

***LITERATURE REVIEW* : HUBUNGAN ANTARA  
KADAR SERUM *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ )  
PADA ANAK-ANAK PENDERITA GANGGUAN  
SPEKTRUM AUTISME**

**NASKAH PUBLIKASI**



**DISUSUN OLEH :  
RACHMA YANA**

**1811304110**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN  
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS 'AISYIYAH  
YOGYAKARTA  
2022**

***LITERATURE REVIEW* : HUBUNGAN ANTARA  
KADAR SERUM *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$  )  
PADA ANAK-ANAK PENDERITA GANGGUAN  
SPEKTRUM AUTISME**

**NASKAH PUBLIKASI**

Diajukan Guna Melengkapi Sebagian Syarat Mencapai Gelar  
Sarjana Terapan Kesehatan  
Program Studi Teknologi Laboratorium Medis  
Fakultas Ilmu Kesehatan  
Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta



**Disusun oleh:**

**Rachma Yana**

**1811304110**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN  
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS 'AISYIYAH  
YOGYAKARTA  
2022**

**LITERATURE REVIEW : HUBUNGAN ANTARA  
KADAR SERUM *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$  )  
PADA ANAK-ANAK PENDERITA GANGGUAN  
SPEKTRUM AUTISME**

**NASKAH PUBLIKASI**

Disusun Oleh :

Rachma Yana

1811304110

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Mengikuti Dipublikasikan  
Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis

Fakultas Ilmu Kesehatan

Universitas Aisyiyah Yogyakarta



Oleh :

Pembimbing : Farida Noor Irfani, S.Si., M.Biomed

03 Desember 2022 14:31:03



# **LITERATURE REVIEW : HUBUNGAN ANTARA KADAR SERUM *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) PADA ANAK-ANAK PENDERITA *AUTISM SPECTRUM DISORDER* (ASD)**

Rachma Yana<sup>1)</sup> Farida Noor Irfani<sup>2)</sup>

## **ABSTRAK**

Gangguan Spektrum Autisme (GSA) merupakan sekelompok gangguan perkembangan saraf yang terjadi pada anak-anak ditandai dengan gangguan interaksi sosial, keterampilan komunikasi, pola berulang perilaku. Penyakit gangguan spektrum autisme ini kebanyakan menyerang anak-anak dan terjadi pada masa kehamilan yang disebabkan faktor lingkungan, autoimun, dan inflamasi. Kadar serum *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) merupakan penanda inflamasi yang akan meningkat pada kasus GSA pada anak-anak.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara peningkatan kadar TNF- $\alpha$  serum pada anak-anak dengan autisme. Metode penelitian ini menggunakan studi *literature review* dengan melakukan pencarian jurnal pada database *ProQuest*, *Pubmed*, dan *Science Direct* dalam rentang waktu 2012 - 2022 dengan menggunakan metode PICO. Jurnal yang dicari yaitu tentang penelitian pengukuran kadar TNF- $\alpha$  pada anak-anak dengan autis. Diperoleh 10 jurnal yang menunjukkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  pada kelompok anak autis lebih tinggi dibandingkan kelompok anak normal dan kadar TNF- $\alpha$  pada anak autis yang diberi perlakuan lebih rendah dibandingkan dengan anak autis tanpa perlakuan. Adanya faktor pemberian intervensi dapat mempengaruhi kadar TNF- $\alpha$  pada anak autis. Kadar TNF- $\alpha$  lebih tinggi pada kelompok anak- dengan autisme daripada kelompok anak-anak yang normal. Kadar TNF- $\alpha$  dapat mengalami penurunan pada kelompok anak autisme dengan pemberian perlakuan daripada kelompok anak normal tanpa perlakuan. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang hubungan kadar TNF- $\alpha$  serum pada anak-anak gangguan spektrum autisme sebagai biomarker terjadinya inflamasi.

