

VALIDITAS RASIO LIMFOSIT MONOSIT DALAM MENDIAGNOSIS GANGGUAN SPEKTRUM AUTISME

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:

Muhammad Rafli Haiqal

04011281621083

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2019

HALAMAN PENGESAHAN

**VALIDITAS RASIO LIMFOSIT MONOSIT DALAM MENDIAGNOSIS
GANGGUAN SPEKTRUM AUTISME**

Oleh:

Muhammad Rafli Haiqal

04011281621083

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran

Palembang, Januari 2020

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Nurmalia Purnama Sari, SpPK, M.Si.Med

NIP. 197210312002122003

Pembimbing II

Dr. dr. Yudianita Kesuma, SpA(K), M.Kes

NIP. 1970031721009122001

Penguji I

dr. Verdiansyah, SpPK, MMRS

NIP. 198211192009121001

Penguji II

Dr. Iche Andriyani Liberty, SKM, M.Kes

NIP. 199002072015104201

Mengetahui,

**Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter**



dr. Susilawati, M. Kes
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



Dr. dr. Radivati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes
NIP. 197207172008012007

PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Penelitian ini telah dilaksanakan sesuai prosedur yang ditetapkan.
2. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister, dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
3. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
4. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dnegan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2020

Yang membuat pernyataan



(Muhammad Rafli Haiqal)

Mengetahui,

Pembimbing I,



dr. Nurmalia Purnama Sari, SpPK, M.Si.Med

NIP. 197210312002122003

Pembimbing II,



Dr. dr. Yudianita Kesuma, SpA(K), M.Kes

NIP. 1970031721009122001

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Rafli Haiqal
NIM : 04011281621083
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-Exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah Saya yang berjudul:

VALIDITAS RASIO LIMFOSIT MONOSIT DALAM MENDIAGNOSIS GANGGUAN SPEKTRUM AUTISME

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari Saya selama tetap mencantumkan nama Saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini Saya buat dengan sebenarnya.

Palembang, Januari 2020

Yang membuat pernyataan,



Muhammad Rafli Haiqal
NIM. 04011281621083

ABSTRAK

VALIDITAS RASIO LIMFOSIT MONOSIT DALAM MENDIAGNOSIS GANGGUAN SPEKTRUM AUTISME

(Muhammad Rafli Haiqal, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya,
Desember 2019, 102 halaman)

Pendahuluan: Prevalens gangguan spektrum autisme (GSA) terus meningkat. Saat ini GSA hanya didiagnosis dengan kriteria *Diagnostic Manual of Mental Disorder-5* (DSM-5). Mekanisme GSA belum diketahui dengan jelas, diduga terjadi disregulasi imun yang menyebabkan penurunan rasio limfosit monosit (RLM). Penelitian terbaru menyatakan terdapat korelasi negatif antara rasio limfosit monosit dan gangguan spektrum autisme. Tujuan penelitian adalah mengetahui validitas RLM dalam mendiagnosis GSA.

Metode: Uji diagnostik menggunakan data sekunder rekam medik anak suspek GSA di RSMH periode Januari–November 2019. Data yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dianalisis menggunakan aplikasi pengolah data untuk menentukan titik potong dan nilai diagnostik.

Hasil: Subyek penelitian berjumlah 69 subyek, terdiri dari 26 subyek GSA dan 43 subyek tidak GSA. Subyek GSA paling banyak berusia usia 18 bulan–<5 tahun (20/26), berjenis kelamin laki-laki (21/26), berat badan lahir subyek normal (23/26), lahir spontan (16/26), merupakan anak kedua dan seterusnya (14/26), status gizi baik (20/26), dan semua subyek memiliki riwayat imunisasi dasar lengkap (26/26). Rasio limfosit monosit pada titik potong 8,29 tidak signifikan dalam mendiagnosis GSA ($p=0,27$, $p>$), kekuatan diagnosis sangat lemah ($AUC=0,58$) dengan sensitivitas 80,77% dan spesifisitas 44,19%. Nilai duga positif 46,67% dan nilai duga negatif 20,83%. Rasio kemungkinan positif 1,45 dan rasio kemungkinan negatif 0,44, serta prevalens 0,37 dan akurasi 57,80%.

Kesimpulan: Rasio limfosit monosit sangat lemah dalam mendiagnosis gangguan spektrum autisme.

