

# Pengaruh Kadar Raksa Dalam Rambut Terhadap Keparahan Gejala Autisme pada Anak yang Mengalami Gangguan Autistik

Ellyta Aizar<sup>1\*</sup>; Yahwardiah Siregar<sup>2</sup> dan Zul Alfian<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Keperawatan, Universitas Sumatera Utara

<sup>2</sup>Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara

<sup>3</sup>Jurusan Kimia, FMIPA, Universitas Sumatera Utara

\*Korespondensi: [ummuhajar\\_ey@yahoo.com](mailto:ummuhajar_ey@yahoo.com)

**Abstract.** *Autistic Disorder can happen due to neurological expressions as the effects of environmental poisons in children who had genetical deficiency history. Current study found that increasing of mercury (Hg) concentration in hairs had significant correlation towards increasing of autism level of severity. Hair analysis may identify the history of mercury's exposure in human. This analytical correlational descriptive study aimed to identify mercury (Hg) concentration in children with autistic disorder at YAKARI Autism Foundation in Medan and at State Disability School in Binjai. This study also aimed to analyze the correlation between the Hg concentration and the symptoms' level of severity. Hair samples were taken from 17 children with autistic disorder and 17 normal children (at similar age and sex). Mercury concentrations were analyzed by using ICP-OES. CARS were used to examine the autism symptoms' level of severity. Majority of autistic disorder subjects (70.6%) had severe autism symptoms. Mean of Hg concentrations in autism subjects was 1,82 ppm  $\pm$  0,52 and in normal subjects was 0,91 ppm  $\pm$  0,68. Furthermore, mean of Hg concentrations in autistic disorder subjects was significantly higher than in normal subjects ( $p < 0,05$ ). However, there was no significant difference on Hg concentrations between mild-fair and fair-severe autistic subjects' categories. The findings of this study explain that the severity of autism symptoms in the autistic disorder subjects do not influenced by Hg concentrations within their body. Therefore, unidentified factors in this study might be contribute to the severity of autism symptoms. Future studies related epigenetics need to be conducted in order to explore another factors contribute to the severity of autism symptoms.*

**Keywords:** *autistic disorder, CARS, mercury (Hg), hair analysis*

## PENDAHULUAN

Gangguan Spektrum Autisme (*Autisme Spektrum Disorder/ASD*) atau autism adalah gangguan atau kecacatan perkembangan dengan karakteristik kerusakan interaksi sosial, abnormalitas dalam komunikasi verbal dan non verbal, dan perilaku berulang (Selvi *et al.*, 2010; Guerra, 2011; Rai, 2011; Dufault *et al.*, 2012). Prevalensi saat ini diperkirakan mencapai 0,1%, laki-laki 4 kali lebih sering dibanding perempuan (Szatmari, 2007; Abrahams & Geschwind, 2008).

Etiologi ASD heterogen, belum diketahui dengan pasti penyebab spesifik. Saat ini perhatian dipusatkan pada kemungkinan *neurotoxicants* yang berhubungan dengan kerusakan gen dan mencetuskan gejala ASD (Herbert, Bauman & Miller, 2006). ASD dapat terjadi akibat ekspresi neurologis terhadap dampak racun dari lingkungan pada anak yang pada dasarnya telah mempunyai kelemahan genetik (Selvi *et al.*, 2010; Ratajczak, 2011; Eapen, 2011; Woods *et al.*, 2010).

Pengaruh faktor lingkungan terhadap ekspresi gen terutama diperantarai melalui mekanisme epigenetik termasuk metilasi DNA, acetylasi, ubiquinasi, dan fosforilasi histon (Dufault *et al.*, 2012). Karena metilasi DNA dapat dimodifikasi oleh mutasi, maka *ekspose maternal* dan pengalaman *postnatal* menyediakan mata rantai hubungan antara gen dan lingkungan (Schanen, 2006; Ozand *et al.*, 2003).

Perkembangan saraf dapat menjadi kurang baik ketika ekspresi gen diubah akibat terpapar oleh raksa atau merkuri (Hg) (Dufault *et al.*, 2012). Beberapa penelitian menemukan kadar raksa pada rambut, darah, urine dan gigi anak ASD lebih tinggi dari anak tanpa gangguan perkembangan (Kern *et al.*, 2011).

Anak dengan ASD diketahui mempunyai peningkatan beban tubuh yang signifikan terhadap Hg akibat mekanisme biokimia dan kepekaan genomik dalam perjalanan detoksifikasi (Mutter *et al.*, dalam Geier & Geier, 2006; Landrigan, 2010; Garrecht & Austin, 2011; Geier *et al.*, 2012). Beban tubuh terhadap Hg dapat diketahui dengan

mengukur kadar Hg di dalam darah, rambut, urine, gigi, kuku dan profil porphyrin urin (WHO, 2008 dan Woods, *et al.*, 2010).

Hasil penelitian oleh Geier *et al.* (2012) menunjukkan peningkatan konsentrasi Hg di rambut mempunyai hubungan yang signifikan dengan peningkatan keparahan ASD. Keparahan gejala autisme dapat diukur menggunakan *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) (Geier *et al.*, 2012; El Baz *et al.*, 2010).

Individu dengan genetik defisiensi sintesa glutation, kurang mampu mengekskresi Hg, membuat mereka lebih sensitif terhadap efek yang kurang baik. Hal ini terjadi pada anak autisme, menyebabkan urine tidak dapat menjadi biomarker yang sesuai untuk mengetahui beban tubuh terhadap Hg pada individu autisme (Geier & Geier, 2007; WHO, 2008). Hasil penelitian oleh Geier *et al.*, (2012) menyimpulkan terdapat bukti hubungan yang signifikan peningkatan konsentrasi Hg di rambut dengan diagnosis autisme.

