

Interaksi Faktor Genetik dan Lingkungan pada *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*

Genetics and Environment Factors in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

Oleh: Frida Ayu N.H. ¹⁾, Yunias Setiawati ²⁾

-
- ¹⁾ Dokter umum, peserta PPDS 1 Ilmu Kedokteran Jiwa (Psikiatri) Departemen/ SMF Ilmu Kedokteran Jiwa FK Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
Corresponding address : fridaayu123@gmail.com
- ²⁾ Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa, Staf pengajar pada Departemen/SMF Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga /RSU Dr. Soetomo, Surabaya.

ABSTRAK

Attention Deficit /Hyperactivity Disorder (ADHD) merupakan gangguan neurodevelopmental yang ditandai dengan kesulitan memusatkan perhatian disertai hiperaktivitas dan impulsivitas yang terjadi. Prevalensi global cukup tinggi diantara anak-anak, dan lebih dari setengahnya berlanjut hingga dewasa. Faktor genetik memegang peranan penting pada ADHD. Polimorfisme sejumlah gen ditengarai berperan pada sintesa molekuler bermasalah pada ADHD. Faktor lingkungan juga berhubungan dengan risiko ADHD. Paparan faktor lingkungan dapat memoderasi faktor genetik pada ADHD, dan demikian juga faktor genetik menyumbang kerentanan pada individu ADHD saat terpapar faktor risiko dari lingkungan. Interaksi faktor genetik dan lingkungan juga berkontribusi terhadap risiko ADHD, meski mekanisme interaksi kedua faktor ini belum diketahui secara pasti.

Kata kunci : ADHD, genetik, lingkungan

ABSTRACT

Attention Deficit /Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by difficulty focusing on hyperactivity and impulsivity. Global prevalence is quite high among children, and more than half continue into adulthood. Genetic factors play an important role in ADHD. Polymorphisms of a number of genes are thought to have a role in molecular synthesis problem in ADHD. Environmental factors are also associated with the risk of ADHD. Exposure to environmental factors can moderate genetic factors in ADHD, and similarly genetic factors contribute to vulnerability in ADHD individuals when exposed to risk factors from the environment. The interaction of genetic and environmental factors also contributes to the risk of ADHD, although the interaction mechanism of these two factors is not certainty known.

Keywords : ADHD, genetics, environment

PENDAHULUAN

Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) adalah gangguan neurodevelopmental yang paling umum didiagnosis di antara anak-anak usia sekolah. Gangguan ini ditandai oleh kesulitan memusatkan perhatian disertai hiperaktivitas dan impulsivitas, yang muncul sebelum usia 12 tahun, minimal dalam 2 setting tempat yang berbeda, misalnya di rumah dan di sekolah (Andrés Martin *et al.*, 2018). Prevalensi ADHD di dunia berkisar antara 2% hingga 7%, dan rata-rata sekitar 5% diantara anak-anak (Sayal *et al.*, 2018), dan 60% diantaranya bisa berlanjut hingga dewasa (Targum *et al.*, 2016).

Diagnosis ADHD lebih merupakan diagnosis fenomenologis daripada etiologis, sebab banyak faktor yang terlibat dan diduga menjadi etiologi, namun bermanifestasi sebagai gejala yang sama. Predisposisi genetik tentu saja merupakan kausa utama, namun beberapa faktor lingkungan dicurigai sebagai faktor risiko ADHD (Andrés Martin *et al.*, 2018). Hipotesis adanya gangguan sistem dopaminergik mendominasi beberapa studi mengenai neurobiology ADHD. Polimorfisme gen yang berhubungan dengan dopamin seperti DAT1, DRD4, DRD5, SCL6A3, SNAP 25 diduga berkontribusi terhadap sintesa molekuler bermasalah (Dark, Homman-ludiye and Bryson-richardson, 2018).

Faktor lingkungan ikut memberikan kontribusi terhadap ADHD, termasuk diantaranya adalah zat aditif pada makanan, kontaminasi zat kimia (Perera *et al.*, 2018) kontaminasi logam berat (Hong, 2015), paparan rokok dan alkohol, serta kebiasaan merokok pada ibu selama kehamilan, komplikasi persalinan dan berat badan lahir rendah. Banyak penelitian baru-baru ini secara khusus menguji hubungan antara ADHD dan faktor-faktor tersebut (Gould *et al.*, 2018).