Kata kunci: rasio limfosit monosit, gangguan spektrum autisme

ABSTRACT

VALIDITY OF LYMPHOCYTE MONOCYTE RATIO IN DIAGNOSING AUTISTIC SPECTRUM DISORDER

(*Muhammad Rafli Haiqal, Sriwijaya University Faculty of Medicine,*
December 2019, 102 pages)

Introduction: Prevalence of autistic spectrum disorder (ASD) is rising. Nowadays, ASD only diagnosed by Diagnostic Manual of Mental Disorder-5 (DSM-5) anamnesis-based criteria. Mechanism underlying ASD is not clear, it is believed immune dysregulation that cause lymphocyte monocyte ratio (LMR) decreases. Recent study suggests that there is negative correlation between LMR and ASD. The aim of study is find the RLM validity in diagnosing ASD.

Methods: This diagnostic test use secondary data from ASD-suspected children medical record in RSMH by time period January–November 2019. Data that fulfil inclusion and exclusion criterias analyzed by data processor software to determine cut-off point and diagnostic value.

Results: There are 69 subjects, 26 ASD and 43 non-ASD. Most of ASD subjects are aged 18 months–<5 years (20/26), male (21/26), have normal birth weight (23/26), spontaneously delivered (16/26), second child and so on (14/26), have good nutritional status (20/26) and all of subjects have complete basic immunization history (26/26). LMR at cut-off point 8.29 is not significant in diagnosing ASD ($p=0.27$, $p>$) which has very weak diagnosis power (AUC=0.58), sensitivity 80.77%, specificity 44.19%, positive predictive value 46.67%, negative predictive value 20.83%, positive likelihood ratio 1.45, negative likelihood 0.44, prevalence 0.37, and accuracy 57.80%.

Conclusion: Lymphocyte monocyte ratio is very weak in diagnosing autistic spectrum disorder.

Keywords: lymphocyte monocyte ratio, autistic spectrum disorder

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah swt. karena berkah, rahmat, dan karunianya jualah penulis dapat menyelesaikan studi berjudul “*Validitas Rasio Limfosit Monosit dalam Mendiagnosis Gangguan Spektrum Autisme*” dengan baik dan tepat waktu. Atas segala dukungan, bantuan, dan doanya, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dosen pembimbing dr. Nurmalia Purnama Sari, SpPK, M.Si.Med dan Dr. dr. Yudianita Kesuma, SpA(K), M.Kes yang senantiasa meluangkan waktu, selalu sabar, selalu memberi saran dan kritik yang membangun serta selalu mendukung penuh anak didiknya dalam menyelesaikan studinya. Peneliti juga meminta maaf kepada kedua pembimbing apabila selama proses penyusunan skripsi banyak terdapat kesalahan yang dibuat oleh peneliti.
2. Dosen penguji dr. Verdiansyah, SpPK, MMRS dan Dr. Iche Andriyani Liberty, SKM, M.Kes yang memberikan saran, kritik, dan membimbing penulis dalam menyelesaikan revisi skripsi.
3. Orang tua penulis terkasih Adi Anwary dan Imelda Handayani, saudara penulis Tarisa Aufa Nuryah, Wak Evi, Wak Andi, Umi, Buya, dan sepupu penulis yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang tidak pernah lelah memberikan dukungan serta doa.
4. Teman-teman penulis yang tidak dapat penulis sebut satu per satu.

Semoga Allah selalu melindungi, memudahkan urusan, dan membalas semuanya dengan kebaikan. Penulis menyadari bahwa banyak kekurangan pada skripsi ini sehingga penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun, penulis berharap agar skripsi ini dapat dimanfaatkan sebaik-baiknya.

Palembang, Desember 2019

Muhammad Rafli Haiqal

DAFTAR SINGKATAN

GSA	: Gangguan spektrum autisme
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RLM	: Rasio limfosit monosit
TNF-	: <i>Tumor necrosis factor-</i>
IL-	: <i>Interleukin-</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
MCP-1	: <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
CD4 ⁺	: <i>Cluster of differentiation 4⁺</i>
CD8 ⁺	: <i>Cluster of differentiation 8⁺</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SPSS	: <i>Statistical Product & Service Solution</i>
ROC	: <i>Receiver operation characteristic</i>
AUC	: <i>Area under the curve</i>

