

TESIS

**RISIKO PAJANAN MERKURI PRENATAL DAN POSTNATAL
TERHADAP KEJADIAN *AUTISM SPECTRUM DISORDER*
(ASD) PADA ANAK-ANAK DI KOTA MAKASSAR**

**THE RISK OF PRENATAL AND POSTNATAL MERCURY
EXPOSURE TO *AUTISM SPECTRUM DISORDER*
(ASD) IN MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

**AYU LESTARI
K012202040**



**PROGRAM STUDI S2 ILMU KESEHATAN MASYARAKAT
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**RISIKO PAJANAN MERKURI PRENATAL DAN POSTNATAL
TERHADAP KEJADIAN *AUTISM SPECTRUM DISORDER*
(ASD) PADA ANAK-ANAK DI KOTA MAKASSAR**

**Tesis
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister**

**Program Studi S2
Ilmu Kesehatan Masyarakat**

**Disusun dan diajukan oleh:
AYU LESTARI**

Kepada

**PROGRAM STUDI S2 ILMU KESEHATAN MASYARAKAT
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN

**RISIKO PAJANAN MERKURI PRENATAL DAN POSTNATAL TERHADAP
KEJADIAN AUTISM SPECTRUM DISORDER (ASD) PADA
ANAK-ANAK DI KOTA MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

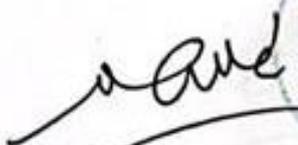
**AYU LESTARI
K012202040**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin pada tanggal 11 Agustus 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Dr. Hashawati Amqam, SKM., M.Sc
NIP. 197604182005012001


Prof. Anwar, SKM., M.Sc., Ph.D
NIP. 197408161999031002

Dekan Fakultas
Kesehatan Masyarakat

Ketua Program Studi S2
Ilmu Kesehatan Masyarakat


Prof. Sukri Palutturi, SKM., M.Kes., M.Sc., Ph.D
NIP. 19720529 200112 1 001


Prof. Dr. Ridwan, SKM., M.Kes., M.Sc., Ph.D
NIP. 19671227 199212 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ayu Lestari
NIM : K012202040
Program studi : Ilmu Kesehatan Masyarakat
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulissan saya berjudul :

RISIKO PAJANAN MERKURI PRENATAL DAN POSTNATAL TERHADAP KEJADIAN *AUTISM SPECTRUM DISORDER* (ASD) PADA ANAK-ANAK DI KOTA MAKASSAR

adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa Tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 1 Agustus 2023

Yang menyatakan



Ayu Lestari

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamu Alaikum Warahmatullahi Wabarakatu

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis yang berjudul "**Risiko Paparan Merkuri Prenatal Dan Postnatal Terhadap Kejadian *Autism Spectrum Disorder (ASD)* Pada Anak-Anak di Kota Makassar**". Tesis ini diajukan sebagai satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa sebagai hamba Allah, kesempurnaan sangat jauh dari penyusunan tesis ini. Keterbatasan dan kekurangan yang ada dalam tesis ini merupakan refleksi dari ketidaksempurnaan penulis sebagai manusia. Namun dengan segala kerendahan dan ketulusan hati, penulis memberanikan diri mempersembahkan tesis ini sebagai hasil usaha dan kerja keras yang telah penulis lakukan selama ini.

Banyak kendala yang kami hadapi dalam penyusunan tesis ini, tetapi berkat doa dan pertolongan Allah SWT serta adanya bantuan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga tesis ini dapat terselesaikan. Terkhusus penulis persembahkan untuk kedua orang tua, Ayahanda tercinta Drs. Arifuddin dan Ibunda Nurlina,S.Pd yang senantiasa mendoakan, memberikan nasehat dan dorongan serta telah banyak

berkorban agar penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik, dan semoga Allah SWT membalasnya dengan rahmat, rahim, keberkahan yang berlimpah dan juga kebahagiaan hidup dunia akhirat.

Dalam kesempatan ini penulis juga dengan tulus ingin menyampaikan terima kasih kepada Ibu Dr. Hasnawati Amqam, SKM., M.Sc sebagai ketua komisi penasehat dan Bapak Prof. Anwar, SKM., M.Sc., Ph.D sebagai anggota komisi penasehat yang tak pernah lelah ditengah kesibukannya dengan penuh kesabaran memberikan arahan, perhatian, motivasi, masukan dan dukungan yang sangat bermanfaat bagi penyempurnaan penyusunan dan penulisan tesis ini. Terima kasih juga kepada Bapak Dr. Agus Bintara Birawida, S.Kel., M.Kes, Bapak Prof. Dr. Lalu M. Saleh, SKM., M.Kes dan Bapak Prof. Darmawansyah, SE.,MS sebagai tim penguji.

Demikian pula ucapan terima kasih dan penghargaan yang tulus penulis sampaikan kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku rektor Universitas Hasanuddin.
2. Bapak Prof. Sukri Palutturi, SKM, M.Kes., MSc.PH, Ph.D selaku Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Bapak Prof. Dr. Ridwan, SKM.,M.Kes selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.

4. Ibu Dr. Erniwati Ibrahim, SKM., M.Kes selaku Ketua Konsentrasi Kesehatan Lingkungan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin.
5. Ibu Rahayu Indriasari, SKM, MPH, Ph.D selaku Penasehat Akademik.
6. Dosen dan staff pengajar di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan ilmu yang sangat berharga bagi penulis.
7. Bapak Rahman K, ST selaku pengelola administrasi Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Ibu Mustika selaku pengelola di Jurusan Kesehatan Lingkungan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin yang telah memberikan dan meluangkan waktunya dalam pengurusan administrasi dan bertindak sebagai koordinator teknis dalam pelaksanaan seminar.
8. Bapak H. Andi Iqbal Najamuddin, S.E. selaku Kepala Dinas Pendidikan Provinsi Sulawesi Selatan.
9. Seluruh sahabat, rekan-rekan seperjuangan Mahasiswa Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat angkatan 2020, khususnya Peminatan Kesehatan Lingkungan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin, terima kasih telah mengisi hari-hari ini yang senantiasa memberikan semangat, motivasi, kerjasama, kebersamaan, keceriaan dan kenangan indah selama pendidikan dan dalam penyusunan tesis ini.

Akhir kata, tiada gading yang tak retak, tiada manusia yang sempurna. Demikian pula dengan penyusunan tesis ini. Penulis menyadari bahwa tesis ini jauh dari kesempurnaan. Untuk itu penulis memohon maaf dan dengan senang hati menerima kritik dan saran yang bersifat membangun. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya kepada kita semua dan apa yang disajikan dalam tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua, Amin ya Robbal Alamin. Wassalam

Makassar, Juli 2023

Ayu Lestari

ABSTRAK

AYU LESTARI. Risiko Paparan Merkuri Prenatal Dan Postnatal Terhadap Kejadian Autism Spectrum Disorder (ASD) Pada Anak-Anak Di Kota Makassar (dibimbing oleh **Hasnawati Amqam** dan **Anwar Mallongi**).

Penyebab *Autism Spectrum Disorder* (ASD) belum diketahui secara pasti. Meskipun genetik berperan dalam patofisiologi autisme, beberapa penelitian menunjukkan bahwa ASD dapat disebabkan oleh interaksi gen yang rentan dengan faktor lingkungan, di mana pemicu lingkungan seperti paparan logam berat dapat mengubah ekspresi gen. Salah satu logam berat neurotoksin yang dihubungkan dengan kejadian ASD adalah merkuri (Hg). Dalam penelitian ini, kami menganalisis konsentrasi merkuri pada rambut anak-anak dan menganalisis paparan merkuri prenatal dan postnatal sebagai faktor risiko ASD.

Penelitian ini melibatkan 30 anak ASD dan 30 anak non-ASD (6-11 tahun). Peneliti melakukan pengambilan sampel rambut pada anak kemudian wawancara terhadap orang tua siswa yaitu Ibu. *Incorporated Plasma Mass Spectrometry* (ICP-MS) digunakan untuk menganalisis merkuri pada rambut. Analisis statistik menggunakan uji Chi-square, uji Mann-Whitney dan analisis regresi logistik biner dengan taraf signifikansi 5%.

Rata-rata kadar merkuri pada rambut anak ASD signifikan lebih tinggi dibandingkan anak non-ASD ($p\text{-value} = 0,004$). Analisis bivariat (*chi-square*) menemukan lima faktor yang berhubungan kuat dengan ASD. Di antara 5 faktor, terdapat 2 faktor yang signifikan dalam analisis multivariat. Temuan menegaskan bahwa penggunaan krim pencerah kulit ibu selama kehamilan (OR=5,823, 95% CI: 1,164-29,130) dan paparan asap rokok prenatal (OR=4,378, 95% CI: 1,039-18,447) adalah faktor risiko yang signifikan berpengaruh terhadap kejadian ASD pada anak. Sebagai kesimpulan, konsentrasi merkuri rata-rata pada rambut anak ASD secara signifikan lebih tinggi daripada anak non-ASD. Paparan merkuri prenatal dan postnatal juga dapat dapat menjadi faktor risiko kejadian ASD.

Kata kunci: *Autism Spectrum Disorder, Merkuri, Paparan Prenatal, Paparan Postnatal Anak-anak*



ABSTRACT

AYU LESTARI. *The Risk of Prenatal and Postnatal Mercury Exposure to Autism Spectrum Disorder (ASD) in Makassar* (Supervised by **Hasnawati Amqam** and **Anwar Mallongi**).

The exact cause of ASD is yet clearly unknown. Despite the importance of genetics in the pathophysiology of autism, there has recently been an increase in interest in the association between environmental variables and autism. Mercury (Hg) is one of the toxic heavy metals that have been connected to ASD. The amount of mercury in children's hair was measured and exposure during pregnancy was looked into as a potential risk factor for ASD.

The study involved 30 children with ASD and 30 children without ASD (6-11 years old). Parental interviews were conducted by obtaining hair samples from children. Incorporated Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS) was used to analyze the mercury. Statistical analysis used the Chi-square test, Mann-Whitney test and binary logistic regression analysis with a significance level of 5%.

In comparison to non-ASD children, children with ASD had hair with an average mercury level that was significantly higher (p -value = 0.004). Five factors were shown to be significantly associated with ASD using bivariate analysis (chi-square). Multivariate analysis revealed that of the 5 components, 2 were noteworthy. The results revealed that maternal skin lightening cream use during pregnancy (OR=5,823, 95% CI: 1,164-29,130) and maternal cigarette smoke exposure during pregnancy (OR=4,378, 95% CI: 1,039-18,447) were determined to be significant risk factors for the occurrence of ASD in children. Furthermore, the average mercury concentration in the hair of ASD children was significantly higher than non-ASD children. Prenatal mercury exposure may also play a role in ASD cases.

