

**FAKTOR - FAKTOR RISIKO YANG BERPENGARUH
TERHADAP KEJADIAN AUTISME**

(The risk factors of Autism)



Tesis
untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-2

Magister Ilmu Biomedik

**HEXANTO MUHARTOMO
G4 A002055**

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
FEBUARI
2004**

618.928982
muh
F 01

**FAKTOR - FAKTOR RISIKO YANG BERPENGARUH
TERHADAP KEJADIAN AUTISME**
(The risk factors of Autism)



Tesis
untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-2

Magister Ilmu Biomedik

**HEXANTO MUHARTOMO
G4 A002055**

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
FEBUARI
2004**

TESIS

**FAKTOR-FAKTOR RISIKO YANG BERPENGARUH
TERHADAP KEJADIAN AUTISME**

di susun oleh

Hexanto Muhartomo
G4 A002055

telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 27 Febuari 2004
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

DR. Dr. Bambang Hartono, Sp.S(K)
NIP. 130 701 411

Dr. Hendriani Selina, Sp.A. MARS
NIP. 140 090 453



Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik

Prof. Dr. H. Soebowo, Sp.PA (K)
NIP. 130 352 549

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya di jelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Febuari 2004

dr. Hexanto Muhartomo.
NIM. G4 A002055

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

IDENTITAS DIRI

1. Nama : dr. Hexanto Muhartomo
2. Tempat/tanggal lahir : Surabaya, 21 April 1965
3. Status : Menikah
4. Alamat : Jl. Tampomas Selatan no: 16 Semarang

RIWAYAT PENDIDIKAN

1. Tahun 1971 – 1977: Lulus Sekolah Dasar
2. Tahun 1977 – 1981: Lulus Sekolah Menengah Tingkat Pertama
3. Tahun 1981 – 1984: Lulus Sekolah Menengah Tingkat Atas
4. Tahun 1984 – 1990: Lulus Dokter di Fakultas Kedokteran UKI

RIWAYAT KURSUS

1. Tahun 1991 : Kursus Akupunktur di Bagian akupunktur Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
2. Tahun 1995 : Kursus Hiperkes dan Keselamatan Tenaga Kerja.

RIWAYAT PEKERJAAN

1. Tahun 1990 – 1995: Dokter di bagian UTD Palang Merah Indonesia cabang DKI Jaya, Jakarta.
2. Tahun 1990 – 1999: Dokter Karya Bhakti, Cibubur Jakarta Timur.
3. Tahun 1995 - 1998 : Kepala Puskesmas Karya Mekar, Cariu Jonggol Kab. Bogor.
4. Tahun 1997 – 1999: Dokter Jamsostek Cimanggis Bogor.
5. Tahun 1997 – 2000 : Direktur Medis RS Ibu dan Anak Mary, Cileungsi, Bogor.
6. Tahun 2000 : PPDS I Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran UNDIP.
7. Tahun 2002 : Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran UNDIP.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadapan Tuhan Yang Maha Esa, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini, sebagai salah satu syarat untuk memperoleh derajat sarjana S2 di bidang Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Kami menyadari sepenuhnya bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, tetapi berkat bimbingan dari guru-guru kami, maka tulisan ini dapat terselesaikan.

Dalam kesempatan ini, kami ingin menyampaikan ucapan terima-kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh guru-guru kami yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan kepada kami dalam menempuh pendidikan S2 di bidang Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Pertama-tama kami ucapkan terima kasih kepada yang terhormat Bapak Prof. *Dr.H. Soebowo. SpPA.(K)*, selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang, yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk menempuh pendidikan derajat sarjana S2 di bidang Ilmu Biomedik.

Kepada Bapak DR. *Dr. Bambang Hartono. SpS.(K)*, sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf dan sebagai pembimbing. Yang tidak mengenal lelah dan jemu selalu memberikan petunjuk dan bimbingan hingga tesis ini dapat selesai.

Kepada Ibu. *Dr. Hendriani Selina. SpA,MARS* sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Anak dan sebagai pembimbing. Yang telah memberikan petunjuk dan bimbingan hingga tesis ini dapat selesai.

Kepada yang terhormat Ibu *Dr. Endang Kustiowati SpS.(K)*, Ibu *Dr. Dani Rahmawati Sp.S* dan Bapak *Dr. P.W.Irawan, Sp.A(K), Mkes.* sebagai penguji tesis yang telah memberikan saran dan masukan dari perencanaan penelitian sampai selesainya penulisan tesis ini.

Kepada yang terhormat Bapak *Dr. Edi Dharmana Ph.D* dan Ibu *Dr. Kusmiyati M.Kes*, serta staf pengajar Program Studi Magister Ilmu Biomedik

Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama kami mengikuti pendidikan derajat sarjana S2

Kepada yang terhormat Bapak-Ibu guru kami, seluruh staf pengajar Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama kami mengikuti pendidikan spesialisasi..

Serta semua sejawat residen Ilmu Penyakit Saraf yang saya cintai, seluruh paramedis Bangsal, Poliklinik Saraf, dan Klinik Neurofisiologi, dan semua karyawan – karyawan yang telah banyak membantu saya.

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada almarhum Ayahanda dr. Susilo Mulyono yang telah memotivasi saya untuk mencapai pendidikan lebih tinggi dari beliau, serta Ibunda yang banyak memberi bantuan dan dorongan untuk keberhasilan kami dalam mencapai cita-cita, juga Almarhum Ibu mertua, serta tidak ketinggalan Bapak mertua yang memberi semangat untuk terus belajar.

Ucapan terimakasih kami sampaikan secara khusus kepada istri saya tercinta Ir. Wahyu Widiastuti dan kedua putra kami Bianda Axanditya dan Naufaldy Rexanaji yang menjadikan arti hidup ini lebih punya makna.

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada semua pihak yang tidak sempat kami sebut satu persatu yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Kami menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini jauh dari sempurna, untuk itu kami mengharapkan saran-saran dari semua pihak, agar tesis ini dapat lebih sempurna.

Akhirnya pada kesempatan yang baik ini, kami tidak lupa mohon maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak, bila selama pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada tutur kata dan sikap kami yang kurang berkenan di hati. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu melindungi kita semuaAmin.

Semarang, Febuari 2004

dr. Hexanto Muhartomo

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman judul.....	i
Halaman pengesahan.....	ii
Pernyataan.....	iii
Daftar riwayat hidup.....	iv
Kata pengantar.....	v
Daftar isi.....	vii
Daftar tabel.....	ix
Daftar gambar.....	x
Daftar lampiran.....	xi
Daftar singkatan.....	xii
Abstrak.....	xiii
I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Perumusan masalah.....	2
1.3. Tujuan.....	3
1.4. Manfaat penelitian.....	4
1.5. Ruang lingkup.....	4
1.6. Keaslian penelitian.....	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Pengertian.....	6
2.2. Insidensi.....	6
2.3. Etiologi.....	7
2.4. Neurobiologi.....	11
2.5. Neuroanatomi.....	14
2.6. Diagnosis.....	24
2.7. Diagnosis banding.....	27
2.8. Faktor risiko autisme.....	29

2.9. Kendala.....	36
2.10. Kerangka teori.....	38
2.11. Kerangka konsep.....	39
III. METODOLGI PENELITIAN	
3.1. Jenis penelitian.....	40
3.2. Populasi dan sampel.....	41
3.3. Kriteria inklusi dan eksklusi.....	42
3.4. Variabel penelitian.....	43
3.5. Hipotesis penelitian.....	43
3.6. Batasan operasional.....	44
3.7. Instrumen pengumpulan.....	47
3.8. Prosedur penelitian.....	48
3.9. Analisa data.....	48
IV. HASIL PENELITIAN	
4.1. Data umum.....	50
4.2. Analisis faktor risiko.....	51
4.3. Analisis multivariat.....	59
V. PEMBAHASAN	
5.1. Analisis faktor risiko.....	60
5.2. Analisis multivariat.....	64
5.3. Keterbatasan.....	66
VI. SIMPULAN dan SARAN.....	67
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1. Data umum kelompok anak autisme dan kelompok kontrol	50
Tabel 4.2.1. Hubungan antara toksoplasmosis dengan kejadian autisme.....	51
Tabel 4.2.2. Hubungan antara hiperemesis gravidarum dengan kejadian Autisme.....	52
Tabel 4.2.3. Hubungan antara perdarahan antepartum dengan kejadian autisme.....	53
Tabel 4.2.4. Hubungan antara trauma lahir dengan kejadian autisme.....	54
Tabel 4.2.5. Hubungan antara asfiksia dengan kejadian autisme.....	55
Tabel 4.2.6. Hubungan antara BBLR dengan kejadian autisme.....	56
Tabel 4.2.7. Hubungan antara kejang demam dengan kejadian autisme.....	57
Tabel 4.2.8. Hubungan antara MMR dengan kejadian autisme.....	58
Tabel 4.3. Hubungan semua variabel dengan risiko kejadian autisme di analisis dengan regresi logistik.....	59
Tabel 5.2. Urutan variabel-variabel dari risiko terbesar sampai terkecil.....	65

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Bagian-bagian otak.....	17
Gambar 2. Kerangka teori	38
Gambar 3. Kerangka konsep.....	39
Gambar 4. Rancangan penelitian.....	40

DAFTAR LAMPIRAN

1. Formulir penelitian
2. Hasil uji statistik

DAFTAR SINGKATAN

ATP	: Adenosin Triphospat
ADP	: Adenosin Diphospat
BBLR	: Berat Badan Lahir Rendah
EEG	: Electro Encephalo Graphy
Ig	: Immunoglobulin
MMR	: Mump Measles Rubella
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
Ca ⁺	: Calsium
K ⁺	: Kalium
Na ⁺	: Natrium
OR	: Odds Ratio
95% CI	: 95 % Confidence Interval
5-HT	: 5 Hidroksi Triptamine
PPD-NOS	: Pervasive Developmental Disorder – Not Otherwise Spesified
SD	: Sekolah dasar
TK	: Taman kanak-kanak

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
PROGRAM PASCA SARJANA UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2004**

ABSTRAK

**HEXANTO MUHARTOMO
FAKTOR-FAKTOR RISIKO YANG BERPENGARUH TERHADAP
KEJADIAN AUTISME**

68 Halaman + 11 Tabel + 4 Gambar + Lampiran

Latar belakang: Autisme merupakan penyebab penting dari gangguan tumbuh-kembang anak yang insidensi maupun prevalensinya dewasa ini cenderung meningkat. Sampai sekarang penyebab autisme belum diketahui dengan baik, namun tampaknya memang multi-faktorial. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor risiko terhadap kejadian autisme, karena belum ada data tentang hal ini di Indonesia.

Metoda: Dilakukan studi kasus kontrol dengan melibatkan 40 anak dengan autisme (36 lelaki, 4 perempuan, umur rata-rata 5,5 tahun) dan 40 anak lainnya sebagai kontrol (32 lelaki, 8 perempuan, umur rata-rata 5,6 tahun) untuk menganalisis 8 faktor risiko yang mungkin berpengaruh terhadap kejadian autisme. Data anamnesis diperoleh dari ibu kandung masing-masing anak di samping data dari catatan medik.

Hasil: Didapatkan bahwa perdarahan antenatal merupakan faktor risiko autisme (OR = 4,333; 95% CI = 1,271 - 14,777; p = 0,014), demikian pula dengan asfiksia lahir (OR = 4,111; 95% CI = 1,037 - 16,295; p = 0,034). Sedang toksoplasmosis waktu hamil, hiperemesis gravidarum, berat badan lahir rendah, trauma lahir, kejang demam, dan vaksinasi Mumps, Measles, Rubella (MMR) tidak terbukti sebagai faktor risiko autisme.

Simpulan: : Karena perdarahan antenatal dan asfiksia lahir penting perannya dalam kejadian autisme, maka pengelolaan antenatal serta persalinan sangat penting untuk ditingkatkan.

Kata kunci : Autisme, faktor risiko

Kepustakaan : 48 (1985 - 2003)

ABSTRACT

HEXANTO MUHARTOMO
THE RISK FACTORS OF AUTISM

68 Pages + 11 Tables + 4 Pictures + Enclosures

Introduction: Infantile autism (so called autism) affects growth and development of children. Its incidence and prevalence tend to increase recently. The etiology of autism is still unclear, it was suspected that there was no single etiological factor concerning with autism. Furthermore, there is no data available in Indonesia regarding this subject.

Method: A case-control study was carried out to explore several risk-factors which may play significant role in autism. Forty autistic children (36 males, 4 females, mean age 5,5 years) with to 40 normal developing children (32 males, 8 females, mean age 5,6 years) as control group were recruited in this study. Historical data was obtained from their mothers and their medical record.

Result: It was found that antenatal bleeding was a significant risk factor of autism (OR = 4,333; 95% CI = 1,271 – 14,777; p = 0,014), as well as birth asphyxia (OR = 4,111; 95% CI = 1,037 – 16,295; p = 0,034). Meanwhile toxoplasmosis during pregnancy, hyperemesis gravidarum, low birth weight baby, birth trauma, febrile convulsion, vaccination of Mumps, Measles, Rubella (MMR) were not risk factors.

Conclusion: Since antenatal bleeding and birth asphyxia has an important role as risk factors of autism, we suggest to improve antenatal care and process of delivery in the community.

