

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1.Latar Belakang

Autisme adalah gangguan perkembangan yang biasanya didiagnosis awal pada masa kanak-kanak, yang mengakibatkan kelainan signifikan dan gangguan pada interaksi sosial, komunikasi, perilaku stereotipik, repetitif, ansietas dan konfulsif selama kehidupannya.<sup>1,2</sup> Autisme biasanya didiagnosis sebelum usia 36 bulan. Angka kejadian autisme lebih sering ditemukan pada anak laki-laki dibanding dengan anak perempuan dengan rasio 4:1, dan dengan derajat gangguan komunikasi, kelainan sosial, repetitif dan gangguan perilaku yang bervariasi.<sup>3-5</sup>

Selama 40 tahun terakhir, prevalensi dari autisme telah meningkat sekitar 10 kali lipat. Sementara pemahaman beberapa faktor yang terkait dengan peningkatan risiko dan meningkatnya prevalensi, tidak dapat diketahui dengan pasti.<sup>6</sup> Peningkatan prevalensi anak autis bervariasi antara negara satu dan negara yang lainnya. Di Swedia pada tahun 1980 prevalensi autisme 20 per 10.000 anak (1:500).<sup>7</sup> Jepang pada tahun 1994 didapatkan prevalensi autisme 21,1 per 10.000 anak (1:474).<sup>8</sup> Di California prevalensi anak autis meningkat 10 kali dalam 40 tahun terakhir, data tahun 1992 hingga tahun 1994, angka anak autis 20 per 10.000 menjadi 46 per 10.000 anak.<sup>9</sup> Data dari *Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM)* menunjukkan peningkatan prevalensi autisme dari tahun 2002 hingga 2008 di 14 negara bagian Amerika Serikat (Alabama, Arizona, Colorado, Florida, Georgia, Maryland, Missouri, North Carolina) sebesar

78%, dengan 6,4 per 1000 (1:156) pada tahun 2002 hingga 11,3 per 1000 (1:88) pada tahun 2008.<sup>4</sup>

Di Indonesia, autisme mendapat perhatian karena jumlah anak autis meningkat dengan cepat. Data yang valid mengenai jumlah anak autis di Indonesia masih belum ada. Lembaga sensus Amerika Serikat melaporkan bahwa pada tahun 2004 jumlah anak dengan ciri-ciri autisme di Indonesia mencapai 475.000 orang. Perkembangan penelitian-penelitian mengenai autisme semakin banyak dan disadari bahwa gangguan autisme merupakan suatu spektrum yang luas. Setiap penderita memiliki kuantitas dan kualitas yang berbeda dari tingkat gangguannya.<sup>10</sup>

Faktor yang mendukung terjadinya peningkatan risiko terjadinya autis seperti usia orangtua, usia gestasi, serta berat badan lahir rendah. Berat badan lahir kurang dari 2500 gram atau usia gestasi kurang 35 minggu memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya autisme. Usia ayah atau ibu diatas 30 tahun berisiko tinggi memiliki anak autisme dibanding usia dibawah 30 tahun.<sup>9,11</sup>

Stres oksidatif pada autisme telah dipelajari hingga ke tingkat membran, salah satunya dengan mengukur produk peroksidasi lipid dan antioksidan yang terlibat dalam pertahanan sistem terhadap *Reactive Oxygen Species (ROS)*.<sup>12</sup> Penanda peroksidasi lipid meningkat pada autisme, hal ini menunjukkan bahwa stres oksidatif meningkat pada autisme dengan tingkat serum antioksidan seperti transferin (protein pengikat besi), seruloplasmin (mengikat tembaga protein), dan kadar selenoenzyme ditemukan menurun pada anak autis dengan tingkat *Phosphatidylethanolamine (PE)* yang menurun, dan *Phosphatidylserine (PS)*

meningkat dalam membran eritrosit anak autis.<sup>13,14</sup> Beberapa penelitian membuktikan adanya perubahan pada kegiatan enzim antioksidan seperti superoksida dismutase, glutathion peroksidase, katalase terjadi pada anak autis.<sup>14,15</sup> Selain itu, perubahan kadar glutathione dan metabolisme homosistein / metionin, disertai peningkatan sel peradangan, *excitotoxicity*, serta disfungsi mitokondria dan disertai penurunan kekebalan tubuh terjadi pada anak autis.<sup>12,16</sup> Selain itu, lingkungan dan faktor genetik diduga dapat meningkatkan kerentanan terhadap stres oksidatif pada autisme.<sup>17,18</sup> Secara keseluruhan, peningkatan stres oksidatif disertai kelainan membran lipid, reaksi inflamasi, gangguan respon imun, metabolisme energi dan *excitotoxicity*, dalam autisme yang dapat berkontribusi terhadap perkembangan penyakit ini.<sup>6,12</sup>

