

SEBAB-MUSABAB AUTISM

[Share](#)

Today at 18:42

[Bagian Ke-1 dari 2 Catatan]

Alih Bahasa oleh **Untung S. Drazat dan disunting Musjafak Assjari**
dari “*The Early Origins of Autism*”, **Patricia M. Rodier**,
[*Scientific American*, edisi Februari 2000, hlm 38-45]

Riset terbaru mengenai penyebab gangguan aneh ini difokuskan pada masalah gen yang mengontrol perkembangan otak

Autism masih merupakan suatu hal yang memukau para ilmuwan selama lebih dari setengah abad. Kompleks perilakunya meliputi simptom-simptom beragam, yang kebanyakan muncul sebelum anak menginjak usia tiga tahun. Anak autisme tidak dapat menginterpretasikan keadaan emosi orang lain, memahami suasana tegang atau marah, sedih atau perasaan mendalam lainnya. Kemampuan berbahasanya amat terbatas, sehingga mereka sering mengalami kesulitan untuk memulai percakapan. Mereka juga sering manampakkan keasyikannya melakukan suatu kegiatan atau objek tertentu, maupun melakukan isyarat yang itu-itu saja.

Pola perilaku seperti itu akan menguras tenaganya. Bagaimana kiranya Anda dapat memasukkan anak tersebut ke dalam kelas apabila Anda tidak dapat mencegahnya agar tidak membentur-benturkan kepalanya ke meja? Bagaimana ia mau bergaul dengan Anda apabila Anda tak mengerti apa yang diinginkannya? Bila anak autisme itu juga mengalami MR, diperkirakan kondisinya akan kian buruk. Terapi perilaku (behavior therapy) diharapkan dapat memperbaiki kondisi sebagian di antara mereka. Tetapi mustahil terapi itu dapat membebaskan mereka dari seluruh simptom autistiknya, biarpun mereka memiliki IQ normal.

Keterlibatan saya dalam riset tentang penyebab autisme relatif masih baru, dan bisa dikatakan hampir kebetulan. Sebagai seorang embriolog (dokter ahli kandungan dan janin), awalnya saya lebih terfokus pada hal-hal berkenaan dengan berbagai gangguan persalinan yang berimplikasi pada gangguan otak. Enam tahun lalu, pada tahun 1994, saya menghadiri suatu konferensi ilmiah yang secara khusus membahas gangguan persalinan. Dua orang ahli pediatrik-oftalmologi (kedokteran anak dan penyakit mata), yakni Marilyn T. Miller, dari Universitas Illinois Chicago, dan Kerstin Strömland dari Universitas Göteborg Swedia, menguraikan hasil penelitiannya yang mengejutkan mengenai gerak-mata pada anak yang dilahirkan ibu pengguna *thalidomide*. *Thalidomide* merupakan obat anti mual bagi para ibu hamil yang ternyata menyebabkan kesulitan persalinan. Obat ini lazim digunakan para ibu hamil sekitar tahun 1960-an. Subjek penelitian tersebut adalah orang-orang dewasa yang saat dikandung ibunya menggunakan obat tadi. Hasil pemeriksaan Miller dan Strömland menolak hasil penelitian-penelitian sebelumnya. Terungkap bahwa sekitar lima persen pengguna *thalidomide* melahirkan

anak autism. Suatu angka yang 30 kali lebih tinggi dari populasi pada umumnya. Ketika saya mendengar hasil penelitian ini, saya terkejut. Saya takjub dan mulai berubah pikiran.

Dalam mengidentifikasi penyebab autism, sudah lama para periset mencari landasan yang tepat mengenai kapan gangguan itu bermula. Spekulasi awalnya, akhir masa kehamilan sampai awal masa pasca-lahir sebagai waktu penting munculnya autism. Sayangnya, tidak begitu banyak bukti yang mendukung hipotesis ini. Mengaitkan autism dengan thalidomide seakan suatu lompatan cemerlang yang tiba-tiba memperjelas masalah. Dengan demikian, diduga kuat bahwa autism bermula pada minggu-minggu pertama kehamilan, yakni saat otak sang janin mulai berkembang. Sungguh, hasil karya Miller dan Strömland itu amat meyakinkan saya sehingga misteri autism dapat segera terpecahkan.