Key-words : autism, risk factors

Bibliography : 48, 1985 - 2003

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Autisme infantil atau yang sering disebut sebagai autisme, adalah suatu gangguan otak yang mengakibatkan hilangnya atau berkurangnya kemampuan seseorang untuk berkomunikasi baik verbal maupun non verbal, gangguan interaksi sosial dan gangguan tingkah laku yang onsetnya terjadi sebelum anak berusia 30 bulan.¹ Kasus autisme akhir-akhir ini semakin sering dijumpai dalam masyarakat, di mana angka kejadiannya semakin meningkat. Kasus autisme terdapat pada semua negara di dunia, serta tidak memandang ras, etnik, agama, maupun latar belakang sosial ekonomi. Insidensinya pada tahun 1990 di berbagai negara sekitar 2 – 5 per 10.000 pada populasi anak normal^{2,3,4} Pada tahun 1998 meningkat menjadi 10 per 10.000 dan tahun 2002 sekitar 15 – 20 per 10.000 populasi anak normal. Kejadian autisme pada anak laki-laki lebih banyak di banding perempuan dengan perbandingan 4 : 1.^{2,3,4,5,6}

Sampai saat ini penyebab autisme secara pasti belum diketahui. Banyak masalah yang dikemukakan antara lain karena sulitnya melakukan penelitian terhadap manusia untuk mencari hubungan sebab-akibat. Yang jelas diakui bahwa masalahnya sangat kompleks dan banyak faktor (multifaktorial) yang berperan pada terjadinya autisme.^{1,6} Berbagai teori telah dikemukakan

antara lain kelainan genetik, gangguan malabsorpsi di saluran pencernaan dan gangguan saat prenatal, natal dan postnatal. Insiden autisme meningkat bila terdapat masalah dalam masa prenatal, natal, postnatal di antaranya yang di duga berperan adalah toksoplasmosis, perdarahan antenatal, hiperemesis gravidarum, berat bayi lahir rendah (BBLR), trauma lahir, asfiksia neonatorum, kejang demam, dan vaksinasi MMR, sehingga mempengaruhi pertumbuhan sel-sel otak dengan akibat di beberapa bagian tumbuh tidak sempurna. Dari sudut patofisiologi misalnya peran ras / etnis terhadap metabolisme serotonin berpengaruh besar pada risiko autisme. Sehingga memungkinkan faktor-faktor risiko yang berbeda pula.^{1,6}

Berdasarkan uraian diatas serta masih sedikitnya penelitian autisme, maka kami lakukan penelitian faktor risiko terhadap kejadian autisme.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang dan identifikasi masalah yang ada, perumusan masalah dalam penelitian ini dapat disusun sebagai berikut :
"Faktor-faktor risiko apa sajakah yang berpengaruh terhadap kejadian autisme ?"

1.3. Tujuan

1.3.1. Tujuan umum :

Mengetahui secara individual dan bersama-sama besar risiko faktor-faktor yang berpengaruh dalam kejadian autisme.

1.3.2. Tujuan khusus :

1.3.2.1 Menganalisa pengaruh faktor risiko Toksoplasmosis terhadap kejadian autisme.

1.3.2.2. Menganalisa pengaruh faktor risiko perdarahan antenatal terhadap kejadian autisme.

1.3.2.3. Menganalisa pengaruh faktor risiko hiperemesis gravidarum terhadap kejadian autisme.

1.3.2.4. Menganalisa pengaruh faktor risiko berat badan lahir rendah (BBLR) terhadap kejadian autisme.

1.3.2.5. Menganalisa pengaruh faktor risiko trauma lahir terhadap kejadian autisme.

1.3.2.6. Menganalisa pengaruh faktor risiko asfiksia terhadap kejadian autisme.

1.3.2.7. Menganalisa pengaruh faktor risiko kejang demam terhadap kejadian autisme.

1.3.2.8. Menganalisa pengaruh faktor risiko vaksinasi MMR terhadap kejadian autisme.

1.4. Manfaat Penelitian

Sebagai masukan informasi mengenai faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian autisme sehingga dapat dilakukan upaya pencegahan dini pada kasus tersebut.

1.5. Ruang Lingkup

1.5.1. Lingkup keilmuan

Penelitian ini merupakan penelitian bidang kesehatan, khususnya aspek perkembangan anak dan neurologi anak.

1.5.2. Lingkup waktu.

Penelitian dimulai pada bulan Juli 2003 sampai dengan bulan Januari 2004 dengan melalui tiga tahapan yaitu tahap penyusunan proposal (bulan Juli s/d Agustus 2003), tahap pelaksanaan dan pengukuran penelitian (bulan September s/d November 2003), tahap analisis dan penyusunan laporan akhir (bulan Desember 2003 s/d Januari 2004).

1.6. Keaslian Penelitian

Penelitian faktor risiko autisme pada anak yang pernah dilakukan ialah penelitian oleh :

1.6.1. Gillberg and Gillberg dari Swedia tahun 1985 dengan judul “ Infantile Autism : A total population study of reduced optimality in the pre-, peri-, and neonatal period.”

1.6.2. Naya Juul-Dam dari University of California, San Diego tahun 2000 dengan judul “ Prenatal, perinatal and neonatal factor in autism, PDD-NOS in the general population “

Dari kedua penelitian diatas faktor risiko yang diteliti yaitu perdarahan antenatal, berat badan bayi rendah (BBLR), trauma lahir, dan asfiksia, maka originalitas pada penelitian ini adalah disamping ke empat faktor tersebut, kami juga meneliti faktor risiko toksoplasmosis, hiperemesis gravidarum, kejang demam dan vaksinasi MMR, serta penelitian faktor risiko pada anak autisme di Indonesia sejauh yang kami ketahui belum pernah dilakukan, khususnya populasi di Semarang dan sekitarnya.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pengertian Autisme

Autisme atau sering disebut autis, autistik, *autistic spectrum disorder* adalah suatu gangguan otak yang mengakibatkan hilangnya atau berkurangnya kemampuan seseorang untuk berkomunikasi baik verbal maupun non verbal, gangguan interaksi sosial dan gangguan tingkah laku, yang terjadi sebelum anak berusia 30 bulan.¹ Spektrum dari gangguan ini sangat luas. Terdapat kasus-kasus yang intelegensinya baik bahkan di atas rata-rata, namun kebanyakan pengidap autisme memang mengalami retardasi mental dengan gangguan berbahasa yang sangat serius, selain retardasi mental terdapat beberapa sindroma yang mempunyai gejala menyerupai autisme diantaranya sindroma *rett*, sindroma *asperger*, sindroma *disintegratif* dan gangguan perkembangan bahasa, sehingga diperlukan pengetahuan yang baik untuk membedakan autisme dengan sindroma-sindroma tersebut.^{7,8,9}

2.2. Insidensi

Autisme terdapat pada semua negara di dunia, serta tidak memandang ras, etnis, agama, maupun latar belakang sosial ekonomi. Dari penelitian yang dilakukan sebelum tahun 1990, di berbagai negara prevalensinya sekitar 2 - 5 per 10.000 populasi anak.^{2,3,4} Kemudian mulai tahun 1998 beberapa peneliti

melaporkan hasil penelitiannya bahwa insiden anak autisme sekitar 1 per 1000 anak.² Dewasa ini insidensi autisme sekitar 15 - 20 anak tiap 10.000, di Amerika 10-15 per 10.000 populasi anak, pada Asia terutama Jepang didapatkan insidensi yang paling tinggi di banding negara lain yaitu 20 per 10.000.^{2,3} Sedangkan di Indonesia belum mempunyai data yang tepat, akan tetapi tampaknya insidensinya cenderung meningkat.¹⁰

Sekitar 50 % anak dengan autisme mempunyai gambaran EEG yang abnormal dan 20-30 % disertai dengan epilepsi.¹ Kejadian penderita autisme pada anak, dijumpai laki-laki lebih banyak di banding perempuan dengan perbandingan 4 : 1, tetapi bila anak perempuan menderita gangguan ini, maka gangguannya akan lebih berat.^{2,3,4,5}

2.3. Etiologi

Sampai saat ini penyebab autisme secara pasti belum diketahui. Banyak masalah yang dikemukakan antara lain karena sulitnya melakukan penelitian terhadap manusia untuk mencari hubungan sebab-akibat. Yang jelas diakui bahwa masalahnya sangat kompleks dan banyak faktor (multifaktorial) yang berperan pada terjadinya autisme.^{1,6,11} Beberapa peneliti mengelompokkan etiologi autisme sebagai berikut ;

2.3.1. Genetik.

Lebih kurang 20% dari kasus-kasus autisme disebabkan oleh faktor genetik dan penyakit genetik yang sering dihubungkan dengan autisme adalah *tuberous sklerosis* dan *fragile X*.^{12,13} Penelitian pada keluarga dan anak kembar menunjukkan bukti bahwa adanya faktor genetik dalam perkembangan autisme, di mana dari 25 anak autisme kembar satu telur (*monozygot*) ternyata 15 anak pasangan kembarnya juga autisme dibanding dengan 20 pasangan kembar 2 telur (*dizygot*) yang autisme, tidak ditemukan autisme pada anak pasangan kembarnya.^{1,6} Juga dilaporkan terdapat kelainan kromosom 15,16 yang sifatnya rapuh (disebut *fragile-X*), sedangkan kelainan genetik biokimiawi pada anak autisme terdapat ketidakseimbangan neurotransmitter yang mengganggu pertumbuhan otak bayi pada masa-masa awal kehamilan.^{12,13}

2.3.2. Gangguan saat prenatal, natal, postnatal.

Insiden autisme meningkat bila terdapat masalah dalam masa prenatal, natal, postnatal diantaranya Toksoplasmosis, perdarahan saat kehamilan, berat bayi lahir rendah, kelahiran abnormal, sindrom respiratori distress, sehingga mempengaruhi pertumbuhan sel-sel otak. Sel saraf otak (*neuron*) terbentuk di dalam kandungan sejak 3 bulan sampai 7 bulan masa kehamilan. Pada trimester ketiga dan setelah lahir tidak ada pembentukan sel saraf lagi tetapi dilanjutkan dengan

pembentukan *akson, dendrit dan sinaps* sampai anak berumur 1-2 tahun, dengan adanya gangguan saat prenatal, natal dan postnatal mengakibatkan proses perkembangan otak terganggu, sehingga di beberapa bagian otak anak autisme tumbuh tidak sempurna, seperti pada lobus *frontalis, lobus temporalis, serebelum, hipokampus* dan *amigdala*. Hal ini mengarahkan para ahli pada suatu hipotesis, bahwa awal terjadinya autisme adalah sebelum lahir.^{14,15}

2.3.3. Gangguan metabolisme.

Beberapa pemeriksaan yang dilakukan pada anak dengan autisme, seperti pemeriksaan darah, urin, rambut dan feses didapatkan hasil yang menunjukkan adanya gangguan metabolisme pada anak dengan autisme. Dari darah yang diteliti didapatkan alergi terhadap berbagai jenis makanan diantaranya yang mengandung glutein dan kasein serta gangguan kekebalan tubuh seperti *Ig M* terhadap serangan mikroba terutama virus, *Ig G* yang timbul setelah *Ig M* terhadap serangan bakteri dan *Ig A* pada jaringan mukosa selaput hidung dan pencernaan. Pemeriksaan urin untuk mengetahui adanya *peptide* yang terbentuk dari *glutein* dan *kasein*. Dari rambut dapat diketahui kadar logam berat yang berupa racun bagi tubuh dan otak manusia seperti *merkuri, plumbum, arsen* yang dapat menyebabkan kerusakan *dendrit* di otak. Sedang dari feses memberi gambaran pencernaan, bakteri dan jamur. Hal-hal diatas ini saling berkaitan, misalnya pada keracunan

merkuri membuat enzim *dipeptidilpeptidase* (DPP IV) tidak bekerja, enzim ini berguna untuk menghancurkan *peptide* yang berasal dari *kasein* dan *glutein*. Pada lapisan mukosa usus terdapat *imunoglobulin A* (IgA) yang berkaitan dengan terdapatnya sensitivitas berlebihan terhadap *glutein* terjadi defisiensi *Ig A* sehingga anak mudah terjadi alergi.¹⁶ Pada anak yang sering sakit biasanya mendapatkan antibiotik, yang umumnya membunuh semua bakteri baik yang jahat maupun baik (*laktobasilus*) sehingga jamur tumbuh subur, mengakibatkan sel-sel mukosa usus mati, sehingga terjadi lubang-lubang kecil pada mukosa usus yang disebut sindroma usus bocor. Adanya lubang-lubang pada usus menyebabkan *peptide* yang tidak tercerna akan menembus dinding usus kemudian masuk ke dalam pembuluh darah dan di otak akan di tangkap oleh *reseptor opioid*, kemudian berubah sifatnya menjadi seperti *morfin* yang efeknya lebih ganas dari *morfin* biasa, sehingga memperparah kelainan tingkah laku pada anak autisme.^{10,17,18}

2.3.4. Lingkungan

Autisme selain disebabkan karena faktor genetik, gangguan saat kehamilan dan metabolisme juga dipengaruhi faktor lingkungan. Suatu hipotesis menyatakan bahwa paparan logam berat dapat menyebabkan autisme, jenis logam berat yang dapat mengganggu perkembangan otak adalah *merkuri*, *plumbum*, *arsen*. Logam berat

tersebut dapat berasal dari kendaraan bermotor ataupun limbah pabrik. Logam berat yang mencemari udara yaitu timbal yang berasal dari knalpot kendaraan bermotor sedangkan merkuri mencemari laut. Di Jepang insidensi autisme lebih tinggi dari negara-negara lain dikarenakan penduduknya sering mengkonsumsi ikan laut yang tercemari merkuri. Masuknya merkuri berlebihan dalam tubuh dapat menyebabkan kerusakan *dendrit* di otak sehingga mengganggu perkembangan otak anak.^{2,10}

2.4. Neurobiologi Autisme

2.4.1. Diferensiasi perkembangan otak

Otak manusia dalam perkembangannya mengalami proses yang disebut *filogenetik* dan *ontogenetik*, suatu perkembangan dari satu sel primitif sampai otak menjadi matang (*matured brain*).¹⁵ Maturitas otak ini ditandai oleh terbentuknya spesialisasi dalam fungsi. Perkembangan *filogenetik* yaitu otak mulai dari bentuk primitif hingga menjadi organisasi yang amat kompleks, bentuk otak manusia menjadi lengkap terdiri batang otak, otak kecil dan dua belahan otak besar.¹⁹ Selanjutnya disusul oleh perkembangan *ontogenetik*, yaitu suatu perkembangan otak terutama pada belahan otak besar. Pada akhir perkembangan menjadi belahan otak kiri dan kanan mempunyai fungsi yang berbeda dan mempunyai ciri-ciri bagi seseorang, sehingga bisa disebut

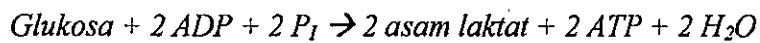
perkembangan individual. Belahan otak kiri disebut sebagai belahan otak dominan karena pengaruhnya terhadap penguasaan bahasa, disamping berfungsi untuk hitung dan tulis. Sedangkan belahan otak kanan fungsinya sebagai pengamatan diri dan lingkungan, disamping berperan untuk fungsi emosi, kontak mata saat berhubungan satu dengan lainnya. Sedangkan otak anak autisme pada beberapa tempat mengalami gangguan diantaranya lobus *frontalis*, lobus *temporalis*, *hipokampus*, *amigdala* dan *serebelum*.^{19,20}

2.4.2. Metabolisme otak

Glukosa adalah sumber energi utama yang dibutuhkan oleh sel - sel otak disamping oksigen. Kecepatan metabolisme glukosa di otak adalah 30 μmol / 100 gr otak / menit atau 5 mg / 100 gr otak / menit. Sedangkan kecepatan metabolisme oksigen di otak adalah 165 μmol / 100 gr otak / menit atau 3,5 ml / 100 gr otak/ menit. Substansia kelabu (*grisea*) memerlukan sekitar 6 ml / 100 gr otak / menit sedangkan substansia putih (*alba*) sekitar 2 ml / 100 gr otak / menit. Metabolisme glukosa terjadi terutama di mitokondria dan menghasilkan fosfat berenergi tinggi seperti *ATP* dan *ADP*. Dalam keadaan normal (persediaan oksigen cukup) metabolisme glukosa lewat *glikolisis*, dari setiap molekul glukosa dan 2 molekul *piruvat* melewati beberapa proses enzimatik akan menghasilkan 36 molekul *ATP* dan air, serta sedikit

asam laktat. Dalam keadaan oksigen tidak tersedia cukup, maka penguraian glukosa berhenti pada taraf *piruvat* yang oleh *laktat dehidrogenase* akan diuraikan menjadi *asam laktat* dan 2 molekul ATP saja.²¹ Pada keadaan hipoksia glukosa akan diuraikan secara anaerob dan menghasilkan energi lebih sedikit dan asam laktat lebih banyak. Secara potensial ini bisa berbahaya untuk otak.