Keywords: *Autism Spectrum Disorder, Mercury, Prenatal Exposure, Postnatal Exposure, Children*



DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	7
D. Manfaat Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
A. Tinjauan Umum tentang Merkuri (Hg)	10
B. Tinjauan Umum tentang <i>Autism Spectrum Disorder</i>	28
C. Tinjauan Tentang Kaitan Paparan Merkuri dengan Kejadian ASD	40
D. Kerangka Teori	44
E. Kerangka Konsep	48
F. Definisi Operasional	49
G. Hipotesis	53
H. Tabel Sintesa	56
BAB III METODE PENELITIAN	64
A. Jenis dan Desain Penelitian	64
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	64
C. Populasi dan Sampel	65
D. Metode Pengumpulan Data	70

E. Metode Pengambilan Sampel dan Pemeriksaan Sampel Rambut	71
F. Pengolahan dan Analisis Data	74
G. Penyajian Data.....	80
H. Etika Penelitian.....	80
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	82
A. Gambaran Umum Lokasi Penelitian.....	82
B. Hasil Penelitian.....	83
C. Pembahasan	96
D. Keterbatasan Penelitian.....	110
BAB V PENUTUP	112
A. Kesimpulan.....	112
B. Saran	114
DAFTAR PUSTAKA.....	117
L A M P I R A N.....	127

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1 Toksikokinetik Merkuri.....	18
Tabel 2 Kelebihan dan Kelemahan Biomarker Paparan Merkuri	24
Tabel 3 Daftar Penelitian Terdahulu.....	56
Tabel 4 Rumus Besar Sampel	66
Tabel 5 Arti Simbol Pada Rumus Besar Sampel	68
Tabel 6 Nilai Masing-Masing Simbol Pada Rumus Analisis Komparatif Kategorik.....	68
Tabel 7 Uji Statistik pada Analisis Data Berdasarkan Tujuan Penelitian	76
Tabel 8 Distribusi Responden Berdasarkan Asal Sekolah Anak ASD	83
Tabel 9 Distribusi Responden Berdasarkan Asal Sekolah Anak Non-ASD.....	83
Tabel 10 Distribusi Responden Berdasarkan Karakteristik Anak ASD dan Non-ASD di Kota Makassar	84
Tabel 11 Perbedaan Konsentrasi Merkuri Pada Rambut Anak ASD dan Non ASD.....	89
Tabel 12 Karakteristik Demografi dan Status Sosial Ekonomi Orangtua Sebagai Faktor Risiko Kejadian ASD	89
Tabel 13 Risiko Paparan Merkuri Prenatal terhadap Kejadian ASD pada Anak-Anak di Kota Makassar Tahun 2022	91
Tabel 14 Risiko Paparan Merkuri Postnatal terhadap Kejadian ASD pada Anak-Anak di Kota Makassar Tahun 2022	93
Tabel 15 Seleksi Variabel yang Dimasukkan Ke Dalam Model Regresi Logistik Biner	94
Tabel 16 Hasil Uji Multivariat antara Variabel Independen dengan Kejadian ASD pada Anak-Anak di Kota Makassar Tahun 2022.....	95

Tabel 17 Uji Kalibrasi Model Regresi Logistik Biner <i>Hosmer and Lemeshow Test</i>	96
---	----

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Sumber Potensial Paparan Hg.....	11
Gambar 2.2 Variasi Tipe <i>Autism Spectrum Disorder</i>	29
Gambar 2.3 Kerangka Teoritis Paparan Merkuri Prenatal dan Postnatal Sebagai Faktor Risiko ASD.....	44
Gambar 2.4 Kerangka Konsep Penelitian.....	48
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	73
Gambar 4.1 Grafik Konsentrasi Hg pada Rambut Anak ASD	87
Gambar 4.2 Grafik Konsentrasi Hg pada Rambut Anak Non-ASD.....	88

DAFTAR LAMPIRAN

	Lampiran
Dokumentasi	1
Informed Consent	2
Kuesioner	3
Master Tabel	4
Output SPSS	5
Persuratan.....	6

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan/Istilah	Kepanjangan/Pengertian
μg	Mikrogram
ADDM	Autism and Developmental Disabilities Monitoring
ASD	Autism Spectrum Disorder
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CI	Confidence interval
DSM-V	Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders
FFQ	Food Frequency Questionnaire
Hg	Merkuri
ICP-MS	Incorporated Plasma Mass Spectrometry
PPM	Part per million
SES	Socioeconomic Status
SHS	Secondhand smoke
SDIDTK	Stimulasi Deteksi dan Intervensi Dini Tumbuh Kembang
SLB	Sekolah Luar Biasa
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
THg	Total Merkuri
THQ	Total Hazard Quotient
US-EPA	United States-Environmental Protection Agency
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Anak-anak merupakan aset berharga bagi suatu bangsa karena masa depan suatu bangsa ditentukan oleh anak-anak melalui pendidikan dan wawasan yang diterimanya pada masa sekarang. Namun, kondisi saat ini sangat memprihatinkan karena prevalensi gangguan perkembangan saraf dan otak pada anak-anak terus meningkat (WHO, 2021). Salah satu gangguan perkembangan saraf dan otak pada anak yang paling umum adalah *Autism Spectrum Disorder (ASD)* (Doernberg & Hollander, 2016). ASD adalah gangguan perkembangan saraf heterogen yang ditandai dengan keterbatasan dalam komunikasi dan interaksi sosial serta pola perilaku, minat, atau aktivitas restriktif dan berulang (*American Psychiatric Association, 2013*).

World Health Organization (WHO) memperkirakan bahwa di seluruh dunia sekitar satu dari 160 anak mengalami ASD. Perkiraan ini mewakili angka rata-rata, dan prevalensi yang dilaporkan bervariasi secara substansial di seluruh penelitian. Bahkan beberapa penelitian melaporkan angka yang jauh lebih tinggi. Sementara itu, prevalensi ASD di banyak negara berpenghasilan rendah dan menengah masih belum diketahui (WHO, 2021).

Data surveilans *Autism and Developmental Disabilities Monitoring* (ADDM) *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) sejak tahun 2002-2018 melaporkan bahwa prevalensi ASD terus mengalami peningkatan. Perkiraan prevalensi ASD meningkat dari 6,7:1.000 (satu dari 150) anak berusia 8 tahun di lokasi survei ADDM pada tahun 2000 dan 2002 menjadi 18,5:1.000 (satu dari 54) anak pada tahun 2016. Riset terakhir pada tahun 2018 menunjukkan bahwa sekitar satu dari 44 anak mengalami gangguan ASD di Amerika Serikat (*Centers for Disease Control and Prevention, 2022*).

Saat ini belum ada data yang akurat tentang jumlah penyandang ASD di Indonesia, tetapi sama halnya di Amerika Serikat dan negara lainnya, terjadi peningkatan luar biasa kasus ASD di Indonesia. Prevalensi ASD meningkat dari 1:1.000 kelahiran di awal tahun 2000 menjadi 1,68:1.000 kelahiran di tahun 2008 (Ika, 2018). Data lainnya yang dilansir dari klinikautis.com bahwa pada tahun 2015 diperkirakan 1:250 anak di Indonesia mengalami ASD. Jumlah penyandang ASD kurang lebih 134.000 anak (klinikautis.com, 2015).

Data awal pada lima Sekolah Dasar Luar Biasa (SD-LB) dan satu Tempat Rehabilitasi Anak Autis di Kota Makassar melaporkan jumlah anak penyandang ASD sekitar 112 anak (UPT SLB Al-Alaq, 2022; UPT SLB Arnadya, 2022; UPT SLB Laniang, 2022; UPT SLB Pelita Mandiri, 2022; UPT SLB Pembina Tk. Provinsi Sulawesi Selatan, 2022; Yayasan Taman Pelatihan Harapan Kota Makassar, 2022). Jumlah anak penyandang ASD

di Kota Makassar diperkirakan lebih banyak daripada data yang penulis dapatkan karena berdasarkan penelitian sebelumnya, masih banyak diantara anak penyandang ASD tidak disekolahkan oleh orang tuanya karena stigma sosial (Milačić-Vidojević *et al.*, 2014).

Etiologi ASD belum ditetapkan dengan pasti hingga saat ini. Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa ASD dapat disebabkan oleh interaksi gen yang rentan dengan lingkungan di mana pemicu lingkungan dapat mengubah ekspresi gen (Blake *et al.*, 2013; LaSalle, 2013; Volk *et al.*, 2014). Oleh karena itu, beberapa studi di berbagai negara telah mengeksplorasi hubungan antara ASD dan paparan logam berat (Al-farsi & Waly, 2013; Tabatadze *et al.*, 2015; El *et al.*, 2015; Hasdam *et al.*, 2020; Xiao *et al.*, 2020), tetapi hasilnya bervariasi.

Salah satu logam berat yang dihubungkan dengan kejadian ASD adalah merkuri (Hg). Zat kimia ini bersifat toksik yang hadir di lingkungan sebagai unsur Hg (Hg⁰), senyawa Hg anorganik dan organik, dimana sistem saraf menjadi target utama toksisitasnya (US-EPA, 2021). Setelah senyawa Hg mencapai otak, senyawa tersebut dapat menyebabkan beberapa perubahan, termasuk stres oksidatif, penghambatan enzim, penipisan molekul tiol, perubahan ekspresi DNA dan gen yang akan menimbulkan efek perkembangan otak abnormal, disfungsi sirkuit saraf dan karakteristik endofenotipe ASD (Loke *et al.*, 2015).

Penelitian epidemiologi mengenai paparan Hg dan ASD muncul di berbagai negara. Misalnya, penelitian Li, *et al.*(2017) di Tiongkok bahwa

anak-anak dengan ASD sebanyak 180 orang secara signifikan ($p < 0,001$) memiliki tingkat merkuri pada darah yang lebih tinggi dibandingkan anak-anak yang normal (bukan penyandang ASD) sebanyak 184 orang.

Penelitian lain menggunakan sampel rambut sebagai biomarker paparan merkuri pada penyandang ASD di Mesir menunjukkan konsentrasi Hg lebih tinggi secara signifikan pada rambut anak ASD ($0,39 \pm 0,37 \text{ mg/kg}$) dibandingkan dengan anak normal ($0,25 \pm 0,16 \text{ mg/kg}$), dimana nilai $p = 0,023$. Tingginya konsentrasi merkuri pada rambut anak autis berkorelasi dengan faktor risiko seperti penggunaan amalgam pada ibu saat hamil, konsumsi *seafood* pada ibu saat hamil, maupun konsumsi *seafood* pada anak ASD sendiri (El *et al.*, 2015).

