telah direkomendasikan sebagai terapi tambahan pada GSA karena manfaatnya dalam memperbaiki gejala perilaku GSA dan memperbaiki gangguan gastrointestinal pada anak GSA.<sup>159,160</sup> Pemberian probiotik yang terdiri dari tiga strain *Lactobacillus* selama tiga bulan secara signifikan memperbaiki perilaku autisme dan gejala gastrointestinal pada anak GSA dengan peningkatan jumlah bakteri menguntungkan *Bifidobacteria* dan *Lactobacillus*.<sup>161</sup>

Pada anak-anak GSA pemberian probiotik *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, dan *Bifidobacterium longum* telah digunakan dalam uji klinis dan secara signifikan memperbaiki gejala autisme dan gastrointestinal. Periode uji coba ini berkisar antara tiga minggu hingga enam bulan.<sup>12,159,161</sup> Dalam uji coba acak terkontrol yang dilakukan pada 75 bayi, di mana *Lactobacillus rhamnosus* diberikan pada 40 bayi dan plasebo pada bayi lainnya dalam kelompok kontrol selama enam bulan pertama menunjukkan bahwa pemberian probiotik dini berpotensi mengurangi risiko perkembangan gejala GSA. Bayi-bayi ini diikuti selama 13 tahun dan 6 dari 35 bayi dalam kelompok kontrol didiagnosis menderita sindrom Asperger atau gangguan pemusatan perhatian dan hiperaktif, sementara tidak ada yang mengalami komorbid pada kelompok probiotik.<sup>159</sup> Beberapa penelitian juga menyatakan adanya hubungan sebab akibat antara pola makan ibu, perubahan mikrobioma usus, dan perilaku sosial setelah pemberian *Lactobacillus reuteri* selama empat minggu. Keanekaragaman mikrobiota usus, khususnya *Lactobacillus reuteri*, mampu meningkatkan perilaku sosial secara signifikan.<sup>162</sup>

Pada sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis dari 10 penelitian yang melibatkan 460 anak berusia 2–16 tahun dengan GSA dari lima negara menunjukkan bahwa terdapat ukuran efek keseluruhan yang tidak signifikan dari probiotik terhadap gejala perilaku pada anak-anak dengan GSA. Namun, ukuran efek keseluruhan yang

signifikan ditemukan pada subkelompok campuran probiotik. Subkelompok campuran probiotik mendapatkan intervensi berupa pemberian kombinasi probiotik yang berbeda. Lebih jauh, intervensi campuran probiotik menunjukkan perbaikan yang lebih signifikan dibandingkan intervensi probiotik tunggal dalam gejala perilaku terkait pada anak-anak dengan GSA. Hal ini mungkin disebabkan oleh efek simultan dari berbagai probiotik melalui berbagai jalur dan kemungkinan interaksi antara metabolitnya, yang dapat meningkatkan efek neuromodulatori awal. Namun, saat ini belum ada cukup bukti klinis untuk mendukung gagasan bahwa campuran probiotik memiliki hasil terapi yang lebih baik. Selain itu, penelitian tersebut mencatat bahwa campuran probiotik yang disertakan dalam meta-analisis tersebut mengandung probiotik dari genus *Lactobacillus*, dan penelitian oleh Buffington et al. menemukan bahwa *Lactobacillus reuteri* secara signifikan meningkatkan kemampuan sosial pada hewan coba tikus, sehingga diasumsikan bahwa *Lactobacillus reuteri* memiliki efek serupa pada manusia.<sup>131</sup>

Pada sebuah studi yang menyelidiki efek sinbiotik—khususnya probiotik *Lactobacillus reuteri* yang diperkuat dengan suplementasi prebiotik inulin—pada defisiensi sosial model tikus mirip GSA menunjukkan bahwa sinbiotik memperbaiki gangguan sosial dan melemahkan ekspresi sitokin inflamasi di otak. Selain itu, intervensi sinbiotik melindungi integritas penghalang usus dan mengubah komposisi mikrobiota usus, meningkatkan kelimpahan *Bifidobacterium* penghasil butirir. Sinbiotik meningkatkan metabolit seperti butirir dan asam 3-hidroksibutirat (3-HB), bersama dengan peningkatan gen yang terkait dengan sintesis 3-HB di usus besar, hepar, dan reseptor otak. Kesimpulannya, kombinasi sinbiotik *L. reuteri* dan inulin meringankan gangguan sosial terkait GSA, sebagian melalui efek regulasinya pada gut-brain-axis.<sup>163</sup>