Mekanisme patogenesis dari interaksi ekspresi genetik dengan faktor lingkungan -fisik, kimiawi, nutrisi, psikososial- bisa bervariasi antara individu ADHD satu dengan lainnya, meski memiliki manifestasi klinis yang sama. Penelitian yang dilakukan merupakan upaya awal untuk memperoleh penjelasan mengenai mekanisme faktor lingkungan berinteraksi dengan faktor genetik dalam memediasi simptom ADHD. Mekanisme neurobiologis secara pasti dari interaksi ini hingga sekarang belum jelas. Beberapa penelitian sulit mendapatkan desain yang dapat memastikan bahwa hanya variabel tunggal seperti faktor lingkungan yang menyebabkan simptom ADHD. Ulasan dalam tinjauan pustaka ini menjelaskan peran faktor tersebut dan interaksinya pada ADHD.

PEMBAHASAN

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

Gangguan inatensi dan hiperaktivitas pada anak, pertama kali dikenalkan oleh Heinrich Hoffman pada pertengahan abad ke-19 dalam sebuah buku dongeng untuk anak-anak berjudul *Slovenly Peter* melalui karakter Fidgety Phil dan Harry Who. Pada awal abad ke-20, gangguan tersebut dianggap sebagai sebuah sekuele dari ensefalitis yang menyebabkan “*brain damage*”, dan seiring waktu menyebabkan “*brain dysfunction*”. Istilah yang berkembang hingga pertengahan abad 20 untuk menyebutkan gangguan tersebut

antara lain sindroma hiperkinetik, hiperaktivitas, gangguan hiperaktivitas-impulsifitas, defisit integrasi psikoneurologis, dan pseudoneurosis (Andrés Martin *et al.*, 2018).

Diagnosis Gangguan Impuls Hiperkinetik dikemukakan pertama kali oleh Laufer pada tahun 1957 untuk menggambarkan anak-anak dengan kumpulan gejala inatensi dan hiperaktivitas. Sekitar 2 dekade berikutnya, diagnosis Reaksi Hiperkinetik dimasukkan dalam *Diagnostic and Statistical Manual (DSM) II*. Diagnosis tersebut didasarkan pandangan psikodinamika yang berkembang saat itu, bahwa gangguan ini dianggap sebagai reaksi terhadap stresor. Pada perkembangan selanjutnya, diketahui bahwa penyebab kumpulan gejala inatensi dan hiperaktivitas ini lebih kompleks dari sekedar reaksi terhadap stressor, sehingga DSM III menggambarkan dengan istilah yang bersifat fenomenologis tanpa implikasi kausal yaitu *Attention Deficit Disorder (ADD)* dan *ADD with Hyperactivity*. Diagnosis *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)* mulai muncul dalam DSM III-R, dan dipertahankan di DSM IV hingga DSM V (Andrés Martin *et al.*, 2018).

Batasan

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) adalah gangguan neurodevelopmental pada anak, yang ditandai dengan adanya gejala berkurangnya perhatian dan atau hiperaktivitas atau impulsivitas yang berlebihan. Kedua ciri tersebut merupakan syarat mutlak untuk diagnosis dan harusnya nyata pada lebih dari satu situasi (Sadock, Sadock and Ruiz, 2015). Definisi lain menggambarkan ADHD sebagai sekumpulan gejala yang bermanifestasi sebagai ketidakmampuan individu untuk “merencanakan pekerjaan dan mengerjakan perencanaan”, akibat defisit dari fungsi kognitif (Andrés Martin *et al.*, 2018).

Epidemiologi

Prevalensi ADHD di Amerika pada kalangan anak adalah sekitar 5%, dan 2,5% pada kalangan dewasa. Rasio laki-laki dibanding perempuan adalah 2:1. Anak perempuan menunjukkan lebih sedikit gejala disruptif, namun lebih banyak menunjukkan gejala inatensi, serta cemas dan depresi. Sedangkan anak laki-laki lebih banyak menunjukkan perilaku disruptif (Andrés Martin *et al.*, 2018). Tinjauan sistematis terhadap 102 penelitian yang meliputi 171.756 subyek ditemukan prevalensi ADHD di seluruh dunia adalah 5,29%. Kelompok usia anak ditemukan prevalensi 6,5%, dan 2,7% untuk kelompok usia remaja (Sayal *et al.*, 2018). Variasi prevalensi pada beberapa studi bisa disebabkan karena perbedaan kriteria diagnostik dan metode penelitian yang digunakan (Sayal *et al.*, 2018).