Analisa rambut dapat mengetahui riwayat paparan oleh Hg atau oleh methylmerkuri. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar raksa (Hg) pada anak ASD di yayasan autisme YAKARI Medan dan SLB Negeri Binjai hubungannya dengan nilai keparahan gejala pada mereka. Untuk menganalisa total merkuri dalam rambut subyek menggunakan ICP-OES dan untuk mengidentifikasi mengukur keparahan gejala ASD menggunakan *Childhood Autism Rating Scale* (CARS).

## METODE

Penelitian deskriptif analitik korelasional ini bertujuan mendeskripsikan hasil pemeriksaan kadar merkuri pada anak autisme, dibandingkan dengan kadar merkuri di rambut anak normal. Setelah itu dipelajari hubungan kadar merkuri dengan tingkat keparahan gejala autisme dan dianalisa kemungkinan penyebab kuat lemahnya hubungan.

Pada penelitian sebelumnya tentang pengukuran kadar Hg di rambut anak autisme di Mesir oleh El Baz *et al.* (2010), diketahui kadar Hg pada rambut anak autisme ( $n=32$ ) adalah  $0,794 \text{ ppm} \pm 0,513$  ( $x \pm SD$ ), dan rata-rata Hg pada rambut anak kelompok kontrol ( $n=15$ ) adalah  $0,121 \text{ ppm}$ ,  $SD$   $0,086$ . Berdasarkan hasil penelitian tersebut, besar sampel minimal untuk penelitian ini untuk

masing-masing kelompok (kelompok autisme dan kelompok normal) adalah 15 subyek.

Penelitian ini melibatkan 17 orang anak ASD yang ada di Yayasan Ananda Karsa Mandiri (YAKARI) Jl. Sei Batu Rata No. 14, Medan dan SLB Negeri Binjai Jl. Dewi Sartika No. 67 Komplek Handayani Binjai. Untuk kelompok kontrol diambil sampel rambut dari 17 orang anak normal tanpa gangguan perkembangan fisik dan mental, pada kelompok usia dan jenis kelamin yang sama, berdomisili di Medan.

Setelah mendapat *ethical clearance* dari Komite Etik Kedokteran Universitas Sumatera Utara, peneliti meminta persetujuan penelitian pada yayasan autisme, SLB, dan orang tua anak penyandang autisme di yayasan dan SLB tersebut. Kepada pihak yayasan, SLB, dan orang tua anak diberikan penjelasan tentang tujuan penelitian dan cara pengambilan sampel.

Untuk mengetahui keparahan gejala autisme, kuesioner CARS diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia oleh yang mempunyai kemampuan penerjemahan dan telah dilakukan review hasil terjemahan tersebut oleh 2 orang pakar berpengalaman. Pengumpulan data keparahan gejala ASDs dilakukan dengan mengisi lembar CARS berdasarkan hasil pengamatan langsung perilaku anak, wawancara dengan orang tua, pengasuh dan terapis. Selain itu peneliti juga mencatat kemungkinan hal-hal yang dapat mempengaruhi kadar Hg dan sumber paparan Hg pada anak autisme seperti riwayat imunisasi, kebiasaan mengkonsumsi ikan, sumber air minum, pecahan benda-benda yang mengandung Hg seperti termometer, tensi meter, dan bola lampu listrik.

Sampel rambut dikumpulkan dengan memotong satu bundel/ikat rambut sekitar 100-150 helai, panjangnya sekitar 3 cm. Setelah dipotong diikat dan dimasukkan kedalam amplop kertas. Untuk rambut yang panjang, bagian akar ditandai dengan balutan kertas Post-it. Pada anak dengan rambut pendek, rambut langsung dipotong dengan gunting, ditampung dalam kertas dan dimasukkan ke dalam amplop penyimpanan. Setelah itu diberikan label, dan dimasukkan ke dalam katong plastik clip yang bisa dibuka. Sampel rambut yang telah diberi label tersebut dibawa ke Laboratorium Ilmu Dasar USU untuk proses destruksi. Sampel yang telah didestruksi dianalisa kadar merkurnya dengan ICP OES di BTKL Medan, spesifikasi alat/metode APHA3030,22<sup>nd</sup>.2012.

Teknik destruksi pada sampel rambut yang telah terkumpul merujuk pada penelitian oleh El Baz, *et al.*, (2010) tentang pengukuran merkuri di rambut anak autisme di Mesir. Hasil destruksi dianalisa di BTKL Medan.

Pemeriksaan merkuri dalam sampel rambut dengan ICP-OES sesuai dengan prosedur pemeriksaan yang terdapat dalam Buku Pedoman Penggunaan ICP-OES BTKL Medan. Metode untuk menentukan kadar Hg dengan ICP OES spesifikasi APHA3030, 22<sup>nd</sup>. 2012, menggunakan prosedur sodium borohidrid ( $\text{NaBH}_4$ ) sebagai reduktan. Reduktan yang dipakai sesuai buku petunjuk penggunaan alat (Vapor Generation Accessory VGA-77, 2004), mengandung  $\text{NaBH}_4$  0,3%,  $\text{NaOH}$  0,5%, dan asam mengandung 5 M HCl.

### Analisa Statistik

Analisa data dilakukan menggunakan teknik komputerisasi, dengan SPSS versi 18. Karena distribusi data tidak normal dan tidak homogen, dilakukan transformasi data dan karena distribusi data tetap tidak normal, maka untuk mengetahui apakah ada perbedaan bermakna kadar Hg pada subyek autisme dan subyek normal digunakan uji non parametrik dengan *Mann-Whitney Test*. Untuk mengetahui apakah terdapat korelasi kadar Hg dalam rambut dengan nilai keparahan gejala pada anak autisme digunakan uji korelasi Spearman.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan dari bulan Juni-November 2013, melibatkan 17 anak autisme (ASDs) terdiri dari 13 orang anak laki-laki dan 4 orang anak perempuan. Terdapat 8 orang anak yang sedang belajar di Yayasan Autism YAKARI Medan dan 9 orang anak yang sedang belajar di SLB Negeri Binjai. Sebagian besar anak (58,8%) berada pada rentang usia sekolah (6-12 tahun), rata-rata usia 9,5 tahun  $\pm$  3,74. Diagnosis autisme diketahui pada usia 1-3 tahun saat pemeriksaan ke dokter dan psikiater. Mereka semua berasal dari berbagai suku, agama, wilayah tempat tinggal, berbagai latar belakang pendidikan dan pekerjaan orang tua. Untuk kelompok kontrol melibatkan 17 orang anak normal tanpa

gangguan perkembangan fisik dan mental pada kelompok umur yang sama.

