

## TINJAUAN PUSTAKA

# Peran Dopamin pada Gangguan Spektrum Autistik

Rizaldy Pinzon

*SMF Saraf Rumah Sakit Umum Daerah Dr. M. Haulussy Ambon, Maluku, Indonesia*

## ABSTRAK

Autisme merupakan gangguan perkembangan pervasif. Penelitian terdahulu menunjukkan kelainan neurotransmitter pada autisme. Telaah pustaka ini membahas peran dopamin pada gangguan spektrum autistik. Beberapa penelitian menunjukkan kadar HVA atau *homovanillic acid* (metabolit dopamin) ditemukan lebih tinggi pada anak autisme dengan gejala stereotipik yang lebih berat. Percobaan pemberian obat agonis dopamin menghasilkan perburukan gejala stereotipik, agitasi, dan hiperaktivitas pada anak dengan autisme. Berbagai uji klinis terdahulu menunjukkan bahwa pemberian obat-obat antagonis dopamin akan memperbaiki gejala autisme.

*Keywords: Autism-dopamine-mechanism-dopamine antagonist-neuroleptic*

## PENDAHULUAN

Autisme merupakan gangguan perkembangan yang terutama ditandai oleh ketidakmampuan dalam komunikasi, sosialisasi, dan imajinasi<sup>(1)</sup>. Gangguan spektrum autisme dinyatakan sebagai gangguan dalam empati dan defisit pada fungsi perhatian, kontrol motorik dan persepsi<sup>(2)</sup>. Penderita autisme akan menunjukkan disabilitas dalam interaksi sosial, disabilitas komunikasi dan kelambatan fungsi berbahasa, perilaku yang terbatas dan stereotipik, dengan *onset* sebelum usia 3 tahun<sup>(2)</sup>.

Autisme terjadi pada rata-rata 5 kasus per 10000 kelahiran hidup<sup>(1)</sup>. Kecenderungan peningkatan prevalensi autisme dari waktu ke waktu diperkirakan karena perangkat diagnosis yang lebih sensitif dan peranan faktor lingkungan seperti pajanan zat kimiawi, vaksin, dan logam berat. Peranan faktor lingkungan masih menjadi perdebatan karena belum adanya

bukti ilmiah yang akurat.

Gangguan sistem neurotransmitter sering dijumpai pada penderita autisme, dan berhubungan dengan munculnya gejala gangguan perilaku<sup>(3)</sup>. Berbagai penelitian terdahulu memperlihatkan adanya disfungsi sistem neurokimiawi pada penderita autisme yang meliputi sistem serotonin, norepinefrin, dan dopamin. Gangguan sistem neurokimiawi tersebut berhubungan dengan perilaku agresif, obsesif kompulsif, dan stimulasi diri sendiri (*self stimulating*) yang berlebihan<sup>(4)</sup>.

Permasalahan yang ada adalah bagaimana keterlibatan disfungsi sistem dopamin pada gangguan spektrum autistik. Tinjauan pustaka ini akan secara mendalam membahas peran disfungsi sistem dopamin pada autisme. Berbagai terapi farmaka yang bekerja pada sistem dopamin akan dibahas pula. Pembahasan dititikberatkan pada peran obat-obat tersebut pada gangguan spektrum autistik.

## METODE

Studi pustaka ini dilakukan secara kualitatif dengan mengkaji berbagai penelitian terkini. Pelacakan kepustakaan dilakukan dengan menggunakan internet, MEDLINE database, dan pelacakan manual berbagai penelitian dan kajian tentang hubungan disfungsi dopamin dan autisme. Kata kunci yang dipergunakan adalah: *autism, dopamine, neuroleptic drugs, treatment, mechanism, dan pathophysiology*.