Paparan Hg pada Ibu saat hamil dapat menyebabkan aktivasi autoimun, stres oksidatif, peradangan saraf, kerusakan saraf, dan hilangnya konektivitas saraf yang berpengaruh pada perkembangan otak janin, sehingga janin tersebut berpotensi mengalami ASD pada saat lahir. Hal ini disebut paparan prenatal. Faktor risiko paparan merkuri prenatal antara lain, paparan asap rokok, konsumsi *seafood* pada ibu saat hamil, konsumsi makanan berpestisida dan penggunaan kosmetik bermerkuri pada saat hamil. Sebuah studi melaporkan bahwa kebiasaan merokok pada Ibu yang sedang hamil meningkatkan risiko ASD dengan menyebabkan infark dan kalsifikasi pada plasenta dan dengan menyebabkan vasokonstriksi utero-plasenta (Tran *et al.*, 2013). Pestisida juga menyebabkan peningkatan enam kali lipat dalam kejadian ASD (Olimberio,

2017). Hal ini dikaitkan dengan artikel lain bahwa terdapat jenis pestisida yang mengandung merkuri seperti *Shirtan Liquid Fungisida* yang dapat berperan dalam meningkatkan terjadinya gangguan saraf pusat pada populasi yang terpapar (Coulter, 2016). Begitupula dengan penggunaan kosmetik bermerkuri. Sebuah studi kasus medis melaporkan bahwa peningkatan kadar merkuri darah seorang wanita Meksiko-Amerika yang hamil sebesar 15 g/L dikaitkan dengan krim wajah yang mengandung >20.000 ppm merkuri (Dickenson *et al.*, 2013).

Paparan merkuri postnatal atau setelah bayi lahir juga dapat berkontribusi pada keparahan gejala ASD. Sumber paparan merkuri postnatal dapat berasal dari ASI yang diberikan ibu kepada bayi (Pugsley *et al.*, 2021), maupun berasal dari paparan secara langsung pada awal kehidupan, seperti paparan asap rokok. Sebuah studi meta-analisis dilakukan untuk mengeksplorasi apakah ada hubungan antara paparan asap rokok pada *Seconhand Smoker* dan risiko gangguan spektrum autisme (ASD) pada anak-anak. Hasil dari meta-analisis tersebut menunjukkan bahwa paparan asap rokok sekunder memiliki hubungan yang signifikan dengan risiko ASD pada anak-anak (Shafik *et al.*, 2020).

Salah satu biomarker untuk menilai paparan merkuri adalah rambut. Rambut telah diakui sebagai tempat penyimpanan potensial semua elemen yang masuk ke dalam tubuh selama 50 tahun terakhir. Analisis mineral rambut mengindikasikan komposisi mineral rambut yang terakumulasi dalam rentang waktu yang lama, yang sesuai dengan kadar elemen dalam

tubuh. Rambut merekam filamen yang dapat mencerminkan perubahan metabolik banyak elemen selama waktu yang panjang. Keuntungan dari analisis jaringan rambut melebihi sampel diagnostik lainnya adalah konsentrasinya tidak dipengaruhi oleh fluktuasi yang cepat karena diet, udara, air, sehingga ada stabilitas jangka panjang terhadap status gizi (Priya & Geetha, 2011).

Penelitian terkait risiko pajanan Hg prenatal dan postnatal pada kejadian ASD di Indonesia belum ada, sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai faktor risiko kejadian ASD ditinjau dari sumber pajanan Hg prenatal dan postnatal serta pengukuran terhadap konsentrasi logam berat merkuri pada rambut sebagai biomarker pajanan merkuri pada anak-anak ASD.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah yang telah dipaparkan, rumusan masalah penelitian ini yaitu “Bagaimana risiko pajanan merkuri prenatal dan postnatal terhadap kejadian ASD pada anak-anak di Kota Makassar Tahun 2022?”

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian rumusan masalah yang telah dipaparkan, tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis risiko pajanan merkuri prenatal dan postnatal terhadap kejadian ASD pada anak-anak di Kota Makassar Tahun 2022.

2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Untuk menganalisis perbedaan konsentrasi logam berat Merkuri (Hg) pada rambut penyandang dan bukan penyandang *Autism Spectrum Disorder* (ASD) di Kota Makassar Tahun 2022.
- b. Untuk menganalisis penghasilan orang tua sebagai faktor risiko kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- c. Untuk menganalisis usia ibu pada saat hamil sebagai faktor risiko kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- d. Untuk menganalisis usia ayah saat ibu sedang hamil sebagai faktor risiko kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- e. Untuk menganalisis tingkat pendidikan ibu sebagai faktor risiko kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- f. Untuk menganalisis tingkat pendidikan ayah sebagai faktor risiko kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.

- g. Untuk menganalisis frekuensi konsumsi *seafood* pada ibu saat hamil sebagai faktor risiko kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- h. Untuk menganalisis riwayat konsumsi makanan berpestisida pada ibu saat hamil sebagai faktor risiko kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- i. Untuk menganalisis pajanan asap rokok prenatal sebagai faktor risiko kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- j. Untuk menganalisis frekuensi penggunaan *Lightening Cream* pada ibu saat hamil sebagai faktor risiko kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- k. Untuk menganalisis pajanan asap rokok postnatal sebagai faktor risiko kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- l. Untuk menganalisis faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap kejadian ASD pada anak-anak di Kota Makassar Tahun 2022.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Ilmiah

Manfaat ilmiah dari penelitian ini yaitu dapat memberikan informasi ilmiah dan pengembangan ilmu tentang pajanan merkuri (Hg) terhadap anak ASD.

2. Manfaat Bagi Instansi Pendidikan

Penelitian ini dapat dimanfaatkan oleh instansi pendidikan sebagai tambahan referensi dan pengembangan penelitian tentang pajanan merkuri (Hg) pada anak ASD.

3. Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat dimanfaatkan oleh masyarakat luas khususnya untuk para orang tua dalam mencari bahan sumber bacaan dan informasi mengenai gangguan perkembangan saraf dan otak yang dapat disebabkan oleh pajanan merkuri dalam upaya mencegah terjadinya ASD pada kehamilan selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum tentang Merkuri (Hg)

1. Karakteristik Merkuri

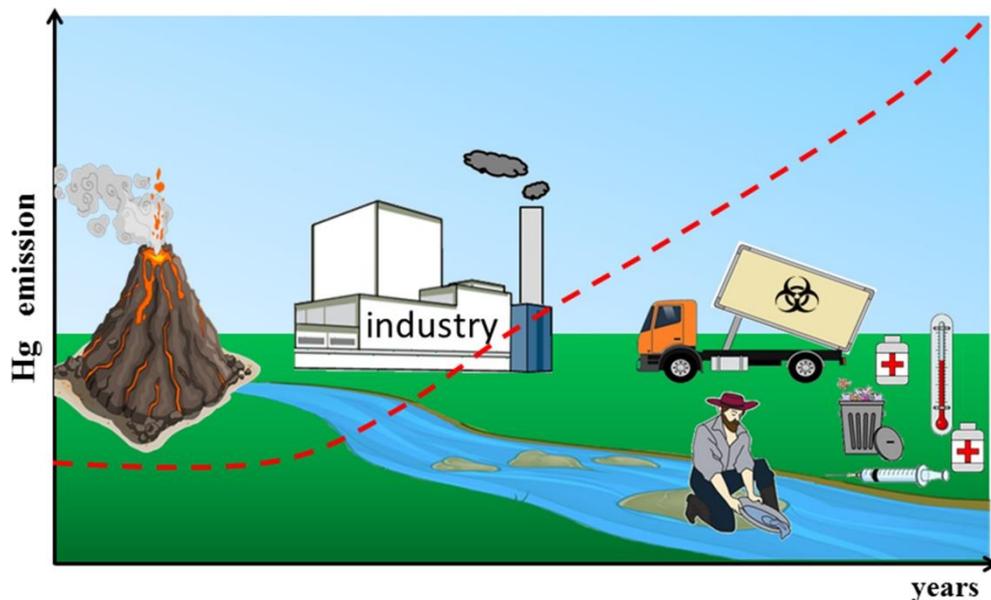
Merkuri (Hg) yang dikenal dengan nama air raksa adalah salah satu jenis logam yang mempunyai simbol kimia Hg. Logam ini bernomor massa 200,59 gram/mol. Menurut Peraturan Pemerintah (PP) tentang Pengelolaan Bahan Berbahaya Dan Beracun Tahun 2001, merkuri termasuk kategori Bahan Berbahaya dan Beracun (B3) dengan karakteristik beracun, karsinogenik dan berbahaya bagi lingkungan.

Hg terbagi menjadi dua bentuk yaitu organik dan anorganik. Bentuk anorganik dapat dibagi lagi menjadi unsur merkuri (juga dikenal sebagai "*quicksilver*") dan garam merkuri. Paparan unsur biasanya berasal dari peralatan yang mengandung merkuri seperti termometer. Adapun paparan garam merkuri dapat berasal dari baterai disk atau penyalahgunaan pencahar (Sakamoto *et al.*, 2018)

Merkuri organik juga dapat dibagi lagi menjadi senyawa rantai pendek dan rantai panjang. Paparan merkuri organik biasanya terjadi dari konsumsi makanan laut yang terkontaminasi, cat yang mengandung merkuri, atau suntikan *thimerasol* (Sakamoto *et al.*, 2018).

2. Sumber Merkuri

Hg dapat masuk ke lingkungan seperti udara, air dan tanah melalui 2 cara yaitu secara alami dan antropogenik (lihat Gambar 2.1). Secara alami melalui aktivitas geologi seperti emisi vulkanik dan emisi panas bumi dan penguapan Hg di lingkungan laut. Banyaknya sumber keberadaan Hg di alam dan masuk ke dalam suatu tatanan lingkungan secara alamiah, tidaklah menimbulkan efek-efek merugikan bagi lingkungan karena masih dapat ditolerir oleh alam itu sendiri. Secara antropogenik berasal dari industri-industri pertanian, penambangan emas, cat dan lain-lain (Liu *et al.*, 2011).



Gambar 2.1 Sumber Potensial Paparan Hg (Oliveira *et al.*, 2018)

Gambar 2.1 menggambarkan proses ekstraksi emas, pelepasan limbah industri dan alat kesehatan yang tidak terkendali meningkatkan emisi/kadar Hg di lingkungan hampir secara eksponensial. Pada Gambar 2.1 garis putus-putus merah mewakili emisi Hg.