**Kata kunci :** Gangguan Spektrum Autisme, TNF- $\alpha$ , Anak-anak

**Kepustakaan :** 2012-2022

---

<sup>1</sup> Mahasiswa Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

<sup>2</sup> Dosen Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

# **A LITERATURE REVIEW: RELATIONSHIP BETWEEN SERUM LEVELS OF TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA (TNF- $\alpha$ ) IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER (ASD)**

Rachma Yana<sup>1)</sup> Farida Noor Irfani<sup>2)</sup>

## **ABSTRACT**

Autism Spectrum Disorders (ASD) are a group of neurodevelopmental disorders that occur in children characterized by impaired social interaction, communication skills, and repetitive patterns of behavior. This autism spectrum disorder disease mostly affects children and occurs during pregnancy due to environmental, autoimmune, and inflammatory factors. Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) serum levels are an inflammatory marker that will increase in cases of ASD in children.

This study was conducted to determine the relationship between increased serum TNF- $\alpha$  levels in children with autism. This research method employed a literature review study by searching journals in the ProQuest, Pubmed, and Science Direct databases in the 2012 - 2022 timeframe using the PICO method. The journals were related to measuring TNF- $\alpha$  levels in children with autism.

There were 10 journals which showed that the levels of TNF- $\alpha$  in the group of autistic children were higher than the group of normal children and the levels of TNF- $\alpha$  in autistic children treated were lower than those of autistic children who were not treated. The presence of intervention factors can affect TNF- $\alpha$  levels in autistic children. TNF- $\alpha$  levels were higher in the group of children with autism than the group of normal children. TNF- $\alpha$  levels can decrease in the group of children with autism with treatment compared to the group of normal children without treatment. Further research is needed on the relationship between serum TNF- $\alpha$  levels in children with autism spectrum disorder as a biomarker of inflammation.

Keywords : Autism Spectrum Disorder, TNF- $\alpha$ ,  
ChildrenLibraries : 2012-2022

---

<sup>1)</sup>Student of Medical Laboratory Technology Study Program, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

<sup>2)</sup>Lecturer of Medical Laboratory Technology Study Program, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

## PENDAHULUAN

Gangguan spektrum autisme atau *Autism Spectrum Disorder* (ASD) adalah sekelompok gangguan perkembangan saraf yang terjadi pada anak-anak ditandai dengan gangguan interaksi sosial, keterampilan komunikasi, pola berulang perilaku, dan perhatian selektif (Courchesne E *et al.*, 2019). Kondisi perkembangan saraf ini terjadi 4 kali lebih sering pada anak laki-laki daripada anak perempuan. Hal ini dikaitkan oleh pengaruh genetik, faktor lingkungan, autoimun, dan faktor inflamasi (Gevezova M *et al.*, 2020).

Pada tahun 2019, diperkirakan prevalensi keseluruhan ASD adalah 10 per 10.000 di antara anak-anak di Iran. Survei terbaru menunjukkan bahwa 1,5% anak-anak dan 0,8% remaja di Amerika Serikat dan Inggris didiagnosis dengan ASD (Mohammadi MR *et al.*, 2019). Peningkatan gangguan autis juga terjadi di Asia salah satunya negara Indonesia. Tahun 2011 penderita autis di Indonesia 1:1000, lebih banyak dibandingkan sepuluh tahun sebelumnya (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Sitokin merupakan salah satu mediator terjadinya inflamasi, diantaranya yaitu TNF- $\alpha$ . Sitokin memodulasi fungsi otak sehingga terjadi peradangan sebagai bentuk respon dari otak. Penderita autis mengalami peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang terjadi di darah dan di otak (Boyadjieva & Varadinova, 2015).

Tingginya kadar sitokin di otak memicu terjadinya neuroinflamasi. Neuroinflamasi yang kronis pada otak merupakan salah

satu penyebab terjadinya gangguan autis sehingga autis disebut dengan gangguan neurodevelopmental (Angelidou *et al.*, 2012).

Salah satu faktor yang menjadi ketertarikan dalam penelitian ini yaitu faktor yang berasal dari seorang ibu pada masa kehamilan, dimana seorang ibu yang tidak memperhatikan asupan nutrisi memungkinkan terjadinya kelahiran pada anak dengan gangguan autis karena pada masa kehamilan merupakan masa perkembangan janin yang sangat rentan dengan faktor luar. Hal ini menyebabkan terjadinya inflamasi pada bayi sehingga kadar sitokin salah satunya serum TNF- $\alpha$  di dalam otak meningkat dan menyebabkan kerusakan pada jaringan syaraf otak anak secara permanent. Hal ini sejalan pada penelitian oleh Boyadjieva & Varadinova (2015) Penderita autis mengalami peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang terjadi di darah dan di otak anak-anak. Penelitian yang dilakukan oleh Wei *et al.*, 2013, menjelaskan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada anak autis lebih tinggi dibandingkan dengan anak normal maupun orang dewasa, dan ini sudah menjadi bukti salah satu jalur penyebab terjadinya autis (Wei *et al.*, 2013).