Prevalensi anak dengan ADHD di Indonesia masih belum banyak yang mengkaji. Penelitian pada sekolah dasar di Kabupaten Sleman Yogyakarta pada tahun 2000 menunjukkan prevalensi ADHD 9,5%, dan pada sebuah penelitian terbatas yang dilakukan tahun 2009 menyebutkan 2,9% sampel dewasa mempunyai gejala sisa ADHD dengan rasio laki-laki dua kali lebih banyak dibandingkan perempuan (Saputro D., 2012). Data jumlah pasien baru anak dengan GSA di Unit Rawat Jalan Jiwa Anak Day Care RSUD dr. Soetomo

Surabaya tahun 2017 adalah 32 anak, meningkat dibanding jumlah pasien baru pada tahun 2016 sejumlah 29 anak.

Etiologi

Etiologi dari ADHD memang belum jelas diketahui. Faktor neurobiologi diduga salah satu faktor yang cukup kuat untuk timbulnya gangguan ini. Pemaparan zat toksik prenatal, prematuritas, dan mekanisme kelahiran yang mengganggu sistem saraf diperkirakan berhubungan dengan gangguan ini (Franke *et al.*, 2017). Faktor psikososial juga diduga memiliki peran pada ADHD. Beberapa faktor yang diduga berhubungan atau sebagai penyebab ADHD antara lain : 1)Faktor Genetik, riset yang dilakukan pada anak kembar dan anak adopsi, menunjukkan tingkat heritabilitas antara 60%-90% (Faraone and Larsson, 2018). Genetik berpengaruh 76% terhadap kejadian GPPH pada anak dan gen spesifik yang berhubungan dengan GPPH yaitu gen transporter dopamin (DAT1) pada khromosom 5 dan gen D4 reseptor dopamin (DRD4) pada khromosom 11 (Li *et al.*, 2014). Beberapa regio kromosom yang sering terlibat dalam manifestasi klinis ADHD antara lain kromosom 5p12, 10q26, 12q23, 16p13, 15q15, 7p13, 9q33, 8q12, 11q23, 4q13,17p11, 12q23, dan 8p23 (Andrés Martín *et al.*, 2018). 2)Faktor Lingkungan, antara lain adanya riwayat merokok, penggunaan alkohol, penggunaan obat-obatan atau anemia selama kehamilan, dan kelahiran anak yang prematur (Waldie *et al.*, 2017), zat aditif pada makanan (Schneider-Momm *et al.*, 2018), serta intoksikasi logam berat timbal (Daneshparvar *et al.*, 2016).

Kriteria Diagnosis

Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorder 5 th edition (2013) dari *American Psychiatric Association*, menyebutkan ciri penting dari ADHD adalah pola persisten dari kurangnya perhatian dan atau hiperaktivitas serta impulsivitas yang mengganggu fungsi atau perkembangan. Diagnosis ADHD didasarkan pada riwayat klinis yang bisa didapatkan dari wawancara dengan pasien dan orangtua serta informasi dari guru. Diagnosis ADHD menurut DSM-5, sesuai dengan kriteria di bawah ini:

- A. Setidaknya ditemukan 6 dari 9 gejala dan atau 6 dari 9 gejala hiperaktivitas dan impulsivitas. Untuk usia 17 tahun atau lebih, cukup ditemukan 5 dari masing masing gejala.
- B. Beberapa gejala inatensi dan hiperaktif-impulsif muncul sebelum usia 12 tahun
- C. Gejala tersebut muncul pada minimal dua setting tempat yang berbeda (misal di rumah dan di sekolah
- D. Didapatkan bukti bahwa gejala tersebut berpengaruh menurunkan kualitas fungsi sosial, akademis dan pekerjaan
- E. Gejala tersebut bukan merupakan gejala dari gangguan jiwa yang lain

Manifestasi klinis gejala-gejala tersebut dapat merupakan dominan inatentif, dominan hiperaktif-impulsif, atau kombinasi dari keduanya. Berdasarkan fungsi sosial individu dengan ADHD, dapat dikelompokkan menjadi ringan sedang dan berat (APA, 2013)

Tatalaksana

Fokus utama tatalaksana ADHD adalah perbaikan atensi, dan mengurangi perilaku disruptif yang sering menyertai (Andrés Martin *et al.*, 2018). Secara garis besar, tatalaksananya meliputi terapi farmakologis (stimulansia, yakni metilfenidat dan amfetamin, serta penghambat reuptake NE selektif seperti atomoxetin), dan non farmakologis seperti terapi perilaku, CBT, Neurofeedback, dan lain-lain.

