

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Gangguan Spektrum autisme (GSA) adalah salah satu masalah serius dalam bidang psikiatri karena prevalensi yang kian meningkat. Secara global, prevalensi autisme mencapai 62:10.000 atau ada sekitar 1 dari 160 anak di dunia ini mengalami GSA.<sup>1</sup> Meskipun menjadi 0,3 % beban penyakit global sampai saat ini terapi definitif untuk gangguan perkembangan yang berat ini belum ditemukan.<sup>2</sup>

*Center for Diseases kontrol and Prevention (CDC)* di Amerika Serikat pada Maret 2013 melaporkan prevalensi autisme bahkan meningkat hingga 1:50 hanya dalam kurun waktu setahun. Perluasan kriteria diagnostik, alat diagnostik dan pelaporan yang lebih baik termasuk kemungkinan peningkatan ini terjadi.<sup>3</sup> Kenaikan ini bukan hanya terjadi di negara-negara maju seperti Inggris, Australia, Jerman dan Amerika namun juga bisa terjadi di negara berkembang seperti Indonesia.<sup>2,4</sup>

Studi epidemiologi lain menyebutkan GSA mencapai 15-20 kasus per 10.000 anak atau sekitar 0,15-0,20% dari penduduk dunia.<sup>5</sup> Di negara Indonesia belum ada data studi epidemiologi mengenai GSA, apabila estimasi angka kelahiran di Indonesia 6 juta per tahun maka jumlah penyandang autisme di Indonesia diperkirakan akan bertambah sekitar 6.900 anak pertahunnya.<sup>6</sup>

autisme termasuk gangguan perkembangan pervasif. 1 dari 160 anak di dunia diperkirakan menderita GSA dengan 7,6 juta anak hidup dalam keadaan cacat. Gangguan ini kadang komorbid dengan beberapa penyakit seperti epilepsi, gangguan mood, gangguan tidur, perilaku agresif, menyakiti diri sendiri, masalah saluran cerna, hipersensitifitas, serta retardasi mental.<sup>7</sup>

GSA bermanifestasi sebagai gangguan dalam bidang; interaksi sosial, komunikasi, perilaku yang terbatas serta gerakan berulang. Gangguan ini dapat terjadi seumur hidup. Pada 75% kasus, individu GSA akan sangat bergantung kepada orang lain.<sup>8</sup> Ketidakmampuan individu GSA dalam menjalankan interaksi dan komunikasi sehari-hari ini mendasari pemikiran bahwa gangguan autisme bukanlah menjadi

persoalan individu semata melainkan persoalan untuk sebuah keluarga baik secara sosial maupun finansial.<sup>9</sup>

Sampai saat ini penyebab pasti GSA belum ditemukan. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ada pengaruh gen dan lingkungan terhadap terjadinya gangguan ini. Keterbatasan dalam memahami etiopatologi GSA juga merupakan salah satu penyebab gangguan ini masih idiopatik. Adanya gangguan saat perkembangan bagian otak yang berfungsi dalam pengelolaan emosi, sosial dan komunikasi seseorang merupakan salah satu teori munculnya gejala *Autistic like behavior* (ALB) pada individu GSA.<sup>10</sup>

Selain itu, gangguan pada regulasi sinap seperti adanya gangguan protein eksitatorik dan inhibitorik pada otak juga dapat menimbulkan gejala ALB.<sup>11,12</sup> Penelitian sebelumnya menyebutkan gangguan sistem *trajectory* akibat abnormalitas neuron pada sistem limbik, penurunan sel purkinje serebelum, perubahan pada ukuran serta jumlah sel neural di *broca* dan *amygdala* ternyata juga ditemukan pada penderita GSA.<sup>13,14</sup>

Gangguan Spektrum autisme (GSA) memiliki banyak faktor resiko. Beberapa faktor lingkungan seperti usia orang tua, Berat Badan Lahir Rendah (BBLR), multiparitas, infeksi ibu dan pajanan zat teratogen selama kehamilan merupakan faktor resiko nongenetik yang mempengaruhi kerentanan seseorang terhadap gangguan ini.<sup>15</sup> Janin yang terpapar oleh zat teratogenik pada trimester awal merupakan salah satu faktor lingkungan yang berperan kuat sebagai faktor etiologi GSA karena dapat menyebabkan kelainan pertumbuhan otak.<sup>16</sup> Salah satu zat teratogenik yang berperan dalam terjadinya GSA adalah pajanan Asam valproat / *Valproic Acid* (VPA).<sup>17,18</sup>

Melalui studi kasus, anak yang lahir dari ibu yang mendapatkan terapi asam valproat (VPA) untuk penyakit epilepsi mempunyai risiko yang lebih tinggi muncul gangguan perkembangan neuron, seperti gangguan spektrum autisme (GSA), gangguan pengenalan lingkungan, gangguan bahasa dan gangguan kecerdasan.<sup>6</sup> Paparan valproat menunjukkan penurunan skor IQ sebesar 8 – 10 angka dari IQ normal anak usia sekolah dan peningkatan risiko enam sampai sepuluh kali muncul

gejala GSA pada anak. Melalui studi meta analisis yang pernah dilakukan terhadap manifestasi utama GSA, ditemukan IQ memegang peranan penting dari munculnya gejala ALB.<sup>19</sup>

