

SKRIPSI

**HUBUNGAN GANGGUAN GASTROINTESTINAL DAN
GANGGUAN PERILAKU PADA ANAK DENGAN *AUTISM*
*SPECTRUM DISORDER (ASD)***



ALIMAH PHELIA

04011381924166

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2022

SKRIPSI

**HUBUNGAN GANGGUAN GASTROINTESTINAL DAN
GANGGUAN PERILAKU PADA ANAK DENGAN *AUTISM*
SPECTRUM DISORDER (ASD)**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran**



**ALIMAH PHELIA
04011381924166**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN

**HUBUNGAN GANGGUAN GASTROINTESTINAL DAN
GANGGUAN PERILAKU PADA ANAK DENGAN
AUTISM SPECTRUM DISORDER**

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

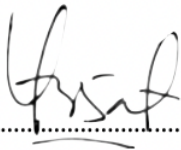
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:
Alimah Phelia
04011381924166

Palembang, 19 Januari 2023

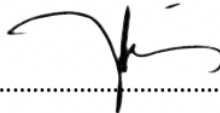
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
dr. Yudianita Kesuma, Sp.A(K), M.Kes
NIP. 1970003172009122001



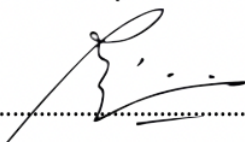
.....

Pembimbing II
dr. Hertanti Indah Lestari, Sp.A(K)
NIP. 197610092008012015




.....

Penguji I
dr. Hj. Rismarini, Sp.A(K)
NIP. 195801261985032006



.....

Penguji II
dr. Diyaz Syauki Ikhsan, Sp.KJ
NIP. 198503092009121004



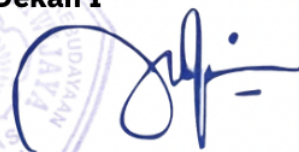
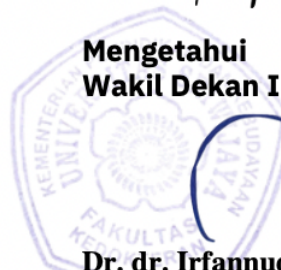
.....

**Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter**



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

**Mengetahui
Wakil Dekan I**



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi dengan judul “Hubungan Gangguan Gastrointestinal dan Gangguan Perilaku pada Anak dengan *Autism Spectrum Disorder*” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Januari 2023.

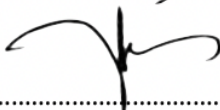
Palembang, 19 Januari 2023

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir skripsi

Pembimbing I
dr. Yudianita Kesuma, Sp.A(K), M.Kes
NIP. 1970003172009122001


.....

Pembimbing II
dr. Hertanti Indah Lestari, Sp.A(K)
NIP. 197610092008012015


.....

Penguji I
dr. Hj. Rismarini, Sp.A(K)
NIP. 195801261985032006


.....

Penguji II
dr. Diyaz Syauki Ikhsan, Sp.KJ
NIP. 198503092009121004

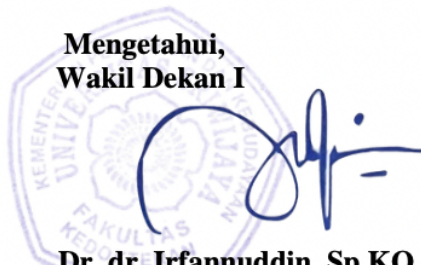

.....

**Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter**



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

**Mengetahui,
Wakil Dekan I**



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Alimah Phelia

NIM : 04011381924166

Judul : Hubungan Gangguan Gastrointestinal dan Gangguan Perilaku pada Anak *Autism Spectrum Disorder*.

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi oleh pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 19 Januari 2023



Alimah Phelia

ABSTRAK

Hubungan Gangguan Gastrointestinal dan Gangguan Perilaku pada Anak dengan *Autism Spectrum Disorder*

(Alimah Phelia, 19 Januari 2023, 150 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar belakang: *Autism Spectrum Disorder* (ASD) merupakan gangguan perkembangan saraf kompleks yang lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan, sekitar 1 dari 160 anak di dunia mengalami ASD. Individu dengan ASD memiliki kecenderungan untuk mengalami beberapa masalah kesehatan, termasuk gangguan gastrointestinal. Hal ini dikarenakan individu dengan ASD di beberapa penelitian menunjukkan disbiosis atau perubahan komposisi mikrobiota usus. Mikrobiota usus dan otak dipercaya dapat saling memengaruhi, di mana reaksi komunikasi dua arah antara usus dan otak untuk mengatur berbagai proses fungsional ini disebut *gut-brain axis*. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui prevalens anak ASD yang disertai dengan gangguan gastrointestinal dan gangguan perilaku, serta hubungan antara gangguan gastrointestinal dan gangguan perilaku pada anak dengan ASD.

Metode: Desain penelitian ini adalah observasional analitis dengan rancangan potong lintang. Penelitian ini menggunakan data primer dengan responden yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan data dilakukan dengan mengisi kuesioner PSC-17 dan kuesioner gastrointestinal dari kriteria *Rome IV* melalui wawancara kepada orang tua/wali pasien anak berusia 0—18 tahun yang baru terdiagnosis ASD dan belum menerima obat yang dapat memperbaiki perilaku, seperti risperidone.

