

GAMBARAN KELAINAN SISTEM SARAF DAN ENDOKRIN PADA AUTISME

William Sayogo

Fakultas Kedokteran, Universitas Ciputra, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

Korespondensi: william.sayogo@ciputra.ac.id HP: 085731617439

Abstrak

Autisme merupakan bentuk gangguan neurologis yang bersifat kompleks dengan gejala gangguan bersosialisasi yang nyata, perilaku berulang, dan gangguan berbahasa. Autisme selain disebabkan kelainan pada sistem saraf juga disertai adanya gangguan pada sistem endokrin. Kadar hormon testosteron yang tinggi diasumsikan meningkatkan risiko terjadinya autisme pada anak usia dini. Masih sedikit penelitian mengenai hubungan antara autisme dan kelainan pada neuroendokrin. Pembahasan ini akan difokuskan pada kelainan neuroendokrin pada autisme.

Kata kunci: autisme, kelainan neuroendokrine, testosteron

Abstract

Autism is a form of complex neurological disorder with manifest symptoms of social problems, repeated behavior, and language disorders. Autism is not only caused by abnormalities of the nervous system but also accompanied by the endocrine system disorders. High testosterone levels are assumed to increase the risk of autism in early childhood. There are only few number of research on the correlation between autism and neuroendocrine abnormalities. This discussion will focus on neuroendocrine abnormalities in autism.

Keyword: autism, neuroendocrine abnormalities, testosterone

PENDAHULUAN

Autisme adalah kelainan neurologis dengan beberapa gambaran gejala. Kanner pada tahun 1943 menggambarkan empat sifat utama dari autisme yaitu: gangguan interaksi sosial timbal balik, kelainan bahasa, perilaku berulang, dan

kisaran minat yang sempit. Gejala-gejala ini dapat bervariasi dari ringan hingga berat (Gadad *et al*, 2013).

Prevalensi autisme di dunia adalah sekitar 1% (Babinska *et al*, 2014). Tujuh puluh lima persen anak autis banyak mengalami salah didiagnosis dengan gangguan

kejiwaan. Kedua gangguan tersebut memiliki gejala yang sama seperti hiperaktif, gelisah, perilaku agresif, dan depresi. Diagnosis banding autisme adalah *attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*, gangguan afektif dan kecemasan. Kebanyakan pasien autisme tidak dapat memahami ekspresi wajah dan emosi dengan tepat sesuai usia mereka (Tareen *et al*, 2012).

Pada autisme, terjadi aktivasi neuron yang berbeda pada amigdala dan *hippocampus* yang berkaitan dengan beberapa hormon endokrin. Neuropeptida, neurotransmitter, hormon, dan senyawa menyerupai hormon mengkode perilaku sosial dalam perkembangan otak. Dengan demikian diasumsikan bahwa hormon memiliki peran penting terjadinya autisme (Tareen *et al*, 2012).

PEMBAHASAN

1. Kelainan sistem saraf pada autisme

Autisme terjadi kemunduran beberapa bagian otak, seperti otak besar, otak kecil, amigdala, dan batang otak. Penyebabnya dihubungkan dengan adanya interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Namun, masih terbatas penelitian tentang kelainan neuroendokrin pada gangguan autisme (Gadad *et al*, 2013).

Pasien autisme terjadi kelainan neuronal pada otak kecil. Kelainan tersebut berupa penurunan ukuran rata-rata sel *Purkinje*, serebelum materi abu-abu dan materi putih. Kelainan tersebut akan mempengaruhi mekanisme aksi hambatan pada neurotransmitter. Otak

kecil memproyeksikan ke korteks motorik, korteks premotor, area frontalis mata, dan korteks frontalis. Kelainan genetik selektif pada *sel purkinje* menyebabkan autisme pada tikus (Tsai *et al*, 2012).

Autisme ditemukan juga penurunan ukuran neuron, peningkatan kepadatan lapisan neuron, dan penurunan kompleksitas *dendritic arbor* di *hippocampus*, *amygdala*, dan struktur limbik lainnya. *Amygdala* penting dalam pengenalan emosi pada wajah. Terjadi juga pembesaran *amygdala* berlebihan sebelum terjadi pematangan yang bertahan sampai akhir masa kanak-kanak. Pada pasien autisme berusia sekitar 3 hingga 5 tahun, terjadi peningkatan kepadatan tulang belakang. Kelainan pertumbuhan tulang belakang dan kecacatan pada susunan tulang belakang dapat berkontribusi pada pertumbuhan *amygdala* dan kortikal yang berlebihan. Terkadang diikuti oleh gangguan pertumbuhan pada usia remaja (Gadad *et al*, 2013).