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN PUBLIKASI	iv
ABSTRAK	v
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Penelitian Umum	3
1.3.2. Tujuan Penelitian Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat kepada Tenaga Kesehatan	4
1.4.3. Manfaat Praktis	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Gangguan Spektrum Autisme	5
2.1.1. Definisi	5
2.1.2. Prevalens	5
2.1.3. Etiologi dan Faktor Risiko	6
2.1.4. Patogenesis	10
2.1.5. Manifestasi Klinis dan Diagnosis	14
2.1.6. Diagnosis Banding	17
2.1.7. Klasifikasi	19
2.2. Limfosit	20
2.3. Monosit	25
2.4. Rasio Limfosit Monosit	29
2.5. Hubungan Rasio Limfosit Monosit dengan Gangguan Spektrum Autisme	29
2.6. Pemeriksaan Apusan Darah Perifer	30
2.6.1. Pembuatan Apusan Darah	30
2.6.2. Pewarnaan Apusan Darah	32
2.7. Kerangka Teori	34
2.8. Kerangka Konsep	35

BAB III METODE PENELITIAN	
3.1. Jenis Penelitian	36
3.2. Waktu dan Lokasi Penelitian	36
3.2.1. Waktu Penelitian	36
3.2.2. Lokasi Penelitian	36
3.3. Populasi dan Sampel.....	36
3.3.1. Populasi	36
3.3.1.1. Populasi Target.....	36
3.3.1.2. Populasi Terjangkau	36
3.3.2. Sampel	37
3.3.2.1. Besar Sampel	37
3.3.3. Cara Pengambilan Sampel	37
3.3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	38
3.4. Variabel Penelitian	38
3.5. Definisi Operasional	39
3.6. Cara Pengumpulan Data	43
3.7. Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	44
3.7.1. Analisis Univariat	44
3.7.2. Analisis Uji Diagnostik.....	44
3.8. Kerangka Operasional	47
3.9. Jadwal Kegiatan.....	48
3.10. Anggaran	48
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Hasil	49
4.1.1 Karakteristik Subyek	49
4.1.2 Hasil Laboratorium Monosit dan Limfosit Subyek	50
4.1.3 Hasil Uji Diagnostik	50
4.2. Pembahasan	53
4.3.1 Karakteristik Subyek	53
4.3.2 Hasil Laboratorium Monosit dan Limfosit Subyek	56
4.3.3 Analisis Uji Diagnostik.....	57
4.3.4 Keterbatasan Penelitian	59
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
4.3. Kesimpulan.....	60
4.4. Saran	60
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN	66
ARTIKEL	77
BIODATA	89

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Gen yang Terlibat dalam Gangguan Spektrum Autisme	8
2. Faktor Risiko Lingkungan Gangguan Spektrum Autisme.....	9
3. Diagnosis Banding GSA	17
4. Tingkat Keparahan GSA Berdasarkan DSM-V	20
5. Nilai Normal Limfosit pada Anak Sesuai Usia.....	22
6. Nilai Normal Monosit pada Anak Sesuai Usia	27
7. Definisi Operasional	43
8. Tabel 2x2 untuk Uji Diagnostik.....	44
9. Interpretasi Nilai <i>Area Under the Curve</i> (AUC).....	46
10. Jadwal Kegiatan	48
11. Anggaran.....	48
12. Karakteristik Subyek Penelitian.....	51
13. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Limfosit dan Monosit.....	50
14. Rasio Limfosit Monosit dalam Mendiagnosis Gangguan Spektrum Autisme	52
15. Nilai Diagnostik Rasio Limfosit Monosit dalam Mendiagnosis Gangguan Spektrum Autisme	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Faktor Resiko GSA: Genetik dan Lingkungan	7
2. Model Mekanisme Terjadinya Kerusakan Neuron pada GSA	13
3. Limfosit.....	21
4. Kondisi yang Menyebabkan Limfositosis.....	22
5. Kondisi yang Menyebabkan Limfositopenia	23
6. Diferensiasi Sel T Naif.....	25
7. Monosit	26
8. Kondisi yang Menyebabkan Monositosis	28
9. Kondisi yang Menyebabkan Monositopenia.....	28
10. Cara Membuat Apusan Darah Tepi	31
11. Contoh Apusan Darah Tepi yang Benar	32
12. Kerangka Teori	34
13. Kerangka Konsep.....	35
14. Kerangka Operasional.....	47
15. Distribusi Hasil Penelitian	49
16. Kurva ROC	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Uji Normalitas Nilai Absolut Limfosit, Monosit, dan Rasio Limfosit Monosit.....	68
2. Mean, SD, Median, Nilai Minimum dan Maksimum Nilai Absolut Limfosit, Monosit, dan Rasio Limfosit Monosit	68
3. Kurva ROC dengan Menggunakan SPSS.....	69
4. AUC dengan Menggunakan SPSS	69
5. Koordinat Kurva ROC dengan Menggunakan SPSS	70
6. Tabel Tabulasi Silang	72
7. Analisis Data Menggunakan MedCalc	72
8. Sertifikat Etik.....	75
9. Kartu Konsultasi	76