Hasil: Dari 51 responden penelitian ini, 24 di antaranya melaporkan adanya gangguan gastrointestinal. Gangguan gastrointestinal yang paling banyak terjadi adalah konstipasi, yaitu sebanyak 23 anak. Selain itu, gangguan perilaku terdapat pada 45 anak ASD, dengan mayoritas mengalami atensi. Melalui analisis bivariat, tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara variabel diare dan konstipasi dengan gangguan perilaku pada anak ASD, sedangkan variabel nyeri abdomen, perut kembung, muntah, dan muntah tidak dapat dianalisis karena tidak ada anak yang mengeluhkan kejadian tersebut.

Kesimpulan: Terdapat hampir setengah anak ASD yang mengeluh gangguan gastrointestinal dan hampir seluruhnya menunjukkan gejala gangguan perilaku. Namun, tidak terdapat anak yang mengeluh nyeri abdomen, perut kembung, muntah, dan muntah, sehingga variabel tersebut tidak dapat dianalisis. Selain itu, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara diare dan konstipasi dengan gangguan perilaku pada anak dengan ASD.

Kata kunci: Gangguan Gastrointestinal, Gangguan Perilaku, Anak, ASD

ABSTRACT

Association between Gastrointestinal Disorders and Behavior in Children with Autism Spectrum Disorder

(Alimah Phelia, January 19, 2023, 150 pages)
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental disorder that is more common in males than females, around 1 in 160 children in the world experience ASD. Individuals with ASD have a tendency to experience a number of health problems, including gastrointestinal disorders. This is because individuals with ASD in several studies show dysbiosis or altered composition of the gut microbiota. It is believed that the gut and brain microbiota can influence each other, where the communication reaction between the gut and the brain to regulate various functional processes is called the gut-brain axis. The purpose of this study was to determine the prevalence of children with ASD accompanied by gastrointestinal disorders and behavioral disorders, as well as the relationship between gastrointestinal disorders and behavioral disorders in children with ASD.

Method: The research design is analytic observational with a cross-sectional design. This study uses primary data with respondents who meet the inclusion and exclusion criteria. Data was collected by filling out the PSC-17 questionnaire and gastrointestinal questionnaire from Rome IV criteria through interviews with parents/guardians of children aged 0—18 years who have just been diagnosed with ASD and have not received drugs that can improve behavior, such as risperidone.

Results: In this study, 24 of 51 respondents reported gastrointestinal disorders. The most common gastrointestinal disorder was constipation, which was 23 children. In addition, behavior disorders were present in 45 children with ASD, with the majority experiencing attention. Through bivariate analysis, there was no statistically significant relationship between the diarrhea and constipation variables and behavioral disorders in ASD children, while the variables of abdominal pain, bloating, nausea, and vomiting could not be analyzed because none of the children complained about the incident.

Conclusion: Nearly half of ASD children complain of gastrointestinal disorders almost all of them showed symptoms of behavioral disorders. However, there were no children who complained of abdominal pain, bloating, nausea and vomiting, so these variables could not be analyzed. In addition, there is no significant relationship between diarrhea and constipation with behavioral disorders in children with ASD.

Keywords: Gastrointestinal Disorders, Behavioral Disorders, Child, ASD

RINGKASAN

HUBUNGAN GANGGUAN GASTROINTESTINAL DAN GANGGUAN PERILAKU PADA ANAK AUTISM SPECTRUM DISORDER

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 19 Januari 2023

Alimah Phelia; Dibimbing oleh Dr. dr. Yudianita Kesuma, Sp. A (K), M. Kes dan dr. Hertanti Indah Lestari, Sp. A (K)

ASSOCIATION BETWEEN GASTROINTESTINAL DISORDER AND BEHAVIOR IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
xx + 150 halaman, 9 tabel, 2 gambar, 12 lampiran

Autism Spectrum Disorder (ASD) merupakan gangguan perkembangan saraf kompleks yang lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan, sekitar 1 dari 160 anak di dunia mengalami ASD. Individu dengan ASD memiliki kecenderungan untuk mengalami beberapa masalah kesehatan, termasuk gangguan gastrointestinal. Hal ini dikarenakan individu dengan ASD di beberapa penelitian menunjukkan disbiosis atau perubahan komposisi mikrobiota usus. Mikrobiota usus dan otak dipercaya dapat saling memengaruhi, di mana reaksi komunikasi dua arah antara usus dan otak untuk meregulasi berbagai proses fungsional ini disebut *gut-brain axis*. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui prevalens anak ASD yang disertai dengan gangguan gastrointestinal dan gangguan perilaku, serta hubungan antara gangguan gastrointestinal dan gangguan perilaku pada anak dengan ASD.

Desain penelitian ini adalah observasional analitis dengan rancangan potong lintang. Penelitian ini menggunakan data primer dengan responden yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan data dilakukan dengan mengisi kuesioner PSC-17 dan kuesioner gastrointestinal dari kriteria *Rome IV* melalui wawancara kepada orang tua/wali pasien anak berusia 0—18 tahun yang baru terdiagnosis ASD dan belum menerima obat yang dapat memperbaiki perilaku, seperti risperidone.

Dari 51 responden penelitian ini, 24 di antaranya melaporkan adanya gangguan gastrointestinal. Gangguan gastrointestinal yang paling banyak terjadi adalah konstipasi, yaitu sebanyak 23 anak. Selain itu, gangguan perilaku terdapat pada 45 anak ASD, dengan mayoritas mengalami atensi. Melalui analisis bivariat, tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara variabel diare dan konstipasi dengan gangguan perilaku pada anak ASD, sedangkan variabel nyeri abdomen, perut kembung, muntah, dan muntah tidak dapat dianalisis karena tidak ada anak yang mengeluhkan kejadian tersebut.