Penelitian ini penting dilakukan karena di Indonesia sendiri penelitian terkait kadar TNF- $\alpha$  pada anak-anak masih sangat jarang dilakukan. Kaitan dalam bidang Teknologi Laboratorium Medis dalam penelitian ini untuk melihat gambaran metode pemeriksaan TNF- $\alpha$  serum serta bahan pemeriksaan berupa serum pasien dijadikan bahan penelitian lebih mudah diperoleh

daripada spesimen tubuh yang lain dan memberikan hasil pengukuran yang lebih tepat dibandingkan dengan sampel plasma dikarenakan plasma mengandung zat-zat yang dapat mempengaruhi hasil pengukuran. Berdasarkan hal tersebut, maka peneliti tertarik untuk mengadakan penelitian untuk mengkaji lebih jauh hubungan antara kadar serum *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) pada anak-anak penderita *Autism Spectrum Disorder* (ASD).

## METODE

Penelitian yang digunakan penulis yaitu dengan *literature review* yang dimana kajian literatur membahas tentang hubungan kadar TNF- $\alpha$  serum pada anak-anak penderita *Autism Spectrum Disorder* atau gangguan spektrum autisme. *Literature review* merupakan uraian tentang teori, temuan dan bahan penelitian lain yang didapat dari bahan acuan untuk dijadikan landasan kegiatan penelitian. Uraian yang dimaksud dari *literature review* ini untuk membantu dalam menyusun kerangka pemikiran yang jelas tentang pemecahan masalah yang sudah diuraikan sebelumnya pada perumusan masalah.

Hasil dari penelitian diperoleh dengan cara menganalisis beberapa

sumber pustaka seperti jurnal, artikel, atau buku. Sumber pustaka yang didapat direview berdasarkan sumber yang memiliki persamaan pada topik yang diangkat oleh peneliti. Penelitian ini menggunakan *literature review*, yang bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar TNF- $\alpha$  serum pada anak-anak penderita *Autism Spectrum Disorder* atau gangguan spektrum autisme.

Dalam penelitian ini peneliti melakukan pencarian data melalui sumber pencarian artikel utama sebagai rujukan pencarian yaitu *Google Scholar*, *PubMed*, dan *ScienceDirect*. Penelitian *Literature Review* ini menggunakan sumber berupa data sekunder sebanyak 10 jurnal yang dipublikasikan selama sepuluh tahun terakhir (2012-2022). Artikel dapat berupa artikel berbahasa Indonesia maupun bahasa Inggris yang dapat diakses full text. Penelusuran literatur dilakukan dengan menggunakan metode PICO (*Population/ Patient/ Problem, Intervention, Comparison, Outcome*) pola tersebut digunakan sebagai kata kunci pencarian pada program yang menelusuri informasi dan mengumpulkan data secara otomatis. Kata kunci yang digunakan adalah "Penderita Gangguan Spektrum Autisme", "Anak-anak", "TNF- $\alpha$  serum". Pola kata kunci menggunakan metode PICO disajikan dalam tabel berikut.

**Tabel 3. 1 Pencarian Literatur Jurnal Metode PICO**

P	I	C	O
Penderita Gangguan Spektrum Autisme	Anak-Anak	-	TNF- $\alpha$ serum

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dari *literature review* yang telah dipaparkan dari 10 (sepuluh) jurnal mengenai gambaran kadar TNF- $\alpha$  terhadap anak-anak penderita autisme. Kadar serum *Tumor Necrosis Faktor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) dapat digunakan sebagai penanda

inflamasi juga dapat digunakan untuk menilai adanya peradangan pada anak-anak penderita *Autism Spectrum Disorder*. Kadar TNF- $\alpha$  normal antara 0,5-10 pg/mL (Mozes T *et al*, 2011). Perbandingan kadar TNF- $\alpha$  disajikan pada Tabel 4.3 berikut :