FAKTOR-FAKTOR GENETIK

Sedikitnya, 16 bayi dari setiap 10.000 kelahiran adalah bayi autism atau bayi yang mengalami gangguan yang terkait dengan autism. Sejak pertama kali autism diperkenalkan pada tahun 1943, para ilmuwan membuat langkah besar dalam menggambarkan simptom-simptomnya. Landasan biologis pada autism memang sulit dipahami. Dan inilah yang menghambat para periset untuk dapat mengidentifikasi faktor-faktor yang menyebabkan autism dan membuat rancangan treatment-nya.

Dengan memeriksa gangguan-gangguan bawaannya, para peneliti menunjukkan bahwa autism terdapat dalam lingkup pertalian keluarga, walaupun belum jelas benar polanya. Saudara kandung dari anak autism berpeluang 3 - 8% memiliki jenis gangguan yang sama. Angka ini lebih besar dari resiko yang dialami populasi pada umumnya, yaitu 0,16%. Namun angka itu pun jauh di bawah peluang 50%, sebagaimana umumnya penyakit turunan yang disebabkan oleh mutasi dominan tunggal, di mana salah satu gen yang cacat diturunkan oleh salah satu orangtua menjadi penyebab kelainan tersebut. Atau 25% peluang sebagai akibat mutasi resesif singel, dalam mana salinan dari gen yang cacat diturunkan dari kedua orangtuanya.

Tidak semua simptom autism akan muncul pada tiap anak autism. Walaupun ini terkait dengan keragaman anak autism, untuk beberapa alasan faktor-faktor genetik tidaklah secara utuh tampak pada individu-individu tersebut.

Penelitian pada anak kembar di Universitas Rochester menegaskan bahwa autism mempunyai unsur-unsur bawaan/turunan, tetapi faktor lingkungan pun berperan juga. Misalnya, jika faktor-faktor genetik tercakup, anak kembar identik (monozygot) yang terbelah dari gen-gen yang sama, mempunyai peluang 100% dalam diagnosis-nya. Dalam hal ini, jika salah satu dari kembaran tersebut autism, kembaran yang satunya lagi hanya berpeluang 60% untuk memiliki bentuk gangguan yang sama. Sementara peluangnya untuk mengalami gejala-gejala autism adalah 86%. Hal ini mengindikasikan bahwa faktor-faktor lain pasti turut memodifikasi, turut memberikan predisposisi genetik untuk mengalami gangguan.

EMBRIOLOGI AUTISM

Beberapa risiko faktor lingkungan (sebagai faktor penyebab atau yang memperberat autism) telah kita ketahui. Terserang penyakit rubela (cacat Jerman) saat ibu mengandung atau persalinan, sehingga digunakannya zat-zat seperti etanol dan asam *valproic*, meningkatkan kemungkinan kelahiran anak autism. Orang yang mengidap penyakit keturunan tertentu, seperti fenilketonuria dan tuberkulosis juga berpeluang lebih besar untuk melahirkan anak autism. Namun, faktor-faktor tersebut belum terbukti kebenarannya pada kasus-kasus lain. Di samping itu, bila yang dilahirkan adalah bayi kembar maka kebanyakan penyakit akan menyerang pada kedua kembarannya. Beberapa faktor lingkungan pasti lebih banyak beragamanya ketimbang yang telah diketahui saat ini. Sampai sekarang, para periset belum tahu seberapa besar kontribusi faktor-faktor itu mempengaruhi orang-orang tertentu. Soalnya, pada orang lain tidak ada pengaruhnya. Variasi ini mempersulit upaya penelitian mengenai penyebab utama autism.