World Health Organization (2007) dalam artikelnya mengklasifikasikan sumber paparan merkuri sebagai berikut:

a. Proses Industri

Sebagian besar Hg di lingkungan dihasilkan dari aktivitas manusia, terutama dari pembangkit listrik tenaga batu bara, sistem pemanas rumah, dan insinerator limbah. Hg juga ada sebagai hasil penambangan emas (dimana merkuri digunakan untuk membentuk amalgam sebelum dibakar), dan logam lain, seperti tembaga, seng dan perak.

b. Makanan

Mengonsumsi ikan dan kerang yang terkontaminasi Hg merupakan sumber utama paparan metilmerkuri (MeHg), terutama pada kelompok populasi yang sangat bergantung pada konsumsi ikan predator. Merkuri tidak dapat dihilangkan dari ikan walaupun telah dimasak. Penelitian Amqam *et al.* (2020) mengeksplorasi tingkat merkuri dan arsenik dalam ikan dan risiko kesehatan dari konsumsi ikan dalam masyarakat di sekitar Teluk Kao. Hasil penelitian menunjukkan semua ikan yang ditangkap mengandung merkuri (rata-rata 0,2110 ug/g). Konsentrasi logam berat ini melebihi kadar yang diperbolehkan untuk standar pangan. Penilaian risiko kesehatan manusia menunjukkan bahwa ikan yang ditangkap dari Teluk Kao tidak aman untuk dikonsumsi manusia (*Risk Quotient* (RQ) >1). Sebanyak 49 dari 52 orang yang tinggal di sekitar Teluk Kao memiliki

risiko paparan merkuri dan arsenik melalui konsumsi ikan (Amqam *et al.*, 2020)

Selain *seafood*, makanan lainnya yang dapat terkontaminasi oleh logam berat Hg adalah padi. Hg yang dilepaskan dari kegiatan tambang emas rakyat dapat diserap oleh tanaman melalui stomata akar dan daun. Pada penelitian Mallongi *et al.* (2014) konsentrasi total merkuri (THg) dalam endapan kering, tanah permukaan dan butir padi diselidiki serta potensi risikonya pada bulan september 2011 dari tiga sawah yang menjadi perhatian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa potensi risiko kesehatan melalui konsumsi beras merah melebihi pedoman (*Total Hazard Quotient* (THQ) >1). Hal tersebut menunjukkan bahwa beras merah di daerah-daerah sekitar Tambang Emas Artisanal Buladu Provinsi Gorontalo, Indonesia seharusnya tidak aman untuk dikonsumsi dan berisiko seumur hidup (Mallongi *et al.*, 2014)

c. Fasilitas Layanan Kesehatan

Pelepasan signifikan merkuri ke lingkungan dihasilkan dari penggunaan termometer dan alat pengukur tekanan darah, dan dari pembakaran limbah medis (WHO, 2005b, 2005a). Fasilitas layanan kesehatan mungkin bertanggung jawab atas 5% dari semua Hg yang dilepaskan ke dalam air limbah. Amalgam gigi merupakan sumber paparan yang berpotensi signifikan karena dapat mengandung hingga 50% unsur Hg. Hg dilepaskan sebagai uap, ion atau partikel halus dan

dapat terhirup atau tertelan. Meskipun tidak ada efek kesehatan yang merugikan telah terbukti, penggunaan amalgam gigi menurun dengan cepat. Amalgam dapat menimbulkan risiko pekerjaan bagi dokter gigi dan dapat menyebabkan pelepasan Hg ke atmosfer selama kremasi.

d. Praktik keagamaan dan kecantikan

Dikutip dari modul 5 *United Nations Environment Programme* (2008), Hg telah lama digunakan dalam praktik etnokultural atau keagamaan seperti *Santería* (sistem kepercayaan Afro-Hispanik), *Palo Mayombé* (Karibia), *Candomblé* (Afro-Brasil), *Voodoo* (Afro-Haiti), *Espiritismo* (sistem kepercayaan yang berfokus pada roh asli *Puerto Rico*) dan *Yoruba Orisha* (Afro-Hispanik). Paparan yang dihasilkan dari penggunaan budaya sangat bergantung pada sifat praktiknya, seperti menelan kapsul unsur Hg dan menghirup uap Hg adalah rute paparan yang paling umum. Selain itu, penggunaan krim kecantikan yang mengandung merkuri, perawatan rambut dan produk kosmetik lainnya juga dapat menyebabkan paparan yang signifikan.

3. Toksikokinetik Merkuri

Toksikokinetik banyak berbicara mengenai proses yang mengatur absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dari berbagai senyawa merkuri. Metilmerkuri dapat dengan cepat melintasi barier biologis, termasuk epitel usus, barier darah-otak, dan barier plasenta, dengan mengkomplekskannya dengan asam amino sistein untuk membentuk struktur yang sangat mirip dengan asam amino metionin. Senyawa

kompleks ini diangkut melalui transporter asam amino netral yang besar melintasi membran biologis, termasuk barier darah-otak dan barier plasenta (Leaner & Mason, 2002).

Di dalam sel, metilmerkuri memiliki afinitas yang kuat terhadap gugus sulfhidril. Di dalam sel hati, metilmerkuri membentuk senyawa kompleks terlarut dengan sistein dan *glutathione* (GSH), yang kemudian disekresikan dalam empedu dan dapat direabsorpsi dari saluran pencernaan, meskipun rute utama ekskresi metilmerkuri adalah melalui feses.

Metilmerkuri didemetilasi menjadi merkuri anorganik (Hg^{2+}) *in situ* dalam jaringan mamalia seperti hati, otak, dan populasi sel fagosit dengan mekanisme yang tidak diketahui (Suda & Hirayama, 1992 dalam UNEP & WHO, 2008). Namun, untuk manusia dan sebagian besar mamalia lainnya (kecuali mamalia air), hal ini bukan proses yang dapat berkontribusi pada waktu paruh metilmerkuri yang berkepanjangan di dalam tubuh. Setelah melalui proses metabolisme, keberadaan merkuri anorganik di otak dan jaringan tubuh lainnya sangat persisten (Suda & Hirayama, 1992; Vahter, Mottet *et al.*, 1994 dalam UNEP & WHO, 2010).

Garam merkuri anorganik tidak diserap dengan baik di saluran pencernaan, dengan kurang dari 10% dari dosis yang tertelan masih dipertahankan. Dari merkuri-merkuri yang diserap, ion Hg-Hg^{2+} dengan cepat berdisosiasi menjadi ion merkuri (Hg^{2+}) dan atom merkuri yang tidak bermuatan (Hg^0), yang kemudian dioksidasi menjadi Hg^{2+} . Hg^{2+}

dikomplekskan dengan GSH tereduksi di hati dan diangkut ke ginjal, di mana ia disekresikan oleh sel tubulus proksimal ke dalam lumen tubulus. Enzim *gamma-glutamyl transpeptidase* (GTT) mendegradasi GSH, melepaskan senyawa kompleks sistein-merkuri yang diserap kembali oleh sel ginjal. Siklus ini menyebabkan akumulasi merkuri dan potensi kerusakan selanjutnya pada ginjal (UNEP & WHO, 2010)

Ekskresi merkuri melalui urin mencerminkan pelepasan langsung merkuri dari jaringan ginjal dan beban merkuri anorganik di ginjal, yang berlawanan dengan kadar plasma darah secara langsung. Merkuri anorganik juga dapat diekskresikan melalui rute tinja.

Metallothionein (MT) adalah protein kaya sistein dengan berat molekul kecil yang berperan dalam metabolisme, transportasi, dan penyimpanan logam seperti seng dan tembaga, dan telah terbukti mengikat merkuri di dalam sel. Senyawa merkuri bukanlah penginduksi MT yang kuat. Konsentrasi merkuri yang tinggi telah terbukti menginduksi protein dan jalur stres seluler di dalam sel, yang berpotensi mempengaruhi pengikatan dan transportasi protein merkuri. Efek ini hanya ditunjukkan pada konsentrasi tinggi dalam pengaturan eksperimental yang mungkin tidak mencerminkan realitas paparan manusia dan respons biologis (Noda et al., 2003; Walker et al., 2006; Brkljacic et al., 2007 dalam UNEP & WHO, 2008).

Seperti yang telah disebutkan, ekskresi merkuri sebagian didasarkan pada aktivitas protein dan enzim endogen, termasuk GSH.

Setelah GSH mengikat merkuri, senyawa tersebut diangkut untuk dikeluarkan dari tubuh. Sintesis dimediasi oleh *glutamyl-cysteine ligase* (GCL), yang merupakan enzim pembatas kecepatan untuk reaksi ini, dan konjugasi merkuri menjadi dimediasi oleh *S-transferase* (GST). Perbedaan proses ini yang bergantung pada usia, yang dapat mempengaruhi toksisitas. Misalnya, perbedaan flora usus antara bayi dan anak-anak yang dapat mempengaruhi status metilasi senyawa Hg (JECFA, 2007 dalam UNEP & WHO, 2010).

Plasenta memainkan peran utama dalam transfer oksigen dan nutrisi penting dari ibu ke janin dan juga dalam melindungi janin dari zat beracun. Di plasenta, kapiler ibu dan janin terletak berdekatan sehingga memungkinkan difusi zat dari ibu ke janin. Kemudahan suatu zat melewati barier plasenta tergantung pada banyak faktor, termasuk ukuran molekul, polaritas, dan interaksi dengan senyawa lain. Baik metilmerkuri dan Hg⁰ dengan mudah melewati barier plasenta. Merkuri anorganik juga ditransfer dari ibu ke janin melalui plasenta, tetapi pada tingkat yang jauh lebih rendah daripada metilmerkuri dan Hg⁰ (UNEP & WHO, 2010).