Tabel 4. 1 Kadar TNF- $\alpha$  pada Kelompok Anak-anak dengan *Autism Spectrum Disorder* (ASD) dan Kelompok Anak-anak Normal

Peneliti	Populasi/Kelompok	Hasil Penelitian (kadar TNF- $\alpha$ pg/mL)	Nilai <i>p-value</i>
Adibsaber F <i>et al.</i> , 2021	40 anak-anak (II=ASD; I=normal)	II= 14.20 $\pm$ 1.79 I= 13.90 $\pm$ 1.71	<i>P</i> < 0.001
Yamauchi T <i>et al.</i> , 2021	59 anak-anak (II=ASD; I=normal)	II= >10 I= <3	<i>p</i> < 0.001
Alzghoul L <i>et al.</i> , 2019	217 anak-anak (II=ASD; I=normal)	II= >15 I= 10.66	<i>P</i> < 0.001
Eftekharian M <i>et al.</i> , 2018	71 anak-anak (II=ASD; I=normal)	II= >30 I= <10	<i>P</i> < 0.0001
Guloksuz A <i>et al.</i> , 2017	75 anak-anak (II=ASD; I=normal)	II= >15 I= <10	<i>P</i> < 0.001
Makinodan M <i>et al.</i> , 2016	30 anak-anak (II=ASD; I=normal)	II= >15 I= <10	<i>P</i> < 0.01
Ghaffari Ali <i>et al.</i> , 2016	60 anak-anak (II=ASD; I=normal)	II= >10 I= <10	<i>p</i> < 0.001
Xie Jiang <i>et al.</i> , 2017	60 anak-anak (II=ASD; I=normal)	II= >10 I= <10	<i>P</i> < 0.05
Bryn Vesna <i>et al.</i> , 2016	95 anak-anak (II=ASD; I=normal)	II= 3.04 (0.00;18.02) I= 7.45 (0.00;27.66)	<i>P</i> > 0.005
Shen Yidong <i>et al.</i> , 2020	83 anak-anak (II=ASD; I=normal)	II= 0.242 I= 0.337	<i>P</i> > 0.005

Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) pada anak-anak penderita *Autism Spectrum Disorder* (ASD). *Tumor Necrosis Faktor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) merupakan salah satu sitokin yang berperan sebagai respon inflamasi dan kontributor utama pada peradangan yang terjadi pada anak autis. TNF- $\alpha$  diproduksi oleh neutrofil, limfosit yang diaktifkan, *Natural Killer Cell*, dan beberapa sel non limfoid (Tiwuk, 2018).

Pada anak-anak dengan autis dijelaskan secara lanjut bahwa terjadinya inflamasi pada saraf otak menjadikan pemicu pengeluaran mediator TNF- $\alpha$  yang mengganggu kinerja dari *Blood Brain Barrier* (BBB) atau sawar darah otak. TNF- $\alpha$  yang meningkat pada penderita gangguan autis berada pada sel granula di cerebellum berdasarkan penelitian *in vitro*, sehingga menyebabkan gangguan atau penurunan adhesi dan migrasi sel tersebut. Gangguan adhesi dan migrasi sel saraf yang menjadi akibat ketidakseimbangan sinapsis rangsangan sel tersebut yang diakibatkan oleh peningkatan sitokin ini dapat dijadikan dasar komunikasi sel penyebab gangguan autis (Wei *et al.*, 2013).

Kadar TNF- $\alpha$  pada anak-anak dengan gangguan spektrum autisme lebih tinggi dibandingkan pada kondisi normal atau dalam kondisi sehat. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Adibsaber *et al* (2021), yaitu rata-rata kadar TNF- $\alpha$  pada kelompok anak-anak autisme sebesar  $14.20 \pm 1.79$  pg/mL lebih tinggi dibandingkan pada kelompok normal sebesar  $13.90 \pm$

