

Tinjauan Neurobiologi Gangguan Spektrum Autistik

Rizaldy Pinzon*, Lucas Meliala**, Sri Sutarni**

Abstrak: Autisme merupakan penyakit neurologi perkembangan yang berhubungan dengan derita individu, frustrasi orang tua, dan biaya yang signifikan. Berbagai penemuan terkini menunjukkan bahwa autisme merupakan akibat dari kelainan struktur dan fungsi otak. Tinjauan pustaka ini memperlihatkan bahwa autisme merupakan gangguan neurologi perkembangan. Abnormalitas ditemukan pada berbagai daerah di otak (serebellum, lobus parietal, lobus frontal). Penderita autisme menunjukkan berbagai defisit perkembangan, yang memungkinkan adanya penyebab yang beragam. Abnormalitas neurotransmitter dijumpai pada sistem dopamin, serotonin, GABA, dan opioid.

Kata kunci: autisme, neurobiologi, neurotransmitter, neuroanatomy

Abstract: Autism is a severe neurodevelopmental disorder associated with considerable personal suffering, parental burden and cost. Recent findings shows that autism caused by abnormal brain structure and function. This review shows that autism is a neurodevelopmental abnormality. The abnormality is detected in various of brain regions (cerebellum, parietal lobe, frontal lobe). Autism may indicate multiple kinds of development deficiens and counteded multiple etiologies. The neurotransmitter abnormalities observed were dopamine, serotonin, GABA, and opioid.

Key words: autism, neurobiology, neurotransmitter, neuroanatomy

PENDAHULUAN

Autisme merupakan gangguan perkembangan yang terutama ditandai oleh ketidakmampuan dalam komunikasi, sosialisasi, dan imajinasi.¹ Terminologi yang sering digunakan adalah gangguan spektrum autistik (*autistic spectrum disorder*), yang terdiri atas autisme, sindroma Asperger (*Asperger's Syndrome*), dan *Pervasive Develop-*

mental Disorder-Not Otherwise Specified (PDD-NOS).^{2,3}

Gangguan spektrum autisme dinyatakan sebagai gangguan dalam empati dan defisit pada fungsi perhatian, kontrol motorik, dan persepsi. Penderita autisme akan menunjukkan disabilitas dalam interaksi sosial, disabilitas komunikasi, kelambatan fungsi berbahasa, perilaku yang terbatas dan stereotipik, dengan onset sebelum usia 3 tahun.²

*SMF Saraf RSUD Dr. M. Haulussy, Ambon

**Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UGM

Berbagai bukti dari penelitian terdahulu menunjukkan bahwa disfungsi otak dijumpai pada anak-anak dengan autisme.¹ Adanya gangguan perkembangan, epilepsi, rasio laki-laki yang lebih besar daripada perempuan, dan ukuran kepala yang abnormal merupakan petunjuk-petunjuk nonspesifik yang mendukung bahwa autisme merupakan kelainan neuropsikiatrik.⁴

Berbagai penelitian histopatologis memperlihatkan adanya abnormalitas struktur pada berbagai bagian otak. Gangguan sistem neurotransmitter sering dijumpai pada penderita autisme, dan berhubungan dengan munculnya gejala gangguan perilaku. Berbagai penelitian terdahulu memperlihatkan adanya disfungsi sistem neurokimia pada penderita autisme yang meliputi sistem serotonin, norepinefrin, GABA, dan dopamin.^(5,6) Berbagai penemuan tersebut memunculkan paradigma baru bahwa autisme merupakan suatu kelainan neurobiologi otak. Permasalahan yang muncul adalah dimana gangguan anatomis dan fisiologis yang mendasari gangguan spektrum autistik.

Tinjauan pustaka ini membahas secara mendalam berbagai abnormalitas anatomis dan fisiologis otak yang mendasari munculnya berbagai gejala pada autisme. Pembahasan secara mendalam akan dilakukan pada berbagai sistem neurotransmitter. Pemahaman akan berbagai gangguan fisiologis ini diharapkan dapat sebagai dasar penggunaan terapi farmakologis yang rasional berdasarkan mekanisme penyakit.

METODE

Tinjauan pustaka ini dilakukan secara kualitatif dengan mengkaji berbagai penelitian terkini.

Pelacakan kepustakaan dilakukan dengan menggunakan internet, *medline database*, pelacakan manual pada berbagai penelitian, dan kajian tentang aspek neurobiologi autisme.