Dalam penelitiannya, Strömland dan Miller menambahkan kontributor lain yang berasal dari lingkungan terhadap gejala autism, yaitu penggunaan *thalidomide* oleh ibu hamil. Subjek penelitian mereka adalah orang-orang yang lahir pada tahun 1950-an sampai awal 1960-an yang menampakkan malformitas (kelainan bentuk) pada lengan dan tungkai serta mengalami disfungsi neurologis pada otot mata dan wajah.

Karena para ilmuwan mengetahui organ mana yang berkembang pada embrio (janin) menurut tahapannya, maka mereka pun dapat menentukan dengan tepat waktu malformitas itu terjadi. Di antaranya, kelainan tungkai terjadi pada 22 hari setelah konsepsi, telinga pada 20 hari setelah konsepsi, sedangkan kelainan lengan dan kaki terjadi pada 25 - 35 hari setelah konsepsi.

Lebih menariknya lagi, penelitian Strömland dan Miller menemukan bahwa kebanyakan korban *thalidomide* memiliki kelainan pada telinganya, sedangkan pada tungkai dan lengannya tidak terdapat kelainan. Pola ini menunjukkan bahwa subjek mengalami injure (kerusakan atau kecacatan otak) pada masa awal kandungannya –sekitar 20 - 24 hari setelah konsepsi, yakni sebelum si ibu sadar bahwa dirinya sedang mengandung.

Bagi para embriolog, yang dipahaminya adalah kapan terjadinya proses perkembangan janin bukannya apa yang terjadi pada janin. Pada kasus induced thalidomide autism, periode kritisnya terjadi lebih awal ketimbang yang diperkirakan para peneliti lain. Paling awal, saraf terbentuk pada masa kandungan memasuki minggu keempat. Saraf-saraf tersebut kebanyakan berupa saraf motorik yang terdapat dalam rangkaian nervus kranial (saraf kepala), yang sebagian di antaranya mengatur otot mata, wajah, dagu, telinga, tenggorokan dan lidah. Sel-sel saraf itu terletak di batang otak, suatu area antara *spinal cord* (sum-sum tulang belakang) dan otak tengah. Karena masa perkembangan saraf motorik ini sama dengan perkembangan telinga luar, maka kita bisa memperkirakan bahwa autism yang diakibatkan oleh thalidomide mengalami disfungsi pada saraf kranial. Strömland dan Miller menegaskan bahwa semua anak autism memiliki kelainan pada gerakan mata atau ekspresi muka maupun keduanya.

Pertanyaan logis berikutnya, “Apakah kasus autism yang disebabkan oleh thalidomide sama dengan anak autism yang penyebabnya belum diketahui?” Terlepas dari bentuk

perilakunya, acapkali anak autism digambarkan sangat atraktif. Mereka memiliki tinggi badan yang normal. Proporsi ukuran kepalanya pun normal. Beberapa studi tentang bentuk non-perilaku anak autism menyimpulkan bahwa mereka mempunyai penyimpangan yang jelas pada tubuh dan persarafannya. Inipun terjadi pada anak autism yang diakibatkan oleh thalidomide. Misalnya yang terdapat pada telinga bagian luarnya, terutama pada bagian lingkaran atasnya. Bagian ini cenderung terkulai ke belakang lebih dari 15 derajat. Hal ini umum terjadi pada anak autism, anak MR, dan saudara-saudara dari anak autism.

BIOLOGI SARAF AUTISM

Mungkinkah semua gejala ini muncul karena penyimpangan fungsi saraf kranial? Barangkali tidak, karena disfungsi saraf anak autism cenderung merupakan akibat dari injury dini yang tidak hanya mempengaruhi kinerja saraf kranial tetapi juga memiliki akibat sekunder pada perkembangan otak selanjutnya.

Injury pada batang otak akan mengganggu perkembangan otak lainnya. Akibatnya, anak-anak autism menampakkan gangguan fungsi bicara, yang merupakan fungsi luhur otak. Agaknya, kelainan bentuk telinga dan disfungsi saraf kranial merupakan efek samping dari kerusakan lain yang belum kita ketahui. Apapun kemungkinannya, kelainan pada anak autism, yang penyebabnya belum kita ketahui, sama dengan anak autism yang disebabkan oleh thalidomide. Kesimpulannya jelas, kebanyakan kondisi autism (artinya tidak seluruh anak autism) bermula dari perkembangan masa awal kandungannya.