1.71 pg/mL Pada penelitian ini membandingkan kadar serum TNF- $\alpha$  pada anak-anak autis yang mendapatkan latihan akuatik sebelum dan sesudah intervensi dan membandingkannya dengan anak-anak yang normal. Pada penelitian tersebut menggunakan sampel serum dari anak-anak dan mengukur dengan metode ELISA (*Diaclone, France*). Sepuluh minggu setelah pemberian intervensi kualitas tidur menjadi lebih baik dan anak-anak autis lebih cepat tertidur. Adapun penelitian lain yang juga mendukung pernyataan bahwa kadar TNF- $\alpha$  lebih tinggi pada kelompok anak-anak dengan autisme dibanding kelompok anak yang normal adalah penelitian oleh Yamauchi T *et al* (2021). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  pada kelompok anak-anak dengan autisme sebesar  $>10$  pg/mL lebih tinggi dibanding kelompok anak-anak normal, yaitu  $<3$  pg/mL. Hasil pengujian mendukung potensi dalam menggunakan rasio ekspresi TNF- $\alpha$  dari M1/M2 makrofag untuk mengevaluasi kadar TNF- $\alpha$  pada anak-anak autis dan meningkatkan tingkat diagnosis yang benar-benar positif dengan sensitivitas tinggi.

Penelitian lain yang mendukung pernyataan bahwa kadar TNF- $\alpha$  lebih tinggi pada kelompok anak-anak dengan autisme dibandingkan dengan kelompok anak-anak normal adalah penelitian yang dilakukan oleh Alzghoul L *et al* (2019). Penelitian tersebut membuktikan bahwa kadar TNF- $\alpha$  pada kelompok anak-anak dengan autisme sebesar  $>15$  pg/mL lebih tinggi dibanding kelompok normal, yaitu 10 pg/mL. Dalam jurnal tersebut

dijelaskan bahwa ada peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dalam cairan ketuban ibu yang membawa anak dengan gangguan autisme. Hal ini dapat menjadi langkah awal dalam mendeteksi kelainan sebelum bayi dilahirkan. Pada penelitian ini menggunakan sampel plasma dimana darah dicampurkan dengan antikoagulan EDTA dan diukur dengan metode ELISA (*RayBiotech Inc., Norcross, GA, USA*). Dikatakan bahwa penggunaan serum lebih tepat dalam pengukuran kadar TNF- $\alpha$  dibandingkan sampel plasma karena adanya faktor yang dapat mempengaruhi hasil antara lain antikoagulan yang dapat meningkatkan kadar TNF- $\alpha$  dari hasil yang sebenarnya. Selain itu, terdapat penelitian yang telah dilakukan oleh Eftekharian M *et al* (2018). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar TNF- $\alpha$  yang cukup signifikan pada seluruh anak-anak dengan autisme dibandingkan dengan kelompok anak-anak normal, yaitu rata-rata kadar TNF- $\alpha$  pada sebesar >30 pg/mL, sedangkan kadar TNF- $\alpha$  pada kelompok normal lebih rendah, yaitu sebesar <10 pg/mL. Ketidakkonsistenan hasil dapat disebabkan oleh perbedaan latar belakang genetik sampel dalam dua kelompok, atau ukuran sampel kecil dalam studi tersebut. Sampel yang digunakan yaitu serum dengan menggunakan metode RT-PCR.

Pada subyek penelitian Guloksuz A *et al* (2017), kadar TNF- $\alpha$  juga ditemukan lebih tinggi pada kelompok anak autisme dibandingkan dengan kelompok anak-anak normal, yaitu pada anak-anak dengan autisme sebesar >15 pg/mL sedangkan pada

kelompok anak-anak normal sebesar <10 pg/mL. Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian Makinodan M *et al* (2016), menyatakan bahwa kadar TNF- $\alpha$  pada kelompok anak-anak dengan autisme sebesar >15 pg/mL lebih tinggi dibanding dengan kelompok anak-anak normal, yaitu <10 pg/mL. Pada penelitian tersebut menggunakan sampel serum yang diukur menggunakan *bead-based Milliplex MAP multiplex technology* (*Millipore Corporation, Billerica, MA, USA*). Penelitian ini sejalan dengan Ghaffari Ali *et al* (2016) yaitu pada kelompok anak-anak dengan autisme sebanyak >10 pg/mL dimana lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok anak-anak normal <10 pg/mL. Penelitian ini pun juga sejalan dengan Xie Jiang *et al* (2017) kelompok anak-anak dengan autisme, yaitu >10 pg/mL sedangkan pada kelompok anak-anak normal, yaitu <10 pg/mL. Berbagai temuan hasil penelitian tersebut membuktikan bahwa kadar TNF- $\alpha$  lebih tinggi pada anak-anak dengan gangguan spektrum autisme atau *Autism Spectrum Disorder* (ASD) dibandingkan anak-anak dengan kondisi normal.