Hippocampus penting dalam mengkonsolidasi dan memunculkan kembali memori. Pada pasien autisme ditemukan pembesaran *hippocampus* dan peningkatan kepadatan pelapis sel tetapi neuron terjadi pengecilan. Bagian dorsolateral dan medial korteks frontalis tumbuh lebih besar dibandingkan korteks inti yang terbentuk pada tahun pertama kehidupan pasien autisme. Penyatuan *gyrus* otak berpengaruh terhadap proses pembentukan mimik wajah, dikarenakan terjadi pengurangan yang bermakna pada kepadatan

lapisan neuron dan menghambat aktivasi neuron (Gadad *et al*, 2013).

2. Gangguan neuroendokrin pada autisme

Beberapa hormon diduga terlibat dalam terjadinya autisme, antara lain hormon testosteron, kortisol, dan oksitosin. Hormon lain seperti hormon pertumbuhan, vasopresin (hormon anti diuretik), melatonin, hormon tiroid, dan estrogen juga diduga memiliki peran dalam risiko terjadinya autisme (Tareen *et al*, 2012).

2.1 Testosteron

Penelitian yang dilakukan Pivovarciova dan kawan-kawan menunjukkan kadar testosteron abnormal pada anak-anak autis telah diteliti dan diduga menjadi penyebab perilaku yang mengacu kepada kekerasan, agresi baik eksplosif maupun non-eksplosif. Penelitian tersebut melibatkan 35 anak laki-laki autis prapubertas (berusia 3-10 tahun), kadar testosteron diukur dengan mengambil darah vena. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada korelasi positif antara tingkat testosteron, hiperaktif yang diukur menggunakan subskala masalah *Nisonger Child Behavior Rating Form (NCBRF)*. Skala ini digunakan untuk menilai masalah perilaku / emosional tertentu (Pivovarciova *et al*, 2014).

Autisme terjadi empat kali lebih banyak pada anak laki-laki. Kejadian ini sejalan dengan teori *extreme male brain (EMB)*. Teori ini

didasarkan pada prinsip bahwa otak manusia memiliki dua dimensi penting, yaitu empati dan sistemisasi. Dalam autisme, sistemisasi terlalu berkembang sedangkan empati tidak berkembang. Anak laki-laki yang menderita autisme memiliki perbandingan yang rendah antara angka kedua dengan angka keempat, berbeda dengan anak normal. Hasil ini memperlihatkan paparan kadar testosteron prenatal yang tinggi akan meningkatkan risiko autisme di kemudian hari (Tareen *et al*, 2012).

Jumlah pengulangan sitosin-adenin-guanin (SAG) gen yang mengkode reseptor androgen pada ekson pertama menentukan sensitivitas reseptor androgen. Jumlah pengulangan SAG yang lebih rendah berefek meningkatkan androgenik. Sensitivitas reseptor androgen yang tinggi meningkatkan risiko autisme, hiperaktivitas, dan perilaku kriminal (Pivovarciova *et al*, 2016).

Banyaknya perubahan dalam pengkodean gen reseptor androgen dapat pula mempengaruhi wanita terjadi autisme. Wanita autisme memiliki kondisi androgenik yang tinggi seperti sindrom ovarium polikistik, peningkatan kejadian hirsutisme, periode menstruasi yang tidak teratur, pubertas yang tertunda, dan jerawat yang berat. Wanita-wanita ini akan memiliki peningkatan risiko memiliki anak-anak autis karena keadaan hiperandrogenik tersebut (Tareen *et al*, 2012).

Majewska dan kawan-kawan (2014) menemukan bahwa kadar androgen lebih tinggi pada anak-anak prapubertas dengan autisme dibandingkan dengan pasien dengan neurotipe. Kondisi ini lebih terlihat pada anak autisme berusia 7-9 tahun, dimana mereka mengalami pubertas awal.