Neurobiologi ADHD

Kajian sejumlah publikasi ilmiah menemukan bahwa individu dengan ADHD mengalami disregulasi proses neurogenesis, mulai proses proliferasi, migrasi, hingga sinaptogenesis. Disregulasi ini melibatkan sejumlah abnormalitas gen yang mengkode substrat molekuler yang diperlukan selama proses neurogenesis (Dark *et al.*, 2018). Gejala ADHD dikaitkan dengan gangguan fungsi di beberapa area otak. Masalah dengan perhatian selektif pada ADHD diyakini terkait dengan pemrosesan informasi yang tidak efisien dalam korteks singulata dorsal anterior (dACC), sementara masalah dengan perhatian berkelanjutan terkait dengan pemrosesan informasi yang tidak efisien di dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). Gejala hiperaktif pada ADHD dimodulasi oleh korteks motorik prefrontal, sedangkan gejala impulsivitas dimodulasi oleh orbitofrontal cortex (OFC) (Stahl, 2013).

Manifestasi klinis ADHD ditengarai merupakan gangguan dari inefisiensi “*tuning*” neurotransmitter dopamin dan norepinefrin di cortex prefrontal (Stahl, 2013). Gangguan neurokimiawi pada ADHD tidak sesederhana hipotesa bahwa telah terjadi kekurangan neurotransmitter dopamin (DA) dan norepinefrin (NE) di celah sinaps. Faktanya, pemberian obat agonis dopamin tidak meredakan gejala ADHD. Hiperaktivitas dan hipoaktivitas dari sistem katekolamin diduga menyebabkan munculnya serangkaian gejala pada ADHD. Pada kondisi hipoaktif, rilis DA dan NE yang berkurang menyebabkan insufisiensi aktivasi pada reseptor pasca sinaps. Hal ini menyebabkan munculnya simtom impulsif dan perhatian yang mudah terdistraksi. Pada kondisi yang *stressful*, terjadi penurunan *tonic pool*, sehingga mekanisme inhibisi potensial aksi pada neuron pre sinaps menjadi terhambat. Hal ini menyebabkan DA/NE dirilis dalam jumlah yang ekseksif, dan memunculkan hiperaktivitas dan disorganisasi perilaku pada individu dengan ADHD (Dark *et al.*, 2018). Beberapa studi mengindikasikan individu dengan ADHD memiliki polimorfisme reseptor dan transporter dopamin yang menyebabkan rendahnya sensitivitas reseptor dopamin pasca sinaps dan peningkatan kecepatan reuptake dopamin (Martin *et al.*, 2018; Ghosh *et al.*, 2017).

Interaksi Faktor Genetik Dan Faktor Lingkungan Pada ADHD

Selain faktor genetik, gangguan neurodevelopmental pada ADHD juga dihubungkan dengan faktor lingkungan, yang bisa terjadi sebelum persalinan, saat persalinan, maupun setelah persalinan. Faktor lingkungan ditengarai memiliki peran signifikan dalam proses neurodevelopmental individu dengan ADHD (Capusan *et al.*, 2016). Interaksi antara faktor lingkungan dan genetik, diduga memiliki peran paling signifikan pada manifestasi klinis ADHD (Sayal *et al.*, 2017; Thapar *et al.*, 2012).

