

**ANALISIS KADAR GABA SERUM DAN VARIASI SINGLE
NUCLEOTIDE POLIMORFISME (SNP) GABRB3 PADA ANAK
AUTISME DENGAN GANGGUAN SENSORIS TAKTIL
SENTUHAN DAN NYERI**

DISERTASI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Doktor**



Oleh

ASMIKA

NIM. 117070100111001

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
KEKHUSUSAN BIOMEDIK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

MALANG

2019

DISERTASI

ANALISIS KADAR GABA SERUM DAN VARIASI SINGLE NUCLEOTIDE POLIMORFISME (SNP) GABRB3 PADA ANAK AUTISME DENGAN GANGGUAN SENSORIS TAKTIL SENTUHAN DAN NYERI

Oleh:

ASMIKA

Dipertahankan di depan penguji
Pada Tanggal : 12 Maret 2019
Dan dinyatakan memenuhi syarat

Komisi Pembimbing,


Prof. Dr. dr. Kusworini, M. Kes., SpPK.

Promotor


dr. Hidayat Sujuti, M.Sc., SpM., Ph.D.
Ko-Promotor 1


Dr. dr. Sri Andarini, M. Kes.
Ko-Promotor 2


Prof. Dr. dr. Mulyohadi Ali
Penguji 1


Prof. Dr. dr. Sanarto Santoso, DTM&H., SpMK.(K).
Penguji 2


Prof. Dr. dr. Kuntoro, MS., PH.
Penguji Luar

Malang,

Universitas Brawijaya
Fakultas Kedokteran
Dekan,


Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si, Med, Sp.A(K)
NIP197307262005011008

PERNYATAAN ORISINALITAS DISERTASI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam Naskah DISERTASI ini tidak terdapat karya ilmiah yang diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu Perguruan Tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah DISERTASI ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur PLAGIASI, saya bersedia DISERTASI ini digugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh (DOKTOR) dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku

Malang, 12 Maret 2019
Mahasiswa,



Nama : Asmika
NIM : 117070100111001
PS : Doktor Ilmu Kedokteran
Fak : Kedokteran UB

IDENTITAS TIM PENGUJI DISERTASI

JUDUL DISERTASI: ANALISIS KADAR GABA SERUM DAN VARIASI
 SINGLE NUCLEOTIDE POLIMORFISME (SNP) GABRB3 PADA ANAK
 AUTISME DENGAN GANGGUAN SENSORIS TAKTIL SENTUHAN DAN
 NYERI

NAMA : Asmika
 NIM : 117070100111001
 Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
 Minat : Biomedik

KOMISI PEMBIMBING

Promotor : Prof.Dr.dr. Kusworini, M.Kes.,SpPK.
 Ko-Promotor 1 : dr. Hidayat Sujuti, M.Sc.,Ph.D.,SpM.
 Ko-Promotor 2 : Dr.dr. Sri Andarini, M.Kes.

TIM PENGUJI

Penguji 1 : Prof. Dr.dr. Mulyohadi Ali
 Penguji 2 : Prof. Dr.dr Sanarto Santoso, DTM&H., SPMK(K)
 Penguji Luar : Prof. Dr. dr. Kuntoro., MS.PH

Ujian Proposal : 10 April 2015

Seminar Hasil : 15 Nopember 2018

Ujian Tertutup : 15 Januari 2019

Ujian Terbuka : 12 Maret 2019

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayah Nya sehingga penulis dapat menyajikan tulisan disertasi yang berjudul: Analisis Kadar GABA Serum dan Variasi *Single Nucleotide Polimorfisme* (SNP) GABRB3 pada Anak Autisme dengan Gangguan Sensoris Taktil Sentuhan dan Nyeri.

Di dalam tulisan disertasi ini disajikan pokok-pokok bahasan yang meliputi analisis hubungan COP Kadar GABA serum dan Variasi *Single Nucleotida Polimorfisme* (SNP) GABRB3 dengan Gangguan sensoris taktil sentuhan dan nyeri pada anak Autisme dan Tidak Autisme nyeri,

Alhamdulillah dan syukur kepada Allah SWT atas segala limpahan rahmat serta karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi pada Program Pascasarjana Universitas Brawijaya Malang. Ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. Pemerintah Republik Indonesia melalui Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan yang telah memberikan bantuan dana BPPS pada Program Doktor Ilmu Kedokteran di Universitas Brawijaya.
2. Rektor Universitas Brawijaya Malang Prof.Dr.Ir. Nuhfil Hanani, MS., dan mantan Rektor Prof.Dr.Ir. Mohammad Bisri atas ijin dan kesempatan yang diberikan untuk mengikuti pendidikan Program Doktor Ilmu Kedokteran di Universitas Brawijaya.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Dr.dr. Sri Andarini, M.Kes., dan mantan Dekan FKUB Dr.dr. Karyono Mintaroem, S.PA., atas ijin dan kesempatan yang diberikan untuk mengikuti pendidikan Program U Doktor Ilmu w Kedokteran di Universitas Brawijaya.

4. Ketua Program Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang Prof. Dr.dr. Kusworini, M.Kes.,SpPK, dan KPS-S3 sebelumnya Prof.dr. M. Aris Widodo, MS.,SpFK.,Ph.D., yang telah memberikan dorongan dan arahan selama mengikuti pendidikan.
5. Prof.Dr.dr. Kusworini, M.Kes.,SpPK selaku promotor telah mengerahkan kesabarannya dalam membimbing, memberikan pencerahan, dan motivasi kepada penulis.
6. dr. Hidayat Suyuti, M.Sc.,PhD.,SpM selaku ko-promotor yang telah banyak memberikan arahan dengan sabar, serta strategi bermakna dalam upaya pengembangan dan penyelesaian penelitian.
7. Dr.dr. Sri Andarini, M.Kes selaku ko-promotor telah memberikan arahan selama penelitian dengan penuh keikhlasan, ketelitian, dan kesabaran, serta menggunakan langkah-langkah taktis dalam upaya penyelesaian penelitian.
8. Prof.Dr.dr. Mulyohadi Ali selaku penguji, dengan ketelitiannya telah banyak membantu memberikan masukan dan arahan bagi pengembangan keilmuan.
9. Prof.Dr.dr. Sanarto Santoso, DTM&H., SPMK(K) selaku penguji, dengan ketelitiannya telah banyak membantu memberikan masukan dan mengarahkan pola pikir ilmiah.
10. Prof. Dr.dr. Kuntoro, MS.PH. selaku penguji, dengan ikhlas telah memberikan arahan penulisan dan redaksional secara teliti sehingga disertasi ini menjadi lebih baik.
11. Prof.Dr.dr. Edi Wijayanto, MS.,SpPK.(K), selaku mantan Wakil Dekan 2 FK Universitas Brawijaya Malang yang berkenan

memberikan referensi dan memberikan saran masukan yang sangat berharga dalam menjalani studi.

12. Tim Dosen MKPD, Dr. dr. Hani Susiati, SpPK yang telah memberikan ilmu tambahan dalam memperluas wawasan pengetahuan terkait penelitian saya.

13. Teman teman Dosen di Llaboratorium I.K.M-K.P. Fakultas Kedokteran yang telah banyak membantu terutama dr. Harun Al Rasyid selama saya menempuh pendidikan Doktor ini.

14. Seluruh staf administrasi di Lingkungan Pasca Sarjana Program Doktor di FKUB yang telah membantu melancarkan proses administrasi selama menjalani pendidikan Program Doktor.

15. Semua teman-teman tercinta "*The Amazing Team*" yang diketuai Dr. dr. Shahdhevi, SpS, terjalin kekompakan dan saling membantu dan mendukung penulis ucapakan terma kasih.

16. Secara khusus, kami menyampaikan rasa terima kasih tak terhingga kepada ayahanda H. Madjri Moeksin (almarhum) dan ibunda Hj. Paerah (almarhumah) yang telah mendidik dan menyayangi kami. Juga pada Keluarga besar penulis, adik adik Irdi Djamhaim Moeksin, Asmini Madjri, SH, Asripah Madjri, SPd, dr. Djamradji Moeksin, Sp.Rad; dr. Asnawati Madjri, SpPA, Drg. Asloe'ah Madjri, MSc, Aspramah Madjri, SH, Oemar B. Moeksin, SH dan para ipar, keponakan, cucu dan semua anggota keluarga besar yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Dukungan moril dan doa keluarga besar sangat berperan dalam proses pendidikan dan disertai penulis.

17. Terima kasih yang besar kepada para sukarelawan yang turut berpartisipasi dalam pelaksanaan penelitian ini sehingga didapatkan data yang cukup bagus digunakan sebagai kesimpulan yang baru.

Disadari bahwa dengan keterbatasan yang dimiliki penulis dan meskipun telah dikerahkan segala kemampuan untuk lebih teliti, masih dirasakan banyak kekurangan pada tulisan ini, maka diharapkan saran yang membangun agar tulisan ini bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Semoga segala bantuan dan dukungan, dan kerjasama ini akan terwujud dalam suatu hasil nyata penelitian yang bermanfaat. Aamiin.

Malang, Maret 2019

Penulis



RINGKASAN

ASMIKA, NIM 117070100111011 Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, 2018. Analalisi Kadar GABA SERUM DAN VARIASI *SINGLE NUCLEOTIDE POLIMORFISME* (SNP) PADA ANAK AUTISME DENGAN GANGGUAN SENSORIS TAKTIL SENTUHAN EAN NYERI

Promotor: Kusworini, Ko-promotor I: Hidayat Sujuti, Ko-promotor II: Sri Andarini.

Kromosom 15q11-13 merupakan lokus dari salah satu subunit penyusun reseptor GABA (GABR) yaitu gen GABRB3 yang menjadi kandidat gen terkuat pada autisme ASD. Mutasi alel pada GABRB3 ditemukan dengan metode berbasis SNP. Mutasi ini menyebabkan kelainan atau perubahan salah 1 subunit reseptor GABAA menimbulkan defek fungsional GABRB3. Keadaan ini sebagai pemicu terjadinya hipersensitifitas pada anak ASD, sehingga rangsangan atau sinyal dari luar tidak mengalami hambatan akibat terganggunya perkembangan saraf pada anak.

Tujuan penelitian adalah menganalisis Kadar GABA serum berdasarkan *Cut Off Point* (COP) dan Variasi *Single Nucleotide Polimorfisme* (SNP) GABRB3 dengan Gangguan sensoris taktil Sentuhan dan Nyeri pada anak Autisme

Dalam penelitian epidemiologis ini sampel yang digunakan meliputi anak berusia 6 - 13 tahun dengan rancang Autisme (kasus) dan Tidak Autisme (kontrol). Pengambilan sampel secara purposive dengan kriteria inklusi. Menentukan besarnya sampel dengan rumus Z tes. Berdasar CDC (2012) proporsi anak usia 6 -13 tahun di perkirakan 24,5 %. Selain specimen darah, subyek penelitian juga diperiksa respon sensoris taktil nyeri, dan sentuhan berdasar uji sentuhan. Wawancara juga dilakukan terhadap orang tua subyek penelitian dengan kuesioner SSP tujuan untuk mencocokkan hasil yang didapat dari uji sentuhan. Dari spesimen darah diperiksa kadar GABA dengan Metode ELISA, dan kelainan SNP GEN GABRB3 rs11636966 dan rs8025939 dengan Metode Real Time PCR. Analisa data dilakukan dengan menggunakan SPSS for windows versi 17.0 untuk mengetahui resiko terjadinya gangguan sensoris taktil sentuhan dan nyeri pada kelompok kasus kontrol

Adanya kelainan SNP gen GABRB3 pada kromosom 15q11-13 diketahui secara biomolekuler menggunakan *Real Time PCR* dengan desain primer multipleks yang tervalidasi untuk mendeteksi perbedaan alel pada Genotip dan SNPs. Primer 5'-CTCTTGTTCCCTGTTGCTTTCAATACAC-3' dan antisens primer 5'-CACTGTGCTAGTAGATTTCAGCTC-3' digunakan untuk mengamplifikasi genom GABRB3 (Yoo et al, 2009). Sebanyak 43 SNP dipilih, untuk mendapatkan cakupan maksimal gen pada tes genotip sebesar 99,45 %

(TaqMan SNP tes genotip; Applied Biosystems Inc, Foster City, CA, USA) (Tavasoli, 2012). Metode pemeriksaan Sensitivitas Taktil dilakukan dengan Hammer Refleks dilengkapi Kuesioner *Short Sensory Profil* (SSP) dan Kadar GABA serum dengan metode ELISA

Hasil penelitian menunjukkan bahwa Kadar GABA serum menghasilkan *Cut Off Point* (COP) sebesar 0,409 $\mu\text{mol/L}$. Sebagian besar Kelompok Autisme nilai kadar GABA diatas COP dan sebaliknya kelompok Tidak Autisme 100% kadar GABA nya dibawa COP.

Respons sensitifitas sensoris taktil Sentuh dan Nyeri berdasar COP 0.409 $\mu\text{mol/L}$ kadar GABA terdapat perbedaan bermakna antara kelompok Autisme dan Tidak Autisme. Respons sensitifitas sensoris taktil Sentuh dan Nyeri berdasar pengamatan orang tua menggunakan kuesioner SSP dengan 38 item, maka terdapat 31 (82,57%) item memiliki perbedaan bermakna $p < 0.05$ sedang 7 (18.43 %) menunjukkan perbedaan tidak bermakna $p > 0.05$ antara kelompok Autisme dan Tidak Autisme

Alel gen GABRB3 rs11636966 menunjukkan alel CC pada kelompok Autisme dan Tidak Autisme, dan 4 alel CT untuk kelompok Autisme. Sedangkan alel gen GABRB3 rs8023959 menunjukan alel AA pada kelompok Autisme dan Tidak Autisme, dan ada 1 alel AC untuk kelompok Autisme.

Kesimpulan : Sebagian besar kelompok Autisme memiliki kadar GABA serum diatas COP. Kelompok Tidak Autisme, semua subyek kadar GABA serumnya normal atau dibawah COP. Hasil pengamatan dengan kuesioner SSP 38 item terdapat 31 (82,57%) item memiliki perbedaan bermakna $p < 0.05$ sedangkan 7 (18.43 %) item menunjukkan perbedaan tidak bermakna $p > 0.05$ kelompok Autisme dan Tidak Autisme. Kelompok Autisme menunjukkan kadar GABA serum diatas COP ada hubungan bermakna $p < 0,005$ dengan kelompok Tidak Autisme terhadap sensitifitas sensoris taktil sentuhan dan nyeri..

Saran : diharapkan pengukuran kadar GABA serum dapat dilakukan untuk diagnosis dini dalam menentukan kejadian autisme, mengaitkan kadar GABA cairan otak hewan dengan keadaan Autisme, penentuan jumlah dan afinitas reseptor GABRB3 yang berkaitan dengan keadaan Autisme, dan menemukan fungsi gen GABRA5 dan GABRG5 dalam penelitian lanjutan untuk mengungkap lebih jauh kejadian Autisme.

Kata Kunci : Kadar GABA, Polimorfisme SNP, Sensoris Taktil

SUMMARY

Chromosome 15q11-13 is a locus of one of the GABAA receptor subunit constituent is GABRB3 the strongest candidate gene in ASD cases. Allele mutations in GABRB3 are found with SNP-based methods. This mutation causes abnormalities or changes in one of the GABAA receptor subunits causing a functional defect of GABRB3.

This situation as a trigger for the occurrence of hypersensitivity in ASD children, so that stimuli or signals from the outside are not natural obstacles due to disruption of neural development in children.

The purpose of this study was to analyze the link between GABRB3 Single Nucleotide Polymorphism (SNP) and GABA Levels based on the Cut Off Points (COP) with tactile sensitivity, in Autism children. In this epidemiological study the samples used included children aged 6-13 years with a case control design. The sample was collected in purposive with inclusion criteria. Determine the sample size with z test. According to the CDC (2012) the proportion of children aged 6-13 were estimated 24.5%. Besides blood specimens, the research subject also examined tactile sensory responses and tactile sensitivity. Blood specimens were examined the GABA levels using ELISA method, and the abnormality of SNP GEN GABRB3 rs11636966 and rs8025939 DG uses REAL TIME PCR method. The data were analyzed using SPSS for windows 17.0 to determine the risk of tactile touch and pain in the case of the control group.

The presence of GABRB3 gene SNP abnormalities of chromosome 15q11-13 was Biomolecular using Real Time PCR and a validated multiplex examination design to detect differences in alleles in Genotypes and SNPs. The 5'-CTCTTGTTCTGTTGCTTTCAATACAC-3 primer and 5'-CACTGTGCTAGTAGATTCAGCTC-3 primary antisens were used to amplify the GABRB3 genome. A total of 43 SNPs was selected, to obtain maximum gene coverage in the genotype test of 99.45% (TaqMan SNP genotype test; Applied Biosystems, Inc, Foster City, CA, USA) (Tavasolli, 2012). Tactile Sensitivity examination method with Reflex Hammer equipped with Short Sensory Profile (SSP) and serum ELISA GABA Level.

Serum GABA examination results in a Cut Off Point (COP) of 0.409 $\mu\text{mol} / \text{L}$. It turns out that in the case of the GABA level above COP, the control group, 100% of the GABA level was taken by COP.

Tactile sensory sensitivity Touch and Pain based on COP 0.409 $\mu\text{mol} / \text{L}$ GABA levels, there were significant differences between the Autism and Not Autism groups. Tactile Sensory Sensitivity Touch and Pain Response based on parents' observations using the SSP questionnaire with 38 items, there were 31 (82.57%) items that had significant differences $p < 0.05$ while 7 (18.43%) showed no significant difference $p > 0.05$ between Autism groups and Not Autism.

The GABRB3 rs11636966 gene allele showed CC alleles in the Autism and Not Autism groups, and 4 CT alleles for the Autism group. While the GABRB3 rs8023959 gene allele shows the AA allele in the Autism group and Not Autism, and there is 1 AC allele for the Autism group.

The conclusion is most Autism groups have serum GABA levels above COP. No Autism Group, all subjects with serum GABA levels are normal or below the COP. The results of the observation with the 38 item SSP questionnaire there were 31 (82.57%) items that had a significant difference of $p < 0.05$ while 7 (18.43%) items showed no significant difference $p > 0.05$ Autism and Not Autism groups. The autism group showed serum GABA levels above COP had a significant association $p < 0.005$ with No Autism group on tactile touch and pain sensitivity.

Suggestion for this research are it is expected that the measurement of serum GABA levels can be done for early diagnosis in determining the incidence of autism, associating GABA levels of animal brain fluids with Autism, determining the number and affinity of GABRB3 receptors related to Autism, and finding the functions of GABRA5 and GABRG5 genes in further research to further reveal the incidence of Autism.

Keywords: consentrate GABA, polimorfisme SNP, sensoris taktil

DAFTAR ISI

LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
IDENTITAS TIM PENGUJI DISERTASI.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
RINGKASAN.....	vii
SUMMARY.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan umum.....	5
1.3.2. Tujuan khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1. Manfaat teoritis.....	6
1.4.2. Manfaat praktis.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. <i>Autism Spectrum Disorder (ASD)</i>	7
2.1.1. Pengertian <i>Autism Spectrum Disorder (ASD)</i>	7
2.1.2. Gejala Autisme.....	7
2.1.2.1. Komunikasi.....	7
2.1.2.2. Interaksi Sosial.....	8
2.1.2.3. Gangguan Sensoris.....	8
2.1.2.4. Pola Bermain.....	8
2.1.2.5. Perilaku.....	9



2.1.2.6. Emosi	9
2.1.3. Diagnosis Autisme	9
2.2 Susunan Sistem Saraf	14
2.2.1. Struktur Sel pada Sistem Saraf	14
2.2.2. Fungsi Dasar Neuron Sistem Saraf Pusat	17
2.3. Perjalanan Impuls dalam sistem saraf	18
2.3.1. Struktur Sinaps	19
2.3.2. Penghantaran Impuls pada Sinaps	20
2.3.3. Potensial Membran Istirahat	21
2.3.4. Aksi Potensial dan Impuls Saraf	21
2.3.5. Transmisi Sinaps	23
2.3.6. Vesikel Sinaps	24
2.3.7. Komunikasi Kimia Nonsinaps	25
2.3.8. Jenis Reseptor Postsinaps	25
2.4 Susunan Sistem Saraf	26
2.4.1. Klasifikasi Sistem Saraf	26
2.4.2. Komponen Perifer Sistem Somatosensorik	27
2.4.3. Fungsi Sistem Saraf Somatosensorik	28
2.4.4. Sistem Somatosensorik Perabaan dan Rasa Sakit	31
2.5 Neurotransmitter	32
2.5.1. <i>γ</i> -Amino Butiric Acid (GABA)	32
2.5.2. Glisin	33
2.5.3. Glutamat	33
2.5.4. Serotonin	34
2.5.5. Melatonin	34
2.5.6. Noradrenalin	34
2.5.7. Dopamin	35
2.5.8. Acetylcholine	35
2.6. Neuropeptida dan Neuromodulator	36

2.6.1. <i>γ</i> -Amino Butiric Acid (GABA).....	36
2.7. Peran GABA dalam Pembentukan Saraf	38
2.7.1. <i>γ</i> Amino Butiric Acid Reseptor β 3 (GABRB3).....	42
2.7.2. Peran GABA Terhadap Gangguan Kognitif Pada Anak Autisme	44
2.7.3. Pengolahan Sensori Taktil pada anak Autisme	47
2.7.4. Peran GABA terhadap Gangguan Sensori Taktil anak Autisme.....	51
2.8. Perkembangan Otak Periode Fetus Anak Autisme	53
2.8.1. Perkembangan Saraf pada Anak Autisme.....	53
2.8.2. Patofisiologis atau Patomekanisme Autisme.....	53
2.8.3. <i>Y Amino Butiric Acid</i> (GABA) dan Kecerdasan Anak Autisme	56
2.9. Profil Genetika pada Anak Autisme.....	57
2.9.1. Keterkaitan Gen pada Anak Autisme.....	57
2.9.2. Abnormalitas Kromosom pada Anak Autisme	58
2.10. Polimorfisme Gen Pengkode Reseptor GABA.....	65
2.10.1. Polimorfisme Reseptor GABRB3	69
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA	
3.1. Kerangka Konseptual.....	73
3.2. Hipotesis.....	75
BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1. Desain Penelitian	76
4.2. Populasi Besarnya Subyek Penelitian dan Teknik Pengambilan Sampel.....	76
4.2.1. Populasi	76
4.2.2. Subyek Penelitian	76
4.2.3. Besarnya Sampel (sample size).....	77
4.2.4. Teknik Pengambilan Sampel.....	78
4.2.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	78

4.2.5.1. Kriteria Inklusi.....	78
4.2.5.2. Kriteria Eksklusi.....	79
4.3. Variabel Penelitian.....	79
4.3.1. Klasifikasi Variabel Penelitian.....	79
4.3.2. Definisi Operasional Variabel.....	80
4.4. Bahan Dan Alat.....	81
4.4.1. Pemeriksaan Polimorfisme Gen.....	81
4.5. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	82
4.6. Metode Pemeriksaan.....	82
4.6.1. Diagnosis Autisme.....	83
4.6.2. Metode Pengukuran Sensifitas Taktil.....	84
4.6.3. Pemeriksaan Laboratorium.....	86
4.6.3.1. Pengambilan serum.....	86
4.6.3.2. Isolasi DNA.....	86
4.6.3.3. Penentuan Kualitas DNA.....	88
4.6.3.4. Penetapan polimorfisme gen GABRB3.....	88
4.6.3.5. Penentuan Kadar GABA Serum.....	90
4.7. Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data.....	91
4.8. Cara Pengolahan dan Analisis.....	91
4.9. Alur Penelitian.....	92
BAB 5 HASIL DAN ANALISA.....	93
BAB 6 PEMBAHASAN.....	104
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	122
DAFTAR PUSTAKA.....	125

LAMPIRAN.....	125
----------------------	------------

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Polimorfisme GABRB3 terkait Autisme dengan marker 155CA-2 67

Tabel 5.1 Karakteristik Subyek Penelitian berdasarkan Umur dan Jenis kelamin 93

Tabel 5.2 Kategori Sensoris Taktil sentuhan dan nyeri pada kelompok Autisme dan Tidak Autisme Berdasar Uji Kepekaan 93

Tabel 5.3 Kadar GABA Kelompok Autisme dan Tidak Autisme berdasarkan Cut Off Point (COP) 0,409 µmol/L 98

Tabel 5.4 Perbedaan Respon Sensoris taktil Sentuhan berdasarkan Kadar GABA dengan COP 0,409 µmol/L pada Kelompok Autisme 99

Tabel 5.5 Perbedaan Respon Sensoris taktil Sentuhan berdasarkan Kadar GABA dengan COP 0,409 µmol/L pada Kelompok Tidak Autisme 99

Tabel 5.6 Perbedaan Respon Sensoris taktil Nyeri pada Kadar GABA dengan COP 0,409µmol/L Kelompok Autisme 100

Tabel 5.7 Perbedaan Respon Sensoris taktil Nyeri pada Kadar GABA dengan COP 0,409 µmol/L Kelompok Tidak Autisme 100

Tabel 5.8 Perbedaan Kadar GABA COP 0,409 µmol/L pada kelompok Autisme dan Tidak Autisme 101

Tabel 5.9 Hubungan Polimorfisme gen GABRB3 rs11636966 101

Tabel 5.10 Perbedaan Polimorfisme gen GABRB3 rs8025939 102

Tabel 5.11 Hubungan hasil pemeriksaa rs11636966 dengan kelompok Autisme dan Tidak Autisme 102

Tabel 5.12 Hubungan hasil pemeriksaan rs8025939 dengan kelompok Autisme dan Tidak Autisme 103

Tabel 5.13 Hubungan rs11636966 dan rs8025939 berdasar respon sentuhan pada Kelompok Autisme 103

Tabel 5.14 Menentukan Perbedaan Kadar GABA COP 0,409 µmol/L pada kelompok Autisme dan Tidak Autisme 104



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur neuron 14

Gambar 2.2 Struktur Sinaps (penghubung antar neuron)..... 19

Gambar 2.3 Penghantaran Impul Saraf..... 20

Gambar 2.4 Anatomi dan Fisiologi Sistem Saraf 27

Gambar 2.5 Posisi serabut berbagai modalitas somatosensorik di radiks dan root entry zone dan kelanjutan perjalanannya di medula spinalis 31

Gambar 2.6 Jalur persinyalan Reseptor GABA..... 33

Gambar 2.7 GABA shunt 37

Gambar 2.8 Metabolisme GABA 37

Gambar 2.9 Peran GABA dalam mengatur perkembangan korteks embrionik..... 39

Gambar 2.10 Peta kromosom 15 (*National Alliance for autism Research*)... 62

Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian 72

Gambar 5.1 Grafik total persentase hasil kuesioner SSP pada Kelompok Autisme dan Tidak Autisme 96

Gambar 5.2 Hasil Curva ROC 97



DAFTAR SINGKATAN

- ADD : *Attention Deficit Disorder*
- ADHD : *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*
- ADI-R : *Autism Diagnostic Interview Revised*
- AGRE : *Autism Genetic Resource Exchange*
- AS : *Angelman Syndrom*
- ASD : *Autism Spectrum Disorder*
- BAP : *Broad Autism Phenotype*
- BDNF : *Brain-Derived Neurotrophic Factor*
- CDC : *Communicable Disease Control*
- CDD : *Childhood Disintegrative Disorder*
- CNS : *Central Nervous System*
- CNV : *copy number variation*
- COP : *Cut Off Point*
- DPP-IV : *Dipeptidil Peptidase IV*
- DSM-IV : *Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorder IV*
- EGG : *Electro Encephalo Gram*
- EPSPs : *Excitatory Postsynaptic Potential*
- FOXP2 : *Forkhead Box Protein 2*
- GABA : *Gama Amino Butiric Acid*
- GABR : *Gama Amino Butiric Acid Reseptor*
- GABRA5 : *Gama Amino Butiric Acid Reseptor Alpha 5*
- GABRB3 : *Gama Amino Butiric Acid Reseptor Beta 3*
- GABRG3 : *Gama Amino Butiric Acid Reseptor Gamma 3*
- GAD : *Glutamic Acid Decarboxilate*
- GALT : *Gut-Assosiated Lymphoid Tissues*
- GATs : *GABA transporter*
- GWA : *genome wide association*
- HTTLPR : *Serotonin Transporter Lingked Polimorfisms Region*
- IPSPs : *Inhibitory Postsynaptic Potential*
- IQ : *Intelligence Quotient*
- LD : *Linkage Disequilibrium*
- MECP2 : *Methyl-CpG- binding protein-2*
- N/A : *Not Available*
- NF : *Neurotrophic Factor*



NLGN3	:	Gen mengkodekan anggota keluarga neuroligin protein permukaan sel saraf dan bertindak sebagai ligan beta-neurexins dan mungkin terlibat dalam pembentukan dan penataan sinapsis sistem saraf pusat.
OXTR	:	<i>Oxytocin receptor gen</i>
PCR	:	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
PDD	:	<i>Perpasive Development Disorder</i>
PDD-NOS	:	<i>Perpasive Development Disorder-Not Otherwise Specified</i>
PET	:	<i>positron emission tomography</i>
PTEN	:	<i>posfatase dan homolog tensin</i>
PWS	:	<i>Prader Willi Syndrom</i>
RELN	:	Gen yang terdapat pada kromosom 7 dan berfungsi dalam regulasi pembentukan sel-sel otak dan organisasi otak selama perkembangan fetus
RFLP	:	<i>Restriction Fragmen Long Polimorfism</i>
RT-PCR	:	<i>Real Time- Polimerase Chain Reaction</i>
SHANK3	:	Gen penyandi sebuah protein penyangga sinapsis terdapat pada kromosom 7
SLC6A4	:	Gen pengangkut serotonin yang terdapat pada kromosom 17
SNP	:	<i>Single Nucleotide Polimorfism</i>
SSCP	:	<i>Single-Strand Conformational Polymorphism</i>
SSP	:	<i>Short Sensory Profile</i>
SSR	:	<i>Simple Sequence Repeaters</i>
STR	:	<i>Short Tandem Repeats</i>
TDT	:	<i>Transmision Disequilibrium Test</i>
UBE3A	:	Gen kandidat untuk autisme terdapat pada kromosom 15q11-13
VNTR	:	<i>Variable Number Tandem Repeat</i>
WISC	:	<i>Wechsler Intelligence Scale For Children</i>
WNT2	:	Gen yang terdapat pada lengan panjang kromosom 7 dan terlibat dalam mengarahkan perilaku

DAFTAR PUSTAKA

Abrahams BS, and Geschwind DH., 2008: *Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology*. Nat Rev Genet 2008, 9(5):341–355

Altaf A, Al-Ayadhi LY, El-Ansary A, (2014) *Association of social and cognitive impairment and biomarkers in autism spectrum disorders* Journal of Neuroinflammation 2014, 11:4 Page 4

Andang M, Hjerling-Leffler J, Moliner A, Lundgren TK, Castelo-Branco G, Nanou E, Pozas E, Bryja V, Halliez S, Nishimaru H, Wilbertz J, Arenas E, Koltzenburg M, Charnay P, El Manira A, Ibanez CF, Ernfors P. 2008. Gaba regulates stem cell proliferation before nervous system formation. *Nature* 451(7177):460–464

Ashley-Koch, A.E., H. Mei, J. Jaworski, D.Q. Ma and M.D. Ritchie *et al.*, 2006. *An analysis paradigm for investigating multi-locus effects in complex disease: Examination of three GABA receptor subunit genes on 15q11-q13 as risk factors for autistic disorder*. Ann. Hum. Genet., 70: 281-292

autism spectrum disorder: structure, function and connectivity across the

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: *Exploring the brain major depression determine using proton magnetic resonance spectroscopy*. (3rd ed.). Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins: 2007.

Blakemore S-J, Tavassoli T, Calò S, Thomas RM, Catmur C, Frith U, Haggard P, 2006 : *Tactile sensitivity in Asperger syndrome*. Brain Cogn 2006, 61(1):5 – 13

Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ, Greenberg DA, Killifarski M, Reichert J, Cook EH, Fang Y, Song CY, Vitale R: *Association between a GABRB3 polymorphism and autism*. Mol Psychiatry 2002, 7(3):311-316.

Campbell, DB. 2010. *Advances and Challenges in the Genetic of Autism*. Summer 8(3):339-349

Carhart-Harris and Nutt DJ. 2017. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Psychopharmacol*. 2017 Sep, 31(9):1091-1120.

Cascio C, McGlone F, Folger S, Tannan V, Baranek G, Pelphrey KA, Essick G *Tactile perception in adults with autism: a multidimensional psychophysical study*. J Autism Dev Disord 2008, 38(1):127– 137

Cascio CJ, Lorenzi J, Baranek GT. Self-reported Pleasantness Ratings and Examiner-Coded Defensiveness in Response to Touch in Children with ASD: *Effects of Stimulus Material and Bodily Location*. J Autism Dev Disord 2016;46(15): 28-37.

CEA0907

Chakrabarti B, Dudbridge F, Kent L, Wheelwright S, H-C G, Allison C, Banerjee-Basu S, Baron-Cohen S: *Genes related to sex steroids, neural growth, and social-emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and Asperger syndrome*. Autism Res 2009, 2(3):157-177.

Chen C-H, Huang C-C, Chiu Y-N, Tsai W-N, Liu S-K and Susan S-F: *Genetic analysis of GABRB3 as a candidate gene of autism spectrum disorders*. Molecular Autism 2014, 5:36

Coghlan S, Horder J, Inkster B, Mendez MA, Murphy DG, Nutt DJ. GABA system dysfunction in autism and related disorders; from synapse to symptoms. *NeurosciBiobehav Rev.* 2012 Oct, 36(9): 2044-2055.

Communicable Disease Control (CDC). 2012. Autism Spectrum Disorders. Online pada tanggal 16 Desember 2012 pukul 15.23 dari <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>

Delahanty RJ, Kang JQ, Brune CW, Kistner EO, Courchesne E, Cox NJ, Cook EH Jr, et al 2011 : *Maternal transmission of a rare GABRB3 signal peptide variant is associated with autism*. Mol Psychiatry. 2011 Jan;16(1):86-96.

DeLorey TM, Sahbaie P, Hashemi, Li W, Salehi A, Clark D: *Somatosensory and sensorimotor consequences associated with the heterozygous disruption of the autism candidate gene, Gabrb3*. Behav Brain Research 2011, 216(1):36 – 45

Depienne C, Moreno-De-Luca D, Heron D, Bouteiller D, Gennetier A, et al. *Screening for genomic rearrangements and methylation abnormalities of the 15q11-q13 region in autism spectrum disorders*. Biological Psychiatry. 2009; 66:349–359

Devlin , EH Cook Jr, H Coon, G Dawson, EL Grigorenko , W McMahon , N Minshe, *et al*,2005 : *Autism and the serotonin transporter: the long and short of it*. Molecular Psychiatry (2005),1–7 Nature Publishing Group

Djameluddin dan Sri Utami Soedarsono. 2003. *Model Layanan Pendidikan Anak Autistik*. Dalam Sutadi, R. *Penatalaksanaan Holistik Autisme*. Jakarta, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Dougherty B. (2008). *Sex Difference in Expression of Autism Candidate Gene Gabrb3 in Mouse Amygdala* A Major Qualifying Project Submitted to the faculty of the Worcester Polytechnic Institute in partial fulfillment of the requirements for the Degree of Bachelor of Science

Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, Nygren G, et al., 2007 :*Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders*. Nat Genet 39:25–27

Duvall JA, Lu A, Cantor RM, Todd RD, Constantino JN, Geschwind DH (2007)

Edden RA, Muthukumaraswamy SD, Freeman TC, Singh KD (2009) *Orientation Discrimination performance is predicted by GABA concentration and gamma oscillation frequency in human primary visual cortex*. J Neurosci 29:15721–15726.

Fasli Jalal : Parenting Education Dalam Rangka Hari Anak Nasional Tahun 2013, di Auditorium BKKBN Jakarta Timur,

Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Thuras PD, (2009) : *GABA(A) receptor downregulation in brains of subjects with autism*. J Autism Dev Disord 39:223–230

Finch, C. E. (2002) *Microglia in the regenerating and degenerating CNS*. New York: Springer, 2002. p.275-306.

Freitag CM (2007) *The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature*. Mol Psychiatry 12: 2–22

Gauthier J, Spiegelman D, Piton A, Lafreniere RG, Laurent S, St-Onge J, Lapointe L, et al 2009.: *Novel de novo SHANK3 mutation in autistic patients*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 150B:421–424

Glessner JT, Wang K, Cai G, Korvatska O, Kim CE, Wood S, Zhang H, et al., 2009 : *Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes*. Nature Genet 39: 42–47

Gong, X., Delorme, R., Fauchereau, F., Durand, C. M., Chaste, P., Betancur, C., Goubran-Botros, H., et al 2009 : *An investigation of ribosomal protein L10 gene in autism spectrum disorders*. BioMed Med. Genet. 10: 7, 2009.

Note: Electronic Article.

Guyton, A.C. and Hall, J.E., 2006. Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Saunders.

Hallahan, D. P., Kauffman, J. M., and Pullen, P. C., 2009. *Exceptional learners: Introduction to Special Education*. Boston: Allyn and Bacon. (2009 [11 th Ed.]).

Hanik K. Yoo, Seockhoon Chung, Jin Pyo Hong, Boong-Nyun Kim, and Soo Churl Cho (2009). *Microsatellite Marker in Gamma - Aminobutyric Acid - A Receptor Beta 3 Subunit Gene and Autism Spectrum Disorders in Korean Trios*. Yonsei Med J 50(2):304-306, 2009

Hauser TU, Allen M, Purg N, Moutoussis M, Rees G, Dolan RJ. 2017. Noradrenaline blockade specificity enhances metacognitive performance. *eLife*. 2017: 6.

Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, Gilmore J, Piven J, 2005: . *Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years*. Arch Gen Psychiatry. 2005 Dec;62(12):1366-76.

Hogart.Amber , Raman P. Nagarajan, Katherine A. Patzel, Dag H. Yasui, and Janine M. LaSalle 2007 : *15q11-13 GABA_A receptor genes are normally biallelically expressed in brain yet are subject to epigenetic dysregulation in autism-spectrum disorders*; Hum Mol Genet. 2007 March 15; 16(6): 691–703. Published online 2007 March 5. doi: 10.1093/hmg/ddm014

Howard B. M., Mo Z., Filipovic R., Moore A. R., Antic S. D., Zecevic D. (2008). Radial glia cells in the developing human brain. *Neuroscientist* 14, 459–473

Huang CH, Santiago SL (2008). *Autism and serotonin transporter gene polymorphisms: a systematic review and meta-analysis*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 147B:903–913

Judarwanto, Widodo. 2008. *Pencegahan Autism* (online). (<http://dietbehaviour.blogspot.com200804pencegahan-autism.html.mht>). Akses tanggal 30 Nopember 2008

Kemper, T.L. and M.L. Bauman, 2002. *Neuropathology of infantile autism*. Mol. Psychiatry, 7: S12-S1

Kevin KY, Cheung C, Chua SE, McAlonan GM. 2011. Can Asperger syndrome be distinguished from autism? An anatomic likelihood metaanalysis of MRI studies. *J Psychiatry Neurosci*. 2011 Nov, 36(6): 412-421.

Kidd GJ, Ohno N, Trapp BD. 2013. Biology of Schwann cells. *Neuro*, 2013. 115: 55-79

Kim SA, Kim JH, Park M, Cho IH, Yoo HJ. *Association of GABRB3 polymorphisms with autism spectrum disorders in Korean trios*. *Neuropsychobiology* 2006;54:160-5.

Klauck, S. M., Felder, B., Kolb-Kokocinski, A., Schuster, C., Chiochetti, A., Schupp, I., Wellenreuther, R., Schmotzer, G. et al 2006 : *Mutations in the ribosomal protein gene RPL10 suggest a novel modulating disease mechanism for autism*. *Molec. Psychiat*. 11: 1073-1084, 2006. [PubMed: 16940977, related citations]

Kranowitz, C. S. (2005). *The out-of-sync child. Recognizing and coping with sensory processing disorder*. 2 ed. New York: A Skylight Press Book.

Lauritsen MB, Als TD, Dahl HA, Flint TJ, Wang AG, Vang M, Kruse TA, et al 2006 : *A genome-wide search for alleles and haplotypes associated with autism and related pervasive developmental disorders on the Faroe Islands*. *Mol Psychiatry* 2006; 11:37– 46

life span. *ExpNeurobiol*. 2015 Dec, 24 (4): 273-284

Martin, E.R., M.M. Menold, C.M. Wolpert, M.P. Bass and S.L. Donnelly *et al*, 2000. *Analysis of linkage disequilibrium in gamma-aminobutyric acid receptor subunit genes in autistic disorder*. Am. J. Med. Genet., 96: 43-48.

McCauley JL, Olson LM, Dowd M, Amin T, Steele A, Blakely RD, Folstein SE, et al 2004 : *Linkage and association analysis at the serotonin transporter (SLC6A4) locus in a rigid-compulsive subset of autism*. Am J Med Genet 127B:104–112

McInnes, A., Humphries, T., Hogg-Johnson, S., and Tannock, R. 2003.: *Listening comprehension and working memory are impaired in attention-deficit hyperactivity of language impairment*. Journal Abnormal Child Psychology. 31(4), 427 – 443

McKean SJ, Bartell SM, Hansen RL, Barford GH, Green PG, Herts PI. 2015. *Prenatal mercury exposure, autism, and developmental delay, using pharmacokinetic combination of newborn, blood concentrations and questionnaire data: a case control study*. Environ Health. 2015 Jul 22; 14-42.

Montes G and Halterman JS. 2008 :*Association of childhood autism spectrum disorders and loss of family income*. Pediatrics. 2008;121(4):e821–6. doi:10.1542/peds.2007-1594. PMID 18381511.

National Alliance for Autism Research. *Genetics Overview. What is a Candidate Gene?* <http://www.exploringautism.org/genet>

Olsson MB, Lundstrom S, Westerlund J. 2016. *Preschool to school in autism: Neuropsychiatric problems 8 years after diagnosis at 3 years of age*. Journal of Autism and Developmental Disorders. August 2016; 46 (8): 27-49.