Davies menemukan bahwa peningkatan kadar androgen sebelum lahir dapat meningkatkan risiko autisme. kadar testosteron intrauterin yang tinggi berperan dalam etiopatogenesis autisme. Anak laki-laki cenderung memiliki perilaku agresif dan eksternalisasi daripada anak perempuan. Oleh karena itu, hormon testosteron diasumsikan memiliki peran penting dalam perilaku agresif. Terapi anti androgen diperkirakan mungkin memiliki nilai potensial dalam kasus autisme (Davies, 2014).

Meskipun tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar testosteron dalam plasma dengan gejala hiperaktif, tetapi beberapa penelitian menunjukkan sensitivitas dari reseptor androgen memicu gejala hiperaktif. Efek testosteron dapat dipacu melalui peningkatan sensitivitas reseptor androgen. Gejala hiperaktif pada autisme dipicu oleh peningkatan efek testosteron prenatal, yang meningkatkan sensitivitas reseptor androgen (Pivovarciova *et al*, 2016).

2.2 Kortisol

Kortisol dihubungkan dengan peningkatan perilaku berulang.

Sekresi kortisol dikendalikan oleh poros hipotalamus-hipofisis-adrenal (HHA). Peran kortisol adalah untuk membantu organisme beradaptasi terhadap tantangan lingkungan. Sekresi hormon ini meningkat dalam kondisi stress (Pivovarciova *et al*, 2016).

Puncak tertinggi pelepasan kortisol adalah 20 hingga 30 menit setelah bangun tidur. Ini juga dikenal sebagai respon kortisol pada saat bangun (*cortisol awakening response / CAR*). Kondisi *CAR* dipengaruhi oleh kondisi genetik. Respon ini penting dalam orientasi diri, waktu, dan tempat. Gangguan *CAR* dapat menimbulkan kesulitan dalam beradaptasi dengan perubahan lingkungan. Kondisi ini sering terjadi pada autisme, dimana anak-anak autisme mengalami penurunan kadar kortisol pagi hari dan terjadi peningkatan parameter psikologis yaitu stres dan fungsi sensorik. Itu sebabnya alasan mengapa seorang pasien autisme harus menjalani rutinitas harian dan kondisi lingkungan yang konsisten (Yang *et al*, 2015).

2.3 Oksitosin

Sekresi oksitosin diperantarai oleh estrogen. Oksitosin juga dihubungkan dengan perilaku berulang, pengenalan lingkungan sosial dan ikatan sosial dengan lingkungan sekitarnya. Pada pasien autisme terjadi pembesaran *amygdala* yang terlalu cepat. Melalui mekanisme aksi oksitosin, perasaan negatif dan kecemasan pada pasien

autisme dapat dikurangi. Pasien akan merasa lebih aman di lingkungan sosialnya. Kadar oksitosin yang tinggi akan mengatasi perasaan negatif dan perilaku kompulsif. Kemampuan aktivitas hidup sehari-hari dan interaksi sosial menjadi lebih baik. Gen reseptor oksitosin (OXTR) terletak di daerah 3p25, pada penderita autisme anak-anak dan dewasa ditemukan polimorfisme nukleotida tunggal pada OXTR (Pivovarciova *et al*, 2016).

Perilaku autistik anak-anak dengan autisme dan sindrom Asperger menurun secara bermakna setelah mereka diberikan infus oksitosin. Mereka juga mengalami peningkatan dalam pengenalan emosi dan perilaku berulang pasca diberikan oksitosin sistemik. Namun, masih diperlukan banyak penelitian kohort untuk memastikan hasil ini (Hollander *et al*, 2003).

Defisit sosial menjadi masalah utama dalam autisme. Tikus yang terdapat kecacatan dalam menghasilkan oksitosin menunjukkan kegagalan dalam beradaptasi sosial pada paparan berulang. Oksitosin penting dalam mengintegrasikan informasi sosial dan memfasilitasi konsolidasi memori sosial dalam amigdala medial. Hormon ini dapat memediasi perasaan kepercayaan, mendorong kerja sama, dan interaksi sosial (Hollander *et al*, 2003).