Interaksi Faktor Genetik dan Faktor Lingkungan

Paparan oleh faktor lingkungan dapat memoderasi faktor genetik pada ADHD, dan demikian juga sebaliknya, faktor genetik menyumbang kerentanan akibat paparan lingkungan pada individu ADHD (Martin,2018;Rutter2006). Interaksi faktor genetik dan lingkungan terbukti relevan dengan perkembangan psikopatologi, meskipun penelitian mengenai hal ini masih terbatas (Yuan,2017;Nigg,2016;Moffit,2006;Rutter 2006). Beberapa genotipe diduga cenderung rentan untuk berinteraksi dengan beberapa faktor risiko dari lingkungan, termasuk stresor psikososial (Morgan,2016). Interaksi faktor genetik dan lingkungan yang paling sering diteliti adalah antara gen DAT1 dengan faktor resiko prenatal. Dua penelitian melaporkan bahwa alela DAT1 anak-anak homozigot yang ibunya merokok selama kehamilan, memiliki peningkatan risiko gejala hiperaktif-impulsif (Kahn dkk,2003; Becker dkk,2008), sedangkan dua penelitian lain yang sejenis tidak mereplikasi hasil temuan ini (Brookes dkk., 2006; Neuman dkk, 2007). Sebuah penelitian sejenis oleh Neuman, menemukan interaksi antara merokok prenatal dan alela DAT1 9R dan atau DRD4 7R (Neuman,2007).

Interaksi antara penggunaan alkohol oleh ibu selama kehamilan dan gen DAT1 juga dilaporkan bahwa DAT1-haplotype memoderasi efek dari penggunaan alkohol selama kehamilan (Brookes,2006). Namun mekanisme interaksi faktor risiko prenatal dan DAT1 ini masih belum bisa dijelaskan. Penelitian lain dilakukan dengan menyelidiki hubungan alela DRD4 7R dan musim kelahiran dengan ADHD, didapatkan hubungan dengan gejala hiperkinetik dan gangguan impuls (Seeger,2004). Studi lainnya juga menunjukkan hubungan antara alela DRD4 7R dan kadar timbal dalam darah, dengan perubahan kognitif terkait ADHD (Froehlich,2007). Penelitian mengenai efek DAT1 dan pengaruh psikososial terhadap gejala ADHD dengan sampel komunitas berisiko juga telah dilakukan (Laucht dkk,2007).

Grizenko mengamati bahwa stress ibu selama kehamilan dapat berinteraksi dengan genotipe DRD4 7/7 anak, sehingga menghasilkan gejala ADHD yang lebih parah (Grizenko,2012). Interaksi gen LPHN3 dengan stres ibu hamil juga dikaitkan dengan ADHD (Choudry,2012). Bukti dari penelitian in vitro pada hewan coba telah menunjukkan bahwa lingkungan maternal yang penuh stressor selama kehamilan, menyebabkan hiper-atau hipo-metilasi pada DNA dan mengurangi ekspresi adhesi reseptor neurotransmitter (Oh Je,2013). Analisis interaksi lingkungan-gen juga dilakukan melalui penelitian oleh Yuan, hasilnya menunjukkan gen KChIP1 rs1541665 berkolaborasi dengan stres ibu hamil dan kadar timbal dalam darah meningkatkan risiko ADHD. Mekanisme interaksi antara stress ibu dengan gen KChIP1 masih belum jelas, namun diduga akibat dari timbal yang berinteraksi dengan atom oksigen / sulfur dalam protein saluran ion Kalium (*K⁺ channel*), yang mengarah ke penurunan fungsi dari saluran ion Kalium (Yuan,2017).

Timbal telah menjadi faktor risiko untuk ADHD dan berinteraksi dengan varian gen pada masa awal kehidupan. Timbal diduga menimbulkan gangguan metilasi pada DNA, sehingga mengubah pola ekspresi gen (Nigg,2016). Metilasi DNA menunjukkan satu kemungkinan mekanisme bagaimana pengaruh lingkungan dapat mempengaruhi ekspresi genetik dari waktu ke waktu. Gangguan metilasi DNA telah dikaitkan dengan gejala ADHD di masa kecil. Tingkat metilasi DNA rendah saat lahir terkait dengan

peningkatan skor ADHD pada anak-anak berusia 6 tahun. Pengaruh gangguan metilasi DNA pada identik kembar didapatkan perbedaan penilaian pada usia 5 dan 10 tahun, memberikan bukti tentang bagaimana ekspresi genetika yang berinteraksi dengan lingkungan, dapat berbeda dalam individu dari waktu ke waktu. Temuan ini menunjukkan bahwa lingkungan dan waktu memainkan peran dalam perubahan ini (Mil,2014).