Kata kunci: Gangguan Gastrointestinal, Gangguan Perilaku, Anak, ASD

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN GASTROINTESTINAL DISORDER AND BEHAVIOR DISORDER IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

Scientific writing in the form of Skripsi, January 19, 2023

Alimah Phelia; Supervised by Dr. dr. Yudianita Kesuma, Sp. A (K), M. Kes and dr. Hertanti Indah Lestari, Sp. A (K)

ASSOCIATION BETWEEN GASTROINTESTINAL DISORDER AND BEHAVIOR DISORDER IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

Study Program of Medical Education, Faculty of Medicine, Sriwijaya University
xx + 150 pages, 9 tables, 2 images, 12 attachments

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental disorder that is more common in males than females, around 1 in 160 children in the world experience ASD. Individuals with ASD have a tendency to experience a number of health problems, including gastrointestinal disorders. This is because individuals with ASD in several studies show dysbiosis or changes in the composition of the gut microbiota. It is believed that the gut and brain microbiota can influence each other, where the communication reaction between the gut and the brain to regulate various functional processes is called the gut-brain axis. Therefore, it is necessary to conduct research to determine the prevalence of ASD children accompanied by gastrointestinal disorders and behavioral disorders, as well as the relationship between gastrointestinal disorders and behavioral disorders in children with ASD.

The research design is analytic observational with a cross-sectional design. This study uses primary data with respondents who meet the inclusion and exclusion criteria. Data was collected by filling out the PSC-17 questionnaire and gastrointestinal questionnaire from Rome IV criteria through interviews with parents/guardians of children aged 0—18 years who have just been diagnosed with ASD and have not received drugs that can improve behavior, such as risperidone.

In this study, 24 of 51 respondents reported gastrointestinal disorders. The most common gastrointestinal disorder was constipation, which was 23 children. In addition, behavior disorders were present in 45 children with ASD, with the majority experiencing attention. Through bivariate analysis, there was no statistically significant relationship between the diarrhea and constipation variables and behavioral disorders in ASD children, while the variables of abdominal pain, bloating, nausea, and vomiting could not be analyzed because none of the children complained about the incident.

Keywords: Gastrointestinal Disorders, Behavioral Disorders, Child, ASD

KATA PENGANTAR DAN UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadirat Allah SWT karena atas rahmat dan karunia-Nya skripsi saya yang berjudul "**Hubungan Gangguan Gastrointestinal dan Gangguan Perilaku pada Anak dengan *Autism Spectrum Disorder***" dapat diselesaikan dengan baik dan tepat waktu, Penyusunan proposal skripsi ini untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Dalam penulisan proposal skripsi ini, mustahil rasanya apabila tanpa bantuan dari beberapa pihak, maka izinkan saya menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Dr. dr. Yudianita Kesuma, Sp. A (K), M. Kes selaku dosen pembimbing I dan dr. Hertanti Indah Lestari, Sp. A (K) selaku dosen pembimbing II yang saya hormati. Beliau senantiasa memberikan waktu, tenaga, pikiran, dan tak lupa dukungan agar saya menyelesaikan skripsi dengan baik.
2. dr. Rismarini, Sp. A (K) selaku dosen pembimbing I dan dr. Diyaz Syauki Ikhsan, Sp. KJ selaku dosen pembimbing II, yang saya hormati. Beliau senantiasa memberikan waktu, tenaga, pikiran, dan dukungan dalam memberikan saran yang membangun untuk menyempurnakan skripsi saya.
3. Divisi Tumbuh Kembang dan Pediatrik Sosial FK Universitas Sriwijaya yang telah membantu dan mengizinkan saya melakukan penelitian ini.
4. Dokter peserta Program Pendidikan Spesialis Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Sriwijaya stase di Poliklinik Tumbuh Kembang Pediatrik Sosial (TKPS) RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah membantu saya dalam penelitian ini.
5. Perawat Poliklinik TKPS RSUP Mohammad Hoesin Palembang yang telah membantu saya dalam penelitian ini.
6. Mama dan Papa saya yang selalu memberikan kasih sayang, motivasi, dukungan, semangat, serta doa sedari kecil hingga masa proses penyelesaian pendidikan dan skripsi ini.

7. Keluarga besar yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang selalu mendukung, menyemangati, dan mendoakan hingga saat ini.
8. Sahabat-sahabat saya, Andana, Adira, Nafisa, Pipit, Hanifah, Nabilah, Chaca, serta Asiah yang selalu membantu, menemani, berbagi canda tawa, dan menyemangati saya sejak awal menempuh pendidikan kedokteran hingga sekarang.
9. Pihak lain yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung, yang tidak dapat disebutkan satu per satu dalam proses penyelesaian skripsi ini.

Penulis sangat menyadari bahwa banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini dan memohon saran serta kritik terhadap kekurangan dan ketidaksempurnaan yang penulis lakukan. Akhir kata, semoga Allah SWT memberikan berkah dan membalas kebaikan terhadap pihak yang telah bersedia membantu dalam penulisan skripsi ini.