2.4 *Insuline like Growth Factor-1 (IGF-1)*

Ada kontroversi mengenai pengaruh kadar IGF-1 pada pasien autisme. Kadar IGF-1 dalam cairan serebrospinal anak autis ditemukan rendah, Kondisi ini dapat menyebabkan adanya gangguan pertumbuhan serebelum. Sel-sel Purkinje di otak kecil tidak dapat bertahan hidup bila konsentrasi *IGF-1* tidak normal. Berkurangnya jumlah sel Purkinje dapat menyebabkan berkurangnya aktivasi serebelum. Terapi IGF-1 mungkin bisa menjadi terobosan pengobatan untuk autisme. Namun, penelitian definitif harus dilakukan untuk membuktikan hipotesis ini (Riikonen, 2017).

Pasien autisme cenderung memiliki otak yang lebih besar dengan akselerasi cepat pada usia 1 hingga 2 bulan dan usia 6 hingga 14 bulan. Pada umur 1 sampai 2 bulan dan umur 6 sampai 14 bulan kadar *IGF1*, *IGF2*, *IGF binding protein 3*, dan kadar protein pengikat hormon pertumbuhan tinggi, setelah itu terjadi penurunan kadar dari protein-protein tersebut. Namun, penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk menjelaskannya secara keseluruhan (Pivovarciova *et al*, 2016).

Ekskresi *IGF-1* melalui urin rendah pada anak-anak autis daripada pada kontrol yang usianya sama tanpa menderita autis. Sebaliknya, Marchetto dan kawan-kawan. mempelajari bahwa ada juga anak autis yang tingkat ekskresi IGF-1 di urin tinggi. Percobaan lebih lanjut diperlukan untuk membuktikan efikasi yang tepat dari IGF-1 sebagai

terapi potensial pada pasien autisme (Marchetto *et al*, 2016).

2.5 Vasopresin

Vasopresin dikenal sebagai hormon anti diuretik (*anti diuretic hormone / ADH*). Distribusi reseptor terhadap ADH ada di seluruh sistem saraf, terutama di korteks serebral, septum hidung, hipotalamus, dan hippocampus. Dua jenis utama reseptor vasopresin adalah reseptor V1a (V1aR) dan reseptor V1b (V1bR). Gen V1aR dikaitkan dengan autisme. Tikus yang tidak mempunyai V1aR dan V1bR mengalami gangguan interaksi sosial. Vasopresin pada manusia (terutama pada pria) dikaitkan dengan sinyal sosial dan agresivitas. Vasopresin memfasilitasi respon agonis pada pria dan respons afiliatif pada wanita (Tareen *et al*, 2012).

2.6 Melatonin

Melatonin disekresi oleh kelenjar pineal (*pineal gland*), yang mempunyai peran penting untuk pengenalan periode cahaya, penyesuaian ritme sirkadian dan musiman, induksi tidur, dan memfasilitasi respons imun. Sekitar 44% hingga 83% anak autisme memiliki beberapa tingkatan gangguan tidur. Mereka mengalami latensi tidur yang lebih lama, sering terbangun, dan penurunan gerakan mata non-cepat (*non rapid eye movement / NREM*). Kadar hormon ini rendah pada autisme, kemungkinan dikarenakan defisiensi *asetilserotonin O-metiltransferase*

(*ASMT*) pada jalur melatonin. Kekurangan melatonin dapat menyebabkan abnormalitas sinaptogenesis (Tareen *et al*, 2012).

2.7 Hormon tiroid

Hormon tiroid penting dalam neurogenesis seperti proliferasi sel otak kecil, sinaptogenesis, dan mielinisasi. Kurangnya hormon tiroid dalam perkembangan saraf pada periode janin dapat menyebabkan cacat perilaku pada autisme, namun bukti ilmiah hubungan antara hormon tiroid dan autisme belum tersedia (Tareen *et al*, 2012).

2.8 Sekretin

Sekretin memiliki fungsi utama dalam pencernaan. Hormon ini diproduksi di otak kecil dan *hippocampus*. Reseptor ditemukan di otak kecil, *hippocampus*, batang otak, korteks serebral, *thalamus*, *striatum*, dan *amygdala*. Pemberian sekretin diduga mampu meningkatkan keterampilan bahasa, kognisi, memori, dan perilaku. Kekurangan reseptor sekretin pada tikus dapat menyebabkan fenotip sosial yang kaku dan gangguan kemampuan mengenali lingkungan sosial, yang menyerupai dengan kondisi autisme (Tareen *et al*, 2012).

