

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Autism Spectrum Disorder (ASD) merupakan salah satu gangguan perkembangan yang ditandai dengan gangguan komunikasi sosial serta perilaku yang terbatas dan berulang. Gangguan ini berkaitan dengan perubahan neurologis yang dimulai pada masa prenatal atau awal kehidupan pasca kelahiran, yang mengubah pola perkembangan anak, dan menghasilkan tanda dan gejala kronik. Gangguan ini biasanya muncul pada masa kanak-kanak dan memiliki potensi konsekuensi jangka panjang. Saat ini gangguan autisme dianggap sebagai sebuah spektrum, mulai dari ringan hingga yang berat, dengan perilaku yang sangat bervariasi. Beberapa anak dengan ASD hanya bisa berbicara dalam kalimat sederhana, sementara yang lain terampil secara verbal tetapi memiliki masalah dengan komunikasi sosial dan bahasa pragmatis. Gangguan ini membuat mereka salah memahami komunikasi nonverbal, atau tidak memiliki kompetensi yang sesuai dengan usianya untuk menjalin komunikasi yang tepat. Anak dengan ASD menurut laporan orang tua akan mengalami kesulitan beradaptasi dengan perubahan dalam rutinitas atau lingkungan mereka. Minat mereka juga terbatas. (Christensen and Zubler, 2020).

Prevalensi ASD per 1000 anak meningkat secara signifikan selama dua dasawarsa terakhir dari 6,7 (satu dari 150) per 1.000 pada tahun 2000 menjadi 23,0 (satu dari 44) pada tahun 2018 hingga 27,6 (satu dari 36) pada tahun 2020. Rasio prevalensi laki-laki dan perempuan secara keseluruhan adalah 3,8 dengan prevalensi keseluruhan pada anak laki-laki sebesar 43 dan 11,4 pada anak perempuan (Maenner, 2023). Saat ini di Indonesia belum ada data statistik jumlah penyandang ASD, namun penyandang ASD diperkirakan semakin meningkat. Pada tahun 2018 telah dilakukan penelitian pada anak kelompok umur 18 bulan hingga 6 tahun di Makassar dan didapatkan prevalensi 1,69 % anak ASD (Santikala, 2018).

Faktor genetik dan lingkungan serta interaksi kompleks keduanya dianggap berperan terhadap kejadian ASD. Faktor lingkungan spesifik (infeksi ibu, faktor pola makan, paparan pestisida, stres, obat-obatan, konsumsi antibiotik selama kehamilan, disbiosis mikrobiota) juga berperan sebagai faktor risiko yang dapat memicu ASD (Mehra et al., 2023).

Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian tentang sistem kekebalan pada ASD semakin meningkat. Dilaporkan bahwa terdapat hubungan antara gen yang mengkode protein terkait sistem kekebalan (*immune-related protein*) dan ASD. Diperkirakan bahwa kelainan sistem kekebalan tubuh pada anak-anak dengan ASD mungkin mempunyai efek negatif pada perkembangan otak dan perkembangan fungsi sinaptik. Dalam kasus ASD dinyatakan bahwa efek sinergis dari predisposisi genetik dan disfungsi imun pada fungsi saraf, migrasi dan proliferasi terjadi melalui sitokin. Penelitian secara meta-analisis melaporkan bahwa dibandingkan dengan kontrol yang sehat, anak-anak dengan ASD memiliki kadar sitokin pro inflamasi (Interleukin (IL)-6, IL-1 β , *Interferon Gamma* (IFN γ), IL-8, eotaxin, dan protein kemotaktik monosit) serum yang jauh lebih tinggi dan tingkat TGF- β yang jauh lebih rendah (Karolina N. et al., 2019).

Penelitian lain juga menunjukkan bahwa IL-6 adalah salah satu sitokin yang paling meningkat secara nyata pada ASD (Liu et al., 2015).

Belum pernah ada penelitian terdahulu di Indonesia yang membandingkan kadar sitokin IL-6 pada anak usia 3-18 tahun dengan ASD dan non ASD. Oleh karena itu **penting** dilakukan penelitian ini untuk mengetahui perbandingan kadar sitokin IL-6 pada anak dengan ASD dan non ASD, dan merupakan penelitian awal yang nantinya diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis kasus ASD. Oleh karena itu peneliti memandang **perlu** melakukan penelitian ini.

Penelitian tentang kadar dari sitokin IL-6 pada anak ASD dan non ASD **belum pernah** diteliti sebelumnya di Makassar.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: apakah terdapat perbedaan kadar *Interleukin-6* pada kelompok anak dengan ASD dan non ASD?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui kadar *Interleukin-6* pada anak ASD dan non ASD

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai kadar *Interleukin-6* pada anak ASD
2. Menilai kadar *Interleukin-6* pada anak non ASD
3. Menentukan *cut-off* kadar *Interleukin-6*
4. Membandingkan kadar *Interleukin-6* pada anak ASD dan non ASD

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah :

Kadar *Interleukin-6* pada kelompok anak ASD lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok anak non ASD dan terdapat nilai *cut-off* yang mampu membedakan anak ASD dan non ASD dengan akurasi diagnostik yang baik

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat untuk Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Memberikan informasi ilmiah tentang kadar *Interleukin-6* pada anak ASD
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam bidang patomekanisme dan tatalaksana, khususnya mengenai peranan *Interleukin-6* pada anak ASD

1.5.2. Manfaat Untuk Aplikasi Klinis

1. Dengan mengetahui kadar *Interleukin-6* pada pasien ASD dapat dijadikan pertimbangan untuk dijadikan salah satu biomarker untuk diagnosis ASD

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Autism Spectrum Disorder (ASD)

2.1.1 Definisi

Autism Spectrum Disorder (ASD) merupakan suatu gangguan perkembangan yang mempengaruhi komunikasi dan perilaku. Meskipun dapat didiagnosis pada usia berapa pun, autisme digambarkan sebagai suatu kelainan perkembangan karena gejala umumnya muncul dalam dua tahun pertama kehidupan. Autisme juga dikenal sebagai gangguan spektrum karena jenis dan tingkat keparahan gejala yang dialami orang sangat bervariasi. Menurut *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* (DSM-V), ASD adalah gangguan perkembangan saraf yang ditandai dengan defisit dalam sosial komunikasi dan interaksi sosial serta adanya pola perilaku, minat, dan perilaku yang terbatas dan berulang selama periode awal perkembangan yang berdampak negatif terhadap sosial, pekerjaan, atau domain lainnya (Kodak and Bergmann, 2020).