Selain itu, terdapat perbedaan hasil yang ditunjukkan karena beberapa faktor. Pada penelitian Bryn Vesna *et al* (2016) hasil penentuan kadar TNF- $\alpha$  pada kelompok anak-anak dengan autisme sebesar 3.04 (0.00;18.02) pg/mL dan pada kelompok anak-anak normal sebesar 7.45 (0.00;27.66) pg/mL. Penelitian ini sejalan dengan Shen Yidong *et al* (2020) menjelaskan kelompok anak-anak dengan autisme yaitu sebanyak 0.242 pg/mL dan pada kelompok

anak-anak normal yaitu sebanyak 0.337 pg/mL. Hal ini dapat terjadi pada saat pengumpulan data anak-anak dengan autisme adanya faktor-faktor lain yang dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$  sehingga ketika dibandingkan dengan anak-anak yang normal hasilnya tidak berkorelasi. Salah satunya pada saat pengumpulan data tidak dilakukan tes IQ atau tes kemampuan verbal pada anak autisme, jadi penelitian tersebut tidak dapat menentukan apakah perubahan kadar TNF- $\alpha$  dapat dikaitkan dengan beberapa subtype autisme. Pengaruh subtype autisme yang berbeda dapat menunjukkan hasil yang tidak sesuai.

#### **Subtipe Autisme**

Autisme dapat diklasifikasikan menjadi beberapa bagian berdasarkan gejalanya. Sering kali pengklasifikasian disimpulkan setelah anak didiagnosa autis. Klasifikasi ini dapat diberikan melalui *Childhood Autism Rating Scale* (CARS). Pengklasifikasiannya adalah sebagai berikut :

##### 1) Autis Ringan

Pada kondisi ini anak autis masih menunjukkan adanya kontak mata walaupun tidak berlangsung lama. Anak autis ini dapat memberikan sedikit respon ketika dipanggil namanya, menunjukkan ekspresi-ekspresi muka, dan dalam berkomunikasi dua arah meskipun terjadinya hanya sesekali.

##### 2) Autis Sedang

Pada kondisi ini anak autis masih menunjukkan sedikit kontak mata namun tidak memberikan respon ketika namanya dipanggil. Tindakan agresif atau hiperaktif,

menyakiti diri sendiri, acuh, dan gangguan motorik yang stereotip cenderung agak sulit untuk dikendalikan tetapi masih bisa dikendalikan.

##### 3) Autis Berat

Anak autis yang berada pada kategori ini menunjukkan tindakan-tindakan yang sangat tidak terkendali. Biasanya anak autis memukul-mukulkan kepalanya ke tembok secara berulang-ulang dan terus menerus tanpa henti. Ketika orang tua berusaha mencegah, namun anak tidak memberikan respon dan tetap melakukannya, bahkan dalam kondisi berada di pelukan orang tuanya, anak autis tetap memukul-mukulkan kepalanya. Anak baru berhenti setelah merasa kelelahan kemudian langsung tertidur (Mujiyanti, 2011).

Hal lain yang menjadi penyebab kadar TNF- $\alpha$  pada anak-anak autis lebih rendah daripada kelompok anak-anak normal ketika telah diberikan intervensi-intervensi berupa pelatihan seperti pada jurnal-jurnal yang meneliti anak-anak autisme yang diberikan intervensi berupa latihan akuatik, pola tidur yang baik, memberikan makanan yang menyehatkan kemudian diberikan pelatihan berinteraksi dengan lingkungan sekitar serta terapi-terapi lainnya. Akan tetapi perlu penelitian lebih lanjut mengenai perbedaan kadar TNF- $\alpha$  pada anak-anak autis.