Probiotik dapat mencegah penyakit peradangan usus melalui pengaturan ekspresi protein usus dan fungsi barier usus. Penggunaan probiotik yang dimatikan dengan metode panas dapat memberikan manfaat terapeutik pada GSA. Penelitian yang sudah

dilakukan sebelumnya menunjukkan modulasi mikrobiota usus merupakan terapi potensial pada anak-anak penderita GSA.<sup>159</sup> Penggunaan probiotik telah mendapat banyak perhatian dalam tatalaksana GSA (Tabel 5).

**Tabel 2.5 Studi penggunaan probiotik pada GSA<sup>159</sup>**

<b>Model</b>	<b>Tes Perilaku</b>	<b>Intervensi</b>	<b>Dosis dan Waktu</b>	<b>Efek</b>	<b>Referensi</b>
Model hewan GSA	Eksplorasi lapangan, interaksi sosial, vokalisasi	Probiotik: <i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 <sup>10</sup> CFU setiap dua hari sekali selama 6 hari	Peningkatan integritas barrier usus, normalisasi mikrobiota usus, memperbaiki perilaku terkait GSA	Hsiao, et al <sup>164</sup>
33 anak dengan GSA	<i>Autism Treatment Evaluation Checklist</i>	Delpro® (L. <i>acidophilus</i> , L. <i>casei</i> , <i>B. delbruecki</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i> , dan Del-Immune V)	1x10 <sup>8</sup> miliar CFU, tiga kali sehari selama 6 bulan	88% pasien penurunan skor ATEC, 48% penurunan frekuensi diare, 52% penurunan frekuensi konstipasi	West, et al <sup>165</sup>
10 anak dengan	<i>Childhood Autism</i>	Probiotik: <i>Lactobacillus</i> ,	Satu kapsul tiga kali	Peningkatan rasio	Tomova, et al <sup>166</sup>

GSA, 9 Rating  
saudara non Scale,

*Bifidobacteria*, sehari  
*Streptococci*

*Bacteroidetes*/  
*Firmicutes*,

GSA, kontrol	10	Autism <i>Diagnostic Interview</i>		selama bulan	4	normalisasi jumlah <i>Bifidobacterium</i> dan <i>Lactobacillus</i> , penurunan kadar TNF $\alpha$ pada feses	
22 dengan GSA	anak	Tidak dijelaskan	Probiotik: <i>Lactobacillus acidophilus</i>	5x10 <sup>9</sup> CFU/g	dua kali sehari selama 2 bulan	Penurunan rasio D-arabinitol/ L-arabinitol dalam urin, memperbaiki gejala GSA	Kaluzna, et al <sup>167</sup>
Anak laki-laki 12 tahun dengan GSA dan disabilitas kognitif parah	laki-	<i>Autism Diagnostic Observation Schedule-Second Edition</i>	Probiotik: <i>Lactobacillus, Bifidobacteria, Streptococci</i>		4 minggu	Pebaikan gejala gastrointestinal dan gejala inti GSA	Grossi, et al <sup>168</sup>
11 dengan GSA	anak	<i>Childhood Autism Rating Scale</i>	Vankomisin dan probiotik ( <i>L. acidophilus, L. bullgaricus, B. bifidum</i> )	Vankomisin (500 mg/hari) tiga kali/hari selama 8 minggu,		Peningkatan skor perilaku jangka pendek selama pengobatan vankomisin	Sandler, et al <sup>169</sup>

				probiotik (40x10 <sup>9</sup> CFU/mL) selama 4 minggu		
71	anak	<i>Autism</i>	Probiotik: <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i> PS 128	3×10 <sup>10</sup> CFU selama 4 minggu	Perbaikan perilaku oposisi, peningkatan skor perilaku	Liu, et al <sup>170</sup>
dengan		<i>Diagnostic</i>				
GSA		<i>Interview-</i> <i>Revised</i>				
35	anak	<i>Social</i>	Probiotik: <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i> PS 128	6×10 <sup>10</sup> CFU selama 4 minggu	Perbaikan skor perilaku, peningkatan produksi oksitosin	Kong, et al <sup>171</sup>
dengan		<i>Responsi-</i>				
GSA		<i>veness Scale</i> <i>dan</i> <i>Aberrant</i> <i>Behavior</i> <i>Checklist</i>				