Ozdemir MB, Akca H, Erdogan C, Tokgun O, Demiray A, Semin F, Becerir C. *Insulin and glucose at different concentration on penicillin-induced astrocyte death on the primate astroglial cell line*. 2012. Protective effect *Neural Regen Res*. 2012 Aug, 7(24): 1895-1899.

Pasca, A. M., and Penn, A. A. 2010. *The placenta: The lost neuroendocrine organ*. NeoRev. 11:e64–e77

Persico AM and Bourgeron T. 2006; *Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues*. Trends in neurosciences 29:349–358.

Pizzarelli R, Cherubini E: *Alterations of GABAergic signaling in autism spectrum disorders*. *Neural Plast* 2011, 2011:297153

Platel JC, Dave KA & Bordey A. 2008. *Control of neuroblast production and migration by converging GABA and glutamate signals in the postnatal forebrain*. *J Physiol* 586: 3739–3743

Pleger B and Villringer A. 2013. The human somatosensory system: from perception to decision making. *Prog Neurobiol*, 2013 Apr, 103: 76-97.

Puts NAJ, Edden RAE, Evans CJ, McClone F, McGonigle DJ: *Regionally specific human GABA concentration correlates with tactile discrimination thresholds*. *J Neurosci* 2011, 31:16556 – 16560

Reddy KS (2005) *Cytogenetic abnormalities and fragile-X syndrome in Autism Spectrum Disorder*. *BMC Med Genet* 6:3–19

Rogers, K., ed (2011), *New Thinking about Genetics*, New York : Britannica Educational Publishing, page 132

Rydeen, K. (2005). *Integration of sensorimotor and neurodevelopmental approaches*. Dalam R.A. Huebner (Ed). *Autism. A sensorimotor approach to management*. Gaithersburg : An Aspen Publication.

Sensory Integration. *OT Practice*, September 2007; Article Code

Serajee FJ and Huq AH (2009) : *Association of Y chromosome haplotypes with autism*. *J Child Neurol* . 2009 Oct;24(10):1258-1261.

Shariff M, Quik M, Holgate J, Morgan M, Patkar OL, Tam V, Belmer A, Bartlett SE. 2016. *Neuronal nicotinic acetylcholine receptor reduce sugar intake*. *PLoS One*. 2016 Mar. 11(3).

Sungji H, Sohn Ij, Kim N, Jeong H, Cheon K. 2015. *Characteristic of brains in*

Susanne SR, MS, Zoe Mailloux, MA, Tara Glennon, EDD. *Understanding Ayres*

Sykesj NH, Toma C, Wilson N, Volpi EV, Sousa I, Pagnamenta AT, Tancredi R, et al ., 2009): *Copy number variation and association analysis of SHANK3 as a candidate gene for autism in the IMGSAC collection*. *Eur J Hum Genet*

Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, Roberts W, Brian J, Liu XQ, Vincent JB, *et al*, 2007 : *Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements*. Nat Genet 2007; 39:319 –328

Tactile perception in adults with autism: a multidimensional psychophysical study. J Autism Dev Disord 2008, 38(1):127– 137

Tavassoli, T., Bonnie, A., Laura, C.M., Simon, B. C., Bhismadev, C., 2012. *Variation in the autism candidate gene GABRB3 modulates tactile sensitivity in typically developing children*. Molecular Autism 2012,3:6

Tomchek SD and Dunn W: *Sensory processing in children with and without autism: a comparative study using the short sensory profile*. Am J Occup Ther 2007, 61(2):190–200.

Tommerdahl M, Tannan V, Cascio CJ, Baranek GT, Whitsel BL: *Vibro tactile adaptation fails to enhance spatial localization in adults with autism*. Brain Res 2007, 1154 :116– 123

Van Rijn S, Swaab H, Aleman A, Kahn RS (2008) *Social behavior and autism traits in a sex chromosomal disorder: Klinefelter (47XXY) syndrome*. J Autism Dev Disord 38:1634– 1641

Vinkers CH, Mirza NR, Olivier B, Kahn RS. 2010. The inhibitory GABA system as a therapeutic target for cognitive symptoms in schizophrenia: investigational agents in the pipeline. *Expert Opin. Investig. Drugs* 19:1217-33

Volkow ND, Wise RA, Baler R. 2017. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2017 Nov, 18 (12): 741-752

Wang, DD dan Kriegstein, AR. 2009. : *Defining the role of GABA in cortical development*. J physiol 587(9): 1873-1879

World Health Organisation (1992) *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*.

World Health Organisation, Geneva

Xiao Z, Qiu T, Ke X, Xiao X, Xiao T, Liang F, Zou B, Huang H, Fang H, Chu K, Zhang J, dan Liu Y. 2014. Autism spectrum disorder as early neurodevelopmental disorder: evidence from the brain imaging

abnormalities in 2-3 years old toddlers. *J Autism D.* 2014 Jul, 44(7): 1633-40

Ylisaukko-oja T, Alarcon M, Cantor RM, Auranen M, Vanhala R, KempasE, von Wendt L, et al.; 2006 :*Search for autism loci by combined analysis of Autism Genetic Resource Exchange andFinnish families.* *Ann Neurol* 2006; 59:145–155

Yoo, H. 2015. Genetics of autism spectrum disorder: current status and possible clinical application. *ExpNeurobiol.* 2016 Dec, 24 (4): 257-272.

Yun Jiao, Rong Chen, XiaoyanKe, Lu Cheng, Kangkang Chu, Zuhong Lu, Edward H Herskovits 2012 : *Single nucleotide polymorphisms predict symptom severity of autism spectrum disorder* *Journal Autism Development Disorder.* 2012 June ; 42(6): 971–983. doi:10.1007/s10803-011





BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Autisme adalah suatu kondisi neuropsikiatri yang dicirikan oleh defisit dalam interaksi sosial dan bahasa, pola perilaku repetitif atau stereotip yang bervariasi pada setiap anak (Olsson *et al.*, 2016). Anak *Autisme* memiliki tanda-tanda kurang dalam hal hubungan sosial, komunikasi, dan sering menunjukkan sensitivitas taktil atipikal, misalnya tidak suka memakai pakaian tertentu, jalan jinjit, dan sebagainya (Blakemore & Tavassoli, 2006; Cascio, *et al.*, 2008). Sering juga tampak tingkat kecerdasan mentalnya kurang terkait dengan daya ingat, perhatian, konsentrasi, dan koordinasi persepsi visual motoris (Bear *et al.*, 2007; McKean *et al.*, 2015).

Anak *Autisme* memiliki tanda-tanda kurang dalam hal hubungan sosial, komunikasi dan sering menunjukkan sensitivitas taktil atipikal, misalnya tidak suka memakai pakaian tertentu, jalan jinjit dan sebagainya (Blakemore & Tavassoli, 2006; Cascio, *et al.*, 2008). Sering juga tampak tingkat kecerdasan mentalnya kurang terkait dengan daya ingat, perhatian, konsentrasi dan koordinasi persepsi visual motoris (Bear *et al.*, 2007).

Berdasarkan data UNESCO pada tahun 2000 dilaporkan bahwa 6 di antara 1000 orang mengidap *Autisme* pada populasi di seluruh dunia dan sekitar 80% terdapat pada anak laki-laki. Data *Communicable Disease Controlle* (CDC), sekitar 1 dari 88 anak diidentifikasi mengalami *Autisme*, dapat terjadi pada semua ras, etnis, dan semua golongan ekonomi. Di Amerika Serikat, 1 dari 6 orang mengalami cacat perkembangan saraf dari tingkat ringan seperti kendala bahasa hingga berat seperti *cerebral palsy* dan *Autisme* (CDC, 2012).

Suatu studi di Amerika pada tahun 2008 menunjukkan adanya kerugian sekitar 14% rata-rata pendapatan tahunan keluarga dengan anak-anak Autisme terkait masalah perawatan anak (Montes & Halterman, 2008). Adapun pemberian dana subsidi dari *the Autism Community Care Organization* untuk biaya pengobatan atau terapi yang terkait seringkali tidak memadai. Hal ini merupakan beban masalah keuangan dipandang dari aspek sosial dan ekonomi bagi keluarga yang memiliki anak Autisme (Montes & Halterman, 2008).

Di Indonesia angka prevalensi Autisme diyakini terus meningkat dari tahun ke tahun walaupun belum ada data lengkap mengenai jumlah anak Autisme, namun saat ini diperkirakan mencapai 150.000 - 200.000 orang (Judarwanto, 2008). Penelitian Jalal (2013) melaporkan bahwa penyandang Autisme di Indonesia diperkirakan berjumlah sekitar 117.000 orang pada tahun 2010.

Kelainan saraf penderita *Autism Spectrum Disorders* (ASD) terjadi selama periode *neurodevelopment*, baik prenatal ataupun postnatal ini diakibatkan karena adanya ketidak-seimbangan antara eksitasi dan inhbisi pada sistem saraf, termasuk pada korteks (Polleux and Lauder, 2004). Disregulasi pertumbuhan saraf pada ASD berawal dari pertumbuhan yang berlebihan dan diikuti penurunan pertumbuhan otak yang abnormal pada saat prenatal (Courchesne *et al.*, 2001). Pada pemeriksaan neuropatologi penderita ASD ditemukan adanya perubahan anatomi di area serebelum, korteks serebral, dan sistem limbik (Bauman & Kemper, 2005). Salah satu komponen pada sistem limbik adalah amigdala yang berperan penting dalam menilai informasi secara emosional selama interaksi sosial. Selain itu amigdala juga mengatur respon yang melibatkan emosi seperti perilaku agresif (Chen *et al.*, 2014).

Sampai saat ini penyebab Autisme belum diketahui dengan pasti, namun diduga multi faktorial yang saling berkaitan. Faktor terbesar penyebab Autisme adalah faktor lingkungan dan genetik. Faktor genetik berkontribusi 30-40% dalam menentukan perkembangan otak dan tingkat kecerdasan anak (Whitney & Sharon, 2005). Penelitian berbagai kondisi Autisme dan ciri-cirinya pada kembar identik memperlihatkan tingginya pola pewarisan, menjelaskan kuatnya pengaruh komponen genetik (Abrahams & Geschwind, 2008). Saat ini telah ditemukan sekitar 20 gen yang diduga berkaitan dengan Autisme diantaranya adalah gen gen pada kromosom 2, 3, 7 dan 15 (Hazmi, 2001). Hasil penelitian menunjukkan bahwa gen reseptor GABA sangat berperan dalam menentukan gejala autistik (Buxbau, *et al.*, 2002). GABA merupakan substansi yang sangat penting pada perkembangan awal kortikal karena berperan dalam eksitatori maupun inhibisi sinaps (Schmitz, *et al.*, 2005; DiCristo, 2007). GABA menjadi transmitter inhibitor utama dalam otak, sedangkan GABRB3 adalah gen yang menyandi salah satu reseptor utama GABA dalam otak manusia, dan merupakan salah satu kandidat gen reseptor GABA yang paling banyak tervalidasi pada ASD baik pada manusia maupun hewan (Buxbaum, *et al.*, 2002; Chaksentuhanrti *et al.*, 2009)

Kromosom 15q11-13 pada manusia merupakan lokus dari gen penyandi kelompok reseptor subunit GABA (GABR) yaitu gen GABRB3, GABRA5 dan GABRG3. Peneliti menemukan hubungan bahwa gen GABRB3 dan GABRG3 dengan kelainan autistik namun tidak dengan gen GABRA5. Selanjutnya ada polimorfisme gen GABRB3 yang disebabkan delesi, duplikasi atau variasi nukleotida tunggal didaerah kromosom 15q11-13 dilaporkan berkaitan dengan aktifitas reseptor GABAA dalam pembentukan neuron gabaergik dan kadar GABA yang akan menyebabkan beberapa gangguan perkembangan saraf manusia termasuk Autisme (Hogart *et al.*, 2007). Analisis lebih jauh tentang gen

GABRB3 diperlukan untuk memahami lebih dalam fungsi gen tersebut dan kemungkinan kaitannya dengan kelainan autistik (Yoo *et al.*, 2009)

Gen reseptor GABA diketahui sangat berkaitan dengan sensitifitas taktil. DeLorey *et al.*, 2011 menunjukkan variabilitas sensitivitas taktil berhubungan dengan adanya berbagai perbedaan fungsi GABA. Sebuah penelitian Spektroskopi Resonansi Magnetik pada manusia juga menyatakan bahwa penurunan nilai ambang batas sensitivitas taktil berhubungan secara signifikan dengan berbagai kadar GABA dalam korteks sensorimotor (Puts, *et al.*, 2011).

Selanjutnya, Tavassoli (2012) menguatkan bukti adanya hubungan antara variasi gen GABRB3 dengan peningkatan sensitifitas pada anak autis.

Y-Amino Butiric Acid juga berpengaruh terhadap kecerdasan seseorang.

Kemampuan kognitif berkaitan dengan neurotransmitter glutamat atau GABA sebagai neuron intrinsik di korteks serebral yang berperan dalam proses eksitasi-inhibisi kortikal. Korteks serebral mempunyai wilayah berkaitan erat dengan kecerdasan, penalaran, dan perencanaan yang tergantung pada dua neurotransmitter glutamat dan GABA. Neurotransmitter glutamat dan GABA ini yang mendasari fungsi kognitif, sehingga hilangnya kemampuan kognitif mungkin berkaitan erat dengan jalur antara glutamat atau GABA, namun masih perlu penelitian lebih lanjut (Bear *et al.*, 2007; Altaf and Ayadhi, *et al.*, 2014).

Sampai saat ini belum ada penelitian yang menilai hubungan polimorfisme gen GABRB3 dengan perubahan sensitivitas taktil pada anak Autisme. Penelitian ini sangat diperlukan untuk dapat menjelaskan dasar genetika dari variasi persepsi somato sensor yang menjadi masalah utama pada anak Autisme. Berdasarkan latar belakang diatas, perlu dilakukan penelitian kaitan polimorfisme gen GABRB3 pada kromosom 15q11-13 terhadap gangguan sensitifitas taktil pada anak Autisme Indonesia.

1.2 Rumusan masalah

- Apakah Kadar GABA serum berdasar Cut Off Point (COP) nya berkaitan dengan gangguan sensitifitas taktil sentuhan dan nyeri anak Autisme ?

- Apakah variasi *Single Nucleotida Polimorfisme* (SNP) gen GABRB3 berkaitan dengan gangguan sensitifitas taktil sentuhan dan nyeri anak Autisme ?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis Kadar GABA serum dan Variasi *Single Nucleotida Polimorfisme* (SNP) GABRB3 dengan Gangguan sensoris taktil sentuhan dan nyeri, pada Anak Autisme di Indonesia

1.3.2 Tujuan khusus

- Menentukan COP kadar GABA pada anak Autisme dan Tidak Autisme.
- Menentukan perbedaan sensitivitas taktil sentuhan dan nyeri pada anak Autisme dan Tidak Autisme yang diukur melalui uji kepekaan sentuh.
- Menentukan perbedaan sensitivitas taktil sentuhan dan nyeri pada anak Autisme dan Tidak Autisme diperoleh dari laporan orang tua.
- Menentukan hubungan polimorfism gen GABRB3 pada anak Autisme dan Tidak Autisme.
- Menentukan hubungan COP kadar GABA dengan sensoris taktil sentuhan dan nyeri pada anak Autisme dan Tidak Autisme.

- Menentukan hubungan polimorfisme gen GABRB3 terhadap sensitivitas taktil pada anak Autisme dan Tidak Autisme diukur dari laporan orang tua.

- Menentukan hubungan COP kadar GABA terhadap resiko polimorfisme gen GABRB3 pada anak Autisme dan Tidak Autisme.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan kontribusi teori atau landasan konsep dasar genetik pada patomekanisme kejadian Autisme.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini diharapkan untuk menjadi dasar penelitian selanjutnya dalam pengembangan diagnosa dini Autisme, sehingga dapat segera dilakukan penyuluhan atau konseling tentang terjadinya perilaku autistik pada anak terutama gangguan taktil dalam upaya menurunkan dampak Autisme.

BAB 2**TINJAUAN PUSTAKA****2.1 Autism Spectrum Disorder (ASD)****2.1.1 Pengertian Autism Spectrum Disorder (ASD)**

Istilah Autisme pertama kali diperkenalkan oleh Leo Kanner pada tahun 1943 yang melakukan pengamatan terhadap 11 penyandang dengan karakteristik yang hampir sama yaitu kesulitan berhubungan dengan orang lain, mengisolasi diri, perilaku yang tidak biasa, dan cara berkomunikasi yang aneh.

Autism Spectrum Disorder (ASD) adalah sindroma perilaku dengan gejala yang muncul biasanya berupa kelainan interaksi sosial, gangguan komunikasi, gangguan perilaku, gerakan-gerakan abnormal, dan disfungsi sensoris (Bailey *et al.*, 1996 dalam Melke 2008).

2.1.2 Gejala Autisme

Menurut Powers (1989) dalam Djamaluddin dan Sri Utami Soedarsono 2003, anak penyandang Autisme mempunyai gejala/gangguan dalam bidang :

2.1.2.1 Komunikasi

- Perkembangan bahasa lambat atau sama sekali tidak ada.
- Anak tampak seperti tuli, sulit bicara, atau pernah berbicara kemudian sirna.
- Kadang kata-kata yang digunakan tidak sesuai artinya.
- Mengoceh tanpa arti dengan bahasa yang tidak dapat dimengerti orang lain.
- Bicara tidak dipakai untuk alat komunikasi.
- Senang meniru atau membeo (echolalia).

- Bila senang meniru, dapat hafal betul kata-kata atau nyanyian tersebut tanpa mengerti artinya.
- Sebagian anak tidak berbicara (non verbal) atau sedikit berbicara (kurang verbal) sampai usia dewasa.
- Senang menarik-narik tangan orang lain untuk melakukan apa yang ia inginkan, misalnya bila ingin meminta sesuatu.

2.1.2.2 Interaksi Sosial :

- Anak penyandang Autisme lebih suka menyendiri.
- Tidak tertarik untuk bermain bersama teman.
- Tidak ada atau sedikit kontak mata, atau menghindar untuk bertatapan.
- Bila diajak bermain, ia tidak mau dan menjauh.

2.1.2.3 Gangguan Sensoris :

- Sangat sensitif terhadap sentuhan, seperti tidak suka dipeluk.
- Bila mendengar suara keras langsung menutup telinga.
- Senang mencium-cium, menjilat mainan atau benda-benda.
- Tidak sensitif terhadap rasa sakit dan rasa takut.

2.1.2.4 Pola Bermain

- Tidak bermain seperti anak-anak pada umumnya.
- Tidak suka bermain dengan anak sebayanya.
- Tidak kreatif, tidak imajinatif.
- Tidak bermain sesuai fungsi mainan, misalnya sepeda dibalik lalu rodanya diputar-putar.
- Senang akan benda yang berputar-putar, seperti kipas angin, roda sepeda.

- Dapat sangat lekat dengan benda-benda tertentu yang dipegang terus dan dibawa kemana-mana.

2.1.2.5 Perilaku :

- Dapat berperilaku berlebihan (hiperaktif) atau kekurangan (hipoaktif).
- Memperlihatkan perilaku stimulasi diri seperti bergoyang-goyang, mengepakkan tangan seperti burung, berputar-putar, mendekatkan mata ke pesawat TV, lari/berjalan bolak-balik, melakukan gerakan yang berulang-ulang.
- Tidak suka pada perubahan.
- Dapat pula duduk bengong dengan tatapan kosong.

2.1.2.6 Emosi :

- Sering marah-marah tanpa alasan yang jelas, tertawa-tawa, menangis tanpa alasan.
- Temper tantrum (mengamuk tak terkendali) jika dilarang atau tidak diberikan keinginannya.
- Kadang suka menyerang dan merusak.
- Kadang-kadang anak berperilaku yang menyakiti dirinya sendiri.
- Tidak menyukai empati dan tidak mengerti perasaan orang lain.

2.1.3 Diagnosis Autis

Menegakkan diagnosis autis tidaklah mudah karena membutuhkan kecermatan, pengalaman dan mungkin perlu waktu yang tidak sebentar untuk pengamatan. Sejauh ini tidak ditemukan tes klinis yang dapat mendiagnosa langsung autis. Diagnosa yang paling baik adalah dengan mengamati secara seksama perilaku anak dalam berkomunikasi, bertingkah laku dan tingkat perkembangan kemampuannya. Banyak tanda dan gejala perilaku seperti autis

yang disebabkan oleh adanya gangguan selain autisme, contohnya : *Asperger's Syndrome*. yang kadang sulit untuk dibedakan. Pemeriksaan klinis dan penunjang lain mungkin diperlukan untuk memastikan kemungkinan adanya penyebab lain tersebut. Autisme tidak dapat didiagnosis hanya dengan observasi tunggal atau sesaat seperti juga gangguan perkembangan lainnya. Harus dilakukan observasi terhadap perkembangan anak dan perubahannya dalam suatu kurun waktu, dengan demikian mengetahui riwayat perkembangan juga berperan dalam mengevaluasi atau mendiagnosis Autisme (Handoyo, 2003).

Diagnosis Autisme ditegakkan berdasarkan atas perilaku yang tampak, sedangkan untuk diagnosis digunakan kriteria *Diagnosis and Statistical of Mental Disorder, Fourth Edition* (DSM-IV) meliputi gangguan yang disebut dengan Trias Autisme yaitu 1). Interaksi Sosial, 2). Komunikasi dan Berbahasa, serta 3). Perilaku tidak wajar beserta gejala-gejala masing-masing gangguan yang termasuk dalam Trias Autisme.

Autisme berdasarkan kriteria DSM-IV yang dirumuskan oleh *The American Psychiatric Association*, pada tahun 1994, revisi tahun 2000 merupakan salah satu dari lima jenis gangguan dibawah payung *Perceptive Development Disorder* (PDD) di luar ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) dan ADD (*Attention Deficit Disorder*). Gangguan perkembangan PDD adalah istilah yang dipakai untuk menggambarkan beberapa kelompok gangguan perkembangan di bawah PDD, yaitu:

1. *Autistic Disorder (Autism)*. Muncul sebelum usia 3 tahun dan ditunjukkan dengan adanya hambatan dalam interaksi sosial, komunikasi dan kemampuan bermain secara imajinatif serta adanya perilaku *stereotip* pada minat dan aktivitas.

2. *Pervasive Developmental Disorder – Not Otherwise Specified* (PDD-NOS), *Asperger's Syndrome*. Hambatan perkembangan interaksi sosial dan adanya minat dan aktivitas yang terbatas, secara umum tidak menunjukkan keterlambatan bahasa dan bicara, serta memiliki tingkat intelegensia rata-rata hingga di atas rata-rata. Diagnosa PDD-NOS berlaku bila seorang anak tidak menunjukkan keseluruhan kriteria pada diagnosa tertentu (Autisme, Asperger atau Rett Syndrome).

3. *Rett's Syndrome*. Lebih sering terjadi pada anak perempuan sedangkan anak laki-laki jarang. Sempat mengalami perkembangan normal kemudian terjadi kemunduran/kehilangan kemampuan yang dimilikinya; kehilangan kemampuan fungsional tangan digantikan dengan gerakan-gerakan tangan yang berulang-ulang pada rentang usia 1 – 4 tahun.

4. *Childhood Disintegrative Disorder* (CDD). Menunjukkan perkembangan normal selama 2 tahun pertama usia perkembangan kemudian tiba-tiba kehilangan kemampuan-kemampuan yang telah dicapai sebelumnya.

Adapun prosedur dan kriteria diagnosis Autisme berdasarkan DSM-IV tahun 1994, revisi tahun 2000 adalah sebagai berikut :

Harus ada 6 gejala dari (1), (2), dan (3) dengan minimal 2 gejala dari (1), dan masing masing 1 gejala dari (2) dan (3).

1. Gangguan kualitatif dalam interaksi sosial yang timbal balik. Minimal harus ada 2 dari gejala dibawah ini.

- Tak mampu menjalin interaksi sosial yang cukup memadai, kontak mata sangat kurang, ekspresi muka kurang hidup, gerak gerik kurang tertuju.
- Tidak dapat bermain dengan teman sebaya.

- Tak ada empati (tak dapat merasakan apa yang dirasakan orang lain).

- Kurang mampu mengadakan hubungan sosial dan emosional yang timbal balik.

2. Gangguan kualitatif dalam bidang komunikasi. Minimal harus ada 1 dari gejala dibawah ini :

- Perkembangan bicara terlambat atau sama sekali tak berkembang. Anak tidak berusaha untuk berkomunikasi secara verbal maupun non verbal.

- Sering menggunakan bahasa yang aneh dan diulang ulang.
- Cara bermain kurang variatif, kurang imajinatif, dan kurang dapat meniru.

3. Adanya suatu pola yang dipertahankan dan diulang-ulang dalam perilaku, minat, dan kegiatan. Minimal harus ada 1 dari gejala dibawah ini :

- Mempertahankan satu minat atau lebih dengan cara yang sangat khas dan berlebihan.
- Terpaku pada satu kegiatan yang ritualistic atau rutinitas yang tidak ada gunanya.

- Ada gerakan gerakan aneh yang khas diulang ulang.
- Seringkali sangat terpukau pada bagian bagian benda.

4. Sebelum berumur 3 tahun tampak adanya keterlambatan atau gangguan dalam bidang (1) interaksi sosial, (2) bicara dan berbahasa, dan (3) cara bermain yang monoton atau kurang variatif.

5. Gangguan bukan disebabkan oleh gangguan disintegratif masa kanak-kanak.

Di samping kriteria diagnosis diatas, masukan dari orang tua tentang kronologis perkembangan anak merupakan hal terpenting dalam menentukan keakuratan hasil diagnosis. Sedangkan Autisme ini merupakan kumpulan (sindroma) gangguan perilaku yang bervariasi pada setiap anak ditandai dengan gangguan kualitatif pada komunikasi verbal-nonverbal. Selain itu anak kesulitan dalam mengembangkan bahasa, aktifitas imajinatif dengan pengulangan tingkah laku (obsesi), kurangnya interaksi sosial dan penghindaran kontak mata (Zahar, 2004).

Pada semua individu yang berpotensi terjadinya kelainan perilaku diperiksa dengan menggunakan *Autism Diagnostic Interview Revised* (ADI-R) merupakan instrumen yang telah di standarisasi, berbasis-peneliti, semi-terstruktur menggunakan algoritma diagnostik berdasarkan kriteria ICD-10.

Untuk menentukan diagnosis Autisme atau garis "Keturunan" Pada individu Autisme tampak adanya kerusakan sosial, gangguan bahasa dan komunikasi, ketidaknormalan dan terbatasnya perhatian disertai dengan adanya bukti pada awal perkembangan sebelum usia 36 bulan. Individu yang gagal memenuhi kriteria algoritma ADI-R untuk Autisme tidak lebih dari satu titik di bidang sosial dan juga dalam komunikasi atau domain perilaku pengulangan.

Pada sindrom Asperger ditemukan gangguan bidang sosial dan komunikasi sekaligus. Dengan Autisme dan syndroma asperger dapat dibedakan (Lord *et al.*, 2000). Oleh karena itu, Autisme dan semua gangguan perkembangan ini dikenal secara kolektif sebagai *Autism Spectrum Disorder* (ASD). ASD bukan hanya gangguan perilaku saja, tetapi merupakan sindrom yang kompleks berdasarkan gangguan fisiologis dan biokimia, serta memiliki

ketidakseimbangan emosi dan sensor-sensor intelektual, sehingga semua gangguan ini diasosiasikan dengan kondisi Autisme

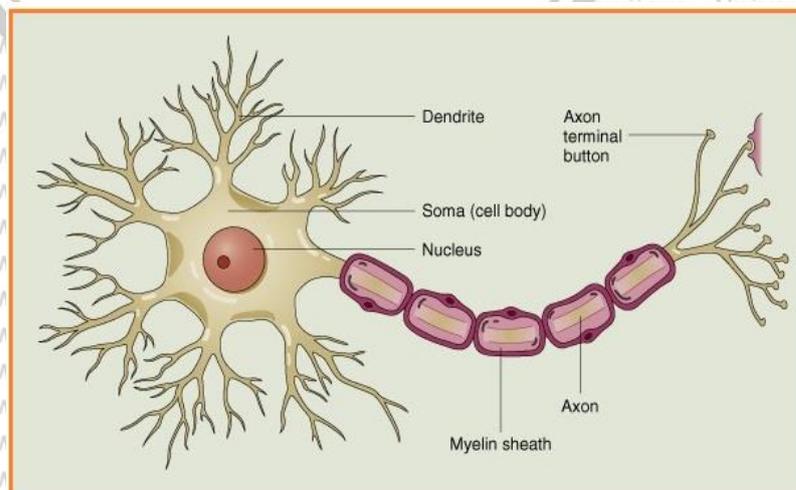
2.2 Susunan Sistem Saraf

2.2.1 Struktur Sel pada Sistem Saraf

Sebagai besar sistem saraf memiliki dua tipe yang berbeda secara mendasar baik secara struktur maupun fungsinya, yaitu neuron dan sel-sel pendukung atau sel glia.

- **Neuron**

Neuron merupakan unit dasar sistem saraf yang berfungsi untuk penerimaan, penghantaran, penyebaran berbagai impuls dalam bentuk sinyal dari lingkungan. Neuron merupakan sel tipe *excitable* yang mentranmisikan informasi sepanjang sistem saraf dengan sinyal listrik atau kimia melalui sinaps. Neuron dapat diklasifikasikan dengan berbagai cara diantaranya berdasarkan :1). fungsi yaitu: sensoris, motoris, dan interneuron; 2) lokasi yaitu : kortikal, subkortikal, neurotransmitter (kolinergik, gabaergik) dan bentuk (piramida, granula); 3) untuk mengategorikan menurut bentuk dendrit dan akson, yaitu: bipolar, unipolar, dan multipolar (Pinel, dalam Prayitno & Mulyantini, 2009).



Gambar 2.1 Struktur neuron

Axon dari sebagian besar neuron diselubungi oleh selaput tipis berlemak yang disebut selubung myelin yang berfungsi mengisolasi axon.

Jika selubung myelin bersambungan, konduksi dapat dihindari, tetapi selubung myelin ini selalu terhalang oleh sambungan yang disebut nodus Ranvier yang ada pada hampir setiap 2 mm, dimana myelin itu sangat tipis atau sama sekali tidak ada. Konduksi dalam benang bermyelin berlangsung lebih cepat daripada dalam benang yang tidak bermyelin.

Dalam evolusi, perkembangan selubung myelin itu lambat. Kenyataan bahwa pembentukan selubung myelin dalam banyak bagian otak belum sempurna sampai beberapa waktu setelah lahir, menunjukkan bahwa pematangan sensorik dan kemampuan motorik bayi berhubungan dengan proses pembentukan myelin yang lambat.

- **Sel Glia (neuroglia)**

Sel glia merupakan suatu jenis sel utama pada sistem saraf yang memberikan integritas struktural, memberikan nutrisi pada sistem saraf dan menjaga homeostasis (Finch, 2002). Sel glia juga terlibat dalam perkembangan saraf kortikal, sebagai pemandu neuron dan pertumbuhan dendrit dan akson (Hidalgo, 2003; Howard *et al.*, 2008). Sel glia tidak memiliki sinaps sehingga tidak dikelompokkan sebagai sel penghantar impuls. Namun penelitian terbaru menunjukkan salah satu sel glia, sel prekursor oligodendrosit, berperan dalam penghantaran saraf di hipokampus (Lin & Bergles, 2004). Di antara neuron-neuron terdapat sel glia (neuroglia) yang merupakan sel-sel pendukung (*supporting cells*) untuk keefektifan kerja neuron dan dapat membantu neuron melekat pada

tempatnyanya. Sel glia terbagi menjadi beberapa jenis yang ada di CNS dan PNS, yaitu:

- **Astrodit (*star cell*),**

Astrodit (*star cell*), merupakan sel yang kecil namun sel glia paling umum dan banyak ditemui di otak. Berfungsi mengikat neuron-neuron dengan pembuluh darah, bertanggung jawab menjaga lingkungan kimia di sekitar sel saraf dengan mengatur larutan kimia dalam cairan yang mengelilingi neuron, menyokong dan memproteksi sistem saraf dengan membuang kelebihan ion potasium dan klorida, dan mendaur ulang neurotransmitter yang dilepaskan di celah sinaps (Malhotra *et al.*, 1990).

Fungsi lain astrodit adalah membentuk *Blood-Brain Barrier* yang melindungi otak dari berbagai substansi yang membahayakan namun tidak mempengaruhi proses metabolisme (Holash *et al.*, 1993). Otak ada dua tipe astrodit yaitu: protoplasmik dan fibrous (Miller & Raff, 1984). Lapisan *grey matter* otak memiliki protoplasmik sedangkan *white matter* dan *spinal cord* memiliki fibrous.

- **Oligodendrosit**

Oligodendrosit, berfungsi mengikat neuron-neuron dengan jaringan ikat, membentuk selubung myelin di sekitar axon pada SSP, sehingga dapat menghasilkan sinyal listrik dan menyebarkannya dengan efektif (Yamazaki *et al.*, 2010). Satu oligodendrosit dapat melapisi 50 akson membentuk lapisan myelin. Myelin dapat meningkatkan kecepatan aksi potensial sepanjang akson. Celah yang terbentuk pada akson yang tidak diselubungi lapisan myelin disebut nodus ranvier, pada titik ini ion dapat melintasi membran dan menghasilkan aksi potensial. Aksi potensial

melompat dari suatu nodus ke nodus yang lain sehingga perjalanan aksi potensial pada saraf bermielin lebih cepat dari pada yang tidak bermielin. Kecerdasan dan perilaku dipengaruhi oleh lapisan myelin di CNS (Zeiss & Schaeren-Wiemers, 2008).

- **Sel Schwan**

Sel Schwan merupakan sel yang ada di PNS yang berfungsi setara dengan oligodendrosit di CNS. Sel schwan adalah sel glia yang secara khusus membentuk myelin pada akson di PNS (Bruska & Wozniak, 1999). Sedangkan sel schwan yang tidak membentuk myelin berperan dalam ketahanan neuron.

- **Mikroglia**

Mikroglia adalah sel glia di CNS yang memberikan imunitas dan dikarakterkan sebagai makrofag. Sel ini berfungsi penting sebagai pelindung CNS dari benda asing, sel-sel mati di jaringan otak yang rusak melalui proses fagositosis. Mikroglia tidak berasal dari lapisan ektodermal selama masa diferensiasi namun berasal dari *hematopoietic stem cell*. Sel mikroglia ditemukan diseluruh bagian otak dan *spinal cord* yang menyusun 15-17% bagian CNS.

Sel mikroglia secara berkesinambungan memonitor di lingkungan sekitar dan memperbanyak diri ketika terjadi luka di otak. Mikroglia diyakini menjadi faktor dalam kelainan degeneratif seperti *multiple sclerosis*, penyakit pada *motor end plate*, dan penyakit alzheimer. Sel ini juga bertanggung jawab dalam respon inflamasi pada trauma di otak (Dheen et al.,2007).

2.2.2 Fungsi dasar neuron Sistem Saraf Pusat

Struktur sistem saraf yang terdiri dari bagian sensorik dan motorik ini saling berintegrasi. Adapun fungsi dari sistem saraf secara umum terdiri atas tiga yaitu :

- **Sensation:** Struktur saraf bagian sensorik yang berperan dalam memonitor perubahan atau peristiwa akibat adanya *stimulus* yang terjadi baik di dalam maupun diluar tubuh.
- **Integrasi:** Sebagai tempat proses pengintegrasian suatu informasi/stimulus yang diterima dari luar atau dalam tubuh berasal dari bagian sensorik. Integrasi ini biasanya terjadi di daerah otak terhadap peristiwa yang dialami untuk menentukan respon yang tetap terhadap stimulus tersebut.
- **Reaction:** Merupakan suatu bentuk motor input sebagai aktifasi dari organ atau kelenjar dengan melalui mekanisme pelepasan *neurotransmitter* di daerah synaps.

Pada sistem sensorik fungsi dasar bagian somatiknya menghantarkan informasi sensorik dari reseptor di seluruh permukaan tubuh dan dari beberapa struktur dalam. Informasi ini melalui saraf tepi masuk kedalam sistem saraf pusat kemudian dihantarkan ke berbagai daerah sensorik yang ada pada medula spinalis bagian dorsal menyilang masuk ke medula oblongata naik lewat pons kemudian menuju otak kecil (cerebelum) dilanjutkan ke otak tengah dan thalamus (*mid brain*) menuju korteks pada wilayah somato sensorik.

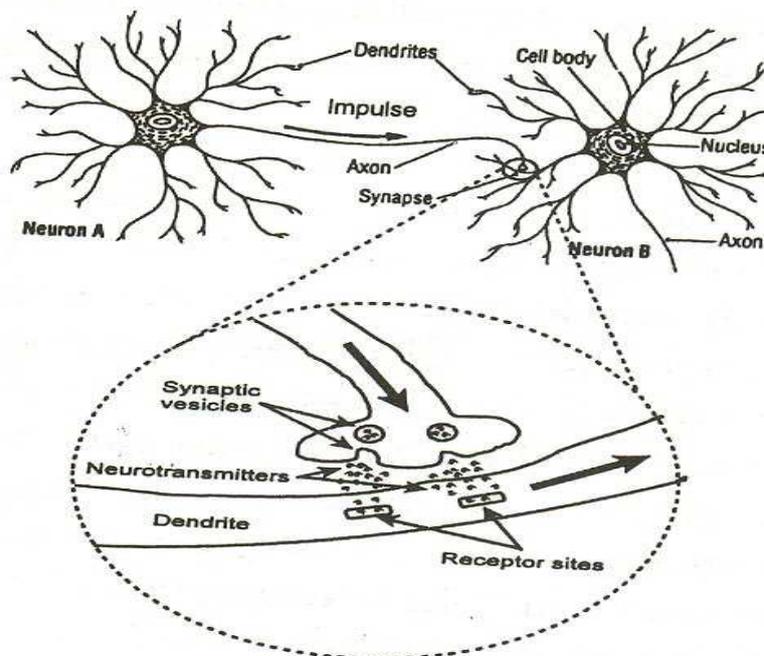
2.3 Perjalanan Impuls dalam Sistem Saraf

Neuron secara konstan melanjutkan informasi ke neuron lain dan lingkungan sekitarnya. Arus informasi ini ditransmisikan antar sel dapat

dengan mekanisme berikut: 1) akson ke dendrit (aksodendritik); 2) akson ke badan sel (aksosomatik); 3) akson ke akson (aksoaksonik); 4) dendrit ke dendrit (dendrodendritik).

2.3.1 Struktur Sinaps

Informasi yang dialarkan dalam sistem saraf berbentuk impuls saraf yang melewati serangkaian neuron-neuron, dari satu neuron ke neuron berikutnya melalui penghubung antar neuron (*interneuronal junctions*), yang



disebut sinaps.

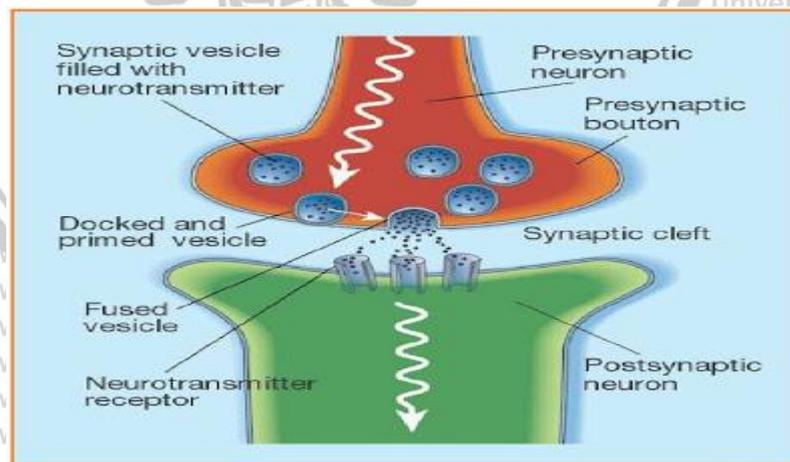
Struktur Sinaps (penghubung antar neuron)

Fungsi sinaps ini menghubungkan tombol terminal pada ujung axon sebuah neuron dengan membran neuron yang lain. Membran pada tombol terminal dikenal sebagai membran presinaps, sedangkan membran pada neuron penerima dikenal sebagai membran postsinaps. Kedua membran tersebut dipisahkan oleh suatu celah sinaps (*synaptic cleft*) yang lebarnya \pm

200-300 angstrom. Ujung presinaps mempunyai 2 struktur yang berguna untuk penerus rangsang atau penghambat sinaps, yaitu kantong sinaps (*synaptic vesicle*) dan mitokondria. Sebagian besar ujung presinaps bersifat mudah dirangsang (*excitatory*) dan akan mensekresi suatu bahan yang merangsang neuron postsinaps, sedangkan yang lainnya bersifat mudah dihambat (*inhibitory*) dan akan mensekresi suatu bahan yang dapat menghambat neuron.

2.3.2 Penghantaran Impuls pada Sinaps

Impuls yang berasal dari rangsangan sampai di ujung akson pra sinaps menyebabkan terjadi eksositosis vesikel neurotransmitter, sehingga neurotransmitter keluar dari celah sinaps menuju ke reseptornya yang berada pada neuron postsynaps dan menempel pada reseptor tersebut. Menempelnya neurotransmitter pada reseptornya mengakibatkan terjadinya depolarisasi pada neuron pasca sinaps, sehingga terbentuk impuls baru akan disalurkan atau dirambatkan sampai ke sel neuron lainnya, jaringan atau ke organ yang dituju.



Gambar 2.2 Penghantaran Impul Saraf

2.3.3 Potensial Membran Istirahat

Membran sel terkadang dalam kondisi istirahat dan tidak menerima arus informasi dari neuron lain sehingga dikatakan potensial membran istirahat (resting membrane potential). Potensial istirahat suatu sel adalah potensial membran yang diatur jika tidak ada aksi potensial atau sinaptik potensial. Fluida/cairan intrasel neuron pada posisi istirahat bermuatan lebih negatif dibanding fluida/cairan ekstrasel. Kondisi inilah yang disebut sebagai potensial istirahat. Potensial membran istirahat neuron sekitar -70mV . Perbedaan muatan listrik sepanjang membran sel disebabkan oleh ion positif ekstrasel lebih tinggi dibanding intrasel. Perbandingan konsentrasi ion di ekstrasel daripada intrasel adalah 10 kali ion natrium dan $1/20$ kali ion kalium. Perbandingan konsentrasi ion ini seringkali disebut gradien konsentrasi (Guyton, 2006).