TNF- $\alpha$  serum adalah anggota dari kelompok sitokin yang merangsang reaksi fase akut. Dalam

beberapa penelitian baru-baru ini, TNF- $\alpha$  dan IL-1b ditemukan meningkat dalam serum, plasma, dan otak anak-anak dengan ASD dibandingkan dengan yang sehat individu (Ansari K *et al.*, 2019). Pada jurnal pertama dikatakan bahwa anak-anak dengan autisme memiliki kadar TNF- $\alpha$  yang lebih tinggi dibandingkan dengan anak-anak yang normal. Dilakukan pemberian intervensi berupa latihan akuatik sehingga mengurangi tingkat kadar TNF- $\alpha$  serum pada anak-anak autisme. Ekspresi TNF- $\alpha$  pada monosit tidak berbeda nyata antara pasien dengan ASD dan kelompok anak-anak normal. Sementara itu, dalam jurnal kedua kadar TNF- $\alpha$  dalam makrofag M1 terdiferensiasi dan rasio ekspresi TNF- $\alpha$  dalam makrofag M1/M2 yang berbeda secara nyata lebih tinggi pada pasien dengan autisme dibandingkan pada kelompok anak-anak normal. Dalam sel pra-diferensiasi seperti monosit. Pengukuran ini memungkinkan penjelasan patobiologi baru ASD dan dapat berkontribusi pada implementasi biomarker untuk diagnosis ASD dewasa yang berfungsi tinggi. Pada jurnal ketiga dijelaskan bahwa penelitian tersebut berhasil mendeteksi kadar TNF- $\alpha$  sebagai biomarker yang berpotensi hanya lebih tinggi pada anak autisme dibandingkan dengan kelompok lain. Selain itu juga metode-metode yang digunakan tidak memberikan hasil yang berbeda secara signifikan dalam setiap jurnal.

TNF- $\alpha$  adalah sitokin pleiotropik yang mengatur fungsi perkembangan otak. Telah terbukti bahwa TNF- $\alpha$  dikaitkan dengan patobiologi skizofrenia, gangguan

bipolar, gangguan depresi mayor, dan ASD. Selain itu, peningkatan ekspresi TNF- $\alpha$  serum telah diamati pada pasien dengan ASD dari masa kanak-kanak sampai dewasa, berdasarkan dengan temuan pada jurnal kedua saat ini yang menunjukkan adanya korelasi antara usia dan ekspresi TNF- $\alpha$ . Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  berkorelasi dengan usia seseorang hal ini disebabkan karena pada usia anak-anak system kekebalan tubuh belum terbentuk secara sempurna dan faktor-faktor selama masa kehamilan janin sudah terinfeksi sehingga menghambat perkembangan dan neurologis anak dan dimulai sejak anak dilahirkan dan bertahan seumur hidup. Autisme dapat dideteksi saat anak berusia 1,5 tahun atau anak sudah mulai bias berkomunikasi. Oleh karena itu, sebuah studi serupa untuk ASD pada anak-anak dengan demikian akan dibutuhkan di penelitian selanjutnya.

### **Simpulan**

TNF- $\alpha$  merupakan sitokin yang bersifat pro-inflamasi diekspresikan dalam makrofag teraktivasi M1, limfosit CD4, sel pembunuh alami, dan mikroglia, yang berarti kadar TNF- $\alpha$  akan naik seiring dengan meningkatnya inflamasi yang terjadi di dalam tubuh. Hal tersebut dijadikan sebagai dasar untuk menilai gambaran kadar pada anak-anak dengan autisme sebagai biomarker atau penanda adanya inflamasi pada anak-anak dengan autisme.

Berdasarkan hasil pembahasan dari beberapa sumber referensi yang didapatkan, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa kadar TNF- $\alpha$  lebih tinggi pada kelompok anak-anak dengan gangguan spektrum autisme daripada kelompok

anak-anak yang normal. Simpulan lain dari hasil penelitian ini adalah kadar TNF- $\alpha$  dapat mengalami penurunan pada kelompok anak-anak autisme dengan pemberian intervensi daripada kelompok anak-anak normal tanpa perlakuan.

### Saran

Bagi peneliti, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang hubungan kadar TNF- $\alpha$  serum pada anak-anak gangguan spektrum autisme sebagai biomarker terjadinya inflamasi.

Bagi institusi kesehatan, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai salah satu pertimbangan untuk melakukan penyuluhan kepada masyarakat khususnya ibu hamil untuk memperhatikan asupan makan yang sehat dan bergizi untuk menghindari risiko terjadinya autisme pada anak.

Bagi peneliti selanjutnya, diharapkan hasil penelitian dapat menambah wawasan dan sebagai bahan masukan hal-hal apa saja yang telah diteliti, sehingga dapat digunakan sebagai acuan dan referensi bagian penelitian selanjutnya.