Di dalam penelitian ini subyek autisme menjalani diet non gluten, namun setiap subyek berbeda-beda dalam kepatuhannya menjalani diet tersebut. Para terapis mengatakan banyak diantara murid mereka, gejala autisme berkurang jika mereka patuh menjalani dietnya dan bertambah jika mereka mengkonsumsi makanan yang mengandung gluten. Gambaran data demografi subyek dapat dilihat pada Tabel 1.

Sebagian besar subyek autisme dalam penelitian ini (70,6%) mempunyai gejala autisme berat, hanya 5 subyek (29,4%) yang mempunyai gejala autisme ringan. Nilai CARS tertinggi 53, nilai terendah 32 dan rata-rata  $41,7 \pm 6,24$ . Secara keseluruhan terdapat 10 subyek yang kadar Hg dalam rambutnya berada diatas normal ( $>2,1$  ppm). Rata-rata kadar Hg pada subyek autisme  $1,82$  ppm  $\pm$  0,52, sebagian diantaranya (41,2%) berada diatas normal, nilai tertinggi 2,40 ppm dan nilai terendah 0,89 ppm, Rata-rata kadar Hg pada subyek normal lebih rendah, yaitu  $0,91$  ppm  $\pm$  0,68, kadar Hg diatas normal dijumpai pada 3 orang subyek, nilai tertinggi 2,40 ppm, terendah 0,29 ppm. Untuk mengetahui perbedaan rerata kadar Hg pada subyek autisme dan subyek normal digunakan uji Mann-Whitney.

Berdasarkan uji Mann-Whitney di dapat  $p = 0,001$ , menunjukkan kadar Hg pada subyek kontrol dan autisme berbeda sangat nyata ( $p < 0,05$ ). Untuk mengetahui perbedaan rerata kadar Hg pada subyek autisme ringan-sedang dan autisme sedang-berat juga dilakukan dengan uji Mann-Whitney. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 3.

Pada Tabel 3 dapat dilihat tidak ada perbedaan bermakna rerata kadar Hg pada kelompok anak autisme ringan-sedang dengan anak autisme sedang-berat, nilai signifikansi ( $p$ )  $> 0,05$ . Sebaran kadar Hg pada berbagai keadaan keparahan gejala autisme yang dinilai berdasarkan CARS pada subyek autisme dapat dilihat pada *Scatter plot* (Gambar 1). Pada Gambar 1 dapat dilihat sebaran kadar Hg yang  $>2,1$  ppm tidak hanya dijumpai pada anak dengan keparahan autisme sedang-berat, tetapi juga dijumpai pada anak dengan autisme ringan-sedang.

**Tabel 1.** Distribusi frekuensi data demografi anak gangguan spektrum autism di Yayasan Autism Medan (YAKARI) dan SLB Negeri Binjai tahun 2013 (n = 17)

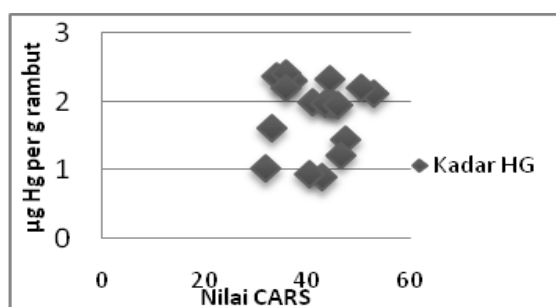
No	Karakteristik demografi	Frekuensi (f)	Persentase (%)
1.	Jenis kelamin		
	Laki-laki	12 orang	70,6
	Perempuan	5 orang	29,4
2.	Usia		
	Balita (< 5 tahun)	3 orang	17,6
	Usia sekolah (6-12 tahun)	9 orang	52,9
	Remaja (13-19 tahun)	5 orang	29,4
3.	Agama		
	Islam	12 orang	70,6
	Kristen	5 orang	29,4
4.	Tingkat pendidikan orang tua		
	SMP	1 orang	5,9
	SMA	4 orang	23,5
	Diploma	6 orang	35,3
	Sarjana	6 orang	35,3
5.	Pekerjaan orang tua		
	Petani	1 orang	5,9
	Pegawai negeri	5 orang	29,4
	Wiraswasta	11 orang	64,7
6.	Riwayat keluarga (saudara kandung ASDs / gangguan perkembangan mental lain)		
	ASDs	-	
	Retardasi mental	1 orang	5,9
	Saudara kandung tanpa gangguan perkembangan mental	16 orang	94,1

**Tabel 2.** Perbedaan rerata kadar Hg pada subyek autism dan subyek normal

	n	Median	Rerata $\pm$ SD	p
Kadar Hg subyek autism	17	1,96 (0,89-2,40)	1,819 $\pm$ 0,524	0,001
Kadar Hg subyek normal	17	0,67 (0,29-2,40)	0,616 $\pm$ 0,269	

**Tabel 3.** Perbedaan rerata kadar Hg pada anak dengan gangguan spektrum autism ringan-sedang dan autism sedang-berat (n=17).

	n	Median	Rerata $\pm$ SD	p
Autism ringan-sedang (30-36,5)	5	2,20 (1,02-2,40)	1,92 $\pm$ 0,27	0,328
Autisme sedang-berat (37-60)	12	1,96 (0,89-2,32)	1,78 $\pm$ 0,15	

**Gambar 1.** Scatter plot nilai kadar Hg dan CARs pada subyek autism

Hasil uji statistik menunjukkan rata-rata kadar Hg pada subyek autism lebih tinggi bermakna dibandingkan pada subyek kontrol (anak normal) dengan nilai signifikansi ( $p$ ) 0,001. Hasil ini serupa dengan temuan oleh El-Baz *et al.* (2010) yaitu terdapat perbedaan bermakna rerata kadar Hg pada rambut anak autism dibandingkan di rambut subyek normal di mana kadar Hg dalam rambut subyek autism lebih tinggi bermakna.