Komponen penyusun membran dan pompa natrium-kalium mengatur distribusi ion bermuatan listrik. Karena membran bersifat semipermeabel, maka beberapa molekul seperti air, oksigen, urea dan karbon dioksida dapat melewati membran sel sedangkan molekul yang lebih besar atau ion bermuatan tidak dapat melewatinya. Ion tertentu seperti kalium, klorida, dan natrium dapat melewati membran melalui kanal ion yang ada di membran sel. Selama kondisi intrasel neuron dalam muatan negatif, kanal natrium akan terus menutup hingga terjadi depolarisasi. Akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi ion natrium di lingkungan luar membran. Semakin besar konsentrasi ion kalium di intrasel, semakin mudah untuk berdifusi pasif ke ekstrasel. Ion kalium akan kembali ke intrasel melalui pompa natrium-kalium yang digerakkan oleh molekul adenosine triphosphate (ATP). Ion klorida juga melewati membran secara terkontrol untuk menjaga lingkungan intrasel tetap negatif. Sedangkan ion natrium tetap dipertahankan di ekstrasel dan masuk ke intrasel ketika terjadi potensial aksi lalu dipompa keluar lagi oleh pompa natrium-kalium (Guyton, 2006).



2.3.4 Aksi Potensial dan Impuls Saraf

Potensial istirahat terjadi pada saat neuron dalam fase istirahat namun saraf akan mentransmisikan informasi ketika ada aksi potensial. Aksi potensial adalah suatu keadaan dimana potensial membran sel meningkat lalu turun lagi secara cepat. Ion bermuatan positif yang mengalir ke dalam intrasel akan mengurangi muatan negatif dan menurunkan tegangan di semua membran, peristiwa ini disebut depolarisasi. Ketika depolarisasi mencapai -55mV (*tipping point*), suatu neuron akan menghasilkan aksi potensial. Tidak akan ada aksi potensial jika neuron tidak mencapai ambang batas (*threshold*). Sekali *threshold* dicapai maka aksi potensial dengan ukuran yang tetap akan terbentuk dalam ukuran yang sama. Sering kali model ini disebut *all-or-noting*. Pada potensial aksi yang tetap ini, maka terjadilah potensial membran istirahat, sinyal dari stimulus akan mati dan neuron tidak akan merespon dengan potensial aksi tersebut. Jumlah perubahan potensial membran yang diperlukan untuk menghasilkan potensial aksi yang merupakan stimulus ambang batas.

Pertukaran ion di membran neuron menyebabkan terjadinya impuls saraf atau aksi potensial. Suatu stimulus, seperti sentuhan, mengakibatkan kanal ion natrium terbuka sehingga ion natrium masuk ke intrasel dan mengalami depolarisasi. Selanjutnya kanal ion kalium terbuka dan ion kalium keluar menuju ekstrasel melawan depolarisasi. Ketika ion natrium masuk, potensial membran akan meningkat; sedangkan ion kalium keluar mengakibatkan potensial membran turun lagi. Kemudian ion natrium kembali ke kondisi normal yang menyebabkan potensial membran menjadi -70mV (repolarisasi). Namun sebenarnya potensial membran jatuh hingga -80mV (hyperpolarisasi) karena kanal ion kalium terbuka cukup lama.

Untuk periode yang singkat, neuron tidak menerima tambahan stimulasi, periode *absolute refractory*. Selanjutnya adalah periode *relative refractory* dimana neuron dapat menghasilkan aksi potensial apabila stimulus yang diterima lebih besar daripada sebelumnya.

Ada bagian anatomis neuron yang menghubungkan badan sel dengan akson yang disebut sebagai akson hillock yang memberikan fungsi *inhibitory postsynaptic potential* (IPSPs) dan *excitatory postsynaptic potential* (EPSPs) dari berbagai akumulasi input pada dendrit atau badan sel. Dari akson hillock, aksi potensial akan berjalan sepanjang akson sebagai impuls saraf. Kecepatan transmisi bergantung pada tiga hal: diameter akson, lapisan myelin, dan ketebalan akson.

Sebelumnya telah bahas tentang akson yang dilapisi oleh neuron sedangkan bagian dari akson yang tidak dilapisi myelin disebut nodus ranvier. Nodus (celah) ini memiliki kanal ion yang dapat digunakan untuk lompatan potensial aksi. Lompatan ini terjadi setiap kali stimulus melewati nodus ranvier yang sering disebut dengan *saltatory conduction*. Akson yang dilapisi myelin memiliki kecepatan transmisi hingga 100m/s sedangkan yang tidak dilapisi myelin hanya sekitar 1m/s.

Neuron menerima input eksitasi atau inhibisi. EPSPs dan IPSPs yang diterima dendrit dan badan sel neuron akan mengalami pengelompokan potensial. EPSPs akan menjadi depolarisasi sedangkan IPSPs akan menjadi hyperpolarisasi pada membran postsinaps. Gabungan dari EPSPs akan menghasilkan kombinasi depolarisasi, demikian juga gabungan IPSPs akan menghasilkan hyperpolarisasi. Ujung presinap beberapa neuron presinaps ketika terjadi potensial eksitasi menyebabkan neuron postsinaps mencapai ambang dan *firing*. Jika neuron presinaps tunggal mengalami *firing* berulang kali dapat menyebabkan neuron postsinaps mencapai ambang.

2.3.5 Transmisi Sinaps

Neuron tidak tersambung erat dengan neuron yang lain, melainkan terdapat celah yang memisahkan antar neuron. Suatu neuron dapat mengirim sinyal ke neuron lain atau otot melalui sinaps. Sinaps terdiri atas terminal sinaps, sel saraf presinaps, sel saraf postsinaps, dan celah sinaps.

Komunikasi antar sinaps difasilitasi oleh neurotransmitter yang disintesis oleh neuron dan ditujukan untuk komunikasi dengan sel lain. Neuron mengirimkan impuls yang memicu migrasi vesikel berisi neurotransmitter menuju membran terminal sinaps. Vesikel membran selanjutnya berfusi dengan membran presinaps dan neurotransmitter dilepaskan ke celah sinaps. Kemudian vesikel menempel di reseptor sebagai alat komunikasi yang dapat mengeksitasi atau menghambat impuls listrik neuron postsinaps. Salah satu arti penting dari sinaps adalah sebagai tempat kerja obat-obat psikoaktif. Pengobatan psikotropik dan neurotoksin dapat mengubah metabolisme neurotransmitter.

Sinaps di atas merupakan sinaps yang berkomunikasi dengan molekul atau neurotransmitter sehingga sering disebut sebagai *chemical synaps*. Terdapat juga sinaps elektrik dan imunologi di sistem saraf. Sinaps elektrik memfasilitasi ion untuk langsung mengalir melewati kanal protein dari satu sel saraf ke sel yang lain. Sinaps elektrik hanya terlibat dalam perilaku dan proses saraf yang memerlukan respon cepat, seperti mekanisme melarikan diri (Bennert & Zukin, 2004).

2.3.6 Vesikel Sinaps

Ketika aksi potensial mencapai terminal presinaps, kanal kalsium terbuka dan ion Ca^{2+} masuk ke dalam sel. Influx Ca^{2+} menyebabkan perubahan dan fusi vesikel sekretori dengan membran sel (proses eksositosis).

Vesikel yang membawa neurotransmitter ditempatkan dan dikunci di membran presinaps. Adanya aksi potensial menyebabkan pelepasan neurotransmitter ke celah sinaps. Kemudian neurotransmitter menyeberang melewati celah sinaps menuju reseptor di neuron postsinaps dan membuka kanal ion. Pembukaan kanal ini mengakibatkan perubahan potensial membran postsinaps. Respon sinaps bergantung pada jenis reseptor dan neurotransmitter di sinaps.

Berbagai proses yang terjadi pada presinap yang berkaitan dengan inhibisi atau ekhibusi aksi potensial ini mempengaruhi jumlah neurotransmitter yang dibutuhkan untuk dilepas. Suatu proses disebut inhibisi presinaps mengakibatkan penurunan jumlah neurotransmitter yang dilepas. Hal ini terjadi jika neurotransmitter yang dilepas dari suatu neuron mempengaruhi pelepasan neuron lain melalui sinaps aksoaksonik, menghasilkan depolarisasi parsial (Wu & Saggau, 1997). Semakin sedikit Ca^{2+} yang masuk ketika terdapat aksi potensial maka semakin sedikit neurotransmitter yang dilepas.

Neurotransmitter dapat juga menghambat neuron presinapsnya sendiri untuk melepas neurotransmitter berlebih. Mekanisme ini disebut autoreseptor. Autoreseptor ini terdapat di membran sel saraf presinaps dan berperan memberi umpan balik negatif. Pengaruh dari neurotransmitter dapat di-deaktifasi oleh acetylcholinesterase melalui proses degradasi enzimatik atau mekanisme reuptake.

2.3.7 Komunikasi Kimia Nonsinaps

Selama neurotransmitter dilepas untuk memberi pengaruh bersifat lokal, neuromodulator berefek lebih jauh dan lebih luas di sistem saraf. Sebagian besar neuromodulator berupa peptida. Hormon juga memainkan peran dalam penyampaian informasi di tubuh manusia. Sebagian besar hormon

dikelompokkan menjadi tiga kategori: turunan asam amino, peptida, dan steroid.

2.3.8 Jenis Reseptor Postsinaps

Reseptor adalah molekul protein yang menerima sinyal kimia dari luar sel yang mengarahkan kegiatan sel seperti membelah atau membuat molekul tertentu untuk masuk atau keluar sel. Reseptor dapat terikat pada membran sel, sitoplasma, atau nukleus, yang masing-masing hanya dapat dilekati oleh jenis molekul sinyal tertentu ini dapat berbentuk bahan kimia yang disebut sebagai neurotransmitter. Pengaruh neurotransmitter terlihat di membran postsinaps melibatkan reseptor ionotropik yang menyebabkan kanal ion langsung terbuka.

Ada juga reseptor metabotropik yang dapat membuka kanal ion tidak langsung karena melibatkan protein G dan aktivasi *second messenger*. *Second messenger* inilah yang akan membuka kanal ion di membran postsinaps. Salah satu contoh *second messenger* adalah cyclik AMP (cAMP) yang berperan penting dalam proses pembentukan ingatan (Jackson dalam Ramaswati, 2003).

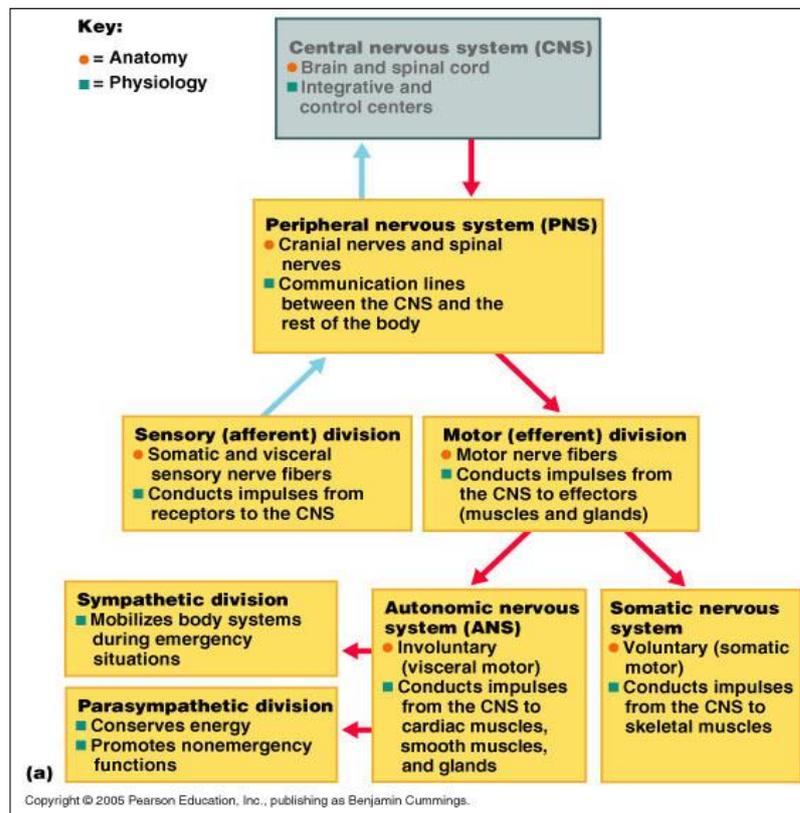
2.4 Susunan Sistem Saraf

2.4.1 Klasifikasi Sistem Saraf

Sistem saraf pada vertebrata terbagi menjadi dua golongan yaitu sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Sistem saraf pusat (central nervous system/CNS) terdiri atas otak dan spinal cord. CNS dikelilingi oleh sistem saraf perifer (peripheral nervous system/PNS). PNS mengumpulkan informasi dari lingkungan dan melanjutkan ke CNS. PNS terdiri atas dua kelompok, yaitu saraf somatik dan saraf otonom. Selanjutnya saraf otonom dibagi menjadi saraf parasimpatis dan simpatis. Saraf parasimpatis bertanggung jawab dalam melambatkan denyut jantung, meningkatkan aktivitas usus dan kelenjar, dan

sebagai pengontrol ketika tubuh dalam keadaan istirahat, sedangkan saraf simpatis bertugas dalam kategori “*fight or flight*” adalah gerakan tubuh untuk menghindari saat situasi berbahaya. Sistem saraf somatik terdiri atas reseptor sensoris saraf motoris yang mengaktifkan gerakan otot sebagai respon terhadap rangsangan dari lingkungan.

Anatomi dan Fisiologi Sistem saraf



Gambar 2.3 Anatomi dan Fisiologi Sistem Saraf

2.4.2 Komponen Perifer Sistem Somatosensorik

Organ sensorik merupakan komponen perifer sistem somatosensorik yang fungsinya merekam perubahan fisik dan kimiawi di lingkungan eksternal dan internal tubuh, dan mengubahnya menjadi impuls listrik yang akan diproses oleh sistem saraf. Proses pengolahan impuls listrik ini pada akhirnya dilaporkan oleh reseptor enteroreseptor atau visceroreseptor antara lain osmoreseptor, kemoreseptor, dan baroreseptor terhadap stimulus yang datang pada reseptor

ini dalam bentuk respon yang sesuai dan spesifik diatas ambang batas masing masing reseptor, terutama terletak pada daerah antara epidermis dan jaringan ikat sehingga kulit merupakan organ sensorik yang meliputi seluruh tubuh.

Organ reseptor selain banyak didapat pada kulit juga di daerah tubuh yang lebih dalam dan di viscera juga ditemukan. Pada kulit sebagai besar terdapat eskteroreseptor yang terdiri dari 2 kelompok yaitu: 1) ujung saraf bebas terdapat juga pada seluruh organ tubuh, menghantarkan informasi nosiseptor (nyeri) dan suhu yang berkaitan dengan kerusakan jaringan; dan 2) ujung organ berkapsul berperan dalam mediasi modalitas sensoris diantaranya raba, getar dan tekanan (Baehr & Frotscher, 2005).

2.4.3 Fungsi Sistem Saraf somatosensoris

Rangsangan/ stimulus masuk kedalam sistem saraf pusat disebabkan oleh adanya reseptor sensorik yang mengenali bermacam macam rangsangan sensorik misalkan suara, raba, sinar/cahaya, nyeri, tempratur panas-dingin. Rangsangan rangsangan ini dibawa oleh reseptor sensorik sebagai sinyal saraf melalui serabut saraf afferen menuju ke sistem saraf pusat untuk diolah kemudian hasilnya sebagai respon dibawa serabut saraf efferen menuju ke efektor yang sesuai dengan impuls yang diterimanya (Baehr & Frotscher, 2005).

Kulit merupakan organ reseptor sensorik karena terdapat berbagai reseptor sensorik yang terletak di daerah antara epidermis dan jaringan ikat.

Berbagai organ reseptor di kulit ini diantaranya adalah: 1) Mekanoreseptor yang menyebabkan peregangan jaringan akibat adanya tekanan mekanik; 2) Thermoreseptor merupakan reseptor yang berkaitan dengan perubahan suhu diantaranya panas, dingin; 3) Nosiseptor merupakan reseptor rasa nyeri digunakan untuk mengenali adanya kerusakan pada jaringan baik secara fiisik

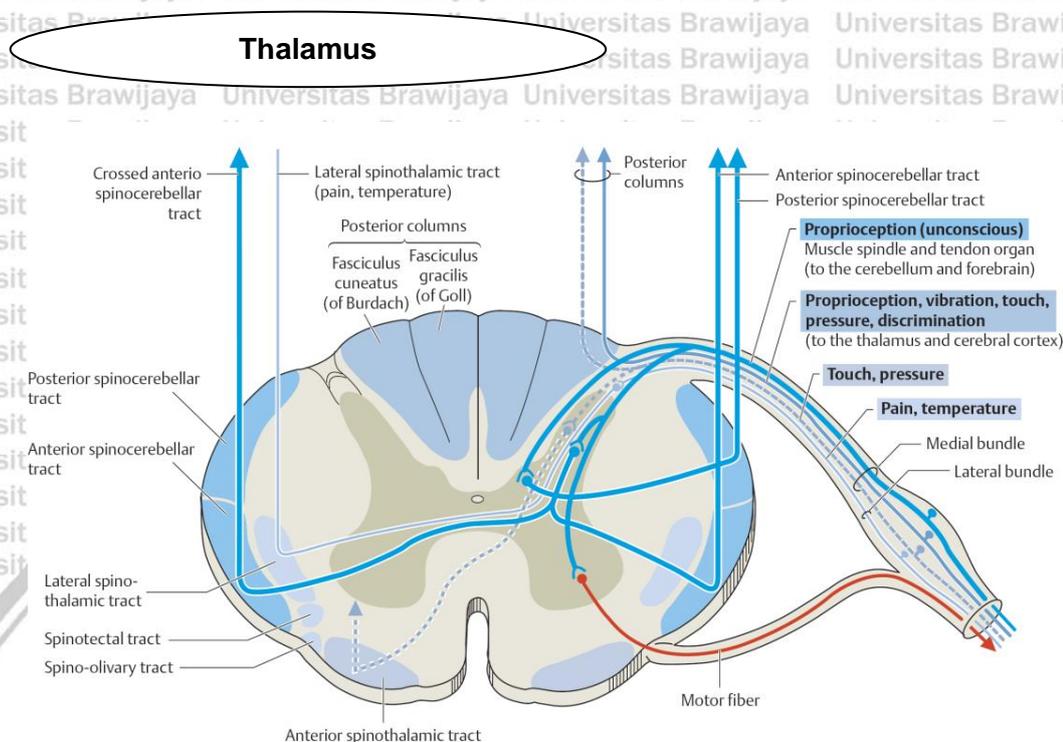
maupun kiimiawi; 4) Reseptor elektromagnetik adalah suatu reseptor yang berkaitan dengan pengenalaan terhadap cahaya yang sampai kedalam retina mata; 5) Kemoreseptor reseptor yang digunakan untuk mengenali rasa atau pengecap, dan bau. Berbagai reseptor ini memiliki perbedaan kepekaan, karena tergantung pada stimulus untuk jaringan yang dituju. Sehingga stimulus yang datang dikenali oleh reseptor khusus merupakan impuls. Melalui serabut saraf afferen memberikan sinyal untuk dibawa menuju sistem saraf pusat (korteks serebri) selanjutnya diproses pada korteks cerebri (Baehr & Frotscher, 2005).

Korteks cerebri mempunyai area sensorik, motorik, dan asosiasi untuk memproses input dari setiap indera dan bereaksi terhadapnya. Korteks cerebri memungkinkan manusia memiliki kemampuan membuat persepsi yang kompleks, eksekusi gerak motorik terampil, dan fungsi luhur lainnya (belajar, berpikir, aspek logika dan inteligensi, introspeksi dan perencanaan). Korteks serebri terdapat 2 tipe neuron utama yaitu neuron proyeksi eksitatory (sel piramidalis) dan sel granuler atau interneuron (sel non pyramidal) merupakan inhibitoris dan kecenderungan membuat hubungan lokal daripada hubungan jarak jauh. Neuron tipe sel piramidal dapat mengaktifasi interneuron inhibitoris GABAergik yang akan menginhibisi sel piramidal, sehingga kedua tipe sel neuron utama ini terlibat dalam sikuit regulasi lokal. Korteks serebri memiliki 2 daerah sensorik yaitu area somatosensorik I dan II pada daerah lobus parietalis anterior. Area somatosensorik I merupakan area yang luas dan berperan bagi fungsi sensorik tubuh karena daerah ini merupakan tempat serabut saraf afferen menuju ke otak. Stimuli dari luar tubuh dikirim oleh reseptor sensorik spesifik sebagai signal ke bagian korteks serebri yang sesuai untuk diolah kemudian hasilnya merupakan respon sesuai dengan signal akan dikirim balik melalui serabut efferen ke efektor yang dituju (Baehr & Frotscher, 2005).

Secara fungsional, neuron-neuron yang berada di bagian somatosensorik korteks serebri membentuk kolumna akan melewati korteks serebri untuk menyebarkan signal ke segala arah. Kolumna ini kemudian memasuki talamus untuk membantu pengaturan signal sensorik dari korteks serebri menuju talamus, mengatur tingkat perangsangan sensorik untuk diteruskan ke efektor yang akan menterjemahkan efek tersebut. Pada area somatosensorik I neuron-neuronnya berfungsi untuk mempertimbangkan hubungan antara sensasi sensorik dengan tempat timbulnya sensasi, menentukan besarnya sensasi yang diberikan pada tubuh melalui indra, sehingga dapat menentukan obyek berdasarkan sensasi yang diterima melalui reseptor yang spesifik. Penjalaran signal pada area somatosensorik I dapat menentukan rangsangan yang diberikan dan jumlah reseptor spesifik untuk menentukan area rangsangan. Selanjutnya terjadilah respon pada organ/efektor. Contoh pada kulit atau jari dengan tes menggunakan 2 jarum di tekankan pada 2 titik untuk uji diskriminasi taktil (Baehr & Frotscher, 2005).

Sinyal sensorik secara berulang jika diberikan akan menimbulkan sensasi ke pancaindra tentang keadaan di perifer. Sistem sensorik dapat mengenali perubahan stimuli yang terjadi karena potensial aksi yang tercatat, contoh tes getaran dengan garpu tala akan memberikan sensasi berbeda pada berbagai bagian tubuh. Tes ini untuk menguji integritas fungsional sinyal reseptor bagian dorsalis dari medula spinalis yang diteruskan ke pusat sensoris di korteks serebri. Saraf somatosensorik di otak diantaranya talamus akan mempengaruhi fungsi persepsi yang berbeda di daerah korteks serebri tergantung pada macam jenis reseptor sensoriknya. Hal ini dipengaruhi oleh signal reseptor yang dijalarkan dari perifer melalui medula spinalis bagian dorsal naik menuju korteks serebri untuk proses pengolahan kemudian dikirim balik ke daerah sensorik yang lebih rendah yaitu talamus, medula oblongata

dan medula spinalis selanjutnya diteruskan ke efektor untuk menentukan efek pada organ atau efektor (Baehr & Frotscher, 2005).



Gambar 2.4 Posisi serabut berbagai modalitas somatosensorik di radiks dan root entry zone dan kelanjutan perjalanannya di medula spinalis (Baehr & Frotscher, 2005).

2.4.4 Sistem Somatosensorik Perabaan dan Rasa Sakit

Sistem somatosensasi memediasi sensasi pada tubuh manusia terdiri atas 3 sistem yaitu: 1) sistem eksteroseptif yang mengindra stimulus eksternal yang diterapkan pada kulit; 2) sistem propiroseptif, memonitor informasi tentang posisi tubuh yang datang dari reseptor reseptor di otot, sendi, dan organ organ keseimbangan; dan 3) sistem interioseptif, yang memberikan informasi umum tentang kondisi kondisi dalam tubuh, misal temperatur, tekanan darah. Dengan demikian terdapat 3 sistem yang berbeda memediasi sensasi pada tubuh yaitu sistem yang mempersepsi stimuli mekanik (perabaan); sistem untuk stimuli thermal (temperatur), dan sistem untuk stimuli nosiseptif (rasa sakit). Fungsi masing masing reseptor somatosensoris ini memiliki sensitifitas spesifik

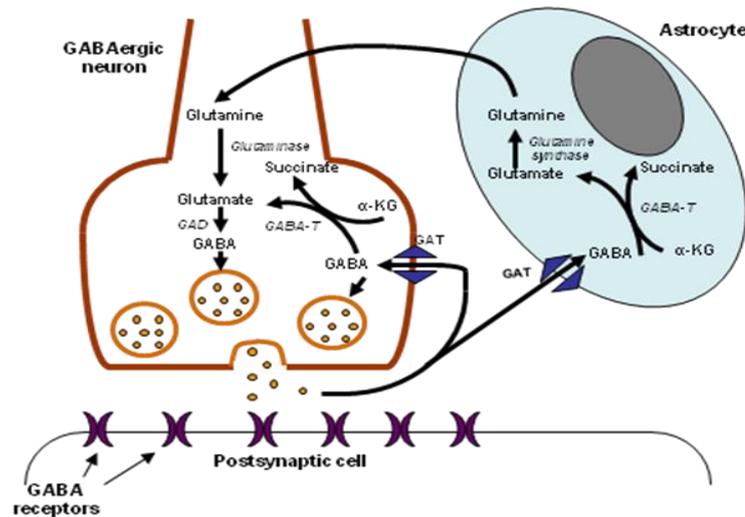
terhadap stimulasi taktual tertentu. Tetapi secara umum reseptor reseptor ini cenderung berfungsi dengan cara yang sama. Stimuli yang diterapkan pada kulit dapat mengubah kimia reseptor dan akan mengubah permeabilitas membran sel reseptor tersebut terhadap ion (Lumpkin & Bautista, 2005).

2.5 Neurotransmitter

Neurotransmitter dapat dikelompokkan menjadi dua kategori: molekul kecil dan neuropeptida. Kelompok molekul kecil merupakan golongan monoamin seperti dopamin, noradrenalin, dan serotonin. Kriteria molekul yang dikategorikan sebagai neurotransmitter adalah sebagai berikut: 1) Dibungkus oleh vesikel sinaps di terminal neuron presinaps; 2) Dilepas pada saat terjadi depolarisasi atau adanya aksi potensial; 3) Memiliki reseptor spesifik di membran postsinaps.

2.5.1 *Y Amino Butiric Acid (GABA)*

GABA adalah neurotransmitter inhibisi utama di CNS yang bekerja di 30-40% sinaps. GABA terletak di *substansia nigra dan globus pallidus di ganglion basalis, hipotalamus, periaqueductal grey matter*, dan hipokampus. Konsentrasi GABA di otak 200-1000 kali lebih tinggi dibanding monoamin atau acetylcholine. GABA dihasilkan dari glutamat melalui reaksi enzimatik melibatkan glutamat decarboxylase. Sinaps yang menggunakan GABA sebagai jalur persinyalan disebut sebagai sinaps GABAergik. Aktivitas GABA berakhir dengan proses reuptake bersama neurotransmitter lain. GABA_A dan GABA_B adalah yang paling banyak diteliti dari 5 jenis reseptor GABA yang ada (Enz, 2001). Beberapa kelainan dihubungkan dengan reseptor GABA seperti kejang yang dipicu oleh disfungsi pada proses inhibisi impuls (Pearl, 2004).



Gambar 2.5 Jalur persinyalan Reseptor GABA

Perkembangan saraf pada masa prenatal dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya adalah neurotransmitter *Y-Amino Butiric Acid* (GABA). *Y-Amino Butiric Acid* merupakan neurotransmitter otak yang berperan dalam proses inhibisi sinyal dan mengatur proliferasi *neural stem cell* (Liu *et al.*, 2005).

2.5.2 Glisin

Glisin adalah neurotransmitter inhibisi di samping GABA yang banyak ditemukan di spinal cord, batang otak, dan retina. Neurotransmitter ini hanya ada di vertebrata (Hernandes and Trocone, 2009). Glisin adalah asam amino sederhana secara struktur dan fungsi. Pelepasan glisin menuju neuron postsinaps menyebabkan ion Cl^- lebih mudah masuk ke intrasel sehingga menciptakan lingkungan hiperpolarisasi.

2.5.3 Glutamat

Glutamat adalah neurotransmitter eksitasi paling umum. Proses saraf yang diperantarai glutamat dapat dihentikan oleh sistem transport membran chloride-dependent yang menyerap kembali glutamat ke dalam membran presinaps. N-methyl -D-aspartat (NMDA) adalah reseptor glutamat yang

dikendalikan oleh ligan (glutamat). NMDA berperan penting dalam proses belajar dan memori di hipokampus. Amigdala dan ganglia basalis juga memiliki banyak reseptor NMDA. Kelebihan neurotransmitter eksitasi menyebabkan keracunan asam glutamat. Ketika glutamat dilepaskan ke celah sinaps maka akan dimetabolisme dengan direabsorpsi atau diubah menjadi glutamin oleh astro sit untuk menghindari toksisitas.

2.5.4 Serotonin

Serotonin (5HT) disintesis dari asam amino triptofan, berperan dalam proses marah, perilaku agresif, mood, tidur, suhu tubuh, seksual, muntah, dan lapar (Folk and Long, 1988). Bagian otak yang menggunakan serotonin adalah nukleus Raphe di batang otak. Jalur serotonergik melewati batang otak, korteks serebral, dan spinal cord. Reseptor serotonin adalah kanal ion berbasis ligan. Aktivitas serotonergik dapat dihentikan dengan reuptake serotonin dari celah sinaps. *Selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) dan *tricyclic antidepressant* (TCA) digunakan untuk mengatasi depresi. Amphetamine, cocaine, dan MDMA dapat menghambat *reuptake* serotonin.

2.5.5 Melatonin

Melatonin merupakan turunan dari serotonin yang bekerja di kelenjar pineal dan retina. Sel parenkim *pineal* mensekresikan melatonin ke darah dan cairan serebrospinal. Melatonin berperan dalam siklus tidur-bangun. Melatonin juga berperan dalam sintesis dan sekresi dopamin dan GABA.

2.5.6 Noradrenalin

Neuron noradrenalin biasa ditemukan di locus coeruleus, pons, dan reticular formation di otak, berlanjut di korteks serebral, otak tengah, dan

hipokampus. Noradrenalin adalah neurotransmitter eksitasi yang melalui jalur noradrenergik. Neurotransmitter ini berperan dalam perilaku memperhatikan dan kesadaran. Aktivitas noradrenergik juga tampak pada detak jantung, tekanan darah, dan proses pencernaan (Lambert, 2001).

2.5.7 Dopamin

Dopamin bekerja pada 5 jenis reseptor: D1, D2, D3, D4, dan D5. Neuron dopaminergik terdapat di beberapa tempat: nigrostriatal, mesocortokolimbik, mesokortikal, dan tuberoinfundibular. Beberapa sel yang menghasilkan dopamin di substansia nigra berkontribusi dalam penyakit parkinson, kelebihan dopamin juga berperan dalam perkembangan schizofrenia (Stone *et al.*, 2007).

Bila digunakan sebagai medikasi, dopamin bekerja di saraf simpatik yang mengakibatkan peningkatan detak jantung dan tekanan darah namun tidak berpengaruh ke otak karena tidak dapat melewati *blood-brain barrier*. Untuk mengatasi parkinson digunakan prekursor dopamin berupa L-DOPA yang dapat melewati *blood-brain barrier* (Tedroff, 1997).

2.5.8 Acetylcholine

Acetylcholine (ACh) adalah neurotransmitter pertama yang berhasil diidentifikasi. ACh ditemukan baik di CNS maupun PNS melalui jalur kolinergik.

Jalur impuls ini berperan dalam fungsi kognitif dan memori. ACh juga menjadi neurotransmitter utama pada saraf parasimpatik. ACh diduga berperan dalam penyakit Alzheimer karena pasien alzheimer diketahui mengalami defisiensi ACh (Perry, 1988). Ada 2 jenis reseptor ACh yaitu golongan nikotinik dan muskarinik. Hampir semua reseptor ACh di CNS adalah golongan muscarinik, sedangkan reseptor nikotinik berada di *motor end-plate* dan ganglion otonom.

2.6 Neuropeptida dan Neuromodulator

Neuropeptida disusun dari asam amino rantai pendek (Yew *et al.*, 1999).

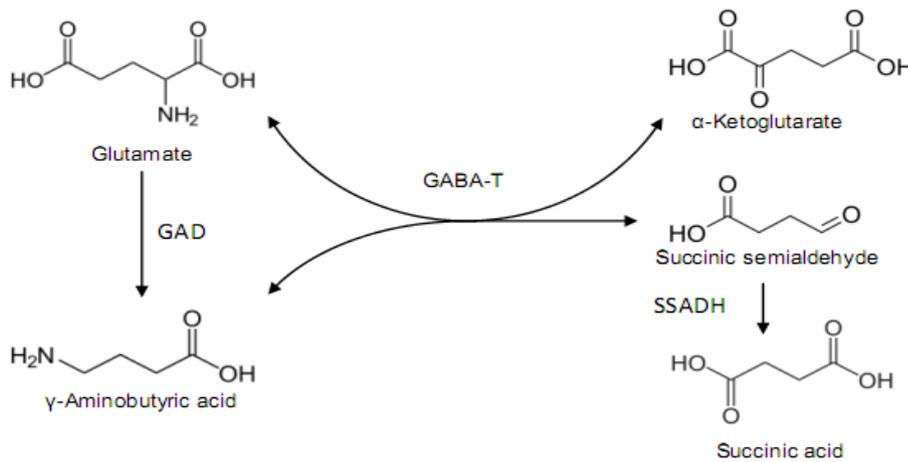
Sedangkan neuromodulator tidak mengeksitasi atau menghambat sel postsinaps secara langsung, melainkan dengan menambah atau mengurangi pelepasan neurotransmitter atau dengan memodifikasi reaksi sel postsinaps.

2.6.1 γ -Amino Butiric Acid (GABA)

Perkembangan saraf pada masa prenatal dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya adalah neurotransmitter *Y-Amino Butiric Acid* (GABA). *Y-Amino Butiric Acid* merupakan neurotransmitter otak yang berperan dalam proses inhibisi sinyal dan mengatur proliferasi *neural stem cell* (Liu *et al.*, 2005).

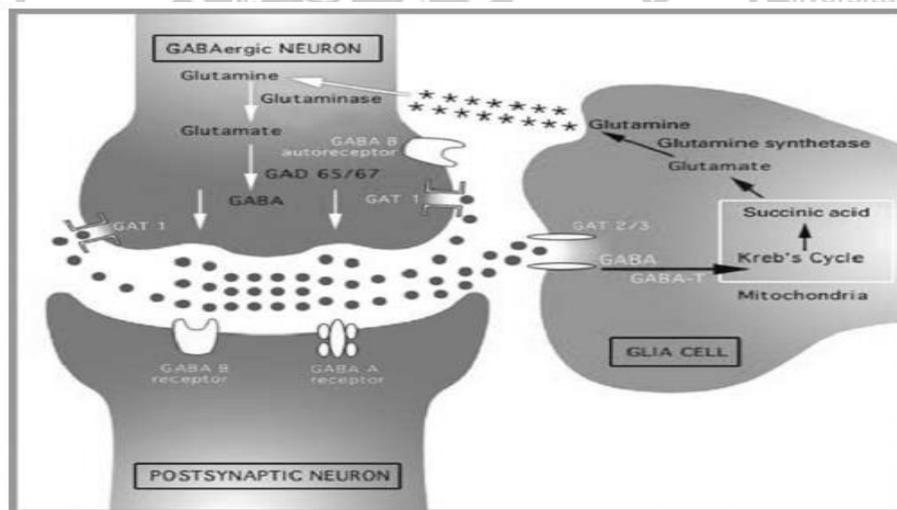
Y-Amino Butiric Acid (GABA) suatu neurotransmitter bersifat inhibisi terdapat banyak di bagian korteks serebral, hipokampus, talamus, ganglion basalis, serebelum, dan batang otak, sehingga GABA merupakan 1/3 persinyalan sinaps otak. Transmisi GABA di interneuron mengatur persinyalan neuron meliputi noradrenergik, dopaminergik, dan serotonergik. *Y-Amino Butiric Acid* terlibat di berbagai proses yang ada di Sistem Saraf Pusat (SSP) yaitu antara lain: perilaku gelisah, fungsi kognitif, diskriminasi informasi, dan pintu gerbang sensori-motorik (Vinkers *et al.*, 2010).

Neurotransmitter GABA disintesis dari asam amino L-glutamat oleh enzim *glutamic acid decarboxilase* (GAD) melalui jalur metabolisme yang dikenal dengan istilah *GABA shunt*. menghasilkan GABA. Enzim GAD ini terdiri dari dua isoform yaitu GAD₆₅ yang diekspresikan paling banyak di saraf terminalis dan GAD₆₇ yang banyak terdapat di badan sel saraf (Vinkers *et al.*, 2010). Glutamat dikonversi dari α -ketoglutarat oleh GABA-T. GABA dapat di degradasi oleh GABA-T menjadi suksinat semialdehid lalu menjadi asam suksinat.



Gambar 2.6 GABA shunt (Hoeve.,2011)

Glutamat adalah prekursor GABA di terminal GABAergic dengan bantuan enzim Glutamic acid decarboxilase (GAD). Setelah dilepaskan di sinaps, GABA diserap kembali oleh GABA transporter (GATs) kemudian disimpan di vesikel terminal presinap atau dimetabolisme oleh GABA transaminase (GABA-T).



Gambar 2.7 Metabolisme GABA (Brambilla et al., 2003)

Reseptor GABA terdiri dari 2 jenis yaitu: reseptor GABA_B sebagai reseptor metabotropik pada presynaptik dan reseptor GABA_A reseptor ionotropik berada di postsynaptik. Sekitar 17-20% dari seluruh neuron otak adalah

GABAergic dan hampir semua aktivitas fisiologi yang ada dihasilkan melalui reseptor GABA_A (Sieghart, 2006).

Reseptor ionotropik ini berkaitan dengan kanal ion klorida yang dapat dibuka dan diaktivasi oleh GABA endogen dan beberapa jenis obat seperti barbiturat, benzodiazepin, steroid, anastesi, dan antikonvulsan. Sebagai reseptor primer di otak, reseptor GABA_A terlibat dalam berbagai jenis perilaku dan proses kognitif (Sieghart, 2006).

Y-Amino Butiric Acid terlibat dalam berbagai proses dalam SSP di bidang perilaku gelisah, fungsi kognitif, diskriminasi informasi, dan pintu gerbang sensori-motorik. Autisme merupakan kelainan neurologis selama periode *neurodevelopment*, baik prenatal atau pun postnatal, sehingga dikenal sebagai suatu sindroma penyimpangan perilaku. Adapun penyimpangan perilaku ini melibatkan sistem sensoris, kemampuan sosialisasi, dan kemampuan komunikasi. Tiga tipe cacat pada Autisme ini diidentifikasi pada otak dapat terjadi dibagian batang otak dan serebelum, sistem limbik (amigdala dan hipokampus), dan korteks.

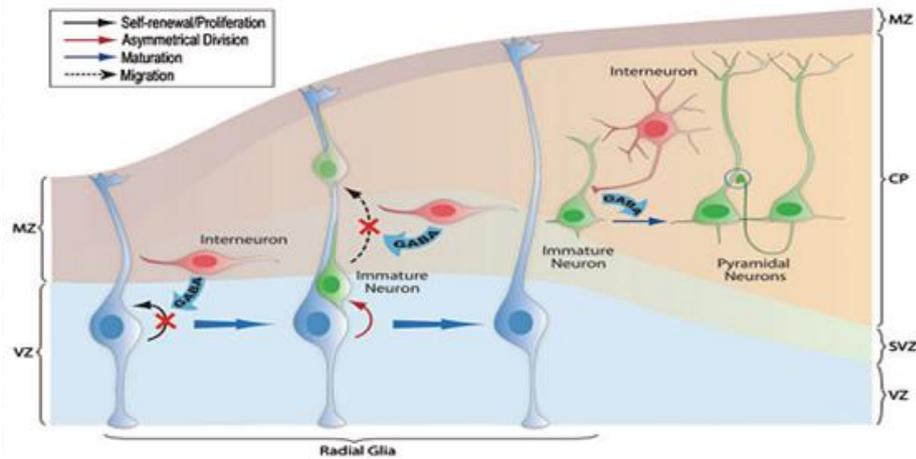
2.7 Peran GABA dalam Pembentukan Saraf

Y-amino Butiric Acid terdapat pada interneuron, dan berfungsi mengatur migrasi sel, proliferasi, synaptogenesis, dan penyebaran jaringan saraf (Herlenius & Lagercrantz, 2004). Adapun neurotransmisi yang diperantarai GABA berperan penting dalam perkembangan otak janin pada masa kehamilan. Perubahan yang terjadi pada metabolisme GABA mungkin juga memainkan peran penting dalam kejadian Autisme (Cohen 2002).

Y-amino Butiric Acid berperan dalam pembentukan sinaps (synaptogenesis). Neonatus mengekspresikan reseptor GABA_A sebelum mengekspresikan reseptor glutamat. Bahkan, neuron muda menerima sinyal

GABAergic terlebih dahulu sebelum membentuk sinaps glutamatergik di neurokortex (Ben-Ari, 2006). Perubahan gradien Cl^- pada neuron kortikal neonatus memperlihatkan aktivasi reseptor $GABA_A$ mempunyai peran dalam pembentukan sinaps pada neuron kortikal neonatus (Wang & Kriegstein, 2009). Eksitasi yang diperantarai GABA mengarahkan integrasi sinaps pada neuron neonatus. GABA tidak hanya mengatur pembentukan sinaps tapi juga mengatur keseimbangan eksitasi dan inhibisi dalam perkembangan sirkuit (Wang & Kriegstein, 2009).