Terdapat beberapa kemungkinan mekanisme mikrobiota usus dapat mempengaruhi otak, seperti melalui sinyal nervus vagus, sirkulasi metabolit mikrobiota melalui darah, dan modulasi sistem kekebalan tubuh. Studi mekanistik awal mengungkapkan bahwa *Lactobacillus reuteri* bertindak melalui mekanisme yang bergantung pada nervus vagus serta memperbaiki interaksi sosial dan plastisitas sinaptik yang diinduksi interaksi sosial di area ventral tegmental tikus GSA, tetapi tidak pada tikus yang kekurangan reseptor oksitosin. Nervus vagus menyediakan jalur komunikasi saraf langsung antara mikrobiota usus dan sistem saraf pusat serta mendorong regulasi mikrobiota usus pada fungsi sistem saraf pusat. Toksin yang dihasilkan oleh mikrobiota usus dapat mengirimkan sinyal ke otak dengan merangsang nervus vagus, sehingga memicu muntah atau perilaku autisme lainnya. *Lactobacillus*

*reuteri* dapat mengurangi perilaku terkait kecemasan dan depresi hanya pada tikus tanpa vagotomi, yang selanjutnya menjelaskan bahwa neurotransmitter atau metabolit lain yang diproduksi oleh mikrobiota usus dapat secara langsung mengatur aktivitas vagal dengan menstimulasi neuron sensorik aferen vagal.<sup>10,170</sup> Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *Lactobacillus reuteri* memfasilitasi penyembuhan luka melalui stimulasi subpopulasi sel T sebagai bagian dari respon imun adaptif, sebuah proses yang juga melibatkan sinyal melalui nervus vagus dan oksitosin.<sup>137</sup> Meskipun tampaknya terdapat mekanisme tumpang tindih yang digunakan *Lactobacillus reuteri* dalam memperbaiki perilaku sosial dan penyembuhan luka, pada penelitian sebelumnya tidak diketahui apakah sistem imun adaptif berperan dalam efek perilaku sosial.<sup>170</sup> Penemuan yang lebih baru menunjukkan bahwa *Lactobacillus reuteri* dapat memperbaiki defisit sosial tanpa adanya sistem imun adaptif yang matang, yang menunjukkan bahwa efek prososialnya kemungkinan tidak bergantung pada sel B dan T.<sup>172</sup>

Lebih jauh lagi, *Lactobacillus reuteri* tidak mengubah komposisi mikrobioma secara keseluruhan secara signifikan pada model tikus untuk GSA, dan *Lactobacillus reuteri* sendiri cukup untuk memperbaiki defisit sosial pada tikus yang kekurangan mikrobiota, yang menunjukkan bahwa efek *Lactobacillus reuteri* pada perilaku sosial tidak bergantung pada mikroba lain di dalam usus.<sup>9</sup>

Studi pada model hewan menunjukkan bahwa mikrobiota usus dapat memodulasi perilaku yang dipicu oleh sistem saraf pusat dengan cara yang sangat kuat. Diet tinggi lemak pada ibu (MHFD) akan menginduksi defisit sosial dan perubahan mikrobiota usus pada keturunannya yang ditandai dengan berkurangnya spesies bakteri komensal *Lactobacillus reuteri*. Pengobatan selektif dengan *Lactobacillus reuteri* akan memperbaiki defisit sosial pada keturunan MHFD.<sup>162</sup> Obesitas yang disebabkan oleh diet tinggi lemak pada tikus dewasa juga menyebabkan penurunan kadar *Lactobacillus reuteri*.<sup>170</sup> Namun, apakah *Lactobacillus reuteri* juga dapat menyelamatkan defisit sosial pada model GSA dengan etiologi berbeda masih belum diketahui. Pada tingkat

seluler dan molekuler, *Lactobacillus reuteri* memodulasi perilaku sosial dan perubahan terkait fungsi sinaptik dalam sirkuit penghargaan sosial melalui sistem oksitosinergik. Selain itu, pada tingkat sistem, *Lactobacillus reuteri* memodulasi perilaku sosial secara independen terhadap mikrobiota lain di usus, dan dengan cara yang bergantung pada nervus vagus.<sup>10</sup> Efek menguntungkan dari *Lactobacillus reuteri* tampaknya selektif untuk perilaku sosial karena penelitian sebelumnya gagal menunjukkan adanya perbaikan defisit perilaku lainnya (misalnya, perilaku berulang, perubahan tingkat aktivitas, perilaku terkait kecemasan) pada model tikus GSA.<sup>149,173</sup>