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gangguan spektrum autisme (GSA) diperkirakan diderita oleh 1 dari 160 anak (World Health Organization, 2018) dan prevalensinya terus meningkat. Di Indonesia, prevalens GSA adalah 12/10.000 anak (Wignyosumarto, Mukhlas, & Shirataki, 1992). GSA menyebabkan kualitas hidup seseorang menjadi buruk. GSA menyebabkan banyak beban sosial dan ekonomi terhadap keluarga, seperti dapat mengakibatkan penurunan efikasi pengasuhan, peningkatan stres orang tua, peningkatan pengeluaran keluarga, dan kehilangan pekerjaan anggota keluarga (Karst & Van Hecke, 2012). Selain itu, pihak pemerintah dan pihak swasta juga dapat dirugikan dengan adanya peningkatan pengeluaran layanan pendidikan, peningkatan pengeluaran layanan sosial, dan peningkatan pengeluaran fasilitas pelayanan kesehatan. Di Amerika Serikat saja, kerugian ekonomi yang diakibatkan oleh GSA diperkirakan berkisar di antara US\$ 11.500.000–US\$ 60.900.000 (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

Saat ini, GSA didiagnosis hanya dengan menggunakan kriteria *Diagnostic Manual of Mental Disorder-5* (DSM-5). GSA dicirikan oleh defisit persisten dalam komunikasi dan interaksi sosial dalam berbagai konteks serta oleh pola perilaku yang terbatas dan repetitif, minat dan aktifitas yang terbatas. Gejala GSA harus muncul pada periode perkembangan awal, menyebabkan gangguan signifikan dalam kehidupan sosial, pekerjaan, atau hal penting lain dalam kehidupan, dan bukan disebabkan oleh disabilitas intelektual atau keterlambatan perkembangan global (American Psychiatric Association, 2013).

Mekanisme GSA masih belum diketahui dengan jelas, namun diyakini terjadi interaksi antara faktor genetik, epigenetik, dan faktor lingkungan yang menyebabkan disregulasi imun. Disregulasi imun pada sistem saraf pusat maupun sistemik merupakan salah satu konsep mekanisme terjadinya GSA yang paling banyak diteliti. Disregulasi imun yang menyebabkan terjadinya neuroinflamasi bukan hanya dapat menjadi epifenomena, namun dapat merupakan etiologi primer

dari GSA. Perubahan yang terjadi pada asterosit dan mikroglia diyakini menjadi akibat dari disregulasi imun yang terjadi. Asterosit dan mikroglia berperan bersama dalam berbagai mekanisme yang ditemukan terdapat kelainan pada pasien GSA, yaitu neurogenesis, gliogenesis, angiogenesis, pertumbuhan akson, sinaptogenesis, dan *synaptic pruning*. Peningkatan kadar *reactive oxygen species* (ROS), sitokin, kemokin dan substansi neuroaktif lain merupakan mediator dari perubahan struktur kedua neuroglia tersebut. Aktivasi komplemen yang melibatkan sitokin-sitokin seperti *tumor necrosis factor-* (TNF-), *interleukin-* (IL-), *interleukin-1* (IL-1), *interleukin-6* (IL-6), *interleukin-8* (IL-8), dan *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) dapat menyebabkan pemodelan ulang sinapsis dan mikroglia (Yenkoyan dkk, 2017).