## PEMBAHASAN

### Fisiologi neurotransmitter dopamin

Dopamin merupakan kelompok neurotransmitter katekolamin. Jumlah total neuron dopaminergik di otak manusia, tidak termasuk di retina dan bulbus olfaktorius diperkirakan berjumlah antara 300.000 sampai dengan 400.000. Nukleus dopaminergik yang utama dijumpai pada substansia nigra pars compacta, daerah tegmental sentral, dan nukleus arcuatus<sup>(5)</sup>. Dari substansia nigra dan daerah tegmental sentral neuron tersebut akan berproyeksi ke daerah mesolimbik, mesokortikal, dan daerah striatum<sup>(6)</sup>.

Dopamin disintesis dari tyrosine di bagian terminal presinaps untuk kemudian dilepaskan ke celah sinaps<sup>(5)</sup>. Langkah pertama sintesis dopamin adalah proses *uptake* asam amino L-tyrosine dari aliran darah. Tyrosine akan dikonversi menjadi 3-4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) oleh enzim tyrosine hydroxylase, dan kemudian L-DOPA dikonversi menjadi dopamin oleh enzim dopa decarboxylase. Dopamin disimpan dalam granula-granula di ujung presinaptik saraf, dan akan dilepaskan apabila ada rangsangan<sup>(5)</sup>. Dopamin yang dilepaskan ke celah sinaps dapat mengalami satu atau lebih keadaan berikut: (1) mengalami pemecahan oleh enzim COMT/ Catechol-O-Methyl-Transferase atau enzim MAO/ Monoamine Oxidase, (2) mengalami difusi dari celah sinaps, (3) mengaktifasi reseptor pre sinaptik, (4) mengaktifasi reseptor post sinaptik, dan (5) mengalami ambilan kembali (*reuptake*) ke terminal pre sinaptik<sup>(5)</sup>.

Reseptor dopamin memiliki 2 sub tipe utama yaitu reseptor seperti D<sub>1</sub> (D<sub>1</sub> dan D<sub>5</sub>) dan reseptor seperti D<sub>2</sub> (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, dan D<sub>4</sub>)<sup>(5,6)</sup>. Variasi tipe reseptor ditentukan oleh urutan asam amino DNA. Reseptor D<sub>2</sub> memiliki 2 bentuk isoform yaitu D<sub>2short</sub> dan D<sub>2long</sub>. **Tabel 1** menunjukkan reseptor dopamin, lokasi, agonis, dan antagonisnya.

Perangsangan reseptor D<sub>2</sub> post sinaps akan merangsang proses interseluler. Secara fungsional tidak ada perbedaan antara kedua bentuk reseptor D<sub>2</sub> yang isoform tersebut. Pemahaman akan fungsi masing-masing reseptor akan

berguna dalam aplikasi klinik terapi<sup>(5)</sup>.

Reseptor dopaminergik D<sub>2</sub> dapat berperan sebagai autoreseptor. Reseptor dopaminergik D<sub>2</sub> terletak di pre sinaps maupun post sinaps. Dopamin yang dilepaskan dari terminal saraf dapat mengaktifasi reseptor D<sub>2</sub> pada terminal pre sinaptik yang sama, dan akan mengurangi sintesis atau pelepasan dopamin yang terlalu berlebihan, sehingga reseptor D<sub>2</sub> akan berperan sebagai mekanisme umpan balik (*feedback*) negatif yang dapat memodulasi atau menghentikan pelepasan dopamin pada sinaps tertentu<sup>(5)</sup>.

Pada otak manusia terdapat 3 nukleus dopaminergik yang utama yaitu: (1) substansia nigra pars compacta yang berproyeksi ke striatum, (2) area tegmental ventral yang berproyeksi ke nukleus accumbens dan korteks serebri, dan (3) nukleus arcuatus hipotalamus yang berproyeksi ke area tuberoinfundibular dan hipofisis<sup>(5)</sup>.