Konsep diagnosis ASD sebagai suatu spektrum di DSM-V menggabungkan DSM-IV gangguan perkembangan *pervasive* (PDD): gangguan autistik, gangguan Asperger, gangguan disintegrasi masa kanak-kanak, dan gangguan perkembangan pervasif yang tidak disebutkan secara spesifik (PDD-NOS), menjadi satu. Sindrom Rett tidak lagi dimasukkan dalam ASD dalam DSM-V karena dianggap sebagai kelainan neurologis tersendiri. Selain itu, deskriptor tingkat keparahan ditambahkan untuk membantu mengkategorikan tingkat dukungan yang dibutuhkan oleh individu dengan ASD (Hodges et al., 2020).

2.1.2 Epidemiologi

World Health Organization (WHO) memperkirakan prevalensi ASD secara internasional sebesar 0,76%. Namun, angka ini hanya mencakup sekitar 16% dari populasi anak di seluruh dunia. *The Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) memperkirakan sekitar 1,68% anak-anak Amerika Serikat (AS) berusia 8 tahun (atau 1 dari 59 anak) didiagnosis

menderita ASD. Diagnosis ASD yang dilaporkan orang tua di AS pada tahun 2016 rata-rata sedikit lebih tinggi yaitu 2,5% (Hodges et al., 2020). Prevalensi ASD per 1000 anak meningkat secara signifikan selama dua dasawarsa terakhir dari 6,7 (satu dari 150) per 1.000 pada tahun 2000 menjadi 23,0 (satu dari 44) pada tahun 2018 hingga 27,6 (satu dari 36) pada tahun 2020 (Maenner, 2023).

Belum ada data pasti berapa prevalensi autisme di Indonesia. Hasil penelitian terakhir menyebutkan bahwa satu dari 150 balita di Indonesia merupakan penderita autis (Izzah et al., 2020). Data kunjungan Poliklinik Tumbuh Kembang Anak di RSUP Wahidin Sudirohusodo menunjukkan bahwa pasien baru yang terdiagnosis ASD yaitu 25 pasien pada tahun 2012, 14 pasien pada tahun 2013, 24 pasien pada tahun 2014, 20 pasien pada tahun 2015, 26 pasien pada tahun 2016, dan 30 pasien pada tahun 2017. Pada tahun 2018 di Makassar telah dilakukan penelitian pada anak kelompok umur 18 bulan hingga 6 tahun dan didapatkan prevalensi 1,69 % anak ASD (Santikala, 2018).

Autism Spectrum Disorder terjadi pada semua ras, etnis, dan sosial ekonomi. Anak-anak ras Kaukasia secara konsisten diidentifikasi lebih sering didiagnosis dengan ASD dibandingkan anak-anak kulit hitam, Hispanik atau Asia (Hodges et al., 2020; Talantseva et al., 2023). Gangguan ini lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Meta-analisis terbaru menunjukkan rasio laki-laki dan perempuan mendekati 3:1 berbeda dengan laporan sebelumnya yaitu 4:1 (Hodges et al., 2020).

2.1.3 Etiologi

Etiologi ASD kemungkinan besar bersifat multifaktorial, baik faktor genetik maupun non-genetik. *Autism Spectrum Disorder* dapat bersifat sindromik atau non-sindrom. Gangguan yang bersifat sindromik sering dikaitkan dengan kelainan kromosom atau perubahan monogenik. Contohnya termasuk sindrom Fragile X, dan sindrom duplikasi MECP2. Berbeda dengan ASD sindromik, etiologi ASD non-sindrom masih relatif belum diketahui karena heterogenitas genetiknya. Kolaborasi mutasi de novo dan faktor lingkungan prenatal dan pascanatal kemungkinan besar

berperan (Ann Katrin Sauer et al., 2021). Berbagai faktor penyebab yang dianggap berperan terhadap kejadian ASD adalah sebagai berikut:

2.1.3.1. Faktor genetik

Autism Spectrum Disorder dianggap sebagai kelainan genetik kompleks dengan heritabilitas tinggi. Studi epidemiologi pada anak kembar mendukung hipotesis tersebut. Tingkat kesesuaian untuk kembar identik adalah 70–90% dan kembar fraternal adalah 0–10%. Pada keluarga yang memiliki kasus ASD, hipotesis tersebut juga dapat diamati. Adik dari anggota keluarga dengan diagnosis ASD memiliki mengalami ASD lebih besar, terlebih lagi pada adik laki-laki. Pada 20-25% anak-anak atau orang dewasa dengan ASD, penyebab genetik dapat diidentifikasi dalam bentuk mutasi *de novo*, variasi genetik yang umum dan langka, dan polimorfisme umum terkait ASD. Secara keseluruhan, database gen SFARI (*Simons Foundation Autism Research Initiative*), database gen kandidat autisme, mencantumkan sekitar 1000 gen yang terkait dengan ASD (Ann Katrin Sauer et al., 2021).

Lebih dari 100 *Mendelian Syndrome* langka juga dikaitkan dengan ASD, menunjukkan bahwa setidaknya sebagian ASD merupakan kelainan langka. Berbeda dengan laki-laki yang insidennya tinggi pada ASD idiopatik, kasus ASD sindromik memiliki rasio laki-laki dan perempuan 1:1. Sindrom perkembangan saraf seperti *fragile X syndrome* (disebabkan oleh mutasi pada FMR1), sindrom Rett (disebabkan oleh mutasi pada MECP2), *Tuberous Sclerosis* (disebabkan oleh mutasi pada TSC1 dan TSC2), sindrom Timothy (disebabkan oleh mutasi pada CACNA1C), dan sindrom dup15q menunjukkan komorbiditas parsial dengan ASD. Analisis mutasi gen pada keluarga dengan beberapa anak ASD di dalamnya telah menjadi strategi yang bermanfaat untuk mengidentifikasi gen yang mendasari sindrom ASD. Mutasi terkait-X yang langka pada dua anggota keluarga neuroligin NLGN3 dan NLGN4 diidentifikasi pada laki-laki yang didiagnosis dengan ASD dan keterbelakangan mental dari beberapa keluarga dengan anak ASD. Dengan menggunakan analisis keterkaitan atau pemetaan homozigositas pada keluarga, mutasi resesif yang langka diidentifikasi