Pada *anaerob* metabolisme glukosa :



Secara biokimiawi akan terjadi :²¹

2.4.2.1. Pengurangan terus - menerus dari *ATP* yang diperlukan untuk metabolisme sel. Otak hanya dapat bertahan tanpa penambahan energi baru, selama beberapa menit saja. Bila aliran darah tidak segera dipulihkan maka akan terjadi *nekrosis*.

2.4.2.2. Penimbunan *glutamat - aspartat* yang disertai rusaknya perimbangan ion, ikut berperan dalam proses pengrusakan sel.

2.4.2.3. Penimbunan *asam laktat* yang berlebihan sebagai hasil metabolisme *anaerob*, akan mempercepat proses kerusakan sel - sel otak

2.4.2.4. Rusaknya perimbangan asam basa dan pompa Ion karena kurang tersedianya energi yang diperlukan untuk menjalankan pompa ini. Gagalnya pompa ion ini akan menyebabkan terjadinya anoksik disertai penimbunan *glutamat- aspartat*.

2.4.2.5. Akibat dari *depolarisasi anoksik* mengakibatkan keluarnya ion K^+ dan masuknya ion Na^+ dan Ca^{2+} ke dalam sel. Bersamaan dengan masuknya ion Na^+ dan Ca^{2+} air ikut masuk, akan menimbulkan *edema* dan kerusakan sel. Pada beberapa penelitian didapatkan 8% sampai 16% anak dengan autisme mempunyai riwayat asfiksia pada saat prenatal dan natal.^{22,23}

2.5. Neuroanatomi autisme

Hasil otopsi pada otak anak autisme didapatkan kelainan di beberapa tempat baik secara neuroanatomi maupun neurokimia. Pada neuroanatomi kelainan pada : lobus *frontalis*, lobus *temporalis*, *amigdala*, *hipokampus* dan *serebelum*⁵ sedangkan neurokimia yaitu *serotonin*.²⁴

2.5.1. Patologi

2.5.1.1. Amigdala

Amigdala terletak di sebelah *anterior* dari *kornu inferius ventrikuli lateralis* dan disebelah dalam dari unkus di dalam lobus *temporalis*. Beberapa data klinik menunjukkan bahwa *amigdala* mempunyai hubungan dengan mekanisme-mekanisme batang otak yang mengendalikan atau mengontrol agresifitas dan emosional.¹⁹ Pada autisme pertumbuhan sel *neuron* di *amigdala* sangat padat dan kecil-kecil daripada sel *neuron* normal, sehingga fungsinya menjadi kurang baik.²⁵ Sehingga para

penyanggung autisme pada umumnya kurang dapat mengendalikan emosinya, sering marah bila tidak mendapatkan keinginannya, kadang-kadang mendadak tertawa, menangis atau marah tanpa sebab yang jelas. Sering terdapat agresivitas yang ditujukan pada orang lain maupun diri sendiri. Mereka juga sering menunjukkan rasa takut yang tidak lazim atau menyenangi sesuatu yang berlebihan.^{9,26}

2.5.1.2. Hipokampus

Terletak didalam dinding *medial kornu inferius ventrikuli lateralis lobus temporalis*. Walaupun hipokampus merupakan struktur saraf yang berkembang sempurna dan besar tapi relatif hanya sedikit yang diketahui tentang fungsinya. Lesi atau rangsangan pada *hipokampus* hewan percobaan menimbulkan gejala perubahan dalam tingkah laku yang aneh dan diulang-ulang. Data menunjukkan bahwa *hipokampus* berkaitan dengan daya ingat dan belajar, sehingga gangguan di hipokampus menyebabkan timbulnya kesulitan dalam menyerap dan menyimpan informasi baru.^{9,12,27}

2.5.1.3 Serebelum

Terletak di *fosa kranialis posterior*, bertanggung jawab untuk gerakan. Pemeriksaan *MRI* menemukan bahwa pada anak autisme didapatkan lobulus VI-VII lebih besar (*hiperplasia*)

daripada normal.²⁸ Dari hasil otopsi didapatkan pula pada 25 - 30% anak autisme jumlah sel *Purkinje* berkurang, yaitu sel yang mempunyai kandungan serotonin yang tinggi. Akibatnya keseimbangan antara *neurotransmitter serotonin* dan *dopamine* terganggu, menyebabkan kacaunya lalu lalang impuls di otak.^{28,29}

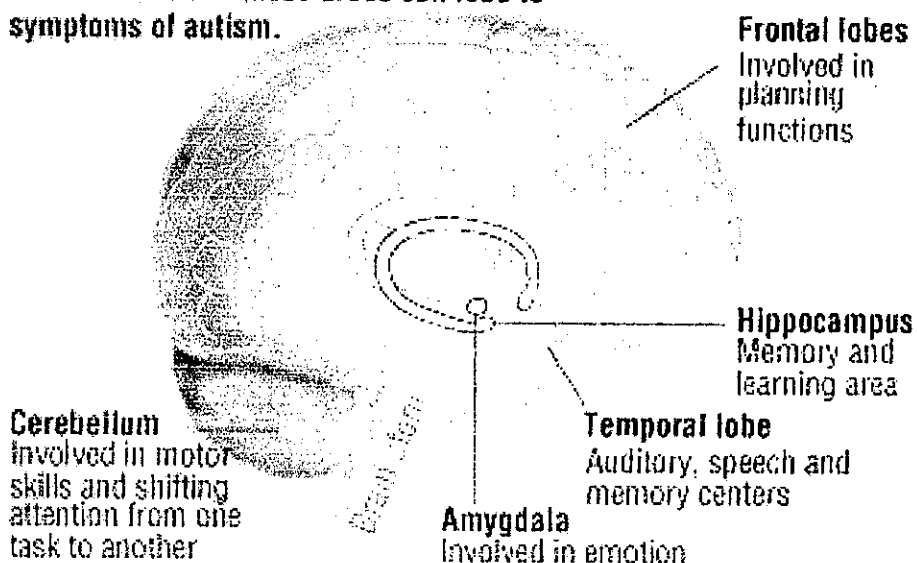
2.5.1.4. Lobus frontalis

Lobus frontalis meluas dari ujung *frontal* yang berakhir pada *sulkus sentralis* dan disisi samping *fisura lateralis*. *Lobus frontalis* berfungsi sebagai fungsi perencanaan suatu tindakan, pada anak autisme terdapat kelainan dalam lobus frontalisnya sehingga anak tidak dapat merencanakan suatu tindakan.³⁰

2.5.1.5. Lobus temporalis

Lobus temporalis terletak di bawah *fisura lateralis serebri (sylvii)* dan berjalan ke belakang sampai fisura *parieto-oksipitalis*. *Lobus parietalis* berfungsi sebagai pusat pendengaran, bicara dan daya ingat, demikian pula pada lobus temporalis anak autisme terdapat kelainan sehingga anak terlambat bicara.³⁰

Many children with autism have anomalies in some of the brain structures shown below. Malformations in these areas can lead to symptoms of autism.



Gambar 1. Bagian-bagian otak yang terlibat dalam patologi autisme.

2.5.1.6. Serotonin

Serotonin di dalam tubuh dibuat dengan cara *hidroksilasi* dan *dékarboksilasi* asam amino esensial *triptofan*, konsentrasi tertinggi di dalam trombosit serta di gastrointestinal. Pada susunan saraf pusat *serotonin* banyak ditemukan di *raphe dorsalis*, fungsi serotonin antara lain sosial behavior, agresifitas, pola tidur dan regulasi afektif.¹⁶ Pada anak autisme kadar serotonin dalam darah meningkat, yang diikuti peningkatan transpor serotonin dalam trombosit dan penurunan ikatan

reseptor serotonin 5-HT₂. Pada anak autisme yang diobati dengan inhibitor serotonin transporter akan menurunkan gejala perilaku yang diulang-ulang dan agresif.²⁹

Berikut ini uraian lebih rinci dari aspek sistem serotonin pada autisme yang disarikan dari *Cook Jr, et al*²⁴ sebagai berikut :

Dilaporkan terjadi peningkatan *5-HT (serotonin)* dalam *whole blood* (hiperserotonemia) pada pasien autisme. Dalam serangkaian penelitian untuk menguji hipotesis yang menyatakan bahwa peningkatan *5-HT* darah mengindikasikan adanya penimbunan *5-HT* yang toksik, yang didukung pula hipotesis serupa untuk temuan *fenilketonuria*. Hasilnya, hiperserotonemia pada autisme merupakan gambaran kadar toksik dari *5-HT* tidak terbukti. Namun di temukan hiperserotonemia paling tidak 25% pada individu yang menderita autisme. Dalam pemeriksaan *5-HT* plasma dengan kandungan *platelet* rendah menunjukkan bahwa lebih dari 99% *5-HT whole blood* terkandung dalam *platelet*. Dari pemeriksaan ini diketahui bahwa manakala *5-HT whole blood* meningkat maka kadar *5-HT ultrafiltrat* plasma dengan kadar *platelet* yang rendah tidak meningkat pada subyek dengan autisme. Terbukti bahwa peningkatan hitung *platelet* tidak menyebabkan peningkatan *5-HT whole blood* pada

autisme. Peningkatan *5-HT whole blood* pada autisme merupakan akibat langsung dari peningkatan konsentrasi *5-HT platelet*. Oleh karena *5-HT* ditransport secara aktif kedalam platelet dan sekaligus juga dilepaskan dari platelet maka peningkatan transport *5-HT* kedalam platelet atau penurunan pelepasan *5-HT* dari platelet akan menghasilkan meningkatnya level *steady state* dari *5-HT* dalam platelet. Sejumlah penelitian membuktikan korelasi positif dari kadar *5-HT platelet* antara anak autisme dengan orangtua dan saudaranya. Di sajikan hasil penelitian yang membuktikan pentingnya pengendalian faktor ras dan etnisitas dalam pemeriksaan *5-HT platelet*. Orang Amerika dari keturunan Afrika dan Hispanik memiliki kadar *serotonin platelet* yang lebih tinggi dibandingkan warga Amerika keturunan Kaukasia. Fakta yang menarik ditunjukkan bahwa pada pasien autisme yang saudaranya juga menderita autisme ditemukan kadar *5-HT platelet* yang lebih tinggi dibanding pasien yang saudaranya tidak menderita autisme. Dibanding pewarisan secara *oligogenik*, pewarisan secara dominan atau resesif cenderung terjadi pada keluarga yang memiliki dua anak autistik ketimbang keluarga yang hanya memiliki satu anak yang menderita autisme. Oleh karena itu hasil temuan ini menunjukkan bahwa hiperserotonemia merupakan salah satu

indikator autisme dengan resiko rekurensi yang lebih tinggi pada saudara kandungnya. Dilakukan penelitian pada keluarga yang tidak memiliki anak autisme (atau ADHD) untuk mengetahui apakah terdapat kecenderungan pewarisan umum dari kadar *5-HT platelet* yang tak tergantung pada diagnosis kelainannya.

Kadar *5-HT platelet* terbukti stabil setelah usia 9 tahun, hal ini mendukung hipotesis yang menyebutkan bahwa kadar *5-HT platelet* dibawah kendali regulasi genetik. Oleh karena platelet adalah fragmen dari megakariosit multinukleus, maka regulasi genetik dapat berlangsung pada level *megakariosit*. Pemeriksaan megakariosit jelas tidak praktis. Kendati dapat diteliti gen yang mengatur transporter 5-HT dan reseptor *5-HT_{2A}* oleh karena keduanya terekspresikan pada *platelet* dan neuron *presinaps* dan *post sinaps* pada *sinaps serotoninergik*. Bukti yang paling meyakinkan dari hubungan antara *serotonin* dan autisme adalah efikasi pengobatan antidepresan yang secara poten menghambat transport serotonin. *Inhibitor transporter serotonin* yang poten (PSTI) meliputi antidepresan *trisiklik*, *klomipramin*, *inhibitor reuptake serotonin selektif* (SSRI), *fluoxetine*, *sertraline*, *fluvoxamine*, dan *paroxetine*. PSTI terbukti mampu mengurangi tindakan ritual yang berhubungan dengan kecemasan dan mengurangi agresi pada lebih dari 50% pasien

anak dan dewasa dengan autisme pada uji coba terbuka dan *double-blind*. PSTI juga telah digunakan untuk mengobati tingkah laku menyakiti diri dan gerakan stereotipik pada pasien dengan retardasi mental tanpa autisme. Efek cepat dari pemberian inhibitor *transporter* serotonin poten pada individu dewasa yang sehat yaitu berupa penurunan metabolisme sistem *limbik basolateral* (amigdala dan hipokampus). Pemberian jangka panjang pada hewan percobaan mengakibatkan peningkatan neurotransmisi serotonergik melalui *down-regulasi* autoreseptor terminal presinaps. Bukti-bukti awal ditemukan manfaat risperidone pada autisme. Efeknya nampaknya sama dengan efek inhibitor *transporter* serotonin yang poten, namun dengan onset yang lebih cepat. Risperidone adalah antagonis pada reseptor dopamin D2 dan D4. Obat ini juga antagonis pada reseptor *5-HT2A* dan *5-HT7*. Pengembangan obat antagonis yang lebih spesifik akan memungkinkan penelitian untuk melihat aksi cepat risperidone dalam mengurangi tindakan ritual pada autisme berhubungan dengan *antagonisme autoreseptor 5-HT2A* atau *5-HT7 presinaps*, yang kemudian akan diikuti dengan peningkatan *neurotransmisi 5-HT* dengan onset yang lebih cepat dibandingkan inhibisi poten *transporter 5-HT*. Selain itu, tidak adanya antagonisme reseptor D2 cenderung akan mengurangi