### DAFTAR PUSTAKA

- Alzghoul, L., ABDELHAMID, S., YANIS, A., QWAIDER, Y., Aldahabi, M., & ALBDOUR, S. (2019). The association between levels of inflammatory markers in autistic children compared to their unaffected siblings and unrelated healthy controls. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 49(4), 1047-1053.
- Angelidou, A., Asadi, S., Alysandratos, K. D., Karagkouni, A., Stella K., & Theoharides, T. C. 2012. Perinatal Stress, Brain Inflammation and Risk of Autism Review and Proposal. *BMC Pediatrics*, 12:89.
- Ansari, S., AdibSaber, F., Elmieh, A., & Gholamrezaei, S. (2021). The effect of water-based intervention on sleep habits and two sleep-related cytokines in children with autism. *Sleep Medicine*, 82, 78-83.
- Bryn, V., Aass, H. C. D., Skjeldal, O. H., Isaksen, J., Saugstad, O. D., & Ormstad, H. (2017). Cytokine profile in autism spectrum disorders in children. *Journal of Molecular Neuroscience*, 61(1), 1-7.
- Courchesne E, Pramparo T, Gazestani VH, Lombardo MV, Pierce K, Lewis NE. The ASD living biology: from cell proliferation to clinical phenotype. *Mol Psychiatry*. (2019) 24:88–107. doi: 10.1038/s41380-018-0056-y
- Eftekharian, M. M., Ghafouri-Fard, S., Noroozi, R., Omrani, M. D., Arsang-Jang, S., Ganji, M., ... & Taheri, M. (2018). Cytokine profile in autistic patients. *Cytokine*, 108, 120-126.
- Gevezova M, Sarafian V, Anderson G, Maes M. Inflammation and mitochondrial dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2020;19(5):320-333.
- Ghaffari, M. A., Mousavinejad, E.,

- Riahi, F., Mousavinejad, M., & Afsharmanesh, M. R. (2016). Increased serum levels of tumor necrosis factor-alpha, resistin, and visfatin in the children with autism spectrum disorders: a case-control study. *Neurology research international*, 2016.
- Guloksuz, S. A., Abali, O., Aktas Cetin, E., Bilgic Gazioglu, S., Deniz, G., Yildirim, A., ... & Leckman, J. F. (2017). Elevated plasma concentrations of S100 calcium-binding protein B and tumor necrosis factor alpha in children with autism spectrum disorders. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 39, 195-200.
- Kementrian Kesehatan RI. 2015. Dedikasi untuk Anak Autis. *Jakarta: Mediakom* Edisi 60, Juli 2015.
- Makinodan, M., Iwata, K., Ikawa, D., Yamashita, Y., Yamamuro, K., Toritsuka, M., ... & Kishimoto, T. (2017). Tumor necrosis factor-alpha expression in peripheral blood mononuclear cells correlates with early childhood social interaction in autism spectrum disorder. *Neurochemistry International*, 104, 1-5.
- Mohammadi MR, Ahmadi N, Khaleghi A, et al. Prevalence of autism and its comorbidities and the relationship with maternal psychopathology: a national population-based study. *Arch Iran Med* 2019;22(10):546e53.
- Shen, Y., Li, Y., Shi, L., Liu, M., Wu, R., Xia, K., ... & Zhao, J. (2021). Autism spectrum disorder and severe social impairment associated with elevated plasma interleukin-8. *Pediatric Research*, 89(3), 591-597.
- Wei, H., Alberts, I., & Li, X. 2013. Review: Brain IL-6 and Autism. *Neuroscience*, (252): 320-325.
- Xie, J., Huang, L., Li, X., Li, H., Zhou, Y., Zhu, H., ... & Xu, W. (2017). Immunological cytokine profiling identifies TNF- $\alpha$  as a key molecule dysregulated in autistic children. *Oncotarget*, 8(47), 82390.
- Yamauchi, T., Makinodan, M., Toritsuka, M., Okumura, K., Kayashima, Y., Ishida, R., ... & Kishimoto, T. (2021). Tumor necrosis factor- $\alpha$  expression aberration of M1/M2 macrophages in adult high-functioning autism spectrum disorder. *Autism Research*, 14(11), 2330-2341.