pada CNTNAP2 serta pada SLC9A9 dan BCKDK pada individu dengan ASD dan epilepsi (Ramaswami and Geschwind, 2018).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Martira Maddeppungeng (2014) yang bertujuan untuk melihat peran polimorfisme gen SLC6A4(Gly56Ala) dan gen TPH2(Arg441His) serta faktor-faktor lingkungan pada ASD didapatkan bahwa frekuensi polimorfisme yang ditemukan pada gen prekursor serotonin adalah sebagian besar homozigot (Arg-Arg), dan sejumlah kecil heterozigot (Arg-His). Frekuensi polimorfisme pada gen serotonin transporter (SLC6A4) antara ASD dan anak normal adalah sama, homozigot (Gly - Ala) (Maddeppungeng, 2014)).

Faktor genetik lain yang berkontribusi belum bisa digambarkan pada sebagian besar pasien dengan ASD. Meskipun ratusan gen risiko ASD telah diidentifikasi, kontribusi masing-masing gen tertentu dalam populasi ASD sangat kecil, dan hanya ditemukan pada kurang dari 2% pasien ASD. Lima sampai 10% risiko genetik lainnya (dari 2% gen terkait ASD) diperkirakan berasal dari varian langka yang diturunkan dan varian *de novo* (Ramaswami and Geschwind, 2018).

2.1.3.2. Faktor pranatal, perinatal, pascanatal

Faktor risiko ASD non-genetik yang sering ditemukan antara lain: usia orang tua, status gizi dan metabolisme ibu, infeksi selama kehamilan, stres prenatal, dan obat-obatan tertentu yang dikonsumsi selama proses kehamilan. Usia orang tua mungkin menjadi kontributor utama mutasi genetik. Peningkatan usia ayah telah terbukti meningkatkan risiko ASD pada keturunannya meskipun, beberapa penelitian ada yang menolak hipotesis ini (Ann Katrin Sauer et al., 2021).

Status gizi ibu selama kehamilan merupakan komponen penting untuk perkembangan otak normal. Kelebihan atau kekurangan mikronutrien seperti asam folat, seng, zat besi, vitamin D, dan omega-3 dapat menyebabkan gangguan perkembangan saraf. Penelitian menunjukkan ASD lebih berisiko muncul pada anak-anak yang berkembang dalam kondisi kekurangan asam folat. Namun kelebihan asam folat juga menyebabkan gangguan neurokognitif. serta kurangnya logam esensial

seng selama kehamilan telah dikaitkan dengan ASD dalam penelitian epidemiologi dan hewan coba (Ann Katrin Sauer et al., 2021).

Faktor non-genetik lain yang meningkatkan risiko ASD adalah infeksi ibu. Penelitian menunjukkan adanya hubungan antara infeksi rubella kongenital dan perkembangan ASD. Hubungan keduanya kemungkinan dipicu oleh respons imun ibu terhadap infeksi, termasuk peradangan dan aktivasi sitokin. Beberapa hipotesis menyebutkan bahwa sitokin ibu dapat berpindah ke plasenta yang menyebabkan peradangan dan produksi sitokin berlebih pada janin sehingga menimbulkan disregulasi gen. Penelitian lain mengenai paparan antibodi ibu (pada kera rhesus) telah menguatkan hipotesis endofenotipe umum ASD melalui aktivasi kekebalan ibu, yang menyebabkan peningkatan pertumbuhan otak dan volume otak total pada keturunannya. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa kelainan inflamasi tidak hanya terjadi pada masa kehamilan namun tetap berlangsung di luar rahim hingga dewasa, dengan beberapa penelitian melaporkan kelainan fungsi imun adaptif dan bawaan pada individu dengan ASD dengan ditemukannya peningkatan kadar kemokin dan sitokin pada sistem saraf pusat dan darah tepi. Aktivasi sel astroglia dan mikroglia bersama dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi seumur hidup menunjukkan adanya fenotip neuroin-inflamasi pada ASD yang mungkin memainkan peran penting dalam menginduksi perilaku ASD (Ann Katrin Sauer et al., 2021).

Penggunaan obat pada ibu selama kehamilan, terutama antiepilepsi dan antidepresi, berhubungan dengan peningkatan risiko ASD. Penelitian menunjukkan penggunaan valproat pada ibu menimbulkan gangguan perkembangan saraf pada keturunannya, termasuk ASD. Penggunaan antidepresan selama kehamilan, termasuk inhibitor reuptake serotonin selektif, dapat meningkatkan risiko perkembangan ASD (Ann Katrin Sauer et al., 2021)

Martira Maddeppungeng (2014) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa faktor lingkungan intranatal mempunyai risiko lebih tinggi untuk terjadi ASD dibandingkan faktor lingkungan perinatal dan

postnatal, semakin banyak interaksi faktor lingkungan, maka semakin besar peluang kejadian ASD, ASI eksklusif memberikan nilai protektif 0,104 terhadap kejadian ASD dibanding anak normal (Maddeppungeng, 2014).

2.1.3.3. Teori Immunologi

Aktivitas imunitas tubuh yang disfungsi, baik bawaan maupun adaptif, dapat memengaruhi perkembangan saraf, fungsi kognitif, dan perilaku. Beberapa penelitian pada individu dengan ASD telah melaporkan bukti disregulasi imunitas dan inflamasi yang terkait dengan ASD, termasuk gangguan gen sistem imunitas tubuh dengan peningkatan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) pada limfosit dan cairan ketuban, peningkatan kadar sitokin, dan ekspresi gen yang terkait dengan imunitas serta aktivasi sel mikroglial di jaringan otak. Penelitian mengenai ekspresi gen inflamasi dalam jaringan otak menunjukkan ekspresi faktor *nuclear-kappa* β di korteks orbitofrontal meningkat pada individu dengan autisme dibandingkan dengan kontrol (Fett-Conte et al., 2015).