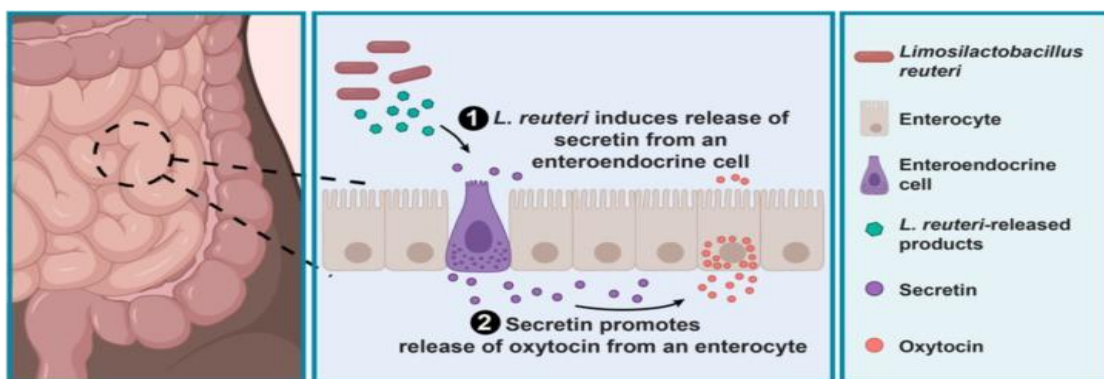
Dalam sebuah uji coba *double-blind*, acak, terkontrol plasebo, yang menguji efek *Lactobacillus reuteri* (produk yang mengandung kombinasi strain ATCC-PTA-6475 dan DSM-17938) pada anak-anak dengan GSA ditemukan hasil bahwa tidak terdapat perubahan tingkat keparahan autisme secara keseluruhan, perilaku terbatas/berulang, komposisi mikrobioma, atau profil imun. Namun, kombinasi *Lactobacillus reuteri* menghasilkan perbaikan signifikan dalam fungsi sosial yang digeneralisasikan ke berbagai ukuran. Menariknya, ATCC-PTA-6475, tetapi bukan strain induk DSM-17938, memperbaiki defisit sosial dalam model tikus praklinis untuk GSA.<sup>174</sup>

## **2.5 Pemberian *Lactobacillus reuteri* terhadap Fungsi Oksitosin dan Kortisol Anak dengan GSA**

Oksitosin adalah neuropeptida hipotalamus dengan berbagai fungsi, seperti modulasi komunikasi emosional dan sosial, ikatan, dan perilaku terkait penghargaan.<sup>171</sup> Dalam penelitian pada murine, tikus dengan defisiensi sinyal oksitosin (ligan oksitosin atau ko-reseptor dan model eksositis oksitosin yang kekurangan genetik) semuanya menunjukkan perilaku mirip autisme.<sup>172,175</sup> Ada juga beberapa bukti pada anak yang menunjukkan defisiensi oksitosin pada subyek dengan GSA. Kadar oksitosin dikaitkan dengan gejala GSA tertentu yang terkait dengan kemampuan sosial seperti interaksi sosial timbal balik, peniruan, dan keterampilan untuk mengekspresikan kebutuhan. Dengan demikian, disfungsi sinyal oksitosin telah terlibat memainkan peran penting

dalam etiologi GSA. Sebagai pengobatan yang mudah diberikan dan hemat biaya dengan efek samping minimal, terapi yang meningkatkan kadar oksitosin memiliki potensi terapi yang menjanjikan dalam mengobati gejala inti GSA.<sup>176</sup>