Kesimpulan

Pasien autisme memiliki kelainan saraf di otak kecil seperti penurunan ukuran sel *Purkinje*, serebelum materi abu-abu, dan materi putih. Penurunan ukuran neuron, peningkatan kepadatan

lapisan pembungkus neuron, dan penurunan kompleksitas *dendritic arbor* di *hippocampus*, *amygdala*, dan struktur limbik lainnya. *Hippocampus* ukurannya menjadi lebih besar dan ada peningkatan kepadatan pembungkus sel, tetapi ukuran neuron menjadi kecil terlihat jelas. Gangguan neuroendokrin pada autisme berupa peningkatan kadar testosteron, penurunan beberapa hormon, seperti kortisol, oksitosin, IGF-1, melatonin, hormon tiroid, dan sekretin. Kecacatan pada reseptor vasopresin arginin juga dapat menyebabkan autisme, namun penelitian kohort lebih lanjut dengan populasi yang lebih besar diperlukan untuk memperkuat hipotesis.

DAFTAR PUSTAKA

- Babinska K, Bucova M, Durmanova V, Lakatosova S, Janosikova D, Bakos J, Hlavata A, Ostatnikova D. Increased plasma levels of the high mobility group box 1 protein (HMGB1) are associated with a higher score of gastrointestinal dysfunction individuals with autism. *Physiol Res*. 2014; 63(4):613-8.
- Davies W. Sex differences in attention deficit hyperactivity disorder: candidate genetic and endocrine mechanism. *Front Neuroendocrinol*. 2014; 35:331-346.
- Gadad BS, Hewitson L, Young KA, German DC. Neuropathology and animal models of autism: genetic and environmental factors. *Autism Research and Treatment*. 2013: 1-12.
- Hollander E, Novotny S, Hanratty M. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and asperger's disorders. *Neuro psychopharmacology*. 2003; 28(1):193-8.
- Majewska MD, Hill M, Urbanowicz E, Rok-Bujko P, Bienkowski P, Namysłowska I, Mierzejewski P. Marked elevation of adrenal steroids, especially androgens, in saliva of prepubertal autistic children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014; 23(6):485-98.
- Marchetto MC, Belinson H, Tian Y, Freitas BC, Fu C, Vadodaria K, Beltrao-Braga P, Trujillo CA., Mendes APD., Padmanabhan K, Nunez Y, Ou J, Ghosh H, Wright R, Brennand K, Pierce K, Eichenfield L, Pramparo T, Eyler L, Barnes CC, Courchesne E, Geschwind DH, Gage FH, Boris AW, Muotri AR. Altered proliferation and networks in neural cells derived from idiopathic autistic individuals. *Mol.Psychiatry*. 2016. doi:10.1038/mp.2016.95.
- Pivovarciova A, Hnilicova S, Ostatnikova D, Mace FC. Testosterone and explosive aggression in autism spectrum disorders. *Neuroendocrinology letters*. 2014; 35(7):553-9.
- Pivovarciova A, Durdiakova J, Babinska K, Kubranska A, Vokalova L, Minarik G, Celec P, Murin M, Ostatnikova D. Testosterone and androgen receptor sensitivity in relation to hyperactivity symptoms in boys with autism spectrum disorders. *PLoS ONE*. 2016; 11(2): e0149657.
- Riikonen R. Insulin-like growth factors in the pathogenesis of neurological diseases in children. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 1-18.
- Tareen RS, Kamboj MK. Role of endocrine factors in autistic spectrum disorders. *Pediatr Clin N Am*. 2012; 59: 75-88.
- Tsai P T, Hull C, Chu Y E. Autistic like behavior and cerebellar dysfunction in Purkinje cell Tsl mutant mice. *Nature*. 2012; 488: 647-51.
- Yang CJ, Tan HP, Yang FY, Wang HP, Liu CL, He HZ, Sang B, Zhu XM. The cortisol, serotonin and oxytocin are associated with repetitive behavior in autism spectrum disorder. *Research in autism spectrum disorders*. 2015; 18: 12-20.