Konsentrasi Hg dalam rambut sering digunakan sebagai biomarker untuk paparan oleh methylmerkuri. Level Hg normal di rambut 1-2 ppm (atau 1-2mikrogram/gram), tetapi pada orang yang mengkonsumsi ikan 1 kali atau lebih sering per hari dapat mempunyai level Hg di rambut lebih dari 10 ppm. Diantara populasi umum di Jepang, konsentrasi Hg dirambut antara 1-5 ppm dan jarang melebihi 10 ppm (WHO, 2008; Ministry of the Environment Japan, 2004). Di dalam penelitian ini, hampir semua subyek autism mengkonsumsi ikan dalam hampir setiap kali sajian makan, sedang pada subyek kontrol sebagian subyek sering mengkonsumsi ikan dan sebagian yang lain jarang mengkonsumsi ikan.

Raksa mempunyai afinitas terhadap lipid dalam tubuh organisme sehingga cenderung lebih terakumulasi dan terbiomagnifikasi dibandingkan bentuk logam berat lainnya. Oleh organisme akuatik Hg di akumulasi dalam bentuk metil merkuri atau ion  $Hg^{2+}$  pada seluruh jejaring makanan (Suseno H, dkk, 2010). Tiga sumber utama paparan Hg pada anak adalah konsumsi *seafood*, penggunaan *dental amalgam*, dan vaksinasi pada bayi. Wanita yang teratur mengkonsumsi ikan, Hg lebih banyak dalam darah mereka dibandingkan yang tidak mengkonsumsi ikan. Ikan hiu dan ikan todak rata-rata mengandung 1 ppm Hg, yang mana jika sekali mengkonsumsi 200 gram mengandung Hg sekitar 200 microgram.

Jika dilihat ada tidaknya perbedaan rerata kadar Hg pada subyek autism ringan-sedang dan autism sedang-berat, ternyata tidak ada perbedaan bermakna, ( $p$ ) > 0,05. Hubungan kadar Hg dengan keparahan gejala autism pada anak gangguan spektrum autism sangat lemah ( $r < 0,2$ ) dan tidak bermakna. Hasil ini berbeda dengan temuan oleh El Baz (2010) dan Geier *at al.* (2012) yang menunjukkan peningkatan konsentrasi Hg di rambut mempunyai hubungan yang signifikan dengan peningkatan keparahan ASDs. Sebaliknya tidak dijumpai hubungan yang

signifikan antara logam toksik lain yang diperiksa dirambut dengan keparahan ASDs.

Walaupun paparan logam berat (air raksa) terjadi pada setiap anak, namun hanya sebagian kecil anak saja yang mengalami gejala autism. Hal ini mungkin berkaitan dengan masalah genetik, terkait metalotionin. Beberapa penelitian pada subyek autism ditemukan adanya gangguan metabolisme metalotionin. Metalotionin merupakan sistem yang utama yang dimiliki tubuh dalam mendetoksifikasi Hg, timbal dan logam berat lainnya. Setiap logam berat memiliki afinitas yang berbeda terhadap metalotionin. Raksa memiliki afinitas yang paling kuat terhadap metalotionin dibandingkan logam berat lainnya seperti tembaga, perak atau seng.

Glutation merupakan salah satu metalotionin dalam tubuh. Neurotoksisitas Hg dihubungkan dengan kekurangan glutation. Merkuri mengikat pada grup cystein thiol (-SH) pada protein intraselular dan menginaktivkan fungsi mereka. Glutation berperan utama dalam mekanisme ekskresi Hg. Individu dengan genetik defisiensi sintesa glutation, kurang mampu mengekskresi Hg, membuat mereka lebih sensitif terhadap efek yang kurang baik (Geier & Geier, 2007).

Kekurangan atau defisiensi sistem antioksidan selular telah terlihat pada sejumlah anak autism. Temuan yang umum pada anak autism adalah berupa abnormalitas level glutation eritrosit (rendah) (Research Autism Institute, 2005). Glutation merupakan tripeptida dari cysteine, glycine, dan glutamat yang disintesa dari setiap sel tubuh. Disamping berperan dalam detoksifikasi logam berat, glutation juga berfungsi mengurangi stres oksidatif.

Paparan Hg dalam semua bentuk Hg (elemental, inorganik, dan organik) telah diketahui menyebabkan degeneratif neural. Bagaimanapun, masih sedikit diketahui secara komprehensif dan luas bagaimana mekanisme degeneratif neuronal. Tampaknya, tidak terjadi pengaruh pada satu target saja, tetapi terjadi pada banyak jumlah dan tahapan. Beberapa konsekuensi neurologis dari paparan Hg pada otak adalah: (i) inhibisi ikatan GTP pada tubulin, dengan demikian menghambat polimerisasi tubulin di dalam microtubul, (ii) kolaps pertumbuhan sel kerucut, (iii) gangguan struktur membran, (iv) disintegrasi struktur tubulin/mikrotubul, (v) kegagalan pertumbuhan somata neuronal, (vi) peningkatan lipid peroksidase (LPO) atau *stress oxidative*, (vii) *excitotoxicity*,

peningkatan *cytosolic free calcium* dan kematian sel, (viii) gangguan *insulin-like growth factor 1 (IGF-1) signaling* dan aktivitas *methionine syntase* dalam otak, (ix) gangguan *glutation antioxidant sistem* di otak pada perkembangan post natal, (x) level *glutation* berkurang dan menurunkan aktivitas enzimatis *acetyl cholinesterase* pada berbagai regio yang berbeda di otak, dan (xi) disfungsi *immune-glutamatergic* (Kern *et al.*, 2011).