Pengaruh GABA diperantarai oleh persinyalan dari reseptor $GABA_A$ sehingga mengaktifasi kanal ion klorida (Cl^-). Sedangkan fungsi yang diperantarai reseptor $GABA_A$ ini dapat mengatur proliferasi *neural stem cell* pada perkembangan korteks dan *subventricular zone* (Liu *et al.*, 2005), sehingga diduga bahwa GABA terlibat dalam mengatur pembentukan neuron dan unit pembentuk korteks dengan keseimbangan eksitasi dan inhibisi (Andang *et al.*, 2008). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Andang *et al.*, (2008) sistem sinyal GABAergic memainkan peran dalam pembentukan *stem cell* embrionik. *Stem cell* sendiri mempunyai kemampuan untuk mensintesis GABA sebelum pembentukan sistem saraf, sehingga kelebihan GABA merupakan neurotransmitter yang dapat menyebabkan terjadinya hiperpolarisasi yang selanjutnya keadaan ini akan menurunkan proliferasi *stem cell* embrionik.



Gambar 2.8 Peran GABA dalam mengatur perkembangan korteks embrionik (Wang & Kriegstein, 2009).

Selama proses pembentukan korteks, interneuron yang berada di *subventricular zone* melepaskan GABA dan mengaktifasi reseptor GABA_A di glia, mendepolarisasi sel progenitor, dan menurunkan proliferasi progenitor. Glia menghasilkan neuron piramida immatur melalui pembelahan asimetrik. Migrasi neuron immatur ini berkurang karena sinyal GABA. Neuron ini memulai tahapan maturasi ketika mencapai korteks. Pada tahap ini, depolarisasi yang diperantarai GABA dibutuhkan untuk membentuk dendrit.

Sinyal intrinsik dan ekstrinsik terlibat dalam pembentukan neurokortikal. Neurotransmitter GABA merupakan faktor intrinsik yang menjadi peran kunci dalam pembentukan jaringan kortikal. Aktivasi GABA menyebabkan influx ion klorida (Cl⁻) dan hiperpolarisasi membran karena konsentrasi Cl⁻ intraseluler yang rendah (Wang *et al.*, 2002). Selama perkembangan saraf, *stem cell* neural kortikal mengekspresikan reseptor GABA_A (Owens *et al.*, [1996] dalam Wang & Kriegstein, 2009). Penemuan ini mengungkap bahwa GABA mendukung fungsi *neurotrophic factor* (NF). Efek terhadap *stem cell* disebabkan oleh kemampuan GABA mendepolarisasi sel dan mengaktifasi kanal ion kalsium (Ca²⁺) yang mengatur sintesis DNA (Reprea & Ben-Ari, 2005).

Y-amino Butiric Acid menghambat siklus sel di sistem lain seperti neurogenik *subventricular zone* (SVZ) (Liu *et al.*, 2005). Pada SVZ orang dewasa, neuron immatur mensintesis dan melepaskan GABA (Stewart *et al.*, 2002; Bolteus & Bordey, 2004; Liu *et al.*, 2005) yang dapat mengaktivasi reseptor GABA_A pada *stem cell* dan neuron immatur. Aktivasi GABA_A menyebabkan peningkatan Ca²⁺ intraseluler dan menurunkan jumlah proliferasi *stem cell* (Liu *et al.*, 2005). Diduga bahwa pembentukan neuron GABAergik akan meningkatkan kadar GABA dan berfungsi sebagai umpan balik negatif untuk mengurangi pembentukan neuron GABAergik dengan menurunkan proliferasi *stem cell* (Platel *et al.*, 2008).

Penelitian pada *stem cell* embrionik mencit menunjukkan bahwa neural crest mengekspresikan *glutamic acid decarboxilase* (GAD) dan reseptor GABA_A secara fungsional memicu penurunan proliferasi sel (Andang *et al.*, 2008). Dalam hal ini, GABA menyebabkan hiperpolarisasi *stem cell* dan merusak DNA pada fase *Synthesis/Growth2* (S/G₂) *Y-amino Butiric Acid* untuk menghambat progresi siklus sel (Wang & Kriegstein, 2009). Keterlibatan neurotransmitter GABA dalam pengendalian *checkpoint* fase *Synthesis* (S) dapat pula terjadi di tempat lain pada sistem saraf. Gangguan pada *pathway* ini berhubungan dengan malformasi kongenital Sistem Saraf Pusat (Andang & Lendahl, 2009).

Penurunan GABA mengaktifkan reseptor GABA_A dan menginduksi migrasi sel (Behar *et al.*, [1996] dalam Wang & Kriegstein, 2009). Aktivasi reseptor GABA_A memicu migrasi neuroblas dari *ventricular zone/subventricular zone* menuju *intermediet zone* sedangkan reseptor GABA_B menjadi jalur perpindahan neuroblas dari *intermediet zone* menuju *cortical plate*. Kemudian reseptor GABA_A memberikan sinyal berhenti untuk mengakhiri migrasi (Behar *et al.*, 2000).

Reseptor GABA_A tersusun atas beberapa macam subunit yang terekspresikan pada tempat dan waktu tertentu selama perkembangan korteks (Laurie *et al.*, [1992] dalam Wang & Kriegstein, 2009). Subunit-subunit reseptor ini mempunyai sensitivitas berbeda terhadap GABA. Interaksi GABA dan reseptornya dengan lingkungan berperan dalam migrasi neuron pada neonatus (Wang & Kriegstein, 2009).

Y-amino Butiric Acid juga dapat mengurangi transmisi serotonergik dan keterkaitan GABA-serotonin bersifat dua arah. Pelepasan serotonin distimulasi oleh reseptor GABA di area suprakiasmatis pada tikus (Shen & Andre [1998] dalam Brambilia *et al.*, 2003) dan reseptor serotonin meningkatkan aktivitas sinaps interneuron GABAergik di hipokampus, korteks prefrontal, dan nukleus *raphe dorsalis* (Liu *et al.*, 2000). Kemungkinan hal tersebut untuk menghibisi aktivitas serotonin. Menariknya, reseptor GABA di amigdala dan hipokampus berkurang jika reseptor serotonin tidak aktif (Sibille *et al.*, 2000).

2.7.1 *Y*Amino Butiric Acid Receptor β 3 (GABRB3)

Penelitian pada pasangan kembar yang mengalami sindroma Autisme menunjukkan peran gen dalam manifestasi sindroma Autisme (Abraham and Geschwind, 2008). Dalam kaitannya dengan keterbelakangan komunikasi dan berinteraksi sosial, individu sindroma Autisme sering menunjukkan sensitifitas taktil seperti ketidakinginan mengenakan salah satu pakaian (Blakemore *et al.*, 2006; Tommerdahl *et al.*, 2007; Cascio *et al.*, 2008). Namun masih sedikit informasi yang menjelaskan mekanisme sensitifitas taktil tersebut, khususnya hubungan antara genotip dengan fenotip sensori (Taktil). Tapi ada beberapa penelitian yang menjelaskan variasi sensitifitas taktil berkaitan dengan fungsi

GABA pada mencit (DeLorey *et al.*, 2011) dan manusia (Puts *et al.*, 2011; Tavassoli (2012).

Anak Autisme sebagian besar memiliki gangguan pengolahan sensorik (*sensory processing disorder*) yang dapat muncul dalam bentuk tingkah laku hiperaktif, bermasalah dalam melakukan gerakan, memiliki tonus otot yang lemah dan sulit berkonsentrasi. Gangguan ini memunculkan sekumpulan simtom yang merupakan respon penolakan (*aversive*) terhadap stimulus sensorik yang sebenarnya tidak berbahaya. Masalah dalam memproses input sensorik juga menyebabkan anak Autisme tidak mampu menyaring input-input yang tidak relevan, sehingga seringkali gagal dalam mengolah informasi penting dan cenderung mudah mengalami stres dan cemas (Kranowitz, 2005).

Berkaitan dengan gangguan pengolahan sensorik, maka Jean Ayres mengembangkan teori Integrasi Sensorik (IS) yang berpedoman pada pemahaman bahwa sensasi dari lingkungan dicatat dan diinterpretasikan di otak atau susunan saraf pusat. Sensasi ini kemudian mempengaruhi gerakan atau respon motorik yang selanjutnya merupakan umpan balik bagi otak (Rydeen, 2001).

Banyak pendapat tentang prediksi kemandirian anak Autisme ini berdasarkan tingkat kecerdasannya sesuai dengan klasifikasi interaksi sosialnya (Widyawati, 2002) sebagai berikut ini:

- Anak yang menyendiri (*allof*), terlihat pada anak-anak banyak yang menarik diri, acuh tak acuh dan akan kesal bila diadakan pendekatan sosial serta menunjukkan perilaku dan perhatian yang terbatas/ tidak hangat.
- Kelompok yang pasif, dapat menerima pendekatan sosial dan bermain dengan anak lain jika pola permainannya disesuaikan dengan dirinya.

- Kelompok yang aktif tapi aneh, secara spontan akan mendekati anak lain, namun interaksi ini sering tidak sesuai dan sepihak.

Sedangkan tingkat kecerdasan berdasarkan McInnes, *et al.*, 2003 mengatakan, hampir 75-80% anak Autisme mengalami retardasi mental dengan derajat rata-rata sedang. Tapi menarik untuk diketahui bahwa beberapa anak Autisme menunjukkan kemampuan memecahkan masalah yang luar biasa, seperti mempunyai daya ingat yang sangat baik, kemampuan membaca di atas batas penampilan intelektualnya, menghitung kalender, memainkan satu lagu hanya dari sekali mendengar, mengingat nomor-nomor telepon yang ia baca dari buku telepon. Hal inilah yang membedakan antara anak ASD dengan anak Retardasi Mental.

2.7.2 Peran GABA terhadap Gangguan Kognitif pada anak Autisme

Sel saraf yang ada di otak sekitar 17-20% adalah GABAergik dan hampir semua aktivitas fisiologi yang ada dihasilkan melalui reseptor GABA_A. Sebagai reseptor primer di otak, reseptor GABA_A terlibat dalam berbagai jenis perilaku dan proses kognitif (Sieghart., 2006). Sel saraf pada otak autistik jumlahnya lebih sedikit dibandingkan otak normal, sehingga berkontribusi lebih lemah. Kondisi inilah yang tampaknya berkaitan dengan gangguan pada perkembangan kognitif, bahasa, emosi dan interaksi sosial (Huebner and Lane, 2001; Courchesne *et al.*, 2005; Hebert, 2005).

Menurut Burt neurotransmitter glutamat atau GABA merupakan neuronintrinsik yang berperan dalam proses eksitatori-inhibitori di korteks serebral dan keberadaan jumlahnya mendasari fungsi kognitif. Korteks serebral memiliki wilayah kognitif yang berkaitan erat dengan kecerdasan, penalaran, dan perencanaan. Sehingga gangguan neurotransmitter glutamat dan GABA

yang mendasari fungsi kognitif di korteks serebral dapat menyebabkan hilangnya kemampuan kognitif (Bear *et al.*, 2007).

Y-Amino Butiric Acid pada periode embrionik berperan sebagai pengatur keseimbangan eksitasi dan inhibisi. Sifat ganda GABA ini disebabkan oleh GABAergik yang merupakan sistem neuron pertama kali terbentuk sebelum ada serotonergik dan dopaminergik. Neurotransmisi GABA sangat penting dalam pembentukan otak janin selama perkembangan saraf prenatal dan postnatal. *Y-Amino Butiric Acid* bekerja sama dengan *neurotrophic factor*, seperti *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) yang mengatur proliferasi *neural stem sel*, migrasi, sinaptogenesis dan pembentukan jaringan saraf. Peran GABA selama periode janin harus diperhatikan karena disregulasi GABA pada periode ini menyebabkan kelainan kongenital *central nervous system* (CNS) sebagai penyebab terjadinya Autisme. Sedangkan BDNF merupakan suatu protein yang mempunyai aktifitas pada neuron-neuron sistem saraf pusat dan perifer berperan membantu kelangsungan hidup neuron dan meningkatkan pertumbuhan dan diferensiasi neuron dan sinaps baru. Di otak, BDNF ditemukan aktif di hippocampus, korteks dan *basal forebrain* yang merupakan daerah vital dalam proses belajar, mengingat dan proses fikir yang lebih tinggi (*higher thinking*). (Gaspar *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2005).

Y-amino Butiric Acid berperan penting dalam proses pembangunan dan penyempurnaan pada awal perkembangan sistem saraf serta dihubungkan pada aliran kalsium untuk meregulasi proses perkembangan dari migrasi sel dan diferensiasi sampai pada pembentukan sinaps. Pada kasus Autisme diduga terjadi disfungsi dari signal GABAergik pada awal perkembangan sehingga proses *excitatory/inhibitory* (E/I) glutamate dan GABA/glycine sebagai neurotransmitter tidak seimbang pada jalur saraf motoris maupun sensoris. Hal ini diduga bahwa glutamate dan GABA/glycine mempengaruhi penyajian

informasi motorik dan kognitif, sehingga menyebabkan terjadinya perubahan tingkah laku yang dapat diamati pada anak Autisme. Gangguan gangguan yang meliputi: kognitif, persepsi sensori, motorik, afeksi atau mood, tingkah laku agresif dan berbahaya pada anak Autisme, ini menunjukkan bahwa mereka tidak mampu untuk mengatasi lingkungan kehidupannya (Hallahan and Kauffman, 2009).

Perkembangan kognitif anak-anak dengan sindrom Autisme mempunyai tingkat inteligensi yang bervariasi dan diawali dengan tingkat rata-rata sama dengan anak tuna grahita berat. Satu hal yang perlu mendapatkan perhatian bahwa pengukuran tingkat inteligensi melalui tes-tes yang akan menghasilkan skor *Intelligence Quotient* (IQ) akan tidak berhasil karena alat ukur tersebut tidak peka sebagai alat ukur dalam mengukur bentuk-bentuk non-standar inteligensi, seperti perilaku dan masalah-masalah berkaitan dengan perkembangan sensori-integrasi yang ada di otak (Firth, 2003 dalam Wenar dan Kerig, 2006).

Pada umumnya, tingkat skor hasil asesmen terhadap *social reasoning* pada anak penyandang sindrom Autisme masih dalam tingkatan rendah. Hal itu terjadi pada hasil-hasil asesmen pada tes pemahaman (*comprehension*) dalam *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC) sebagai contoh menanyakan tentang bagaimana caranya jika yang bersangkutan kehilangan dompet berisi uang, rata-rata tidak mampu memberikan jawaban.

Secara kontras, anak penyandang sindrom Autisme menunjukkan nilai baik dalam tes-tes berkaitan dengan pelaksanaan tugas-tugas yang erat hubungannya dengan alasan-alasan tertentu pada suatu benda-benda nyata (*concrete object*). Tes seperti ini antara lain adalah bentuk tes *block design* yang memerlukan kemampuan memecahkan masalah pada teka-teki *visual* (Firth, 2003 dalam Wenar dan Kerig, 2006).

Sesuatu yang menarik dalam perbedaan kemampuan kognitif antara anak-anak berkebutuhan khusus lainnya dengan anak-anak Autisme adalah saat mereka menggunakan konteks-konteks untuk memecahkan masalah.

Sangat nyata dan seringkali tampak bahwa pada anak Autisme tidak ditemui kemampuan untuk menerima informasi kontekstual. Namun kenyataannya, anak Autisme lebih mampu dibandingkan dengan teman bermainnya saat melaksanakan tugas-tugas yang mengacuhkan konteks. Misalnya, saat mereka menyelesaikan suatu kegiatan berupa tugas menyimpan atau membuat gambar yang harus diselesaikan dalam bentuk geometrik yang kompleks. Hal ini disebabkan karakteristik berfikir anak Autisme memfokuskan pada bagian-bagian kecil (secara rinci) dan mengacuhkan atau mengabaikan bentuk gambar secara keseluruhan, yang dikenal dengan istilah: *a lack of central coherence*. Di sisi lain, pada anak-anak dengan berkebutuhan khusus lainnya akan mendapatkan kesulitan untuk melaksanakan tugas-tugas yang mengacuhkan konteks dalam upaya mengambil suatu objek. Keadaan ini menunjukkan bahwa jika terjadi perbedaan-perbedaan dalam berfikir anak penyandang sindrom Autisme, tidak berarti bahwa hal tersebut dapat menunjukkan adanya kekurangan-kekurangan bagi mereka (Firth, 2003 dalam Wenar dan Kerig, 2006).

Tes Kecerdasan dengan WISC merupakan tes inteligensi yang biasa digunakan untuk mengukur taraf kecerdasan anak usia 5 tahun hingga 15 tahun. Tes WISC memiliki kemampuan untuk mendeskripsikan berbagai aspek kecerdasan anak, seperti wawasan dan minat pengetahuan, daya konsentrasi dan daya ingat jangka pendek berbagai kemampuan, seperti: bahasa, matematika, berpikir logis dan abstrak, *visual motoric coordination*, *visual perception organization*, *visual-spatial relationship* dan *field dependence*,

adaptasi terhadap lingkungan dan pemahaman terhadap norma-norma sosial (berkaitan dengan antisipasi masalah sosial dan ketrampilan sosial), dan kreativitas. Beberapa penelitian telah menggunakan tes WISC untuk mengungkap gejala-gejala gangguan klinis pada anak, seperti: *main brain disfunction/brain damage, emotional disturbance, anxiety, delinquency, learning disabilities*, dan lain-lain (Sattler, 1978). Dengan mempertimbangkan kemampuan tes WISC mendeskripsikan berbagai aspek kecerdasan anak dan tes ini telah digunakan dalam berbagai penelitian. Tes WISC ini di Indonesia telah dilakukan adaptasi dan standarisasi, selain itu juga mempertimbangkan keuntungan penggunaannya yang jauh lebih banyak. Keuntungannya dapat mengatasi kelemahan pelaksanaan administrasi yang harus dilakukan secara individual dan membutuhkan waktu dan tenaga lebih banyak.

2.7.3 Pengolahan Sensori Taktil pada anak Autisme

Banyak anak sindroma autisme memiliki gangguan pengolahan sensorik (*sensory processing disorder*) yang dapat muncul dalam bentuk tingkah laku hiperaktif, bermasalah dalam melakukan gerakan, memiliki tonus otot yang lemah dan sulit berkonsentrasi. Gangguan ini memunculkan sekumpulan simptom sebagai respon penolakan (*aversive*) terhadap stimulus sensorik yang sebenarnya tidak berbahaya. Masalah dalam memproses input sensorik ini juga menyebabkan anak dengan sindrom Autisme tidak mampu menyaring input-input yang tidak relevan sehingga seringkali gagal dalam mengolah informasi penting dan cenderung mudah stres dan cemas (Kranowitz, 2005).

Berkaitan dengan gangguan pengolahan stimulus sensorik, Jean Ayres mengembangkan teori Integrasi Sensorik (IS) yang mendasarkan pada pemahaman bahwa sensasi dari lingkungan dicatat dan diinterpretasikan di otak atau susunan saraf pusat. Sensasi ini kemudian mempengaruhi gerakan

atau respon motorik yang selanjutnya merupakan umpan balik bagi otak (Rydeen, 2001). Berdasarkan Ayres (2005) ada tiga sistem yang dianggap paling penting dalam perkembangan ketrampilan kompleks, yaitu vestibular, proprioseptif, dan taktil. Namun terdapat pula sistem *visual* (penglihatan), *auditory* (pendengaran), *olfactory* (pembau), dan *gustatory* (pengecap) yang juga perlu diperhatikan karena dapat berpengaruh terhadap proses pengolahan sensorik (Susanne *et al.*, 2007). Gangguan pengolahan sensoris anak Autisme ini terjadi karena adanya gangguan pada otak, medulla spinalis, dan saraf tepi, sehingga menyebabkan mereka mengalami kesulitan dalam mempersepsikan suatu input secara tepat (Bundy, Lane, Murray, 2002).

Pada tahun 2004, sekelompok ahli yang dipimpin oleh Miller memodifikasi teori Integrasi Sensorik (IS) dan mengklasifikasikan gangguan pengolahan sensorik menjadi tiga kategori utama:

- Gangguan Modulasi Sensorik (*Sensory Modulation Disorder*)
Masalah yang paling banyak muncul yaitu masalah gangguan dalam regulasi respon terhadap input sensorik.
- Gangguan Diskriminasi Sensorik (*Sensory Discrimination Disorder*)
Hipersensitif terhadap suara dan sentuhan merupakan dua masalah yang dialami oleh sebagian besar individu syndrom autisme.
- Gangguan Motorik Berbasis Sensorik (*Sensory-Based Motor Disorder*)
Masalah pada postur tubuh dan kesulitan dalam merencanakan serta melakukan tingkah laku tertentu terutama dialami oleh individu-individu yang digolongkan sebagai kelompok autistic.

Proses IS ini pada umumnya terjadinya secara otomatis dan tidak disadari oleh individu-individu dengan *Autisme*. Pada individu dengan integrasi sensorik yang baik, otak memiliki kemampuan untuk mengorganisasi dan memproses input sensorik serta menggunakan input tersebut dalam merespon secara tepat pada situasi khusus terhadap suatu stimulus/rangsangan dari luar dirinya. Sebaliknya, pada individu dengan disfungsi sensorik, terjadi gangguan pada pencatatan dan interpretasi sensorik sehingga mengakibatkan masalah pada proses belajar, perkembangan, atau tingkah laku (Kranowitz, 2005).

Linderman (1999) menyebutkan bahwa kemampuan anak dalam meningkatkan perhatian dan menurunkan aktivitas yang berlebihan pada anak hiperaktif dipengaruhi oleh kemampuannya dalam mengorganisasikan serta memproses informasi dari sensori yang dimilikinya. Hal tersebut sejalan dengan pendapat Ayres (2005) yang mengungkapkan bahwa proses IS yang buruk pada anak dapat membuat anak tersebut memiliki gangguan hiperaktivitas (Susanne *et al.*, 2007).

Proses IS ini melibatkan alat-alat sensori yang dimiliki oleh individu. Alat sensori atau alat indera dasar yang umum diketahui oleh masyarakat adalah penglihatan (*visual*), pendengaran (*auditory*), pengecap (*taste*), penciuman (*olfactory*) dan peraba (*tactile*) namun sebenarnya terdapat alat sensori lain yang tidak diketahui oleh sebagian orang namun sangat berpengaruh, yaitu vestibular (*sense of movement*) dan proprioceptif (*sense of muscle awareness*).

Ayres (2005) berpendapat bahwa dasar dari proses IS adalah pengorganisasian yang baik input sensoris taktil, vestibular dan proprioceptif.

Sedangkan anak dengan gangguan hiperaktif memiliki gangguan pada ketiga sensori tersebut (Susanne *et al.*, 2007).

Ayres (2005) lebih lanjut mengatakan bahwa taktil merupakan kemampuan seseorang untuk belajar dari lingkungan melalui perabaan. Taktil juga mempengaruhi kemampuan seseorang untuk dapat merasakan berat, halus, kasar, besar atau kecil. Pada saat-saat tertentu, sensori ini juga memiliki fungsi untuk melindungi seseorang dari bahaya, misalnya segera menarik tangan saat memegang sesuatu yang panas. Sistem integrasi yang baik pada sensori taktil penting untuk mengembangkan kesadaran akan tubuh (*body awareness*), kemampuan motorik halus, merencanakan gerakan motorik (*motor planning*) dan membuat seseorang menjadi nyaman dengan sentuhan.

Permasalahan dalam proses pengorganisasian input taktil dapat membuat seseorang mengalami kesulitan saat ia berada dalam kerumunan orang sehingga harus bersentuhan dengan orang lain, selalu menarik diri saat disentuh, merasa terganggu dengan jenis pakaian atau makanan dengan tekstur yang kasar, menghindari jahitan label baju, dan rasa tidak nyaman lain saat bersentuhan dengan sesuatu (Susanne *et al.*, 2007).

2.7.4 Peran GABA terhadap Gangguan Pengolahan Sensori Taktil pada anak Autisme

Berbagai penelitian terbaru tentang sensitifitas taktil pada Autisme melaporkan bahwasebuah penelitian pendahuluan tentang mekanisme genetik yang menjadi dasar sensitivitas taktil khususnya pada perkembangan anak.

Tujuannya adalah untuk menguji suatu hubungan antara variasi pada gen GABRB3 dengan dua fenotip sensitivitas taktil (diukur dari suatu laporan orang tua dan sebuah alat uji perilaku sentuhan). Percobaan dirancang untuk memastikan bahwa uji perilaku sentuhan ini identik dengan uji yang digunakan pada mencit oleh De Lorey *et al.*, 2011 dengan menggunakan Semmes Weinstein Von Frey Aesthesiometer untuk tes penilaian sentuh. Peneliti

membuat hipotesis adanya asosiasi antara variasi GABRB3 dan sensitivitas taktil yang diukur dengan menggunakan uji sentuhan. Selain itu peneliti juga membuat hipotesis adanya hubungan antara variasi GABRB3 dan sensitivitas taktil yang diukur dengan menggunakan sebuah subskala taktil laporan orang tua, *Short Sensory Profile* (SSP) yang digunakan pada sindroma Autisme, untuk menjelaskan berbagai perbedaan sensitivitas taktil (Dimiceli S, *et al.*, 2000). Untuk diketahui, bahwa tidak ada studi sebelumnya yang dilakukan untuk menyelidiki apakah variasi genetik sering terjadi dan menimbulkan dampak terhadap variasi normatif sensitivitas taktil pada manusia. Sehingga dengan adanya pemahaman tentang variasi persepsi sensoris umum dalam suatu populasi akan dapat mengarahkan menuju studi tentang mekanisme genetik yang telah menjadi masalah utama sensoris pada sindroma Autisme.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Tavassoli, *et al.*, 2012 tentang pengujian variasi genetik yang mendasari terjadinya variasi normatif dalam sensitivitas taktil. Peneliti melakukan pengujian terhadap beberapa kandidat SNP diantaranya rs11636966, rs8023959, rs2162241, rs7179514, rs17117279, rs7171512, rs737098, rs1367959, rs1426224, rs3212331, rs8026392, rs11161329, dan rs12905535 yang dikaitkan dengan dua ukuran perilaku sensitivitas taktil yaitu laporan orang tua SSP dan tes sentuhan. Hasil pengukuran ini menunjukkan bahwa terdapat tiga SNP (rs11636966, rs8023959 dan rs2162241) yang signifikan terhadap kedua fenotip tersebut. Sensitivitas taktil dihubungkan dengan tiga SNP secara signifikan yang berpengaruh terhadap perilaku yakni rs737098, rs1367959 dan rs1426224, semuanya ini terjadi pada intron yang tidak diekspresikan. Sedangkan untuk genotip tertentu dalam polimorfisme pada gen GABRB3, seorang individu dapat mempunyai kepekaan sentuhan yang lebih tinggi atau lebih rendah diukur melalui laporan orang tua SSP dan tes sentuhan perilaku (Tavassoli, *et al.*, 2012).

2.8 Perkembangan Otak Periode Fetus Anak Autisme

2.8.1 Perkembangan Saraf pada Anak Autisme

Semula Autisme dikenal sebagai masalah dari gen namun belakangan perhatian telah mengarah ke perkembangan otak selama prenatal hingga postnatal. Perkembangan otak terjadi sejak pembentukan lempeng saraf (*neural plate*) pada hari ke-16 embrio kemudian berkembang menjadi tabung saraf (*neural tube*) pada hari ke-22. Beberapa saat sebelum penutupan *neural tube* terjadi pembentukan vesikel otak yang nantinya menjadi *telencephalon*, *diencephalon*, *metencephalon*, *myelencephalon*, dan *mesencephalon*.

Anak Autisme mengalami percepatan pertumbuhan otak yang abnormal selama periode *neurodevelopment* (Allen & Courchesne, 2003; Dementieva *et al.*, 2005; Hazlett *et al.*, 2005; Macintosh & Dissanayake, 2006; Dawson *et al.*, 2007). Diduga bahwa pembentukan atau eliminasi koneksi antar neuron tidak terjadi dengan cara tipikal. Berdasarkan penemuan neuropatologis, kasus Autisme menunjukkan jumlah sel Purkinje sedikit, ukuran neuron kecil, dan penurunan cabang dendrit. Ketiganya ditemui pada berbagai daerah otak seperti serebelum, hipokampus, dan amigdala (Kemper & Bauman, 2002).

2.8.2 Patofisiologis atau Patomekanisme Autisme

Autisme mempunyai banyak kausa biologik dan tampak unik karena tidak satupun dari padanya spesifik untuk Autisme. Adanya indikasi bahwa faktor genetik berperan dalam kejadian Autisme, hal ini ditunjukkan dalam suatu studi yang melibatkan anak kembar terlihat bahwa dua kembar monozygot (kembar identik) kemungkinan 90% akan sama-sama mengalami Autisme; kemungkinan pada dua kembar dizygot (kembar fraternal) hanya sekitar 5-10% saja (Bailey *et al.*, 1996; dalam Mash & Wolfe, 2005). Sampai sejauh ini tidak terdapat gen spesifik Autisme yang teridentifikasi meskipun suatu keterkaitan dengan gen serotonin-transporter saat ini dikemukakan (Devlin, *et al.*, 2005).

Beberapa peneliti telah melokasi beberapa abnormalitas jaringan otak pada individu Autisme, tetapi sebab dari abnormalitas ini belum diketahui, demikian juga pengaruhnya terhadap perilaku. Kelainan ini dapat dibagi dua tipe, disfungsi dalam stuktur neural dari jaringan otak dan abnormalitas biokimia jaringan otak. Dalam kaitannya dengan struktur otak, pemeriksaan *post-mortem* otak dari beberapa penderita Autisme menunjukkan adanya dua daerah di dalam sistem limbik yang kurang berkembang yaitu amygdala dan hippocampus. Kedua daerah ini bertanggung jawab atas emosi, agresi, *sensory input*, dan belajar (Bauman & Kemper., 2005.).

Didukung oleh studi empiris neurofarmakologis dan neurokimia pada Autisme, perhatian banyak dipusatkan pada *neurotransmitter* dan *neuromodulator*, pertama-tama sistem dopamine mesolimbik, kemudian sistem opioid endogen dan oksitosin, selanjutnya pada serotonin, karena ditemukan adanya hubungan antara Autisme dengan kelainan-kelainan pada sistem tersebut. Sedangkan dari segi biokimia jaringan otak, banyak penderita-penderita Autisme menunjukkan kenaikan dari serotonin dalam darah dan cairan serebrospinal dibandingkan dengan orang normal. Juga terbukti bahwa pada individu Autisme terdapat kenaikan dari *beta-endorphins*, suatu substansi di dalam badan yang mirip opioid (Wakefield, *et al.*, 2002).

Autisme selain disebabkan gangguan pada Sistem Saraf Pusat (SSP) ada beberapa hal yang dapat memicu timbulnya perilaku autistik pada anak Autisme, diantaranya pengaruh makanan atau alergi makanan. Adapun mekanisme terjadinya alergi makanan ini dapat dijelaskan sebagai berikut:

Struktur limfoepiteal usus (*intestinal*) yang dikenal dengan istilah GALT (*Gut- Assosiated Lymphoid Tissues*) terdiri dari tonsil, patch payer, appendix, patch sekal dan patch koloni. Pada keadaan khusus GALT mempunyai kemampuan untuk mengembangkan respon lokal bersamaan dengan

kemampuan untuk menekan induksi respon sistemik terhadap antigen yang sama, sedangkan pada keadaan normal penyerapan makanan merupakan peristiwa alami sehari-hari dalam sistem pencernaan manusia. Faktor-faktor dalam lumen usus (*intestinal*), permukaan epitel (dinding usus) dan dalam lamina propria bekerja bersama untuk membatasi masuknya benda asing atau makanan ke dalam tubuh melalui saluran cerna. Tetapi jika ada reaksi penolakan terhadap makanan atau benda asing maka terjadi reaksi dalam tubuh melalui sistem immune memberikan respon immune dalam bentuk reaksi imunologis dan reaksi non imunologis.

γ -Amino Butiric Acid ada tiga subunitnya sebagai penyusun reseptor GABA_A yang merupakan gen kandidat yaitu GABRB3, GABRA5, dan GABRG3. Yang paling kuat menjadi gen kandidat pada syndroma Autisme adalah gen GABRB3 sebagai subunit reseptor GABA_A (Buxbaum *et al.*, 2002; Pizzarelli dan Cherubini, 2011). Subunit reseptor GABA_A ini mempunyai sensitivitas berbeda terhadap GABA. Sehingga jika terjadi gangguan gen GABRB3 akan berpengaruh terhadap aktifitas reseptor GABA_A dalam pembentukan neuron GABAergik dan kadar GABA.

Mutasi genetik atau polimorfisme gen GABRB3 terjadi sejak lahir memicu penyebab defek fungsional GABAergik. DeLorey (2008) menyatakan bahwa GABRB3 penting untuk perkembangan otak. Mutasi gen GABRB3 menyebabkan inhibisi proliferasi stem sel untuk membentuk GABAergik, karena rangsang (sinyal) yang datang tidak mengalami hambatan dan dapat sebagai pemicu terjadinya hipersensitifitas pada hewan coba. Hal ini didasarkan atas penelitiannya pada mencit GABRB3^{-/-} mempunyai perilaku serupa dengan syndroma Autisme. Kemungkinan terjadi perubahan dipicu mutasi gen GABRB3 menyebabkan inhibisi proliferasi stem sel untuk membentuk GABAergik,

rangsang (sinyal) yang datang tidak mengalami hambatan dan dapat sebagai pemicu terjadinya hipersensitifitas hewan coba tersebut.

2.8.3 *Y-Amino Butiric Acid* (GABA) dengan Kecerdasan Anak Autisme

Sel saraf yang ada di otak sekitar 17-20% adalah GABAergik dan hampir semua aktivitas fisiologi yang ada dihasilkan melalui reseptor GABA_A. Sebagai reseptor primer di otak, reseptor GABA_A terlibat dalam berbagai jenis perilaku dan proses kognitif (Sieghart, 2006). Sel saraf pada otak autistik jumlahnya lebih sedikit dibandingkan otak normal, dan kekuatannya juga lebih lemah. Kondisi inilah yang tampaknya berkaitan dengan gangguan pada perkembangan kognitif, bahasa, emosi dan interaksi sosial (Huebner & Lane, 2001; Courchesne *et al.*, 2005; Hebert, 2005).

Menurut Burt hilangnya kemampuan kognitif disebabkan oleh neurotransmitter glutamat atau GABA merupakan neuronintrinsik di korteks serebral. Kedua neurotransmitter ini berperan dalam proses eksitasi-inhibisi kortikal. Pada korteks serebral memiliki wilayah berkaitan erat dengan kecerdasan, penalaran, dan perencanaan dan tergantung pada dua neurotransmitter glutamat dan GABA yang mendasari fungsi kognitif (Bear *et al.*, 2007).

Hambatan migrasi neuron immatur menuju korteks akibat disregulasi GABA dengan mengaktifkan reseptor GABA_A, maka dapat terjadi kelainan konginetal pada sistem saraf. Disregulasi GABA pada pembentukan otak selama perkembangan saraf yang mengarah pada manifestasi Autisme. Sejauh ini telah teridentifikasi beberapa pusat di otak yang terkait Autisme, diantaranya korteks serebrum, hipokampus, serebelum, dan batang otak. Bagian bagian otak tersebut merupakan bagian-bagian dari neuron GABAergik.

Pada kasus Autisme diduga terjadi disfungsi dari signal GABAergik pada awal perkembangan sehingga proses *excitatory /inhibitory* (E/I) glutamate dan GABA/glycine sebagai neurotransmitter tidak seimbang pada jalur syaraf. Hal ini akan mempengaruhi penyajian informasi motorik dan kognitif sehingga menyebabkan terjadinya perubahan tingkah laku yang diamati pada anak Autisme.

Selain GABA, serotonin menjadi faktor intrinsik yang berperan dalam perkembangan saraf. Serotonin mengatur konektivitas otak dengan mengatur migrasi seluler dan sitoarsitektur. Serotonin berperan sebagai autoregulator yang mengatur morfologi terminal serotonergik. Semua fungsi tersebut mendukung peran serotonin sebagai modulator pengetahuan, perhatian, emosi, belajar, dan respon terhadap stres. Jika GABA berlebih berkontribusi dalam patofisiologi syndrome Autisme, karena diduga bahwa dengan peningkatan GABA dapat mengurangi transmisi serotonergik akan mempengaruhi fungsi serotonin sebagai pemicu gangguan perilaku pada anak Autisme.

2.9 Profil Genetika pada ASD

2.9.1 Keterkaitan Gen pada Penderita ASD

Kondisi medis non-genetik (*phenocopies*) merupakan kelainan. Meskipun demikian kondisi medis non-genetik misalnya toksisitas, ini berhubungan sangat erat dengan pencegahan terjadinya Autisme. Berbagai temuan tentang keabnormalan sitogenetik dan gangguan gen tunggal yang berkaitan dengan Autisme mengindikasikan heterogenitas gen dan pewarisannya yang berbeda pada setiap individu dalam keluarga. Karena sifat idiopatis Autisme, yaitu berbagai kasus disebabkan oleh faktor genetik atau lingkungan, mekanisme oligogenik, polygenik, dan multifaktor juga diduga menjadi penyebab. Ada banyak bukti yang menunjukkan adanya suatu model

genetik yang berbeda pada kasus Autisme simpleks dan multipleks (Zhao *et al.*, 2007). Awalnya, penggunaan hipotesis pautan genome wide bebas dalam banyak dilakukan pendekatan untuk memperoleh lokus genetik yang relevan. Analisis mutasi dan kajian hubungan gen penyebab dilakukan untuk mendapatkan penjelasan berbagai varian aneh atau varian umum yang ada kaitannya dengan gangguan Autisme. Seiring dengan berbagai kemajuan dalam penggunaan teknik CHIP yang berbasis teknologi dan sitogenetik, maka dewasa ini berbagai kajian difokuskan pada penelitian dengan hipotesis *genome wide association* bebas (GWA) dan variasi jumlah salinan (CNV) (Freitag, (2007).

Adapun gen kandidat merupakan gen gen yang telah diketahui berlokasi pada daerah tertentu di kromosom yang diduga berkaitan dengan efek kelainan atau penyakit. Gen kandidat posisional pada penderita Autisme tampak mempunyai duplikasi pada daerah dari kromosom 15, sehingga gen-gen kandidat di daerah tersebut mulai dipelajari lebih jauh untuk dapat diidentifikasi. Sedangkan gen-gen kandidat fungsional menghasilkan produk yang dihasilkan oleh tubuh penderita suatu kelainan (*National Alliance for Autism Research*).

2.9.2 Abnormalitas Kromosom pada Autisme

Sudah sejak lama dicurigai penyebab heterogenitas Autisme adalah abnormalitas kromosom yang dapat diperiksa dengan teknik karyotiping standar. Banyak laporan kasus tentang abnormalitas kromosom terjadi pada hampir setiap kromosom tunggal pada penderita Autisme (Vorstman *et al.*, 2006). Walaupun saat ini, data epidemiologis masih belum ada. Kelemahan-kelemahan kajian sitogenetik adalah terbatasnya metode penilaian Autisme yang telah distandarisasi, subjek dengan ciri utama autistik yang menyebabkan kaburnya diagnosis, dan sedikitnya asesmen fungsi kognitif dan adaptif yang

telah distandarisasi. Kajian terbaru memperkirakan angka abnormalitas sitogenetik pada Autisme mencapai 3-5% (Reddy, 2005). Beberapa kajian yang bertujuan untuk mendapatkan gen-gen kandidat atau daerah gen kandidat dengan menggunakan suatu analisis rinci tentang batasan abnormalitas sitogenetik yang ditemukan pada Autisme (Vorstman *et al.*, 2006).

Kebanyakan abnormalitas sitogenetik tertinggi pada kromosom 15q11-13 didapatkan prevalensi angka mendekati 1% (Freitag, 2007; Depienne *et al.*, 2009). Pada hampir semua kasus dari garis ibu demikian juga duplikasi yang diwariskan dari orang tua. Jumlah penemuan delesi pada kromosom 2q37, kromosom 7q31 relatif banyak dan delesi atau duplikasi kromosom 22q13, *Sindrom-Klinefelter*(XXY), duplikasi daerah 7q11.2, *Sindrom Williams-Beuren* dan delesi 22q11 (*Sindrom-facial-cardio-Velo*) berkaitan dengan meningkatnya ciri-ciri bawaan Autisme (Berg *et al.*, 2007; van Rijn *et al.*, 2008; Vorstman *et al.*, 2006).

Karena ciri-ciri bawaan autis pada beberapa kromosom aneuploidi, maka evaluasi sitogenetik harus dianjurkan pada semua subyek penderita Autisme. Beberapa kajian melaporkan bahwa angka delesi, duplikasi atau translokasi pada individu Autisme lebih tinggi daripada keterbelakangan mental, pola *Electro Encephalo Gram* (EGG) abnormal, hipotonia otot, gangguan motorik dan perilaku berjalan atau pada dismorfis bawaan (Jacquemont *et al.*, 2006), walaupun penyimpangan kromosom juga diobservasi pada individu tanpa adanya sifat dismorfis (Vorstman *et al.*, 2006). Penemuan penyimpangan pada kromosom sebagai penyebab Autisme memiliki implikasi kuat bagi konseling genetik dan beberapa kasus, seperti Kline-felter atau Sindrom fasial-kardio-Velo, untuk pengobatan berbagai kondisi medis lainnya tergantung pada masing-masing sindrom.

Penelusuran kromosom 3

Dua gen kandidat pada kromosom 3 adalah gen GABA *Transporter 1* (GAT1) dan OXTR (*National Alliance for Autism Research*). Gen GAT1 menghasilkan protein yang bekerja sama dengan neurotransmitter yang disebut GABA. GABA adalah salah satu senyawa kimia utama pada otak yang mengirimkan pesan antara sel-sel otak. Para peneliti menduga bahwa GABA yang berlebihan atau tidak berfungsi dengan baik dapat menstimulasi otak secara berlebihan dan mungkin merupakan mekanisme patogenetik yang mengakibatkan perilaku autistik.

Gen OXTR adalah gen yang perkembangan awal embrio dan mungkin membantu dalam perkembangan otak. Pada manusia, reseptor *oxytocin* ditemukan pada otak, uterus dan kelenjar susu. Hal yang menarik, pada studi pada hewan memperlihatkan bahwa *oxytocin* yang berlebih pada tikus mengakibatkan perilaku yang berulang. Walaupun demikian, *oxytocin* mungkin memberikan efek yang berbeda pada manusia. Beberapa penelitian membuktikan bahwa transfer oksitosin dari plasenta menuju janin melewati *blood-brain barrier*. Oksitosin mengubah sinyal *gama aminobutyric acid* (GABA) dari *excitatory* menjadi *inhibitory*. Konsentrasi oksitosin berkaitan dengan perilaku sosial dan jalur sinyal oksitosin mungkin mengalami kelainan pada anak autis (Pasca & Penn, 2010).