PEMBAHASAN

Faktor Genetik pada Autisme

Faktor genetik diperkirakan berperan penting pada kejadian autisme.^{1,4} Hal ini didasarkan pada penemuan autisme yang lebih sering pada anak laki-laki dibanding pada anak perempuan (4:1).¹ Pendapat tersebut didukung pula oleh hasil penelitian autisme pada saudara kandung dan anak kembar.¹ Berbagai kajian menunjukkan bahwa kejadian autisme dan gangguan kognitif lain pada kembar *monozigot* lebih tinggi daripada kembar *dizigot* (50% : 0%). Kejadian autisme pada saudara kandung penderita autisme adalah 1 di antara 1-15, sementara pada populasi umum kejadian autisme adalah 1 di antara 300-500⁴

Berbagai penelitian genetik memperlihatkan bahwa kromosom 2, 7, dan 13 mungkin memiliki gen abnormal yang terlibat pada kejadian autisme.⁴ Peran gen pada kejadian autisme diperkirakan melalui gangguan sintesis, metabolisme, dan fungsi neurotransmitter *amine biogenik*. Peranan gen pada autisme juga ditunjukkan adanya penemuan peningkatan autisme pada penderita dengan penyakit genetik, seperti *Fragile-X Syndrome* dan *tuberous sclerosis*.⁷

Kajian Lamb dkk.⁸ hipotesis bahwa sebagian besar kelainan gen pada penderita autisme berhubungan dengan kromosom X, hal tersebut yang menerangkan angka munculnya

sindroma kelainan kromosom X yang menyertai autisme (*Fragile-X Syndrome*). Pendapat adanya kaitan antara gen abnormal dan kromosom X pada autisme masih kontroversial dan memerlukan penelitian lebih lanjut.⁸ Penelitian epidemiologi Bertrand dkk.⁹ pada 60 anak dengan gangguan spektrum autisme (*Autism Spectrum Disorder*) menunjukkan bahwa *Fragile-X Syndrome* dan translokasi genetik terjadi pada 3 kasus (5%).

Aspek Neuroanatomi Autisme

Serebelum

Abnormalitas serebelum merupakan penemuan yang paling konsisten dijumpai pada penderita autisme.¹⁰ Pengamatan histopatologis serebelum penderita autisme menunjukkan kurangnya sel-sel purkinje dan sel-sel granula pada hemisfer serebelum.^{1,5,10} Sel-sel purkinje bersifat inhibisi terhadap *in put* yang masuk, dan berperan dalam distribusi serta pengalihan perhatian yang sangat penting pada perkembangan kognitif dan sosial.¹⁰ Perkembangan neurogenesis serebelum dan korteks prefrontal sangat erat hubungannya, sehingga kerusakan pada salah satu bagian akan merusak hubungan asosiasi antara keduanya.¹¹

Serebelum ikut pula berperan dalam fungsi kortikal yang lebih tinggi. Nukleus dentatus serebelum berhubungan dengan korteks frontal dan sistem limbik, dan ikut berperan dalam modulasi proses berbahasa, memori, status emosional, dan proses sensori-motorik.¹ Kajian Riva¹¹ memperlihatkan bahwa koneksi yang erat antara *cerebro-cerebellar* dan *cerebello-cerebral* berperan sangat besar dalam perilaku

kognitif dan sosial yang kompleks.

Tidak adanya gliosis pada penelitian histopatologis otak penderita autisme menunjukkan bahwa kelainan terjadi pada saat awal perkembangan.^{1,12} Efek lesi pada otak yang sedang berkembang memiliki konsekuensi yang lebih berat daripada lesi serupa pada otak yang matur.¹⁰

Lobus Temporal

Bagian otak lain yang juga secara konsisten abnormal pada penderita autisme adalah lobus temporalis.¹⁰ Hipotesis tentang keterlibatan sistem limbik pada autisme telah dibuktikan pada beberapa penelitian dengan hewan coba. Berbagai penelitian pada primata memperlihatkan bahwa kerusakan sistem limbik (terutama hipokampus dan amigdala) pada masa neonatal akan menyebabkan munculnya gejala gangguan hubungan sosial, ekspresi wajah yang kosong, defisit memori, dan gerakan stereotipik.¹

Bukti lain yang menunjukkan disfungsi lobus temporalis pada penderita autisme muncul dari penelitian tentang epilepsi.¹⁰ Fokus serangan pada lobus temporalis dapat menyerupai gejala autisme. Sindroma *Landau-Kleffner* merupakan malformasi lobus temporalis yang ditandai oleh hilangnya fungsi berbahasa dan bangkitan epilepsi.¹⁰

Lobus Parietal dan Lobus Frontal

Kajian Belmonte dan Carper¹⁰ menyatakan bahwa lobus parietal dan lobus frontal terlibat pula pada autisme. Sedangkan dugaan keterlibatan lobus parietal didasarkan pada munculnya *neglect* dan gangguan fungsi perhatian spasial pada penderita autisme.