Respon inflamasi yang muncul sistemik akan menyebabkan perubahan yang cukup signifikan pada jumlah beberapa sel imun, seperti peningkatan *red cell distribution width*, peningkatan jumlah monosit, peningkatan rasio netrofil limfosit (RNL), serta penurunan rasio limfosit monosit (RLM) (Tural Hesapcioglu dkk, 2017). Studi terbaru lain menyebutkan terdapat defisit sistemik dari sel T regulatori Foxp3⁺, peningkatan sel *T helper 17* (Th17), *T helper 1* (Th1), penurunan sel *T cluster differentiation 4*⁺ (sel T CD4⁺) serta peningkatan sel *T cluster differentiation 8*⁺ (sel T CD8⁺) pada pasien GSA dibandingkan anak normal (López-Cacho dkk, 2016; Yenkyoyan dkk, 2017).

Rasio limfosit monosit dinilai sebagai salah satu penanda inflamasi yang punya potensi dalam mendiagnosis GSA. Rasio limfosit monosit merupakan bagian dari pemeriksaan darah lengkap sehingga pemeriksaannya murah, sederhana, dan mudah diakses (Balta dkk, 2015). Studi oleh Tural Hesapcioglu dkk (2017) menyatakan RLM memiliki korelasi negatif dengan GSA dan tingkat keparahannya. Rasio limfosit monosit juga memiliki perbedaan nilai yang paling signifikan pada pasien GSA dan anak normal di antara penanda inflamasi lain hasil pemeriksaan darah lengkap. Rasio limfosit monosit telah diteliti sebagai parameter prediktif dan prognostik pada beberapa penyakit psikiatri yang dikaitkan inflamasi (skizofrenia (Özdin, & Böke, 2019), gangguan bipolar (Mazza dkk, 2019),

gangguan depresi mayor (Demir dkk, 2015)), penyakit-penyakit inflamasi, kardiovaskuler, dan keganasan (Balta dkk, 2015).

Belum adanya penelitian khusus mengenai seberapa valid RLM dalam mendiagnosis GSA menjadi alasan peneliti melakukan penelitian ini. Banyak teori yang diajukan mengenai konsep disregulasi imun dan neuroinflamasi pada GSA, namun sedikit penelitian diarahkan kepada bagaimana akurasi diagnosis penanda-penanda inflamasi tersebut dalam GSA, terutama penanda inflamasi yang murah, sederhana, dan mudah diakses oleh klinisi.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana validitas rasio limfosit monosit dalam mendiagnosis gangguan spektrum autisme?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Penelitian Umum

Untuk mengetahui validitas rasio limfosit monosit dalam mendiagnosis gangguan spektrum autisme.

1.3.2 Tujuan Penelitian Khusus

1. Mengidentifikasi nilai *cut-off* rasio limfosit monosit.
2. Mengidentifikasi nilai sensitivitas rasio limfosit monosit dalam mendiagnosis gangguan spektrum autisme.
3. Mengidentifikasi nilai spesifisitas rasio limfosit monosit dalam mendiagnosis gangguan spektrum autisme.
4. Mengidentifikasi nilai duga positif (presisi) rasio limfosit monosit dalam mendiagnosis gangguan spektrum autisme.
5. Mengidentifikasi nilai duga negatif rasio limfosit monosit dalam mendiagnosis gangguan spektrum autisme.
6. Mengidentifikasi rasio kemungkinan positif rasio limfosit monosit dalam mendiagnosis gangguan spektrum autisme.

7. Mengidentifikasi rasio kemungkinan negatif rasio limfosit monosit dalam mendiagnosis gangguan spektrum autisme.
8. Mengidentifikasi akurasi rasio limfosit monosit dalam mendiagnosis gangguan spektrum autisme.
9. Mengidentifikasi prevalens pasien gangguan spektrum autisme di Poliklinik Tumbuh Kembang Pediatri Sosial RSUP dr. Mohammad Hoesin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai sumber informasi baru mengenai akurasi rasio limfosit monosit dalam mendiagnosis gangguan spektrum autisme dan dapat dijadikan tinjauan untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat kepada Tenaga Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan dasar oleh praktisi kesehatan, organisasi profesi kesehatan, dan pemerintah untuk menetapkan rasio limfosit monosit sebagai bagian dari strategi diagnosis gangguan spektrum autisme di fasilitas pelayanan kesehatan.