Stres oksidatif dapat dideteksi dengan mengetahui status antioksidan, enzim antioksidan, peroksidasi lipid, adanya protein dan oksidasi DNA, yang dari penelitian sebelumnya ditemukan meningkat pada anak dengan autis.<sup>16,17</sup> Sebuah metaanalisis terbaru dari 29 penelitian yang menggunakan sampel darah dari subyek dengan autisme, menunjukkan kurangnya kadar glutathione, glutathion peroksidase, methionin, dan sistein bersama dengan peningkatan tingkat glutathione teroksidasi kadar anti oksidan selain dari darah dapat pula ditemukan dari bahan ekskresi lainnya. Tingkat antioksidan dalam urin ditemukan secara signifikan lebih rendah dari normal pada anak-anak autis.<sup>19,20</sup> Glutathione berperan dalam mengatur jalur detoksifikasi, pengukuran glutathion tereduksi, glutathion teroksidasi, atau rasio glutathion tereduksi teroksidasi glutathione membantu menentukan status oksidasi pasien. Pada banyak pasien dengan

autisme rasio glutathione teroksidasi glutathione yang menurun, menunjukkan status oksidasi yang berkurang. Penanda lain untuk berkurangnya kadar glutathione termasuk *alphahydroxybutyrate*, *pyroglutamate*, dan *sulfate*. Reaksi oksidan terjadi pada anak autis mengacu pada degradasi oksidatif membran sel, ini menunjukkan terdapatnya hubungan antara tingkat keparahan autisme dan hasil akhir peroksidasi yang dihasilkan melalui saluran kemih.<sup>12,13,16,21</sup>

*8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) urine* adalah biomarker untuk kerusakan oksidatif pada DNA akibat reaksi oksidan.<sup>22</sup> Beberapa peneliti telah melaporkan bahwa terdapat peningkatan *8-OHdG urine* anak dengan autis. Pada pemeriksaan dengan sampel urine anak autis juga dapat ditemukan peningkatan kadar *8-isoprostane* yang merupakan salah satu produk peroksidasi lipid yang terbentuk dari peroksidasi Asam Arakidonat (AA) oleh ROS, secara non enzimatik dan dihasilkan secara *invivo*, akan tetapi parameter ini dapat rancu dikarenakan kadarnya dapat meningkat apabila terdapat gangguan saluran pencernaan.<sup>5,16,22</sup>

Pengukuran *8-OHdG* mempunyai beberapa kelebihan dibanding marker stres oksidatif lainnya karena secara kimiawi lebih stabil, dan merupakan produk spesifik dari kerusakan DNA, *8-OHdG* dapat terdeteksi pada semua jaringan dan cairan biologi tubuh serta kadarnya dapat menurun dengan pemberian antioksidan.<sup>22</sup> Pemeriksaan dengan menggunakan parameter urine lebih sering dilakukan karena bersifat non invasif, tidak membentuk artifak dengan reaksi autooksidasi, serta lebih stabil dibanding plasma. Saat ini pemeriksaan *8-OHdG urine* telah dilakukan secara luas dan diakui sebagai marker stres oksidatif *invivo*

akan tetapi pemeriksaan pada anak autis masih sangat terbatas dan belum pernah dilakukan di Indonesia.

Penelitian mengenai stres oksidatif pada anak autis masih sangat terbatas. Pengukuran status oksidan yang biasa dilakukan saat ini adalah dengan mengambil sampel dari darah dan ini merupakan tindakan invasif yang sulit dilakukan dan menimbulkan stress pada anak. Sehingga tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan kadar *8-OHdG urine* dengan kejadian dan tingkat keparahan autis.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas maka disusunlah rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ada peningkatan kadar *8-OHdG urine* pada anak autis dibandingkan dengan anak sehat?
2. Apakah ada perbedaan kadar *8-OHdG urine* terhadap tingkat keparahan anak autis?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui perbedaan kadar *8-OHdG urine* dengan kejadian dan tingkat keparahan autis

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui perbedaan kadar *8-OHdG urine* antara anak autis dengan anak sehat

2. Mengetahui perbedaan kadar *8-OHdG urine* dengan tingkat keparahan autis

#### 1.4. Manfaat Penelitian

1. Manfaat dalam bidang akademik :

Meningkatkan pengetahuan mengenai *8-OHdG* dalam patogenesis autisme

2. Manfaat dalam pengabdian masyarakat/praktek klinis :

- Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan pemberian antioksidan untuk mengurangi stres oksidatif pada anak autis.
- Peningkatan *8-OHdG* dalam urine berperan pada penatalaksanaan autisme

3. Pengembangan penelitian : Data pada penelitian ini dapat dipergunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut terhadap pengukuran kadar radikal bebas setelah pemberian antioksidan pada anak autis.