Mikroglia, sejenis sel glial, adalah makrofag yang menetap di otak dan sumsum tulang belakang. Makrofag ini bertindak sebagai pertahanan awal dan utama dalam sistem saraf pusat serta berperan dalam perkembangan saraf normal. Sel ini akan diaktifkan untuk memfagositosis agen dan sel yang rusak melalui fagositosis. Namun, sel ini juga dapat meningkatkan peradangan jika diaktifkan secara kronis dengan melepaskan sitokin proinflamasi dan radikal bebas. Perubahan morfologi mikroglial dan ekspresi gen terlihat pada banyak gangguan kejiwaan dan penyakit neurodegeneratif, seperti Alzheimer, Parkinson, Multiple Sclerosis, dan autisme. Penelitian lain melaporkan bahwa mikroglia di korteks prefrontal dorsolateral sering kali terletak lebih dekat dengan neuron pada individu ASD dibandingkan dengan kontrol. Studi lain dengan autisme menunjukkan aktivasi mikroglial di otak kecil, batang otak, corpus callosum, fusiform gyri, gyri temporal superior, cingulate anterior, orbitofrontal, dan lobus parietal (Fett-Conte et al., 2015).

Analisis proteomik menunjukkan bahwa kadar protein imun dalam plasma, seperti sitokin, kemokin, protein komplemen, molekul adhesi, dan

faktor pertumbuhan berubah pada ASD. Selain itu, didapatkan peningkatan kadar plasma sitokin pro-inflamasi [interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8 dan IL-12p40] serta faktor penghambat migrasi makrofag (MIF) dan faktor pertumbuhan trombosit yang diturunkan dari trombosit (PDGF) pada ASD (Fett-Conte et al., 2015).

Perubahan dalam mediator imun dapat terjadi pada tahap awal perkembangan dan dapat mengubah transmisi dan plastisitas sinaptik rangsang yang dimediasi oleh reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) dan N-methyl-D (NMD), yang relevan dengan ASD. Mediator imun ini mungkin terkait dengan Lipid Transfer Protein (LTP) yang terlibat dalam plastisitas sinaptik dalam proses pembelajaran dan memori. Interleukin-1 memengaruhi banyak komponen molekul LTP, seperti pensinyalan reseptor NMDA dan AMPA dan pelepasan glutamat. *Interleukin-6* terlibat dalam pembentukan LTP dan peningkatan IL-6 menyebabkan pengurangan protein pengikat faktor pertumbuhan mirip insulin (IGF) 3 dan IGF1. Selain itu, sitokin lain, seperti IL-18, IL-1b, dan TNF- α , bekerja pada reseptor AMPA dan NMDA dengan cara yang berbeda pada ASD (Fett-Conte et al., 2015).

Sitokin pro-inflamasi (termasuk TNF- α , IL-6 dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), T *helper*-1 (interferon gamma) dan kemokin (IL-8) dilaporkan mengalami peningkatan dalam sampel otak korteks frontal postmortem individu autisme, tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan untuk sitokin T *helper*-2 yang diidentifikasi (IL-4, IL-5, dan IL-10). Sitokin IL-2 dan IL-4 juga telah terbukti mempengaruhi perilaku berulang dan kognitif. Tikus yang diobati dengan IL-2 menunjukkan peningkatan perilaku berulang, sebuah pola perilaku yang merupakan karakteristik ASD (Fett-Conte et al., 2015).

2.1.3.4. Stres Oksidatif

Autism Spectrum Disorder juga dapat dipengaruhi oleh kelainan fisiologis, seperti stres oksidatif. Banyak gambaran perilaku dan kognitif ASD yang tampaknya muncul dari disfungsi otak, tetapi penelitian

menunjukkan adanya kelainan fisiologis pada organ selain otak (Fett-Conte et al., 2015).

Beberapa penelitian melaporkan adanya variasi genetik terkait glutathione dan autisme, seperti konsentrasi yang lebih rendah dari glutathione tereduksi (GSH), tingkat yang lebih tinggi dari glutathione teroksidasi (GSSG) dan penurunan rasio redoks GSH/GSSG, bersama dengan cadangan GSH mitokondria yang lebih rendah pada individu dengan ASD dibandingkan dengan kontrol. Selain itu, tingkat keparahan ASD berkorelasi dengan tingkat GSH yang lebih rendah dan peningkatan penanda stres oksidatif. Stres oksidatif yang dipelajari dalam sampel otak postmortem dari individu dengan ASD menunjukkan tingkat GSH yang rendah, antioksidan seluler utama, kerusakan oksidatif pada protein, lipid, dan asam deoksiribonukleat (DNA) serta perubahan aktivitas enzim yang penting untuk metabolisme redoks (Fett-Conte et al., 2015).

2.1.3.5. Faktor Neuropatologi

Beberapa penelitian telah melaporkan kelainan seperti peningkatan lingkaran kepala dan volume intrakranial pada anak usia 1-4 tahun, yang kemudian didiagnosis menderita ASD. Sebuah meta-analisis dari studi volumetrik yang menyelidiki struktur otak individu muda dengan ASD menemukan perubahan pada lobus oksipital lateral, daerah pericentral, lobus temporal medial, ganglia basal, dan dekat operkulum parietal kanan. Namun, pada individu yang lebih tua dengan ASD, kelainan anatomi yang dilaporkan sebelumnya seperti volume intrakranial yang lebih besar, volume otak kecil yang lebih kecil, volume amigdala yang lebih besar, atau perubahan volume corpus callosum dan hipokampus tidak ditemukan. Selain itu, konektivitas otak dilaporkan berbeda pada individu dengan ASD. Ditemukan konektivitas yang lebih rendah antara wilayah otak distal dan peningkatan konektivitas di wilayah otak proksimal (Ann Katrin Sauer et al., 2021).