Penelusuran Kromosom 4

Satu kajian asosiasi dan temuan sitogenetik menunjukkan adanya kemungkinan keterlibatan gen subunit reseptor GABA_A yang tersandi pada kromosom 4p12 (Freitag, 2007; Vincent *et al.*, 2006). Selain itu juga, sebuah kajian ekspresi gen yang meneliti down-regulasi beberapa subunit reseptor GABA_A pada korteks parietal individu penderita Autisme (Fatemi *et al.*, 2009).

Sampai saat ini belum ada penelitian yang dilakukan terhadap gen-gen yang berada pada lokus 4q32.

Penelusuran kromosom 7

Gen *RELN*

Gen *RELN* terdapat pada kromosom 7 dan berfungsi dalam regulasi pembentukan sel-sel otak dan organisasi otak selama perkembangan fetus.

Gen *RELN* mempunyai ulangan trinukleotida yang polimorfik yaitu tiga nukleotida yang berulang terus-menerus dalam jumlah yang bervariasi. Para peneliti dari Universitas Duke mempelajari ulangan.

(Segmen DNA yang berulang) pada *RELN* dari partisipan *Collaborative Autistic disorder Team study* dan keluarga *Autism Genetic Resource Exchange*

(*AGRE*). Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada bukti yang signifikan adanya asosiasi antara jumlah ulangan dalam gen *RELN* dengan kelainan autistik. Namun, ketika peneliti hanya mempelajari keluarga *AGRE*, mereka melihat bukti adanya kemungkinan asosiasi antara gen-gen *RELN* yang mempunyai 8-10 ulangan dengan kelainan autistik. Persico *et al.*, 2001, melaporkan bahwa beberapa individu dengan kelainan autistik mempunyai 10 hingga lebih ulangan pada gen *RELN*. Perbedaan di antara beberapa penelitian seperti ini membingungkan, oleh karena itu para peneliti menyatakan bahwa variasi pada gen *RELN* membutuhkan penelitian lebih jauh. (Persico *et al.*, 2001; Skaar, *et al.*, 2005).

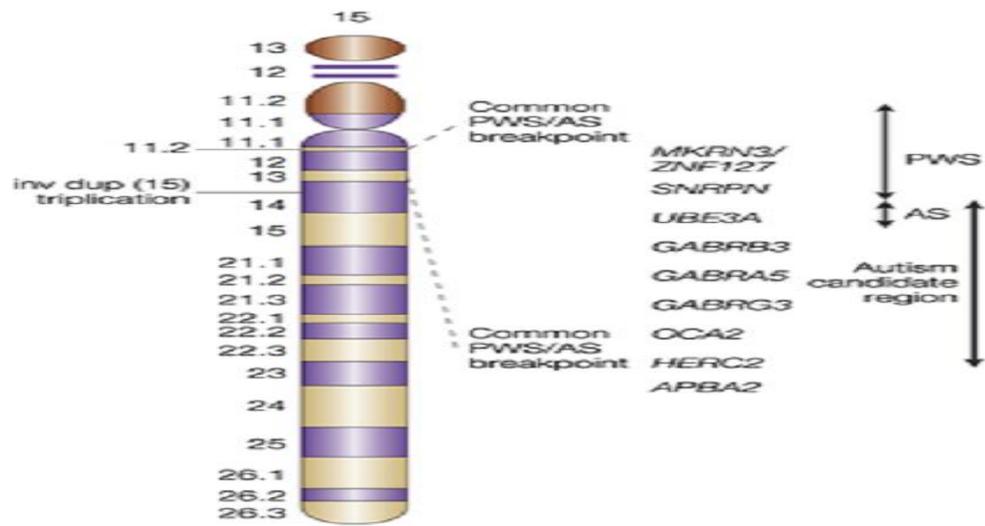
Penelusuran Kromosom 15

Para peneliti telah menemukan bahwa beberapa individu autis mengalami perubahan kromosom berupa duplikasi pada daerah spesifik dari kromosom 15 (15q11-q13). Para peneliti juga telah menemukan segmen pendek

Deoxyribo Nucleic acis (DNA) pada kromosom 15 yang dapat digunakan sebagai penanda bagi penderita Autisme. Segmen DNA tersebut sering ditemukan pada penderita Autisme dibandingkan individu tanpa Autisme. Penemuan-penemuan itu memberi arahan bahwa gen penyebab Autisme terdapat pada daerah tersebut, tapi gen yang sesungguhnya belum ditemukan (Freitag, 2007; Depienne *et al.*, 2009).

Gen-gen penyandi reseptor GABA

Terdapat beberapa gen kandidat untuk kelainan autistik pada kromosom 15, termasuk tiga gen subunit reseptor GABA yaitu GABRB3, GABRA5, dan GABRG3. Gen-gen tersebut berperan dalam pembuatan protein untuk pembentukan reseptor GABA. *Y-aminobutyric acid* (GABA) adalah senyawa kimia yang membawa pesan antar sel-sel saraf. Peneliti tidak menemukan adanya asosiasi antara gen GABRA5 dengan kelainan autistik. Walaupun demikian, peneliti menduga bahwa gen-gen GABRB3 dan GABRG3 mungkin berkaitan dengan Autisme (Buxbaum, *et al.*, 2002; Chakrabarti *et al.*, 2009).



Gambar 2.9 Peta kromosom 15 (*National Alliance for autism Research*)

Analisis lebih jauh tentang gen-gen GABRB3 dan GABRG3 diperlukan untuk memahami lebih dalam fungsi gen-gen tersebut dan kemungkinan kaitan mereka dengan kelainan autistic *Gen Ubiquitin Protein ligase 3 CoA* (UBE3A).

Gen UBE3A adalah gen kandidat untuk Autisme sebab berada pada 15q11-13 dan berkaitan dengan Sindrom Angelman, yaitu kelainan genetik dengan gejala yang mirip dengan Autisme. Sindrom Angelman disebabkan oleh perubahan atau delesi kopi UBE3A yang diturunkan dari pihak ibu. Bila kopi UBE3A dari pihak ayah berubah atau hilang, hal itu tidak mengakibatkan sindrom Angelman. (Hogart, *et al.*, 2007). Penderita sindrom Angelman mengalami retardasi mental, biasanya tidak dapat berbicara, tertawa secara tidak wajar (tawa yang tidak berkaitan dengan situasi), dan mengepakkan lengannya. Penderita sindrom ini mempunyai ukuran kepala yang kecil, ataxia (ketidakmampuan untuk mengkoordinasikan gerakan otot), dan sering menggerak-gerakkan tangan atau kaki. Para peneliti mempelajari gen UBE3A agar dapat mengetahui apakah gen itu berkaitan dengan Autisme.

Penelusuran Kromosom 17

Karena adanya temuan hiperserotonemia pada anak-anak penderita Autisme dan kerabat tingkat pertama mereka, maka varian dalam gen pengangkut Serotonin (SLC6A4) diamati dalam beberapa kajian (Freitag, 2007). Analisis-meta yang terbaru tidak menunjukkan adanya efek dari alel-alel 5-HTTLPR dan STin2 terhadap resiko terjadinya Autisme (Huang & Santiago, 2008).

Penelusuran Kromosom 22

Beberapa laporan kasus menunjukkan delesi dan duplikasi 22q13.3 sebagai faktor resiko penyebab Autisme. Oleh karena itu, SHANK3, gen yang

menyandi sebuah protein penyangga sinaptis, mutasi dan varians yang diamati kemungkinan terkait dengan Autisme. Beberapa kajian mengamati mutasi aneh yang terjadi pada individu penderita Autisme, kejadian yang paling sering adalah de-novo, juga diturunkan dari orang tua. Sama dengan laporan mutasi pada kromosom-X, mutasi SHANK3 dapat menyebabkan terbentuknya monogenik non-verbal atau keterlambatan berbicara yang parah pada individu Autisme (Durand *et al.*, 2007; Moessner *et al.*, 2007; Gauthier *et al.*, 2009). Jumlah mutasi SHANK3 diperkirakan mencapai 0.5–1% pada individu Autisme.

Varian umum tidak terdeteksi sebagai faktor resiko (Sykesj *et al.*, 2009). Kajian terbaru juga melaporkan delesi SHANK3 pada individu yang sehat (Glessner *et al.*, 2009).

Penelusuran Kromosom X

Walaupun berbagai temuan pautan positif lokus terhadap kromosom-X jarang terjadi, namun beberapa varian pada gen dalam kromosom-X yang diamati berhubungan dengan timbulnya Autisme. Selain itu berdasarkan sebaran jenis kelamin pada Autisme tampak tidak simetris (laki-laki: perempuan = 4:1). Hal ini mencerminkan kemungkinan keterlibatan dari kromosom X sebagai faktor genetik yang memainkan peran penting (Persico & Bourgeron, 2006; Abrahams & Geschwind, 2008).

Neurologin adalah komponen penting pada sinaptogenesis (pembentukan sinap). Pada Kromosom X ada dua gen neurologin Xq13 dan Xp22 dipisahkan untuk melakukan beberapa kajian mutasi untuk dapat menemukan adanya keterlibatan terjadi pada Autisme. Walaupun temuan beberapa mutasi bersifat non-konservatif pada keluarga tunggal NLGN3 dan NLGN, namun keduanya tidak dapat direplikasi pada sample individu Autisme yang berjumlah lebih besar (Freitag, 2007). Hal serupa, dua mutasi yang

teridentifikasi dalam gen protein ribosom RPL 10 pada Xq28 tidak mengalami replikasi pada sub rangkaian kajian lain (Klauck *et al.*, 2006; Gong *et al.*, 2009).

Berbagai mutasi *Methyl-CpG-binding protein-2* (MECP2) merupakan faktor penyebab sindrom-Rett, yang oleh beberapa penulis digambarkan sebagai Autisme, namun jelas memiliki fenotip yang berbeda dari Autisme karena rusaknya kemampuan bergerak dan IQ yang sangat rendah. Selain itu, pada pria terjadi retardasi mental dan kejang-kejang, duplikasi lokasi MECP2 diobservasi berulang-ulang. Sebaliknya pada sampel penderita Autisme tidak ditemukan keterlibatan varians MECP2 (Freitag, 2007).

Penelusuran Kromosom Y

Hanya ada beberapa kajian yang meneliti varian gen kromosom-Y pada Autisme. Sebuah kajian terbaru melaporkan hubungan nominal dengan varian SNP pada NLGN4Y (Serajee dan Huq, 2009), hal ini bertentangan dengan apa yang ditemukan sebelumnya (Jamain *et al.*, 2002; Ylisaukko *et al.*, 2005). Dengan demikian, sebuah pengaruh gen-gen terhadap kromosom-Y sampai saat ini belum dapat ditetapkan.

2.10 Polimorfisme Gen Pengkode Reseptor GABA

Autism Spetrum Disorder (ASD) merupakan sindroma perilaku dengan gejala berupa kelainan interaksi sosial, gangguan komunikasi, gangguan perilaku, gerakan-gerakan abnormal, dan disfungsi sensoris (Bailey *et al.*, 1996 dalam Melke 2008) yang belakangan dikaitkan dengan masalah genetika.

Individu dengan ASD diketahui mempunyai polimorfisme genetik pada gen-gen di beberapa kromosom. Beberapa gen tersebut adalah 2q21–33,3q25–27, 3p25, 4q32, 6q14–21, 7q22, 7q31–36, 11p12–13, 17q11–21, dan 15q11-q13.

Mutasi genetik mengawali terjadinya polimorfisme dengan derajat fungsional bervariasi, dari yang tidak menimbulkan kelainan hingga mendasari adanya kelainan tertentu. Polimorfisme gen dapat terjadi karena beragam alasan di antaranya terkena radiasi atau mungkin mutasi spontan, sehingga jika polimorfisme gen GABRB3 terjadi sejak lahir pada individu ASD yang memicu kelainan atau perubahan salah satu subunit reseptor GABA_A dan berpotensi menyebabkan defek fungsional GABAergic. DeLorey (2011) menyatakan bahwa GABRB3 penting untuk perkembangan otak. Hal ini didasarkan atas penelitiannya pada mencit mempunyai perilaku serupa dengan ASD, karena kemungkinan terjadi perubahan yang dipicu oleh mutasi gen GABRB3 menyebabkan inhibisi proliferasi *stem cell* untuk membentuk GABAergic, rangsang (sinyal) yang datang tidak mengalami hambatan dan dapat sebagai pemicu terjadinya hipersensitifitas pada hewan coba tersebut.

Berbagai temuan tentang keabnormalan sitogenetik dan gangguan gen tunggal yang berkaitan dengan syndrome Autisme mengindikasikan heterogenitas gen dan pewarisannya yang berbeda pada setiap individu dalam keluarga. Cook *et al.* 1998 melaporkan *Linkage Disequilibrium* (LD) berkaitan secara signifikan dengan syndrome Autisme karena adanya kerentanan terhadap lokus dan penanda dari GABRB3 155CA-2, dalam GABA (A) reseptor gen Beta3-subunit pada kromosom 15q11-13. Untuk *linkage disequilibrium* ini terdeteksi menggunakan versi multi allelic dari *Transmission Disequilibrium Test* (TDT) pada sebuah sampel keluarga inti yang memiliki setidaknya satu anak dengan gangguan Autisme. Upaya untuk mereplikasi temuan ini, maka perlu diuji LD dengan penanda ini, serta dengan tiga penanda tambahan di dalam dan sekitar GABA_A reseptor Beta3-subunit gen, secara independen, secara klinis sebanding dengan set keluarga Autisme. Berbeda dengan Martin ER, *et al.*, gagal untuk mendeteksi secara signifikan hubungan LD GABRB3, 155CA-2

dengan Autisme dalam sampelnya, menimbulkan dugaan bahwa *linkage disequilibrium* dengan gen GABRB3, sekitar 60 kb melampaui ujung 3' gen Beta3-subunit. Temuan ini memberikan dukungan untuk hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya keterlibatan gen di wilayah GABA (A) reseptor gen Beta3-subunit pada kromosom 15q11-13 ini dengan syndrome Autisme (Martin *et al.*, 2000).

Berdasarkan penelitian genetik yang dilakukan sebelumnya bahwa pada sindroma Autisme ditemukan adanya mutasi pada GABRB3. Sebagai contoh, Kim *et al.*, 2006 dalam studinya menemukan sebuah alel pada rs2081648 di GABRB3 secara khusus diwariskan oleh keluarga; Mc Cauley *et al.*, (2004) dan Ashley-Koch *et al.*, (2006) dengan menggunakan metode berbasis SNP menemukan bahwa GABRB3 secara signifikan berhubungan dengan Autisme berdasarkan keluarga inti (Campbell, 2010). Sedangkan Cook *et al.*, (1998) dan Buxbaum *et al.*, (2002) menemukan bahwa penanda 155CA-2 di GABRB3 mikrosatelit ini terkait dengan Autisme dalam hubungannya dengan *family based study*. Sedangkan perbedaan genetik di dalam sistem GABAergic dengan pengulangan ada kaitannya dengan Autisme dan sifat-sifat Autisme meskipun dengan beberapa non pengulangan (Salmon B, *et al.*, 1999; Buxbaum *et al.*, 2002; Chakrabarti *et al.*, 2009).

Tabel 2.1 Polimorfisme GABRB3 terkait Autisme dengan marker 155CA-2 (Buxbaum et al., 2001)

Alel (pb)	Hanya keluarga multipleks				Keluarga multipleks dan tunggal			
	Diturunkan	Tidak diturunkan	χ^2	P	Diturunkan	Tidak diturunkan	χ^2	P
85	0	1			0	1		
87	14	34	8.33	0.0039*	17	41	9.93	0.0016*
89	16	4	7.20	0.0073	17	5	6.55	0.0105
93					0	1		
95	5	5	0.00	1.0000	6	5	0.09	0.7629
97	7	3	1.60	0.2059	7	3	1.60	0.2059
99	16	9	1.96	0.1615	21	12	2.46	0.1172
101	9	12	0.43	0.5125	11	12	0.04	0.8357
103	15	15	0.00	1.0000	20	18	0.11	0.7459
105	3	2	0.20	0.6547	4	2	0.67	0.4141
107	6	1	3.57	0.0588	6	1	3.57	0.0588
109	0	2			0	4		
111	0	3			0	4		

*) signifikan pada $p < 0,05$ setelah perbaikan pada beberapa tes. Nilai p kritis (didefinisikan sebagai 0,05 / nomor alel dengan jumlah total lima atau lebih) dengan sembilan tes adalah 0,0056.

Gen 15q11-q13 terletak di kromosom 15. Terdapat beberapa gen kandidat untuk kelainan autistik pada kromosom 15, termasuk tiga gen subunit reseptor GABA yaitu GABRB3, GABRA5, dan GABRG3. Namun kandidat gen terkuat untuk dieksplorasi lebih jauh adalah GABRB3. DeLorey et al., (2011) mengungkapkan bahwa delesi gen GABRB3 menyebabkan peningkatan sensitifitas taktil pada mencit jantan. Hal ini menguatkan dugaan bahwa individu dengan ASD mengalami mutasi pada gen pengkode GABRB3. Adapun penelitian Yoo et al., 2009 dengan melibatkan partisipan sebanyak 68 orang anak Autisme, 46 keluarga trios, dan 86 individu sehat sebagai kontrol untuk membuktikan hubungan gen GABRB3 dengan aAutisme. Dengan melakukan ekstraksi DNA leukosit perifer partisipan kemudian dianalisis menggunakan PCR dengan primer 5'-CTCTTGTTCCCTGTTGCTTTCAATACAC-3' dan antisens primer 5'-CACTGTGCTAGTAGATTTCAGCTC-3. Hasilnya, terbukti bahwa

adanya kaitan antara gen GABRB3 dengan Autisme yang diperantarai polimorfisme mikrosatelit pada GABRB3 (Hanik. *et al.*, 2009).

Suatu penelitian yang dilakukan untuk mengidentifikasi hubungan antara *Gamma-Amino Butyric Acid-A* (GABA_A) $\beta 3$ subunit reseptor (GABRB3) gen dan gangguan spektrum Autisme yang berbasis populasi, menunjukkan tidak ada hubungan. Sedangkan berbasis keluarga, menunjukkan ada hubungan antara Autisme dan polimorfisme GABRB3. Dari hal ini memberikan bukti awal bahwa gen GABRB3 ada kaitannya dengan Autisme (Hanik *et al.*, 2009). Hasil ini mendukung penelitian Kim SA, *et al.*, 2006 bahwa ada hubungan polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) gen GABRB3 dengan Autisme. Dimana dilaporkan bahwa jumlah *A/eI* GABRB3 sebagai penanda dalam populasi ada perbedaan dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya. Gen GABRB3 merupakan salah satu subunit penyusun reseptor GABA_A yang menjadi kandidat gen paling kuat pada kasus Autisme (Buxbaum *et al.*, 2002; Pizzarelli & Cherubini, 2011). Adapun pada GABA terdapat dua jenis reseptor, yaitu tipe A, dan tipe B, sedangkan yang banyak terlibat dalam kejadian Autisme adalah reseptor GABA tipe A (reseptor GABA_A). Reseptor GABA_A tersusun atas beberapa macam subunit yang terekspresikan pada tempat dan waktu tertentu selama perkembangan korteks. Subunit-subunit reseptor ini mempunyai sensitivitas berbeda terhadap GABA. Sehingga jika terjadi gangguan gen GABRB3 akan berpengaruh terhadap aktifitas reseptor GABA_A dalam pembentukan neuron GABA ergik dan kadar GABA.

2.10.1 Polimorfisme Reseptor GABRB3

Kelainan sitogenetik pada lokus 15q11-Q13 sering didapatkan pada orang dengan Autisme, dan "kromosom 15 fenotipe" digambarkan pada individu dengan kromosom 15 duplikasi. Di antara gen kandidat lainnya adalah FOXP2,

RAY1/ST7, IMMP2L, dan gen RELN di 7q22-Q33 dan GABA(A) subunit reseptor dan gen UBE3A pada kromosom 15q11-13.

Diperkirakan ada beberapa gen yang diduga berkaitan dengan Autisme, diantaranya 2q21-33, 3q25-27, 3p25, 4q32, 6q14-21, 7q22, 7q31-36, 11p12-13, dan 17q11-21 (Schellenber *et al.*, 2006; Duvall *et al.*, 2007; Freitag, 2007; Alarcon *et al.*, 2008; Skyes *et al.*, 2009). Selain itu, peneliti juga menduga ada keterlibatan gen pada kromosom 4p12 dan 15q11-q13. Gen 4p12 dan 15q11-q13 adalah gen pengkode subunit reseptor GABA_A. Keduanya dijadikan penanda Autisme karena segmen tersebut sering ditemukan.

Para peneliti telah menemukan bahwa beberapa individu Autisme mengalami perubahan kromosom berupa duplikasi pada daerah spesifik dari kromosom 15 (15q11-q13). Selain itu para peneliti ini juga telah menemukan segmen pendek DNA pada kromosom 15 yang dapat digunakan sebagai penanda bagi penderita Autisme. Segmen pendek DNA tersebut sering ditemukan pada penderita Autisme dibandingkan individu tanpa Autisme.

Penemuan-penemuan itu memberi arahan bahwa gen penyebab Autisme terdapat pada daerah tersebut, tapi gen yang sesungguhnya belum ditemukan.

Terdapat beberapa gen kandidat untuk kelainan autistik pada kromosom 15, termasuk tiga gen subunit reseptor GABA yaitu GABRB3, GABRA5, dan GABRG3. Gen-gen tersebut berperan dalam pembuatan protein untuk pembentukan reseptor GABA. GABA (*gamma-aminobutyric acid*) adalah senyawa kimia yang membawa pesan antar sel-sel saraf. Peneliti menemukan

adanya hubungan antara gen-gen GABRB3 dan GABRG3 dengan kelainan Autisme, namun tapi tidak dengan gen GABRA5 Analisis lebih jauh tentang gen-gen GABRB3 dan GABRG3 diperlukan untuk memahami lebih dalam fungsi gen-gen tersebut dan kemungkinan kaitan mereka dengan kelainan Autisme (Wargasetia, 2003).

Mekanisme polimorfisme gen GABRB3, konsentrasi GABA, kecerdasan mental dan sensorik taktil

Berdasarkan penelitian dari Tavassoli, *et al.*, 2012 ini tentang pengujian variasi genetik yang mendasari terjadinya variasi normatif dalam sensitivitas taktil. Mereka melakukan pengujian terhadap beberapa kandidat SNP diantaranya rs11636966, rs8023959, rs2162241, rs7179514, rs17117279, rs7171512, rs737098, rs1367959, rs1426224, rs3212331, rs8026392, rs11161329, dan rs12905535 yang dikaitkan dengan dua ukuran perilaku sensitivitas taktil yaitu laporan orang tua SSP dan tes sentuhan. Hasil pengukuran ini menunjukkan bahwa terdapat tiga SNP (rs11636966, rs8023959 dan rs2162241) yang signifikan terhadap kedua fenotip tersebut. Sensitivitas taktil dihubungkan dengan tiga SNP secara signifikan yang berpengaruh terhadap perilaku yakni rs737098, rs1367959 dan rs1426224, semuanya ini terjadi pada intron yang tidak di ekspresikan. Sedangkan untuk genotip tertentu dalam polimorfisme pada gen GABRB3, seorang individu dapat mempunyai kepekaan sentuhan yang lebih tinggi atau lebih rendah diukur melalui laporan orang tua SSP dan tes sentuhan perilaku (Tavasoli, *et al.*, 2012).

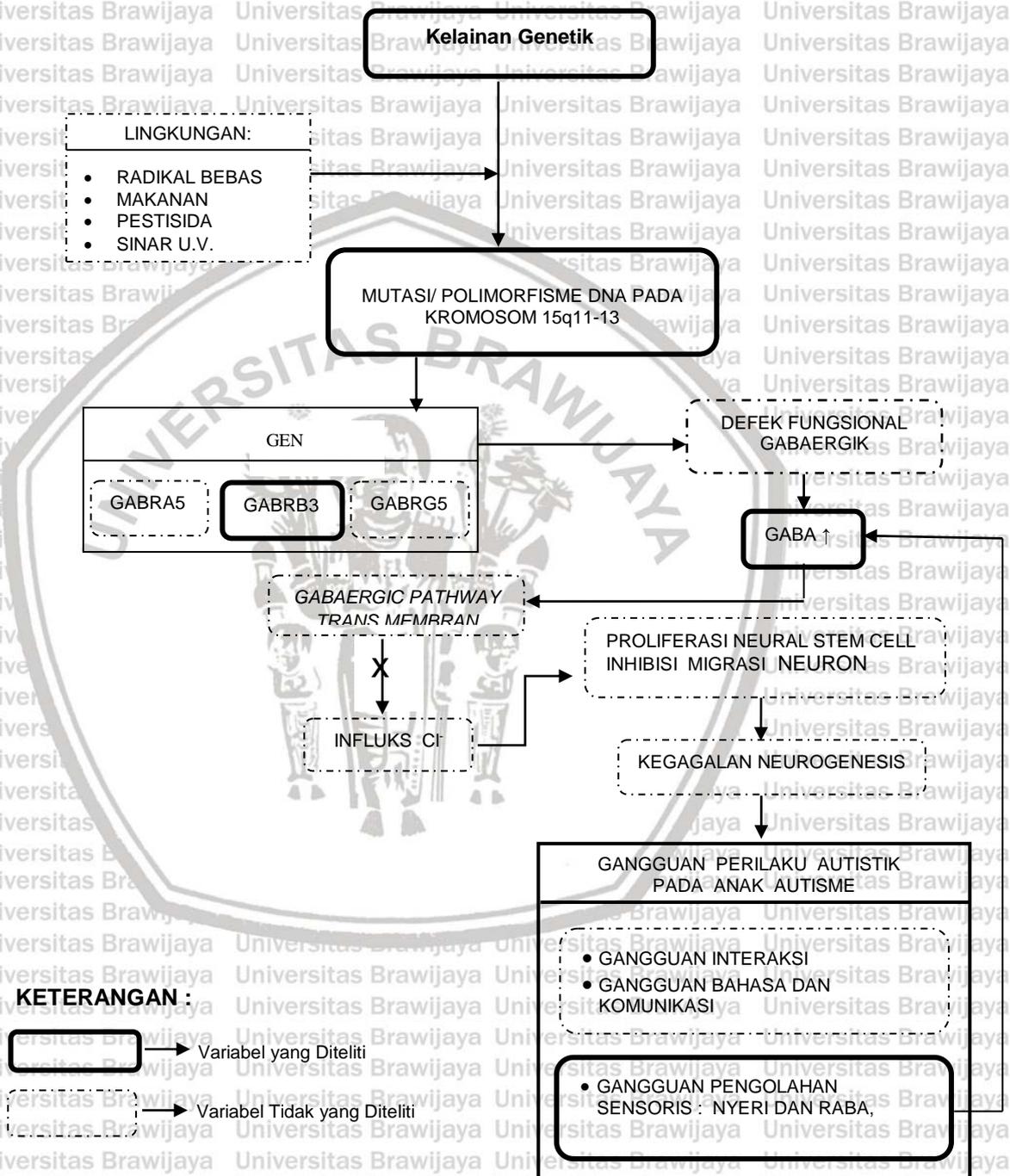
Keterbatasan lainnya adalah kurangnya sampel replikasi bebas, yang sebagian menyebabkan sensitivitas taktil tidak banyak digunakan untuk pengukuran fenotip. Berbagai pengamatan laboratorium yang sedang kami lakukan untuk mereplikasi berbagai temuan kami dalam sampel yang lebih besar. Keterbatasan lain yang kami hadapi pada pekerjaan saat ini adalah kami hanya melibatkan anak-anak yang sedang mengalami perkembangan khusus. Ini akan menjadi penting untuk mengamati berbagai implikasi individu syndroma taktil pada kajian selanjutnya. Penelitian-penelitian yang sedang kami lakukan saat ini juga melibatkan anak-anak syndroma Autisme (Tavasoli, *et al.*, 2012).

Masih sangat sedikit yang diketahui tentang peran berbagai pengaruh GABA terkait dengan persepsi sensorik, karenanya penelitian dengan banyak keterbatasan ini menjadi langkah awal penting. Baru satu model menciit saja digunakan untuk meneliti asosiasi antara GABRB3 dan sensitivitas taktil (DeLorey *et al.*, 2011). Berbagai kajian ini merupakan studi yang pertama kali dilakukan untuk meneliti suatu asosiasi dengan fenotif yang relevan pada manusia. Diharapkan akan dapat menstimulir berlanjutnya kajian ini dalam penelitian lapangan. Untuk memahami sepenuhnya penyebab utama sensitivitas sensori yang tidak normal pada anak Autisme, maka diperlukan banyak pendekatan (Abraham *et al.*, 2008). Selain itu, pengujian berbagai pengaruh interaksi antara lingkungan dan biologis terhadap sensitivitas sensori akan juga menjadi pekerjaan penting di masa yang akan datang. Penyelidikan terbaru tentang arsitektur genetik utama yang menjadi dasar perbedaan sensitivitas taktil individu membuka kemungkinan untuk memilah kontribusi relatif berbagai gen spesifik pada berbagai aspek gejala autisme (Tavassoli *et al.*, 2012).

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 11. Bagan Kerangka Konsep

Penyebab Autisme adalah multi faktorial, dimana faktor genetik memiliki kontribusi yang cukup besar dan selebihnya, yang berperan adalah faktor lingkungan (Whitney & Sharon, 2005). Pada kromosom 15 terdapat gen-gen penyandi reseptor GABA dan merupakan gen yang paling sering dikaitkan dengan kelainan autistik, yaitu GABRB3, GABRA5, dan GABRG3. Sedangkan salah satu subunit penyusun reseptor GABA_A yakni GABRB3 yang menjadi kandidat gen paling kuat pada kasus Autisme. Jika terdapat mutasi/polimorfisme pada gen GABRB3 berpotensi menyebabkan defek fungsional GABAergik.

Sedangkan defek fungsional GABAergik ini mempengaruhi *GABAergic pathway transmembrane* yang menyebabkan gangguan persinyalan interinsik maupun eksterinsik yang terlibat dalam pembentukan korteks. Hal ini menimbulkan kelainan hingga mendasari adanya kelainan tertentu.

Neurotransmitter GABA merupakan faktor interinsik yang menjadi peran kunci dalam pembentukan jaringan kortikal. Aktivasi GABA menyebabkan influx ion klorida (Cl⁻) dan hiperpolarisasi membran karena rendahnya konsentrasi Cl⁻ intraseluler (Wang *et al.*, 2002). Efek terhadap *stem cell* sepertinya disebabkan oleh kemampuan GABA mendepolarisasi sel dan mengaktivasi kanal ion kalsium (Ca²⁺) sehingga mengatur sintesis DNA (Owens dan Kriegstein, 2002; Represa dan Ben-Ari, 2005). Jika ada gangguan pada *GABAergic pathway transmembrane* mengakibatkan proliferasi *stem cell* dan *inhibisi migrasi neuron* tidak terjadi, hal ini menyebabkan kegagalan proses neurogenesis.

Kegagalan proses neurogenesis mengakibatkan terjadinya perubahan anatomi otak di area serebelum, korteks serebral, dan system limbik. Salah satu komponen penting pada sistem limbik adalah amigdala yang berperan penting (dalam) untuk menilai informasi secara emosional selama interaksi sosial. Selain itu amigdala ini juga mengatur respon yang melibatkan emosi seperti perilaku agresif dan pembentukan memori yang diperantarai oleh reseptor GABA_A.

3.2 Hipotesis

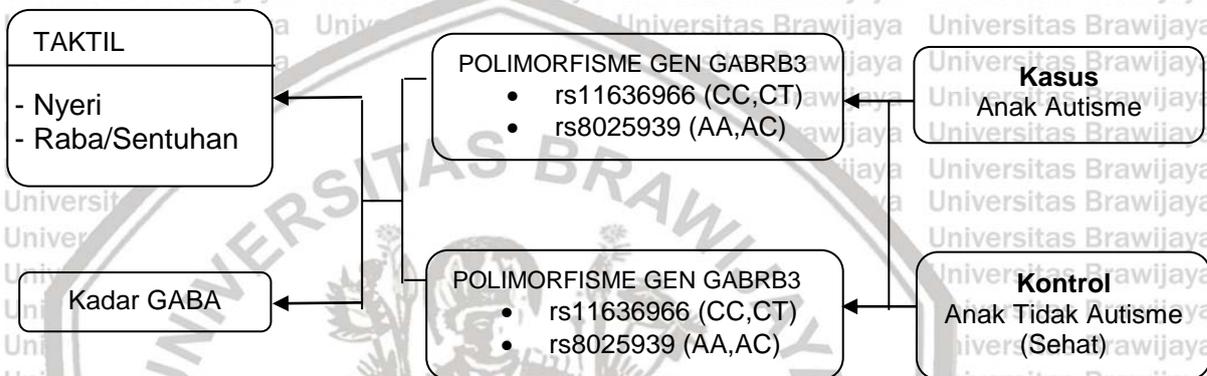
- Terdapat perbedaan kadar GABA serum pada anak Autisme dan Tidak Autisme.
- Terdapat perbedaan sensitifitas sensoris taktil sentuhan dan nyeri pada anak Autisme dan Tidak Autisme yang diukur melalui uji kepekaan sensoris raba dan nyeri.
- Terdapat perbedaan sensitifitas sensoris taktil sentuhan dan nyeri pada anak Autisme dan Tidak Autisme yang diukur dari hasil laporan pengamatan orang tua.
- Terdapat hubungan polimorfism gen GABRB3 pada anak Autisme dan Tidak Autisme.
- Terdapat hubungan COP kadar GABA dengan sensitifitas sensoris taktil sentuhan dan nyeri pada anak Autisme dan Tidak Autisme.
- Terdapat hubungan polimorfisme gen GABRB3 terhadap sensitivitas sensoris taktil sentuhan dan nyeri pada anak Autisme dan Tidak Autisme diukur dari laporan orang tua.
- Terdapat hubungan COP kadar GABA terhadap resiko polimorfisme gen GABRB3 pada anak Autisme dan Tidak Autisme.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini adalah studi Kasus Kontrol dengan pendekatan epidemiologis, dimana polimorfisme genetik (*alel / SNP*) diduga sebagai faktor resiko yang berkaitan dengan sensoris taktil pada anak autisme di Indonesia.



4.2 Populasi, Besarnya Subyek Penelitian dan Tehnik Pengambilan Sampel

4.2.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah semua anak penyandang autis, baik laki-laki dan perempuan, umur 6 – 13 tahun yang berada di Pusat Layanan Autis, Sekolah Luar Biasa dan Sekolah Dasar Inklusi di kota Malang dan sekitarnya. Sedangkan sebagai kontrol anak Sekolah Dasar dengan karakteristik sama dengan kasus di kota Malang.

4.2.2 Subyek penelitian

- Kelompok kasus :
Anak autisme usia 6-13 tahun yang tinggal serumah bersama dengan orang tua kandung.
- Kelompok kontrol

Anak usia 6-13 tahun, sehat dengan karakteristik sesuai dengan kasus, yang tinggal serumah dengan orang tua kandung.

- Penelitian ini dilaksanakan setelah memperoleh persetujuan Kelaikan Etik yang disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Seluruh subyek yang diikuti pada penelitian ini dimintakan persetujuannya (*informed consent*) melalui orang tuanya.

4.2.3 Besar sampel (sample size)

Sampel dalam penelitian ini adalah "*purposive sample*" dengan pengambilan sampel atas dasar tujuan tertentu sehingga memenuhi keinginan dan kepentingan peneliti. Besarnya sampel ditentukan dengan rumus Z tes.

Berdasarkan data CDC (2012), diperkirakan prevalensi autisme 0,002 % dari populasi dunia. Sedangkan perkiraan proporsi anak umur 6-13 tahun sebesar 0,4%, sehingga besar sampel dihitung dengan rumus berikut (Browner *et al*, 2001) :

$$n = \frac{z\alpha^2\{1/[Q1/P1+1/Q2/P2]\}}{[\ln(1-e)]^2}$$

- $n_1 = n_2$: besar sampel masing masing kelompok
- P_1 : proporsi prevalensi Autisme (0,002%)
- P_2 : proporsi pada kelompok kontrol (0,4%)
- Q_1 : 1 - P_1
- Q_2 : 1 - P_2
- α : tingkat penyimpangan = 5% = 1,96
- E : tingkat ketepatan relatif yang dikehendaki = 10 %

$$n = \frac{(1,96)^2 \{1/[1-0,002/0,002+1/1-0,164/0,164]\}}{[\ln(0,90)]^2}$$

$$= \frac{3,842 \times \{1/[0,998/0,002+1/0,836/0,164]\}}{0,93424}$$

$$= \frac{3.842 \times \{1/[499 + \frac{1}{4}]\}}{0,93424} = 61,63 = 62 \text{ orang}$$

Hasil perhitungan diperlukan 124 sampel, dengan rincian 62 orang kasus (penyandang Autis) dan 62 orang kontrol (Tidak Autis).

4.2.4 Teknik Pengambilan sampel:

Pengambilan sampel dalam penelitian ini dilakukan dengan teknik *non probability sampling* yaitu dipilih teknik *purposive sampling* dimana pengambilan sampel berdasarkan tujuan/ kepentingan/ pertimbangan / kriteria/ kondisi tertentu yang ditetapkan oleh peneliti.

4.2.5 Kriteria inklusi dan eksklusi

4.2.5.1 Kriteria Inklusi

- Autisme (kasus) :
 - Anak usia 6 – 13 tahun
 - Terdiagnosis autisme berdasarkan lembar observasi dari *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV (DSM-IV)* oleh psikolog.
 - Anak yang mengikuti pelatihan terapi perilaku kurang dari 6 bulan karena belum terlalu lama terpapar treatment.
 - Orang tua kandung dengan pendidikan minimal SMU dan bersedia mengisi form *Short Sensory Profil (SSP)*.
- Tidak Autisme (Kontrol) :
 - Anak normal (Tidak Autis) dengan usia, dan jenis kelamin yang sama.
 - Orang tua kandung dengan pendidikan minimal S.M.U yang bersedia mengisi form SSP.

4.2.5.2 Kriteria Eksklusi

- Anak berkebutuhan khusus berdasarkan ICD-10- DSM IV bukan anak yang mengalami gangguan pervasive

4.3 Variabel Penelitian

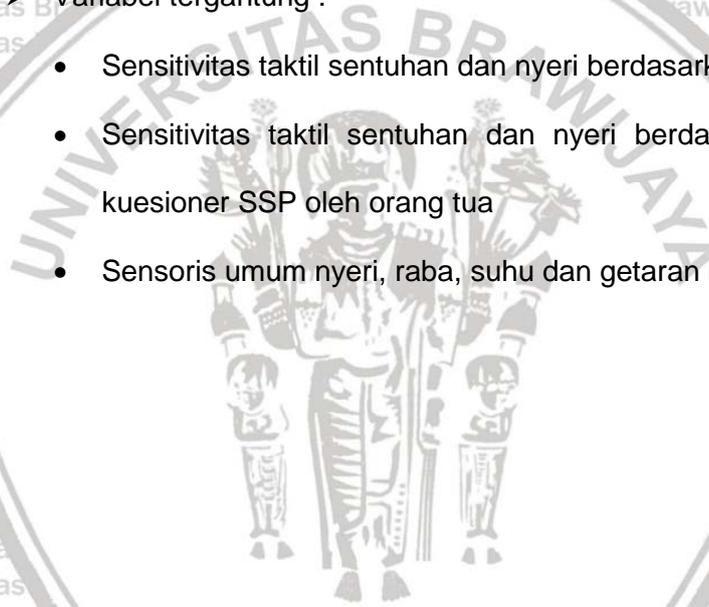
4.3.1 Klasifikasi variabel penelitian

➤ Variabel bebas :

- Polimorfisme gen GABRB3 (allele/SNP gen GABRB3)
- Kadar GABA serum

➤ Variabel tergantung :

- Sensitivitas taktil sentuhan dan nyeri berdasarkan uji sentuhan
- Sensitivitas taktil sentuhan dan nyeri berdasarkan hasil pengisian kuesioner SSP oleh orang tua
- Sensoris umum nyeri, raba, suhu dan getaran berdasarkan kuesioner



4.3.2 Definisi operasional variabel

Tabel 3 Definisi Operasional Variabel

VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	CARA PENGUKURAN	SKALA HASIL UKUR	SKOR
Autisme	Kelainan adanya hambatan dalam interaksi sosial, komunikasi dan kemampuan bermain secara imajinatif serta adanya perilaku <i>stereotip</i> pada minat dan aktivitas. (Trias Autisme)	<i>Check list /</i> lembar observasi (ICD-10- DSM IV)	Nominal	Kriteria : <ul style="list-style-type: none"> • Positif :paling sedikit ada 6 gejala dari trias autisme. • Negatif :tidak menunjukkan gejala trias autisme (ICD-10- DSM IV)
Polimorfisme gen GABRB3	Variasi urutan basa nucleotida DNA pada gen GABRB3 rs11636966 dan rs8025939	<i>TaqMan SNP genotyping assays.</i>	Ordinal	Kriteria : <ul style="list-style-type: none"> • Ada kelainan • Tidak ada kelainan
Sensitivitas taktil sentuhan dan nyeri	Kemampuan untuk pengolahan sensorik (<i>sensory processing disorder</i>): tingkah laku hiperaktif, bermasalah dalam gerakan, tonus otot lemah dan sulit berkonsentrasi.	Kuesioner <i>Short Sensory Profil (SSP) &Hammer Refleks</i>	Ordinal	Kriteria : <ul style="list-style-type: none"> • Selalu= 1 • Tak Pernah = 5 (Tomchek SD, Dunn W , 2007)
Kadar GABA serum	Kadar GABA diambil dari serum anak autisme dan sehat kemudian dianalisis menggunakan Human GABA Elisa Kit -H5578 dengan satuan pg/MI	ELISA	Ratio	Kriteria <i>COP</i> : 0,409 umol/L *Tidak normal : ≥0,409 *Normal : <0,409 (Altaf A and Al-Ayadhi, 2014)

4.4 Bahan dan Alat

4.4.1 Pemeriksaan Polimorfisme Gen

Bahan yang digunakan adalah primer (IDT, USA), probe (IDT, USA), Taqman SNP genotyping assay kit (Applied Biosystem, LA), PCR master mix (Intron, Korea), 100 bp DNA marker (Thermo, USA), Agarose (G-Bioscience, USA), β -mercapthoethanol (Sigma, China), ethidium bromide (Bioworld, USA), deionized (Otsuka, Indonesia), DNA/RNAase free water (G-biosciences, USA), Blood DNA isolation kit (Qiagen, USA), kapas (Onemed, Indonesia), dan alkohol (Onemed, Indonesia), dan Human GABA Elisa Kit (Novateinbio, USA).