Sebuah studi dilakukan oleh Brinksma dkk dilakukan untuk menyelidiki hubungan antara sejumlah gen kandidat (DRD4, 5-HTTLPR, DRD2, COMT, dan MAO A) dengan sejumlah faktor prenatal dan perinatal (komplikasi prenatal dan perinatal, ibu yang merokok selama kehamilan, paparan alkohol selama kehamilan, dan berat badan lahir rendah), juga interaksinya dan perubahan keparahan gejala ADHD dari usia dini hingga remaja akhir. Studi ini menunjukkan tidak ada satupun gen tersebut diatas berhubungan dengan simtom ADHD, meskipun DRD2 analisis statistik menunjukkan batas signifikans, semakin banyak komplikasi selama prenatal dan perinatal semakin tinggi resiko ADHD, dan tidak ditemukan interaksi signifikan antara gen DRD2, DRD4, COMT, dengan kebiasaan merokok ibu selama kehamilan. Interaksi cukup kuat ditemukan antar gen 5-HTTLPR dan kebiasaan ibu merokok selama kehamilan dengan gejala ADHD. Penelitian ini juga menunjukkan adanya interaksi gen COMT dan berat lahir rendah dengan risiko ADHD (Brinksma,2017).

Studi-studi yang dilakukan merupakan upaya awal untuk memperoleh penjelasan mengenai mekanisme faktor lingkungan berinteraksi dengan faktor genetik dalam memediasi simtom ADHD. Mekanisme neurobiologis secara pasti dari interaksi ini hingga sekarang memang belum jelas. Perilaku merokok ibu selama kehamilan selain dapat merupakan faktor risiko terkait ADHD, dapat pula merupakan impulsifitas sebagai gejala ADHD ibu, sehingga kemungkinan faktor genetik lah yang kemudian diwariskan ke anaknya yang memiliki simtom ADHD.

RINGKASAN

Attention Deficit and Hiperactivity Disorder (ADHD) adalah gangguan neurodevelopmental yang ditandai oleh kesulitan memusatkan perhatian, disertai hiperaktivitas dan kesulitan menahan impuls, pada 2 setting tempat yang berbeda, yang muncul sebelum usia 12 tahun. Gangguan ini memiliki prevalensi 5-10% diantara anak-anak, dan 4% di antara orang dewasa.

Gejala ADHD dikaitkan dengan gangguan fungsi di beberapa area otak. Masalah dengan perhatian selektif pada ADHD diyakini terkait dengan pemrosesan informasi yang tidak efisien dalam korteks singulata dorsal anterior (dACC), sementara masalah dengan perhatian berkelanjutan terkait dengan pemrosesan informasi yang tidak efisien di dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). Gejala hiperaktif pada ADHD dimodulasi oleh korteks motorik prefrontal, sedangkan gejala impulsivitas dimodulasi oleh orbitofrontal cortex (OFC).

Gangguan ADHD adalah gangguan medis yang dipengaruhi oleh faktor genetik maupun lingkungan. Faktor genetik cukup kuat berperan pada ADHD. Kromosom yang sering terlibat dalam manifestasi klinis ADHD antara lain kromosom 5p12, 10q26, 12q23, 16p13, 15q15, 7p13, 9q33, 8q12, 11q23, 4q13, 17p11,

12q23, dan 8p23. Sedangkan gen yang diduga berperan dalam mengkode substrat molekuler bermasalah adalah DRD2, DRD4, DRD5, DAT1, SCL6A3, COMT, SNAP25.

Faktor genetik memiliki peran besar, namun faktor lingkungan juga memiliki implikasi terhadap gejala ADHD. Berbagai faktor lingkungan seperti paparan terhadap zat dan toksin selama kehamilan, komplikasi persalinan, nutrisi, problem psikososial, paparan logam berat dan zat kimia, memiliki peran pada peningkatan risiko terjadinya ADHD. Faktor lingkungan dapat memoderasi faktor genetic pada ADHD, namun mekanisme neurobiologis mengenai interaksi faktor genetik dan lingkungan belum dapat dijelaskan secara pasti.