1.4.3 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi kepada masyarakat mengenai seberapa baik akurasi pemeriksaan rasio limfosit monosit yang sederhana dan tersedia luas dalam mendiagnosis gangguan spektrum autisme.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Zalabani, A., Al-Jabree, A., & Zeidan, Z. 2019. Is cesarean section delivery associated with autism spectrum disorder?. *Neurosciences*, 24(1):11-15. doi: 10.17712/nsj.2019.1.20180303
- American Psychiatric Association. 2000. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.)*. Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington, VA: Author.
- Azab, B., Dardas, Z., Alzghoul, L., Masri, A., Hasan, D..., Alsalem, M. 2019. Genotoxicity assessment in autism spectrum disorder patients using sister chromatid exchange and chromosomal aberration assays.
- Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D. L., Maenner, M. J., Daniels, J., Warren, Z., ... Dowling, N. F. 2018. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR. Surveillance Summaries*, 67(6), 1–23. doi:10.15585/mmwr.ss6706a1
- Balta, S., Demirer, Z., Aparci, M., Yildirim, A. O., & Ozturk, C. 2015. The lymphocyte-monocyte ratio in clinical practice. *Journal of Clinical Pathology*, 69(1), 88–89. doi:10.1136/jclinpath-2015-203233
- Centers for Disease Control and Prevention. 2019. *Data and Statistics on Autism Spectrum Disorder*. [daring] Tersedia pada: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html> [Diakses pada 8 Juni 2019].
- Dahlan, S. M. 2013. *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel*. Jakarta: Salemba Medika
- Di Marco, B., Bonaccorso, C. M., Aloisi, E., D'Antoni, S., & Catania, M. V. 2016. Neuro-Inflammatory Mechanisms in Developmental Disorders Associated with Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder: A Neuro-Immune Perspective. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets (2016) 15*: 448. <https://doi.org/10.2174/1871527315666160321105039>
- Dickerson, A. S., Pearson, D. A., Loveland, K. A., Rahbar, M. H., & Filipek, P. A. 2014. Role of parental occupation in autism spectrum disorder diagnosis and severity. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8(9), 997–1007. doi:10.1016/j.rasd.2014.05.007

- Fauci, A. S., & Dale, D. C. 1975. Alternate-day prednisone therapy and human lymphocyte subpopulations. *The Journal of clinical investigation*, 55(1), 22–32. doi:10.1172/JCI107914
- Fett-Conte, A. C., Bossolani-Martins, A. L., & Rosan, D. B. A. 2015. Etiology of Autism the Complexity of Risk Factors in Autism Spectrum Disorder. In *Autism Spectrum Disorder - Recent Advances*. InTech. doi:10.5772/59109
- Gładysz, D., Krzywdzi ska, A., & Hozyasz, K. K. 2018. *Immune Abnormalities in Autism Spectrum Disorder—Could They Hold Promise for Causative Treatment?* *Molecular Neurobiology*, 55(8), 6387–6435. doi:10.1007/s12035-017-0822-x
- Griesi-Oliveira, K., & Sertié, A. L. 2017. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 15(2), 233–238. doi:10.1590/S1679-45082017RB4020
- Hermawati, D., Utari, A., Desiningrum, D. R., Kristiana, I. F., Faradz, S. M. 2014. Penerapan Pemeriksaan dan Terapi Komprehensif terhadap Orang Autis. *Info* 16(3), 73-78
- Hossain, M. D., Ahmed, H. U., Jalal Uddin, M. M., Chowdhury, W. A., Iqbal, M. S., Kabir, R. I., ... Sarker, M. 2017. Autism Spectrum disorders (GSA) in South Asia: a systematic review. *BMC psychiatry*, 17(1), 281. doi:10.1186/s12888-017-1440-x
- Jain, A., Marshall, J., Buikema, A., Bancroft, T., Kelly, J. P., & Newschaffer, C. J. (2015). *Autism Occurrence by MMR Vaccine Status Among US Children With Older Siblings With and Without Autism*. *JAMA*, 313(15), 1534. doi:10.1001/jama.2015.3077
- Karst, J. S., & Van Hecke, A. V. 2012. Parent and Family Impact of Autism Spectrum Disorders: A Review and Proposed Model for Intervention Evaluation. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 15(3), 247–277. doi:10.1007/s10567-012-0119-6
- Kaufmann, S. H. E. 2007. The contribution of immunology to the rational design of novel antibacterial vaccines. *Nature Reviews Microbiology*, 5(7), 491–504. doi:10.1038/nrmicro1688
- Kaushansky, K., & Williams, W. J. 2010. *Williams Hematology*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Kiswari, Rukman. 2014. *Hematologi dan Transfusi*. Jakarta: Erlangga
- Kleinman, J. M., Robins, D. L., Ventola, P. E., Pandey, J., Boorstein, H. C., Esser, E. L., ... Fein, D. 2008. The modified checklist for autism in toddlers: a follow-up study investigating the early detection of autism spectrum

- disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 38(5), 827–839. doi:10.1007/s10803-007-0450-9
- Kliegman, R., Stanton, B., In Behrman, R. E., St. Geme, J. W., Schor, N. F., & Nelson, W. E. (2016). *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia: Elsevier.
- Kutlu, A. & Cevher Binici, N. 2018. Does increased neutrophil-lymphocyte ratio predict autism spectrum disorder?. *Anadolu Psikiyatri Derg*; 19(6):607-614
- Leffa, D. T., Torres, I. L. S., & Rohde, L. A. 2018. A Review on the Role of Inflammation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuroimmunomodulation*, 1–6. doi:10.1159/000489635
- Li, Q., & Zhou, J.-M. 2016. The microbiota–gut–brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*, 324, 131–139. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.03.013
- Liu, Q., Chen, M.-X., Sun, L., Wallis, C. U., Zhou, J.-S., Ao, L.-J., ... Sham, P. C. 2019. Rational use of mesenchymal stem cells in the treatment of autism spectrum disorders. *World Journal of Stem Cells*, 11(2), 55–72. doi: 10.4252/wjsc.v11.i2.55
- López-Cacho, J. M., Gallardo, S., Posada, M., Aguerri, M., Calzada, D., Mayayo, T., ... Cárdbaba, B. 2016. Characterization of immune cell phenotypes in adults with autism spectrum disorders. *Journal of Investigative Medicine*, 64(7), 1179–1185. doi:10.1136/jim-2016-000070
- Mazza, M. G., Tringali, A. G. M., Rossetti, A., Botti, R. E., & Clerici, M. 2019. Cross-sectional study of neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in mood disorders. *General Hospital Psychiatry*, 58, 7–12. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2019.02.003
- McKenzie, S. B., Williams, J. L., & Landis-Piwowar, K. 2015. *Clinical laboratory hematology*. New Jersey: Pearson.
- Meltzer, A., & Van de Water, J. 2016. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 284–298. doi: 10.1038/npp.2016.158
- Mostafa, G. A., Al Shehab, A., & Fouad, N. R. 2009. Frequency of CD4+CD25high Regulatory T Cells in the Peripheral Blood of Egyptian Children With Autism. *Journal of Child Neurology*, 25(3), 328–335. doi: 10.1177/0883073809339393
- Noriega, D. B., & Savelkoul, H. F. J. 2013. Immune dysregulation in autism spectrum disorder. *European Journal of Pediatrics*, 173(1), 33–43. doi:10.1007/s00431-013-2183-4

- Okeke, E. B., & Uzonna, J. E. 2019. The Pivotal Role of Regulatory T Cells in the Regulation of Innate Immune Cells. *Frontiers in immunology*, 10, 680. doi:10.3389/fimmu.2019.00680
- Ousley, O., & Cermak, T. 2014. Autism Spectrum Disorder: Defining Dimensions and Subgroups. *Current developmental disorders reports*, 1(1), 20–28. doi:10.1007/s40474-013-0003-1
- Özdin, S., & Böke, Ö. 2019. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in different stages of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 271, 131–135. doi:10.1016/j.psychres.2018.11.043
- Pangestu, F. & Fibriana, A. I. 2017. Faktor risiko kejadian autisme. *Higeia Journal of Public Health Research and Development*, 1(2), 141-150
- Parker, W., Hornik, C. D., Bilbo, S., Holzkecht, Z. E., Gentry, L., Rao, R., ... Nevison, C. D. 2017. The role of oxidative stress, inflammation and acetaminophen exposure from birth to early childhood in the induction of autism. *Journal of International Medical Research*, 45(2), 407–438. doi:10.1177/0300060517693423
- Prave Kumar, K., Nicholls, A. J., & Wong, C. H. Y. (2018). *Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease. Cell and Tissue Research*, 371(3), 551–565. doi:10.1007/s00441-017-2753-2
- Price, S.A., & Wilson, L.M. 2013. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Edisi VI*. Jakarta: EGC.
- Ranjan, S., & Nasser, J. A. 2015. *Nutritional Status of Individuals with Autism Spectrum Disorders: Do We Know Enough? Advances in Nutrition*, 6(4), 397–407. doi:10.3945/an.114.007914
- Rinehart, J. J., Sagone, A. L., Balcerzak, S. P., Ackerman, G. A., & LoBuglio, A. F. (1975). *Effects of Corticosteroid Therapy on Human Monocyte Function. New England Journal of Medicine*, 292(5), 236–241. doi:10.1056/nejm197501302920504
- Rodak, B. F., Keohane, E. M., Walenga, J. M., & Smith, L. J. 2016. *Rodak's Hematology: Clinical principles and applications* (Fifth Edition.). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Rosales, C. 2018. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types?. *Frontiers in physiology*, 9, 113. doi:10.3389/fphys.2018.00113
- Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. 2015. *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry (Eleventh edition)*. Philadelphia: Wolters Kluwer.