Kelainan juga telah dilaporkan pada sitoarsitektur otak pasien dengan ASD, misalnya penurunan jumlah sel Purkinje serebelar. Namun, neuropatologi ASD yang paling jelas adalah disfungsi sinaptik. Banyak dari

207 gen SFARI yang terkait dengan risiko tinggi ASD mengkode protein yang memainkan peran penting dalam fungsi sinaptik di otak. Kandidat berisiko tinggi yang dikenal luas dan dipublikasikan dengan baik untuk kerentanan ASD termasuk anggota keluarga SHANK (SH3 dan beberapa domain berulang ankyrin) dari protein perancah pascasinaps (yaitu, SHANK2/3), keluarga adhesi sel dari neurexin (yaitu, NRXN1), dan neuroligin (yaitu, NLGN2, NLGN4X). Berdasarkan model in vitro dan in vivo dengan manipulasi genetik, banyak gen terkait ASD ditemukan terlibat dalam jalur yang bertanggung jawab untuk sintesis dan degradasi protein, remodeling kromatin, dan fungsi sinaptik, yang pada akhirnya mempengaruhi homeostasis sinaptik dan plastisitas sinaptik. Oleh karena itu, ASD juga diklasifikasikan sebagai sinaptopati. Jalur mTOR/PI3K yang khususnya terkait dengan sindrom ASD dan jalur NRXN-NLGN-SHANK merupakan pengatur utama sinaptogenesis. Namun, kehadirannya sangat terbatas pada sinapsis rangsang, yang pada akhirnya dapat mengakibatkan ketidakseimbangan antara transmisi rangsang dan penghambatan. Ada spekulasi bahwa banyak faktor risiko genetik dan non-genetik untuk ASD secara mekanis bertemu pada tingkat sinaptik (Ann Katrin Sauer et al., 2021).

2.1.3.6. Patologi *Extracerebral*

Para peneliti mulai menyelidiki peran sistem organ lain yang berubah pada ASD dalam beberapa tahun terakhir, Salah satu sistem yang sangat terlibat dalam ASD adalah sistem pencernaan karena semakin banyak pasien ASD yang melaporkan adanya disfungsi pencernaan. Laporan mengenai prevalensi gangguan gastrointestinal dalam populasi autisme bervariasi di antara berbagai penelitian, dengan perkiraan berkisar antara 20-86%. Selain disfungsi gastrointestinal yang lebih banyak terjadi pada individu dengan ASD daripada individu non-autisme, tingkat keparahan kelainan gastrointestinal tampaknya berkorelasi dengan tingkat keparahan ASD, yang merujuk ke arah peran potensial sistem gastrointestinal sebagai pengubah perilaku ASD dan faktor etiologi ASD. Gejala-gejala saluran cerna seperti sakit perut, kembung, diare, konstipasi, atau refluks

gastroesofagus merupakan masalah saluran cerna yang paling sering dilaporkan (Ann Katrin Sauer et al., 2021).

Peningkatan permeabilitas usus pada pasien ASD dan model hewan ASD juga telah dilaporkan, sehingga memunculkan hipotesis "usus bocor" yang berkontribusi terhadap peradangan kronis pada ASD. Menariknya, disfungsi *barrier* juga merupakan ciri umum pada gangguan inflamasi pada usus seperti penyakit Crohn, penyakit radang usus, dan penyakit celiac, yang selanjutnya berimplikasi pada gangguan pencernaan dan gangguan fungsi kekebalan tubuh. Pada bentuk genetik autisme tertentu, mutasi pada gen yang memengaruhi sistem saraf pusat secara langsung memengaruhi sistem saraf enterik usus, sehingga menyebabkan dismotilitas usus (Ann Katrin Sauer et al., 2021).

Pada tingkat filum, Actinobacteria pada individu dengan autisme berbeda dibandingkan dengan subjek kontrol. Perubahan pada mikrobiota usus dan fungsi penghalang epitel usus yang abnormal ("usus bocor") secara langsung atau tidak langsung menimbulkan proses inflamasi yang berdampak pada fungsi otak, sehingga berkontribusi pada neuropatologi ASD (Ann Katrin Sauer et al., 2021).

2.1.3.7. Lingkungan

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara faktor lingkungan dengan ASD. Faktor lingkungan termasuk pestisida, bifenil poliklorinasi, toluena, limbah beracun, dan logam berat seperti merkuri, timbal, dan arsenik, di samping paparan polusi udara otomotif. Bahan kimia beracun menyebabkan disregulasi otak manusia yang sedang berkembang dengan berinteraksi dengan genom atau melalui toksisitas langsung. Otak yang sedang berkembang sangat sensitif terhadap cedera yang disebabkan oleh paparan bahan kimia beracun. Perkiraan *National Academy of Sciences* (NAS) 3% dari semua gangguan neurobehavioral termasuk ASD, gangguan hiperaktif defisit perhatian dan disleksia disebabkan langsung oleh paparan racun lingkungan dan 25% lainnya disebabkan oleh interaksi antara faktor lingkungan dan genetik (Fett-Conte et al., 2015).

Terdapat bukti kuat bahwa hubungan antara faktor lingkungan dan genetik dapat mengarah pada mekanisme neurotoksik yang dapat menyebabkan gangguan perilaku. Mekanisme epigenetik diketahui mempengaruhi ekspresi gen di otak. Racun dapat menyebabkan modifikasi dalam ekspresi gen epigenetik, yang mengakibatkan metilasi, modifikasi histon atau perubahan dalam non-protein-coding RNA. Kemungkinan kerentanan individu terhadap toksik yang terlibat dalam ASD, termasuk perubahan detoksifikasi, faktor genetik, stres oksidatif, perubahan perkembangan saraf, mekanisme epigenetik, fungsi sinaptik, faktor hormonal, dan lain-lain, juga dapat memperkuat efek toksik selama masa prenatal dan awal pascakelahiran (Fett-Conte et al., 2015).

2.1.4 Gejala Klinis

Setiap orang dengan gangguan spektrum autisme memiliki pola perilaku yang unik, tetapi ada beberapa tanda dan gejala yang umum (WHO, 2019):

- Masalah komunikasi (kesulitan menggunakan atau memahami bahasa) seperti keterlambatan perkembangan bicara dan kosakata yang terbatas untuk usia mereka, mengulangi serangkaian kata atau frasa, memusatkan perhatian dan percakapan pada beberapa bidang topik, monoton dan datar saat bicara.
- Kesulitan dalam berinteraksi sosial termasuk mengalami kesulitan dalam berteman dan berinteraksi dengan orang lain, kesulitan memahami ekspresi wajah, kesulitan memahami emosi mereka sendiri dan orang lain, tidak melakukan kontak mata, tidak ingin dipeluk, tidak menjawab ketika dipanggil atau dipanggil atau menolak melakukan sesuatu ketika diminta.
- Perilaku berulang dan mengikuti rutinitas yang ketat. Hal ini mungkin termasuk gerakan tubuh yang berulang, seperti: mengepakkan tangan dan gerakan berulang dengan benda-benda seperti memutar roda mobil mainan, melakukan aktivitas yang dapat menyebabkan cedera diri seperti menggigit atau membenturkan kepala, berpegang teguh pada

rutinitas yang sama setiap hari dan mengalami kesulitan untuk menyesuaikan diri bahkan terhadap perubahan kecil.