Sekresi oksitosin epitel usus dapat dirangsang oleh setidaknya dua faktor yang sama dengan sekresi oksitosin hipotalamus, yaitu oleh *Lactobacillus reuteri* dan oleh sekretin.<sup>11,177</sup> Reseptor sekretin berlimpah di usus dan mungkin terdapat pada sel penghasil oksitosin atau pada tipe sel kedua yang mengoordinasi pelepasan oksitosin. Pada tikus, oksitosin disekresi secara signifikan oleh *Lactobacillus reuteri* di lambung dan sekum. Sekretin sebagian besar diproduksi di usus halus bagian proksimal, sehingga sekresi oksitosin di usus tikus mungkin diatur oleh sesuatu selain sekretin. Pelepasan oksitosin yang dimediasi *Lactobacillus reuteri*, difasilitasi oleh sinyal sekretin. Mekanisme bagaimana *Lactobacillus reuteri* menginduksi pelepasan sekretin saat ini tidak diketahui. Namun *Lactobacillus reuteri* diketahui menyebabkan sekresi histamin, yang dapat merangsang sekresi oksitosin di hipotalamus.<sup>177-179</sup> Sebelumnya, dilaporkan bahwa *Lactobacillus reuteri* merangsang sintesis tetrahydrobiopterin, yang mendorong perilaku sosial dengan ketergantungan pada reseptor oksitosin dan memediasi pelepasan oksitosin di otak.<sup>180</sup> *Lactobacillus reuteri* menginduksi sekresi sekretin (yang diproduksi di EEC), dan sekretin ini diperlukan untuk pelepasan oksitosin yang dimediasi *Lactobacillus reuteri* di usus (Gambar 7).<sup>181</sup>



**Gambar 2.7 *Lactobacillus reuteri* meningkatkan sekresi oksitosin dari enterosit melalui stimulasi sekretin<sup>181</sup>**

Efek *Lactobacillus reuteri* pada perilaku sosial dan penyembuhan luka terbukti bergantung pada sinyal oksitosin. Beberapa penelitian menyatakan *Lactobacillus reuteri* meningkatkan kadar oksitosin dalam plasma dan di otak beberapa model tikus dengan gejala autisme, termasuk tikus Shank3B<sup>-/-</sup>.<sup>6,162</sup> Mengingat bahwa *Lactobacillus reuteri* memperbaiki defisit sosial pada tikus Shank3B<sup>-/-</sup> dengan gangguan sistem imunitas adaptif, selanjutnya dilakukan penelitian apakah gangguan sistem imunitas adaptif mempengaruhi kemampuan *Lactobacillus reuteri* untuk meningkatkan sistem oksitosin pada inang. Penelitian ini menggunakan imunohistokimia pada nukleus paraventricular hipotalamus, tempat produksi utama oksitosin. Pemberian *Lactobacillus reuteri* mampu meningkatkan kadar oksitosin pada tikus Shank3B<sup>-/-</sup>.<sup>181</sup> Wilayah otak yang memproses rangsangan yang bermanfaat secara alami sangat dibutuhkan untuk perilaku sosial. Selama interaksi sosial, oksitosin dilepaskan dari neuron di nukleus paraventricular dan memberi sinyal ke reseptor oksitosin pada neuron dopaminergik di area ventral yang menyebabkan pelepasan dopamin dan memfasilitasi sensasi yang bermanfaat.<sup>182</sup> Interaksi sosial menyebabkan peningkatan potensiasi sinaptik pada neuron dopaminergik di area ventral pada burung dan tikus. Proses ini terganggu pada beberapa model tikus dengan gejala autisme.<sup>6,162</sup> Pada manusia dengan GSA, *Lactobacillus reuteri* memperbaiki defisit potensiasi sinaptik yang mendasari interaksi sosial dalam beberapa model tikus dengan GSA melalui cara yang bergantung pada oksitosin.<sup>159</sup> Metabolit yang diinduksi *Lactobacillus reuteri*, BH4, juga mengoreksi perubahan potensiasi sinaptik yang diinduksi interaksi sosial.<sup>183</sup>

Ada kemungkinan bahwa *Lactobacillus reuteri* meningkatkan perilaku sosial secara independen dari sel imunitas tubuh. *Lactobacillus reuteri*, atau metabolit yang diproduksi oleh *Lactobacillus reuteri*, dapat berinteraksi dengan sel epitel di saluran pencernaan untuk menginduksi produksi BH4 atau mencegah degradasinya.