Palembang, 19 Januari 2023



Alimah Phelia

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Alimah Phelia

NIM : 04011381924166

Judul : Hubungan Gangguan Gastrointestinal dan Gangguan Perilaku pada Anak
Dengan *Autism Spectrum Disorder*

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespodensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 19 Januari 2023



Alimah Phelia

DAFTAR ISI

SKRIPSI.....	I
SKRIPSI.....	II
HALAMAN PENGESAHAN.....	III
HALAMAN PERSETUJUAN.....	IV
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	III
ABSTRAK.....	VI
ABSTRACT.....	VII
RINGKASAN.....	VIII
SUMMARY.....	IX
KATA PENGANTAR DAN UCAPAN TERIMA KASIH.....	X
DAFTAR ISI.....	XIII
DAFTAR TABEL.....	XVI
DAFTAR GAMBAR.....	XVII
DAFTAR LAMPIRAN.....	XVIII
DAFTAR SINGKATAN.....	XIX
BAB 1 PENDAHULUAN.....	21
1.1 Latar Belakang.....	21
1.2 Rumusan Masalah.....	23
1.3 Tujuan Penelitian.....	23
1.3.1 Tujuan Umum.....	23
1.3.2 Tujuan Khusus.....	23
1.4 Hipotesis Penelitian.....	23
1.5 Manfaat Penelitian.....	23
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	23
1.5.2 Manfaat Praktis.....	23
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 <i>Autism Spectrum Disorder (ASD)</i>	4
2.1.1 Definisi.....	4
2.1.2 Epidemiologi.....	4
2.1.3 Etiologi.....	5
2.1.4 Manifestasi Klinis.....	7
2.1.5 Faktor Risiko.....	9
2.1.6 Klasifikasi.....	10
2.1.7 Patogenesis.....	11
2.1.8 Diagnosis.....	11

2.1.9	Tatalaksana.....	13
2.2	Gangguan Gastrointestinal	18
2.2.1	Definisi.....	18
2.2.2	Klasifikasi	18
2.2.3	Gejala Gangguan Gastrointestinal.....	19
2.3	Gangguan Gastrointestinal pada Anak dengan ASD	20
2.3.1	Karakteristik.....	21
2.3.2	Mikrobiota Usus dan Perkembangannya	22
2.3.3	Sistem <i>Brain-Gut-Microbiome</i>	23
2.3.4	Perubahan Flora Usus dan <i>Gut-Brain Axis</i>	23
2.3.5	Disregulasi Mikrobiota Usus dan Fungsi Otak pada ASD	25
2.4	Gangguan Perilaku pada Anak dengan ASD	26
2.4.1	Skrining Gangguan Perilaku	28
2.4.2	Kriteria Diagnosis ASD	30
2.5	Hubungan Gangguan Gastrointestinal dan Gangguan Perilaku pada Anak dengan ASD	32
2.6	Kerangka Teori	35
2.7	Kerangka Konsep.....	36
BAB 3 METODE PENELITIAN		37
3.1.	Jenis Penelitian.....	37
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian	37
3.3.	Populasi dan Sampel	37
3.3.1.	Populasi.....	37
3.3.2.	Sampel.....	37
3.3.3.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	39
3.4.	Variabel Penelitian	39
3.4.1.	Variabel Terikat	39
3.4.2.	Variabel Bebas	39
3.5.	Definisi Operasional	40
3.6.	Cara Pengumpulan Data.....	47
3.7.	Cara Pengolahan dan Analisis Data	47
3.7.1.	Analisis Univariat	47
3.8.	Kerangka Operasional.....	48
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN		49
4.1	Hasil	49
4.1.1	Distribusi Karakteristik Umum Subjek Penelitian.....	49

4.1.2	Distribusi Frekuensi Gangguan Gastrointestinal pada Anak dengan <i>Autism Spectrum Disorder</i>	51
4.1.3	Distribusi Frekuensi Gangguan Perilaku pada Anak dengan <i>Autism Spectrum Disorder</i>	51
4.1.4	Hubungan Gangguan Gastrointestinal dengan Gangguan Perilaku Internalisasi, Atensi, dan Eksternalisasi	52
4.2	Pembahasan	57
4.2.1	Karakteristik Umum Subjek Penelitian	57
4.2.2	Hubungan Nyeri Abdomen dengan Gangguan Perilaku pada anak ASD	58
4.2.3	Hubungan Perut Kembung dengan Gangguan Perilaku pada anak ASD	59
4.2.4	Hubungan Diare dengan Gangguan Perilaku pada Anak ASD	60
4.2.5	Hubungan Konstipasi dengan Gangguan Perilaku pada Anak ASD	60
4.2.6	Hubungan Nausea dengan Gangguan Perilaku pada Anak ASD	61
4.2.7	Hubungan Muntah dengan Gangguan Perilaku pada Anak ASD	62
4.3	Keterbatasan Penelitian	62
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN		63
5.1	Kesimpulan	63
5.2	Saran	63
DAFTAR PUSTAKA		24
LAMPIRAN		70

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.1 Prevalens anak ASD berdasarkan jaringan ADDM 2000-2018	5
Tabel 2.2 Formulir Penilaian <i>Pediatric Symptom Checklist-17</i> (PSC-17).....	30
Tabel 3.1 Definisi Operasional	40
Tabel 4.1 Distribusi Karakteristik Umum Subjek Penelitian (n=51).....	50
Tabel 4.2 Distribusi Frekuensi Gangguan Gastrointestinal pada Anak dengan ASD (n=51).....	51
Tabel 4.3 Distribusi Gangguan Perilaku pada Anak dengan ASD (n=51)	52
Tabel 4.4 Hubungan Gangguan Gastrointestinal dengan Hanya Satu Aspek Gangguan Perilaku (n=51)	53
Tabel 4.5 Hubungan Gangguan Gastrointestinal dengan Dua Aspek Gangguan Perilaku (n=51)	54
Tabel 4.6 Hubungan Gangguan Gastrointestinal terhadap Semua Aspek Gangguan Perilaku (n=51)	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1 <i>Gut-brain axis</i> . Komunikasi dua arah antara usus dan otak menggunakan saraf vagus aferen dan eferen.	24
Gambar 2 Mikrobiota usus yang tidak teratur dan kelainan usus terkait di ASD .	25