atau mengeliminasi resiko *diskinesia tardive*. Bukti lebih lanjut dari keterlibatan serotonin pada autisme berasal dari penelitian farmakologi yang menggunakan defisiensi *triptofan*. Defisiensi *triptofan* diikuti oleh penurunan neurotransmisi, pelepasan dan sintesis serotonin. Ditemukan eksaserbasi tingkah laku misalnya gerakan berputar (*whirling*), *flapping*, *pacing*, memukul diri, gerakan mengayun (*rocking*), berjalan dengan ujung jari (*toe walking*) dan kecemasan pada lebih dari 50% pasien dewasa dengan autisme setelah pengurangan triptofan. Hasil penelitian ini konsisten dengan hasil temuan berupa penurunan rasio serum triptofan terhadap asam amino netral berukuran besar pada autisme infantil idiopatik dibandingkan dengan kontrol, sehingga akan menghasilkan kadar basal sintesis *serotonin* yang lebih rendah, kerentanan terhadap defisiensi *triptofan*, dan respons terhadap manipulasi farmakologis yang meningkatkan *neurotransmisi 5-HT*. Biologi Molekuler Reseptor Serotonin dan Transporter Serotonin. Sejumlah perkembangan mutakhir dalam biologi molekuler *reseptor 5-HT* adalah hal yang relevan pada penelitian autisme. Penelitian terdahulu tentang *reseptor 5-HT2* sudah dikaji ulang karena *reseptor 5-HT2B*, *5-HT5A*, *5-HT6*, dan *5-HT7* telah di-kloning. Telah di temukan berbagai reseptor 5-HT transporter serotonin yang bermanfaat dalam pendalaman

pemahaman tentang peran sistem serotonin pada autisme. Ekspresi *reseptor 5-HT2A* dan *transporter 5-HT* pada autisme mempunyai kaitan yang sangat relevan dengan hasil temuan platelet dan mekanisme SSP. Oleh karena bukti farmakologis menunjukkan bahwa lebih dari 50% pasien autisme memiliki abnormalitas neurotransmisi serotonergik maka ada kemungkinan bahwa satu atau beberapa mekanisme seperti penurunan ikatan *reseptor 5-HT2 post sinaps* atau peningkatan fungsi *transporter 5-HT*. Serotonin diduga berperan pada neuropatologi perkembangan yang ditemukan pada hipokampus, amigdala, dan serebelum pada gangguan autistik. Salah satu contoh spesifik yaitu penurunan percabangan neurit yang ditemukan di hipokampus pada autisme. Stimulasi *reseptor 5-HT1A* oleh *8-OH-DPAT* dan *reseptor 5-HT7* akan menurunkan percabangan neurit pada saat perkembangan sistem saraf. Selain itu, *reseptor 5-HT1A* juga memiliki efek neurotropik pada hipokampus. *Reseptor 5-HT1A* juga bermanifestasi pada serebelum janin dan neonatus tikus, namun tidak pada tikus dewasa. *Reseptor 5-HT2A* juga bermanifestasi pada hipokampus dan serebelum. *Reseptor 5-HT6* bermanifestasi pada amigdala, hipokampus, dan serebelum.

Hasil temuan dari penelitian *behavioral neuroscience*, platelet, farmakologi dan penelitian genetika menunjukkan keterlibatan 5-HT pada gejala-gejala gangguan autistik. Pada dekade mendatang, sejalan dengan perkembangan biologi molekuler dari protein yang berhubungan dengan serotonin dan pengembangan pengobatan berdasarkan pengetahuan tersebut, maka diharapkan akan dapat membantu penderita autisme dalam mengendalikan gejala-gejala agresi, kecemasan, serta tindakan rutin dan ritual yang tidak fleksibel. Dengan makin berkembangnya biologi molekuler dari peran *5-HT* pada perkembangan SSP maka akan dapat diatasi dan dicegah berkembangnya disfungsi sosial dan kognitif akibat autisme melalui intervensi farmakologis atau dietetik yang rasional.

2.6. Diagnosis

Autisme adalah diagnosis klinis, jadi untuk menegakkannya dengan pengamatan klinik yang cermat dan wawancara dengan orang tua mengenai riwayat perkembangan anak. Ada beberapa gejala pokok dalam diagnosis autisme yaitu defek dalam berbahasa, rendahnya interaksi sosial, perilaku repetitif dan obsesif. Selain gejala pokok tersebut biasanya anak autisme disertai gangguan intelegensinya dari yang ringan sampai yang berat.

Dalam mendiagnosis autisme harus didapatkan ketiga gejala pokok seperti tersebut dibawah ini :

2.6.1. Gangguan dalam komunikasi : Anak dengan autisme mengalami kesulitan komunikasi baik komunikasi berbahasa (*verbal*) maupun komunikasi isyarat (*non verbal*), dapat berupa kesulitan atau keterlambatan dalam perkembangan berbicara / bahasanya. Anak dengan autisme menunjukkan kurang memahami pembicaraan, sehingga kadang membingungkan, karena seolah-olah seperti seorang anak dengan gangguan pendengaran. Bila ingin sesuatu memegang tangan orang lain ditujukan pada maksudnya, suka meniru percakapan orang seperti membeo (*ekolalia*). Kalimat-kalimat yang diucapkan monoton dan diulang-ulang, seolah olah terpaku pada kalimat yang itu-itu saja.^{1,2,3,4,5,6,}

2.6.2. Gangguan dalam interaksi sosial : anak autisme tidak bisa berinteraksi dan menghindari tatapan mata. Mereka seolah menolak perhatian, kasih sayang dan kehangatan. Bila dipanggil seperti tidak mendengar tapi akan memperhatikan bila ada suara-suara tertentu misalnya kresek-kresek plastik, anak autisme sulit untuk mengerti apa yang dipikirkan dan apa yang dirasakan orang lain. Senyuman, kedipan mata, roman muka marah, hampir bisa dikatakan tidak memberi arti apapun bagi si anak. Anak autisme bisa berbaring atau main sendiri tanpa menangis atau membutuhkan teman sehingga orang

tua menganggap dia sebagai anak yang manis atau sebaliknya sangat rewel.^{1,2,3,4,5,6,}

2.6.3. Gangguan tingkah laku : anak autisme mempunyai perilaku yang *repetitive, restriktif dan obsesif*, yang pada masa bayi gejalanya tidak begitu mencolok, tetapi orang tua baru menyadari bahwa anaknya terganggu biasanya pada usia 2 – 3 tahun. Pada umumnya anak autisme memiliki perkembangan fisik, otot dan motorik kasarnya yang baik, namun sering menunjukkan gerakan-gerakan aneh yang berulang-ulang yang sering menjadi pembeda dengan anak-anak lainnya. Anak autisme tidak mampu bermain pura-pura misalnya main boneka tapi hanya digigit-gigit saja, menunjukkan rasa senang terhadap benda-benda yang berputar, rasa takut atau rasa senang berlebihan terhadap suara-suara tertentu, gerakan-gerakan yang stereotipi seperti bertepuk-tepuk tangan, gerakan tangan seperti terbang, berjinjit-jinjit bila berjalan. Tetapi mereka mempunyai konsistensi terhadap berbagai hal, misalnya tempat duduk yang tidak mau berubah, ia bisa marah bila mainannya dipindah dari tempatnya, dan juga mempunyai kelebihan dalam bidang tertentu misalnya bermain piano.^{1,2,3,4,5,6,}

2.7. Diagnosis Banding

Dalam menegakkan diagnosis bahwa anak tersebut menderita autisme, diperlukan kecermatan yang baik, karena cukup banyak kelainan-kelainan yang mempunyai tanda yang mirip autisme infantile. Beberapa diagnosis banding yang penting adalah sebagai berikut :

2.7.1. Gangguan perkembangan pervasif yang lainnya.^{5,6,25}

Beberapa kelainan yang dimasukkan dalam kelompok ini adalah anak-anak yang mempunyai ciri –ciri autisme, yaitu gangguan perkembangan sosial, bahasa dan perilaku, namun ciri lainnya berbeda dengan autisme infantile. Ada 3 gangguan yang penting untuk dikenal, yaitu *Sindroma Rett*, *Sindroma Asperger* dan *Sindroma disintegratif* pada anak.

2.7.1.1. Sindroma Rett.

Adalah penyakit otak yang progresif tapi khusus mengenai anak perempuan. Perkembangan anak sampai umur 5 bulan normal, namun setelah itu mundur. Umumnya kemunduran yang terjadi sangat parah meliputi perkembangan bahasa, interaksi sosial maupun motoriknya.

2.7.1.2. Sindroma Asperger.

Pada sindroma *Asperger* mempunyai ketiga ciri autisme namun masih memiliki intelegensia yang baik dan kemampuan bahasanya juga hanya terganggu dalam derajat

ringan. Oleh karena itu sindroma Asperger sering disebut sebagai "*high functioning autism*".

2.7.1.3 Sindroma Disintegratif

Sindroma ini ditandai dengan kemunduran dari apa yang telah dicapai setelah umur 2 tahun, paling sering disekitar umur 3 – 4 tahun. Gangguan ini sangat jarang terjadi dan paling sering mengenai anak laki-laki dibanding perempuan.

2.7.2. Gangguan perkembangan bahasa (disfasia).

Disfasia terjadi karena gangguan perkembangan otak hemisfer kiri, sebagai daerah pusat berbahasa. Ada beberapa subtype gangguan ini yang menyerupai dengan autisme infantile khususnya ditinjau dari perkembangan bahasa wicaranya. Bedanya pada disfasia tidak terdapat perilaku repetitive maupun obsesif.^{1,25}

2.7.3. Retardasi mental.

Memang agak sulit membedakan apakah anak mengidap autisme atau retardasi mental (RM), sebab autisme juga sering disertai retardasi mental.

Pada retardasi mental tidak terdapat 3 ciri pokok autisme secara lengkap. Retardasi mental adalah gangguan inteligensi, biasanya diketahui setelah anak sekolah karena ketidakmampuan anak mengikuti pelajaran formal. Pembagian retardasi mental dilihat dari

kemampuan IQ (*Intelligent Quotient*), retardasi mental ringan IQ 55-70, RM sedang IQ 40-55, RM berat IQ 25-40 dan RM sangat berat IQ < 25.²⁵

2.8. Faktor risiko autisme

Sampai saat ini penyebab autisme secara pasti belum diketahui, banyak teori yang dikemukakan karena sulit melakukan penelitian terhadap manusia untuk mencari sebab-akibat. Yang jelas diakui bahwa masalahnya sangat kompleks dan banyak faktor (multifaktorial) yang berperan pada terjadinya autisme.^{1,6}

Faktor-faktor tersebut adalah :

2.8.1. Toksoplasmosis

Toksoplasmosis yaitu suatu penyakit yang disebabkan oleh protozoa toksoplasma gondii. Manusia dapat terinfeksi parasit ini melalui makanan yang mengandung kista parasit. Dewasa ini bila ibu hamil mengalami keguguran yang berulang dapat dipastikan penyebabnya toksoplasma, karena dari penelitian didapatkan ibu yang mengalami abortus habitualis pada pemeriksaan darahnya didapatkan titer *Ig M* 1:160.³¹ Ibu hamil yang mengalami infeksi primer mula-mula akan terjadi parasitemia. Infeksi primer pada janin intrauterus diawali dengan masuknya darah ibu yang mengandung parasit tersebut kedalam plasenta, sehingga terjadi keadaan plasentitis tampak dengan

adanya gambaran *plasenta* dengan reaksi inflamasi pada desidua kapsularis dan fokal reaksi pada *vili*. Parasit ini akan menimbulkan keadaan patologis yang manifestasinya sangat tergantung pada usia kehamilan. Wanita hamil dengan toksoplasmosis dapat menularkan penyakitnya kepada janin yang dikandungnya, tetapi bagaimana cara toksoplasmosis melintasi plasenta masih belum diketahui. Dengan demikian toksoplasmosis ibu dapat menyebabkan abortus, kematian janin, pertumbuhan janin terhambat, partus prematurus dan kematian neonatal. Bayi yang terkena biasanya berat badan lahirnya rendah, memperlihatkan gejala penyakit neurologi dengan konvulsi, hidrosefalus atau mikrosefalus dan kalsifikasi pada parenkim otak. Kalsifikasi otak akan mengakibatkan pertumbuhan sel-sel otak dan pembentukan cabang sel otak terhambat sehingga komunikasi antar sel juga terganggu, sehingga dikemudian hari anak akan mengalami hambatan dalam perkembangan otak.^{31,32}

2.8.2. Perdarahan antenatal

Perdarahan antenatal adalah kondisi dimana ibu hamil mengalami perdarahan yang dapat disebabkan karena gangguan *plasenta*. *Plasenta* mempunyai peranan penting dalam menghubungkan peredaran darah ibu ke janin, sehingga apabila terjadi gangguan pada plasenta akan terganggu pula suplai oksigen dan glukosa ke janin. Pertumbuhan otak saat dalam kandungan mengalami

pembelahan sel yang sangat cepat yaitu dari satu sel menjadi suatu bangunan yang sangat kompleks disebut fase *filogenetik*. Pada saat ini membutuhkan suplai oksigen dan glukosa yang cukup, bila suplai oksigen dan glukosa tidak mencukupi maka perkembangan otak akan terganggu.^{33,34}