Mikrobiota usus dan metabolitnya berinteraksi dengan sel epitel usus, yang mengekspresikan enzim yang diperlukan untuk sintesis BH4.<sup>184</sup> Selain itu, subtype sel epitel tertentu, seperti sel enteroendokrin, telah terbukti merangsang nervus vagus dan

BH4 terlepas dari perannya sebagai kofaktor untuk sintesis neurotransmitter. Selain itu, BH4 telah terbukti meningkatkan pelepasan oksitosin di neuron.<sup>173,183–185</sup> Metabolit yang dihasilkan oleh *Lactobacillus reuteri* dapat berinteraksi langsung dengan saraf enterik atau saraf aferen vagal yang mempersarafi usus. *Lactobacillus reuteri* telah terbukti menghasilkan  $\gamma$ -aminobutyrate (GABA) yang merupakan salah satu molekul pemberi sinyal utama sistem saraf.<sup>186</sup> Meta-analisis lain juga menunjukkan bahwa suplementasi *Lactobacillus reuteri* dapat mengurangi tingkat stres subyektif melalui penurunan kadar kortisol dalam sirkulasi darah serta memiliki efek antidepresan dan ansiolitik.<sup>187,188</sup>

Meskipun penelitian sebelumnya dengan *Lactobacillus reuteri* belum memadai, sebagai perbandingan, penelitian uji coba acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo pada 35 individu dengan GSA menunjukkan bahwa kombinasi probiotik *Lactobacillus plantarum* PS128 dan oksitosin nasal secara signifikan meningkatkan proporsi subyek yang mengalami perbaikan gejala GSA dibandingkan kelompok kontrol. Sebaliknya, perubahan pada kelompok yang hanya menerima probiotik atau oksitosin saja tidak signifikan, meskipun ada tren perbaikan pada kedua kelompok tersebut.<sup>171,189</sup>

Pada penelitian sebelumnya, didapatkan bahwa kadar kortisol dengan pasien spektrum autisme dengan disabilitas intelektual tanpa ada gejala berbahaya bagi diri sendiri lebih rendah dibandingkan dengan pasien spektrum autisme yang memiliki keduanya.<sup>190</sup> Pada penelitian sebelumnya dengan mikrobiota lainnya, sebagian besar menemukan bahwa kadar kortisol dapat menurun akibat berbagai probiotik: *L. plantarum*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. rhamnosus*, dan *L. casei Shirota*. Hormon adrenokortikotropik (ACTH) juga dapat menurun akibat *L. helveticus* dan *L. fermentum*. Ada penelitian lain, yang menemukan bahwa kadar oksitosin lebih tinggi pada seseorang yang menderita spektrum autisme dan memiliki fungsi sosial yang baik.<sup>191</sup> Peradangan kolon berkurang dan kadar sitokin dipengaruhi: sitokin inflamasi seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$  menurun dan sitokin antiinflamasi seperti IL 10 meningkat.