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1 Lembar <i>informed consent</i>	70
Lampiran 2 Karakteristik Orang Tua/Wali Pasien.....	72
Lampiran 3 Karakteristik Pasien	75
Lampiran 4 Formulir Penilaian PSC-17.....	78
Lampiran 5 Kuesioner Gangguan Gastrointestinal Fungsional pada Anak	80
Lampiran 6 Hasil <i>Output</i> SPSS.....	83
Lampiran 7 Sertifikat Kelayakan Etik.....	114
Lampiran 8 Surat Izin Penelitian.....	115
Lampiran 9 Surat Undangan Sidang Hasil.....	116
Lampiran 10 Hasil Pemeriksaan Plagiasi dengan Turnitin	117
Lampiran 11 Dokumentasi selama Penelitian.....	118
Lampiran 12 Artikel.....	119

DAFTAR SINGKATAN

ASD	: <i>autism spectrum disorders</i>
DSM	: <i>diagnostic and statistical manual of mental disorders</i>
CDC	: <i>centre of disease control</i>
WHO	: <i>world health organization</i>
fGIDs	: <i>functional gastrointestinal diseases</i>
SSP	: <i>sistem saraf pusat</i>
IBD	: <i>irritable bowel disease</i>
GERD	: <i>gastroesophageal reflux disease</i>
ADDM	: <i>autism and developmental disabilities monitoring</i>
ADNP	: <i>activity dependent neuroprotector homeobox</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
RNA	: <i>ribonucleic acid</i>
miRNAs	: <i>microRNAs</i>
ProSAP/Shank:	<i>protein stability analysis pod/shank</i>
AAP	: <i>American Academy of Pediatrics</i>
PDD-NOS	: <i>pervasive developmental disorder not otherwise specified</i>
ADHD	: <i>attention deficit/hyperactivity disorder</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
ETC	: <i>electron transport chain</i>
ABA	: <i>applied behavior analysis</i>
DTT	: <i>discrete trial training</i>
PRT	: <i>pivotal response training</i>
TEACCH	: <i>treatment and education of autistic and related communication handicapped children</i>
RDI	: <i>relationship development intervention</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
ABC-I	: <i>abberant behavior checklist-iceberg</i>
CGI-I	: <i>clinical global impression-improvement</i>
CBT	: <i>cognitive behavior therapy</i>

BGM	: <i>brain-gut-microbiome</i>
ENS	: <i>enteric nervous system</i>
BBB	: <i>blood-brain barrier</i>
GABA	: <i>gamma-aminobutyric acid</i>
ADAM	: <i>a disintegrin and metalloprotease</i>
CBCL	: <i>child behavior checklist</i>
PSC-17	: <i>pediatric symptom checklist-17</i>
SPSS	: <i>software statistical package for social science</i>
PR	: <i>prevalence ratio</i>
95% CI	: <i>95% confidence interval</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Autism Spectrum Disorders (ASD) merupakan gangguan perkembangan saraf kompleks dengan ciri terjadi dua defisit inti: gangguan komunikasi dan interaksi sosial persisten, serta pola perilaku dan minat yang terbatas dan berulang.¹ Gejala tersebut akhirnya mengakibatkan cara seseorang berinteraksi dengan orang lain, berkomunikasi, belajar, dan berperilaku.² Meskipun ASD dapat terdeteksi pada usia berapa pun, tetapi tetap disebut sebagai “gangguan perkembangan” karena biasanya gejala akan muncul pada dua tahun pertama kehidupan.³ Ada beberapa manifestasi klinis anak dengan gangguan ASD menurut *diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition text revision* (DSM-5-TR), adalah: gangguan komunikasi dan interaksi dengan orang lain, minat terbatas dan perilaku berulang, gejala yang memengaruhi kemampuan untuk berfungsi di sekolah, pekerjaan, dan bidang kehidupan lainnya.²

Berdasarkan data yang diambil dari *centre of disease control* (CDC) di Amerika memperkirakan angka kejadian anak dengan ASD di tahun 2018 ialah 1 dari 59 anak, meningkat sebesar 15% dibandingkan daripada tahun 2014 yaitu 1 dari 68 anak. Sementara *world health organization* (WHO) memperkirakan 1 dari 160 anak-anak di dunia menderita ASD. Di Indonesia, data akurat tentang prevalens anak dengan ASD belum tersedia, tetapi diprediksi akan terus meningkat. Hal ini bisa diketahui dari data kunjungan ke rumah sakit bagian tumbuh kembang anak yang terus meningkat.²