Autism dapat terjadi oleh berbagai hal dan belum diketahui penyebab pasti, begitu juga dengan keparahan gejala yang dialami oleh anak. Salah satu hal yang mempengaruhi keparahan gejala yang dialami adalah kandungan *glutein* dan *casein* dalam diet yang dikonsumsi anak. Di dalam penelitian ini subyek autisme menjalani diet non *glutein*, namun berbeda-beda dalam kepatuhan menjalani diet tersebut pada setiap subyek. Para terapis mengatakan gejala autisme berkurang jika mereka patuh menjalani dietnya dan gejalanya bertambah jika mereka mengonsumsi makanan yang mengandung *glutein*.

Penelitian baru menunjukkan tambahan dukungan untuk menggunakan diet bebas *glutein* dan *casein (glutein-free, casein free)* untuk anak autisme. Beberapa ahli menyebutkan bahwa *glutein* dan *casein* membawa peptida yang menyebabkan respon imun pada anak ASDs dan peptida tersebut memicu gejala-gejala pada saluran cerna dan masalah-masalah perilaku. Beberapa peneliti menemukan penatalaksanaan diet dengan memindahkan *glutein* dan *casein* secara sempurna, berhubungan dengan peningkatan besar dalam perbaikan perilaku, psikologis dan gejala-gejala sosial dari pada yang sedikit kepatuhan dalam mematuhi dietnya. Diet bebas *glutein* dan *casein* perlu dijalankan pada anak ASDs dan memberi pengaruh positif terhadap hasil perkembangan beberapa anak yang terdiagnosa ASDs (Pennesi & Klein, 2012).

Faktor genetik memegang peran penting pada terdeteksinya gejala-gejala autisme. Namun dengan melihat prevalensi anak autisme yang meningkat sangat cepat dan mengkhawatirkan, menunjukkan telah terjadi sesuatu diluar individu dengan faktor genetik autisme yang menyebabkan perubahan gangguan *neurobiologist* kemudian mempengaruhi fungsi otak sedemikian rupa. Hal ini terbukti bahwa peningkatan autisme terjadi seiring dengan kemajuan teknologi

dan industri yang dimanfaatkan oleh manusia untuk meningkatkan kualitas hidupnya, pada sisi lain memberi dampak negative terhadap lingkungan dan individu tertentu.

Gangguan Spektrum Autisme (GSA) atau *Autisme Spectrum Disorder (ASD)* dapat terjadi akibat ekspresi neurologis terhadap dampak racun-racun dari lingkungan pada anak yang pada dasarnya telah mempunyai kelemahan genetik. Tidak semua anak yang terpapar dengan berbagai macam racun terutama yang mengandung *metil merkuri* dari lingkungan menjadi autistik. Dalam penelitian ini terdapat 3 subyek anak normal yang kadar Hg dalam rambutnya > 2,1 ppm, namun tidak tampak adanya gangguan perkembangan. Diperkirakan, bahwa tanpa faktor pemicu, gejala autisme mungkin tidak timbul, meskipun anak tersebut mempunyai kelemahan genetik. Faktor pemicu tersebut biasanya berasal dari luar diri anak. Pemakaian pestisida dan insektisida yang berlebihan didalam rumah, pemakaian fungisida dan insectisida pada tanaman, pemakaian zat kimia dalam kosmetik, cairan pembersih, pemakaian plastik untuk memasak, membungkus makanan berlebih dalam kertas aluminium dan penggunaan zat-zat kimia lainnya yang dipakai dirumah menyebabkan paparan keracunan yang hebat pada anak.

Penelitian terbaru menemukan sejumlah faktor resiko genetik autisme adalah berupa mutasi *de novo*. Usia orang tua saat terjadi konsepsi berhubungan dengan peningkatan resiko autisme dan mutasi *de novo*. Disamping itu, berdasarkan riset literatur telah teridentifikasi 9 faktor lingkungan yang dapat meningkatkan paparan pre-konsepsi yang tampaknya berhubungan dengan peningkatan resiko autisme. Lima faktor-merkuri, kadmium, nikel, *trichloroethylene*, dan *vinyl chlorida*-telah ditetapkan sebagai mutagen. Empat faktor yang lain berhubungan dengan rendahnya paparan sinar matahari dan meningkatkan resiko defisiensi vitamin D. Vitamin D bermain peran penting dalam perbaikan kerusakan DNA (Kinney *et al.*, 2011).

Faktor lingkungan yang lain yang dapat meningkatkan kejadian autisme adalah polusi udara. Polutan di dalam udara mengandung banyak zat toksin (racun) yang telah diketahui mempengaruhi fungsi neurologis dan mempunyai efek terhadap fetus *in utero*. Penelitian terbaru telah melaporkan hubungan antara paparan perinatal terhadap

polutan udara dan kejadian autisme pada anak. Paparan terhadap diesel, timah, mangan, merkuri, methylene chlorida, dan beberapa logam lain yang terukur secara signifikan berhubungan dengan autisme. Arsen, cadmium, kromium, merkuri, methyl clorida, nikel, styrene, trichloroethylene dan vinyl chlorida di curigai bersifat mutagen. Mutasi DNA *de novo* termasuk penyebab autisme. Paparan perinatal terhadap polutan udara dapat meningkatkan resiko autisme (Roberts *et al.*, 2013).