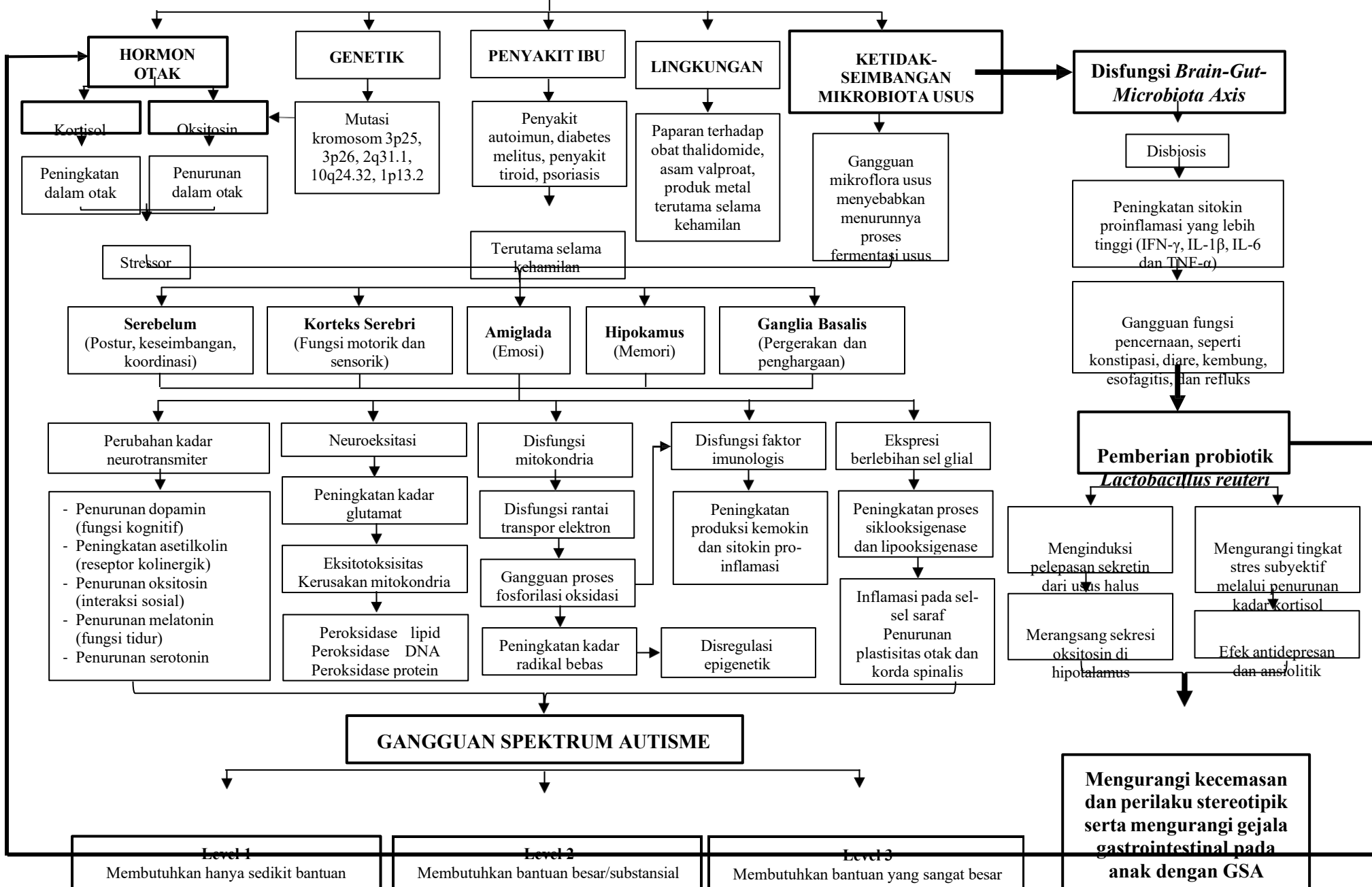
Namun, strain tunggal *Bifidobacterium* seperti *B. infantis*, *B. longum*, dan *B. breve* tidak berpengaruh pada kadar CORT.<sup>189</sup>

Pada penelitian dengan hewan coba, *LimosiLactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) SLZX19-12 ditambahkan untuk memeriksa efeknya pada anak babi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa suplementasi *Lactobacillus reuteri* secara signifikan menurunkan kadar kortisol dalam serum, menurunkan kejadian diare, meningkatkan kinerja pertumbuhan, dan meningkatkan integritas barrier usus. Di ileum, *L. reuteri* menurunkan peradangan melalui jalur NFκB p65, meningkatkan kandungan propionat, TCDCA, dan THDCA, dan mengatur mikrobiota. Di kolon, *L. reuteri* menurunkan peradangan melalui jalur NFκB p65, mengurangi kandungan DCA, dan mengatur mikrobiota.<sup>192</sup> Pemberian *Lactobacillus reuteri* memulihkan defisit neurotransmisi dan sosial serta mengurangi kadar kortikosteron akibat stres pada model GSA.<sup>193</sup>

Sebagai kesimpulan, banyaknya hasil penelitian ini menunjukkan bahwa satu strain (terutama *Lactobacillus*) dapat mengurangi gejala GSA sampai batas tertentu, dan terdapat kesimpulan serupa dalam penelitian terhadap tikus. Penelitian terbaru menemukan bahwa *Lactobacillus reuteri* dapat mengurangi kecemasan dan perilaku stereotip tikus *Cntnap2* KO (model hewan GSA).<sup>194</sup>