Anak dengan ASD memiliki kecenderungan untuk mengalami beberapa masalah kesehatan, seperti gejala gastrointestinal bawah, termasuk diare, konstipasi, dan gejala gastrointestinal atas, seperti mual, muntah, dan nyeri pada abdomen jika dibandingkan dengan anak lain seumurannya.⁴ Menurut studi dari Parmeggiani et al, prevalens gangguan gastrointestinal pada anak dengan ASD bervariasi antara 9% hingga 70% atau bisa jadi lebih tinggi.⁵ Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Istri et al, yaitu sebanyak 39 anak (69,6%) dari 56 anak total sampel ASD mengalami gangguan gastrointestinal dengan gejala yang paling sering muncul adalah konstipasi (35,7%).² Studi

lainnya yang dilakukan oleh Neuhaus et al mendapatkan sebanyak 37,7% dari 2.576 anak ASD mengalami masalah gastrointestinal dengan gejala terseringnya juga adalah konstipasi, yaitu 24,1%, diikuti dengan diare (10,6%), nyeri abdomen (5,1%), perut kembung (4,6%), dan muntah (4,1%).⁶ Gangguan gastrointestinal juga terbagi menjadi gangguan gastrointestinal fungsional dan gangguan gastrointestinal struktural. Gangguan gastrointestinal fungsional dideskripsikan sebagai gangguan interaksi usus-otak (*gut-brain*), diartikan sebagai akibat dari kombinasi gejala yang memengaruhi motilitas, hipersensitivitas, kekebalan, dan perubahan lain pada mukosa, yang menginduksi penyakit pada tubuh pasien, yang tidak disebabkan oleh kelainan anatomi atau motilitas.⁷

Gejala gastrointestinal yang terjadi berpotensi tumpang-tindih (*overlap syndrome*) dengan gejala ASD melalui suatu patogenesis yang berbeda termasuk dari mekanisme yang disebut “*gut-brain axis*” yang berperan terhadap perubahan perilaku dan kognisi anak.⁸ Kesenjangan mikrobioma usus yang disebut juga disbiosis terbukti sebagai kontributor utama disregulasi sistem pada patogenesis kondisi metabolik kardiovaskular, neuroimun, dan *neurobehavioral*. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pada anak dengan ASD terdapat perubahan yang cukup signifikan dalam komposisi mikrobiota ususnya. Selain itu, perubahan komposisi mikrobiota usus (*dysbiosis*) pada anak dengan ASD bisa berperan pada gejala gastrointestinal dan SSP.⁹

Dalam mendiagnosis anak dengan ASD yang juga mengalami gangguan gastrointestinal dapat dibantu dengan penggunaan konsep *overlap syndrome* antara ASD dan gangguan gastrointestinal. Hal lainnya seperti perburukan perilaku nonverbal yang tidak diketahui penyebabnya (kecemasan, menyakiti diri sendiri, pola tidur terganggu, agitasi, agresi) harus dikaitkan dengan kemungkinan ini, yang kemudian dapat mempersingkat waktu untuk mendiagnosis dan dapat segera dilakukan pengobatan. Dengan demikian, Gejala gastrointestinal dan ASD dapat diringankan melalui pengurangan stress, ketidaknyamanan, dan rasa sakit. Selain itu, juga bisa mencegah anak dari eksperimen diet yang tidak dibutuhkan dan tidak sesuai dengan indikasi medis.⁸

Dengan mengidentifikasi hubungan antara gangguan gastrointestinal dengan gangguan perilaku pada anak dengan ASD akan membuka wawasan dan pemahaman lebih tentang ASD. Daripada itu, penelitian lebih lanjut dan sistematis tentang ASD ini

dibutuhkan untuk membantu agar waktu yang dibutuhkan dalam diagnosis dan melakukan terapi yang sesuai dengan indikasi medis dapat dipercepat.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan gangguan gastrointestinal dan gangguan perilaku pada anak dengan *Autism Spectrum Disorder* (ASD)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan gangguan gastrointestinal dan gangguan perilaku pada anak dengan ASD.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui prevalens gangguan gastrointestinal pada anak ASD

1.3.2.2 Mengetahui prevalens gangguan perilaku pada anak ASD

1.3.2.3 Mengetahui hubungan antara variabel gangguan gastrointestinal dan gangguan perilaku pada anak ASD.

1.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara gangguan gastrointestinal dan gangguan perilaku pada anak dengan ASD.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai sumber data untuk penelitian selanjutnya yang membahas mengenai hubungan antara gangguan gastrointestinal dan gangguan perilaku pada anak dengan ASD.