- Sensitivitas sensorik. Terlalu atau kurang peka terhadap suara, cahaya, sentuhan, rasa, bau, rasa sakit, dan rangsangan lainnya.

2.1.5 Diagnosis

American Academy of Pediatrics (AAP) merekomendasikan pada tahun 2007 semua dokter anak melakukan skrining ASD pada anak-anak berusia 18 dan 24 bulan. Jika ASD didiagnosis sejak dini, manajemen intensif dapat diberikan segera dengan harapan anak akan mengalami peningkatan yang signifikan dalam bahasa, perilaku adaptif, prestasi akademik, dan skor kecerdasan inteligensi (IQ). *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT) adalah alat skrining ASD yang telah diterjemahkan secara luas ke dalam berbagai bahasa. Alat ini dianggap menguntungkan karena sederhana dan murah untuk digunakan. Sensitivitas dan spesifisitas M-CHAT dilaporkan masing-masing sebesar 83% dan 51%. Kuesioner ini dimodifikasi untuk meningkatkan spesifisitasnya, dan berganti nama menjadi *Modified Checklist for Autism in Toddlers-Revised* (M-CHAT-R). Kuesioner ini dimaksudkan untuk digunakan pada anak usia 16-30 bulan. M-CHAT-R memiliki sensitivitas 91% dan spesifisitas 95,5%. M-CHAT-R versi Indonesia memiliki sensitivitas 88,9% dan spesifisitas 94,6% dalam memprediksi ASD (Aditya et al., 2021).

Diagnosis ASD dibuat berdasarkan kriteria dalam *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-V). Kriteria ini menunjukkan perubahan yang signifikan. Dalam kriteria ini, kemampuan bahasa yang tidak digunakan dalam komunikasi sosial tidak lagi ditekankan. Selanjutnya, subkategori diagnostik, yaitu gangguan autistik, gangguan Asperger, gangguan Rett, gangguan disintegratif masa kanak-kanak, dan gangguan perkembangan pervasif (PDD) yang tidak ditentukan, telah dihapuskan. DSM-V menjelaskan tiga tingkat keparahan ASD yang meningkat, dari (1) ("membutuhkan dukungan") ke (2) ("membutuhkan

dukungan substansial"), dan ke (3) ("membutuhkan dukungan yang sangat substansial") (Posar et al., 2015).

Kriteria Diagnosis ASD menurut DSM-V, sebagai berikut:

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

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

2.1.6 Childhood Autism Rating Scale (CARS)

Childhood Autism Rating Scale (CARS) adalah alat penilaian berbasis observasi yang dikembangkan untuk membantu mengidentifikasi anak dengan autisme dan membedakannya dari anak dengan keterlambatan perkembangan non-autistik. Skala ini pertama kali disusun oleh Schopler, Reichler, dan Renner pada awal 1980-an sebagai *behaviour rating scale* yang dapat digunakan oleh psikolog, dokter anak, atau profesional perkembangan anak. Penilaian dilakukan melalui observasi langsung terhadap perilaku anak dalam berbagai situasi, wawancara dengan orang tua atau *primary caregiver*, serta telaah riwayat perkembangan anak. CARS menilai 15 domain perilaku, termasuk hubungan interpersonal, komunikasi verbal dan nonverbal, adaptasi terhadap perubahan, respons sensorik, aktivitas motorik, dan tingkat intelektual. Setiap item diberi skor 1–4, di mana skor yang lebih tinggi menandakan tingkat keparahan gejala autisme yang lebih besar. Total skor kemudian diinterpretasikan untuk mengklasifikasikan tingkat keparahan: 15–29,5 (non-autistik), 30–36,5 (autisme ringan–sedang), dan 37–60 (autisme berat). CARS telah digunakan secara luas dan divalidasi dalam berbagai populasi, menjadikannya salah satu instrumen skrining dan

penilaian klinis yang paling direkomendasikan untuk identifikasi autisme pada anak (Moulton et al., 2019).

CARS menilai 15 domain perilaku yang biasanya mengalami gangguan pada anak dengan spektrum autisme. Domain tersebut meliputi hubungan interpersonal, penggunaan tubuh, adaptasi terhadap perubahan, respons emosional, komunikasi verbal dan nonverbal, respons sensorik, penggunaan objek, tingkat aktivitas, fungsi intelektual, serta respons terhadap situasi baru. Setiap domain diamati dan diberi rating 1–4, di mana skor yang lebih tinggi menunjukkan gangguan yang lebih berat. Penilai menimbang frekuensi, intensitas, dan kualitas perilaku anak dalam berbagai konteks aktivitas sehari-hari. Validitas konstruk dan reliabilitas antar-penilai dari skala ini telah dibuktikan dalam berbagai penelitian lintas populasi dan budaya, termasuk penelitian terkini yang menegaskan konsistensi struktur 15 item CARS sebagai alat skrining autisme (Zhang et al., 2021).

Interpretasi skor CARS didasarkan pada total nilai dari 15 item yang masing-masing diberi skor 1-4 sehingga total berkisar antara 15 hingga 60. Kategori interpretasi paling umum adalah 15-29,5 menunjukkan tidak ada autisme, 30-36,5 menunjukkan autisme ringan hingga sedang, dan 37-60 menunjukkan autisme berat. Ambang batas 30 sering digunakan sebagai titik potong klinis untuk identifikasi awal autisme. Sejumlah studi validasi juga mendukung cutoff ini sebagai indikator sensitif dan spesifik untuk membedakan anak dengan ASD dari kelompok perkembangan tipikal maupun keterlambatan perkembangan non ASD (Tachimori et al., 2003).