Batang otak merupakan bagian yang terkena pengaruh thalidomide. Area ini amat jarang diteliti dalam kaitannya dengan masalah autism maupun gangguan lain akibat kerusakan otak. Secara sederhana, para ahli biologi saraf mengaitkan fungsi batang otak dengan pelbagai fungsi dasar seperti pernafasan, pencernaan, keseimbangan, koordinasi motorik, dan seterusnya. Beberapa gangguan perilaku pada anak autism, seperti dalam perencanaan bahasa dan penafsiran isyarat sosial diyakini dikontrol oleh fungsi luhur otak, dalam hal ini yaitu korteks otak dan hipokampus yang terletak di lobus frontalis (otak bagian depan).

Hingga kini gejala-gejala autisme seperti wajah yang kurang ekspresif, tubuh yang terlalu sensitif terhadap sentuhan dan bunyi, serta gangguan tidur, diyakini bermula dari area otak yang mengatur fungsi-fungsi dasar di atas. Adapun, dari pengamatan yang konsisten terhadap ketidaknormalan otak anak autism, ternyata pada area frontalis mereka tidak terdapat penyimpangan. Hanya saja, di bagian *cerrebelum* (otak kecil) jumlah sarafnya lebih sedikit. *Cerrebellum* merupakan bagian otak yang mengatur fungsi kontrol gerak.

Salah satu hal yang membingungkan para ahli otak yang meneliti anak autism adalah adanya anggapan bahwa lokasi area yang mengatur fungsi gerakan itu goyah. Sebagai catatan, kelompok lab yang dipimpin oleh Eric Courchesne dari Universitas California San Diego, mengungkapkan bahwa bagian dari *cerebellum* menunjukkan keaktifan ketika individu melakukan tugas tertentu yang membutuhkan proses kognitif tingkat tinggi. Kesulitan lainnya adalah karena gejala autism sangatlah kompleks. Bila penyimpangan perilaku yang tampak lebih sederhana dan mudah didiagnosis, agaknya para peneliti akan

mudah mengidentifikaiksi sumber gangguan tersebut pada sistem sarafnya . Pada tahun 1995, tim riset kami memperoleh kesempatan untuk menindaklanjuti penelitian thalidomide dengan memeriksa batang otak anak autism. Jaringan otak yang dijadikan sebagai objek penelitian diambil dari batang otak anak perempuan autism dengan penyebab yang belum diketahui. Anak ini meninggal pada tahun 1970-an dan kebetulan jaringan otaknya diawetkan. Ketika kami memeriksa bagian batang otaknya, kami tertegun. Sebab, ternyata gadis ini tidak memiliki dua struktur saraf, yaitu nukleus wajah yang mengontrol ekspresi muka, dan *superior olive*, yaitu semacam “stasiun relay” untuk informasi yang bersifat auditif. Kedua struktur saraf ini pembentukannya berasal dari tabung saraf janin yang nantinya berkembang menjadi sistem saraf pusat. Jumlah saraf anak ini hanya 400 sel, padahal orang normal umumnya memiliki sekitar 9000 sel.

Secara keseluruhan, ukuran otak gadis ini memang tidak normal, lebih mungil dan lebih ringan dari otak manusia normal. Dugaan saya, hal ini dikarenakan jumlah saraf yang ada di batang otaknya lebih sedikit. Untuk menguji dugaan ini saya pun mengukur jarak antara-patokan anasteriori sarafnya. Saya takjub, karena ternyata dugaan saya memang benar. Ukuran dari tepi kanan ke tepi kirinya normal, tetapi ukuran dari depan ke belakangnya ada yang kurang. Seakan ada sebuah jaringan yang dipotong dari batang otak, dan sisa bekas potongannya itu dikelim (dilipat) dan ditarik dari belakang sehingga tidak tampak bekasnya.