Dugaan disfungsi lobus frontal didasarkan pada gangguan dalam membuat inferensi abstrak tentang hubungan sosial dan gangguan fungsi eksekutif yang diamati pada autisme. Bagian prefrontal memiliki hubungan dengan sistem limbik dan berperan dalam kognisi sosial, yang memungkinkan seseorang untuk memikirkan tentang perasaan dan pikiran orang lain (*theory of mind*). Kemampuan *theory of mind* merupakan hasil kerja sama antara bagian medial girus frontalis (area Brodmann 9) dan korteks prefrontal di atas orbital.¹² Kajian Schultz¹² menyatakan bahwa berbagai penelitian pencitraan fungsional menemukan penurunan aktivitas korteks prefrontal pada autisme.

Gangguan Sistem Neurotransmitter

Gangguan sistem neurotransmitter sering dijumpai pada penderita autisme, dan berhubungan dengan munculnya gejala gangguan perilaku. Berbagai penelitian terdahulu memperlihatkan adanya disfungsi sistem neurokimia pada penderita autisme yang meliputi sistem serotonin, norepinefrin, GABA, dan dopamin. Gangguan sistem neurokimia tersebut berhubungan dengan perilaku agresif, obsesif kompulsif, dan stimulasi diri sendiri (*self stimulating*) yang berlebih.^{5,6}

Gangguan Sistem Dopamin pada Autisme

Dopamin merupakan kelompok neurotransmitter katekolamin. Jumlah total neuron dopaminergik pada otak manusia, tidak termasuk pada retina dan bulbus olfaktorius, diperkirakan berjumlah antara 300.000 sampai dengan 400.000. Inti dopaminergik yang utama dijumpai pada substansia nigra pars kompakta, daerah teg-

mental sentral, dan nukleus arkuatus.¹³

Dopamin disintesis dari tirosin pada bagian terminal presinaps untuk kemudian dilepaskan ke celah sinaps. Dopamin yang dilepaskan ke celah sinaps dapat mengalami satu atau lebih keadaan berikut: (1) mengalami pemecahan oleh enzim *Catechol-O-Methyl-Transferase* (COMT) atau enzim *Monoamine Oxidase* (MAO), (2) mengalami difusi dari celah sinaps, (3) mengaktivasi reseptor presinaptik, (4) mengaktivasi reseptor post-sinaptik, dan (5) Mengalami ambilan kembali (*reuptake*) ke terminal presinaptik.¹³

Reseptor dopamin memiliki dua subtype utama yaitu reseptor seperti D₁ (D₁ dan D₅) dan reseptor seperti D₂ (D₂, D₃, dan D₄).^{13,14} Variasi tipe reseptor ditentukan oleh urutan asam amino DNA. Reseptor D₂ memiliki 2 bentuk isoform yaitu D_{2short} dan D_{2long}.¹⁴

Pada otak manusia terdapat tiga inti dopaminergik yang utama yaitu: (1) substansia nigra pars kompakta yang berproyeksi ke striatum, (2) area tegmental ventral yang berproyeksi ke nukleus akumbens dan korteks serebral, dan (3) nukleus arkuatus hipotalamus yang berproyeksi ke area tuberoinfundibular dan hipofisis.¹³

Peranan gangguan dopamin pada autisme sering didasarkan pada pengukuran kadar *homovanilic acid* (HVA) suatu metabolit dopamin, dan percobaan dengan pemberian obat-obat agonis dopamin. Sebagian penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kadar HVA ditemukan lebih tinggi pada anak autisme dengan gejala stereotipik yang lebih berat. Percobaan dengan pemberian obat agonis dopamin menghasilkan pemburukan gejala stereotipik,

agitasi, dan hiperaktivitas pada anak dengan autisme.^{5,6}

Peran Serotonin pada Autisme

Serotonin dikenal juga dengan nama *5-hydroxytryptamine* (5-HT), suatu neurotransmitter yang dibentuk dari asam amino triptofan. Serotonin dimetabolisme oleh enzim *monoamine oxydase* (MAO) menjadi *5-hydroxyindoleacetic acid* (5-HIAA), sebuah metabolit yang dapat digunakan untuk menilai fungsi serotonergik sentral.¹³