2.2 Hubungan Kadar *Interleukin-6* dan *Autism Spectrum Disorder*

Autisme adalah gangguan perkembangan saraf yang parah dengan prevalensi populasi yang besar, ditandai dengan gangguan dalam interaksi sosial, defisit dalam komunikasi verbal dan non-verbal, perilaku repetitif, dan minat yang terbatas. Meskipun beberapa perawatan farmakologis tampaknya mengurangi beberapa gejala terkait, tidak ada pilihan terapi yang menargetkan gejala inti autisme. Kerentanan terhadap autisme telah diduga disebabkan oleh faktor genetik dan faktor risiko lingkungan

(Abraham et al, 2008). Namun, etiologi gangguan tersebut masih belum dipahami dengan baik. Bukti yang muncul menunjukkan bahwa respons neuroimun yang abnormal dapat menyebabkan defisit fenotipik dan dapat menjadi target yang tepat untuk intervensi farmakologis (Thoharides et al, 2009). Sistem neuroimun meliputi astrosit dan mikroglia, mediator imun, serta jalur imun klasik lainnya. Fungsi faktor neuroimun berperan penting dalam perkembangan otak dan sangat penting untuk proses migrasi neuron, pertumbuhan akson, posisi neuron, laminasi kortikal, serta pembentukan dendritik dan sinaptik (Boulanger et al, 2009). Kelainan pada faktor neuroimun dapat menyebabkan gangguan neuropsikiatri (Wei et al., 2013).

Sejumlah penelitian telah melaporkan adanya kelainan sitokin pada darah perifer pasien autisme (Molloy et al., 2006; Ashwood et al., 2011). Namun, berbagai kelompok penelitian menunjukkan temuan yang berbeda pada profil sitokin pada autisme. Penelitian ini menganggap perbedaan disebabkan oleh sampel autisme yang berbeda dan perbedaan tingkat keparahan fenotipe. Selain itu, temuan imun dalam darah perifer pasien autis mungkin tidak berkorelasi dengan patologi yang dimediasi imun dalam sistem saraf pusat (SSP). Sejauh ini, relatif sedikit penelitian mengenai ekspresi sitokin dalam otak autis yang telah dilakukan. Dengan menggunakan spesimen otak postmortem dari individu autis, suatu penelitian menunjukkan bahwa *Transforming Growth Factor-b1* (TGF-b1) meningkat secara signifikan di girus frontal tengah pasien autis, sementara *Macrophage Chemoattractant Protein-1* (MCP-1), *Interleukin* (IL)-6 dan IL-10 meningkat di girus cingulated anterior. Selain itu, MCP-1, IL-6, IL-8 dan Interferon (IFN)-c terbukti meningkat secara signifikan dalam cairan serebrospinal (CSF) subjek autis (Vargas et al, 2005).

Chez et al. juga melaporkan peningkatan faktor nekrosis tumor (TNF-a) dalam cairan serebrospinal pada subjek autis (Chez et al, 2007). Li et al. menentukan aktivitas sekumpulan sitokin termasuk sitokin proinflamasi [IL-6, IL-1b, TNFa, Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)], sitokin Th1[IL-2, IFN-c], sitokin Th2 (IL-4, IL-

5, IL-10) dan kemokin (IL-8) di otak individu autisme menggunakan uji imunomanik multiplex. Dalam penelitian ini, IL-6, TNF- α , GM-CSF, IFN- γ dan IL-8 dilaporkan meningkat secara signifikan di otak subjek autisme dibandingkan dengan kontrol (Li et al, 2009).

2.2.1 Peran *Interleukin-6* Terhadap Sistem Neurovaskular

IL-6, salah satu faktor neuroimun yang paling penting, terbukti terlibat dalam perkembangan otak fisiologis dan beberapa gangguan neurologis seperti skizofrenia, depresi berat, dan penyakit Alzheimer. Di sistem saraf pusat, sumber seluler IL-6 meliputi astrosit, mikroglia, neuron, dan sel endotel pembuluh darah kecil pada otak. IL-6 biasanya diekspresikan pada tingkat yang relatif rendah dan meningkat dalam kondisi patologis. Bukti eksperimental menunjukkan IL-6 memiliki banyak peran berbeda dalam sistem saraf pusat. IL-6 telah terbukti merangsang diferensiasi astrosit, neuron ganglion akar dorsal primer, neuron hipokampus, dan sel Schwann. IL-6 dapat bersifat neurotoksik dan dapat memediasi hubungan antara infeksi ibu dan kerusakan perkembangan saraf. Samuelsson et al., menunjukkan bahwa paparan IL-6 sebelum lahir mengakibatkan neurodegenerasi inflamasi di hipokampus dan gangguan pembelajaran spasial selama masa dewasa.

Bergantung pada konsentrasi, wilayah otak, dan jenis sel, IL-6 terbukti meningkatkan pertumbuhan saraf serta menyebabkan kematian neuron, untuk melindungi terhadap eksitotoksisitas pada neuron kortikal dan serebelum, serta untuk meningkatkan eksitotoksisitas yang diinduksi NMDA pada neuron granula serebelum. IL-6 juga telah terbukti meningkatkan diferensiasi neuronal sel progenitor saraf di hipokampus dewasa. Selain itu, studi lain melaporkan temuan penting yang mendukung peran IL-6 dalam patofisiologi skizofrenia dan autisme dalam konteks aktivasi kekebalan ibu (MIA). Sinyal IL-6 juga telah disarankan sebagai jalur mekanistik utama dalam MIA yang mungkin terkait dengan autisme (Wei et al, 2013).

2.2.2 Kadar *Interleukin-6* pada Otak Anak ASD

Banyak penelitian menunjukkan disregulasi IL-6 pada individu dengan autisme dalam plasma (Emanuele et al., 2010; Ashwood et al., 2011), sel darah tepi (Jyonouchi et al., 2001; Enstrom et al., 2010) dan limfoblas (Malik et al., 2011). Dari sitokin otak pada autisme, peningkatan IL-6 pada otak autis telah menjadi temuan berulang dan mungkin perlu diperhatikan (Vargas et al., 2005; Li et al., 2009; Wei et al., 2013). Vargas et al. telah menunjukkan bahwa IL-6 meningkat pada girus cingulate anterior otak autis dan juga dalam cairan serebrospinal anak autis (Vargas et al., 2005).