**Tabel 1. Reseptor Dopamin dan obat-obat yang berperan<sup>(5)</sup>**

Reseptor	Agonis	Antagonis	Lokasi
D <sub>1</sub>	-	Haloperidol	Neostriatum, korteks serebri, tuberkel olfaktorius, n. accumbens
D <sub>2</sub>	Bromocriptine	Haloperidol, Raciolepride, Sulpride	Neostriatum, tuberkel olfaktorius, n. accumbens
D <sub>3</sub>	Quinpirole	Raciolepride	Nucleus accumbens
D <sub>4</sub>	-	Clozapine	Amygdala
D <sub>5</sub>	-	-	Hipokampus dan hipotalamus

### Gangguan sistem dopaminergik pada autisme

Kajian Jones dan Pilowsky<sup>(6)</sup> menunjukkan tempat gangguan reaksi dopamin akan menentukan sifat gejala yang muncul pada psikosis. Reaksi overaktif transmisi dopamin di sistem limbik yang terdiri dari amygdala dan nukleus accumbens menyebabkan munculnya interpretasi yang salah terhadap stimulasi eksternal, yang berakibat munculnya delusi; dan ketidakmampuan menseleksi persepsi yang berakibat munculnya halusinasi. Reaksi dopamin rendah atau tidak reaktif pada regio kortikal (korteks frontal dan prefrontal) akan memunculkan gangguan fungsi eksekutif, kemiskinan isi pikir, bicara, dan motivasi yang rendah, sehingga pemberian antagonis dopamin yang bekerja pada korteks frontal dan prefrontal akan memperburuk gejala<sup>(6)</sup>.

Peranan gangguan dopamin pada autisme sering didasarkan pada pengukuran kadar HVA - suatu metabolit dopamin dan percobaan pemberian obat-obat agonis dopamin. Sebagian penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kadar HVA (*homovanillic acid*) ditemukan lebih tinggi pada anak autisme yang gejala stereotipiknya lebih berat. Pemberian

obat agonis dopamin memperburuk gejala stereotipi, agitasi, dan hiperaktivitas pada anak dengan autisme<sup>(7)</sup>.

### **Penggunaan obat-obat penghambat dopamin pada autisme**

Obat-obat anti psikotik menimbulkan efek, baik terapeutik maupun efek samping atas dasar kerjanya pada reseptor D<sub>2</sub>. Obat anti psikotik yang efektif merupakan antagonis terhadap reseptor D<sub>2</sub>. Efek samping yang muncul adalah gangguan gerak, akibat hambatan reseptor D<sub>2</sub> striatal, dan hiperprolaktinemia akibat hambatan reseptor D<sub>2</sub> di hipofisis. Efektifitas dan keamanan terapi tidak berbanding lurus dengan kadar blokade reseptor D<sub>2</sub><sup>(6)</sup>.

Penelitian pada obat-obat anti psikotik atipikal dengan efek samping ekstra piramidal dan hiperprolaktinemia yang rendah memperlihatkan bahwa rasio afinitas reseptor 5-HT<sub>2A</sub> terhadap D<sub>2</sub> merupakan penentu sifat atipikal suatu obat anti psikotik. Ikatan yang tinggi pada reseptor 5-HT<sub>2A</sub> ikut berperan dalam menentukan sifat atipikal, namun ikatan yang tinggi pada reseptor 5-HT<sub>2A</sub> semata tidak berbanding lurus dengan efektifitas terapi. Adanya pengurangan gejala dan induksi efek samping akibat penggunaan obat-obat anti psikotik ditentukan oleh terlampaui atau tidaknya ambang batas blokade reseptor D<sub>2</sub>. Blokade reseptor D<sub>2</sub> yang terlampaui tinggi (>70%) akan menimbulkan efek samping gangguan ekstra piramidal dan hiperprolaktinemia<sup>(6)</sup>.