Sebagian anak autisme gejala-gejala autisme muncul setelah mendapat vaksinasi thimerosal yang mengandung methyl merkuri, namun sebagian besar anak yang lain tidak bermasalah setelah mendapat vaksinasi tersebut. Setiap anak mempunyai ketahanan yang berbeda terhadap zat tertentu.

Penelitian ini tidak dapat menunjukkan terdapat pengaruh imunisasi terhadap kadar Hg dalam rambut karena hampir semua subyek mendapat imunisasi. Begitu juga penggunaan dental amalgam oleh ibu, hanya 2 orang ibu yang menggunakan dental amalgam. Sementara itu, 3 subyek yang menggunakan air tanah sebagai sumber air minum dan selebihnya air PDAM dan air minum isi ulang.

Gangguan spektrum autisme lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan pada perempuan dengan perbandingan 3-4 : 1. Pada penelitian ini di dapat 13 subyek autisme laki-laki dan hanya 4 subyek perempuan, suatu fenomena yang menarik untuk di bahas, kaitannya dengan keracunan Hg. Banyak para ahli menyebutkan terdapat hubungan antara faktor jenis kelamin dengan kejadian autisme. Beberapa penelitian menemukan tingkat keparahan gejala pada anak perempuan biasanya lebih tinggi dan kompleks. Di dalam penelitian ini ke empat subyek perempuan memiliki gejala autisme berat dengan nilai CARS > 44. Belum diketahui penyebab pasti hal ini.

Penelitian pada tikus (*rat*) menunjukkan tikus jantan lebih peka secara signifikan terhadap pengaruh tidak baik dari Hg inorganik dan thimerosal. Mekanisme yang mendasari hal ini berhubungan dengan perbedaan level estrogen dan testosteron. Testosteron didapati meningkatkan toksisitas Hg, sedangkan estrogen memproteksi kerusakan akibat Hg. Estrogen juga memproteksi dan melawan stres oksidatif pada sel neuron (Garrecht dan Austin, 2011). Selain itu, penelitian pada tikus juga

menunjukkan jenis kelamin mempunyai kemampuan yang berbeda dalam mendetoksifikasi. Level ekskresi Hg pada tikus betina signifikan lebih tinggi dibandingkan tikus jantan (Geier *et al.*, 2008).

Tingginya kejadian gangguan autistik pada anak laki-laki mengesankan kemungkinan peran hormon seks dalam patogenesis gangguan ini. Estradiol, estrogen yang sangat kuat, dibentuk dari testosteron oleh enzim aromatase, juga dikenal sebagai cytochrome P450, famili 19 (CYP19A1). Estrogen adalah *neuroprotective* dan bermain peran penting dalam respon emosional dan aktivitas korteks frontalis selama pembentukan proses pikir (*cognitive*) pada manusia. Estrogen bekerja melalui pengikatan pada reseptornya yang disebut reseptor estrogen (ER) yang ada dalam 2 bentuk alfa dan beta. Beta ER (ER $\beta$ ) diekspresikan dalam area otak seperti dalam korteks serebri, hipokampus, dan serebelum, menengahi beberapa efek estrogen seperti kecemasan, aktivitas lokomotor, respon takut, dan perilaku belajar. Crider *et al.* (2014), telah mengidentifikasi disregulasi dari ER $\beta$ , CYP19A1, dan *co-aktivator*nya berhubungan dengan *ER signaling* pada pertengahan girus frontalis subyek autisme dengan asosiasi yang kuat antara molekul-molekulnya. Data yang mereka peroleh mengesankan suatu koordinasi regulasi molekul-molekul *ER signaling* bermain peran penting dalam perangsangan ER dalam otak, dan jaringan ini mungkin rusak pada individu autisme (Crider *et al.*, 2014).

Bentuk paling umum dari ASDs adalah autistic disorder (Abdalla *et al.*, 2007), dapat terjadi pada semua kelompok masyarakat, kaya miskin, di desa dikota, berpendidikan maupun tidak serta pada semua kelompok etnis dan budaya di dunia (Martin, *et al.*, 2007; Szatmari *et al.*, 2007; Johnson *et al.*, 2011). Dalam penelitian ini subyek autisme berasal dari berbagai suku yang berdomisili di kota Medan dan Binjai, berbagai latar belakang sosial ekonomi orang tua dan dari berbagai daerah. Sebagian besar subyek beragama Islam, namun hal ini tidaklah menunjukkan populasi muslim lebih beresiko mengalami autisme, hal ini lebih karena jumlah populasi muslim di daerah yang diteliti lebih banyak di banding yang beragama lain. Kasus autisme sangat mudah didapat dengan cara mencari informasi dari masyarakat umum dengan menjelaskan ciri atau gejala autisme pada mereka.

## KESIMPULAN

Rata-rata kadar raksa (Hg) dalam rambut pada subyek anak gangguan spektrum autisme dalam penelitian ini lebih tinggi bermakna dibandingkan pada anak normal ( $p < 0,05$ ), namun hubungan kadar Hg dengan keparahan gejala autisme sangat lemah ( $r < 0,2$ ) dan tidak bermakna. Sangat memungkinkan terdapat faktor lain yang belum diketahui yang mempengaruhi keparahan gejala autisme pada subyek autisme dalam penelitian ini. Oleh karena itu perlu dilakukan studi epigenetik untuk mempelajari hal apa saja yang mempengaruhi keparahan gejala autisme; misalnya penelitian lanjutan untuk mempelajari bagaimana pengaruh gluten dan kasein terhadap ekspresi gen pada anak gangguan spektrum autisme. Paparan perinatal terhadap polutan udara dapat meningkatkan resiko autisme. Penelitian ini belum mempelajari keadaan daerah tempat tinggal anak saat perinatal, oleh karena itu sebaiknya dilakukan penelitian lanjutan yang dapat mengidentifikasi keadaan lingkungan yang dapat meningkatkan faktor resiko autisme. Untuk penelitian selanjutnya, sebaiknya peneliti memilih SLB negeri atau langsung menjumpai orang tua anak dirumahnya. Kasus autisme sangat mudah didapat dengan cara mencari informasi dari masyarakat umum dengan menjelaskan ciri atau gejala autisme pada mereka (atau menggunakan metode *snow ball sampling*).