1.5.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini jika terbukti terdapat hubungan antara gangguan gastrointestinal dan gangguan perilaku pada anak ASD diharapkan dapat dijadikan bahan edukasi dan referensi bagi petugas kesehatan untuk mempersingkat waktu yang dibutuhkan untuk mendiagnosis dan memutuskan terapi yang sesuai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chernikova MA, Flores GD, Kilroy E, Labus JS, Mayer EA, Aziz-Zadeh L. The Brain-Gut-Microbiome System: Pathways and Implications for Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*. 2021 Dec 16;13(12):4497.
2. Istri AA, Siswandewi A, Kamiati L, Silakarma D. Prevalensi gangguan gastrointestinal pada anak autism spectrum disorder (ASD) di Pusat Layanan Autis Kota Denpasar tahun 2017 [Internet]. Available from: <http://ojs.unud.ac.id/index.php/eum>
3. National Institute of Mental Health. Autism Spectrum Disorder. U.S. Department of Health and Human Services. 2022.
4. Ferguson BJ, Dovgan K, Takahashi N, Beversdorf DQ. The relationship among gastrointestinal symptoms, problem behaviors, and internalizing symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Front Psychiatry*. 2019 Apr 1;10.
5. Parmeggiani A. Gastrointestinal Disorders and Autism. In: Patel VB, Preedy VR, Martin CR, editors. *Comprehensive Guide to Autism*. New York: Springer; 2014.
6. Neuhaus E, Bernier RA, Tham SW, Webb SJ. Gastrointestinal and psychiatric symptoms among children and adolescents with autism spectrum disorder. *Front Psychiatry*. 2018;9.
7. Penzol MJ, Salazar De Pablo G, Llorente C, Moreno C, Hernández P, Dorado ML, et al. Functional gastrointestinal disease in autism spectrum disorder: A retrospective descriptive study in a clinical sample. *Front Psychiatry*. 2019 Apr 1;10.
8. Jolanta Wasilewska J, Klukowski M. Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks – a possible new overlap syndrome. *Pediatric Health Med Ther*. 2015 Sep;153.
9. Fattorusso A, di Genova L, Dell'isola GB, Mencaroni E, Esposito S. Autism spectrum disorders and the gut microbiota. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019.
10. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Vol. 392, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 508–20.
11. American Psychiatric Association - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders _ Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™-American Psychiatric Association Publishing (2022). 2022.
12. World Health Organization. Chapter 6: Mental, Behavioural or Neurodevelopmental Disorders. *International Classification of Diseases 11th revision (ICD-11)*. 2022.
13. World Health Organization. *Autism*. 2022.
14. Matthew J. Maenner PKASPAVBP. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2021.

15. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: Definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. Vol. 9, *Translational Pediatrics*. AME Publishing Company; 2020. p. S55–65.
16. Medlineplus. Autism Spectrum Disorder. Medlineplus Genetics. 2021.
17. Mayo Clinic. Autism Spectrum Disorder. Mayo Foundation for Medical Education and Research. 2018.
18. Yoon S, Choi J, Lee W, Do J. Genetic and Epigenetic Etiology Underlying Autism Spectrum Disorder. *J Clin Med*. 2020 Mar 31;9(4):966.
19. National Institute of Environment and Health Sciences. Autism. US Department of Health and Human Services. 2021.
20. CDC. Autism Spectrum Disorder (ASD). U.S. Department of Health & Human Services. 2022.
21. Matthew Hoffman M. What Are the Types of Autism Spectrum Disorders? WebMD. 2020.
22. State of Alaska. Autism: Types of Autism Spectrum Disorders. Alaska Department of Health. 2022.
23. Liu X, Lin J, Zhang H, Khan NU, Zhang J, Tang X, et al. Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder—Current Progress of Mechanisms and Biomarkers. *Front Psychiatry*. 2022 Mar 1;13.
24. CDC. Autism Spectrum Disorder (ASD). U.S. Department of Health & Human Services. 2022.
25. Kemenkes RI. Pedoman Pelaksanaan Stimulasi, Deteksi, dan Intervensi Dini Tumbuh Kembang Anak. 2016.
26. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, Kuo DZ, Apkon CS, Davidson LF, et al. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2020 Jan 1;145(1).
27. CDC. Treatment and Intervention Services for Autism Spectrum Disorder. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. 2022.
28. Ismet I. Intervensi Anak Usia Dini Penyandang Autis. 2019; Available from: <http://journal2.uad.ac.id/index.php/jecce>
29. Subramanyam AA, Mukherjee A, Dave M, Chavda K. Clinical Practice Guidelines for Autism Spectrum Disorders. *Indian J Psychiatry*. 2019 Jan;61(Suppl 2):254–69.
30. Stepanova E, Dowling S, Phelps M, Findling RL. Pharmacotherapy of emotional and behavioral symptoms associated with autism spectrum disorder in children and adolescents [Internet]. 2017. Available from: www.dialogues-cns.org
31. National Alliance on Mental Illness. Risperidone (Risperidal). National Alliance on Mental Illness. 2016.
32. Watson AR, Brewer A. Abilify. Psych Central. 2021.
33. Hardey S, Thomas S, Stein S, Kelley R, Ackermann K. How Long Does Ritalin Stay in Your System. American Addiction Centers. 2022.

34. Harvard Health Publishing. Going Off Antidepressants. Harvard Health. 2022.
35. How Fast Do Bipolar Meds Works? Mental Health America.
36. Cleve and Clinic. Gastrointestinal Disease. 2021.
37. Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2021 Jan 1;21(1):44–52.
38. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. Vol. 396, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 1664–74.
39. Claire M. Wilson MPAMCAAJSEMFNCCJF and MHKMFCCCO. *Functional Gastrointestinal Disorders in Pediatric and Adolescent Patients*. American College of Gastroenterology. 2013.
40. Medlineplus. Abdominal Pain. US National Library of Medicine. 2021.
41. Mari A, Backer FA, Mahamid M, Amara H, Carter D, Boltin D, et al. Bloating and Abdominal Distension: Clinical Approach and Management. *Adv Ther*. 2019 Mar 16;36(5):1075.
42. Carol D. Berkowitz. *Berkowitz’s Pediatrics: A Primary Care Approach*. 6th ed. Kelly M, Underhile L, editors. American Academy of Pediatrics; 2020.
43. Jani B, Marsicano E. Constipation: Evaluation and Management. *Mo Med*. 2018 May;236.
44. Diaz S; BK; MMD. Constipation. *StatPearls [Internet]*. 2022 May 22;
45. Antunes C; AA; CSA. Gastroesophageal Reflux Disease. *StatPearls [Internet]*. 2022 Jul 4;
46. Cleve and Clinic. Nausea & Vomiting. 2019.
47. Morra ME, Elshafay A, Kansakar AR, Mehyar GM, Dang NPH, Mattar OM, et al. Definition of “persistent vomiting” in current medical literature. Vol. 96, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017.
48. Zeratsky K. Autism spectrum disorder and digestive symptoms. Mayo Foundation for Medical Education and Research. 2019.
49. Madra M, Ringel R, Margolis KG. Gastrointestinal Issues and Autism Spectrum Disorder. Vol. 29, *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2020. p. 501–13.
50. Leader G, Abberton C, Cunningham S, Gilmartin K, Grudzien M, Higgins E, et al. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
51. Restrepo B, Angkustsiri K, Taylor SL, Rogers SJ, Cabral J, Heath B, et al. Developmental–behavioral profiles in children with autism spectrum disorder and co-occurring gastrointestinal symptoms. *Autism Research*. 2020 Oct 1;13(10):1778–89.