- Schendel, D., & Bhasin, T. K. 2008. Birth Weight and Gestational Age Characteristics of Children With Autism, Including a Comparison With Other Developmental Disabilities. *PEDIATRICS*, 121(6), 1155–1164. doi:10.1542/peds.2007-1049
- Scordino, T. 2016. *Lymphocyte*. [daring] ImageBank. Tersedia pada: <https://imagebank.hematology.org/image/60510/lymphocyte>. [Diakses pada 8 Juni 2019].
- Stanojevi, N., Nenadovi, V., Fati, S., & Stoki, M. 2017. Exploring factors of stress level in parents of children with autistic spectrum disorder. *Specijalna edukacija i rehabilitacija*, 16(4), 445-463
- Subramanyam, A. A., Mukherjee, A., Dave, M., & Chavda, K. 2019. Clinical practice guidelines for autism spectrum disorders. *Indian J Psychiatry*;61, Suppl S2:254-69
- Sun, X., & Allison, C. 2010. A review of the prevalence of Autism Spectrum Disorder in Asia. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(2), 156–167. doi:10.1016/j.rgsa.2009.10.003
- Tural Hesapcioglu, S., Kasak, M., Cıtak Kurt, A. N., & Ceylan, M. F. 2017. High monocyte level and low lymphocyte to monocyte ratio in autism spectrum disorders. *International Journal of Developmental Disabilities*, 65(2), 73–81. doi:10.1080/20473869.2017.1371369
- Virgo, P. 2019. *Children's Reference Ranges for FBC*. [daring] North Bristol NHS Trust. Tersedia pada: <https://www.nbt.nhs.uk/sites/default/files/Childrens%20FBC%20Reference%20Ranges.pdf> [Diakses pada 8 Juni 2019]
- Wang, F., Lu, L., Wang, S. B., Zhang, L., Ng, C. H., Ungvari, G. S., ... Xiang, Y. T. 2018. The prevalence of autism spectrum disorders in China: a comprehensive meta-analysis. *International Journal of Biological Sciences*, 14(7), 717–725. doi:10.7150/ijbs.24063
- Wignyosumarto, S., Mukhlas, M., & Shirataki, S. 1992. Epidemiological and clinical study of autistic children in Yogyakarta, Indonesia. *Kobe Journal of Medical Sciences*, 381–419.
- Wingate, M., Mulvihill, B., Kirby, R. S., Pettygrove, S., Cunniff, C., Meaney, F., ... & Kaiser, M. Y. 2012. Prevalence of autism spectrum disorders—autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveillance Summary*, 61(3), 1-19.
- World Health Organization. 2 April 2018. *Autism Spectrum Disorders*. Diunduh dari <https://www.who.int>.

- Yenkoyan, K., Grigoryan, A., Fereshetyan, K., & Yepremyan, D. 2017. Advances in understanding the pathophysiology of autism spectrum disorders. *Behavioural Brain Research*, 331, 92–101. doi:10.1016/j.bbr.2017.04.038
- Zerbo, O., Iosif, A. M., Walker, C., Ozonoff, S., Hansen, R. L., & Hertz-Picciotto, I. (2013). Is maternal influenza or fever during pregnancy associated with autism or developmental delays? Results from the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) study. *Journal of autism and developmental disorders*, 43(1), 25–33. doi:10.1007/s10803-012-1540-x