Saya merasa shock untuk kedua kalinya dalam hidup saya. Rasanya telinga saya berdengung, mata saya berkunang-kunang, kepala seakan mau pecah. Ini bukan karena hasil penelitian yang di luar dugaan, melainkan karena saya pernah melihat “pola pemendekan” semacam ini sebelumnya. Hal ini pernah saya baca di sebuah makalah yang memperlihatkan gambar otak tikus yang tidak normal. Ketika saya baca lagi, saya pun menemukan kaitan antara otak gadis yang saya lihat dengan gambar otak tikus di makalah itu. Keduanya sama-sama menampilkan pola pemendekan batang otak: nukleus (inti sel) saraf wajahnya lebih mungil dan sama-sama tidak memiliki superior olive. Di samping itu, keduanya juga menunjukkan bentuk kelainan tubuh yang berkaitan dengan autism, yaitu telinga keduanya terkulai ke belakang dan sama-sama memiliki kekurangan pada struktur otak yang mengontrol gerakan mata.

Apa yang menyebabkan kelainan otak tikus itu? Ternyata bukan karena hal yang berkaitan dengan thalidomide atau pengaruh faktor lingkungan yang lain, tetapi karena faktor genetik. Tikus ini mengalami “KO-transgenik” [*mungkin semacam kegagalan pemindahan sifat keturunan –penterjemah*]. Mekanisme berkurangnya ekspresi gen ini dikenal dengan *Hoxa-1*. Para peneliti pun dapat menelaah peran gen pada awal masa perkembangannya. Pertanyaannya jelas, “Apakah ini merupakan salah satu gen yang menyebabkan autism?”

Banyak literatur yang mendukung ide bahwa *Hoxa-1* akan menjadi sesuatu yang luar biasa dalam penelitian tentang autism. Studi tentang “tikus yang KO” tadi menunjukkan bahwa *Hoxa-1* berperan penting dalam perkembangan batang otak. Kelompok peneliti di Lake City dan London telah mengkaji perbedaan antara tikus yang KO dengan akibat lain

yang serupa. Mereka menemukan bahwa ada sebuah gen yang aktif di batang otak saat pertama kali saraf terbentuk. Yaitu suatu periode yang ditengarai Strömland dan Miller sebagai waktu masuknya thalidomide yang menyebabkan autism. **Hoxa-1** membentuk suatu protein yang disebut protein faktor transkripsi yang berfungsi mengatur aktivitas gen-gen yang lain. **Hoxa-1** tidak bersifat aktif lagi di suatu jaringan setelah masa kandungan telah melewati. Jika suatu gen aktif sepanjang hidup, maka fungsinya akan berubah seiring bertambahnya usia. Teori bahwa gen hanya aktif pada masa perkembangan akan menjadi penjelasan yang tepat saat menerangkan kecacatan semacam autism, yang kondisinya menetap setelah melewati masa kanak-kanak.

Hoxa-1 diistilahkan para ahli sebagai “gen yang sangat awet”. Suatu rangkaian nukleli yang membuat DNA hanya mengalami sedikit perubahan ketika melewati evolusi. Kita berasumsi bahwa ini merupakan karakteristik gen yang penting untuk kehidupan, yaitu gen yang mengalami mutasi seperti gen lain tetapi tidak mengalami perubahan yang mendasar. Dengan demikian, maka sifat dan kode-kode pentingnya tidak hilang pada generasi gen yang berikutnya. Bila gen-gen lain bentuknya beragam, misalnya gen yang mengkode warna mata atau jenis darah, maka “gen awet” ini bentuknya tidak bervariasi (dikenal sebagai polimorfik allela atau varian *allelae*). Karena kami tidak pernah menemukan varian dari **Hoxa-1** pada spesies mamalia, maka kami memperkirakan bahwa kita akan sulit menemukannya pada orang autism. Atau dengan kata lain, bila varian allela yang lain dapat ditemukan berarti kita mungkin menemukan salah satu dari pemicu terjadinya gangguan perkembangan