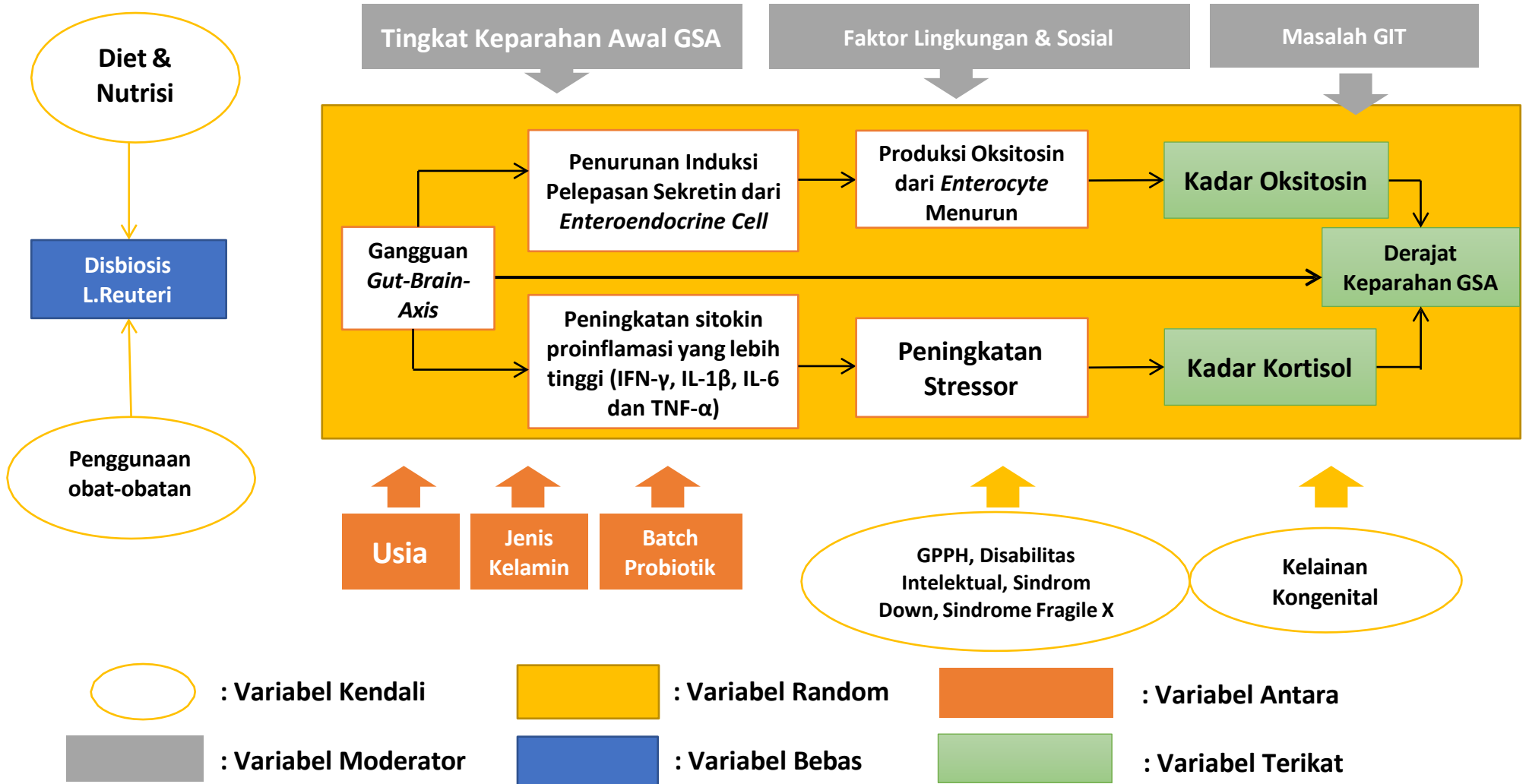
## 2.6 Kerangka Teori

### FAKTOR KAUSATIF



**Gambar 2.8 Kerangka Teori**

## 2.7 Kerangka Konsep



## Gambar 2.9 Kerangka Konsep

55



## 2.8 Hipotesis Penelitian

1. Suplementasi probiotik *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 menyebabkan penurunan derajat keparahan berdasarkan skor CARS sebagai parameter pada anak dengan gangguan spektrum autisme dibandingkan dengan plasebo.
2. Terjadi peningkatan kadar oksitosin setelah pemberian probiotik *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 selama 8 minggu pada anak dengan gangguan spektrum autisme dibandingkan dengan kelompok plasebo.
3. Terjadi penurunan kadar kortisol setelah pemberian probiotik *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 selama 8 minggu pada anak dengan gangguan spektrum autisme dibandingkan dengan kelompok plasebo.
4. Peningkatan kadar oksitosin dan penurunan kadar kortisol pada anak dengan gangguan spektrum autisme disuplementasi dengan probiotik *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 selama 8 minggu berkorelasi dengan penurunan derajat keparahan gangguan spektrum autisme yang diukur dengan menggunakan skor CARS.