2.8.3. Hiperemesis gravidarum

Hiperemesis gravidarum adalah mual dan muntah yang sering pada kehamilan trimester I yang menyebabkan keadaan umum menjadi buruk. Gejala-gejala ini kurang lebih terjadi 6 minggu setelah hari pertama haid terakhir dan berlangsung selama kurang lebih 10 minggu. Perasaan mual disebabkan karena meningkatnya kadar hormon *estrogen* dan *HCG* dalam serum. Pengaruh fisiologik kenaikan hormon ini belum jelas, mungkin berasal dari sistem saraf pusat atau akibat berkurangnya pengosongan lambung. Pada umumnya wanita dapat menyesuaikan dengan keadaan ini, tetapi bila gejala mual dan muntah yang berat dapat berlangsung lebih dari 4 bulan terus menerus dapat menyebabkan dehidrasi dan tidak imbangnya elektrolit selanjutnya terjadi *alkalosis hipokloremik*. Belum jelas mengapa gejala-gejala ini hanya terjadi pada sebagian kecil wanita. Faktor psikologik merupakan faktor utama, disamping pengaruh hormonal. Hiperemesis gravidarum dapat mengakibatkan cadangan karbohidrat dan lemak habis terpakai untuk keperluan energi, kekurangan cairan

yang diminum dan kehilangan cairan karena muntah menyebabkan dehidrasi, sehingga cairan ekstraseluler dan plasma serta natrium dan klorida darah turun. Dehidrasi menyebabkan *hemokonsentrasi* sehingga aliran darah ke jaringan berkurang demikian pula aliran darah ke janin berkurang sehingga suplai oksigen dan glukosa untuk otak janin juga menurun.^{34,35}

2.8.4. Berat badan lahir rendah

BBLR adalah suatu keadaan dimana berat badan bayi saat lahir kurang dari 2500 gram, BBLR dapat diakibatkan karena nutrisi yang kurang baik saat masih dalam kandungan. Gangguan nutrisi akan mengakibatkan peredaran darah dari ibu ke janin turun sehingga kebutuhan glukosa maupun oksigen di otak tidak terpenuhi dengan baik. Akibatnya dapat menyebabkan asfiksia dan iskemia otak, iskemia otak menyebabkan kerusakan sel-sel otak. Bayi dengan BBLR dapat mengalami gangguan metabolisme yaitu hipoglikemia dan hipoksia, keadaan ini dapat menyebabkan terjadi metabolisme anaerob sehingga otak mengalami kerusakan pada periode perinatal.^{32,36}

2.8.5. Trauma lahir

Trauma lahir adalah trauma akibat pertolongan pada persalinan misalnya trauma karena tindakan *forsep*, *vakum*. Trauma lahir dapat menyebabkan perdarahan *intracerebral*, perdarahan *subarahnoid*, *subdural hematoma* yang mengakibatkan gangguan otak baik secara

langsung maupun tidak langsung melalui proses desak ruang sehingga terjadi gangguan aliran darah. Terganggunya aliran darah menyebabkan terganggu pula transpor glukosa dan oksigen menuju otak, sehingga perkembangan otak anak terganggu.^{37,38}

2.8.6. Asfiksia

Asfiksia adalah keadaan bayi tidak dapat segera bernapas secara spontan dan teratur setelah lahir. Asfiksia disebabkan oleh hipoksia janin yang berhubungan dengan faktor-faktor yang timbul dalam kehamilan, persalinan, atau segera setelah lahir. Bayi lahir dengan asfiksia ditandai dengan kebiru-biruan pada bibir atau badannya. Hipoksia janin menyebabkan asfiksia neonatorum terjadi karena gangguan pertukaran gas serta transpor oksigen dari ibu ke janin, sehingga terdapat gangguan dalam persediaan oksigen dan tertimbunnya karbon dioksida.³³ Asfiksi dapat terjadi selama kehamilan akibat kondisi atau kelainan yang diderita ibu seperti gizi ibu yang buruk, penyakit menahun seperti anemia, hipertensi, penyakit jantung. Asfiksi dapat juga terjadi secara mendadak karena hal-hal yang diderita ibu dalam persalinan. Faktor-faktor yang timbul dalam persalinan bersifat lebih mendadak dan hampir selalu mengakibatkan anoksia atau hipoksia janin dan berakhir dengan asfiksia bayi. Faktor-faktor yang mendadak ini terdiri atas :

2.8.6.1. Faktor dari pihak janin :

2.8.6.1.1. gangguan aliran darah dalam tali pusat karena tekanan pada tali pusat.

2.8.6.1.2. depresi pernapasan karena obat anestesi yang diberikan ibu, kelainan bawaan seperti *atresia* saluran pernapasan, *hipoplasi* paru-paru.

2.8.6.2. Faktor dari pihak ibu :

2.8.6.2.1. gangguan *his*, *hipertoni* dan *tetani*

2.8.6.2.2. *hipotensi* mendadak karena pada ibu karena perdarahan misalnya pada *plasenta previa*.

2.8.6.2.3. hipertensi pada *eklampsia*

2.8.6.2.4. gangguan mendadak seperti solusio plasenta.

Perubahan pertukaran gas dan transpor oksigen selama kehamilan dan persalinan akan mempengaruhi oksigenasi sel-sel tubuh yang selanjutnya mengakibatkan gangguan fungsi sel. Gangguan fungsi ini dapat ringan serta sementara atau menetap tergantung dari perubahan *homeostasis* yang terdapat pada janin. Perubahan *homeostatis* ini berhubungan erat dengan beratnya dan lamanya anoksia atau hipoksia yang diderita. Pada tingkat permulaan gangguan pertukaran gas dan transpor oksigen mungkin hanya menimbulkan asidosis respiratorik selanjutnya akan terjadi asfiksi . Bila gangguan berlanjut, dalam tubuh terjadi

metabolisme anerobik sehingga mengganggu perkembangan otak.^{38,39}

2.8.7. Kejang demam

Kejang demam adalah keadaan dimana bayi mengalami kejang yang diprofokasi oleh panas badan karena suatu penyakit infeksi yang diderita bayi.

Pengertian kejang demam yaitu :

2.8.7.1. Kejang demam sederhana : umur 3 bulan sampai 5 tahun, sebelum kejang didahului panas, lama kejang lebih dari 10 menit, sebelum dan sesudah kejang tidak didapatkan kelainan neurologik dan jumlah dalam setahun tidak lebih dari 4 kali.

2.8.7.2. Kejang demam kompleks : umur lebih kecil dari 3 bulan dan lebih besar dari 5 tahun, sebelum kejang didahului panas lama kejang lebih dari 15 menit, sesudah kejang didapatkan kelainan neurologik dan jumlah kejang lebih dari 4 kali dalam setahun.

Kejang demam menyebabkan peningkatkan metabolisme dalam tubuh, apabila berlangsung lama menimbulkan kekurangan glukosa, oksigen dan berkurangnya aliran darah otak sehingga terjadi gangguan sel. Apabila berlangsung lama terjadi kerusakan *neuron*.^{40,41}

2.8.8. Mump, Measles dan Rubella (MMR)

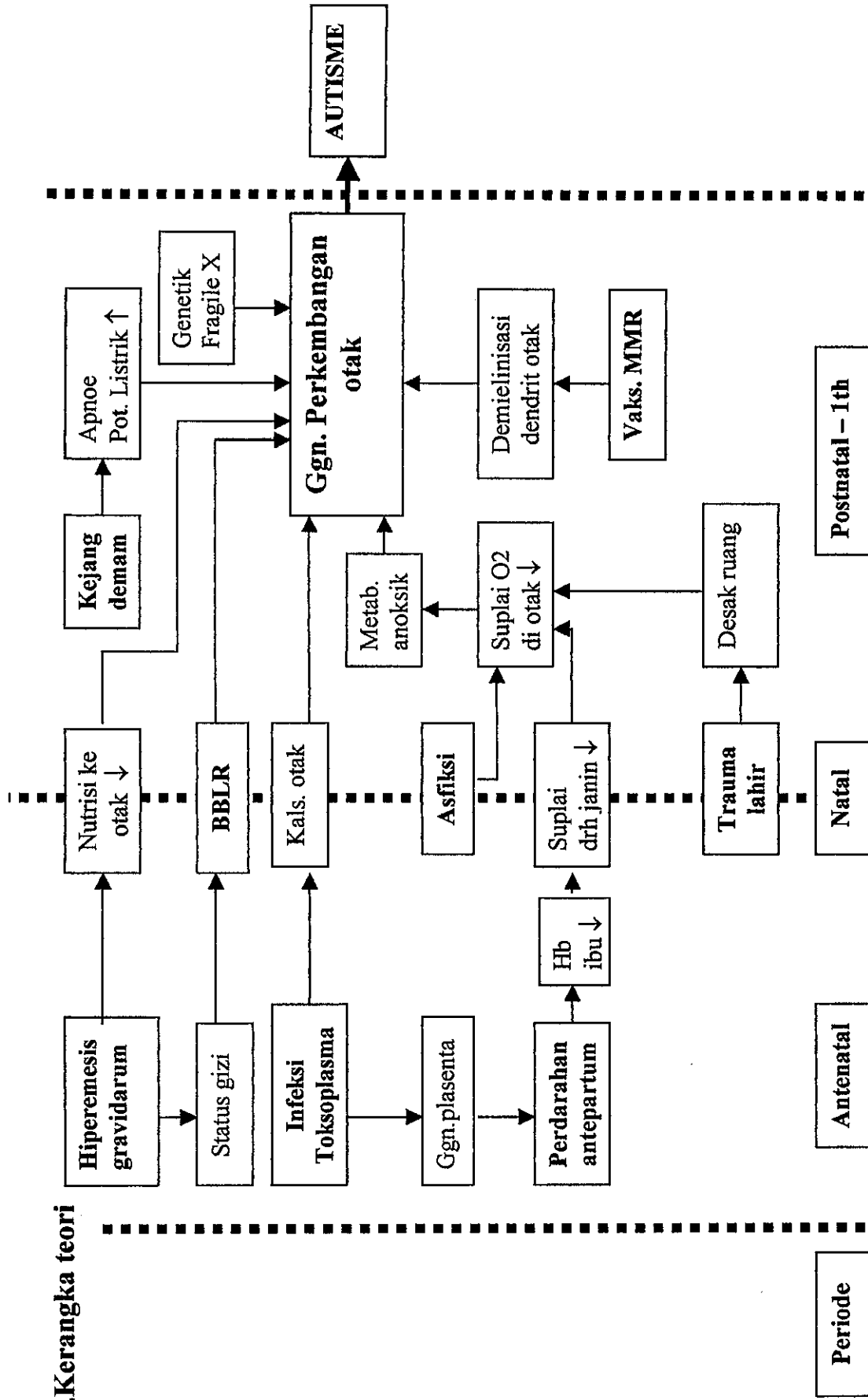
Vaksinasi MMR merupakan vaksin kombinasi yang terdiri dari vaksin hidup yang dilemahkan, yang terdiri dari vaksin hidup campak, rubella dan gondongan.⁴⁰ Sebagai bahan pengawet vaksin digunakan zat yang disebut *thimerosal*, dikenal juga *thiomersal*, merupakan *sodium etilmerkuri thiosalisilat*, suatu senyawa merkuri organik yang telah lama digunakan sebagai pengawet dan stabiliser dalam vaksin. Kadar *etilmerkuri* dalam *thimerosal* berkisar 50%, dan *thimerosal* sendiri hanya berkadar 0,003 – 0,01 % dalam sebuah vaksin (n 0,2 – 3 mcg/ml), tetapi efek kumulatif yang terjadi pada pemberian berbagai macam vaksin yang mengandung *thimerosal* dalam waktu singkat seperti pada program vaksinasi akan meningkatkan sensitivitas yang tinggi pada beberapa anak terhadap merkuri. Akibat yang ditimbulkan karena keracunan merkuri adalah *demyelinisasi dendrit* di otak.^{43,44,45}

2.9. Kendala-kendala dalam penelitian

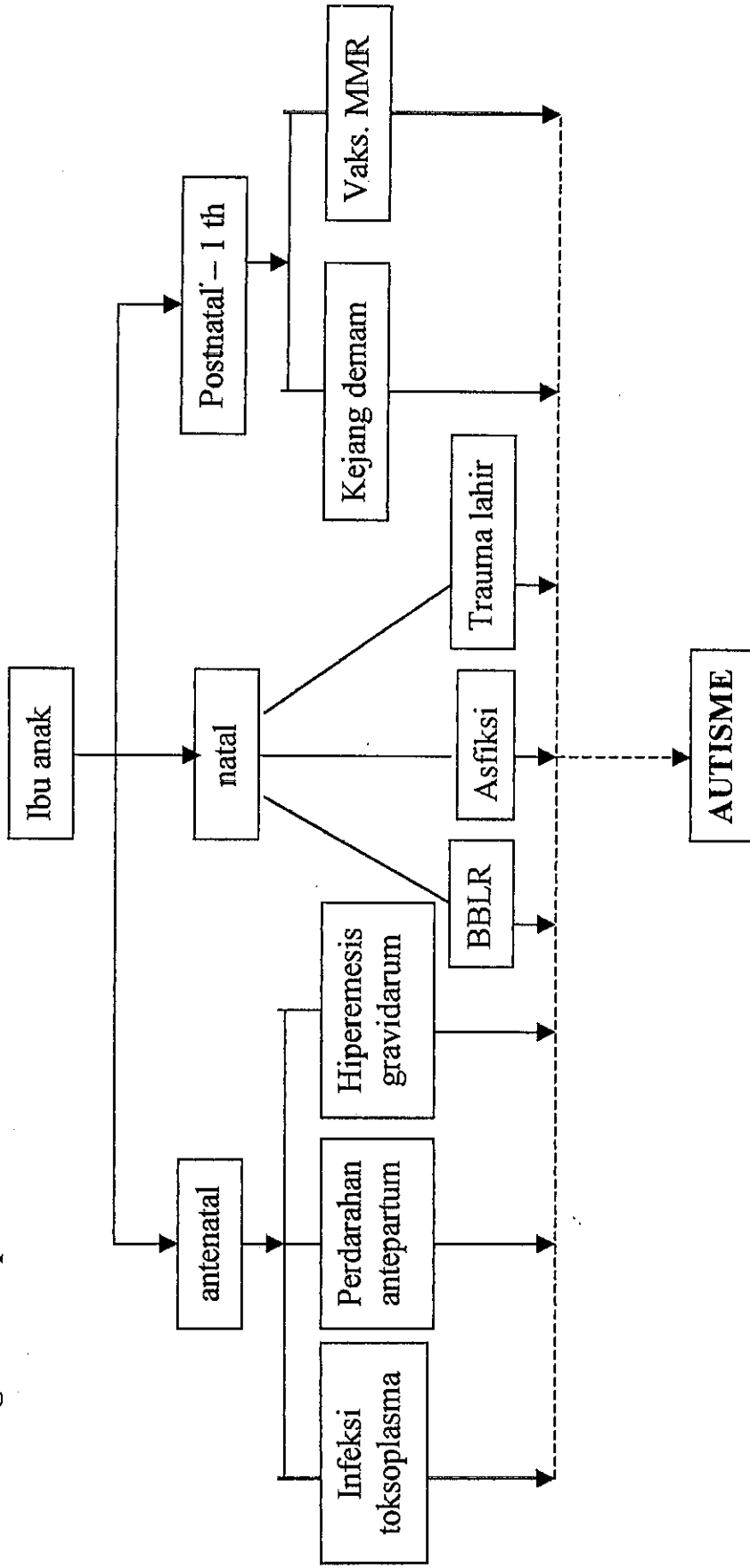
Faktor-faktor risiko dalam kejadian autisme sangat banyak / multifaktorial, pada penelitian ini kami tidak dapat mencari faktor risiko akibat kelainan genetik, maupun alergi terhadap makanan yang sering terjadi pada autisme karena keterbatasan dana dan untuk mendapatkan data yang akurat kami akan berusaha mencari catatan medis dari rumah sakit.