Alat yang digunakan dalam pelaksanaan penelitian ini adalah *micro tubes* 1,8 ml (Porvair, German), 1,5 ml (Zhengjiang, China), dan 200 ml (Zhengjiang, China), gelas ukur 100 ml (Pyrex, Taiwan), 500 ml (Pyrex, Taiwan), dan 1000 ml (Pyrex, Taiwan). timbangan elektrik (Ohaus, German), *Waterbath* (Mettler, Germany), *Bio-rad Gel DOCXR* type 170-8170 dilengkapi computer software YP dengan *Dell optilex GX 520*, *Autoclave* 55-245 (Tommy, Japan), Inkubator CO2MCO-175 (Sanyo-Japan), *Machine Biorad Thermal Cycler*, *Freszer* - 20° C / -80° C, *Mini sub cell power supply PAC* model 1000/500 untuk elektroforesis DNA (Biorad laboratories, California USA), *Cell apparatus* (Biorad), *Electroforesis apparatus horizontal* (Biorad, USA), *Centrifuge TOMY MC-140* (TOMY Corp, Japan), *Centrifuge Sorvall Biofuge*, Mikro pipet dan Biorad, *Vortex type 37600 super mixer*, *Hot plate* menggunakan *Cimarec 2* (Thermolyne, USA).

Tabel. 4 Pemeriksaan Sensoris (DeJong's 2005)

NO	CARA PEMERIKSAAN	SKORE
1.	RASA NYERI	1 2
	<ul style="list-style-type: none"> ✘ Menggunakan hammer refleksi yang pada ujungnya terdapat alat pemeriksaan nyeri, kemudian memberi informasi kepada partisipan apa yang akan kita kerjakan dan mempersilahkan menutup mata. ✘ Melakukan pemeriksaan dengan memegang hammer refleksi yang ujungnya ditekan tegak lurus pada 3 lokasi, sebatas permukaan kulit partisipan ✘ Bandingkan sisi kanan dan kiri. 	
2	RASA SENTUHAN	1 2
	<ul style="list-style-type: none"> ✘ Menggunakan hammer refleksi dengan ujung bawah berbentuk serabut kemudian memberi informasi apa yang akan kita lakukan kemudian memberi informasi kepada partisipan apa yang akan kita kerjakan dan mempersilahkan menutup mata. ✘ Hammer refleksi digoreskan pada permukaan kulit wajah, tangan kanan kiri, kemudian bandingkan tangan kanan dan kiri. 	

**) Keterangan Skor: Tidak Sensitif = 1; Sensitif = 2

4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian

Partisipan anak Autis diambil di Pusat Layanan Autisme Kota Malang, Sekolah Luar biasa dan Sekolah Dasar Inklusi Kota Malang dan sekitarnya. Sedangkan sebagai partisipan anak Tidak Autisme diambil dari Siswa Sekolah Dasar di Kota Malang dengan karakteristik serupa dengan kasus.

Analisis laboratorium dilakukan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran dan Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya Malang; Waktu penelitian dilakukan bulan Juli - Agustus 2016.

4.6 Metode Pemeriksaan

Seluruh subyek yang diikuti penelitian dimintakan persetujuan (*informed consent*) melalui orang tuanya. Sebelum penelitian dilaksanakan, diawali dengan survei lapangan untuk mendapatkan data yang diperlukan sesuai kriteria inklusi selanjutnya dilakukan skrining.

4.6.1 Diagnosis Autisme

Lembar observasi diagnosis pasti autisme berdasarkan DSM-IV dilakukan oleh Psikiater, atau Psikolog. Kriteria diagnosis dalam lembar Observasi dibawah ini : harus ada enam hal atau lebih dari (1),(2), dan (3) atau paling sedikit dua dari (1), dan satu masing – masing dari (2) dan (3).

- Lembar Observasi diagnosis pasti autisme berdasarkan DSM-IV

Berikan Tanda 'V' jika Bapak/Ibu menemukan gejala di bawah ini :

Jenis Gangguan	No	Gejala	Check list (V)
Interaksi Sosial (1)	1	Interaksi Sosial tidak memadai a. Kontak mata sangat kurang b. Ekspresi muka kurang hidup c. Menolak untuk dipeluk d. Cuek (tidak menengok ketika dipanggil) e. Menangis atau tertawa tanpa sebab	
	2	Tidak bisa bermain dengan teman sebaya	
	3	Tidak dapat merasakan apa yang dirasakan orang lain	
	4	Kurangnya hubungan sosial dan emosional yang timbal balik	
	Minimal terdapat 2 gejala -----Jumlah gejala		
Komunikasi dan Kelompok (2)	1	Bicara lambat atau sama sekali tidak berkembang, bahasa isyarat tidak berkembang	
	2	Apabila bisa bicara tapi tidak dipakai untuk komunikasi	
	3	Sering menggunakan bahasa aneh yang diulang-ulang	
	4	Bermain kurang variatif, kurang imajinatif dan kurang meniru	
Minimal terdapat 1 gejala -----Jumlah gejala			
Perilaku tidak wajar (3)	1	Mempertahankan satu minat atau lebih, dengan cara yang sangat khas dan berlebihan	
	2	Terpaku pada satu kegiatan ritualistic atau rutinitas yang tidak ada gunanya, misalnya menciumi makanan sebelum dimakan	
	3	Ada gerakan-gerakan aneh yang khas dan diulang-ulang	
	4	Seringkali terpukau pada bagian tertentu dari suatu benda	
Minimal terdapat 1 gejala -----Jumlah gejala			
Jumlah Total Gejala			

4.6.2 Metode Pengukuran Sensitifitas Taktil Sentuhan dan Nyeri

- **Hammer Refleks**

Untuk tes penilaian sentuhan/*Touch Assessment Test* dengan cara: disentuhan dan digoreskan pada kulit lengan selama 1.5 detik dengan mata tertutup. Kemudian diminta untuk memberitahu dimana mereka merasakan

stimulus sentuhan pada lengan kiri atau kanan dilakukan secara acak sebagai awal sebelum tes, sedangkan prosedurnya adalah sebagai berikut:

Sentuhan pertama dapat dirasakan oleh semua testi. Kemudian Setelah ini, para peserta diminta untuk memberitahukan dimana mereka merasakan stimulus dengan mengatakan “kiri” atau “kanan”. Perintah tersebut dilakukan secara acak. Sebuah prosedur “metode batas” dengan melakukan tiga percobaan dimana seluruh peserta dapat merasakan.

Selanjutnya pada dua percobaan secara berturutan para peserta tidak mampu merasakan/ mendeteksi stimulus.

Goresan pertama dapat dirasakan oleh semua testi. Kemudian Setelah ini, para peserta diminta untuk memberitahukan dimana mereka merasakan stimulus dengan mengatakan “kiri” atau “kanan”. Perintah tersebut dilakukan secara acak. Sebuah prosedur “metode batas” dengan melakukan tiga percobaan dimana seluruh peserta dapat merasakan.

Selanjutnya pada dua percobaan secara berturutan para peserta tidak mampu merasakan/ mendeteksi stimulus

- Kuesioner / Pengisian formulir *Short Sensory Profil* (SSP).

Orang tua anak yang menjadi sampel diberi suatu kuesioner *Short Sensory Profil* (SSP). SSP adalah kuesioner pengasuhan yang terdiri dari 38 item untuk mengungkap pengalaman sensorik dalam kehidupan sehari hari anak mereka. Pada kuesioner SSP dengan menggunakan skor skala taktil, orang tua diminta untuk menjelaskan perilaku anak mereka sesuai item SSP dengan kategori: Selalu = 1; Tidak Pernah = 5 (Tomchek & Dunn, 2007).

Tabel 6 Kuesioner Short Sensory Profile (SSP)

Item	No	Keterangan	Selalu	Tidak Pernah
Sensitivitas Sentuhan	1	Tampak terlihat tidak senang ketika diminta untuk merapikan diri (missal: memakai baju dan menyisir rambut)		
	2	Lebih suka pakaian lengan panjang ketika panas; lengan pendek ketika dingin		
	3	Menghindari jalan tanpa alas kaki, terutama di rumput atau pasir		
	4	Bereaksi secara emosional atau agresif terhadap sentuhan		
	5	Suka menghindar dari percikan air		
	6	Memiliki kesulitan berdiri dekat orang lain		
	7	Menggosok atau menggaruk bagian yang disentuh orang lain		
Sensitivitas Pembau/ Rasa	8	Menghindari rasa tertentu pada makanan atau bau makanan yang biasanya merupakan bagian dari makanan anak-anak		
	9	Hanya mau makan makanan dengan rasa tertentu		
	10	Membatasi diri makan makanan dengan tekstur (misalnya makanan padat / lembek, kasar / halus atau suhu(panas / dingin)		
	11	Pemilih makanan khususnya yang terkait dengan tekstur makanan tersebut		
Sensitivitas Gerakan	12	Menjadi lebih cemas atau tertekan ketika kakinya tidak menginjak tanah		
	13	Takut jatuh atau berada di ketinggian		
	14	Tidak suka kepala terbalik		
Sensasi Mencari	15	Menyukai suara asing atau mencari sumber suara		
	16	Memperhatikan semua gerakan dan mengganggu aktivitas rutin		
	17	Terlalu bersemangat selama aktivitas bergerak		
	18	Menyentuhorangan benda-benda / suka menyentuh bagian tertentu dari suatu benda dan orang		
	19	Wajah tampak tidak ada ekspresi		
	20	Melompatdari satuaktivitas ke aktivitas lainnyasehinggamengganggu sa'at bermain		
	21	Membiarkan pakaiannya melilit atau sesak pada tubuh		
Penyaringan informasi melalui pendengaran	22	Apakah terganggu atau mengalami kesulitan fungsi jika terjadi banyak kebisingan di sekitar		
	23	Tampaknya tidak mendengar atau empathy terhadap apa yang di katakan orang		
	24	Tidak dapat bekerja dalam situasi kebisingan		
	25	Memiliki kesulitan dalam menyelesaikan tugas ketika radio dihidupkan		
	26	Tidak merespon sa'at namanya dipanggilwalaupun kita tahu pendengaran anak normal		
	27	Memiliki kesulitan mengubah perhatian / minat yang sangat sempit		
Daya gerakan rendah/ kelemahan	28	Tampak memiliki otot-otot yang lemah (tidak terlatih)		
	29	Mudah lelah khususnya sa'at berdiri/ menggunakan anggota geraknya		
	30	Memiliki genggam tangan yang lemah		
	31	Tidak punya kemampuan untuk mengangkat benda benda berat		
	32	Butuh sandaran untuk membantu dirinya		
	33	Daya tahan yang lemah/ mudah merasakan kelelahan		
Sensitivitas Visual/Auditori	34	Merespon secara negative terhadap suara keras yang tiba-tiba terdengar		
	35	Sering menutup telinga untuk melindungitelingadari suara bising		
	36	Mudah silau atau tidak nyaman dengan sinar matahari atau lampu yang terang		
	37	Mengamati gerakan setiap orang yang berada di sekitar ruangan		
	38	Sering menggosok atau menyipitkan mata untuk melindungi matadari cahaya		

**) Keterangan Skor: Selalu = 1 ; Tidak pernah = 5

4.6.3 Pemeriksaan Laboratorium

4.6.3.1 Pengambilan Serum

Darah sebanyak 3 ml diambil dari pembuluh darah vena masing-masing kelompok yaitu anak sehat (Tidak Autisme) dan autisme dengan spuit 3 ml. Darah dimasukkan ke dalam vacutainer kemudian didiamkan selama 1 jam. Darah di centrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 7 menit.

Supernatan diambil dan dimasukkan ke dalam tube 1,5 ml dan disimpan pada suhu -40°C untuk pemeriksaan lanjutan.

4.6.3.2 Isolasi DNA

Darah diambil 3 ml dengan spuit steril kemudian dimasukkan dalam tabung yang berisi EDTA, kemudian digoyangkan perlahan agar darah dan anti-koagulan bercampur dengan baik. Leukosit sebanyak 100 μL diambil kemudian ditambahkan 900 μL larutan nuklei lisis. Leukosit diambil 300 μL dari tabung mikro sentrifus pertama dan dimasukkan ke dalam tabung kedua kemudian tabung dibolak-balikkan supaya cairannya bercampur baik. Tabung yang berisi leukosit diinkubasi selama 10 menit pada suhu ruang.

Setelah diinkubasi leukosit diputar dengan kecepatan 13.500 rpm selama 2 menit pada temperatur ruang. Supernatan diambil sebanyak mungkin tanpa mengganggu pellet putih yang tampak. Lebih kurang 10-20 μL cairan residu akan tertinggal dalam tabung tersebut. Tabung di-vortex dengan kuat selama 10 detik agar sel-sel darah putih tersuspensi kembali. Larutan ditambahkan 300 μL larutan nuklei lisis kedalam suspensi diatas. Campurkan dengan menggunakan pipet 6 kali untuk melisis sel-sel darah putih. Larutan akan menjadi viscous (kental). Jika terlihat gumpalan, maka larutan diinkubasikan pada 37°C sampai gumpalan tersebut larut. Larutan didinginkan pada temperatur ruangan.

Larutan ditambahkan larutan RNAase 1,5 μL dan bolak - balikkan tabung 2-5 kali untuk mencampurnya. Diinkubasi pada 37°C selama 15 menit dan kemudian dinginkan pada temperatur ruangan. Ditambah larutan "protein precipitation" sebanyak 100 μL kedalam larutan yang diperoleh pada langkah 9 atau 10 dan vortex dengan kuat selama 10-20 detik. Gumpalan protein yang kecil mungkin akan terlihat. Larutan disentrifugasi 13.500 rpm (1 3.000 - 16.000 x g) selama 3 menit, pada temperatur ruangan. Pellet protein yang berwarna coklat tua akan terlihat. Dipindah supernatannya kedalam tabung Eppendorf steril yang berisi 300 μL isopropanol (temperatur ruangan). Tabung dibalikkan perlahan-lahan supaya larutan bercampur dan akan terlihat massa seperti benang-benang putih (DNA-strands). Sentrifusi pada 13.500 rpm (1 3.000 - 16.000 x g) selama 1 menit pada temperatur ruangan. DNA akan terlihat sebagai pellet kecil yang putih. Buang supernatant dan tambahkan 300 μL 70% etanol (temperatur ruangan). Bolak-balikkan tabung perlahan beberapa kali untuk mencuci pellet DNA. Sentrifusi lagi seperti pada langkah 15 diatas. Dengan hati -hati aspirasikan etanol (menggunakan pipet) angin sampai pelletnya terbuang. Letakkan tabung secara terbalik diatas kertas absorben dan keringkan di udara selama 10- 15 menit. Ditambah 100 μL larutan rehidrasi DNA dan rehidrasi DNANYa dengan menginkubasikan tabung pada 65 °C selama 30-60 menit. Secara periodik, campurkan larutan dengan cara menepuk tabung perlahan. Boleh juga dengan cara membiarkannya pada 4 °C selama satu malam. DNA disimpan pada temperatur 2-8°C atau untuk jangka panjang pada -20°C

4.6.3.3 Penentuan Kualitas DNA

Uji kualitas DNA dilakukan dengan proses elektroforesis dalam larutan 0,5 xTBE. Larutan DNA hasil isolasi, diambil sebanyak 3 μL dan dicampur

dengan 2 ullaarutan *loading dye*, dimasukkan ke dalam sumuran gel, pada 0,8 % agarose. Separasi DNA pada gel ini dilakukan selama 1,5 jam pada tegangan 90 volt dengan menggunakan alat pemisah elektroforesis horisontal, kemudian dialiri listrik dari kutub negatif ke kutub positif (+) dan dalam kondisi netral dengan pH 7-8, DNA bermuatan negatif (-), sehingga akan bergerak dari kutub negatif ke kutub positif dalam larutan buffer ketika dialiri listrik. Setelah proses elektroforesis selesai, gel direndam dalam larutan Ethidium Bromida dengan konsentrasi 0,5 ul/ml selama 5-10 menit, proses ini dikenal dengan pewarnaan. Maksud dari perendaman ini adalah agar Ethidium Bromida dapat terserap oleh DNA dan dengan bantuan sinar UV, maka gel yang ada DNANYA dapat dilihat. Perlakuan selanjutnya adalah perendaman gel dalam dH₂O selama 5-10 menit, yang bertujuan untuk menghilangkan senyawa Ethidium Bromida yang terikat secara non spesifik pada bagian gel yang tidak ada DNA-nya .

4.6.3.4 Penetapan Polimorfisme Gen GABRB3

Menetapkan polimorfisme gen GABRB3 menggunakan metoda *Real Time PCR* dan desain pemeriksaan multipleks yang tervalidasi untuk mendeteksi perbedaan alel pada Genotip dan SNPs. Primer 5'-CTCTTGTTCTGTTGCTTTCAATACAC-3' dan antisens primer 5'-CACTGTGCTAGTAGATTTCAGCTC-3 digunakan untuk mengamplifikasi genom GABRB3 (Yoo et al, 2009). Sebanyak 43 SNP dipilih, untuk mendapatkan cakupan maksimal gen pada tes genotip sebesar 99,45 % (TaqMan SNP tes genotip; Applied Biosystems Inc, Foster City, CA, USA) (Tavasoli, 2012).

Prinsip Real Time PCR

- Tambahkan enzim restriksi pada ekstrak DNA untuk memotong bagian basa nukleotida yang tidak di amplifikasi, kemudian dipanaskan pada suhu $> 95^{\circ}\text{C}$ selama 10' terjadi denaturasi double strand menjadi single strand DNA, selanjutnya masukkan ke dalam es. Untuk mengetahui jumlah DNA yang terdapat dalam sel

- Diukur menggunakan sinar U.V. pada panjang gelombang 260-280 nm.

- Persiapan Reaksi *Real Time PCR*

- ✓ Proses penambahan bahan untuk reaksi PCR adalah sebagai berikut:

- 10 ng DNA template
- 400 nM tiap primer
- 400 nM tiap probe
- 200 μM tiap dNTP
- 3 nM MgCl_2
- 20 nM Tris-HCl, pH 8,4
- 50 nM KCl
- 2,25 U i TagTM DNA polymerase
- Sterile nuclease-free water 25 μl

- ✓ Dilakukan optimasi untuk amplifikasi dengan 2 kontrol yaitu : 1)

Positif jika sesuai dengan target, dan 2) Negatif jika tidak mengandung kontaminan/ steril.

- Amplifikasi: Campuran antara bahan dengan reagen PCR masukkan kedalam alat *Real Time-PCR* yang terdiri dari 2 siklus yaitu :

I. 1 x ulangan dengan suhu 95°C dengan waktu 3,5'

II. 50 x ulangan :

- 49 x ulangan dengan suhu 95°C dengan waktu 10"

- 1 x ulangan dengan suhu 58°C dengan waktu 45 "

Setelah amplifikasi, maka untuk mengetahui jumlah DNA yang terdapat dalam sel diukur dengan Elektroforesis menggunakan paparan sinar U.V.

4.6.3.5 Penentuan Kadar GABA Serum

Pengukuran kadar GABA menggunakan metode ELISA. Bahan yang digunakan adalah human GABA elisa kit (Elabscience, Wuhan). Pemeriksaan GABA dalam plasma ditentukan dengan menggunakan human GABA ELISA Kit.

Pada uji GABA langkah awal adalah menentukan jumlah well yang digunakan pada microtiter. Untuk pembuatan kurva standar, pipet 100 μ l assay buffer ke dalam sumuran (sebagai blank well), standart GABA diambil 100 μ l ke dalam well yang telah ditentukan. Untuk sampel perlakuan, hal yang dilakukan adalah memipet 100 μ l masing-masing sampel perlakuan dan dimasukkan ke dalam well. Microtiter diinkubasi pada suhu 37 °C selama 2 jam. Masing-masing well dicuci dengan wash buffer 3x 400 μ l. Kemudian masing-masing well diisi 100 μ l *antibody*, kecuali pada blank well. Microtiter diinkubasi pada suhu 37 °C selama 1 jam. Masing-masing well dicuci dengan wash buffer 3x 400 μ l. Masing-masing well diisi 100 μ l *conjugate*, kecuali pada blank well. Microtiter diinkubasi pada suhu 37 °C selama 30 menit. Masing-masing well dicuci dengan wash buffer 3x400 μ l. Substrat TMB dipipet sebanyak 100 μ l dan dimasukkan pada masing-masing well, selanjutnya diinkubasi selama 30 menit pada suhu ruang. Stop solution (HCl) dipipet sebanyak 100 μ l dan dimasukkan pada masing-masing well selama 5 menit. Pembacaan nilai absorbansi dilakukan pada OD 450 nm.

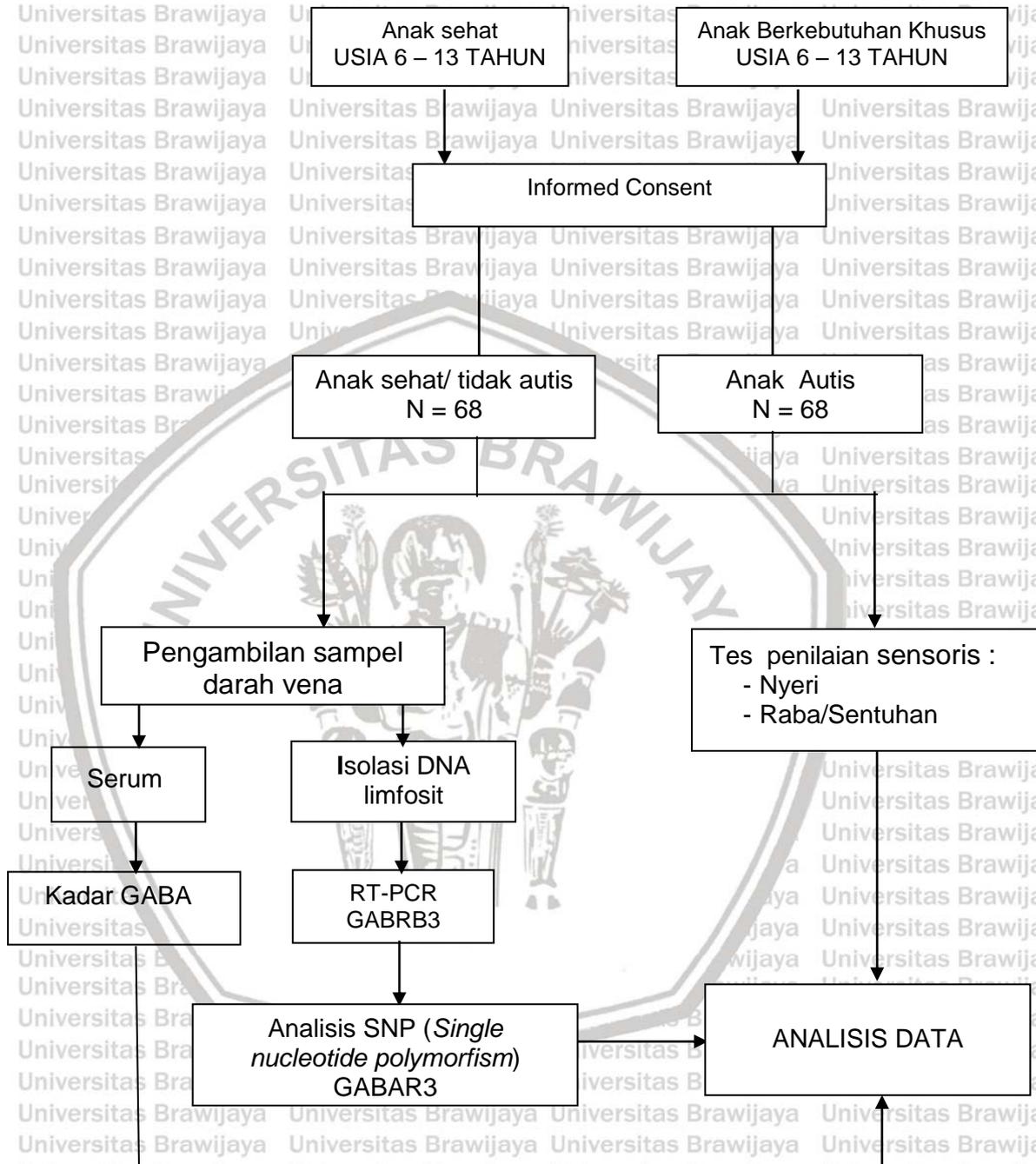
4.7. Prosedur pengambilan dan Pengumpulan data

Penelitian dilaksanakan setelah mendapat persetujuan dari Komisi Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Nomor 502/EC/KEPK/09/2015, tanggal 15 September 2015. Pengambilan dan pengumpulan data yang dilakukan mencakup: Pencatatan data dasar/karakteristik subyek, data kelainan-kelainan spesifik yang ditemukan, pencatatan seluruh hasil pemeriksaan/pengamatan yang dilakukan selama penelitian sesuai dengan prosedur kerja penelitian. Data dicatat dalam logbook yang telah disiapkan.

4.8. Cara Pengolahan dan Analisis

Data yang didapat ditabulasi dan dianalisis dengan statistik deskriptif dan inferensial. Data karakteristik sampel meliputi usia, dan jenis kelamin dianalisis dengan statistik deskriptif, ditampilkan dalam bentuk tabel. Perbedaan variasi SNP (polimorfisme) GABRB3 pada kromosom 15q11-13 dengan gangguan sentuhan taktil sensoris raba dan nyeri pada kelompok kasus-kontrol di analisis dengan uji beda Chie Square, dan selanjutnya dihitung resiko terjadinya kelainan (sensitifitas taktil sensoris raba dan nyeri pada alel/SNP tertentu dengan *Odds Ratio* (OR) menggunakan program statistik SPSS for window versi 17.0

4.9 Alur penelitian



Tabel 7 Alur Penelitian

BAB 5

HASIL DAN ANALISA

5.1 Skrening Subyek Penelitian

Penentuan subyek penelitian ini berdasar hasil skrening dengan menggunakan lembar observasi dari *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV* (DSM-IV) oleh psikolog.

Penelitian dilaksanakan di Pusat Layanan Anak Berkebutuhan Khusus PLA (Pusat Layanan Autisme) Kota Malang dan Blitar, SLB (Sekolah Luar Biasa), SD Negeri Inklusi untuk kelompok autisme dan SD Negeri sebagai kelompok tidak autisme di Kota Malang sesuai dengan kriteria.

Data diambil atas dasar persetujuan orang tua bagi anak Autisme maupun Tidak Autisme, masing masing kelompok ditetapkan sebanyak 68 orang. Pada penelitian ini sampel dari kelompok Autisme 68 orang, sedangkan kelompok Tidak Autisme 67 orang. Hal ini karena adanya kendala dari pengambilan sampel darah dan persetujuan orang tua mereka. Adapun pemeriksaan polimorfisme dengan metode Sekuensing dilakukan analisis dengan metode ini pada 24 orang anak Autisme 20 orang Tidak Autisme.

5.2 Deskripsi Karakteristik Subyek Penelitian

Gambaran tentang karakteristik subyek penelitian hasil skrening disajikan pada Tabel 5.1 dibawah ini :

Tabel 5.1 Karakteristik Subyek Penelitian berdasarkan Umur dan Jenis kelamin

	Kelompok		p- value
	Peubah		
	Autisme (n=68)	Tidak Autisme (n=67)	
Usia Anak (tahun)			
6-13	55	43	0,0001
>13	13	24	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	51	29	0,0001
Perempuan	17	38	

Kelompok Autisme dan Tidak Autisme pada tabel 5.1 tampak menunjukkan ada perbedaan bermakna jenis kelamin dan usia berdasarkan uji Chie's square $p= 0,0001$

5.3 Sensoris Taktil sentuhan dan nyeri pada Subyek Autisme dan Tidak Autisme Berdasarkan Uji Kepekaan

Pada anak dengan autisme didapatkan adanya kendala dalam memproses input sensorik taktil Sentuhan dan Nyeri, sehingga tidak mampu dalam mengolah informasi penting dan cenderung mudah stres dan cemas (Kranowitz, 2005). Data tentang sensoris taktil Sentuhan dan Nyeri disajikan pada tabel 5.2

Tabel 5.2 Kategori Sensoris Taktil sentuhan dan nyeri pada kelompok Autisme dan Tidak Autisme Berdasar Uji Kepekaan

Kelompok	Taktil Sentuhan			Taktil Nyeri		Total
	Sensitif	Tidak sensitif	Total	Sensitif	Tidak sensitif	
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Autisme	62(91.18%)	6(8.82%)	68(100%)	64(94.12%)	4(5.88%)	68(100%)
Tidak Autisme	1(1.5%)	66(98.5%)	67 (100%)	1(8.96%)	66(91.04%)	67(100%)
	$p = 0.0001$			$p = 0.0001$		

Tabel 5.2 diatas menunjukkan sensoris Taktil Sentuhan pada kelompok Autisme memberikan respon sensitif sebanyak 62 (91,18%) orang sedangkan Tidak Autisme hanya 1 (1,5%) orang. Sensoris Taktil Nyeri pada kelompok Autisme memberikan respon sensitif sebanyak 64 (94,12%) orang dan Tidak Autisme 1 (8,96%) orang. Pada kelompok Autisme, baik sensoris Taktil Sentuhan maupun Nyeri keduanya memberikan respon sensitif lebih besar masing-masing (91,18%) dan (94,12%). Pada uji *Fisher exact* didapatkan $p = 0,0001$, artinya ada perbedaan bermakna Sensoris Taktil Sentuhan dan Nyeri antara kelompok Autisme dan kelompok Tidak Autisme (Lampiran 5).

5.4 Penilaian Sensoris pada Subyek Autisme dan Tidak Autisme Berdasarkan kuesioner Short Sensoris Profil (SSP)

Hasil laporan orang tua menggunakan kuesioner *Short Sensoris Profil* (SSP) tentang kemampuan anak untuk mengatur dan mengolah informasi yang masuk, mengukur performa anak pada aktifitas sehari hari sesuai dengan respon dan perilaku yang diharapkan. Pada penilaian sensoris taktil sentuhan dan nyeri menggunakan kuesioner SSP disajikan pada gambar 5.1 berikut dibawah ini :

Pada gambar 5.1 bertujuan untuk membandingkan hasil pengukuran SSP kelompok Autisme dengan Tidak Autisme berdasarkan laporan orang tua. Terdapat perbedaan hasil pengukuran SSP antara kelompok Autisme dengan Tidak Autisme pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

Sensitifitas Sentuhan (*Tactile*) : Pada kelompok Autisme ternyata tidak senang ketika diminta untuk merapikan diri (misalnya memakai baju dan menyisir rambut), lebih senang memakai pakaian lengan panjang ketika panas dan sebaliknya senang memakai pakaian lengan pendek ketika dingin, Menghindari jalan tanpa alas kaki, terutama di rumput atau pasir, Bereaksi secara emosional

atau agresif terhadap Sentuhan, Memiliki kesulitan berdiri dekat orang lain, dari item sensitifitas sentuhan ini ada perbedaan bermakna $p < 0,05$.

Sensitifitas Pembau/Rasa (*Taste*) : Pada penelitian ini didapatkan pada kelompok Autisme Menghindari rasa tertentu pada makanan atau bau makanan yang biasanya merupakan bagian dari makanan anak-anak, Hanya mau makan makanan dengan rasa tertentu, Membatasi diri makan makanan dengan tekstur (misalnya makanan padat / lembek, kasar / halus atau suhu (panas / dingin),

Pemilih makanan khususnya yang terkait dengan tekstur makanan tersebut, dari item sensitifitas sentuhan ini ada perbedaan bermakna $p < 0,05$.

Sensitivitas Gerakan (*Movement*) : Pada kelompok Autisme ditemukan ciri Takut jatuh atau berada di ketinggian, Tidak suka kepala terbalik ada perbedaan bermakna $p < 0,05$.

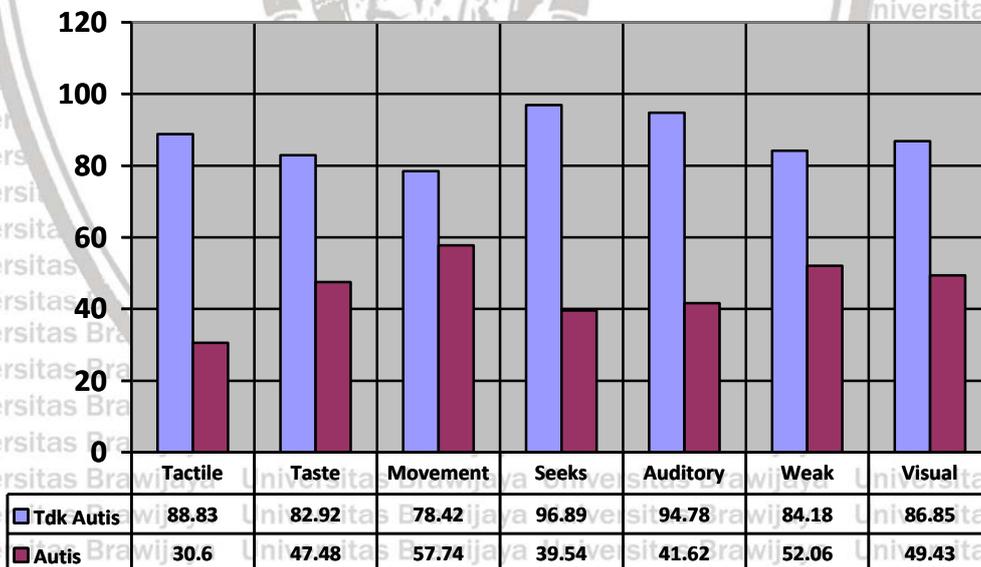
Sensasi Mencari (*Seeks*) : Pada kelompok Autisme lebih menyukai suara asing atau mencari sumber suara, memperhatikan semua gerakan dan mengganggu aktivitas rutin, terlalu bersemangat selama aktivitas bergerak, menyentuh orang dan benda-benda / suka menyentuh bagian tertentu dari suatu benda dan orang, wajah tampak tidak ada ekspresi, melompat dari satu aktivitas ke aktivitas lainnya sehingga mengganggu saat bermain komponen sensasi mencari ada perbedaan bermakna $p < 0,05$.

Penyaringan Informasi melalui Pendengaran (*Auditory*) : Pada kelompok Autis metampaknya tidak mendengar atau empathy terhadap apa yang di katakan orang, tidak dapat bekerja dalam situasi kebisingan, tidak merespon saat namanya dipanggil walaupun kita tahu pendengaran anak normal, Memiliki kesulitan mengubah perhatian / minat sangat sempit ada perbedaan bermakna $p < 0,05$.

Gerakan Rendah/ Kelemahan otot (*Weak*) : Pada kelompok Autisme tampak memiliki otot-otot yang lemah (tidak terlatih), mudah lelah khususnya saat berdiri/ menggunakan anggota gerakanya, Memiliki genggam tangan yang lemah, tidak punya kemampuan untuk mengangkat benda benda berat, Butuh sandaran untuk membantu dirinya ada perbedaan bermakna $p < 0,05$.

Sensitifitas pengamatan (*Visual*) : Pada kelompok Autisme tampak mudah silau atau tidak nyaman dengan sinar matahari atau lampu yang terang, dan sering menggosok atau menyipitkan mata untuk melindungi mata dari cahaya.

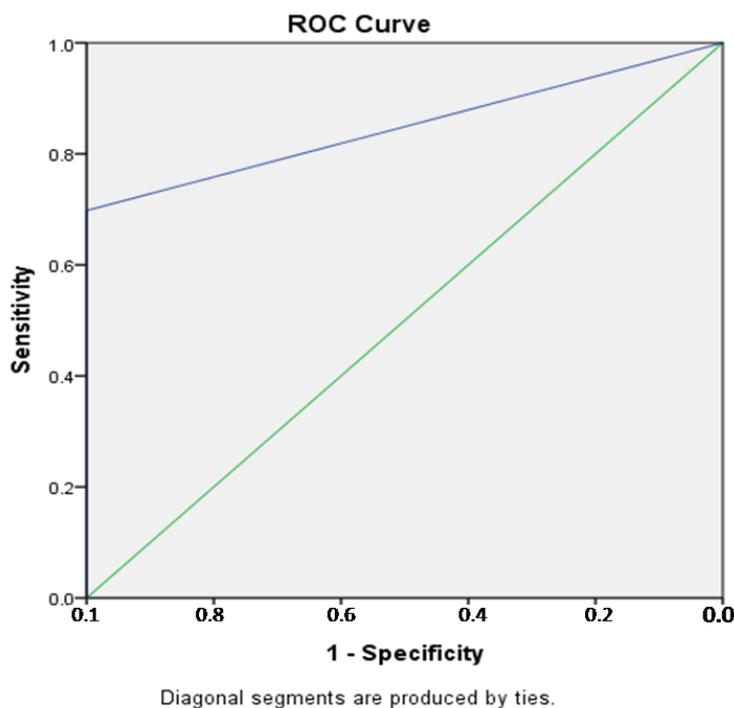
Setelah seluruh hasil pengamatan orang tua dengan SSP yaitu 38 item dilakukan analisis dengan uji Mann- Whitney, maka terdapat (821,57%) item memiliki perbedaan $p < 0.05$ sedangkan sisanya (18.43 %) menunjukkan perbedaan tidak bermakna $p > 0.05$ (lampiran 6).



Gambar 5.1 Grafik total persentase hasil kuesioner SSP pada Kelompok Autisme dan Tidak Autisme ($p < 0,05$)

5.5 Kadar GABA serum berdasarkan Nilai ROC

Pada hasil penelitian dengan uji sensitifitas dan spesifisitas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) didapatkan kadar GABA serum *Cut Off Point* (COP) sebesar 0,409 $\mu\text{mol/L}$ pada kelompok Autisme dan Tidak Autisme, didapatkan *Area under the curve* (AUC) = 84,9% (termasuk baik secara statistik). Kadar GABA dari hasil penghitungan ini dapat digunakan sebagai tehnik atau metode skrining untuk deteksi/ diagnostik Autisme pada 100 orang anak akan diperoleh sebanyak 85 orang anak Autisme. Hasil perhitungan pada tabel diatas menunjukkan *sensitifity* kadar GABA dengan COP $\geq 0,409$ sebesar 100 % dan *specificity* sebesar 70 %



Gambar 5.2 Hasil Curva ROC

Tabel Hasil Analisis Area Under the Curve (AUC)

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.849	.032	.000	.786	.911

Distribusi frekuensi kadar GABA subyek penelitian berdasarkan ROC dengan kategori di bawah atau di atas COP disajikan pada Tabel 5.3

Tabel 5.3 Kadar GABA Kelompok Autisme dan Tidak Autisme berdasarkan Cut Off Point (COP) 0,409 µmol/L

Kadar GABA (µmol/L)	Kelompok		p- value
	Autisme	Tidak Autisme	
	n (%)	n (%)	
≥ 0,409	39(69,8)	0(0)	0,0001
< 0,409	29(30,2)	67(100)	
Kadar Total	68	67	

Pada tabel 5.3 diatas menunjukkan bahwa sebagian besar (69,8%) kelompok Autis memiliki kadar GABA serum tidak normal (≥ 0,409 µmol/L) dan hanya (30,2%) kadar GABA serumnya kategori normal (< 0,409µmol/L). Pada kelompok Tidak Autis tidak ditemukan kadar GABA serum diatas COP, semua subyeknya memiliki kadar GABA serum dengan kategori normal (< 0,409 µmol/L) yaitu (100%) Berdasarkan uji Mann-Whitney ini menunjukkan ada perbedaan bermakna kadar GABA serum antara pada kelompok Autisme dengan kelompok Tidak Autisme (p= 0.0001, Lampiran 3).

5.6 Perbedaan Respon Sensoris taktil Sentuhan dan Nyeri berdasarkan Kadar GABA serum dengan COP 0,409 µmol/L

Pada kelompok Autisme adanya gangguan pengolahan sensoris taktil, maka dapat menyebabkan kesulitan dalam mempersepsikan suatu input sensoris taktil sentuhan dan nyeri secara tepat. Keadan ini disebabkan adanya gangguan pada medulla spinalis, dan saraf tepi. Disajikan pada tabel 5.4 dan tabel 5.5 dibawah ini :

Tabel 5.4 Perbedaan Respon Sensoris taktil Sentuhan berdasarkan Kadar GABA dengan COP 0,409 $\mu\text{mol/L}$ pada Kelompok Autisme

COP Kadar GABA	Kelompok Autisme				p- value
	Sensitif		Tidak Sensitif		
	(n)	%	(n)	%	
$\geq 0,409 \mu\text{mol/L}$	35	51,5	4	5,8	0.0001
$< 0,409 \mu\text{mol/L}$	24	35,3	5	7,4	
	59	86,8	9	13,2	

Pada tabel 5.4 diatas menunjukkan bahwa ada perbedaan sensitifitas Respon Sensoris taktil sentuhan pada kelompok Autisme berdasarkan COP 0.409 $\mu\text{mol/L}$, pada sebagian besar kelompok Autisme 51,5 % memiliki respon sensoris taktil sentuhan dengan kadar GABA diatas COP dan 35,3 % dengan kadar GABA dibawah COP memiliki respon sensoris taktil sentuhan yang sensitif. Berdasarkan uji statistik didapatkan $p = 0.0001$, sehingga dapat diartikan ada perbedaan bermakna antara respon sensitifitas taktil sentuhan dengan kadar GABA berdasar COP (Lampiran 4)

Tabel 5.5 Perbedaan Respon Sensoris taktil Sentuhan berdasarkan Kadar GABA dengan COP 0,409 $\mu\text{mol/L}$ pada Kelompok Tidak Autisme

COP Kadar GABA	Kelompok Tidak Autisme				p- value
	Sensitif		Tidak Sensitif		
	(n)	%	(n)	%	
$\geq 0,409 \mu\text{mol/L}$	0	0	0	0	-
$< 0,409 \mu\text{mol/L}$	1	0,05	66	99,95	
	1		66		

Pada 5.5 diatas menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan sensitifitas Respon Sensoris taktil sentuhan pada kelompok Tidak Autisme hampir semua subyek memiliki respon sensoris taktil sentuhan tidak sensitif sebesar

(99,95%) orang dan hanya (0,05%) orang memiliki respon sensoris taktil sentuhan yang sensitif dengan kadar GABA dibawah COP 0.409 $\mu\text{mol/L}$.