Berikut ini penjelasan ringkas mengenai toksikokinetik merkuri:

Tabel 1
Toksikokinetik Merkuri

Metilmerkuri (CH₃Hg⁺)	Merkuri elemental (Hg⁰)	Ion Merkuri (Hg²⁺)
<p>Sumber Paparan: Ikan, mamalia laut, krustasea, hewan, unggas pemakan ikan</p>	<p>Sumber Paparan: Amalgam gigi, paparan pekerjaan, upacara keagamaan, bahan bakar fosil, incenerator</p>	<p>Sumber Paparan: Oksidasi unsur merkuri atau demetilasi metil merkuri, keracunan HgCl₂</p>
<p>Toksikokinetik <u>1. Absorpsi</u></p> <p>a. Inhalasi: Uap metilmerkuri diserap</p> <p>b. Oral: Sekitar 95% metilmerkuri pada ikan diserap</p> <p>c. dari saluran pencernaan</p> <p>d. Kulit: Pada hewan percobaan, 3-5% dari dosis yang diterapkan diserap dalam 5 jam</p> <p><u>2. Distribusi:</u></p> <p>a. Menyebar ke seluruh tubuh karena lipofilik, sekitar 1-10% diserap dan menyebar ke darah, 90% dalam darah berada dalam</p>	<p>Toksikokinetik <u>1. Absorpsi</u></p> <p>a. Inhalasi: Sekitar 80% Hg⁰ mudah diserap melalui inhalasi.</p> <p>b. Oral: Penyerapan logam Hg di saluran pencernaan sedikit, setiap uap dalam saluran pencernaan diubah menjadi merkuri sulfida dan diekskresikan</p> <p>c. Kulit: tingkat rata-rata penyerapan Hg⁰ melalui kulit manusia adalah 0,024 ng / cm² untuk setiap 1 mg / m³ di udara</p> <p><u>2. Distribusi:</u></p> <p>a. Cepat menyebar ke seluruh tubuh karena lipofilik</p> <p>b. Waktu paruh dalam darah 45 hari (fase lambat), waktu paruh dapat</p>	<p>Toksikokinetik <u>1. Absorpsi</u></p> <p>a. Inhalasi: Aerosol HgCl₂ diserap</p> <p>b. Oral: 7-15% dari HgCl₂ yang tertelan diserap dari saluran pencernaan. Penyerapannya sesuai dengan proporsi kelarutan garam merkuri dalam air. Penyerapan oleh neonatus lebih besar daripada pada orang dewasa</p> <p>c. Kulit: Pada hewan percobaan, 2-3% dari dosis HgCl₂ yang diterapkan dapat terserap</p> <p><u>2. Distribusi:</u></p> <p>a. Akumulasi tertinggi terdapat di ginjal</p> <p>b. Waktu paruh dalam darah adalah 19,7-65,6 hari.</p> <p>c. Fase pertama adalah 24 hari sedangkan</p>

Metilmerkuri (CH₃Hg⁺)	Merkuri elemental (Hg⁰)	Ion Merkuri (Hg²⁺)
<p>eritrosit. Kompleks MeHg-sistein terlibat dalam transformasi MeHg dalam sel.</p> <p>b. Waktu paruh dalam darah 50 hari, dosis 50% ditemukan di hati, di mana 10% ada di otak.</p> <p>c. Dengan mudah melintasi darah otak dan plasenta</p> <p><u>3. Biotransformasi:</u></p> <p>a. MeHg perlahan-lahan demetilasi ke ion Hg (Hg²⁺)</p> <p>b. Jaringan makrofag, flora usus, dan hati janin adalah situs jaringan demetilasi.</p> <p><u>4. Ekskresi:</u></p> <p>Sekitar 1% setiap hari, dapat dikeluarkan dari tubuh. Ekskresi utama dalam empedu dan feses. 90% diekskresikan dalam tinja sebagai Hg²⁺ dan 10% dalam urin.</p> <p><u>5. Toksikodinamik:</u></p>	<p>meningkat seiring dengan meningkatnya dosis</p> <p>c. Dengan mudah melintasi darah otak dan plasenta</p> <p><u>3. Biotransformasi:</u></p> <p>Hg⁰ dalam jaringan dan darah teroksidasi menjadi Hg²⁺ dengan katalase dan hidrogen peroksida (H₂O₂)</p> <p><u>4. Ekskresi:</u></p> <p>a. Dalam bentuk Hg⁰ diekskresikan melalui udara, keringat dan air liur</p> <p>b. Dalam bentuk Hg²⁺ diekskresikan melalui tinja dan urin</p> <p><u>5. Toksikodinamik:</u></p>	<p>fase kedua adalah 15-30 hari.</p> <p>d. Tidak mudah menembus otak darah atau plasenta. Pada neonatus, Hg tidak terkonsentrasi di ginjal. Hg lebih banyak didistribusikan ke jaringan lain.</p> <p>e. Pada barrier darah janin dan neonatal, otak terbentuk tidak lengkap sehingga konsentrasi ion Hg otak lebih tinggi dibandingkan dengan orang dewasa.</p> <p><u>3. Biotransformasi:</u></p> <p>a. Uap Hg⁰ dihembuskan oleh tikus dari ion Hg.</p> <p>b. Ion Hg tidak dimetilasi dalam jaringan tubuh tetapi mikroorganisme saluran pencernaan dapat membentuk MeHg.</p> <p><u>4. Ekskresi:</u></p> <p>Diekskresikan dalam tinja dan urin, air liur, empedu, keringat, udara dan ASI</p> <p><u>5. Toksikodinamik:</u></p> <p>a. Target organ: ginjal</p>

Metilmerkuri (CH₃Hg⁺)	Merkuri elemental (Hg⁰)	Ion Merkuri (Hg²⁺)
a. Target organ: otak dewasa dan janin b. Penyebab keracunan: Demetilasi MeHg menjadi Hg ²⁺ dan toksisitas MeHg	a. Target organ: ginjal dan otak b. Penyebab keracunan: Oksidasi Hg ⁰ ke Hg ²⁺	b. Penyebab keracunan: Hg ²⁺ mengikat <i>thiol</i> dalam enzim dan protein

Sumber: Zulaikhah *et al.*, 2020

4. Biomonitoring Merkuri

Biomonitoring untuk paparan merkuri pada manusia mencerminkan beban tubuh individu saat ini, yang merupakan efek dari paparan baru-baru ini dan/atau masa lalu. Dengan demikian, pemilihan dan pengukuran biomarker paparan merkuri yang tepat harus didasarkan pada tujuan penilaian paparan. Interpretasi biomarker paparan merkuri membutuhkan pengetahuan tentang skenario paparan untuk kelompok yang diteliti. Menurut UNEP & WHO (2010), dalam menilai kelayakan biomarker paparan tertentu, penting untuk mempertimbangkan tiga faktor berikut ini:

- a. Seberapa baik biomarker dosis internal (yaitu, konsentrasi merkuri di rambut, darah, dan lain-lain) berkorelasi dengan paparan eksternal, yang dapat bervariasi dengan rute paparan serta senyawa merkuri tertentu;

- b. Seberapa baik biomarker dosis internal berkorelasi dengan dosis di lokasi aksi toksik, seperti konsentrasi merkuri dalam jaringan target;
- c. Seberapa informatif biomarker terkait dengan variasi paparan eksternal serta perubahan dosis di lokasi aksi toksik.

Menurut UNEP & WHO (2010), biomarker yang sering digunakan untuk mengetahui pajanan merkuri adalah sebagai berikut:

a. Rambut

Rambut adalah spesimen biologis yang mudah dan non-invasif untuk dikumpulkan, dengan biaya minimal, mudah disimpan dan diangkut ke laboratorium untuk dianalisis. Namun, perhatian yang besar terhadap jaminan kualitas laboratorium dan kontrol kualitas diperlukan untuk menghasilkan hasil analitik yang andal. Atribut ini membuat rambut menjadi kompartemen biomonitoring yang menarik untuk studi epidemiologi. Laju pertumbuhan rambut (± 1 cm per bulan) dan kecenderungan toksikan seperti merkuri terakumulasi di rambut memungkinkan untuk memperkirakan riwayat pajanan serta pajanan jangka panjang.

Konsentrasi merkuri di rambut paling sering digunakan untuk memperkirakan paparan metilmerkuri, karena bentuk merkuri yang dominan di rambut adalah metilmerkuri di antara orang-orang yang terpapar metilmerkuri. Merkuri rambut bukan merupakan biomarker indikasi untuk penilaian paparan etilmerkuri. Setelah etilmerkuri memasuki darah, sebagian besar dengan cepat diubah menjadi

merkuri anorganik dan mungkin diubah seluruhnya sebelum mencapai rambut (Rodrigues *et al.*, 2010).

Konsentrasi merkuri rambut sebagai biomarker paparan metilmerkuri dapat memberikan informasi selama periode waktu yang ditentukan, berdasarkan analisis berurutan segmen rambut, untuk mewakili besaran dan waktu paparan sebelumnya. Kemampuan untuk memperoleh informasi tersebut dari rambut didasarkan pada dua asumsi, bahwa batang rambut yang tumbuh menggabungkan merkuri dari darah yang bersirkulasi sebanding dengan konsentrasi merkuri dalam darah pada saat pertumbuhan rambut, dan bahwa batang rambut tumbuh dengan kecepatan yang konstan yang tidak berbeda secara signifikan antar individu. Asumsi pertama ini diperlukan untuk menetapkan hubungan kuantitatif antara konsentrasi merkuri rambut dan asupan metilmerkuri (dengan konsentrasi merkuri darah diasumsikan sebagai kompartemen kinetik perantara). Asumsi kedua diperlukan untuk menetapkan hubungan antara lokasi di sepanjang helai rambut dan waktu pemaparan (Cernichiari *et al.*, 2007; *National Research Council*, 2000 dalam UNEP & WHO, 2010).

b. Darah

Total merkuri dalam darah telah digunakan sebagai biomarker pajanan merkuri. Interpretasinya tergantung pada pengetahuan tentang sumber pajanan untuk anak-anak yang dinilai (ATSDR, 1999 dalam UNEP & WHO, 2010).

Berbeda dengan rambut, kadar merkuri total dalam darah juga termasuk kadar merkuri anorganik, yang mungkin penting dalam konteks tertentu. Analisis data yang dikumpulkan sebagai bagian dari Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional Amerika Serikat pada tahun 2005 dan 2006 menunjukkan bahwa persentil ke-95 untuk merkuri dalam darah adalah 1,43 g/L untuk anak-anak usia 1-5 tahun (n=968) (Caldwell et al., 2009 dalam UNEP & WHO, 2010).

Hg darah mungkin bukan biomarker yang tepat untuk paparan anorganik atau etilmerkuri dalam hal memperkirakan dosis internal dalam sistem saraf pusat. Penelitian Björkman *et al.* (2007) dalam UNEP & WHO (2010) menemukan bahwa merkuri dalam darah adalah biomarker yang berguna untuk metilmerkuri di otak, tetapi bukan biomarker yang baik untuk merkuri anorganik di otak.

Kelemahan merkuri darah sebagai biomarker adalah bahwa, tanpa informasi tambahan tentang durasi dan waktu paparan, maka peneliti tidak dapat memperoleh informasi yang jelas tentang besaran atau waktu paparan yang berkontribusi terhadap konsentrasi total merkuri yang diamati dalam sampel tertentu yang dikumpulkan pada waktu tertentu. Seperti halnya merkuri pada rambut, merkuri dalam darah juga memiliki kemungkinan variasi. Afinitas merkuri yang tinggi terhadap hemoglobin janin merupakan salah satu faktor yang menyebabkan konsentrasi merkuri lebih tinggi dalam darah tali pusat dibandingkan dengan darah ibu (Sakamoto *et al.*, 2004).

c. Urin

Konsentrasi merkuri pada urin banyak digunakan sebagai biomarker paparan merkuri elemental atau anorganik. Pada orang yang tidak terpapar merkuri, konsentrasi merkuri pada urin jarang melebihi 5,0 µg/g kreatinin. Sebuah studi kasus dari seorang anak empat tahun dengan *acrodynia* ditemukan konsentrasi merkuri urin setinggi 324 nmol merkuri per liter (nilai referensi <100 nmol/L). Konsentrasi merkuri urin ini mengikuti paparan akut dalam ruangan terhadap cat lateks yang mengandung fenilmerkurat asetat (Agocs et al., 1990 dalam UNEP & WHO, 2010).