Meskipun pada kenyataanya sulit karena disamping banyak anak yang lahir diluar kota bahkan luar propinsi, data yang tersedia pada umumnya hanya waktu/tanggal kelahiran, berat bayi, cara lahir, sedangkan data lain tidak tercatat.

2.10. Kerangka teori



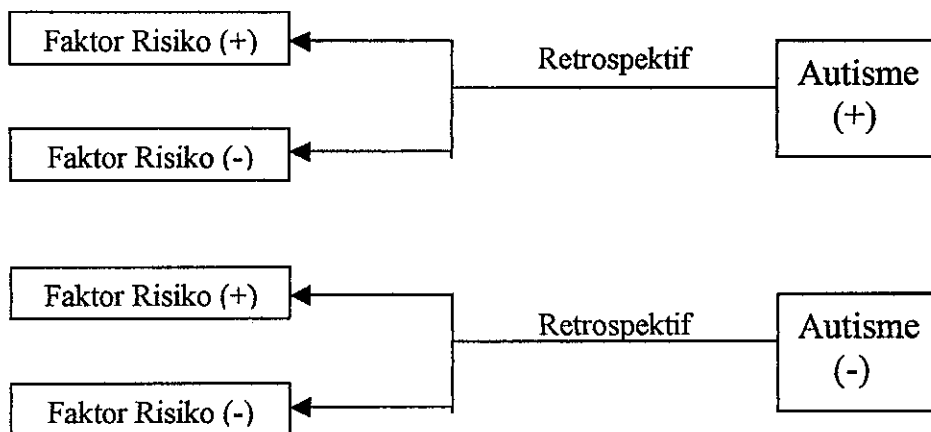
2.11. Kerangka konsep



III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Penelitian ini termasuk penelitian eksplanatori yaitu penelitian yang bertujuan menjelaskan hubungan antar variabel, yang dalam hal ini adalah variabel faktor risiko dan variabel kejadian autisme. Rancangan penelitian yang digunakan adalah kasus-kontrol, dimana kasus dan kontrol telah diketahui pada saat (awal) penelitian, kemudian ditelusur faktor paparan yang berperan dalam kejadian autisme. Rancangan studi kasus kontrol dapat digambarkan sebagai berikut :



3.2. Populasi dan sampel

Populasi kasus adalah penderita autisme yang didapat dari konsultan neurologi perkembangan anak dan di pusat latihan autisme yang ada di Semarang, sedangkan populasi kontrol diambil dari anak sekolah "play group", taman kanak-kanak dan sekolah dasar.

Sampel :

Perhitungan besar sampel menggunakan formula studi kasus kontrol dengan rumus sebagai berikut :

$$n_1 = n_2 = \frac{\{ Z\alpha \sqrt{2 PQ} + Z\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2} \}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

"Level of significance 5 %, power 80%, two sided test."

$$Z\alpha = 1,96 \quad Z\beta = 0,842 \quad OR = 3,5 \quad P_1 = 0,35 \quad P_2 = 0,2$$

$$Q_1 = 0,5 \quad Q_2 = 0,8 \quad Q = 0,65$$

$$N1 = \frac{1,96 \sqrt{2 \times 0,2275} + 0,84 \sqrt{0,175 + 0,16}}{(0,35 - 0,2)^2} = 38$$

Hasil perhitungan diatas didapatkan besar sampel minimal pada paparan kelompok kasus adalah 38 dan kontrol 38.⁴⁶

Karena angka kejadian (prosentase) autisme pada tiap faktor risiko belum diketahui, maka perhitungan sampel dapat menggunakan "rule of thumb", yaitu 5 X variabel independen sehingga didapatkan 5 X 8 = 40 untuk kelompok kasus maupun kelompok kontrol.

3.3. Kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.1. Kriteria inklusi

3.3.1.1. Kriteria inklusi kasus :

3.3.1.1.1. Penderita autisme baik laki-laki maupun perempuan yang berobat pada konsultan neurologi perkembangan anak dan yang menjalani program intervensi di pusat latihan autisme di Semarang.

3.3.1.1.2. Mempunyai data mengenai riwayat prenatal, natal, postnatal.

3.3.1.1.3. Ibu atau ayah penderita bersedia anaknya menjadi sampel penelitian.

3.3.1.1.4. Usia penderita 3 tahun – 11 tahun

3.3.1.2. Kriteria inklusi kontrol :

3.3.1.2.1. Anak sekolah “*play group*”, TK dan SD di Semarang, dan tidak menderita autisme

3.3.1.2.2. Mempunyai data mengenai riwayat prenatal, natal, postnatal

3.3.1.2.3. Ibu atau ayah dari anak bersedia anaknya menjadi sampel penelitian.

3.3.1.2.4. Usia penderita 3 tahun – 11 tahun

3.3.2. Kriteria eksklusi

3.3.2.1. Kriteria eksklusi untuk kasus

3.3.2.1.1. Memiliki ketiga kriteria autisme di atas tapi menderita penyakit yang lain yaitu bisu, tuli, dan *cerebral palsy*.

3.3.2.1.2. Anak yang lahir di rumah

3.3.2.2. Kriteria eksklusi untuk kontrol

3.3.2.2.1. Anak yang lahir di rumah

3.4. Variabel

Variabel penelitian terdiri atas :

3.4.1. Variabel terikat yaitu kejadian autisme.

3.4.2. Variabel bebas meliputi : paparan toksoplasmosis, perdarahan antenatal, hiperemesis gravidarum, trauma lahir, BBLR, asfiksia, kejang demam dan vaksinasi MMR

3.5. Hipotesis Penelitian

3.5.1. Hipotesis mayor

Secara sendiri-sendiri dan atau bersama-sama keadaan perdarahan antenatal, hiperemesis gravidarum, toksoplasmosis, trauma lahir, asfiksia, BBLR, kejang demam, dan vaksinasi MMR berpengaruh untuk terjadinya autisme.

3.5.2. Hipotesis minor

3.5.2.1. Toksoplasmosis merupakan faktor risiko kejadian autisme

3.5.2.2. Perdarahan antenatal merupakan faktor risiko kejadian autisme

3.5.2.3. Hiperemesis gravidarum merupakan faktor risiko kejadian autisme

3.5.2.4. Trauma lahir merupakan faktor risiko kejadian autisme

3.5.2.5. Berat badan lahir rendah merupakan faktor risiko kejadian autisme

3.5.2.6. Asfiksia lahir merupakan faktor risiko kejadian autisme

3.5.2.7. Kejang demam merupakan faktor risiko kejadian autisme

3.5.2.8. Vaksinasi MMR merupakan faktor risiko kejadian autisme

3.6. Batasan Operasional

3.6.1. Autisme adalah gangguan perkembangan otak yang ditandai dengan adanya ketiga gejala yaitu :

3.6.1.2. gangguan dalam komunikasi baik verbal maupun non verbal.

3.6.1.3. gangguan interaksi sosial.

3.6.1.3. gangguan tingkah laku

Yang onsetnya sebelum usia 30 bulan.

3.6.2. Toksoplasmosis adalah keadaan waktu ibu hamil terjangkit infeksi toksoplasma, berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium imunologis dimana *titer Ig M* lebih dari 1:160 , dan riwayat keguguran > 2 kali. Data diperoleh melalui wawancara kepada ibu dan dari hasil pemeriksaan laboratorium.^{31,32}

Kategori : 1. Ya (ada riwayat)

2. Tidak ada riwayat.

Skala pengukuran : Nominal.

3.6.3. Perdarahan antenatal adalah kondisi ibu sewaktu hamil mengalami perdarahan. Kriteria perdarahan adalah bila perdarahan pervaginam yang terjadi pada antenatal, diperoleh dari wawancara ibu berdasarkan penjelasan dokter ahli kandungan atau bidan.^{33,34}

Kategori : 1. Ya (ada riwayat)

2. Tidak ada riwayat.

Skala pengukuran : Nominal.

3.6.4. Hiperemesis gravidarum adalah ibu sewaktu hamil mengalami muntah-muntah berlebihan lebih dari 4 bulan dan sampai minum obat atau dirawat. Data diperoleh melalui wawancara dengan ibu atau dari catatan medik.^{34,35}

Kategori : 1. Ya (ada riwayat)

2. Tidak ada riwayat.

Skala pengukuran : Nominal.

3.6.5. Berat badan lahir rendah adalah keadaan berat badan bayi saat lahir kurang dari 2,5 kilogram. Data diperoleh melalui wawancara dengan ibu.^{32,3}

Kategori : 1. BBLR

2. Tidak BBLR

Skala pengukuran : Nominal

3.6.6. Trauma lahir adalah keadaan bayi pada saat kelahirannya mengalami trauma akibat pertolongan persalinan seperti karena *forsep*, *vakum* dan lahir dengan kelainan letak. Data diperoleh melalui wawancara kepada ibu anak berdasarkan penjelasan dari dokter ahli kandungan atau bidan, atau dari catatan medik.^{37,38}

Kategori : 1. Ya (ada riwayat)

2. Tidak ada riwayat.

Skala pengukuran : Nominal.

3.6.7. Asfiksia adalah keadaan dimana bayi pada saat lahir tidak langsung menangis disertai kebiru - biruan pada bibir atau badannya, dan yang mendapatkan oksigen. Data diperoleh melalui wawancara kepada ibu anak berdasarkan penjelasan dari dokter ahli kandungan atau bidan, atau dari catatan medik dengan *Apgar score* < 10.^{38,39}

Kategori : 1. Ya (ada riwayat)

2. Tidak ada riwayat.

Skala pengukuran : Nominal.

3.6.8. Kejang demam adalah keadaan dimana bayi mengalami kejang akibat panas, kejang selama lebih kurang 10 menit, sebelum dan sesudah kejang tidak didapatkan kelainan neurologik dan frekuensi kejang dalam setahun tidak lebih dari 4 kali. Data diperoleh melalui wawancara dengan ibu berdasarkan penjelasan dokter yang menangani anaknya.^{40,41}

Kategori : 1. Ya (ada riwayat)

2. Tidak ada riwayat.

Skala pengukuran : Nominal.

3.6.9. Vaksinasi "*Mump, Measles dan Rubella (MMR)*" adalah riwayat imunisasi yang diberikan kepada bayi. Data diperoleh dari wawancara dengan ibu anak.^{42,43,44}

Kategori : 1. Ya (ada riwayat)

2. Tidak ada riwayat.

Skala pengukuran : Nominal

3.7. Instrumen Pengumpulan Data

3.7.1. Formulir untuk mengetahui karakteristik subyek, umur anak, jenis kelamin, umur ibu waktu hamil anak tersebut.

3.7.2. Formulir untuk mengetahui riwayat antenatal, natal dan postnatal, serta data pemeriksaan fisik anak.

3.7.3. Komputer untuk analisis data

3.7.4. Alat tulis lain yang diperlukan

3.8. Prosedur Penelitian

Anak dengan gangguan autisme yang mendapat intervensi di Pusat Latihan anak autisme, dan dari pasien pribadi konsultan neurologi perkembangan anak, di data kemudian dilakukan kunjungan ke rumah dan di telusuri riwayat prenatal, natal, dan postnatal melalui wawancara dengan ibu anak tersebut, bila diperlukan dicari *medical record* di rumah sakit. Demikian pula untuk kontrolnya dari anak-anak usia 3 – 12 tahun yang diambil dari *play group*, TK dan SD, kemudian ditelusuri riwayat prenatal, natal, dan postnatalnya

3.9. Analisis Data

Data yang terkumpul dilakukan pemeriksaan / validasi data, pengkodean, rekapitulasi dan tabulasi kemudian dilakukan analisis statistik yang sesuai. Adapun analisis statistik yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah :

- 3.9.1. Analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antar variabel bebas dengan terikat secara sendiri-sendiri. Uji statistik yang digunakan tergantung dari skala data yang ada. Uji *odds ratio* dengan 95 % *confidence interval* digunakan untuk data berskala nominal dengan nominal.
- 3.9.2. Analisis multivariat digunakan mengetahui peran paparan secara bersama-sama dari beberapa faktor risiko yang berpengaruh

terhadap kejadian autisme. Uji statistik yang digunakan adalah *Multiple Logistic Regression* untuk memperoleh model persamaan yang sesuai serta mendapatkan nilai *odds ratio* yang telah disesuaikan (*eksponen Beta*).

Hasil uji kemaknaan dianggap bermakna bila $p < 0,05$. Tes statistik yang digunakan adalah dengan SPSS versi 10.⁴⁵

IV. HASIL PENELITIAN

4.1. Data Umum :

Sebanyak 40 kasus autisme dan 40 anak sebagai kontrol ikut serta dalam penelitian ini dengan data umum tentang jenis kelamin, umur anak, umur ibu didapatkan : jenis kelamin pada anak autisme laki-laki sebanyak 36 dan perempuan 4 anak, sedangkan kelompok kontrol 32 anak laki-laki dan 8 perempuan; umur rata-rata anak autisme $5,48 \pm 2,47$ tahun dan pada kelompok kontrol $5,63 \pm 1,85$ tahun; umur rata-rata ibu anak autisme waktu hamil $27,73 \pm 4,25$ tahun, sedang pada pada kelompok kontrol $28,75 \pm 4,82$ tahun. (tabel 4.1)

Tabel 4.1

Data umum kelompok anak autisme dan kelompok kontrol

	Autisme	Kontrol
Jumlah kasus (n)	40	40
Jenis kelamin	Laki-laki	32
	Perempuan	8
Umur anak dalam tahun (mean \pm SD)	$5,58 \pm 2,47$	$5,63 \pm 1,85$
Umur ibu waktu hamil dalam tahun (mean \pm SD)	$27,73 \pm 4,25$	$28,75 \pm 4,82$

4.2. Analisis Faktor Risiko

Analisis yang dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat dan menilai *odds ratio* (OR).

4.2.1. Faktor risiko toksoplasmosis

Tabel 4.2.1.