Tabel 5.6 Perbedaan Respon Sensoris taktil Nyeri berdasarkan Kadar GABA dengan COP 0,409 $\mu\text{mol/L}$ pada Kelompok Autisme

COP Kadar GABA	Kelompok Autisme		p- value
	Sensitif	Tidak Sensitif	
	(n)	(n)	
$\geq 0,409 \mu\text{mol/L}$	39	0	0.0001
$< 0,409 \mu\text{mol/L}$	25	4	
	64	4	

Pada tabel 5.6 diatas sensitifitas respon sensoris taktil nyeri pada kelompok anak Autisme berdasarkan COP 0,409 $\mu\text{mol/L}$ sebagian besar 57,4 % memiliki respon sensoris taktil nyeri dengan kadar GABA diatas COP dan 36,8 % dengan kadar GABA dibawah COP. Berdasarkan uji statistik antara respon sensitifitas taktil nyeri dengan kadar GABA berdasarkan COP pada kelompok anak Autisme ada perbedaan bermakna ($p= 0.0001$, Lampiran 5).

Tabel 5.7 Perbedaan Respon Sensoris taktil Nyeri berdasarkan Kadar GABA dengan COP 0,409 $\mu\text{mol/L}$ pada Kelompok Tidak Autisme

COP Kadar GABA	Kelompok Tidak Autisme		p- value
	Sensitif	Tidak Sensitif	
	(n)	(n)	
$\geq 0,409 \mu\text{mol/L}$	0	0	-
$< 0,409 \mu\text{mol/L}$	6	61	
Total	6	61	

Pada tabel 5.7 diatas menunjukkan bahwa pada kelompok Tidak Autisme memiliki respon sensoris taktil nyeri tidak sensitif dengan kadar GABA dibawah COP sebesar (99,1%) orang dan hanya (0.9%) memiliki respon sensoris taktil nyeri yang sensitif

5.7 Polimorfisme Gen GABRB3

Adapun pemeriksaan polimorfisme yang dilakukan dengan metode Sekuensing sebanyak 44 orang terdiri 24 orang anak Autisme dan 20 orang Tidak Autisme sesuai dengan kondisi serum darah yang memenuhi syarat untuk dilakukan analisis dengan metode ini.

Polimorfisme gen GABRB3 yang diperiksa adalah rs11636966 dan rs8023959 dengan metode Sekuensing. Hasil pemeriksaan alel rs11636966 adalah alel CC dan CT. Sedangkan rs8023959 alel AA dan alel AC.

Hubungan Autisme dengan hasil pemeriksaan rs11636966 dan rs8025939 terhadap sensoris taktil Sentuhan dan Nyeri dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 5.8 Perbedaan Polimorfisme gen GABRB3 rs11636966 kelompok Autisme dan Tidak Autisme

Gen GABRB3 SNP rs11636966	Kelompok		Total	p-value
	Autisme	Tidak Autisme		
Alel	n(%)	n(%)	n(%)	
CT	5 (11.4%)	0(0.0%)	5(11.4%)	0.030
CC	19 (43.2%)	20(45.5%)	39(88.6%)	
Total	24 (54.5%)	20(45.5%)	44(100%)	

Pada tabel 5.8 diatas tampak bahwa kelompok Autisme pada gen GABRB3 SNP rs11636966 terdapat alel CC (43.2%) dan alel CT terdapat (11.4%) sedangkan kelompok Tidak Autisme semua alel CC (45.5%). Sehingga kelompok Autisme dan Tidak Autisme berdasarkan analisa statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada SNP rs11636966 (p=0.030).

Tabel 5.9 Perbedaan Polimorfisme gen GABRB3 rs8025939 pada kelompok Autisme dan Tidak Autisme

Gen GABRB3 SNP rs8025939	Kelompok		Total	p-value
	Autisme	Tidak Autisme		
Alel	n(%)	n(%)	n(%)	
AC	2(4.5%)	0(0.0%)	2(4.5%)	0.186
AA	22(50.0%)	20(45.5%)	42(95.5%)	
Total	24(54.5%)	20(45.5%)	44(100%)	

Pada tabel 5.9 diatas tampak bahwa kelompok Autisme pada gen GABRB3 SNP rs8025939 selain terdapat alel AA (50.0%) ada alel AC sebanyak (4.5%) orang, sedangkan kelompok Tidak Autisme semuanya alel AA (45.5%) orang. Sehingga kelompok Autisme dan Tidak Autisme berdasarkan analisa statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada SNP rs8025939 ($p=0.186$).

Tabel 5.10 Hubungan hasil pemeriksaa gen GABRB3 rs11636966 dengan kelompok Autisme dan Tidak Autisme

Gen GABRB3 SNP rs11636966	Kelompok		p- value
	Autisme	Tidak Autisme	
alel	n(%)	n(%)	
CT	5(20.8%)	0(0.0%)	p=0.053
CC	19 (79.2%)	20(100%)	
Total	24	20	

Pada tabel 5.10 diatas Kelompok anak Autisme dari 24 orang sebanyak (79.2%) orang dan Tidak Autisme (100%) untuk gen GABRB3 rs11636966 dengan alel CC. Sedangkan alel CT hanya ditemukan pada kelompok anak Autisme sebanyak 5(20.8%) orang. Berdasarkan analisa statistik menunjukkan tidak terdapat hubungan antara kelompok anak Autisme dan Tidak Autisme dengan hasil pemeriksaan rs11636966 ($p=0.053$)

Tabel 5.11 Hubungan hasil pemeriksaan rs8025939 dengan kelompok Autisme dan Tidak Autisme

Gen GABRB3 rs8025939 alel	Autisme	Tidak Autisme	p- value
	n(%)	n(%)	
AC	1(4.5%)	0(0%)	p=1.000
AA	23(95.5%)	20(100%)	
Total	24	20	

Pada tabel 5.11 diatas pada kelompok anak Autisme dari 24 orang sebanyak (95.5%) orang dan Tidak Autisme (100%) untuk gen GABRB3 SNP rs8025939 dengan alel AA. Adapun alel AC hanya ditemukan pada kelompok anak Autisme sebanyak (4.5%) orang. Berdasarkan analisa statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kelompok anak Autisme dan Tidak Autisme dengan hasil pemeriksaan rs8025939 (p=1.000)

Tabel 5.12 Hubungan rs11636966 dan rs8025939 berdasarkan respon Sentuhan pada Kelompok Autisme

Gen GABRB3 rs11636966	Respon Sentuhan		Total n(%)	P-value
	Sensitif n(%)	Tidak Sensitif n(%)		
CT	5(21.7%)	0(0%)	5(20.8%)	p=1.000
CC	18(78.3%)	1(100%)	19(79.2%)	
Total	23(100%)	1(100%)	24(100%)	

Gen GABRB3 rs8025939	Respon Sentuhan		Total n(%)	P-value
	Sensitif n(%)	Tidak Sensitif n(%)		
AC	2(4.5%)	0(0%)	2(4.5%)	p=1.000
AA	22(50.0%)	20(45.5%)	42(95.5%)	
Total	24(54.5%)	20(45.5%)	44(100%)	

Pada tabel 5.12 diatas respon sentuhan sensitif kelompok anak Autisme dari 24 orang sebanyak (78.3%) orang dengan alel CC dan alel CT didapatkan (21.7%) orang pada gen GABRB3 rs11636966. Berdasarkan analisa statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara autisme dengan hasil pemeriksaan rs11636966 (p=1.000). Adapun gen GABRB3 rs8025939 tampak

bahwa respon sentuhan sensitif pada kelompok Autisme dari 24 orang sebanyak (22.5%) orang dengan alel AA dan alel AC (4.5%) Berdasarkan analisa statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara autisme dengan hasil pemeriksaan rs8025939 ($p=1.000$).



BAB 6**PEMBAHASAN UMUM**

Pada bab ini membahas beberapa hasil penelitian yang telah dipaparkan pada hasil beserta analisis dan menjawab rumusan masalah yang telah diajukan sekaligus untuk membuktikan hipotesis yang berkaitan dengan judul penelitian. Hasil analisis dan pengujian hipotesis yang digunakan untuk menjelaskan kadar GABA serum dan hubungan antara *Single Nucleotide Polimorfisme* (SNP) GABRB3 dengan sensitifitas taktil sentuhan/ raba dan nyeri/sakit pada anak.

6.1 Diskripsi Karakteristik responden

Diagnosis autisme ditegakkan berdasarkan DSM-IV (*Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition*) berdasar kriteria ICD – 10 (*International Classification of Disease, 10th Edition*), pada anak terdapat gangguan perkembangan di otak (*neuro developmental*) yang menyebabkan tidak dapat berfungsi secara normal. Hal ini ditunjukkan dengan hambatan termanifestasi pada perilaku penyandang Autisme yang secara menonjol pada 3 bidang yaitu interaksi sosial, komunikasi dan kemampuan bermain secara imajinatif serta adanya perilaku *stereotype* pada minat dan aktivitasnya.

6.1.1 Usia Anak terhadap homogenitas

Pada penelitian ini sebagai partisipan diambil anak Autisme usia 6-13 tahun karena mendekati kelompok usia terbanyak anak di Indonesia pada tahun 2013. Dari hasil uji statistik *normalitas* didapatkan $p > 0,05$ sehingga menunjukkan tidak ada perbedaan artinya seluruh subyek bersifat homogen dan mewakili untuk penelitian.

Akibat terganggunya perkembangan otak ini tampak pada anak sebelum usia 3 tahun. Sedangkan pada anak normal kondisi gangguan perkembangan tersebut tidak tampak. Di Indonesia, pada tahun 2013 diperkirakan terdapat lebih dari 112.000 anak yang menderita Autisme dalam usia 5-19 tahun berdasarkan kriteria DSM-IV (CDC 2012).

6.1.2 Jenis kelamin

Ciri anatomi jenis kelamin manusia ditentukan oleh 2 kromosom homolog X dan Y yang berpasangan. Pada wanita sepasang kromosom homolog X (XX), tetapi laki laki memiliki kromosom X dan Y. Pada table 5.1 sebaran jenis kelamin laki laki pada anak Autisme lebih banyak dibanding dari perempuan. (perbandingan 4:1) berdasarkan hasil pengamatan. Ada beberapa varian gen terdapat dalam kromosom X berhubungan dengan timbulnya suatu kelainan pada anak. Hal ini mencerminkan kemungkinan keterlibatan dari kromosom X sebagai faktor genetik memainkan peran penting terjadinya kelainan pada anak ASD termasuk Autisme, hal ini sejalan dengan Persico & Bourgeron, 2006; Abrahams & Geschwind, 2008. (Persico & Bourgeron, 2006; Abrahams & Geschwind, 2008)

Hasil penelitian Jamain *et.al.* membuktikan bahwa gen tertentu pada kromosom X dapat berpengaruh terhadap kemampuan interaksi sosial. Kromosom X dan Y berperan dalam determinasi seks individu. Seorang pria mempunyai satu kromosom X dan satu kromosom Y, sedangkan wanita mempunyai dua kromosom X. Bila ada gen yang tidak bekerja dengan baik pada salah satu kromosom X pada wanita maka gen pada kromosom X kedua dapat menggantikannya. Hal ini tidak terjadi pada pria karena mereka hanya mempunyai satu kromosom X. Ketiadaan kromosom cadangan menjelaskan mengapa beberapa kelainan yang dikenal sebagai kelainan terpaut X umumnya

terjadi pada pria. Selain kromosom X juga terkait dengan hormonal pada laki-laki lebih dominan hormon testosteron dibandingkan dengan hormon estrogen pada perempuan. Hormon testosteron pada anak laki-laki akan memperparah keadaan, sedangkan pada anak perempuan yang memiliki kadar hormon estrogen lebih banyak justru dapat memperbaiki kondisi (Jamain *et.al.*, 2003).

Pada Kromosom X terdapat neuroligin merupakan komponen penting pada sinaptogenesis (pembentukan sinap). Dua gen neuroligin yaitu Xq13 dan Xp22 yang dipisahkan guna melakukan beberapa kajian mutasi untuk dapat menemukan adanya keterlibatan terjadi kelainan genetik. Adanya penemuan beberapa mutasi bersifat non-konservatif pada NLGN3 dan NLGN, tetapi keduanya tidak dapat direplikasi pada sample individu yang berjumlah lebih besar (Freitag, 2007). Hal serupa, dua mutasi yang teridentifikasi dalam gen protein ribosom RPL 10 pada Xq28 tidak mengalami replikasi pada sub rangkaian kajian lain (Klauck *et al.*, 2006; Gong *et al.*, 2009). Kajian kajian mutasi perlu dikembangkan untuk menentukan keterlibatan kromosom X pada kejadian kelainan genetik.

6.2 Perbedaan sensoris pada anak Autisme dan Tidak Autisme

Korteks serebri memiliki area yang luas dan berperan bagi fungsi sensorik tubuh. Stimuli dari luar tubuh dikirim oleh reseptor sensorik spesifik sebagai suatu signal ke bagian korteks serebri untuk diolah kemudian hasilnya merupakan respon yang sesuai dengan signal tersebut selanjutnya akan dikirim balik ke efektor yang dituju (Baehr & Frotscher, 2005).

Individu dengan integrasi sensorik yang baik, maka otak memiliki kemampuan untuk mengorganisasi dan memproses input sensorik. Individu dapat menggunakan input sensoris tersebut untuk merespon secara tepat pada situasi khusus terhadap suatu stimulus/ rangsangan dari luar dirinya. Sedangkan

pada kelompok Autisme sebaliknya adanya disfungsi sensorik, maka terjadi gangguan yang berdampak pada gangguan motorik pencatatan dan interpretasi sensorik mengakibatkan masalah pada proses belajar, perkembangan, atau tingkah laku.

Pada penelitian ini, kelompok Autisme memberikan respon sensitif lebih banyak dibandingkan kelompok Tidak Autisme, terhadap sensoris sentuhan dan nyeri yang dapat dilihat pada tabel 5.2. Hasil penelitian ini menunjukkan ada perbedaan bermakna ($p < 0.0001$) setelah dianalisis dengan uji Mann-whitney.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Kranowitz (2005) tentang adanya gangguan pengolahan sensoris dan paling banyak muncul diantaranya yaitu gangguan dalam regulasi respon terhadap input sensorik, hipersensitif terhadap suara dan sentuhan. Selain itu Kranowitz (2005) juga menyatakan bahwa karena adanya permasalahan dalam memproses input sensorik menyebabkan anak ASD tidak mampu menyaring input-input sensorik yang tidak relevan, sehingga seringkali gagal dalam mengolah informasi penting dan cenderung mudah stres dan cemas.

Masalah gangguan pengolahan sensoris menyebabkan gangguan pada proses pengorganisasian input taktil yang sering dialami oleh sebagian besar individu sindroma Autisme. Keadaan ini mengakibatkan sensasi dari lingkungan yang dicatat dan diinterpretasikan di otak atau susunan saraf pusat mengalami gangguan. Hal ini karena gangguan sistem sensorik sebagai fungsi dasar bagian somatik menghantarkan informasi sensorik dari reseptor di seluruh permukaan tubuh melalui saraf saraf tepi masuk sistem saraf pusat terganggu (Kranowitz, 2005).

Informasi sensorik dari reseptor dihantarkan ke berbagai daerah sensorik yang ada pada medula spinalis bagian dorsal menyilang masuk ke medula oblongata naik lewat pons kemudian menuju otak kecil (cerebelum) dilanjutkan

ke otak tengah dan thalamus (*mid brain*) menuju korteks pada wilayah somato sensorik. Informasi ini melalui saraf saraf tepi masuk kedalam sistem saraf pusat kemudian dihantarkan ke berbagai daerah sensorik yang ada pada medula spinalis bagian dorsal menyilang masuk ke medula oblongata naik lewat pons menuju otak kecil (cerebelum) dilanjutkan ke otak tengah dan thalamus (*mid brain*) menuju korteks pada wilayah somato sensorik. Adanya gangguan somato sensorik pada anak Autisme melalui resptor neurotransmitter GABA yang berlebihan dapat mengurangi kemampuan anak untuk merespon rangsangan dari luar. Sensasi ini kemudian akan mempengaruhi gerakan atau respon motorik yang selanjutnya merupakan umpan balik bagi otak (Rydeen, 2001). Selanjutnya dalam merespon stimulasi sensoris anak akan memberikan respon yang tampaknya tidak sesuai dengan stimulasi yang diterima.

6.2.1 Perbedaan respon sensorik taktil sentuhan dan nyeri pada anak Autisme dan Tidak Autisme

Pada gambar 5.1 untuk membandingkan hasil pengukuran kuesioner SSP berdasarkan laporan orang tua, mayoritas tampak terdapat perbedaan bermakna $p < 0.05$ hasil pengukuran. Pada kelompok anak Autisme dan Tidak Autisme untuk item SPP diantaranya adalah sebagai berikut :

Sensitivitas Sentuhan (*Tactile*) : pada kelompok Autisme ternyata tidak senang ketika diminta untuk merapikan diri (misalnya memakai baju dan menyisir rambut), lebih senang pakaian lengan panjang ketika panas dan sebaliknya lengan pendek ketika dingin, menghindari jalan tanpa alas kaki, terutama di rumput atau pasir, bereaksi secara emosional atau agresif terhadap sentuhan, memiliki kesulitan berdiri dekat orang lain, dari item sensitifitas sentuhan.

Sensitivitas Pembau/Rasa (*Taste*): pada penelitian ini didapatkan pada kelompok Autisme tampak menghindari rasa tertentu pada makanan atau bau

makanan yang biasanya merupakan bagian dari makanan anak-anak, hanya mau makan makanan dengan rasa tertentu, membatasi diri makan makanan dengan tekstur (misalnya makanan padat / lembek, kasar / halus atau suhu (panas / dingin), memilih makanan khususnya yang terkait dengan tekstur makanan tersebut, dari item sensitifitas sentuhan.

Sensitivitas Gerakan (Movement) : takut jatuh atau berada di ketinggian, tidak suka kepala terbalik ada perbedaan bermakna $p < 0,05$ pada kelompok Autisme.

Sensasi Mencari (Seeks): menyukai suara asing atau mencari sumber suara, memperhatikan semua gerakan dan mengganggu aktivitas rutin, terlalu bersemangat selama aktivitas bergerak, menyentuh orang dan benda-benda / suka menyentuh bagian tertentu dari suatu benda dan orang, wajah tampak tidak ada ekspresi, melompat dari satu aktivitas ke aktivitas lainnya sehingga mengganggu saat bermain komponen sensasi mencari pada kelompok Autisme

Penyaringan Informasi melalui Pendengaran (Auditory) : tampaknya tidak mendengar atau *empathy* terhadap apa yang di katakan orang, tidak dapat bekerja dalam situasi kebisingan, tidak merespon sa'at namanya dipanggil walaupun kita tahu pendengaran anak normal, memiliki kesulitan mengubah perhatian / minat sangat sempit pada kelompok Autisme.

Gerakan Rendah/ Kelemahan (Weak) : tampak pada kelompok Autisme memiliki otot-otot yang lemah (tidak terlatih), mudah lelah khususnya sa'at berdiri/ menggunakan anggota gerakanya, memiliki genggam tangan yang lemah, tidak punya kemampuan untuk mengangkat benda benda berat, butuh sandaran untuk membantu dirinya.

Sensitivitas Pengamatan (Visual) : merespon secara negatif terhadap suara keras yang tiba-tiba terdengar, sering menutup telinga untuk melindungi

telinga dari suara bising, mengamati gerakan setiap orang yang berada di sekitar ruangan pada kelompok Autisme .

Pada penelitian ini, dari kelompok Autisme sebanyak kurang dari 40% yang tidak pernah mengalami gangguan *seek sensation*. Artinya lebih dari 60% kelompok anak Autisme selalu terganggu dengan *seek sensation* yaitu keinginan mencari suatu input dari berbagai sistem sensorik seperti taktil, vestibular, dan proprioseptif. Penelitian dengan hasil yang sama telah dilakukan oleh peneliti lain seperti Kientz & Dunn (1997), Rogers *et al.*, (2003), Watling *et al.*, (2001), dan Tomcheck & Dunn (2007). Namun terdapat penelitian yang menyatakan hanya terdapat sedikit perilaku *seek sensation* pada anak (Ermer & Dunn, 1998).

Pada aspek *auditory filtration*, lebih dari 58% kelompok Autisme selalu mengalami gangguan dibanding pada kelompok Tidak Autisme. Secara umum, kelompok Autisme memperlihatkan kesan tidak mendengarkan apa yang orang lain katakan, tidak merespon ketika dipanggil, dan sulit berkonsentrasi. Tetapi pada kelompok Tidak Autisme juga memperlihatkan kesan terganggu apabila terdapat kebisingan di sekitarnya. Berbeda dengan aspek *seek sensation* yang membuat anak Autisme aktif bergerak, sensitifitas auditori ini cenderung menyebabkan anak menjadi lebih pasif ketika terdapat rangsangan. Hasil ini sesuai dengan pernyataan dari Adrien *et al.*, (1987), Baranek (1999), Gilberg *et al.*, (1990), serta Osterling & Dawson (1994).

Gangguan rasa dan bau terjadi pada lebih dari 53% kelompok anak Autisme dilaporkan selalu menghindari rasa/aroma tertentu dari makan, hanya mau makan masakan tertentu dengan tekstur yang dikehendaki.

Gangguan sensitifitas taktil ditunjukkan oleh lebih dari 50% kelompok anak Autisme. Hal ini tampak dari perilaku tidak suka perawatan diri (misal: mengenakan baju, menyisir rambut), suka lengan panjang saat cuaca panas, suka lengan pendek saat dingin, tidak mau berjalan di area berumput atau pasir

tanpa alas kaki, bereaksi secara agresif saat disentuh, dan menolak berdiri dekat orang lain. Penelitian lain dengan hasil serupa telah dilakukan oleh Tomcheck & Dunn (2007), Baranek *et al.*, (1997), Cesaroni & Garber (1991), dan Grandin (1995).

Menurut Ayres (2005) taktil merupakan kemampuan seseorang dengan belajar dari lingkungan melalui perabaan. Taktil berpengaruh terhadap kemampuan seseorang untuk merasakan berat, halus, kasar, besar atau kecil dan berfungsi melindungi seseorang dari bahaya pada saat-saat tertentu, misalnya segera menarik tangan saat memegang sesuatu yang panas.

Sistem integrasi taktil penting untuk mengembangkan kesadaran tubuh (*body awareness*), kemampuan motorik halus, merencanakan gerakan motorik (*motor planning*) dan membuat seseorang menjadi nyaman dengan sentuhan.

Pada kelompok anak Autisme tampak ada permasalahan dalam pengorganisasian input taktil, misal : saat berada dalam kerumunan, bersentuhan dengan orang lain, selalu menarik diri saat disentuh, merasa terganggu dengan jenis pakaian atau makanan dengan tekstur kasar, menghindari jahitan label baju, dan rasa tidak nyaman lainnya saat bersentuhan dengan sesuatu. (Susanne *et al.*, 2007)

Kelemahan gerakan ditemukan pada 48% kelompok Autisme yang umumnya tampak memiliki otot yang lemah, mudah lelah, genggam tangan lemah, tidak mampu mengangkat benda berat, dan memerlukan penopang tubuh untuk tetap tegak.

Gangguan lain yang dialami oleh anak Autisme terjadi pada aspek sensitifitas visual/ auditori yang dialami oleh 50% anak. Tampak anak memberikan respon negatif terhadap suara keras yang terdengar tiba-tiba, menutup telinga apabila mendengar kebisingan, dan suka mengamati gerakan setiap orang yang berada di sekitarnya.

Aspek terakhir yang diamati dalam penelitian ini adalah sensitifitas gerakan. Sekitar 46% anak mengalami keluhan dalam aspek yang meliputi rasa takut jatuh, takut ketinggian, dan tidak mau posisi kepala terbalik di bawah.

Keadaan ini berkaitan dengan adanya gangguan berkaitan dengan motoris-sensoris yang tampak.

6.2.2 Perbedaan Kadar GABA dengan Sensoris Sentuhan dan Nyeri pada anak Autisme dan Tidak Autisme

Pada orang dewasa γ -Amino Butiric Acid (GABA) neurotransmitter inhibisi utama yang bekerja mengaktivasi reseptor GABA_A dan GABA_B melalui Guanine-nucleotide-binding protein dan second messenger. Aktivasi reseptor GABA_A menyebabkan pembukaan kanal Cl⁻ dan terjadi *influx* Cl⁻ sehingga terjadi hiperpolarisasi. Reseptor GABA_A mengaktivasi kanal ion kalsium (Ca²⁺) yang mengatur sintesis DNA (Represa and Ben-Ari, 2005). Aktivasi GABA_A menyebabkan peningkatan Ca²⁺ intraseluler dan menurunkan jumlah proliferasi *stem cell* (Liu *et al.*, 2005).

γ -Amino Butiric Acid (GABA) terlibat pada berbagai proses *excitatory/inhibitory* (E/I) glutamate dan GABA/ glycine di Sistem Saraf Pusat (SSP) diantaranya perilaku gelisah, fungsi kognitif, diskriminasi informasi, dan pintu gerbang sensori-motorik (Vinkers *et al.*, 2010). Pada kasus Autisme (GABA) sebagai neurotransmitter diduga terjadi disfungsi dari signal GABAergik pada awal perkembangan. Hal ini menyebabkan proses *excitatory/inhibitory* (E/I) glutamate dan GABA/ glycine tidak seimbang pada jalur saraf motoris maupun sensoris karena disfungsi dari signal GABAergik. Hal ini mempengaruhi penyajian informasi motorik sensorik menyebabkan perubahan tingkah laku anak yang dapat diamati : kognitif, persepsi sensori, motorik, afeksi atau mood, tingkah laku agresif dan berbahaya (Hallahan & Kauffman, 2009)

γ -Amino Butiric Acid (GABA) berlebihan menyebabkan kerusakan DNA pada neural stem cell sehingga gagal membentuk bagian-bagian otak fungsional.

Hal ini didukung oleh penelitian tentang ASD yang belakangan telah menemukan adanya kelainan anatomi pada bagian-bagian otak seperti serebelum, serebrum, amigdala, dan hipokampus (Hazlett *et al.*, 2005).

Dari penelitian ini diperoleh *Cut Off Point* (COP) kadar GABA sebesar 0,409 $\mu\text{mol/L}$ berdasarkan Nilai ROC. Nilai ini dapat digunakan untuk membedakan kadar GABA serum pada kelompok Autisme dan Tidak Autisme.

Pada Tabel 5.3 tampak kelompok Autisme sebagian besar memiliki kadar GABA dengan COP yaitu $\geq 0,409 \mu\text{mol/L}$; sedangkan pada kelompok Tidak Autisme kadar GABA dibawah COP $< 0,409 \mu\text{mol/L}$. Berdasarkan uji *Mann-Whitney*

didapatkan $p = 0,0001$ kadar GABA pada kelompok Autisme dan Tidak Autisme menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan nilai COP (COP) $0,409 \mu\text{mol/L}$.

Kadar GABA dengan COP $> 0,409 \mu\text{mol/L}$ kelompok Autisme dapat menyebabkan kerusakan DNA pada neural stem cell karena kadar GABA nya berdasar mean rank diatas COP, sehingga gagal membentuk bagian-bagian otak fungsional. Keadaan inilah penyebab terjadinya gangguan pada anak Autisme.

Sebuah penelitian Spektroskopi Resonansi Magnetik pada manusia menyatakan bahwa penurunan nilai ambang batas sensoris taktil menunjukkan hubungan secara signifikan dengan berbagai kadar GABA dalam korteks sensorimotor (Puts, *et al.*, 2011). Sa'at ini GABA sebagai neurotransmiter utama di otak masih belum banyak penelitian dilakukan untuk diagnosis yang berkaitan dengan gangguan sensoris taktil anak. Sehingga penelitian ini sangat penting dilakukan karena untuk mengungkap patomekanisme pada anak dengan sensoris taktil yang menjadi masalah pada anak.

Pada tabel 5.4 menunjukkan bahwa Anak autisme memiliki hubungan antara sensoris sentuhan dengan kadar GABA berdasarkan COP $\geq 0,409 \mu\text{mol/L}$.

Pada anak autisme pada saat disentuh menunjukkan kategori respon sensitif 51,5% dan tidak sensitif 5,8%. Sedangkan pada Tidak Autisme sensoris sentuhan dengan kadar GABA berdasarkan COP $<0,409 \mu\text{mol/L}$ sebanyak 99,95% untuk kategori tidak sensitif. Keadaan ini menunjukkan bahwa kadar GABA serum memiliki hubungan dengan masalah memproses input sensorik sentuhan. Dalam penelitian ini tampak pada anak Autisme memiliki kadar GABA lebih dari COP nya, sehingga mereka tidak mampu menyaring input-input sensoris yang tidak relevan dan mengakibatkan seringkali gagal mengolah informasi penting dan cenderung mudah stres dan cemas (Kranowitz, 2005).

Pada anak Autisme terlihat dengan jelas adanya gangguan pengolahan sensoris yaitu : 1) Sangat sensitif terhadap sentuhan, seperti tidak suka dipeluk, 2) Bila mendengar suara keras langsung menutup telinga, 3) Senang mencium-cium, menjilat mainan atau benda-benda, 4) Tidak sensitif terhadap rasa sakit dan rasa takut. (McMullen, 2001; Kranowitz, 2005). Adapun tabel 5.6 menunjukkan sensoris nyeri dengan kadar GABA berdasarkan COP $\geq 0,409 \mu\text{mol/L}$ pada anak Autisme sebanyak 57,4% untuk kategori sensitif dan 0% tidak sensitif. Sedangkan pada tabel 5.7 kadar GABA berdasarkan COP $<0,409 \mu\text{mol/L}$ pada kelompok Tidak autisme sebanyak 91% tidak sensitif dan 0,9% sensitive, sehingga COP $0,409 \mu\text{mol/L}$ kadar GABA ini sebagai petunjuk kondisi normal atau tidak normal terhadap kondisi yang berkaitan system saraf motoris maupun sensoris.

Keterlibatan GABA dalam patofisiologi pada gangguan psikiatri telah lama dipelajari dan peningkatan kadar GABA diantaranya seperti ADHD, Skizofrenia, gangguan mood, dan gangguan kecemasan (Guidotti *et al.*, 2000; Sanacora *et al.*, 1999; Goddard *et al.*, 2001). Sedangkan berdasarkan Dossche *et al.*, (2002) menyatakan adanya peningkatan kadar GABA pada anak usia 5-15 tahun dan Vinkers *et al.*, 2010 neurotransmitter GABA berperan dalam berbagai proses

dalam *central nerves system* (CNS) dibidang perilaku : gelisah, fungsi kognitif, diskriminasi informasi, dan pintu gerbang sensori-motorik.

Hasil penelitian pada tabel 5.5 dan 5.6 kelompok anak Autisme dengan kadar GABA sebagian besar diatas COP 0,409 $\mu\text{mol/L}$ dan dibawah COP 0,409 $\mu\text{mol/L}$ menunjukkan kategori sensitif terhadap respon sensoris otaktil sentuhan maupun nyeri. Kelompok Tidak Autisme kadar GABA terbanyak dibawah COP 0,409 $\mu\text{mol/L}$ dengan kategori tidak sensitif terhadap respon sensoris taktil sentuhan maupun nyeri, sehingga salah satu faktor resiko autisme atau tidaknya seorang anak dapat diketahui dengan konsentrasi kadar GABA berdasarkan COP, hal ini sesuai dengan Dossche *et al.*, 2002 dan Vinkers *et al.*, 2010.

Saat ini masih sedikitnya penelitian tentang SNP gen penyadi reseptor GABRB3 dikaitkan dengan respon sensomotoris, maka perlu ditingkatkan sebagai dasar penanganan anak Autisme. Adapun reseptor gen GABRB3 terhadap respon sensoris yang timbul diduga adanya perubahan struktur dan fungsi, sehingga perlu diketahui tidak hanya meningkatkan regulasi peristiwa biokimia dan fungsi fisiologis, yang menyebabkan kenaikan dari serum GABA. Adapun reseptor gen GABRB3 anak Autisme sebagai subyek kendali regulasi dan homeostatik inilah yang diduga dapat memicu masalah pada system saraf motoris maupun sensoris. Masalah ini kemungkinan terjadi akibat paparan bahan bahan polutan dari lingkungan berkaitan dengan faktor genetik yang dapat memicu terjadinya penyimpangan perilaku pada anak Autisme.

Reseptor gen GABRB3 anak Autisme hampir selalu dihadapkan pada pengaturan umpan balik oleh keluaran signalnya sendiri. Hal ini sebagai stimulasi berkelanjutan yang dapat menyebabkan keadaan desensitisasi (disebut juga sebagai adaptasi, resistensi atau regulasi-menurun). Hal ini menyebabkan efek dan konsentrasi reseptor gen GABRB3 menurun. Reseptor gen GABRB3 jika terjadi perubahan struktur dan fungsi, maka diduga sebagai penyebab tidak

dapat mengikat GABA mengakibatkan kadar GABA meningkat dan selanjutnya proliferasi *neural stem cell* dan inhibisi migrasi neuron tidak terjadi.

Neurotransmitter GABA yang berada diseluruh tubuh, bila produksinya terutama dari organ tubuh di luar otak, maka ada kemungkinan GABA serum mengalami hambatan untuk memasuki jaringan otak, maka ikatan antara GABA dengan reseptor GABA di otak tidak terjadi. Bila produksi GABA tubuh berasal terutama dari jaringan otak sendiri, maka ada kemungkinan terjadi kebocoran di otak yang menyebabkan GABA keluar otak menuju serum sehingga ikatan antara GABA dengan reseptor GABA di otak tidak terjadi. Hal inilah yang diduga sebagai penyebab kadar GABA serum meningkat, sehingga tidak dapat berikatan dengan reseptor gen GABRB3 secara sempurna. Meningkatnya kadar GABA serum inilah yang dapat menghambat proliferasi *neural stem cell* dan inhibisi migrasi neuron, penyebab kegagalan neurogenesis yang diduga terjadi gangguan somatosensoris diantaranya dalam mempersepsikan stimuli *mekanik* (perabaan); sistem untuk stimuli *thermal* (temperatur), dan sistem untuk stimuli *nosiseptif* (rasa sakit) pada anak Autisme.

6.2.3 Polimorfisme Gen GABRB3 pada Anak

γ -Amino Butiric Acid merupakan neurotransmitter penting pada periode embriolik sebagai pengatur keseimbangan eksitasi dan inhibisi. Pengaruh GABA diperantarai persinyalan dari reseptor GABA_A sehingga mengaktifasi kanal ion klorida (Cl⁻). Reseptor GABA_A tersusun atas beberapa macam subunit yang terekspresikan pada tempat dan waktu tertentu selama perkembangan korteks (Laurie *et al.*, [1992] dalam Wang & Kriegstein, 2009). Salah satu kandidat yang diduga berperan dalam patofisiologi adalah gen penyandi GABRB3 yang merupakan subunit reseptor GABA_A. Meskipun SNP yang ditemukan antara kelompok anak Autisme dan Tidak Autisme, keduanya tergolong *silent mutation*,

boleh jadi tetap memiliki perbedaan afinitas untuk berikatan dengan GABA, sehingga menyebabkan kadar GABA serum kedua kelompok berbeda secara bermakna; atau jumlah reseptor GABA yang berbeda antara kedua kelompok tersebut yang menyebabkan banyaknya ikatan antara GABA dan reseptornya berbeda.

Polimorfisme gen GABRB3 yang diamati adalah rs11636966 (C/T) dan rs8023959 (A/C). Susunan alel pada rs11636966 adalah CC, dan CT, sedangkan rs8023959 susunan alelnya AA, dan AC merupakan alel yang menunjukkan adanya polimorfisme dan variasi alel. Beberapa penelitian sebelumnya polimorfisme tersebut dapat menyebabkan resiko terjadinya suatu kelainan sensoris (Tavasolli, 2012). Adapun variasi alel pada gen GABRB3 yang terjadi pada penelitian ini perlu dilakukan juga terhadap reseptor dari gen selain gen GABRB3 yang bekerja pada sistem saraf dengan informasi dari luar tubuh.

Neurotransmitter selain GABRB3 yang dikendalikan oleh SSP dan SST perlu juga diketahui untuk menentukan polimorfisme dan variasi alel berkaitan dengan respon sensorik - motorik, maupun sistem saraf otonom dengan berbagai tingkatan tergantung penghantaran rangsangan pada sistem saraf tersebut. Hal ini agar dapat memberikan wawasan bahwa selain gen GABRB ada gen dari neurotransmitter lain yang perlu diteliti lebih lanjut untuk pengembangan ilmu pengetahuan.

Pemeriksaan polimorfisme dengan metode Sekuensing yang dilakukan pada kelompok Autisme dan Tidak Autisme dihubungkan dengan kadar GABA serum. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar GABA berdasar COP dan gen GABRB3 dengan SNP rs11636966 alel yang mutasi CC/CT dan SNP rs8025939 AA/AC ada perbedaan pada kelompok Autisme walaupun dalam prosentase kecil, sedangkan pada Tidak Autisme hal tersebut tidak ditemukan. Meskipun SNP yang ditemukan antara kelompok Autisme dan Tidak Autisme, keduanya

tergolong *silent mutation*, boleh jadi tetap memiliki perbedaan afinitas untuk berikatan dengan GABA, sehingga menyebabkan kadar GABA serum kedua kelompok berbeda secara bermakna; atau jumlah reseptor GABA yang berbeda antara kedua kelompok tersebut inilah yang menyebabkan banyaknya ikatan antara GABA dan reseptornya berbeda.

Pada metode Sekuensing penelitian ini tampak bahwa polimorfisme gen penyandi GABRB3 berkaitan dengan sensitifitas taktil. Namun belum diketahui secara pasti fungsi dari SNP yang menjadi target studi ini. Diduga polimorfisme gen penyandi GABRB3 menyebabkan perubahan ekspresi gen subunit reseptor GABA_A sehingga metabolisme GABA terganggu. Studi ini sejalan dengan penelitian Tavassoli *et al.*, (2012) dan DeLorey *et al.*, (2008) yang menyatakan bahwa polimorfisme gen GABRB3 berperan dalam pathomekanisme kejadian autisme. Hal ini perlu penelitian untuk menggali faktor penyebab terjadinya perubahan ekspresi gen subunit reseptor GABA_A sebagai bentuk intervensi. Berbagai bentuk intervensi ini lebih ditekankan pada pathomekanisme, sehingga nantinya dapat merupakan upaya untuk penurunan kejadian Autisme.

Berdasarkan data pengamatan/ fakta tampak polimorfisme gen GABRB3 rs11636966 alel CC/CT dan rs8025939 alel AA/AC yaitu alel CT dan AC ada hubungan dengan respon sentuhan dan nyeri pada anak Autisme dan Tidak Autisme walaupun dengan analisa statistik tidak terdapat hubungan bermakna.

Polimorfisme gen GABRB3 rs11636966 alel CC/CT dan rs8025939 alel AA/AC yaitu alel CT dan AC dengan kadar GABA berdasar COP tampak ada hubungan terhadap respon sentuhan dan nyeri pada kelompok Autisme dan Tidak Autisme. Hal ini sejalan dengan penelitian pada mencit dari (DeLorey *et al.*, 2011) dan manusia (Puts *et al.*, 2011; Tavassoli, 2012).

Mutasi genetik atau polimorfisme gen penyandi reseptor GABRB3 yang terjadi sejak lahir memicu penyebab defek fungsional GABAergik. Defek

fungsional GABAergik mengakibatkan peningkatan kadar GABA yang menyebabkan gangguan pada anak Autisme tidak terkontrol, sehingga sebagai rangsang (sinyal) yang datang tidak mengalami hambatan. Hal ini sebagai pemicu terjadinya hipersensitifitas pada hewan coba yang berperilaku serupa dengan sindroma Autisme (DeLorey *et al.*, 2011).

Berdasarkan teori *γ-Amino Butiric Acid* (GABA) berlebihan menyebabkan kerusakan DNA pada neural stem cell, mengakibatkan kegagalan membentuk bagian-bagian otak fungsional. Fungsi neurotransmitter GABA mengatur migrasi sel, proliferasi, synaptogenesis, dan penyebaran jaringan saraf (Herlenius & Lagercrantz, 2004). Hal ini didukung oleh penelitian tentang ASD yang belakangan telah menemukan adanya kelainan anatomi pada bagian-bagian otak seperti serebelum, serebrum, amigdala, dan hipokampus (Hazlett *et al.*, 2005). Reseptor GABRB3 sebagai salah satu reseptor yang berperan dalam pembentukan neuron GABAergik akan meningkatkan kadar GABA dan berfungsi sebagai umpan balik negatif untuk mengurangi pembentukan neuron GABAergik dengan menurunkan proliferasi *stem cell* (Platel *et al.*, 2008). Hal ini perlu pengkajian lebih mendalam terhadap gen GABRB3 rs11636966 alel CC/CT dan rs8025939 alel AA/AC terhadap gangguan sensomotoris yang terjadi pada anak Autisme. Ada dugaan jika terjadi perubahan struktur dan fungsi reseptor GABRB3 akan beresiko terjadinya suatu kelainan pada anak Autisme.

