

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Autism Spectrum Disorders (ASD) merupakan masalah serius pada bidang psikiatri anak karena 0,3% dari beban penyakit global. Kasus ASD diperkirakan 1 dari 160 anak di dunia dengan 7,6 juta hidup dalam keadaan cacat. Berdasarkan studi epidemiologi yang dilakukan selama 50 tahun terakhir, prevalensi ASD meningkat secara global. Ada banyak kemungkinan penjelasan untuk peningkatan ini, termasuk peningkatan kesadaran, perluasan kriteria diagnostik, alat diagnostik yang lebih baik, dan pelaporan yang lebih baik.¹

Saat ini jumlah anak autisme semakin meningkat. Berdasarkan data *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) menyatakan bahwa pada tahun 2008 menunjukkan peningkatan anak autisme yang lebih besar yaitu sekitar 60 per 10.000 kelahiran atau 1 dari 125 penduduk. Tahun 2010, rasio anak autisme 1 dari 110 anak, maka di tahun 2012, terjadi peningkatan yang cukup memprihatinkan dengan jumlah rasio 1 dari 88 anak saat ini mengalami autisme. Prevalensi terbaru ini dikemukakan oleh CDC bahwa anak autisme meningkat menjadi 1 dari 59 dalam kurun waktu dua tahun terakhir.²

Berdasarkan data *International Congress on Autism* tahun 2006 tercatat prevalensi anak autisme di Amerika 1 dari 150 anak. Pada beberapa negara bagian di Amerika juga mencapai 1 dari 88 anak usia 8 tahun. Angka sebesar ini dapat dikatakan sebagai “beban”, sehingga di Amerika autisme telah dinyatakan sebagai *national alarming*.³ Sampai saat ini, belum ada data pasti mengenai jumlah kasus autisme di Indonesia. Hal ini disebabkan karena belum pernah dilakukan riset untuk mengetahui prevalensi ASD di Indonesia.

ASD merupakan gangguan pervasif yang ditandai dengan adanya kelainan perkembangan yang muncul sebelum usia 3 tahun dengan ciri gangguan dalam bidang; interaksi sosial, komunikasi, dan perilaku yang terbatas serta gerakan berulang/ repetitif yang dapat dideteksi sejak usia 14 bulan.⁴ Selain itu ASD dapat disertai gejala lain berupa epilepsi, gangguan mood, perilaku agresif, menyakiti diri sendiri, gangguan saluran cerna, gangguan tidur, hipersensitif sensorik, hiperaktivitas serta retardasi mental.^{5,6}

Mayoritas orang tua dari anak ASD diketahui mengalami peningkatan stres kronis yang dapat berdampak negatif pada kesehatan fisik dan emosional.⁷ Hal ini berkaitan dengan beberapa faktor yang berhubungan dengan anak ASD seperti masalah perilaku, keterampilan hidup sehari-hari, jenjang pendidikan, pekerjaan, dan hubungan sosial. Gangguan ini dapat dialami seumur hidup sehingga menimbulkan beban sosial serta finansial karena keterikatan dengan orang tua.^{8,9} Orang tua yang mempunyai anak ASD memiliki lebih banyak masalah keuangan dan memerlukan sejumlah besar koordinasi perawatan kesehatan yang akibatnya mengurangi produktivitas kerja.¹⁰

Penyebab pasti ASD belum ditemukan. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ada pengaruh gen dan lingkungan terhadap terjadinya gangguan ini.¹¹ Penelitian epidemiologi menunjukkan angka kejadian ASD pada kembar monozigot yaitu 60% sampai 92% dibandingkan kembar dizigot.¹² Beberapa faktor lingkungan seperti usia orang tua, Berat Badan Lahir Rendah (BBLR), multiparitas, infeksi ibu dan paparan zat teratogen selama kehamilan, merupakan faktor risiko nongenetik yang mempengaruhi kerentanan terhadap gangguan ini.^{13,14} Paparan lingkungan dapat mempengaruhi perkembangan otak pada tahapan yang berbeda, termasuk pembentukan dan penutupan dari tabung saraf, diferensiasi sel dan migrasi, pembentukan struktur seperti *cortical minicolumns*, *synaptogenesis* dan *myelination*.¹⁵ Salah satu faktor nongenetik yang berperan dalam terjadinya ASD adalah paparan terhadap Asam Valproat/ *Valproic Acid* (VPA).