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdalla, E.M., Mahrous, H.S., Nazmy, N.A., & Azzouz, H.G. 2007. Clinical, Cytogenetic and Molecular Study of Children with Autistic Behavior. *Journal of Medical Research Institute (JMRI)*, **28(2)**:116-25.
- American Psychiatric Association. 2005. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Arlington, APA.
- Autism and Developmental Disabilities Monitoring. 2012. Community Report from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Center for Disease Control and Prevention, US. Morbidity and Mortal Weekly Report*, **6(3)**.
- Autism Research Institute. 2005. *Treatment Options for Mercury/Metal Toxicity in Autism and Related Developmental Disabilities: Consensus Position Paper*. Autism Research Institute 4182 Adams Avenue, San Diego, California. <http://www.AutismResearchInstitute.com>
- Barregard, R., Reck, D., Horvat, M., Elmberg, L., Lundh, T., & Zachrisson, O. 2011. Toxicokinetics of Mercury after Long-Term Repeated Exposure to Thimerosal-Containing Vaccine. *Toxicological Sciences*, **120(2)**:499-506.
- Bencze, K. 1994. Determination of Metals in Human Hair. In Seiler HG, Sigel A & Sigel H, *Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry* (pp. 202-215). New York: Marcel Dekker.
- Bernard, S., Enayati, A., Redwood, L., Roger, H., & Binstock. 2001. Autism: A Novel Form of Mercury Poisoning. *Medical Hypotheses*, **56(4)**:462-471.
- Bernard, S., Enayati, A., Roger, H., Binstock T., & Redwood, L. 2002. Toxicology of Neurodevelopmental Disorder. The Role of Mercury in the Pathogenesis of Autism. *Molecular Psychiatry*. **7**:S42-S43.
- Blaurock, B.E., Amin, O.R., Dessoki, H.H., & Rabah, T. 2012. Toxic Metals and Essential Elements in Hair and Severity of Symptoms among Children with Autism. *Medica, A Journal Clinical Medicine*, **7(1)**
- Crider, A., Thakkar, R., Ahmed. A. O., & Pillai, A. 2014. Dysregulation of Estrogen Receptor Beta (Er $\beta$ ), aromatase (CYP19A1), and ER co-Activator in the Middle Frontal Gyrus of Autism Spectrum Disorder Subjects. *Molecular Autism*, **5**:46.
- Darmono. 1995. *Logam dalam Sistem Biologi Makhhluk Hidup*. Jakarta: UI-Press.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1993. *Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa (PPDGJ III)*, Cet. 1.Edisi III. Jakarta
- Deth, R.C. 2012. Genomics, intellectual Disability, and Autism. *The New England Journal of Medicine*, **366(23)**
- Deutsch, S.I. & Urbano, M.R. 2011. *Autism Spectrum Disorders: The Role of Genetics in Diagnosis and Treatment*. Croatia: InTech. [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com).
- Dietert, R.R., Dietert, J.M., & Dewitt, J.C. 2011. Environmental Risk Factors for Autism. *Emerging Health Threats Journal*, **4**.
- Dufault, R. 2012. A Macroepigenetic Approach to Identify Factors Responsible for the Autism Epidemic in the United States. *Clinical Epigenetics, BioMed Central*, **4**.