Perbedaan kelebihan dan kelemahan masing-masing biomarker dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2
Kelebihan dan Kelemahan Biomarker Paparan Merkuri

Biomarker	Kelebihan	Kelemahan
Darah, serum atau plasma	<ol style="list-style-type: none"> 1. Biomarker yang cocok untuk menilai paparan terbaru terhadap uap Hg 2. Tingkat THg dalam darah mencerminkan paparan baru-baru ini terhadap uap MeHg dan Hg 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sampel THg darah tidak memberikan informasi mengenai paparan historis 2. Keterbatasan volume 3. Pengumpulan sampel menggunakan metode invasif 4. Membutuhkan profesional medis yang terlatih untuk mengumpulkan sampel 5. Latar Belakang: sensitif terhadap makanan laut dan amalgam gigi segar 6. Diperlukan perlakuan khusus untuk pengangkutan dan pengiriman spesimen

Darah tali pusat	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cocok untuk mempelajari paparan ibu dan anak (periode paparan prenatal) 2. Metode pengumpulan sampel non-invasif (Genchi <i>et al.</i>, 2017) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hanya tersedia saat lahir dalam pengaturan perawatan bersalin 2. Hanya tersedia untuk populasi tertentu 3. Kondisi khusus diperlukan untuk transportasi dan penyimpanan
Urin	<ol style="list-style-type: none"> 1. Biomarker yang cocok untuk paparan jangka panjang terhadap Hg⁰ (Ballester <i>et al.</i>, 2018; Bjørklund <i>et al.</i>, 2018) 2. Metode pengumpulan sampel non-invasif yang dapat dilakukan dengan penilaian diri 3. Volume tidak terbatas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Komposisi urin bervariasi yang membutuhkan penyesuaian (misalnya, kreatinin atau osmolalitas) 2. Tes tambahan yang diperlukan untuk penyesuaian volume 3. Urin harus dikumpulkan dalam wadah plastik yang diuji sebelumnya untuk kontaminasi 4. Kondisi khusus diperlukan untuk penyimpanan dan transportasi 5. Setelah paparan jangka pendek (<24 jam) ke Hg⁰ tidak mungkin untuk mengukur THg dalam urin. 6. Hanya jika paparan > 10 hari yang lalu. Ada latensi 10 hari atau lebih yang disebabkan oleh konversi Hg⁰ ke Hg²⁺
Rambut	<ol style="list-style-type: none"> 1. Biomarker yang cocok untuk paparan jangka panjang ke MeHg, memberikan informasi tentang paparan kumulatif ke MeHg selama bulan-bulan sebelumnya 2. Jika analisis segmental dilakukan, informasi tentang pola eksposur dapat diperoleh 3. Metode pengumpulan sampel non-invasif dan 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rambut dapat terkontaminasi secara eksternal 2. Sebelum analisis rambut harus dirawat untuk menghilangkan kontaminasi eksternal 3. Variasi potensial dengan warna rambut subjek, perawatan rambut atau ras. Adanya perawatan rambut permanen dapat menghilangkan Hg dari rambut 4. Untuk individu yang botak atau neonatus mungkin sulit untuk mendapatkan jumlah rambut yang diperlukan

	<p>diterima dengan cukup baik oleh donor</p> <p>4. Pelatihan minimum yang diperlukan bagi personel untuk melakukan pengumpulan sampel</p> <p>5. Tidak ada persyaratan khusus untuk transportasi dan penyimpanan</p>	<p>5. Kadang-kadang pengambilan sampel rambut dapat terhalang oleh keyakinan budaya subjek penelitian</p>
--	---	---

Sumber: Zulaikhah *et al.*, 2020

5. Efek Kesehatan Paparan Merkuri

- a. Elemental dan metil merkuri adalah racun bagi sistem saraf pusat dan perifer. Menghirup uap merkuri dapat menghasilkan efek berbahaya pada sistem saraf, pencernaan dan system imun, paru-paru dan ginjal, dan dapat berakibat fatal. Garam anorganik merkuri bersifat korosif pada kulit, mata dan saluran pencernaan, dan dapat menyebabkan toksisitas ginjal jika tertelan.
- b. Gangguan neurologis dan perilaku dapat diamati setelah menghirup, menelan atau aplikasi dermal dari senyawa merkuri yang berbeda. Gejala termasuk tremor, insomnia, kehilangan memori, efek neuromuskular, sakit kepala dan disfungsi kognitif dan motorik. Tanda-tanda subklinis ringan dari toksisitas sistem saraf pusat dapat dilihat pada pekerja yang terpapar unsur merkuri dengan kadar di udara $20\mu\text{g}/\text{m}^3$ atau lebih selama beberapa tahun. Efek ginjal dan

kekebalan telah dilaporkan. Tidak ada bukti konklusif yang menghubungkan paparan merkuri dengan kanker pada manusia.

- c. Anak-anak sangat rentan dan dapat terpapar langsung dengan memakan ikan yang terkontaminasi. Bioakumulasi metilmerkuri dalam ikan dan dikonsumsi oleh wanita hamil dapat menyebabkan masalah perkembangan saraf pada janin yang sedang berkembang. Paparan transplasental adalah yang paling berbahaya, karena otak janin sangat sensitif. Gejala neurologis termasuk keterbelakangan mental, kejang, gangguan penglihatan dan pendengaran, keterlambatan perkembangan, gangguan bahasa dan kehilangan memori. Pada anak-anak, sindrom yang ditandai dengan ekstremitas merah dan nyeri yang disebut *acrodynia* telah dilaporkan sebagai akibat dari paparan merkuri kronis (UNEP & WHO, 2010).

B. Tinjauan Umum tentang *Autism Spectrum Disorder*

1. Definisi

Autism Spectrum Disorders (ASD) pertama kali dideskripsikan oleh seorang psikiater, Leo Kanner, pada tahun 1943, dengan melakukan observasi pada 11 anak yang memiliki pola perilaku yang sama. Kanner menyimpulkan ketidaknormalan pada perkembangan bahasa, defisit sosial, pola perilaku stereotipik, ekolalia dan perilaku obsesif merupakan suatu gangguan ASD infantil pada masa kanak-kanak. ASD adalah gangguan perkembangan saraf heterogen yang ditandai dengan keterbatasan dalam komunikasi dan interaksi sosial serta pola perilaku, minat, atau aktivitas restriktif dan berulang (*American Psychiatric Association*, 2013).

Anak penyandang ASD dianggap mempunyai salah satu dari sekelompok kelainan perkembangan fungsi otak yang mengakibatkan berbagai macam kelainan perilaku yang secara kolektif digolongkan pada *Pervasive Developmental Disorder* (PPD) dalam *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders* (DSM-V) (Sari, 2009).

Anak penyandang ASD sering memiliki gangguan kesehatan yang terjadi bersamaan, termasuk epilepsi, depresi, kecemasan dan gangguan hiperaktif serta perilaku yang menantang seperti kesulitan tidur dan melukai diri sendiri. Tingkat fungsi intelektual di antara anak-anak penyandang ASD sangat bervariasi, mulai dari gangguan berat hingga tingkat yang lebih tinggi (WHO, 2021).

Istilah ASD sendiri dijelaskan sebagai satu set tingkah perilaku yang bervariasi antara satu individu dengan individu lainnya, dilihat dari tingkat keparahan (*severity*) dan kombinasi gejalanya (*Integrity Inc*, 2021; Teman Autis, 2021). Apabila digambarkan seperti sebuah 'payung', ASD berada di paling atas payung tersebut dengan beragam diagnosa di bagian bawahnya, seperti yang diilustrasikan dalam Gambar 2.2:



Gambar 2.2
Variasi Tipe *Autism Spectrum Disorder* (Innovation Toronto, 2017)

a. Sindrom Asperger

Meskipun istilah sindrom Asperger cukup populer sebelum tahun 2013, istilah ini sebenarnya tidak lagi digunakan oleh para profesional medis sejak telah direklasifikasi sebagai gangguan ASD level 1 oleh manual diagnostik DSM-5. Namun, sindrom Asperger dapat

digunakan secara informal, komunitas autisme menggunakannya lebih sering daripada gangguan ASD level 1.

Seorang anak dengan gangguan spektrum level 1 akan memiliki kecerdasan di atas rata-rata dan keterampilan verbal yang kuat tetapi akan mengalami tantangan dengan komunikasi sosial. Secara umum, seorang anak dengan gangguan ASD level 1 akan menunjukkan gejala-gejala berikut:

- 1) Tidak fleksibel dalam berpikir dan berperilaku
- 2) Kesulitan dalam beralih antar aktivitas
- 3) Masalah fungsi eksekutif
- 4) Bicara monoton datar, ketidakmampuan untuk mengungkapkan perasaan dalam kata-kata mereka, atau mengubah nada mereka agar sesuai dengan lingkungan terdekat mereka
- 5) Kesulitan berinteraksi dengan teman sebaya di sekolah atau rumah (Integrity Inc, 2021)

b. Sindrom Rett

Sindrom Rett adalah gangguan perkembangan saraf langka yang terlihat pada masa bayi. Gangguan ini sebagian besar menyerang anak perempuan, meskipun masih dapat didiagnosis pada anak laki-laki. Sindrom Rett menghadirkan tantangan yang memengaruhi hampir setiap aspek kehidupan anak. Hal baiknya adalah anak tersebut masih dapat menikmati dan menjalani

kehidupan yang memuaskan dengan perawatan yang tepat. Gejala umum sindrom Rett meliputi:

- 1) Kehilangan gerakan dan koordinasi standar
- 2) Kesulitan dan berbicara dan berkomunikasi
- 3) Kesulitan bernafas dalam beberapa kasus (Integrity Inc, 2021)

c. *Childhood Disintegrative Disorder* (CDD)

Childhood Disintegrative Disorder (CDD), juga dikenal sebagai sindrom Heller atau psikosis disintegratif, adalah gangguan perkembangan saraf yang didefinisikan oleh keterlambatan timbulnya masalah perkembangan dalam bahasa, keterampilan motorik, atau fungsi sosial. Penyebab CDD tidak diketahui meskipun peneliti menghubungkannya dengan neurobiologi otak. Gangguan disintegrasi masa kanak-kanak lebih sering terjadi pada anak laki-laki. Dari setiap 10 kasus gangguan tersebut, sembilan adalah anak laki-laki, dan hanya satu yang perempuan. Dalam CDD, anak akan memiliki perkembangan normal hingga saat gangguan dimulai, dan regresi tiba-tiba mulai terjadi di lebih dari dua aspek perkembangan kehidupan mereka (Integrity Inc, 2021).

d. Sindrom Kanner

Sindrom Kanner ditemukan oleh psikiater Leo Kanner dari Universitas John Hopkins pada tahun 1943 ketika ia menggolongkannya sebagai autisme infantil. Dokter juga menggambarkan kondisi tersebut sebagai gangguan autis klasik.