Penggunaan VPA pada Ibu selama masa kehamilan trimester pertama dapat meningkatkan risiko malformasi, ASD, dan retardasi mental pada anak-anak. VPA biasanya digunakan untuk mengobati epilepsi, migrain, dan gangguan bipolar.¹⁶ Begitu juga injeksi VPA pada tikus bunting selama masa kehamilan pada hari embrio 12,5 yang menunjukkan karakteristik fenotip yang sama dengan manusia.¹⁵ Sebelumnya telah dilakukan pengamatan bahwa tikus yang diinjeksikan VPA menunjukkan gejala *Autistic Like Behavior* (ALB) seperti defisit interaksi sosial dan peningkatan gerakan berulang/repetitif. Selain itu, paparan VPA pranatal juga menyebabkan berkurangnya densitas spinal dendrit di hipokampus daerah CA1, korteks prefrontal, dan korteks somatosensori.¹⁶

ASD menunjukkan perubahan struktur neuroanatomi dan mempengaruhi jalur perkembangan saraf selama *intra-uterine*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ASD berhubungan dengan ketidakteraturan organisasi saraf, konektivitas kortikal dan jalur neurotransmitter.⁴ Courchesne *et al* (2004) menyatakan onset klinis autisme didahului oleh dua fase kelainan pertumbuhan otak; ukuran yang berkurang saat lahir, kemudian peningkatan yang berlebihan antara usia 1-2 bulan dan 6-14 bulan.¹⁷ Pola pertumbuhan otak yang abnormal juga terjadi di area lobus frontal, serebelum dan struktur limbik antara usia 2 dan 4 tahun. Daerah otak ini sangat terlibat dalam pengembangan perilaku sosial, komunikasi dan motorik yang terganggu pada ASD.¹⁸

Studi *neuroimaging* dan *neuropathology* telah dilakukan untuk menilai kelainan struktur dan morfologis otak pada ASD. Studi *neuroimaging* menunjukkan pembesaran volume otak yang berhubungan dengan peningkatan volume *subcortical white matter* di lobus frontal, pertumbuhan abnormal di korteks serebral, amigdala, dan pembentukan hipokampus.¹⁹ Amigdala merupakan struktur penting untuk emosi, perilaku sosial, belajar dan memori.²⁰

Selain itu studi *neuropathology* tentang serebelum dan batang otak juga menunjukkan kehilangan dan atrofi sel purkinje, terutama di *posterolateral neocerebellar cortex*. Kemper dan Bauman (2005) menggambarkan tiga jenis kelainan patologis yang berbeda pada ASD; (i) pembatasan dari perkembangan normal neuron di *forebrain limbic system*, (ii) penurunan jumlah sel purkinje di serebelum, dan (iii) usia yang berkaitan dengan perubahan ukuran dan jumlah neuron dari *diagonal band of Broca*, *the cerebellar nuclei*, dan *inferior olive* pada nucleus.⁴ Studi *neuroimaging* dan *neuropathology* mendukung hipotesis bahwa autisme adalah gangguan organisasi neuronal-kortikal yang menyebabkan perubahan pemrosesan informasi di tingkat yang berbeda dari sistem saraf, organisasi sinaptik dan dendritik untuk jalur konektivitas dan struktur otak.²¹

Sampai saat ini belum ditemukan terapi definitif yang dapat memperbaiki gejala utama ASD yaitu defisit komunikasi, defisit interaksi sosial, dan gerakan berulang/repetitif. Saat ini *Food and Drug Administration* (FDA) baru menyetujui dua obat, risperidone dan aripiprazole untuk mengobati gejala agresif, melukai diri sendiri dan tantrum pada anak ASD.²² Namun, diketahui bahwa neuron pada usia

muda rentan terhadap efek samping obat sehingga dibutuhkan pendekatan nonfarmakologi untuk memperbaiki gejala ALB.