Hubungan antara toksoplasmosis dengan kejadian autisme

Toksoplasmosis	Autisme (+) n = 40	Autisme (-) n = 40	OR	95% CI	<i>p</i>
Ya	6 15 %	2 5%	3,353	0,634 – 17,738	0,263
Tidak	34 85%	38 95%			

Proporsi toksoplasmosis pada kelompok kasus sebesar 15 %, sedangkan pada kelompok kontrol 5 %. Berdasarkan hasil perhitungan statistik didapatkan OR sebesar 3,353 (95% CI 0,634 – 17,738) sehingga dapat dikatakan bahwa ibu hamil yang terinfeksi toksoplasma belum tentu melahirkan bayi menderita autisme. Perhitungan *Fisher Exact Test* tidak signifikan, yaitu nilai $p = 0,263$ (tabel 4.2.1.).

4.2.2. Faktor risiko hiperemesis gravidarum.

Tabel 4.2.2.

Hubungan antara hiperemesis gravidarum dengan kejadian Autisme

Hiperemesis Gravidarum	Autisme (+) n = 40	Autisme (-) n = 40	OR	95% CI	p
Ya	10 25%	8 20%	1,333	0,464 – 3,828	0,592
Tidak	30 75%	32 80%			

Proporsi hiperemesis gravidarum pada kelompok kasus sebesar 25 %, sedang pada kelompok kontrol 20 %. Berdasarkan hasil perhitungan statistik didapatkan OR sebesar 1,333 (95% CI 0,464 – 3,828) sehingga dapat dikatakan bahwa ibu hamil yang mengalami hiperemesis gravidarum belum tentu melahirkan bayi menderita autisme. Hasil perhitungan *Chi-Square test* tidak signifikan, yaitu nilai $p = 0,592$ (tabel 4.2.2.).

4.2.3. Faktor risiko perdarahan antenatal

Tabel 4.2.3.

Hubungan antara perdarahan antenatal dengan kejadian autisme

Perdarahan antenatal	Autisme (+) n = 40	Autisme (-) n = 40	OR	95% CI	<i>p</i>
Ya	13 32,5%	4 10%	4,333	1,271 – 14,777	0,014
Tidak	27 67,5%	36 90%			

Proporsi perdarahan antenatal pada kelompok kasus sebesar 32,5 %, sedangkan pada kelompok kontrol lebih kecil yaitu 10%. Berdasarkan hasil perhitungan statistik didapatkan OR sebesar 4,333 (95% CI 1,271 – 14,777) sehingga dapat dikatakan bahwa ibu hamil yang mengalami perdarahan antenatal mempunyai risiko untuk melahirkan anak menderita autisme 4,3 kali dibanding yang tidak mengalami perdarahan antenatal, hasil perhitungan *Chi-Square test* signifikan, yaitu nilai $p = 0,014$ (tabel 4.2.3.).

4.2.4. Faktor risiko trauma lahir

Tabel 4.2.4.

Hubungan antara trauma lahir dengan kejadian autisme

Trauma lahir	Autisme (+) n = 40	Autisme (-) n = 40	OR	95% CI	<i>p</i>
Ya	11 27,5%	5 12,5%	2,655	0,827 – 8,521	0,094
Tidak	29 72,5%	35 87,5%			

Proporsi trauma lahir pada kelompok kasus lebih besar dibandingkan kelompok kontrol yaitu 27,5 % dan 12,5 %. Berdasarkan hasil perhitungan statistik didapatkan OR sebesar 2,655 (95% CI 0,827 – 8,521) sehingga dapat dikatakan bahwa ibu hamil yang melahirkan bayinya dibantu dengan alat (vakum / forceps) belum tentu melahirkan anak menderita autisme. Hasil perhitungan *Chi-Square test* tidak signifikan, yaitu nilai $p = 0,094$ (tabel 4.2.4.).

4.2.5. Faktor risiko asfiksia

Tabel 4.2.5.

Hubungan antara asfiksia dengan kejadian autisme

Asfiksia	Autisme (+) n = 40	Autisme (-) n = 40	OR	95% CI	P
Ya	10 25%	3 7,5%	4,111	1,037 – 16,295	0,034
Tidak	30 75%	37 92,5%			

Proporsi asfiksia pada kelompok kasus sebesar 25 %, sedangkan pada kelompok kontrol 7,5 %. Berdasarkan hasil perhitungan statistik didapatkan OR sebesar 4,111 (95% CI 1,037 – 16,295) sehingga dapat dikatakan bahwa ibu hamil yang melahirkan anak menderita asfiksia mempunyai risiko untuk menderita autisme 4,1 kali dibanding yang tidak menderita asfiksia, hasil perhitungan *Chi-Square test* signifikan, yaitu nilai $p = 0,034$ (tabel 4.2.5.).

4.2.6. Faktor risiko berat badan lahir rendah (BBLR)

Tabel 4.2.6.

Hubungan antara BBLR dengan kejadian autisme

BBLR	Autisme (+) N = 40	Autisme (-) n = 40	OR	95% CI	p
Ya	9 22,5%	4 10%	2,613	0,732 – 9,322	0,130
Tidak	35 77,5%	39 90%			

Proporsi BBLR pada kelompok kasus lebih besar dibandingkan kelompok kontrol yaitu 22,5 % dan 10 %. Berdasarkan hasil perhitungan statistik didapatkan OR sebesar 2,613 (95% CI 0,732 – 9,322) sehingga dapat dikatakan bahwa ibu hamil yang melahirkan anak dengan BBLR belum tentu anaknya menderita autisme. Hasil perhitungan *Chi-Square test* tidak signifikan, yaitu nilai $p = 0,130$ (tabel 4.2.6.).

4.2.7 Faktor risiko kejang demam

Tabel 4.2.7.

Hubungan antara kejang demam dengan kejadian autisme

Kejang demam	Autisme (+) n = 40	Autisme (-) n = 40	OR	95% CI	<i>p</i>
Ya	7 17,5%	3 7,5%	2,616	0,625 – 10,950	0,176
Tidak	33 82,5%	37 92,5%			

Proporsi kejang demam pada kelompok kasus sebesar 17,5 %, sedangkan pada kelompok kontrol 7,5 %. Berdasarkan hasil perhitungan statistik didapatkan OR sebesar 2,616 (95% CI 0,616 – 10,950) sehingga dapat dikatakan bahwa bayi yang mengalami kejang demam belum tentu menderita autisme. Hasil perhitungan *Chi-Square test* tidak signifikan, yaitu nilai $p = 0,176$ (tabel 4.2.7.).

4.2.8. Faktor risiko vaksinasi *Mumps, Measles, Rubella* (MMR)

Tabel 4.2.8.

Hubungan antara MMR dengan kejadian autisme

Vaksinasi MMR	Autisme (+) n = 40	Autisme (-) n = 40	OR	95% CI	<i>p</i>
Ya	12 30%	11 27,5%	1,130	0,429 – 2,978	0,803
Tidak	28 70%	29 72,5%			

Proporsi MMR pada kelompok kasus hampir sama dengan kelompok kontrol yaitu 30 % dan 27,5 %. Berdasarkan hasil perhitungan statistik didapatkan OR sebesar 1,130 (95% CI 0,429 – 2,978) sehingga dapat dikatakan bahwa bayi yang mendapat imunisasi MMR belum tentu menderita autisme, hasil perhitungan *Chi-Square test* tidak signifikan, yaitu nilai $p = 0,805$ (tabel 4.2.8.).

4.3. Analisis Multivariat

Analisis *multivariat* yang digunakan adalah *regresi logistik*, didapatkan hasil seperti di bawah ini :

Tabel 4.3.

Hubungan semua variabel dengan risiko kejadian autisme
di analisis dengan regresi logistik.

Variabel	OR (exp.B)	95% C I (exp B)	<i>p</i>
Toksoplasma	2,972	0,462 – 19,105	0,251
Perdarahan antenatal	4,615	1,201 – 17,731	0,026
Hiperemesisi gravidarum	0,984	0,278 – 3,492	0,981
BBLR	3,276	0,797 – 13,470	0,100
Trauma lahir	2,687	0,684 – 10,553	0,157
Asfiksia	4,195	0,922 – 19,087	0,064
Kejang demam	2,991	0,611 – 14,647	0,177
MMR	1,256	0,387 – 4,074	0,705

Dari tabel di atas ternyata bahwa hanya perdarahan antenatal yang berhubungan secara bermakna dengan kejadian autisme *p* value 0,026.

Dari uji logistik regresi didapatkan bahwa variabel-variabel dalam penelitian ini dapat memprediksi terjadinya autisme sebesar 70%. Dengan demikian berarti masih ada variabel-variabel lain yang belum masuk dalam penelitian ini dapat turut memprediksi terjadinya autisme sebesar 30% yang lain.

V. PEMBAHASAN

5.1. Analisis Faktor Risiko

Analisis faktor risiko didapatkan variabel yang mempunyai kemaknaan hubungan dengan risiko kejadian autisme adalah perdarahan antenatal dan asfiksia. Pada perdarahan antenatal didapatkan $p = 0,014$, OR sebesar 4,333; 95% CI 1,271-14,777, yaitu apabila ibu sewaktu hamil mengalami perdarahan antenatal mempunyai risiko anaknya menderita autisme sebesar 4,3 kali dibandingkan ibu yang tidak mengalami perdarahan antenatal. Pada penelitian ini didapatkan proporsi 32,5 % dari ibu hamil mengalami perdarahan antenatal, ini sesuai dengan penelitian *Naya Juun-Dam*²², juga didapatkan kemaknaan hubungan ($p < 0,05$) dengan proporsi 14 %, sedangkan pada penelitian *Gillberg*²³ didapatkan proporsi yang lebih tinggi yaitu 44 % ibu yang mengalami perdarahan. Darah merupakan zat yang penting dalam menyalurkan glukosa dan oksigen dari ibu ke janin. Awal kehamilan merupakan masa terpenting dalam pembentukan otak janin, dimana janin memerlukan suplai darah yang cukup. Apabila ibu hamil mengalami perdarahan antenatal, maka suplai glukosa dan oksigen berkurang yang mengakibatkan terjadinya metabolisme anaerob $\text{Glukosa} + 2 \text{ ADP} + 2 \text{ P}_i \rightarrow 2 \text{ asam laktat} + 2 \text{ ATP} + 2 \text{ H}_2\text{O}$, kurangnya ATP dan terjadinya penimbunan asam laktat akan mempercepat proses kerusakan sel-sel otak (*nekrosis*), disamping dapat menyebabkan kerusakan pompa ion sehingga terjadi depolarisasi anoksik yang

mengakibatkan keluarnya ion K^+ dan masuknya ion Na^+ dan Ca^{2+} ke dalam sel. Bersamaan dengan masuknya ion Na^+ dan Ca^{2+} air ikut masuk, akan menimbulkan edema dan mengakibatkan kerusakan sel otak.²¹

Pada asfiksia didapatkan $p = 0,034$ dan OR sebesar 4,111; 95% CI 1,037-16,295, sehingga ibu hamil yang melahirkan bayi dengan gangguan asfiksia mempunyai risiko anaknya menderita autisme sebesar 4,1 kali dibanding bayi yang tidak mengalami asfiksia. *Gillberg*²³ pada penelitiannya mendapatkan proporsi 8 % anak autisme dengan riwayat asfiksia, sedangkan *Naya Juun-Dam*²² mendapatkan proporsi 16 %, pada penelitian ini didapatkan proporsi 25 %. Tingginya angka bayi asfiksia di sini dikarenakan perbedaan kategori, pada penelitian ini kategori bayi asfiksia yaitu bayi lahir yang diberi oksigen, warna kulit bayi kebiru-biruan dan lilitan tali pusat, sedangkan *Gillberg*²³ dan *Naya Juun-Dam*²² menggunakan analisa gas darah. Gangguan pertukaran gas dan transpor oksigen selama kehamilan dan persalinan akan mempengaruhi oksigenasi sel-sel tubuh yang selanjutnya mengakibatkan gangguan fungsi sel. Pada tingkat permulaan gangguan pertukaran gas dan transpor oksigen menimbulkan asidosis respiratorik selanjutnya akan terjadi asfiksia. Bila gangguan berlanjut, dalam tubuh terjadi *metabolisme anerobik*, akibatnya terganggu proses perkembangan otak janin.^{38,39}

Sedangkan toksoplasmosis didapatkan $p = 0,263$ OR sebesar 3,353; 95% CI 0,634-17,738, sehingga dapat dikatakan bahwa ibu hamil yang terinfeksi toksoplasma belum tentu melahirkan anak menderita autisme.

Terdapat hubungan antara kejadian autisme dengan infeksi toksoplasma, yang mengakibatkan terjadi kalsifikasi di beberapa tempat di otak dan menyebabkan perkembangan otak terganggu. Pada penelitian ini diperoleh hasil yang tidak signifikan kemungkinan disebabkan jumlah sampel yang kurang, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar.

Bayi dengan berat badan lahir rendah belum tentu menjadi anak autisme, dari perhitungan statistik didapatkan $p = 0,130$ dan OR sebesar 2,613; 95% CI 0,732-9,322. Pada penelitian *Gillberg*²³ didapatkan proporsi 12 % dan *Naya Juun-Dam*²² mendapatkan proporsi 4 % anak dengan BBLR, pada penelitian ini didapatkan lebih tinggi yaitu 22,5 %. Tingginya proporsi BBLR dalam penelitian ini salah satu kemungkinan penyebabnya adalah perbedaan asupan gizi pada saat ibu hamil. Gangguan nutrisi akan mengakibatkan peredaran darah dari ibu ke janin turun, sehingga kebutuhan glukosa maupun oksigen di otak tidak terpenuhi dengan baik. Bayi dengan BBLR dapat mengalami gangguan metabolisme yaitu hipoglikemia dan hipoksia, dalam keadaan ini dapat terjadi *metabolisme anaerob* yang menyebabkan rusaknya otak saat perkembangan.^{32,36}

Riwayat trauma lahir didapatkan $p = 0,094$ dan OR sebesar 2,655; 95% CI 0,827-8,521, sehingga dapat dikatakan bahwa ibu hamil yang melahirkan bayinya dibantu dengan alat (*vakum / forcep*), belum tentu anaknya menderita autisme. *Gillberg*²³ dan *Naya Juun-Dam*²² pada

penelitiannya mendapatkan proporsi yang sama yaitu 12 % anak autisme mengalami trauma pada kelahirannya, pada penelitian ini didapatkan 27,5 %, tingginya angka trauma lahir disini dikarenakan perbedaan kategori, disamping alat bantu *forsep dan vakum* penelitian ini juga memasukkan posisi kelainan letak janin, sebab diluar negeri kelainan letak janin dilakukan seksio sesaria sedangkan di negara kita masih dicoba untuk lahir / *partus* normal, sehingga kemungkinan besar terjadi trauma lahir.