Ada beberapa cara di mana IL-6 dapat meningkat di otak subjek autis. Pertama, MIA selama kehamilan dapat menjadi sumber IL-6 otak (Smith et al., 2007). Sitokin pro-inflamasi yang timbul dari MIA dapat melewati plasenta; memasuki sirkulasi janin; melewati sawar darah-otak janin; dan menyebabkan pertumbuhan dan plastisitas neuron yang tidak normal di dalam otak janin (Buehler, 2011). Dilaporkan juga bahwa IL-6 menginduksi autisme terkait MIA mungkin dengan mengaktifkan sinyal JAK2/STAT3 (Parker-Athill et al., 2009). Namun, dalam studi kasus-kontrol, profil peningkatan serum IFN- γ , IL-4 dan IL-5, tetapi bukan IL-6, lebih umum terjadi pada wanita yang melahirkan anak yang kemudian didiagnosis dengan autisme (Goines et al., 2011). Kedua, telah disarankan bahwa stimulasi mikroglia dan astrosit dapat menyebabkan peningkatan IL-6 di otak. Profil ekspresi jaringan otak postmortem dari individu autis mengungkapkan peningkatan kadar transkrip RNA pembawa pesan dari beberapa gen yang terkait dengan sistem kekebalan, yang menyiratkan proses neuroimun dalam autisme.

Vargas et al, menunjukkan adanya proses neuroimun aktif di korteks serebral, materi putih, dan terutama di serebelum subjek autis. Hasil penelitian ini menunjukkan aktivasi mikroglia dan astrosit yang nyata dan menunjukkan bahwa astrosit reaktif dapat menjadi sumber utama MCP-1 dan IL-6 di otak subjek autis. Aktivasi mikroglia dan peningkatan kepadatan mikroglia yang diamati di korteks prefrontal dorsolateral otak autis juga telah

dilaporkan dalam penelitian independen lainnya (Vargas et al, 2005). Semua bukti ini menunjukkan bahwa IL-6 otak mungkin memainkan peran penting dalam perkembangan autisme.

2.2.3. Mekanisme Peningkatan *Interleukin-6* di Otak dan Kontribusinya Terhadap Perkembangan Autism

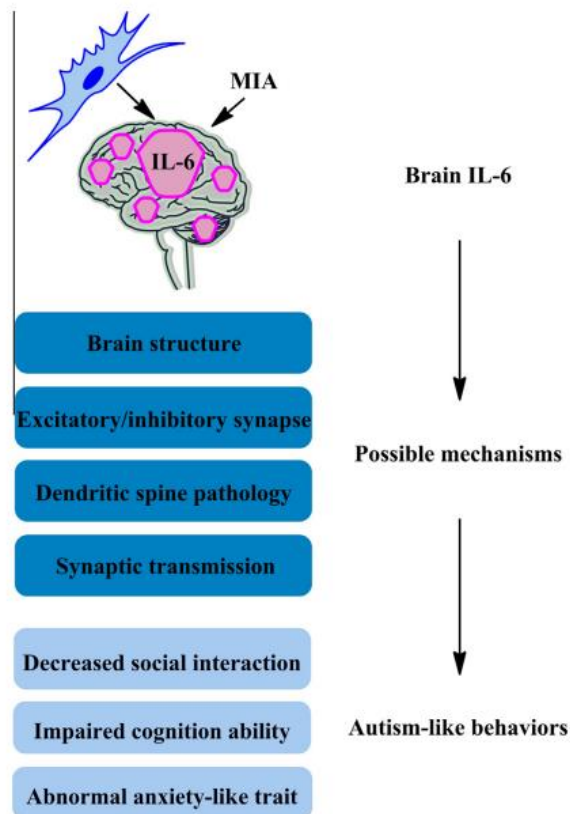


Fig. 1. A possible pathological mechanism by which IL-6 may be involved in autism.

Gambar 1. Mekanisme peningkatan *Interleukin-6* di otak (Liu et al, 2005)

Sinapsis penghambat dan eksitatori memainkan peran mendasar dalam pemrosesan informasi di otak. Hilangnya stabilitas sinaptik yang tidak tepat dapat menyebabkan gangguan pada sirkuit saraf dan disfungsi otak. Peran utama perubahan eksitatori/penghambatan pada autisme didukung oleh pengamatan bahwa 10–30% individu autis menderita epilepsi (Canitano, 2007). Hipotesis kelainan sinaptik lebih lanjut didukung oleh identifikasi mutasi yang memengaruhi molekul adhesi sel sinaptik,

termasuk NRXN1, NLGN3/4, SHANK3, serta mutasi pada protein sinaptik, termasuk CNTNAP2, CACNA1C, CNTN3/4, dan PCDH9/10, pada subjek autis.

Pada konsentrasi tertentu, IL-6 secara signifikan mengurangi jumlah dendrit primer, nodus, panjang total dendritik, dan kelangsungan hidup neuron juga berkurang. IL-6 kronis mengubah kadar protein sinaptik di hipokampus dalam sel yang dikultur dan in vivo (Vereyken et al., 2007). Kadar IL-6 yang meningkat dalam sel granula serebelum yang dikultur menyebabkan perubahan dalam adhesi dan migrasi sel saraf dan juga menyebabkan ketidakseimbangan sirkuit eksitatori dan inhibitori. Peningkatan IL-6 menstimulasi pembentukan sinaps eksitatori, sementara itu mengganggu perkembangan sinaps inhibitori dan mengurangi penghambatan pulsa berpasangan, suatu bentuk plastisitas sinaptik jangka pendek (Wei et al., 2013).

Dendritic spine merupakan tonjolan membran kecil dari permukaan neuron, yang masing-masing menerima masukan, biasanya dari satu sinaps eksitatori. Morfologi *spine* terkait erat dengan fungsi sinaps, yang merupakan dasar pembelajaran dan memori. Beberapa penelitian telah menunjukkan berkurangnya kepadatan duri dendritik di daerah otak tertentu pada subjek dengan skizofrenia. Hilangnya *dendritic spine* juga telah dijelaskan dalam model tikus penyakit Alzheimer. Hal ini relevan karena ada hubungan klinis dan biologis antara autisme dan skizofrenia. Telah ditunjukkan bahwa kadar IL-6 dalam serum dan CSF berubah secara tidak normal pada pasien skizofrenia dengan cara yang mirip dengan pasien autis (Wei et al, 2013).

2.3 Kerangka Teori