Serotonin berperan dalam perkembangan otak (*neurodevelopmental*) dengan cara menstimulasi neurogenesis, berperan pada diferensiasi neuronal, perkembangan dendrit, sinaptogenesis, dan mielinisasi akson. Kadar serotonin diatur melalui mekanisme umpan balik, kadar serotonin yang berlebihan akan menghentikan produksi dan pelepasan serotonin.^{15,16}

Kajian Wiznitzer¹⁷ menunjukkan bahwa serotonin berperan dalam hal-hal berikut:

- (1) perkembangan sistem saraf pusat,
- (2) perilaku sosial,
- (3) tidur,
- (4) agresi,
- (5) ansietas,
- (6) gangguan afektif.

Berbagai penemuan yang menunjukkan adanya peran sistem serotonin pada autisme adalah:¹⁷

- (1) adanya hiperserotonemia pada 25-30% kasus autisme,
- (2) kadar serotonin dalam darah yang lebih tinggi pada saudara kandung penderita autisme,
- (3) depleksi kadar triptofan akan memperburuk gejala,

- (4) peningkatan antibodi terhadap reseptor serotonin,
- (5) fungsi serotonin yang abnormal pada pemeriksaan pencitraan (PET), dan
- (6) adanya perbaikan gejala dengan pemberian *Serotonin Selective Reuptake Inhibitor* (SSRI) pada penderita autisme.¹⁷

Berbagai penelitian memperlihatkan disfungsi sistem serotonin pada autisme dapat disebabkan oleh: (1) menurunnya sintesa, (2) menurunnya pelepasan serotonin, (3) peningkatan ambilan kembali, (4) menurunnya sensitivitas post-sinaptik dan (5) berkurangnya efek post-inaptik.¹⁷

Pada sebagian penderita dijumpai adanya peningkatan kadar serotonin di dalam darah (hiperserotonemia). Hiperserotonemia yang terjadi tidak berhubungan dengan peningkatan volume platelet, peningkatan ambilan platelet, peningkatan sintesis 5-HT, dan penurunan katabolisme 5-HT. Pada penderita autisme diamati pula adanya antibodi yang bersirkulasi dan merusak reseptor serotonin. Faktor genetik dianggap berperan besar dalam kejadian hiperserotonemia.^{5,6} Penelitian Leboyer, dkk.¹⁸ pada penderita autisme dan keluarganya memperlihatkan bahwa hiperserotonemia terdapat pada 51% ibu penderita, 45% ayah penderita, dan 87% dari saudara kandung penderita.

Peningkatan kadar serotonin di dalam darah akan menyebabkan penurunan sintesis serotonin di *raphe nuclei*. Hiperserotonemia pada penderita autisme terutama dijumpai dengan adanya peningkatan serotonin pada platelet. Peningkatan serotonin pada platelet dapat disebabkan oleh karena ambilan platelet yang

berlebih atau karena pelepasan serotonin dari platelet yang kurang. Kadar serotonin yang kurang di sinaps atau neuron serotoninergik dapat pula disebabkan oleh karena ambilan berlebih dari platelet.¹⁵

Perilaku melukai diri sendiri (*selfinjurious behaviors*) merupakan masalah yang sering dijumpai pada gangguan perkembangan pervasif atau autisme. Gangguan sistem serotonin diduga berperan dalam perilaku melukai diri sendiri dengan cara mengganggu pengendalian impuls, yang disebabkan oleh menurunnya aktivitas dan fungsi 5-HT impuls.¹⁹

Opioid

Kadar opiat yang tinggi di dalam *liquor cerebrospinalis* (LCS) dan urine sering dijumpai pada penderita autisme. Opioid dalam konsentrasi yang tinggi akan menghambat faktor pertumbuhan neuronal, dan mungkin merupakan penjelasan mengenai terjadinya insensitivitas nyeri pada penderita autisme.¹⁰

Opioid berperan pula dalam perilaku maladaptif, seperti impulsivitas, perilaku berisiko abnormal, gangguan belajar, gangguan perhatian, dan gangguan *mood*. Pasien-pasien dengan perilaku melukai diri sendiri sering mengalami insensitivitas nyeri, dan cenderung menunjukkan peningkatan kadar metencephalin dan b endorphin plasma.¹⁹