Anak dari hewan coba bunting yang terpapar VPA pada hari ke 12,5 dapat mengalami *autisme like behaviour* secara neurofisiologis maupun secara fenotip. Paparan VPA pada saat neural tube belum menutup akan memungkinkan terjadinya gangguan sinaptogenesis pada korteks, neurotransmitter dan 12 saraf intrakranial.<sup>20</sup> Paparan VPA saat masa organogenesis akan mengakibatkan abnormalitas pematangan sel saraf secara neuroanatomik ataupun *neurodevelopment*. Selain dapat menyebabkan malformasi, disfungsi somatik, *fetal valproat syndrom* (FVS), perilaku ALB juga dapat ditemukan. Oleh karena itu, hingga saat ini induksi VPA pada masa kehamilan merupakan metode yang digunakan para peneliti untuk mempelajari ALB menggunakan hewan coba.<sup>21</sup>

VPA memiliki efek yang mirip bagi rodentia maupun manusia. Rodentia digunakan sebagai model penelitian GSA daripada penggunaan *Non-Human Primate* (NHP) karena lebih unggul dari segi pengerjaan maupun *cost* yang dikeluarkan. Tikus galur *sprague dawley* (SD) adalah contoh rodentia yang lebih mudah untuk diintervensi dan dimanipulasi. Secara reproduksi rodentia ini juga dapat menghasilkan banyak keturunan dalam satu kali kehamilan.<sup>22</sup>

Gottfried *et al.* mengatakan bahwa hewan model ini memiliki banyak kemiripan struktur otak dan perilaku yang juga dapat diobservasi pada pasien GSA. Sebagai contoh, pada tikus yang terpapar VPA saat masa intrauterin akan mengalami malformasi bentuk telinga seperti layaknya kelainan bentuk telinga yang ditemukan pada beberapa pasien autisme. Penelitian juga telah membuktikan terdapat kemiripan perilaku hewan coba dengan pola perilaku pada pasien GSA, yaitu gejala repetitif *self-grooming* dan penurunan interaksi sosial.<sup>23,20</sup>

Saat ini terapi GSA yang direkomendasikan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) adalah antipsikotik risperidone dan aripiprazole. Obat-obatan tersebut hanya mengurangi gejala agresif, *self-injurious behavior* (SIB) dan tantrum bukan menyembuhkan secara definitif. Penggunaan antipsikotik jangka panjang pada

anak juga harus menjadi pertimbangan terkait efek samping apabila digunakan. Sebagai alternatif hal tersebut, saat ini terapi non-farmakologi banyak dikembangkan untuk terapi GSA.<sup>24</sup>

Banyak hal yang menjadi hambatan dalam perkembangan pengobatan GSA. Salah satunya keterbatasan menggunakan manusia sebagai sarana investigasi yang mendasari GSA. Saat ini, hewan coba yang diinjeksi VPA merupakan sarana investigasi dari gangguan neurobiologi yang mendasari GSA dan juga dapat dijadikan sebagai sarana penelitian yang pada manusia terbatas untuk dilakukan. Sesuai dengan teori patomekanisme terjadinya ALB, ternyata dengan pengayaan lingkungan dengan cara menstimulasi otak bisa mengurangi gejala *psychobehavioral* pada ALB. Terapi non-farmakologi ini merupakan salah satu contoh metode yang dimanfaatkan melalui studi hewan coba.<sup>25</sup>

Berdasarkan uraian permasalahan diatas, peneliti tertarik untuk membuktikan teori mengenai *autistic like behavior* (ALB) yang dapat muncul pada anak tikus apabila induk pada masa kehamilan dipaparkan *asam valproat* (VPA). Penelitian ini bertujuan sebagai patokan patomekanisme ALB sehingga dapat menjadi sebuah sarana bagi penelitian lebih lanjut mengenai intervensi obat dan non-obat pada penelitian GSA.<sup>26</sup>

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah *asam valproat* (VPA) yang diberikan masa awal kehamilan akan memunculkan gejala *autistic like behavior* (ALB) pada anak tikus ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya perilaku *Autistic Like Behavior* (ALB) pada anak tikus setelah diberikan asam valproat masa awal kehamilan.

### 1.3.2 Tujuan khusus

1. untuk mengetahui perilaku repetitif / stereotipik pada anak tikus setelah induk tikus diinjeksi *asam valproat* pada awal kehamilan.
2. untuk mengetahui perilaku gangguan interaksi pada anak tikus setelah induk tikus diinjeksi *asam valproat* pada awal kehamilan.
3. untuk mengetahui pengaruh paparan *asam valproat* terhadap munculnya gejala *autistic like behavior* (ALB).

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Bagi Akademis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan rujukan bagi peneliti selanjutnya dalam upaya pengembangan ilmu pengetahuan menggunakan hewan coba. *Asam Valproat* yang terbukti menyebabkan ALB akan berguna sebagai patomekanisme gejala *autistic like behavior* (ALB). Hal ini juga dapat menjadi landasan pengembangan modalitas terapi non psikofarmakologi pada pengidap gangguan spektrum autisme (GSA).

#### 1.4.2 Bagi Klinis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi pengguna terapi *asam valproat*.

#### 1.4.3 Bagi Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai Gangguan Spektrum autisme (GSA) maupun ibu hamil yang beresiko melahirkan anak dengan Gangguan Spektrum autisme (GSA).