**Antagonis dopamin atipikal  
(terutama risperidon) terbukti  
bermanfaat mengurangi  
gangguan perilaku dan  
memperbaiki fungsi sosialisasi  
pada autisme**

Obat antipsikotik yang efektif dan aman adalah yang menstabilkan fungsi dopamin secara regional, dan bukan dengan memparalisis sistem dopaminergik<sup>(6)</sup>. Obat-obat antipsikotik tipikal memiliki afinitas tinggi pada reseptor D<sub>2</sub>, yang dijumpai dalam kadar lebih tinggi di nukleus kaudatus, putamen, dan nukleus accumbens daripada di amygdala, hipokampus, dan korteks serebri. Golongan obat antipsikotik atipikal mampu menghambat kelompok reseptor D<sub>2</sub> secara selektif pada amygdala dan hipokampus. Obat antipsikotik atipikal memiliki afinitas yang tinggi pada kelompok reseptor D<sub>2</sub>, terutama D<sub>3</sub> dan D<sub>4</sub> yang banyak pada neuron di sistem

limbik dan korteks, dan hanya sedikit di ganglia basalis<sup>(6)</sup>.

### **Penggunaan antagonis dopamin tipikal (haloperidol) untuk autisme**

Sistem dopaminergik berperan dalam pengaturan perilaku motorik. Dopamin yang berlebih akan menyebabkan munculnya gerakan motorik berlebih, stereotipik seperti yang diamati pada penderita autisme. Penggunaan antagonis dopamin diharapkan memperbaiki gejala-gejala motorik seperti hiperaktivitas dan stereotipi, sehingga proses belajar menjadi lebih efektif<sup>(8)</sup>. **Tabel 2** menunjukkan kajian Perry dan Kuperman terhadap penggunaan haloperidol dalam terapi autisme.

Efek samping utama haloperidol adalah diskinesia yang muncul pada 25% kasus setelah 11 bulan terapi, dan 75% kasus setelah 3,5 tahun terapi<sup>(8)</sup>. Diskinesia muncul akibat ketidakseimbangan dopamin pada sistem nigro-striatal<sup>(9)</sup>. Kajian Perry dan Kuperman<sup>(8)</sup> menyatakan bahwa walaupun haloperidol terbukti cukup efektif dalam terapi autisme, penggunaannya harus dipertimbangkan karena risiko efek samping yang sering muncul.

### **Penggunaan obat antagonis dopamin atipikal untuk autisme**

Antipsikotik atipikal memblokir pula reseptor serotonin post sinaptik, sehingga melindungi terhadap munculnya efek samping ekstra piramidal<sup>(10)</sup>.

Penelitian uji klinik acak dilakukan oleh McDougle dkk<sup>(11)</sup> pada 31 penderita gangguan autisme dewasa. Respon terapi diukur dengan *Global Improvement Scale* dengan skala Likert. Perbaikan gejala didapatkan secara bermakna pada kelompok terapi risperidon dibanding plasebo (57% vs. 0%, p <0,002). Perbaikan gejala dijumpai pada penurunan perilaku repetitif, agresi, kecemasan, depresi, dan iritabilitas. Efek samping yang terjadi adalah sedasi ringan. Pada seluruh pasien tidak didapatkan efek samping gangguan ekstrapiramidal dan perubahan gambaran EKG.

Penelitian uji klinik acak buta ganda (*Randomized Clinical Trial*) risperidon lebih baru dilakukan oleh McCracken dkk<sup>(10)</sup> dengan subyek 101 anak autisme yang berusia antara 2-8 tahun. Risperidon diberikan selama 8 minggu dengan dosis 0,5 mg sampai 3,5 mg per hari, dengan plasebo yang identik bagi kelompok kontrol. Respon positif didefinisikan dengan pengurangan skor iritabilitas minimal 25%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa respon positif secara bermakna didapatkan pada kelompok terapi risperidon dibanding kelompok plasebo (69% vs. 12%, p <0,01).

McCracken dkk<sup>(10)</sup> mendapatkan efek samping yang

ringan, dan akan menghilang sendiri setelah beberapa minggu. Efek samping konstipasi, pandangan kabur, mulut kering, dan mengantuk disebabkan oleh perangsangan sistem anti-kolinergik pada pemberian antipsikotik. Perangsangan anti histamin akan menyebabkan penambahan berat badan dan mengantuk. Sifat antagonistik pada reseptor alfa satu akan menyebabkan penurunan tekanan darah, *dizziness*, dan mengantuk<sup>(9)</sup>.