- Eapen, V. 2011. *Austism-a Neurodevelopmental Journey from Genes to Bahaviour*, InTech, Croatia.
- El-Baz, F., El Hossini, R.M., El Sayed, A.B., & Gaber, G.M. 2010. Hair Mercury Measurement in Egyptian Autistic Children. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, **11**:135-141.
- Emam, A.M., Esmat, M.M., & Sadek, A.A. 2012. Candida Albicans Infection in Autism. *Journal of American Science* ; 8 (12). <http://www.jofamericanscience.org>.
- Garrecht, M. & Austin, D.W. 2011. The Plausibility of a Role for Mercury in The Etiology of Autism: a Cellular Perspective. *Toxicological and Environmental Chemistry*, **93(5-6)**:1251-1273.
- Geier, D.A. & Geier, M.R. 2006. A Prospective Assessment of Porphyrins in Autistic Disorders: A Potential Marker for Heavy Metal Exposure. *Neurotoxicity Research*, **10(1)**:55-64.
- Geier, D.A. & Geier, M.R. 2007. A Prospective Study of Mercury Toxicity Biomarkers in Autistic Spectrum Disorders. *Journal of Toxicology and Enviromental Health. Part A*, **70**:1723-1730.
- Geier, D.A., Kern, J.K., King, G.K., Sykes, L. & Geier, M.R. 2012. Hair Toxic Metal Concentrations and Autism Spectrum Disorder Severity in Young Children. *International of Enviromental Research and Public Health*, **9**:4486-4497.
- Ginanjar, A.S. 2007. Memahami Spektrum Autistik secara Holistik. *MAKARA. Sosial Humanior*, **11(2)**:87-99.
- Guerra, D.J. 2011. The Molecular Genetics of Autism Spectrum Disorders: Genomic Mechanisms, Neuroimmunophatology, and Clinical Implication. *Hindawi Publishing Corporation-Autism Research and Treatment*, 1-12.
- Hasdianah, H.R. 2013. *Autism pada Anak, Pencegahan, Perawatan, dan Pengobatan*. Nuha Medika, Yogyakarta.
- Herawati, R., Parwati, I., Sjahid, I., & Rita, C. 2006. Hitung Koloni Candida Albicans di Tinja Anak Gangguan Autism Spectrum. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. Vol. 13.No. 1. Nov.2006: 4-8.
- Herbert, M. 2006. Environmental Health and Autism. *Autism Advocate*, Fifth edition, **45(5)**
- Hurwitz, S. 2013. The Gluten-Free, Casein Free Diet and Autism: Limited Return on Family Investment. *Journal of Early Intervention*. 35:3. Published by: Sage.<http://www.sagepublications.com>.
- Johnson, H.M., Gaitanis, J., & Morrow, E.M. 2011. Genetics in Autism Diagnosis: Adding Molecular Subtypes to Neurobehavioral Diagnoses. *Medicine and Health/Rhode Island*, **94(5)**:125-126.
- Kern, J.K., Geier, D.A., Adams, J.B., & Geier, M.R. 2010. A Biomarker of Mercury Body-burden Correlated with Diagnostic Domain Specific Clinical Symptoms of Autism Spectrum Disorder. *Springer Science, Biometals*, **10(6)**. doi 10.1007/s10534-010-9349-6.
- Kern, J.K., Geier, D.A., Audhya, T., King, P.G., Sykes, L.K., dan Geier, M.R. (2012). Evidence of Parallels between Mercury Intoxication and the Brain Pathology in Autism. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, **72**:113-153.
- Kern, J.K., Geier, D.A., Adam, J.B., Mehta, J.A., Grannemann, B.D., & Geier, M.R. 2011. Toxicity Biomarkers in Autism Spectrum Disorder: A Blinded Study of Urinary Porphyrins. *Pediatrics International*, **53**:147-153
- Kinney, D.K., Barch, D.H., Chayka, B., Napoleon, S., dan Munir, K.M. 2011. Environmental Risk Factors for Autism: Do They Help Cause De Novo Genetic Mutations that Contribute to the Disorder, *NIH Public Access*. PMID: PMC2788022.
- Landrigan, P.J. 2010. What Cause Autism? Exploring The Environmental Contribution. *Current Opinion in Pediatrics*. **22**:219-225.
- Mercury Analysis Manual. 2004. *Ministry of Environment, Japan*
- Nataf, R., Skorupka, C., Amet, L., Lam, A., Springbett, A., & Lathe, R. 2006. Porphyrinuria in Childhood Autistic Disorder; Implication for Environmental Toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **214**:99-108.
- Noviarty, S., Fatimah, & Nugroho, A. 2007. *Penentuan Kandungan Unsur Hg, dan Cr dalam Bahan Paduan Logam Menggunakan Spektrometri*. PTBN-BATAN, Serpong
- Ozand, P., Ozand, T., Al-Odaib, A., Merza, H., & Al-Harbi, S. 2003. Autism: a Review. *Bioline International, Journal of Pediatric Neurology*, **1(2)**:55-67
- Price, C.S., Thompson, W.W., Goodson, B., Weintraub, E.S., Croen, L.A., Hinrichsen, V.L., & DeStefano, F. 2010. Prenatal and

- Infant Exposure to Thimerosal from Vaccines and Immunoglobulin and Risk of Autism. *Pediatrics, Official Journal of the American Academy of Pediatrics*
- Public Health Guidance Note. 2002. Queensland Governmen. Diambil dari: [www.health.qld.gov.au/ph/document//2666.pdf](http://www.health.qld.gov.au/ph/document//2666.pdf).
- Rai, V. 2011. Autism Genetic ang Cytogenetic Abnormalities. *Trend in Molecular Sciences*, **3(1)**:1-13
- Ratajczak, H.V. 2011. Teoretical Aspects of Autism: Causes a Review. *Journal of Immunotoxicology*, **8(1)**:68-79
- Roberts, A.L., Lyall, K., Hart, J.E., Laden, F., Just, A.C., Bobb, J.F., Koenen, K.C., & Weisskopf, M.G. 2013. Perinatal Air Pollutant Exposures and Autism Spectrum Disorder in the Children of Nurses' Health Study II Participants. *Environ Health Perspect*, **121(8)**:978-84.
- Rossignol, D.M.D. 2007. The Use of Porphyrins Analysis in Autism. *Medical Veritas- International Child Development Resource Center, USA*, **(4)**:1-6.
- Schanen, N.C. 2006. Epigenetics of Autism Spectrum Disorders. *Human Molecular Genetics*, **15(2)**
- Schultz, S.T. 2010. Does Thimerosal or Other Mercury Exposure Increase the Risk for Autism? *Acta Neurobiol*, **70**:187-195
- Selvi, R., Veneeta, N., & Paul, S. 2010. Cytogenetics of Autism. *Journal of Medicine*, **3**.
- Sudigdo, S., & Sofyan, I. 2010. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*, Ed. 3, Sagung Seto, Jakarta.
- Suseno, H., Hudiyo, S.P.W.S., Budiawan, & Winusbroto, D.S. 2010. Bioakumulasi Merkuri Anorganik dan Metil Merkuri oleh *Oreochromis mossambicus*: Pengaruh Konsentrasi Anorganik dan Metil Merkuri dalam Air. *Jurnal Teknologi Pengelolaan Limbah*, **13(1)**.
- United States Environmental Protection Agency. 1997. Mercury Study Report to Congress; Vol. V: *Health Effects of Mercury and Mercury Compounds*. EPA 452/R-97-007
- WHO UNEP. 2008. *Guidance for Identifying Populations at Risk from Mercury Exposure*. Issued by UNEP DTIE Chemicals Branch and WHO Departement of Food Safety, Zoonoses and Foodborne Diseases. Geneva, Switzerland.
- Woods, J.S., Armel, S.E., Fulton, D.I., Allen, J., Wessels, K., Simmonds, L., Granpeesheh, D., & Rooney, J.P.K. 2010. Urinary Porphyrin Excretion in Neurotypical and Autistic Children. *Environmental Health Perspectives*, **118(10)**:1450-1456.