Bayi dengan riwayat kejang demam belum tentu menderita autisme. Pada perhitungan statistik didapatkan $p = 0,176$, OR sebesar 0,176; 95% CI 0,625-10,950. Kejang demam merupakan faktor risiko kejadian autisme sebab bila anak mengalami kejang demam terjadi peningkatan metabolisme dalam tubuh, apabila berlangsung lama menimbulkan kekurangan glukosa, oksigen dan berkurangnya aliran darah otak sehingga terjadi gangguan sel, selanjutnya terjadi kerusakan neuron. Ibu hamil yang mengalami hiperemesis gravidarum belum tentu melahirkan anak menderita autisme, $p = 0,592$, OR 1,333; 95% CI 0,464-3,828. Hiperemesis gravidarum yang berlebihan dan lama akan menyebabkan dehidrasi, kemudian terjadi hemokonsentrasi sehingga aliran darah ke jaringan berkurang demikian pula aliran darah ke janin berkurang, sehingga suplai oksigen dan glukosa untuk otak janin juga menurun mengakibatkan perkembangan otak janin terganggu. Pada kedua faktor risiko tersebut yaitu kejang demam dan hiperemesis gravidarum pada penelitian ini tidak signifikan, dikarenakan kemungkinan jumlah sampel yang kurang,

sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar.

Bayi yang mendapatkan vaksinasi MMR belum tentu menderita autisme $p = 0,805$; OR 1,130; 95% CI 0,429-2,978. Masih kontroversi antara vaksinasi MMR dengan kejadian autisme, pada beberapa penelitian didapatkan bahwa tidak ada hubungan antar vaksinasi MMR dengan autisme, beberapa ahli menyatakan bahwa yang lebih berpengaruh adalah faktor lingkungan akibat limbah dari pabrik yang mengandung logam berat.

5.2. Analisis Multivariat

Pada analisis statistik *multivariat* dengan menggunakan statistik *regresi logistik*, untuk mengetahui faktor risiko secara bersama-sama terhadap kejadian autisme secara berurutan yang mempunyai risiko dari yang terbesar sampai terkecil adalah sebagai berikut: (tabel 5.2.)

Tabel 5.2.

Urutan variabel-variabel dari risiko terbesar sampai yang terkecil

No	Variabel	OR (exp.B)	95% CI (exp B)	<i>p</i>
1.	Perdarahan antenatal	4,615	1,201 – 17,731	0,026
2.	Asfiksia	4,195	0,922 – 19,087	0,064
3.	BBLR	3,276	0,797 – 13,470	0,100
4.	Kejang demam	2,991	0,611 – 14,647	0,177
5.	Toksoplasmosis	2,972	0,462 – 19,105	0,251
6.	Trauma lahir	2,687	0,684 – 10,553	0,157
7.	Vaksinasi MMR	1,256	0,387 – 4,074	0,705
8.	Hiperemesisi gravidarum	0,984	0,278 – 3,492	0,981

Pada analisis bivariat menunjukkan ada 2 variabel yang mempunyai kemaknaan $p < 0,05$, setelah diuji multivariat tinggal satu variabel yang secara statistik bermakna sebagai faktor risiko autisme yaitu perdarahan antenatal. Variabel asfiksia pada analisis bivariat secara statistik bermakna sebagai faktor risiko autisme, tetapi pada analisis multivariat tidak bermakna. Besar risiko (OR *Exp.B*) pada analisis multivariat perdarahan antenatal mengalami peningkatan, hal ini dimungkinkan karena antar variabel bebas saling mempengaruhi terhadap variabel terikat. Dari hasil analisis tersebut perdarahan antenatal mempunyai prediksi sekitar 70%. Dengan demikian berarti masih ada variabel-variabel lain

yang belum masuk dalam penelitian ini dapat turut memprediksi terjadinya autisme sebesar 30% yang lain.

5.3. Keterbatasan Penelitian

Banyak keterbatasan dalam melaksanakan, menganalisis dan menginterpretasi hasil penelitian autisme ini, diantaranya adalah :

5.3.1. Penelitian ini adalah kasus kontrol yang bersifat *retrospektif*. Jenis penelitian ini mempunyai kelemahan dalam pengendalian *recall bias*, terlebih lagi penelitian dilakukan secara wawancara terhadap ibu yang mempunyai anak autisme tentang riwayat kehamilan, kelahiran dan setelah lahir dengan kejadian sekitar 5 tahun yang lalu. Kami mencoba untuk mencari *catatan medik* dari rumah sakit atau rumah bersalin tempat anak tersebut lahir tetapi kendala yang kami temukan adalah catatan medik rumah sakit atau rumah bersalin kurang lengkap. Rata-rata yang kami dapatkan hanya waktu, tanggal anak lahir, berat badan lahir dan cara melahirkan (spontan atau dengan bantuan alat) sedang data yang lain sulit kami peroleh.

5.3.2. Pengendalian terhadap variabel-variabel di luar penelitian ini secara teknis sulit dilakukan.

VI. SIMPULAN DAN SARAN

6.1. Simpulan

- 6.1.1. Terdapat hubungan antara perdarahan antenatal dengan kejadian autisme, ibu hamil yang mengalami perdarahan antenatal mempunyai risiko untuk melahirkan bayi menderita autisme 4,3 kali dibanding yang tidak mengalami perdarahan antenatal.
- 6.1.2. Terdapat hubungan antara asfiksia dengan kejadian autisme, ibu hamil yang melahirkan anak dengan asfiksia mempunyai risiko anaknya menderita autisme 4,1 kali dibanding anak yang tidak mengalami asfiksia.
- 6.1.3. Faktor-faktor yang meliputi toksoplasmosis, hiperemesis gravidarum, BBLR, trauma lahir, kejang demam dan vaksinasi MMR dalam penelitian ini belum tentu menyebabkan autisme.
- 6.1.4. Perdarahan antenatal dalam penelitian ini dapat memprediksi 70% kejadian autisme.

6.2. Saran

- 6.2.1. Agar pertumbuhan janin yang dikandung ibu tumbuh dengan baik dan terhindar dari autisme, diharapkan ibu hamil memeriksakan kehamilannya (*antenatal care*) secara rutin pada dokter atau bidan.
- 6.2.2. Perlu penyediaan sarana untuk pertolongan bayi baru lahir dan tenaga terlatih untuk pertolongan persalinan.
- 6.2.3. Perlu penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar, dan penelitian terhadap variabel-variabel lain diluar penelitian ini yang diduga berpengaruh terhadap kejadian autisme

DAFTAR PUSTAKA

1. Spratt EG. Autistic Spectrum Disorder. Neurology Medlink. 2001: 1-37
2. American Academy of Pediatric. Technical Report : The Pediatricians Role in Diagnosis and Management of Autistic Spectrum Disorder in Children. Pediatrics. 2001; Vol.107. No.5: e8: 1-18.
3. Wing L. Syndromes of autism and atypical development : Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders. New York 1997: 148-72.
4. Bryson SE. Epidemiology of Autism : Overview and Issues out Standing : Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders. 2nd John Wiley & Sons Inc. New York.1996: 41-5.
5. Rapin I. Autism Current Concepts. The New England Journal of Medicine. 1997; Vol 337: 97-104.
6. Adam RD, Victor M, Ropper AH. Autism in Principles Neurology Sixth Ed. 1997: 1039-41.
7. Patricia Howlin. Children with Autism and Asperger Syndrome. A Guide for Practitioners and Cares. England, 1998: 1-21.
8. National Institute of Mental Health. Autism. NIH Publication. 1999; No. 97: 4023. <http://A:/NIMH-Autism.htm>.
9. Bishop DVM. Autism, Aspergers Syndrome and Semantic-Pragmatic Disorders : Where are the boundaries ? British Journal of Disorder of Communication 2000; Vol 24 : 107-21. <http://www.mugsy.org/bishop.html>.
10. Budiman M. Penanganan Autisme secara Komprehensif. Seminar dan Workshop on Frgile-X, Mental Retardation, Autism and Related Disorders. Semarang 2002: 46-60.
11. Trottier G, Srivastava L, Walker CD. Etiology of infantile autism : a review of recent advances in genetic and neurobiological research. J Psychistry Neurosci. 1999 ; 24: 103 – 15.

12. Edelson MS, PhD. Fragile-X Syndrome, Autism and Limbic System, The Cerebellar and Autism : Center for the Study of Autism. Salem. Oregon. 1995. <http://www.autism.org/dsm.html>.
13. Faradz SMH. "Fragile-X Syndrome in Indonesian Family" : Semarang : Seminar dan Workshop on Fragile-X, Mental Retardation, Aurtism and Related Disorders. 2002 : 19-20
14. Bryson SE, Smith IM, Eastwood D. Obtetrical Suboptimality in Autistic Children. *J.Am.Acad Child. Adolesc. Psychiatry* 1988; No 27: 418-22.
15. Njiokiktjien C, Panggabean R, Hartono B. Masalah-masalah dalam Perkembangan Psikomotor. Semarang: Diponegoro University Press 2003: 1-11
16. Dharmana E, Autisme dan Sistem imun, Semarang: Seminar dan Workshop on Frgile-X, Mental Retardation, Autism and Related Disorders. Semarang 2002: 154-60.
17. Kidd PM. Autism, an extreme challenge to integrative medicine. Part: 1 :The knowledge base: *Altern Med Rev.* 2002 ; 7: 292 – 316.
18. Wakefield A, Shattock P. Biology of Autism. http://autismcoach.com/biology_of_autism.html
19. Kusumoputro L. Perkembangan otak dan pengaruh lingkungan, Temu Karya Yayasan Sumber Asih . Bogor 1989: 1-8.
20. Springer SP, Deutsch G. Left brain, Right brain 4th Edition. 1993: 1-19.
21. Ganong WF. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Jakarta: Penerbit EGC, 1992: 268-70.
22. Juul-Dam N, Townsend J, Courchesne E, Prenatal, Perinatal, and Neonatal Factor in Autism, Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified, and the General Population. *Pediatrics* 2001; Vol.107; No. 4. <http://www.pediatrics.org/html>
23. Gillberg C, Gillberg IC. Infantile autism: a total population study of reduced optimality in the pre-, peri-,and neonatal period. *J Autism Dev. Disord.* 1983; 13: 153-66.

24. Cook Jr, Edwin H, Leventhal, Bennett L. The Serotonin System in Autism. *Current Opinion in Pediatrics*. 1996; 8: 348-54. <http://psy-svr1.bsd.uchicago.edu/ldn/5htrev.html>
25. Hartono B. Aspek Neurologi Autisme Infantile. Semarang: Seminar dan Workshop on Fragile-X, Mental Retardation, Autism and Related Disorders. Semarang. 2002: 37-45.
26. Salmond CH, De Haan M, Friston KJ. Investigating individual differences in brain abnormalities in autism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003 ; 28: 358.
27. Sukardi E. *Neuroanatomia Medica*. Jakarta: UI Press. 1985: 204-22.
28. Kern JK. The possible role of the cerebellum in autism / PPD : disruption on a multisensory feedback loop. *Med Hypotheses*. 2002 ; 59 : 255 – 60.
29. Rapin I, Katzman R. Neurobiology of autism: *Ann Neurol*. 1998 ; 43 : 7 – 14.
30. Chusid JG. *Neuroanatomik Korelatif dan Neurologi Fungsional*. Jogjakarta, Gadjah Mada University Press. 1993: 1-74
31. Sciammarella J, Toxoplasmosis, Department of Emergency Medicine, Mercy Medical Center, Rockville Centre, New York 2002. <Http://www.eMedicine.org/html>
32. Wiknjastro H. *Ilmu Kebidanan*. Cetakan ketiga, PT Gramedia, Jakarta 1994: 771-83.
33. Health and Safety. Bleeding During Pregnancy. 2000 <http://www.mtaburnobgyn.com/html>
34. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF. *William Obstetrics*. 18th Edition. 1995: 659-66
35. Edelman A. *Pregnancy, Hyperemesis Gravidarum* . Department of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health Sciences University. 2001. <http://www.emedicine.com/emerg/topichtml>
36. Asharto E, Hariadi. *Aspek Perinatologi dan kehamilan Risiko Tinggi*. Kursus Penyegaran Penyuluh Medis Kehamilan. FK Unibraw. Malang 1998: 1-8.

37. Duhaine AC, Christian CW, Rorke LB, Zimmermann RA. Nonaccidental Head Injury in Infants, *Current Concepts* 1998; vol.338; No.25: 1822 – 29.
38. Soetomenggolo TS dan Ismael S. Asfiksia dan Trauma Perinatal; *Neurologi Anak*. Ed. Pertama, Penerbit BP. IDAI. Jakarta 1999: 307 – 37.
39. Simon N, Morley GM. Brainstem Lesion in Autism : Birth Asphyxia and as Causative Factors. Orlando, Florida 2002. <http://conradsimon.org/>
40. Binstock T. Febrile Seizures and The Amygdala in autism spectrum disorder 1997. <http://rdbn-fsa.org/autism.html>
41. Soetomenggolo TS . Kejang Demam; *Neurologi Anak*. Ed. Pertama, Penerbit BP. IDAI. Jakarta 1999: 248.
42. Rusmil K. Thimerosal dalam vaksin, apakah perlu dihindari. Dalam : *Konferensi Nasional Autisme I*. Jakarta 2003: 167-73.
43. Ismoedijanto. Jalan keluar kontroversi vaksin MMR dan ASD. Dalam: *Konferensi Nasional Autisme I*. Jakarta 2003: 156-66.
44. Strong E. MMR and Autism : Causality or Coincidence? 2001. <http://endeavor.med.nyu.edu/~strone01/mmr.html>.
45. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism : a novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses*. 2001 ; 56: 462 – 71.
46. Sastroasmoro S, Ismail S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi 2, Penerbit Binarupa Aksara, Jakarta 2002: 78-94.
47. Santosa S. SPSS versi 10 Mengolah Data Statistik Secara Profesional. Jakarta: Elex Media Komputindo. 2001.
48. DeStevano F, Chen RT. Autism and measles-mumps-rubella vaccination. *National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Atlanta, USA* 2001; 15: 831-7. <http://A:\Entrez-PubMed.htm>