Mengingat dalam penelitian ini pemeriksaan gen GABRB3 salah satu reseptor dari GABA dengan rs11636966 alel yang mutasi CC/CT dan rs8025939 alel yang mutasi AA/AC tampak adanya hubungan bermakna SNP dengan kadar GABA berkaitan dengan sensitifitas sensoris kelompok Autisme. Walaupun dalam penelitian ini telah dilakukan hanya saja sampel masih belum memadai, maka diharapkan adanya penelitian dengan jumlah sampel yang cukup besar. Hal ini untuk dapat menstimulir berlanjutnya kajian dalam penelitian

lapangan, sehingga diperlukan adanya pendekatan berkaitan dengan faktor genetik dan lingkungan agar dapat memahami sepenuhnya penyebab utama sensitivitas sensoris yang tidak normal pada anak Autisme (Abraham *et al.*, 2008). Selain itu, pengujian berbagai pengaruh interaksi antara faktor lingkungan dan biologis terhadap sensitivitas sensoris juga menjadi pekerjaan penting di masa yang akan datang. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menggali hal hal penyebab terjadinya kasus autisme dan sebagai bahan acuan program pemberdayaan masyarakat dan tenaga kesehatan yang terkait dengan deteksi dini sebagai upaya menurunkan kejadian autisme pada anak, selain itu juga dapat sebagai salah satu intervensi pada anak autisme.



BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

- Ada perbedaan bermakna kadar GABA serum berdasarkan COP 0,409 $\mu\text{mol/L}$ antara kelompok Autisme dan Tidak Autisme. Sebagian besar kelompok Autisme memiliki kadar GABA serum diatas COP. Kelompok Tidak Autisme, semua subyek kadar GABA serumnya normal atau dibawah COP.
- Ada perbedaan bermakna respons sensitifitas taktil Sentuh dan Nyeri dengan kadar GABA antara kelompok Autisme dan Tidak Autisme berdasar COP 0.409 $\mu\text{mol/L}$.
- Hasil pengamatan orang tua menggunakan kuesioner SSP dengan 38 item terdapat 31 (82,57%) item memiliki perbedaan bermakna $p < 0.05$ sedangkan sisanya 7 (18.43 %) menunjukkan perbedaan tidak bermakna $p > 0.05$ kelompok Autisme dan Tidak Autisme.
- Alel gen GABRB3 rs11636966 menunjukkan alel CC pada kelompok anak Autisme dan Tidak Autisme, dari 24 kelompok anak Autisme ditemukan 5 orang yang mempunyai alel CT. Sedangkan alel gen GABRB3 rs8023959 menunjukkan alel AA pada kelompok anak Autisme dan Tidak Autisme, ada 1 alel AC untuk kelompok anak Autisme.
- Kelompok anak Autisme menunjukkan kadar GABA serum diatas COP ada hubungan bermakna $p < 0,005$ dengan kelompok Tidak Autisme terhadap sensitifitas taktil sentuhan. Sedangkan Kelompok anak Autisme menunjukkan kadar GABA serum dibawah COP ada hubungan bermakna $p < 0,005$ dari kelompok Tidak Autisme terhadap sensitifitas taktil nyeri.

- Kelainan SNP gen GABRB3 rs116636966 dan rs80253959 bukan merupakan satu satunya penentu resiko munculnya gangguan sensitifitas sensoris taktil sentuhan dan nyeri antara anak Autisme dan Tidak Autisme.
- Tidak dapat ditentukan secara statistik resiko polimorfisme SNP GABRB3 terhadap sensitifitas taktil sentuhan kelompok Autisme dan Tidak Autisme yang diperiksa. Sedangkan kadar GABA serum dengan sensitifitas taktil nyeri mempunyai keterkaitan antara kelompok Autisme dan Tidak Autisme.

7.2 Saran

- Dengan ditemukannya polimorfisme gen GABRB3 pada rs11636966 alel CT yang hanya terdapat pada penderita Autisme. sedangkan alel CC ada pada kelompok anak Autisme dan Tidak Autisme. Juga pada Gen GABRB3 pada rs8023959 alel AC hanya terdaapat pada penderita Autisme sedangkan alel AA ada pada kelompok anak Autisme dan Tidak Autisme. Dari alel ini dapat menunjukkan adanya suatu kelainan pada anak autisme. Kemudian diambil serum darah pada polimorfisme gen GABRB3 selanjutnya dilakukan pemeriksaan dengan metode sekuensing untuk deteksi dini anak autisme pada usia dini.
- Ada perbedaan bermakna efek atau respons sensitifitas taktil Sentuh dan Nyeri kelompok Autisme dan Tidak Autisme berdasar *Cut Off Point* (COP). Sensitifitas taktil Sentuhan dan Nyeri sangat dominan pada anak autisme, sehingga dapat dipakai untuk penanganan dengan intervensi dalam upaya menurunkan efek sensitifitas sensoris tersebut pada

penderita autisme. Hal ini yang dapat digunakan untuk penemuan adanya kelainan pada sensoris taktil sentuhan dan nyeri.

- Penelitian lanjutan perlu dilakukan untuk dapat mengiduksi dan mengungkap lebih jauh efek atau respons sensitifitas taktil Sentuh dan Nyeri kejadian Autisme pada anak. Saat ini penanganan anak autisme masih ditujukan pada kondisi kondisi fisik, sedangkan yang berkaitan dengan kondisi psikus masih belum tampak. Hal inilah yang menjadi pemikiran untuk dilakukan penelitian dimasa mendatang agar dapat dipakai sebagai upaya untuk menentukan faktor yang erat kaitannya dalam deteksi dini kejadian autisme.



DAFTAR PUSTAKA

Abrahams BS, and Geschwind DH., 2008: *Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology*. Nat Rev Genet 2008, 9(5):341–355

Altaf A, Al-Ayadhi LY, El-Ansary A, (2014) *Association of social and cognitive impairment and biomarkers in autism spectrum disorders* Journal of Neuroinflammation 2014, 11:4 Page 4

Andang M, Hjerling-Leffler J, Moliner A, Lundgren TK, Castelo-Branco G, Nanou E, Pozas E, Bryja V, Halliez S, Nishimaru H, Wilbertz J, Arenas E, Koltzenburg M, Charnay P, El Manira A, Ibanez CF, Ernfors P. 2008. Gaba regulates stem cell proliferation before nervous system formation. *Nature* 451(7177):460–464

Ashley-Koch, A.E., H. Mei, J. Jaworski, D.Q. Ma and M.D. Ritchie *et al.*, 2006. *An analysis paradigm for investigating multi-locus effects in complex disease: Examination of three GABA receptor subunit genes on 15q11-q13 as risk factors for autistic disorder*. Ann. Hum. Genet., 70: 281-292

autism spectrum disorder: structure, function and connectivity across the

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: *Exploring the brain major depression determine using proton magnetic resonance spectroscopy*. (3rd ed.). Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins: 2007.

Blakemore S-J, Tavassoli T, Calò S, Thomas RM, Catmur C, Frith U, Haggard P, 2006 : *Tactile sensitivity in Asperger syndrome*. Brain Cogn 2006, 61(1):5 – 13

Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ, Greenberg DA, Killifarski M, Reichert J, Cook EH, Fang Y, Song CY, Vitale R: *Association between a GABRB3 polymorphism and autism*. Mol Psychiatry 2002, 7(3):311-316.

Campbell, DB. 2010. *Advances and Challenges in the Genetic of Autism*. Summer 8(3):339-349

Carhart-Harris and Nutt DJ. 2017. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Psychopharmacol*. 2017 Sep, 31(9):1091-1120.

Cascio C, McGlone F, Folger S, Tannan V, Baranek G, Pelphrey KA, Essick G *Tactile perception in adults with autism: a multidimensional psychophysical study*. J Autism Dev Disord 2008, 38(1):127– 137

Cascio CJ, Lorenzi J, Baranek GT. Self-reported Pleasantness Ratings and Examiner-Coded Defensiveness in Response to Touch in Children with ASD: *Effects of Stimulus Material and Bodily Location*. J Autism Dev Disord 2016;46(15): 28-37.

CEA0907

Chakrabarti B, Dudbridge F, Kent L, Wheelwright S, H-C G, Allison C, Banerjee-Basu S, Baron-Cohen S: *Genes related to sex steroids, neural growth, and social-emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and Asperger syndrome*. Autism Res 2009, 2(3):157-177.

Chen C-H, Huang C-C, Chiu Y-N, Tsai W-N, Liu S-K and Susan S-F: *Genetic analysis of GABRB3 as a candidate gene of autism spectrum disorders*. Molecular Autism 2014, 5:36

Coghlan S, Horder J, Inkster B, Mendez MA, Murphy DG, Nutt DJ. GABA system dysfunction in autism and related disorders; from synapse to symptoms. *NeurosciBiobehav Rev.* 2012 Oct, 36(9): 2044-2055.

Communicable Disease Control (CDC). 2012. Autism Spectrum Disorders. Online pada tanggal 16 Desember 2012 pukul 15.23 dari <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>

Delahanty RJ, Kang JQ, Brune CW, Kistner EO, Courchesne E, Cox NJ, Cook EH Jr, et al 2011 : *Maternal transmission of a rare GABRB3 signal peptide variant is associated with autism*. Mol Psychiatry. 2011 Jan;16(1):86-96.

DeLorey TM, Sahbaie P, Hashemi, Li W, Salehi A, Clark D: *Somatosensory and sensorimotor consequences associated with the heterozygous disruption of the autism candidate gene, Gabrb3*. Behav Brain Research 2011, 216(1):36 – 45

Depienne C, Moreno-De-Luca D, Heron D, Bouteiller D, Gennetier A, et al. *Screening for genomic rearrangements and methylation abnormalities of the 15q11-q13 region in autism spectrum disorders*. Biological Psychiatry. 2009; 66:349–359

Devlin , EH Cook Jr, H Coon, G Dawson, EL Grigorenko , W McMahon , N Minshe, *et al*,2005 : *Autism and the serotonin transporter: the long and short of it*. Molecular Psychiatry (2005),1–7 Nature Publishing Group

Djameluddin dan Sri Utami Soedarsono. 2003. *Model Layanan Pendidikan Anak Autistik*. Dalam Sutadi, R. *Penatalaksanaan Holistik Autisme*. Jakarta, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Dougherty B. (2008). *Sex Difference in Expression of Autism Candidate Gene Gabrb3 in Mouse Amygdala* A Major Qualifying Project Submitted to the faculty of the Worcester Polytechnic Institute in partial fulfillment of the requirements for the Degree of Bachelor of Science

Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, Nygren G, et al., 2007 :*Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders*. Nat Genet 39:25–27

Duvall JA, Lu A, Cantor RM, Todd RD, Constantino JN, Geschwind DH (2007)

Edden RA, Muthukumaraswamy SD, Freeman TC, Singh KD (2009) *Orientation Discrimination performance is predicted by GABA concentration and gamma oscillation frequency in human primary visual cortex*. J Neurosci 29:15721–15726.

Fasli Jalal : Parenting Education Dalam Rangka Hari Anak Nasional Tahun 2013, di Auditorium BKKBN Jakarta Timur,

Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Thuras PD, (2009) : *GABA(A) receptor downregulation in brains of subjects with autism*. J Autism Dev Disord 39:223–230

Finch, C. E. (2002) *Microglia in the regenerating and degenerating CNS*. New York: Springer, 2002. p.275-306.

Freitag CM (2007) *The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature*. Mol Psychiatry 12: 2–22

Gauthier J, Spiegelman D, Piton A, Lafreniere RG, Laurent S, St-Onge J, Lapointe L, et al 2009.: *Novel de novo SHANK3 mutation in autistic patients*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 150B:421–424

Glessner JT, Wang K, Cai G, Korvatska O, Kim CE, Wood S, Zhang H, et al., 2009 : *Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes*. Nature Genet 39: 42–47

Gong, X., Delorme, R., Fauchereau, F., Durand, C. M., Chaste, P., Betancur, C., Goubran-Botros, H., et al 2009 : *An investigation of ribosomal protein L10 gene in autism spectrum disorders*. BioMed Med. Genet. 10: 7, 2009.

Note: Electronic Article.

Guyton, A.C. and Hall, J.E., 2006. Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Saunders.

Hallahan, D. P., Kauffman, J. M., and Pullen, P. C., 2009. *Exceptional learners: Introduction to Special Education*. Boston: Allyn and Bacon. (2009 [11 th Ed.]).

Hanik K. Yoo, Seockhoon Chung, Jin Pyo Hong, Boong-Nyun Kim, and Soo Churl Cho (2009). *Microsatellite Marker in Gamma - Aminobutyric Acid - A Receptor Beta 3 Subunit Gene and Autism Spectrum Disorders in Korean Trios*. Yonsei Med J 50(2):304-306, 2009

Hauser TU, Allen M, Purg N, Moutoussis M, Rees G, Dolan RJ. 2017. Noradrenaline blockade specificity enhances metacognitive performance. *eLife*. 2017: 6.

Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, Gilmore J, Piven J, 2005: . *Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years*. Arch Gen Psychiatry. 2005 Dec;62(12):1366-76.

Hogart.Amber , Raman P. Nagarajan, Katherine A. Patzel, Dag H. Yasui, and Janine M. LaSalle 2007 : *15q11-13 GABA_A receptor genes are normally biallelically expressed in brain yet are subject to epigenetic dysregulation in autism-spectrum disorders*; Hum Mol Genet. 2007 March 15; 16(6): 691–703. Published online 2007 March 5. doi: 10.1093/hmg/ddm014

Howard B. M., Mo Z., Filipovic R., Moore A. R., Antic S. D., Zecevic D. (2008). Radial glia cells in the developing human brain. *Neuroscientist* 14, 459–473

Huang CH, Santiago SL (2008). *Autism and serotonin transporter gene polymorphisms: a systematic review and meta-analysis*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 147B:903–913

Judarwanto, Widodo. 2008. *Pencegahan Autism* (online). (<http://dietbehaviour.blogspot.com200804pencegahan-autism.html.mht>). Akses tanggal 30 Nopember 2008

Kemper, T.L. and M.L. Bauman, 2002. *Neuropathology of infantile autism*. Mol. Psychiatry, 7: S12-S1

Kevin KY, Cheung C, Chua SE, McAlonan GM. 2011. Can Asperger syndrome be distinguished from autism? An anatomic likelihood metaanalysis of MRI studies. *J Psychiatry Neurosci*. 2011 Nov, 36(6): 412-421.

Kidd GJ, Ohno N, Trapp BD. 2013. Biology of Schwann cells. *Neuro*, 2013. 115: 55-79

Kim SA, Kim JH, Park M, Cho IH, Yoo HJ. *Association of GABRB3 polymorphisms with autism spectrum disorders in Korean trios*. Neuropsychobiology 2006;54:160-5.

Klauck, S. M., Felder, B., Kolb-Kokocinski, A., Schuster, C., Chiochetti, A., Schupp, I., Wellenreuther, R., Schmotzer, G. et al 2006 : *Mutations in the ribosomal protein gene RPL10 suggest a novel modulating disease mechanism for autism*. Molec. Psychiat. 11: 1073-1084, 2006. [PubMed: 16940977, related citations]

Kranowitz, C. S. (2005). *The out-of-sync child. Recognizing and coping with sensory processing disorder*. 2 ed. New York: A Skylight Press Book.

Lauritsen MB, Als TD, Dahl HA, Flint TJ, Wang AG, Vang M, Kruse TA, et al 2006 : *A genome-wide search for alleles and haplotypes associated with autism and related pervasive developmental disorders on the Faroe Islands*. Mol Psychiatry 2006; 11:37– 46

Martin, E.R., M.M. Menold, C.M. Wolpert, M.P. Bass and S.L. Donnelly et al, 2000. *Analysis of linkage disequilibrium in gamma-aminobutyric acid receptor subunit genes in autistic disorder*. Am. J. Med. Genet., 96: 43-48.

McCauley JL, Olson LM, Dowd M, Amin T, Steele A, Blakely RD, Folstein SE, et al 2004 : *Linkage and association analysis at the serotonin transporter (SLC6A4) locus in a rigid-compulsive subset of autism*. Am J Med Genet 127B:104–112

McInnes, A., Humphries, T., Hogg-Johnson, S., and Tannock, R. 2003.: *Listening comprehension and working memory are impaired in attention-deficit hyperactivity of language impairment*. Journal Abnormal Child Psychology. 31(4), 427 – 443

McKean SJ, Bartell SM, Hansen RL, Barford GH, Green PG, Herts PI. 2015. *Prenatal mercury exposure, autism, and developmental delay, using pharmacokinetic combination of newborn, blood concentrations and questionnaire data: a case control study*. Environ Health. 2015 Jul 22; 14-42.

Montes G and Halterman JS. 2008 :*Association of childhood autism spectrum disorders and loss of family income*. Pediatrics. 2008;121(4):e821–6. doi:10.1542/peds.2007-1594. PMID 18381511.

National Alliance for Autism Research. *Genetics Overview. What is a Candidate Gene?* <http://www.exploringautism.org/genet>

Olsson MB, Lundstrom S, Westerlund J. 2016. *Preschool to school in autism: Neuropsychiatric problems 8 years after diagnosis at 3 years of age*. Journal of Autism and Developmental Disorders. August 2016; 46 (8): 27-49.

Ozdemir MB, Akca H, Erdogan C, Tokgun O, Demiray A, Semin F, Becerir C. *Insulin and glucose at different concentration on penicillin-induced astrocyte death on the primate astroglial cell line*. 2012. Protective effect *Neural Regen Res*. 2012 Aug, 7(24): 1895-1899.

Pasca, A. M., and Penn, A. A. 2010. *The placenta: The lost neuroendocrine organ*. NeoRev. 11:e64–e77

Persico AM and Bourgeron T. 2006; *Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues*. Trends in neurosciences 29:349–358.

Pizzarelli R, Cherubini E: *Alterations of GABAergic signaling in autism spectrum disorders*. *Neural Plast* 2011, 2011:297153

Platel JC, Dave KA & Bordey A. 2008. *Control of neuroblast production and migration by converging GABA and glutamate signals in the postnatal forebrain*. *J Physiol* 586: 3739–3743

Pleger B and Villringer A. 2013. The human somatosensory system: from perception to decision making. *Prog Neurobiol*, 2013 Apr, 103: 76-97.

Puts NAJ, Edden RAE, Evans CJ, McClone F, McGonigle DJ: *Regionally specific human GABA concentration correlates with tactile discrimination thresholds*. *J Neurosci* 2011, 31:16556 – 16560

Reddy KS (2005) *Cytogenetic abnormalities and fragile-X syndrome in Autism Spectrum Disorder*. *BMC Med Genet* 6:3–19

Rogers, K., ed (2011), *New Thinking about Genetics*, New York : Britannica Educational Publishing, page 132

Rydeen, K. (2005). *Integration of sensorimotor and neurodevelopmental approaches*. Dalam R.A. Huebner (Ed). *Autism. A sensorimotor approach to management*. Gaithersburg : An Aspen Publication.

Sensory Integration. *OT Practice*, September 2007; Article Code

Serajee FJ and Huq AH (2009) : *Association of Y chromosome haplotypes with autism*. *J Child Neurol* . 2009 Oct;24(10):1258-1261.

Shariff M, Quik M, Holgate J, Morgan M, Patkar OL, Tam V, Belmer A, Bartlett SE. 2016. *Neuronal nicotinic acetylcholine receptor reduce sugar intake*. *PLoS One*. 2016 Mar. 11(3).

Sungji H, Sohn Ij, Kim N, Jeong H, Cheon K. 2015. *Characteristic of brains in*

Susanne SR, MS, Zoe Mailloux, MA, Tara Glennon, EDD. *Understanding Ayres*

Sykesj NH, Toma C, Wilson N, Volpi EV, Sousa I, Pagnamenta AT, Tancredi R, et al ., 2009): *Copy number variation and association analysis of SHANK3 as a candidate gene for autism in the IMGSAC collection*. *Eur J Hum Genet*

Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, Roberts W, Brian J, Liu XQ, Vincent JB, et al, 2007 : *Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements*. Nat Genet 2007; 39:319 –328

Tactile perception in adults with autism: a multidimensional psychophysical study. J Autism Dev Disord 2008, 38(1):127– 137

Tavassoli, T., Bonnie, A., Laura, C.M., Simon, B. C., Bhismadev, C., 2012. *Variation in the autism candidate gene GABRB3 modulates tactile sensitivity in typically developing children*. Molecular Autism 2012,3:6

Tomchek SD and Dunn W: *Sensory processing in children with and without autism: a comparative study using the short sensory profile*. Am J Occup Ther 2007, 61(2):190–200.

Tommerdahl M, Tannan V, Cascio CJ, Baranek GT, Whitsel BL: *Vibro tactile adaptation fails to enhance spatial localization in adults with autism*. Brain Res 2007, 1154 :116– 123

Van Rijn S, Swaab H, Aleman A, Kahn RS (2008) *Social behavior and autism traits in a sex chromosomal disorder: Klinefelter (47XXY) syndrome*. J Autism Dev Disord 38:1634– 1641

Vinkers CH, Mirza NR, Olivier B, Kahn RS. 2010. The inhibitory GABA system as a therapeutic target for cognitive symptoms in schizophrenia: investigational agents in the pipeline. *Expert Opin. Investig. Drugs* 19:1217-33

Volkow ND, Wise RA, Baler R. 2017. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2017 Nov, 18 (12): 741-752

Wang, DD dan Kriegstein, AR. 2009. : *Defining the role of GABA in cortical development*. J physiol 587(9): 1873-1879

World Health Organisation (1992) *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*.

World Health Organisation, Geneva

Xiao Z, Qiu T, Ke X, Xiao X, Xiao T, Liang F, Zou B, Huang H, Fang H, Chu K, Zhang J, dan Liu Y. 2014. Autism spectrum disorder as early neurodevelopmental disorder: evidence from the brain imaging

abnormalities in 2-3 years old toddlers. *J Autism D.* 2014 Jul, 44(7): 1633-40

Ylisaukko-oja T, Alarcon M, Cantor RM, Auranen M, Vanhala R, KempasE, von Wendt L, et al.; 2006 :*Search for autism loci by combined analysis of Autism Genetic Resource Exchange andFinnish families.* *Ann Neurol* 2006; 59:145–155

Yoo, H. 2015. Genetics of autism spectrum disorder: current status and possible clinical application. *ExpNeurobiol.* 2016 Dec, 24 (4): 257-272.

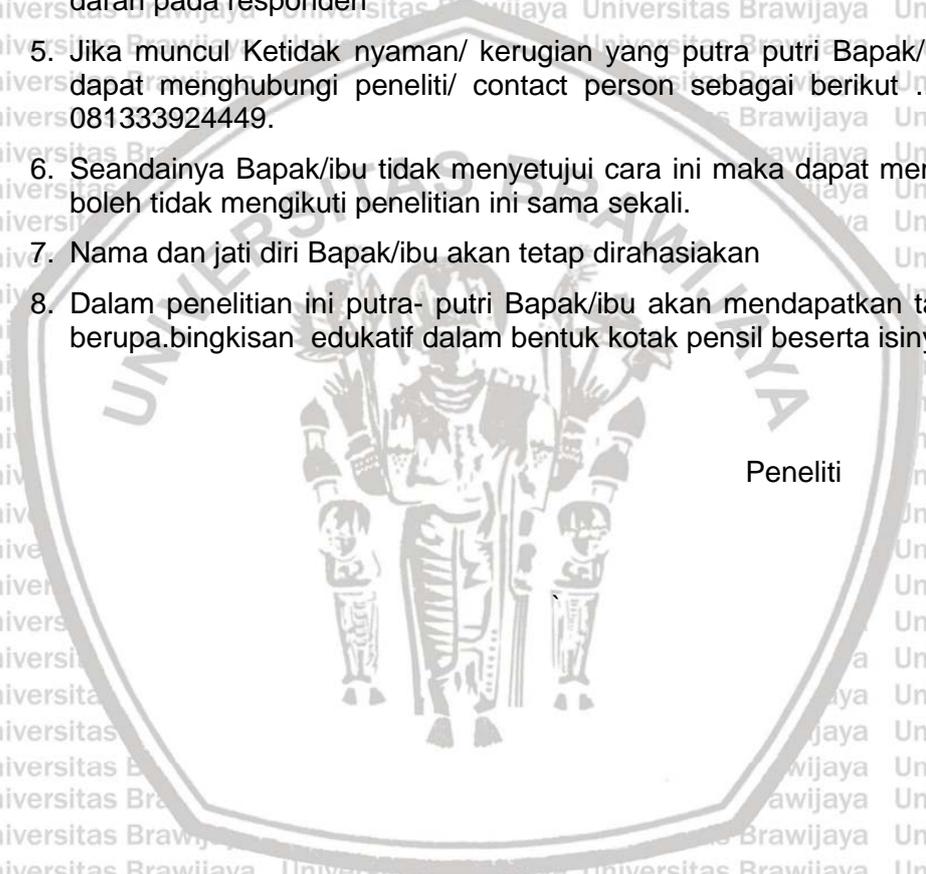
Yun Jiao, Rong Chen, XiaoyanKe, Lu Cheng, Kangkang Chu, Zuhong Lu, Edward H Herskovits 2012 : *Single nucleotide polymorphisms predict symptom severity of autism spectrum disorder* *Journal Autism Development Disorder.* 2012 June ; 42(6): 971–983. doi:10.1007/s10803-011



LAMPIRAN : 1**INFORMED CONSENT****PENJELASAN UNTUK MENGIKUTI PENELITIAN**

1. Saya adalah mahasiswa Program Doktor Ilmu Kedokteran Kekhususan BioMedik dengan ini meminta Bapak/ Ibu untuk berpartisipasi dengan sukarela dalam penelitian yang berjudul ANALISIS VARIASI SINGLE NUCLEOTIDA POLIMORFISME GEN GABRB3 PADA ANAK AUTISME DENGAN GANGGUAN SENSORIS TAKTIL
2. Tujuan dari penelitian ini: Menganalisis VARIASI SINGLE NUCLEOTIDA POLIMORFISME GEN GABRB3 PADA ANAK AUTISME DENGAN GANGGUAN SENSORIS TAKTIL di Indonesia dan dapat memberi manfaat kontribusi teori atau landasan konsep dasar genetik pada patomekanisme yang berkaitan dengan sensoris taktil anak autisme. Sebagai dasar penelitian lanjutan dalam pengembangan diagnosa dan deteksi dini autisme. Penelitian ini akan berlangsung selama 1 bulan dengan subyek anak berusia 6-13 tahun baik kasus (autisme) maupun kontrol (sehat/tidak autisme) yang akan diambil dengan cara *purposive sampling*.
3. Prosedur pengambilan sampel adalah pengambilan darah. Cara ini mungkin menyebabkan ketidaknyamanan/ perasaan nyeri, tetapi putra putri Bapak/Ibu tidak perlu kuatir karena pengambilannya menggunakan jarum khusus untuk memudahkan dan mengurangi rasa ketidaknyamanan sa'at pengambilan darah. Pengambilan darah akan dilakukan oleh tenaga laboran (analis) yang kompeten dan berpengalaman. Adapun teknik mengambil spesimen darah untuk kepentingan pemeriksaan laboratorium dilakukan dengan punksi vena antecubiti. Pembuluh vena alternatif yang dapat dilakukan antara lain punggung tangan, pergelangan kaki, pergelangan tangan dan punggung kaki (Ernest, 2005; Tahono, Sidharta & Pramudianti, 2012). Langkah langkah tindakan punksi vena (Ernest, 2005) adalah sebagai berikut :
 - 1) Cuci tangan sebelum dan sesudah memegang pasien
 - 2) Gunakan sarung tangan, masker dan kaca mata khusus.
 - 3) Letakkan peralatan jarum, tabung, alkohol swab dan bandage dalam tempat yang mudah dijangkau
 - 4) Periksa identitas pasien dengan cara menanyakan identitas secara langsung sambil mengecek identitas pasien
 - 5) Posisi pasien sa'at pengambilan darah duduk karena termasuk pasien rawat jalan
 - 6) Tangan pasien diminta untuk mengepal dan pilih vena yang sesuai
 - 7) Desinfeksi daerah yang akan dilakukan punksi vena dengan alkohol 70 % biarkan kering sendiri untuk mencegah rasa sensasi terbakar sa'at jarum disisipkan.
 - 8) Pasang torniquet kira-kira 7-10 cm diatas fossa cubiti dengan tekanan 60 mmhg tujuannya mengikat vena dengan mantap.
 - 9) Masukkan jarum membentuk sudut 15° dengan lengan. Bagian serong jarum menghadap keatas dengan hati-hati dan cepat untuk meminimalkan rasa sakit yang dialami pasien, jarum mengikuti alur pembuluh darah vena.
 - 10) Lepas ikatan torniquet saat darah mulai mengalir (jangan pernah menarik jarum tanpa melepas torniquet)

- 11) Lepas ikatan torniquet dan tekan pada sisi bekas tusukan jarum. Pasang strip perban (kapas mikropor) untuk menghentikan perdarahan dan menghindari hematoma.
 - 12) Campur dan balik-balikkan tabung dengan antikoagulan yang sesuai, jangan dikocok. Cek kembali apakah terjadi perdarahan pada titik punksi.
 - 13) Tulis identitas pasien pada tabung (nama lengkap). Catat waktu pengambilan spesimen (tanggal dan jam sampling) serta tuliskan nama petugas yang mengambil sampel darah
4. Keuntungan yang diperoleh dengan ke ikutsertaan Bapak/ibu adalah akan memiliki pengetahuan tentang tanda dan gejala anak autisme. Sehingga bermanfaat untuk penanganan dan rujukan ke tenaga ahli secara dini. Ketidak nyamanan/ resiko yang mungkin muncul yaitu terjadinya rasa nyeri pada saat pengambilan sampel darah pada responden
 5. Jika muncul Ketidak nyaman/ kerugian yang putra putri Bapak/ibu rasakan, maka dapat menghubungi peneliti/ contact person sebagai berikut :.Asmika telpon: 081333924449.
 6. Seandainya Bapak/ibu tidak menyetujui cara ini maka dapat memilih cara lain atau boleh tidak mengikuti penelitian ini sama sekali.
 7. Nama dan jati diri Bapak/ibu akan tetap dirahasiakan
 8. Dalam penelitian ini putra- putri Bapak/ibu akan mendapatkan tanda terima kasih berupa.bingkisan edukatif dalam bentuk kotak pensil beserta isinya.



Peneliti

Pernyataan Persetujuan untuk Berpartisipasi dalam Penelitian

Saya yang bertandatangan dibawah ini meyakini bahwa:

- 1. Saya telah mengerti tentang apa yang tercantum dalam lembar persetujuan diatas dan telah dijelaskan oleh peneliti
- 2. Dengan ini saya menyatakan bahwa secara sukarela bersedia untuk ikut serta menjadi salah satu subyek penelitian yang berjudul

ANALISIS KADAR GABA SERUM DAN VARIASI SINGLE NUCLEOTIDE POLIMORFISME (SNP) GEN GABRB3 PADA ANAK AUTISME DENGAN GANGGUAN SENSORIS TAKTIL SENTUHAN DAN NYERI

Peneliti

(Asmika, Dra.Psi., SKM., M.Kes.)
NIM. 117070100111001

Saksi I

(.....)

Malang,,

Yang membuat pernyataan

(.....)

Saksi II

(.....)



LAMPIRAN : 2

OUTPUT HASIL ANALISIS STATISTIK DENGAN SPSS 11.5

Penentuan Cut of Point Kadar Gaba

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Mikromol / L	135	-.002	1.639	.40917	.377490
Valid N (listwise)	135				

Statistics

Mikromol / L

N	Valid	135
	Missing	0
Mean		.40917
Std. Error of Mean		.032489
Median		.28400
Mode		-.002 ^a
Std. Deviation		.377490
Variance		.142
Range		1.641
Minimum		-.002
Maximum		1.639
Sum		55.238

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

NPar Tests Kadar Gaba dengan Cut of Point 0.409

Mann-Whitney Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Cut Of Point 0.409	Sehat	67	48.50	3249.50
	Autis	68	87.21	5930.50
	Total	135		

Test Statistics^a

	Cut Of Point 0.409
Mann-Whitney U	971.500
Wilcoxon W	3249.500
Z	-7.324
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a. Grouping Variable: Kelompok



Mann-Whitney Test

Ranks

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Raba Sehat	67	38.87	2604.50
Raba Autis	68	96.70	6575.50
Raba Total	135		
Sakit Sehat	67	37.88	2538.00
Sakit Autis	68	97.68	6642.00
Sakit Total	135		

Test Statistics^a

	Raba	Sakit
Mann-Whitney U	326.500	260.000
Wilcoxon W	2604.500	2538.000
Z	-9.625	-9.652
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.000

a. Grouping Variable: Kelompok

Raba * Cut Of Point 0.409 * Kelompok

Crosstab

Kelompok	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	
Sehat	Pearson Chi-Square	. ^b		
	N of Valid Cases	67		
	Pearson Chi-Square	.857 ^c	2	.652
Autis	Likelihood Ratio	.850	2	.654
	Linear-by-Linear Association	.110	1	.741
	N of Valid Cases	68		
Total	Pearson Chi-Square	45.675 ^a	2	.000
	Likelihood Ratio	49.657	2	.000
	Linear-by-Linear Association	35.379	1	.000
	N of Valid Cases	135		

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.20.

b. No statistics are computed because Cut Of Point 0.409 is a constant.

c. 1 cells (16.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.84.

Sakit * Cut Of Point 0.409 * Kelompok

Chi-Square Tests

Kelompok		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Sehat	Pearson Chi-Square	. ^b		
	N of Valid Cases	67		
	Pearson Chi-Square	6.070 ^c	2	.048
Autis	Likelihood Ratio	7.523	2	.023
	Linear-by-Linear Association	3.381	1	.066
	N of Valid Cases	68		
Total	Pearson Chi-Square	52.809 ^a	2	.000
	Likelihood Ratio	67.773	2	.000
	Linear-by-Linear Association	48.419	1	.000
	N of Valid Cases	135		

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.51.

b. No statistics are computed because Cut Of Point 0.409 is a constant.

c. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.71.

Test Statistics^a

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6
Mann-Whitney U	1879.500	1910.000	1643.000	1376.000	2245.500	2044.000
Wilcoxon W	4225.500	4256.000	3989.000	3722.000	4591.500	4390.000
Z	-2.568	-3.169	-4.153	-5.138	-.437	-2.383
Asymp. Sig. (2-tailed)	.010	.002	.000	.000	.662	.017

Test Statistics^a

	Q7
Mann-Whitney U	2178.500
Wilcoxon W	4524.500
Z	-1.140
Asymp. Sig. (2-tailed)	.254

a. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Q8	Sehat	67	82.47	5525.50
	Autis	68	53.74	3654.50
	Total	135		
Q9	Sehat	67	74.44	4987.50
	Autis	68	61.65	4192.50
	Total	135		
Q10	Sehat	67	75.95	5088.50
	Autis	68	60.17	4091.50
	Total	135		
Q11	Sehat	67	75.46	5055.50
	Autis	68	60.65	4124.50
	Total	135		

Test Statistics^a

	Q8	Q9	Q10	Q11
Mann-Whitney U	1308.500	1846.500	1745.500	1778.500
Wilcoxon W	3654.500	4192.500	4091.500	4124.500
Z	-5.522	-2.669	-3.254	-3.173
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.008	.001	.002

a. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Q12	Sehat	67	69.49	4655.50
	Autis	68	66.54	4524.50
	Total	135		
Q13	Sehat	67	73.43	4919.50
	Autis	68	62.65	4260.50
	Total	135		
Q14	Sehat	67	75.46	5056.00
	Autis	68	60.65	4124.00
	Total	135		

Test Statistics^a

	Q12	Q13	Q14
Mann-Whitney U	2178.500	1914.500	1778.000
Wilcoxon W	4524.500	4260.500	4124.000
Z	-1.140	-2.196	-3.270
Asymp. Sig. (2-tailed)	.254	.028	.001

a. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Q15	Sehat	67	84.94	5691.00
	Autis	68	51.31	3489.00
	Total	135		
Q16	Sehat	67	84.98	5693.50
	Autis	68	51.27	3486.50
	Total	135		
Q17	Sehat	67	85.37	5720.00
	Autis	68	50.88	3460.00
	Total	135		
Q18	Sehat	67	90.99	6096.00
	Autis	68	45.35	3084.00
	Total	135		
Q19	Sehat	67	79.49	5326.00
	Autis	68	56.68	3854.00
	Total	135		
Q20	Sehat	67	86.46	5793.00
	Autis	68	49.81	3387.00
	Total	135		
Q21	Sehat	67	73.98	4956.50
	Autis	68	62.11	4223.50
	Total	135		

Test Statistics^a

	Q15	Q16	Q17	Q18	Q19	Q20
Mann-Whitney U	1143.000	1140.500	1114.000	738.000	1508.000	1041.000
Wilcoxon W	3489.000	3486.500	3460.000	3084.000	3854.000	3387.000
Z	-5.972	-6.329	-5.916	-8.102	-5.036	-6.597
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000	.000	.000

Test Statistics^a

	Q21
Mann-Whitney U	1877.500
Wilcoxon W	4223.500
Z	-2.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003

a. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Q22	Sehat	69.46	4653.50
	Autis	66.57	4526.50
	Total	135	
Q23	Sehat	87.49	5861.50
	Autis	48.80	3318.50
	Total	135	
Q24	Sehat	79.43	5321.50
	Autis	56.74	3858.50
	Total	135	
Q25	Sehat	79.47	5324.50
	Autis	56.70	3855.50
	Total	135	
Q26	Sehat	77.99	5225.00
	Autis	58.16	3955.00
	Total	135	
Q27	Sehat	90.48	6062.00
	Autis	45.85	3118.00
	Total	135	

Test Statistics^a

	Q22	Q23	Q24	Q25	Q26	Q27
Mann-Whitney U	2180.500	972.500	1512.500	1509.500	1609.000	772.000
Wilcoxon W	4526.500	3318.500	3858.500	3855.500	3955.000	3118.000
Z	-.788	-7.119	-4.175	-4.642	-4.446	-7.892
Asymp. Sig. (2-tailed)	.431	.000	.000	.000	.000	.000

a. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Q28	Sehat	67	73.48	4923.00
	Autis	68	62.60	4257.00
	Total	135		
Q29	Sehat	67	75.49	5057.50
	Autis	68	60.63	4122.50
	Total	135		
Q30	Sehat	67	77.49	5192.00
	Autis	68	58.65	3988.00
	Total	135		
Q31	Sehat	67	70.99	4756.50
	Autis	68	65.05	4423.50
	Total	135		
Q32	Sehat	67	72.49	4856.50
	Autis	68	63.58	4323.50
	Total	135		
Q33	Sehat	67	70.48	4722.00
	Autis	68	65.56	4458.00
	Total	135		

Test Statistics^a

	Q28	Q29	Q30	Q31	Q32	Q33
Mann-Whitney U	1911.000	1776.500	1642.000	2077.500	1977.500	2112.000
Wilcoxon W	4257.000	4122.500	3988.000	4423.500	4323.500	4458.000
Z	-2.811	-3.664	-4.458	-2.158	-2.588	-1.542
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005	.000	.000	.031	.010	.123

a. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Q34	Sehat	67	84.48	5660.00
	Autis	68	51.76	3520.00
	Total	135		
Q35	Sehat	67	76.94	5155.00
	Autis	68	59.19	4025.00
	Total	135		
Q36	Sehat	67	68.46	4587.00
	Autis	68	67.54	4593.00
	Total	135		
Q37	Sehat	67	79.94	5356.00
	Autis	68	56.24	3824.00
	Total	135		
Q38	Sehat	67	70.92	4751.50
	Autis	68	65.13	4428.50
	Total	135		



Test Statistics^a

	Q34	Q35	Q36	Q37	Q38
Mann-Whitney U	1174.000	1679.000	2247.000	1478.000	2082.500
Wilcoxon W	3520.000	4025.000	4593.000	3824.000	4428.500
Z	-6.189	-3.506	-.288	-4.451	-1.225
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.000	.773	.000	.221

a. Grouping Variable: Kelompok

KATEGORI GABA * NAMA KELOMPOK Crosstabulation

			NAMA KELOMPOK		Total
			AUTISME	TIDAK AUTISME	
KATEGORI GABA	LEBIH TINGGI 0.409	Count	16	0	16
		% of Total	36.4%	0.0%	36.4%
	LEBIH RENDAH 0.409	Count	8	20	28
		% of Total	18.2%	45.5%	63.6%
Total		Count	24	20	44
		% of Total	54.5%	45.5%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	20.952 ^a	1	.000	.000	.000
Continuity Correction ^b	18.170	1	.000		
Likelihood Ratio	27.130	1	.000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	20.476	1	.000		
N of Valid Cases	44				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.27.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort NAMA KELOMPOK = AUTISME	3.500	1.949	6.287
N of Valid Cases	44		

Group Statistics

NAMA KELOMPOK		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
GABA	AUTISME	24	.75075	.361554	.073802
	TIDAK AUTISME	20	.09650	.085386	.019093

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
GABA	Equal variances assumed	52.744	.000	7.897	42	.000	.654250	.082851	.487049	.821451
	Equal variances not assumed			8.582	26.040	.000	.654250	.076232	.497566	.810934

KODE HASIL ALEL rs11636966* KATEGORI GABA Cross tabulation

			KATEGORI GABA		Total
			LEBIH TINGGI 0.409	LEBIH RENDAH 0.409	
KODE HASIL ALEL rs11636966	CC	Count	14	5	19
		% of Total	58.3%	20.8%	79.2%
	CT	Count	2	3	5
		% of Total	8.3%	12.5%	20.8%
Total	Count	16	8	24	
	% of Total	66.7%	33.3%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.021 ^a	1	.155		
Continuity Correction ^b	.789	1	.374		
Likelihood Ratio	1.922	1	.166		
Fisher's Exact Test				.289	.186
Linear-by-Linear Association	1.937	1	.164		
N of Valid Cases	24				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.67.

b. Computed only for a 2x2 table

KODE HASIL ALEL rs8025939 * KATEGORI GABA Cross tabulation

			KATEGORI GABA		Total
			LEBIH TINGGI 0.409	LEBIH RENDAH 0.409	
KODE HASIL ALEL rs8025939	AA	Count	16	6	22
		% of Total	66.7%	25.0%	91.7%
	AC	Count	0	2	2
		% of Total	0.0%	8.3%	8.3%
Total	Count	16	8	24	
	% of Total	66.7%	33.3%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.364 ^a	1	.037		
Continuity Correction ^b	1.705	1	.192		
Likelihood Ratio	4.771	1	.029		
Fisher's Exact Test				.101	.101
Linear-by-Linear Association	4.182	1	.041		
N of Valid Cases	24				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .67.

b. Computed only for a 2x2 table