52. Cryan JF, O KJ, M Cowan CS, Sandhu K v, S Bastiaanssen TF, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* [Internet]. 2019;99:1877–2013. Available from: www.prv.org
53. National Human Genome Research Institute. Microbiome. US Department of Health and Human Services. 2022.
54. Hsiao EY. Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. Vol. 22, *Harvard Review of Psychiatry*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 104–11.
55. Felice V, O'Mahony S. The Microbiome and Disorders of The Central Nervous System. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017 Jan;160:1–13.
56. Yu Y, Zhao F. Microbiota-gut-brain axis in autism spectrum disorder. *Journal of Genetics and Genomics*. 2021 Sep;48(9):755–62.
57. Zheng Y, Verhoeff TA, Perez Pardo P, Garssen J, Kraneveld AD. The Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorder: A Focus on the Metalloproteases ADAM10 and ADAM17. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 24;22(1):118.
58. Vuong HE, Hsiao EY. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry*. 2017 Mar;81(5):411–23.
59. Xu M, Xu X, Li J, Li F. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2019 Jul 17;10.
60. Marotta R, Risoleo MC, Messina G, Parisi L, Carotenuto M, Vetri L, et al. The Neurochemistry of Autism. *Brain Sci*. 2020 Mar 13;10(3):163.
61. Belardinelli C, Raza M. Comorbid Behavioral Problems and Psychiatric Disorders in Autism Spectrum Disorders. *J Child Dev Disord*. 2016;02(02).
62. CDC. Behavior or Conduct Problems in Children. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention. 2022.
63. Guerrero S, Menghini D, Napoli E, di Vara S, Valeri G, Vicari S. Assessment of Psychopathological Comorbidities in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder Using the Child Behavior Checklist. *Front Psychiatry*. 2019 Jul 26;10.
64. Seattle Children. Pediatric Symptom Checklist PSC-17 Description. Primary Care Principles for Child Mental Health.
65. Liu J, Burgess Y, DiStefano C, Pan F, Jiang N. Validating the Pediatric Symptoms Checklist–17 in the Preschool Environment. *J Psychoeduc Assess*. 2020 Jul 15;38(4):460–74.
66. Rylaarsdam L, Guemez-Gamboa A. Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. Vol. 13, *Frontiers in Cellular Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2019.
67. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2014 May 1;133(5):872–83.

68. Prosperi M, Santocchi E, Muratori F, Narducci C, Calderoni S, Tancredi R, et al. Vocal and motor behaviors as a possible expression of gastrointestinal problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *BMC Pediatr.* 2019 Nov 29;19(1).
69. Nugraheni PA, Diarsvitri W. Kaitan antara Gangguan Perkembangan dan Perilaku Anak dengan Gut-Brain Axis. *Surabaya Biomedical Journal.* 2022 Jan 28;1(2).
70. van 't Hof M, Tisseur C, van Berckeleer-Onnes I, van Nieuwenhuyzen A, Daniels AM, Deen M, et al. Age at autism spectrum disorder diagnosis: A systematic review and meta-analysis from 2012 to 2019. *Autism.* 2021 May 19;25(4):862–73.
71. Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Jafarpour S, Abdoli N, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr.* 2022 Dec 8;48(1):112.
72. Qiu S, Lu Y, Li Y, Shi J, Cui H, Gu Y, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in Asia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020 Feb;284:112679.
73. Dong HY, Feng JY, Li HH, Yue XJ, Jia FY. Non-parental caregivers, low maternal education, gastrointestinal problems and high blood lead level: predictors related to the severity of autism spectrum disorder in Northeast China. *BMC Pediatr.* 2022 Dec 3;22(1):11.
74. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The Familial Risk of Autism. *JAMA.* 2014 May 7;311(17):1770.
75. Hernawan AD, Diringrung A, Jati SN. Risk Factors of Autism Spectrum Disorder (ASD). *Unnes Journal of Public Health.* 2018 Jan;
76. Andoy Galvan JA, Ramalingam PN, Patil SS, bin Shobri MAS, Chinna K, Sahrir MS, et al. Mode of delivery, order of birth, parental age gap and autism spectrum disorder among Malaysian children: A case-control study. *Heliyon.* 2020 Oct;6(10):e05068.
77. Lai KYC, Leung PWL, Hung SF, Shea CKS, Mo F, Che KiKI, et al. Gastrointestinal problems in chinese children with autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:1807–15.
78. El-Sonbaty M, Fathy A, Aljohani A, Fathy A. Assessment of Behavioural Disorders in Children with Functional Constipation. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Dec 13;7(23):4019–22.