DAFTAR PUSTAKA

- Andrés Martin, E. *et al.* (2018) *LEWIS'S CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY A Comprehensive Textbook FIFTH EDITION.*
- APA (2013) *DSM-5*. 5th edn. Washington DC: American Psycjiatric Publishing.
- Cortese, S. and Coghill, D. (2018) 'Twenty years of research on attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward', *Evidence Based Mental Health*, pp. 1–4.
- Daneshparvar, M. *et al.* (2016) 'The Role of Lead Exposure on Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder in Children: A Systematic Review.', *Iranian journal of psychiatry*, 11(1), pp. 1–14.
- Dark, C., Homman-ludiye, J. and Bryson-richardson, R. J. (2018) 'The Role of ADHD Associated Genes in Neurodevelopmen', *Developmental Biology*. Elsevier Inc.
- Van Doren, J. *et al.* (2018) 'Sustained effects of neurofeedback in ADHD: a systematic review and meta-analysis', *European Child and Adolescent Psychiatry*. Springer Berlin Heidelberg, (0123456789), pp. 1–13
- Faraone, S. V. and Larsson, H. (2018) 'Genetics of attention deficit hyperactivity disorder', *Molecular Psychiatry*, pp. 1–14.
- Franke, B. *et al.* (2017) 'Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan Article', *Submitted*. Elsevier B.V., pp. 1–30. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.001.
- Froehlich, T. E. *et al.* (2011) 'Update on Environmental Risk Factors for Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder', pp. 333–344.
- Geier, D. A. *et al.* (2018) 'A cross-sectional study of the relationship between infant Thimerosal-containing hepatitis B vaccine exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder', *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. Elsevier, 46(October 2017), pp. 1–9.
- Gould, K. L. *et al.* (2018) 'Gene-Environment Interactions in ADHD: The Roles of SES and Chaos', *Journal of Abnormal Child Psychology*. Journal of Abnormal Child Psychology, 46(2), pp. 251–263.
- Hong, S.-B. (2015) 'Environmental Lead Exposure and Attention Deficit / Hyperactivity Disorder Symptom Domains in a Community Sample of South Korean School-Age Children', *Environmental Health Perspectives*, 123(3), pp. 271–276.
- Li, Z. *et al.* (2014) 'Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: A review', *Psychiatry Research*. Elsevier, 219(1), pp. 10–24
- Lir-wan, F. and Yi, P. (2017) 'Dysregulation of neurogenesis by neuroinflammation: key differences in neurodevelopmental and neurological disorders'.

- Man, K. K. C. *et al.* (2018) 'Prenatal antidepressant exposure and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder in children: A systematic review and meta-analysis', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 86(December 2017), pp. 1–11.
- Maric, M. and Bögels, S. M. (2018) 'Parenting behaviors associated with youth AD diagnosis vs. youth ADHD diagnosis', *European Journal of Psychiatry*. Asociación Universitaria de Zaragoza para el Progreso de la Psiquiatría y la Salud Mental, (xx).
- Nigg, J., Nikolas, M. and Burt, S. A. (2010) 'Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder', *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. Elsevier Inc., 49(9), pp. 863–873.
- Nigg, J. T. *et al.* (2012) 'Meta-Analysis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms, Restriction Diet, and Synthetic Food Color Additives', *JAAC*. Elsevier Inc., 51(1), p. 86–97.e8.
- Perera, F. P. *et al.* (2018) 'Combined effects of prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and material hardship on child ADHD behavior problems', *Environmental Research*. Elsevier Inc., 160(September), pp. 506–513. doi: 10.1016/j.envres.2017.09.002.
- Sadock, B. J., Sadock, V. A. and Ruiz, P. (2015) *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Science/ Clinical Psychiatry, Synopsis of Psychiatry: Behavioral Science/ Clinical Psychiatry 11Th Edition*.
- Saha, T. *et al.* (2018) 'Genetic variants of the folate metabolic system and mild hyperhomocysteinemia may affect ADHD associated behavioral problems', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier, 84(September 2017), pp. 1–10.
- Sayal, K. *et al.* (2018) 'ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision', *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd, 5(2), pp. 175–186.
- Schneider-Momm, K. *et al.* (2018) 'Food intolerance and ADHD', *Neurology Psychiatry and Brain Research*. Elsevier GmbH., 29, p. 22.
- Sprich, S. E. *et al.* (2016) 'Cognitive-Behavioral Therapy for ADHD in Adolescents: Clinical Considerations and a Case Series', *Cognitive and Behavioral Practice*, 22(2), pp. 116–126.
- Stahl, S. M. (2013) *Stahl's Essential Psychopharmacology 4th Edition*. 4th edn. new york, USA: Cambridge University Press.
- Waldie, K. E. *et al.* (2017) 'Dopamine transporter (DAT1/SLC6A3) polymorphism and the association between being born small for gestational age and symptoms of ADHD', *Behavioural Brain Research*. Elsevier, 333(June), pp. 90–97