GABA

Neurotransmitter GABA diperkirakan ikut berperan pula pada kejadian gangguan afektif dan perilaku pada penderita autisme dengan epilepsi.²⁰ GABA merupakan suatu neurotransmitter yang bersifat inhibisi, namun pada sistem limbik GABA mampu menstimulasi transmisi norepinefrin baik presinaps maupun post-sinaps, dan meningkatkan kadar serotonin, sehingga kadar GABA yang rendah akan meningkatkan risiko munculnya gangguan afektif.²¹

SIMPULAN

Autisme merupakan kelainan yang kompleks, terutama ditandai oleh gangguan fungsi berbahasa, interaksi sosial, dan gangguan perilaku. Aspek neuroanatomi yang mendasari munculnya autisme sangat kompleks. Penemuan abnormalitas otak yang paling konsisten adalah abnormalitas serebelum dan lobus temporalis bagian medial (sistem limbik). Gangguan pada korteks frontal, prefrontal, dan parietal teramati pula pada beberapa studi yang lain. Gangguan neurotransmitter dianggap berperan pula dalam patofisiologi autisme. Gangguan yang terjadi terutama pada sistem dopaminergik, serotoninergik, dan GABA. Gangguan pada sistem neurotransmitter dianggap bertanggung jawab pada berbagai gangguan perilaku yang muncul pada autisme.

Daftar Pustaka

1. Herman A, Neurobiological Insights into Infantile Autism. *The Harvard Brain*, 1996; Spring: 19-25.
2. Tonge BJ. Autism, Autistic Spectrum and The Need For Better Definition. *MJA* 2002;176:412-13.
3. Puspongoro HD. *Pandangan Umum Mengenai Klasifikasi Spektrum Gangguan Autistik dan Kelainan Susunan Saraf Pusat*. Konferensi Nasional Autisme Pertama, Jakarta, 2003.

4. Szatmari P. The Causes of Autism Spectrum Disorder: Multiple Factors Has Been Identified, But a Unifying Cascade of Events is Still Elusive. *BMJ*. 2003;326:173-4.
5. Rapin I. Autism: Current Concept, *N Engl J Med*, 1997;337 (2): 97-104
6. Perry P, Kuperman S. *Pediatric Psychopharmacology: Autism*. Clinical Psychopharmacology Seminar. 2003, University of Iowa
7. Faradz SM. *Genetic Evaluation of Autism with Special Reference to Fragile-X Syndrome*. Konferensi Nasional Autisme Pertama, Jakarta; 2002.
8. Lamb JA, Moore J, Bailey A, Monaco AP. Autism: Recent Molecular Genetic Advances. *Human Molecular Genetics* 2000; 9(6):861-8.
9. Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Allsopp MY, Decouffle P. Prevalence of Autism in United States Population: The Brick Township, New Jersey, Investigation. *Pediatrics* 2001; 108: 1155-61.
10. Belmonte M, Carper R. *Neuroanatomical and Neurophysiological Clues to The Nature of Autism*. Springer-Verlack, 2000.
11. Riva D. Cerebellar Contribution to Behaviour and Cognition in Children. *Journal of Neurolinguistics* 2000; 13: 215-25.
12. Schultz T. Neural Basis of Autism, *Social and Behavioral Science*. Elsevier science, ltd, 2001.
13. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. McGraw-Hill Companies, 2001.
14. Jones HM, Pilowsky LS. Dopamine and Antipsychotic Drug Action Revisited. *British Journal of Psychiatry* 2002;181;271-5.
15. Esles L. *The Role of Serotonin in Autism*. University of California, 2000.
16. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and Practical Applications*. Cambridge University Press, 2000.
17. Wiznitzer M. *Autism Spectrum Disorder in 2002: An Update*. Western Reserve University, Cleveland Ohio, USA; 2002.
18. Leboyer M, Philippe A, Bouvard M, et al. Whole Blood Serotonin and Plasma Beta Endorphin in Autistic Proband and Their First Degree Relatives. *Biol Psychiatry*, 1999; 45: 158-63.
19. Villalba R, Harrington C. Repetitive Self-Injurious Behavior: The Emerging Potential of Psychotropic Intervention. *Psychiatric Times* 2003; 20(2).
20. Levin AL. Neurobiological Aspects of Agression. *Neuropsychiatry Bulletin* February, 2002.
21. Martino AD, Tuchmann RF. Antiepileptic Drugs: Affective Use in Autism Spectrum Disorders. *Pediatr Neurol*. 2001;25:199-207.