Sebuah penelitian melaporkan bahwa pengayaan lingkungan bisa memperbaiki gejala ALB seperti defisit interaksi sosial, gerakan berulang/repetitif pada tikus yang terpapar VPA.²³ Berbagai studi juga menyatakan bahwa pengayaan lingkungan mengubah berat dan ketebalan kortikal serta dapat meningkatkan cabang dendrit, jumlah spinal dendrit dan ukuran sinaps pada beberapa neuron. Kemudian, pengayaan lingkungan dapat meningkatkan pembentukan hipokampus dan integrasi lahirnya sel-sel baru pada sirkuit fungsi.²⁴ Peningkatan pembentukan ini dimediasi oleh mekanisme yang melibatkan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan melibatkan sel T dan aktivasi mikroglia.^{25,26}

Pengayaan lingkungan dapat meningkatkan level dari neurotrofin, seperti *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) dan *Nerve Growth Factor* (NGF), yang berperan pada *neuronal signaling*.²⁷ Selain itu, pengayaan lingkungan juga dapat meningkatkan ekspresi dari protein sinaps, seperti *presynaps vesicle protein synaptophysin* dan protein *Postsynaptic Density-95* (PSD-95). Seterusnya dapat menginduksi perubahan ekspresi *N-Methyl-D-Aspartate* (NMDA) dan reseptor *Amino-3-Hydroxy-5Methyl-4-Isioxazole Propionic Acid* (AMPA), yang integral pada *glutamatergic signaling*.²⁸

Pada tingkat perilaku, pengayaan lingkungan meningkatkan pembelajaran dan memori, mengurangi penurunan memori pada usia lanjut, mengurangi kecemasan dan meningkatkan aktivitas eksplorasi. Peningkatan pembelajaran dan memori berhubungan dengan efek seluler pada sinaps dan pembentukan hipokampus.²⁹ Pengayaan lingkungan juga dapat meningkatkan rangsangan motorik, melalui akses roda berputar yang meningkatkan BDNF, angiogenesis, meningkatkan proliferasi sel hipokampus dan jumlah mikroglia di korteks.²⁴

Pengayaan sensorimotor menurunkan gerakan berulang/repetitif dan kecemasan, sementara meningkatkan aktivitas eksplorasi dan interaksi sosial.²³ Masalah sensori pada ASD yang sering diobservasi adalah olfaktori dan taktil karena merupakan aspek yang penting terjadinya penurunan interaksi sosial dan komunikasi pada anak autisme.³⁰

Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa pengayaan lingkungan dengan stimulasi sensoris, kognitif, dan fisik dapat mempengaruhi perilaku, struktur, dan fungsi otak. Pengayaan lingkungan selama awal perkembangan dapat mengurangi kelainan *psychobehavioral* pada *Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide* (PACAP).³¹ Setelah dilakukan observasi dan kontrol pada tikus dalam kandang dengan pengayaan lingkungan dapat disimpulkan bahwa pengayaan lingkungan berpotensi dalam memperbaiki gejala ASD.²³

Berdasarkan uraian berbagai masalah yang ditimbulkan dan tidak adanya terapi penyembuhan kecuali perbaikan perilaku pada penderita autisme, sehingga penulis tertarik untuk mengetahui pengaruh pengayaan lingkungan terhadap gejala *Autistic Like Behavior* (ALB); penurunan interaksi sosial dan peningkatan gerakan berulang/repetitif pada tikus.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pengayaan lingkungan terhadap gejala *Autistic Like Behavior* (ALB); penurunan interaksi sosial dan peningkatan gerakan berulang/repetitif pada tikus?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pengayaan lingkungan terhadap gejala *Autistic Like Behavior* (ALB); penurunan interaksi sosial dan peningkatan gerakan berulang/repetitif pada tikus.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengkaji pengaruh pengayaan lingkungan terhadap interaksi sosial pada anak tikus selama 4 minggu.
2. Mengkaji pengaruh pengayaan lingkungan terhadap gerakan berulang/repetitif; *self grooming* dan perilaku berputar-putar pada anak tikus selama 4 minggu.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan rujukan bagi upaya pengembangan ilmu, dan berguna untuk menjadi referensi bagi mahasiswa yang melakukan penelitian pengaruh pengayaan lingkungan terhadap gejala *Autistic Like Behavior* (ALB); penurunan interaksi sosial dan peningkatan gerakan berulang/repetitif pada tikus. Hal ini bisa menjadi landasan pengembangan modalitas terapi non psikofarmakologik pada psikiatri anak.

1.4.2 Manfaat Klinis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi dalam melakukan terapi perbaikan secara dini untuk menstimulasi visual, motorik, kognitif, somatosensorik terhadap anak yang mengalami ASD.

1.4.3 Manfaat bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan masyarakat terutama yang memiliki keluarga autis tentang peranan pengayaan lingkungan terhadap gejala *Autistic Like Behavior* (ALB) pada anak autis.