**SIMPULAN**

Autisme merupakan kelainan yang kompleks, terutama ditandai oleh gangguan fungsi berbahasa, interaksi sosial, dan gangguan perilaku. Gangguan neurotransmitter berperan dalam patofisiologi autisme. Gangguan yang terjadi terutama pada sistem dopaminergik, serotoninergik, dan GABA. Penatalaksanaan farmakologis dengan prinsip menyeimbangkan fungsi neurotransmitter merupakan dasar pendekatan terapi yang rasional. Hasil kajian ini mendapatkan bahwa antagonis sistem dopaminergik merupakan modalitas terapi yang cukup didukung oleh bukti-bukti ilmiah yang baik. Antagonis dopamin atipikal (terutama risperidon) terbukti bermanfaat mengurangi gangguan perilaku dan memperbaiki fungsi

sosialisasi pada autisme.

**KEPUSTAKAAN**

1. Herman A. Neurobiological Insights into Infantile Autism. *The Harvard Brain* 1996 (Spring): 19-25.
2. Tonge BJ. Autism, Autistic Spectrum and The Need for Better Definition. *MJA* 2002; 176: 412-413.
3. Belmonte M, Carper R. Neuroanatomical and Neurophysiological Clues to The Nature of Autism, Springer-Verlag, 2000.
4. Rapin I. Autism: Current Concept. *N Engl J Med*.1997;337 (2): 97-104.
5. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. McGraw-Hill Co., 2001.
6. Jones HM, Pilowsky LS. Dopamine and Antipsychotic Drug Action Revisited. *Br.J.Psychiatr.* 2002;181;271-75 .
7. Schultz T. *Neural Basis of Autism*. Social and Behavioral Science, Elsevier Science Ltd, 2001.
8. Perry P, Kuperman S. *Pediatric Psychopharmacology: Autism*, Clinical Psychopharmacology Seminar. University of Iowa , 2003
9. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, Cambridge University Press, 2000.
10. McCracken JT, McGough J, Shah B dkk. Risperidone in Children with Autism and Serious Behavioral Problems, *N Engl J Med* 2002;347 (5): 314-21
11. McDougle CJ, Holmes JP dkk. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Risperidone in Adults with Autistic Disorder and Other Pervasive Developmental Disorders. *Arch Gen Psychiatr.* 1998;53: 633-41

**Tabel 2. Uji klinik Haloperidol untuk terapi Autisme<sup>(8)</sup>**

Peneliti (tahun)	Rancangan	Dosis	Subyek	Hasil
Anderson (1984)	Uji klinik acak, buta ganda, <i>cross over</i>	0,5-3,0 mg/hari	40 anak autisme, usia 2-7 tahun	- Perbaikan dalam skor <i>Cornier Parent-Teacher Questionnaire, Global Improvement, dan Children's Rating Scale</i> - Penurunan perilaku maladaptif - 36 tetap meneruskan haloperidol
Anderson (1988)	Uji klinik acak, buta ganda, <i>cross over</i>	0,25-0,40 mg/hari	45 anak autisme, usia 2-7 tahun	- Perbaikan dalam skor <i>Cornier Parent-Teacher Questionnaire, Global Improvement, dan Children's Rating Scale</i> - Penurunan hiperaktivitas dan stereotipi

**Tabel 3. Hasil penelitian terapi Risperidon pada Autisme**

Peneliti (tahun)	Metode	Subyek	Hasil
McDougle (1998) <sup>(11)</sup>	RCT dengan dosis risperidon harian 2,9 ± 1,4 mg/ hari	31 penderita autisme dewasa	Perbaikan gejala secara bermakna pada kelompok terapi risperidon dibanding plasebo (57% vs. 0%, p <0,002). Efek samping utama sedasi ringan
McCracken (2002) <sup>(10)</sup>	RCT dengan dosis risperidon awal 0,25 mg/ hari	101 anak dengan autisme	Respon positif secara bermakna pada kelompok terapi risperidon dibanding kelompok plasebo (69% vs. 12%, p<0,01).