Anak dengan sindrom Kanner akan tampil menarik, waspada, dan cerdas dengan ciri-ciri yang mendasari gangguan tersebut seperti:

- 1) Kurangnya keterikatan emosional dengan orang lain
- 2) Tantangan komunikasi dan interaksi
- 3) Bicara tidak terkendali
- 4) Obsesi dengan menangani objek
- 5) Tingkat memori hafalan dan keterampilan visuospasial yang tinggi dengan kesulitan besar belajar di bidang lain (Integrity Inc, 2021).

e. Gangguan Perkembangan Menurun (PDD-NOS)

Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified (PDD-NOS) adalah jenis ASD ringan yang menghadirkan berbagai gejala. Gejala yang paling umum adalah gangguan dalam perkembangan sosial dan bahasa. Anak mungkin mengalami keterlambatan dalam perkembangan bahasa, berjalan, dan keterampilan motorik lainnya. Jenis autisme ini dapat diidentifikasi dengan mengamati anak dan mencatat di area mana anak menunjukkan defisit, seperti berinteraksi dengan orang lain. PDD-NOS kadang-kadang disebut sebagai "*autism subthreshold*" karena merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan individu yang tidak memiliki semua gejala ASD (Teman Autis, 2021).

2. Faktor Risiko Kejadian ASD Ditinjau Dari Sumber Paparan Merkuri Prenatal dan Postnatal

a. Paparan asap rokok

Tran *et al.* (2013) dan El *et al.* (2015) melaporkan bahwa jika Ibu merokok selama masa kehamilan, maka hal ini dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan perkembangan *pervasive* pada janin. Namun, efeknya tidak terlihat jika Ibu merokok hanya selama trimester pertama. Studi tersebut melaporkan bahwa kebiasaan merokok pada Ibu yang sedang hamil meningkatkan risiko ASD dengan menyebabkan infark dan kalsifikasi pada plasenta dan dengan menyebabkan vasokonstriksi utero-plasenta (Tran *et al.*, 2013). Paparan asap tembakau prenatal dianggap sebagai faktor risiko defisit kognitif pada anak-anak (Zhang *et al.*, 2010; James, 2013; Kalkbrenner *et al.*, 2012; Tran *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2012).

Meskipun paparan asap rokok prenatal dikaitkan dengan ASD, ada beberapa bukti bahwa paparan *Seconhand Smoke* (SHS) selama masa kanak-kanak mungkin lebih berbahaya untuk perkembangan otak daripada paparan prenatal (Eskenazi & Trupin, 1995). Namun, sulit untuk membedakan yang paling dominan berhubungan dengan ASD apakah karena ibu yang merupakan perokok aktif, paparan SHS pada ibu selama masa kehamilan ataukah paparan SHS postnatal. Hal ini karena lingkungan rumah

cenderung serupa selama fase prenatal dan postnatal (Eskenazi & Castorina, 1999; Chen *et al.*, 2013; Park *et al.*, 2014)

Dalam sebuah tinjauan, Eskenazi dan Castorina telah melaporkan perkembangan neurokognitif yang merugikan pada anak-anak yang terpapar SHS postnatal dibandingkan dengan mereka yang hanya terpapar SHS prenatal (Eskenazi & Castorina, 1999)

Hipoksia janin dan modulasi sistem neurotransmitter melalui reseptor asetilkolin nikotinat karena paparan tembakau dianggap sebagai mekanisme potensial perkembangan autisme dan gangguan terkait (Kalkbrenner *et al.*, 2012). Asap rokok mengandung hidrokarbon aromatik polisiklik, logam berat termasuk merkuri, dan bahan kimia lainnya dengan efek kesehatan yang merugikan, yang dapat menyebabkan hipoksia janin dan mempengaruhi perkembangan otak janin (Zhang *et al.*, 2010). Senyawa dalam asap berfungsi sebagai co-faktor dengan genetik atau bahaya lingkungan lainnya.

Wanita hamil yang merupakan *Secondhand Smoker* atau perokok pasif jangka panjang berpotensi meningkatkan tingkat paparan merkuri yang sangat berbahaya bagi janin mereka yang belum lahir (Zhu *et al.*, 2018). Penelitian Kaur (2014) juga melaporkan adanya hubungan yang signifikan pajanan asap rokok dengan kejadian ASD. Anak-anak yang didiagnosis ASD, sekitar 23,6%

merupakan perokok pasif dan sekitar 4,8% dari anak-anak ini terpapar asap rokok di dalam rumah.

Sebuah studi meta-analisis dilakukan untuk mengeksplorasi apakah ada hubungan antara paparan asap rokok pada *Secondhand Smoker* dan risiko gangguan spektrum autisme (ASD) pada anak-anak. Pencarian database digunakan untuk mencari studi observasional dari Januari 2009 hingga Januari 2020. Empat studi (2 studi *cross-sectional*, 1 studi *case-control*, dan 1 studi desain campuran) dengan 2.434 kasus ASD dan total 104.128 subjek dilibatkan dalam analisis tersebut. Nilai *odds ratio* (OR) yang diperoleh adalah 1,36 (*Confidence Interval* (CI) 95%:1,25-1,49). Hasil dari meta-analisis tersebut menunjukkan bahwa paparan asap rokok sekunder memiliki hubungan yang signifikan dengan risiko ASD pada anak-anak (Shafik *et al.*, 2020).

b. Konsumsi *seafood*

Makanan laut atau *seafood* memberikan nutrisi yang penting untuk perkembangan optimal janin, namun makanan laut juga merupakan sumber kontaminan termasuk merkuri (Hg) dan metilmerkuri (MeHg) yang dapat berdampak buruk pada perkembangan saraf janin. Sebagian besar manusia terpapar MeHg melalui konsumsi makanan laut, namun tingkat paparan merkuri bervariasi antara individu (Næss *et al.*, 2020).

Sebuah studi kohort di Amerika Serikat tahun 2020 melaporkan adanya hubungan antara asupan ikan prenatal dan sifat terkait autisme anak menurut Skala Responsif Sosial (SRS). Dalam analisis regresi linier *adjusted*, asupan ikan ibu yang lebih tinggi pada paruh kedua kehamilan dikaitkan dengan peningkatan sifat autisme anak (skor SRS mentah yang lebih tinggi; OR=5,60, 95%CI: 1,76-12,97). Perbedaan menurut jenis *seafood*; kerang dan spesies ikan besar dikaitkan dengan peningkatan skor SRS, sedangkan salmon dikaitkan dengan penurunan pada skor SRS anak (Vecchione *et al.*, 2021).

c. Konsumsi makanan berpestisida

Pestisida digunakan petani untuk mendapatkan hasil yang lebih baik dan produk berkualitas tinggi, namun pestisida berkaitan dengan beberapa gangguan kesehatan. Oleh karena itu, konsumsi makanan nabati tidak selalu berarti bahwa seseorang memiliki pola makan yang sehat karena residu pestisida dapat ditemukan di beberapa buah dan sayuran (Olimberio, 2017).

Menurut *Toxins Action Center*, anak-anak berusia di bawah 12 tahun rentan terhadap kerusakan pada sistem saraf pusat mereka. Terdapat penelitian bersama oleh *University of Montreal dan Harvard University* menunjukkan bahwa residu pestisida yang ditemukan pada buah dan sayuran menyebabkan peningkatan risiko *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)* pada anak-anak. ADHD adalah

kondisi dimana anak kurang fokus, impulsif dan hiperaktif. Pestisida juga menyebabkan peningkatan enam kali lipat dalam *Autism Spectrum Disorder* (Olimberio, 2017). Hal ini dikaitkan dengan artikel lain bahwa terdapat jenis pestisida yang mengandung merkuri seperti *Shirtan Liquid Fungisida* yang dapat berperan dalam meningkatkan terjadinya gangguan saraf pusat pada populasi yang terpapar (Coulter, 2016).

d. Penggunaan kosmetik bermerkuri pada Ibu Saat Hamil dan Menyusui

Produk kecantikan mengandung beberapa bahan kimia, seperti formaldehida, *phtalat*, paraben, timbal, *triclosan*, dan benzofenon, dan juga merkuri yang dapat berdampak buruk bagi kesehatan (Pierce *et al.*, 2011; Dodson *et al.*, 2012; Chow & Mahalingaiah, 2016). Paparan bahan kimia ini telah dikaitkan dengan gangguan endokrin, kanker, gangguan reproduksi, dan gangguan perkembangan saraf pada anak-anak (Cogliano *et al.*, 2005; Gore *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2016).

Wanita berusia 18–34 tahun lebih cenderung menjadi konsumen terbanyak yang membeli >10 jenis produk per tahun (TABS Analytics, 2016). Wanita tersebut dan keturunannya nanti dapat mengalami peningkatan kerentanan terhadap bahan kimia lingkungan beracun jika produk digunakan selama masa kehamilan. Walaupun paparannya sedikit, bahan kimia beracun selama periode kritis perkembangan (seperti kehamilan) dapat memicu konsekuensi

kesehatan yang merugikan (seperti dampak pada kesuburan dan kehamilan, perkembangan saraf, dan kanker) (Zota & Shamasunder, 2017).

Sebuah studi kasus medis melaporkan bahwa peningkatan kadar merkuri darah seorang wanita Meksiko-Amerika yang hamil sebesar 15 g/L dikaitkan dengan krim wajah yang mengandung >20.000 ppm merkuri (Dickenson *et al.*, 2013).

3. Faktor Sosial Ekonomi dan Demografi yang Berhubungan dengan Kejadian ASD

Status sosial ekonomi orang tua juga berkaitan dengan kejadian ASD (Fujiwara, 2013). Namun, hasil yang tidak konsisten telah dilaporkan mengenai status sosial ekonomi orang tua pada anak-anak yang menderita ASD. Banyak penelitian menemukan bahwa penyandang ASD lebih tinggi pada keluarga dari status sosial ekonomi yang lebih tinggi sementara sedikit yang melaporkan bahwa status sosial ekonomi orang tua yang lebih rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko ASD pada anak-anak. Selama ini diyakini bahwa ASD umumnya terjadi pada keluarga elit (Rai *et al.*, 2012). Studi yang dilakukan di Amerika Serikat menemukan bahwa ASD lebih sering terjadi pada keluarga dengan status sosial ekonomi yang menengah keatas, sementara penelitian di negara-negara dengan perawatan kesehatan universal menemukan hal yang sebaliknya.

Di Amerika Serikat, anak-anak dengan status sosial ekonomi menengah keatas memiliki akses yang lebih baik ke layanan medis dan karenanya didiagnosis dan diobati lebih awal. Rai *et al.* (2012), menemukan dalam penelitian yang dilakukan di Swedia, bahwa ASD lebih sering terjadi pada anak-anak dari keluarga dengan pendapatan rumah tangga yang lebih rendah. Tiga ukuran status sosial ekonomi dipertimbangkan dalam penelitian tersebut, yaitu pendapatan keluarga, pekerjaan dan pendidikan. Anak-anak yang orang tuanya merupakan pekerja lepas dan memiliki pendapatan rumah tangga sebelum melahirkan yang rendah memiliki risiko ASD yang lebih tinggi. Tingkat pendidikan orang tua terlihat memiliki hubungan yang rendah dengan ASD dalam penelitian tersebut. Dipercaya bahwa stres sosial yang terkait dengan status sosial ekonomi yang lebih rendah pada ibu selama periode prenatal dan perinatal berperan dalam perkembangan ASD. Selain itu, paparan zat toksik pada lingkungan seperti alkohol dan tembakau mungkin juga berperan dalam perkembangan ASD pada anak-anak dari ibu yang memiliki status sosial ekonomi rendah (Rai *et al.*, 2012)

Usia orang tua yang juga berkaitan dengan kejadian ASD (Newschaffer *et al.*, 2007; Sandin *et al.*, 2012; El *et al.*, 2015). Studi telah dilakukan untuk mengetahui peran usia orang tua dan hasilnya bertentangan dengan beberapa penelitian yang menggambarkan usia ibu yang lebih tua sebagai faktor risiko sementara yang lain melaporkan

bahwa usia ayah juga berkaitan dengan kejadian ASD. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Itzchak *et al.* (2011) bahwa semakin tua usia ayah dan Ibu semakin besar kemungkinan anak mengalami ASD, tetapi usia Ibu memiliki dampak yang lebih besar terhadap kejadian ASD.

Studi yang mendukung peran usia Ibu dalam ASD berpendapat bahwa dengan bertambahnya usia ibu, maka terjadilah peningkatan tingkat kelainan kromosom, peningkatan komplikasi obstetrik (seperti disfungsi otot rahim, berkurangnya suplai darah seiring bertambahnya usia) dan paparan zat toksik pada lingkungan yang lebih besar (Sandin *et al.*, 2012)

C. Tinjauan Tentang Kaitan Paparan Merkuri dengan Kejadian ASD

Otak adalah organ kompleks yang mengalami perkembangan yang tidak serentak namun terjadi dalam beberapa tahap (Andersen, 2003). Kerentanan area otak yang berbeda terhadap gangguan neurotoksik akan berbeda tergantung pada periode perkembangan paparan. Selain itu, gejala atau efek yang tidak ada selama periode paparan dapat muncul di kemudian hari. Misalnya, bukti epidemiologis telah terakumulasi mendukung hipotesis bahwa gangguan lingkungan dalam rahim dan/atau pada awal kehidupan postnatal terkait dengan kecenderungan genetik dapat memfasilitasi perkembangan penyakit neurodegeneratif pada

kehidupan bayi ketika dewasa kelak (Grandjean & Landrigan, 2006; Modgil *et al.*, 2014).

Di antara pencemar lingkungan yaitu logam seperti kadmium, timbal, mangan, aluminium, dan merkuri dikenal sebagai neurotoksikan yang berbahaya. Paparan perkembangan saraf terhadap merkuri, dalam rahim dan/atau dalam ASI atau bahkan dalam vaksin, telah dikaitkan dengan keterlambatan belajar/lokomotor, *Intelligence Quotients* (IQ) rendah, gangguan defisit perhatian, keterbelakangan mental, dan *Autism Spectrum Disorder* (Johansson *et al.*, 2007; Drum, 2009; Debes *et al.*, 2016; Jeong *et al.*, 2017; Geier *et al.*, 2018).

Autism Spectrum Disorder (ASD) adalah sekelompok disfungsi heterogen dalam interaksi sosial dan komunikasi yang mengarah pada munculnya pola perilaku yang tidak biasa dan berulang (American Psychiatric Association 2013). Penyebab ASD biasanya dikaitkan dengan modifikasi genetik yang kompleks, tetapi gen pasti yang terlibat dalam kejadian ASD tidak sepenuhnya diketahui. Sebuah tinjauan baru-baru ini dari Fakhoury (2018) mengungkapkan bahwa mutasi pada gen yang terlibat dalam protein pengikat pra dan pasca sinaptik, adhesi sel saraf, dan reseptor GABA A dapat terlibat dalam kejadian ASD. Namun, mengutip Dr. Fakhoury (2018) bahwa, “karakterisasi mekanisme neurobiologis di mana varian risiko genetik umum mungkin bekerja untuk menimbulkan gejala ASD telah terbukti jauh lebih sulit dari ekspektasi.”

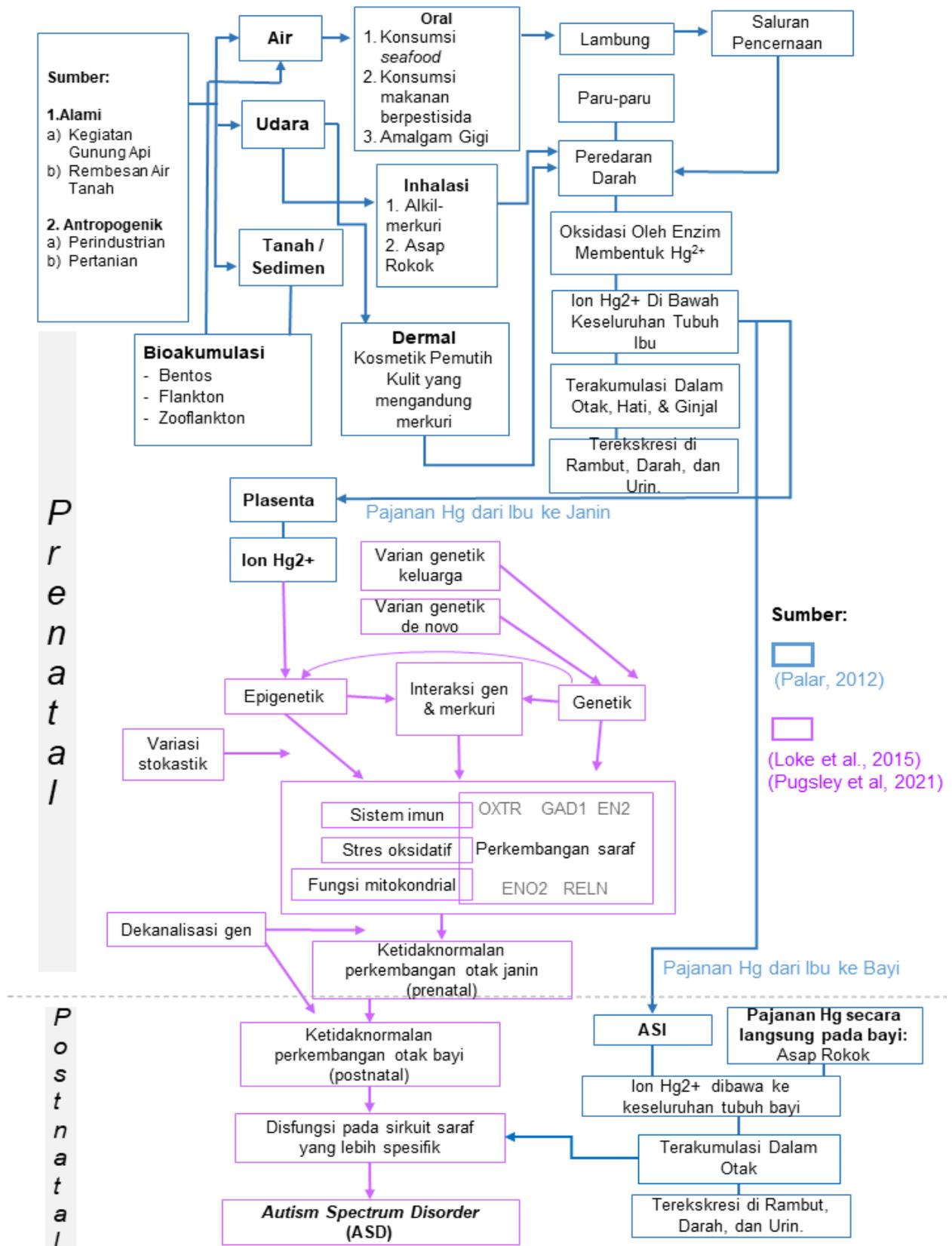
Faktanya, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa penyandang ASD menunjukkan peningkatan kadar Hg dalam darah dan rambut bila dibandingkan dengan subjek kontrol usia yang sama (lihat pada Tabel 3). Perbedaan nilai merkuri dalam studi yang disebutkan dalam penelitian-penelitian sebelumnya mungkin disebabkan oleh protokol yang berbeda yang digunakan untuk mengukur merkuri, kebiasaan diet subjek, dan paparan eksternal merkuri, dan lain-lain.

Hg adalah agen neurotoksik, dan organisme hidup dapat terpapar di dalam rahim dan/atau melalui ASI (jika ibu terpapar logam) atau melalui vaksin yang mengandung *thimerosal*, makanan (ikan dan nasi), dan dari kontaminasi lingkungan (misalnya, anak-anak yang tinggal di dekat area pertambangan emas (Ruggieri *et al.*, 2017). Setelah Hg mencapai otak, beberapa perubahan dapat terjadi, termasuk stres oksidatif, penghambatan enzim, penipisan molekul tiol, perubahan ekspresi DNA dan gen, eksitotoksisitas, dan apoptosis sel. Perubahan ini secara permanen dapat mengubah konektivitas otak normal baik dengan mengubah migrasi/koneksi antar sel atau dengan mengurangi jumlah sel (Ceccatelli *et al.*, 2010; Rodrigues *et al.*, 2010; Farina *et al.*, 2011; Garrecht & Austin, 2011; Oliveira *et al.*, 2017). Paparan Hg juga dapat mengaktifkan sistem kekebalan yang dapat menyerang sel-sel sehat dalam tubuh (Hultman *et al.*, 1998; Brenden *et al.*, 2001). Hal ini didukung oleh beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa aktivasi sistem kekebalan otak ibu dan/atau janin dapat saling berhubungan dengan gangguan perkembangan saraf pada

ASD (Estes & McAllister, 2016; Fernández de Cossío *et al.*, 2017; Meltzer dan Van De Water, 2017; Bilbo *et al.* 2018).

Dukungan lebih lanjut terkait peran potensial Hg dalam etiologi ASD adalah fakta bahwa laki-laki lebih rentan daripada perempuan (Loomes *et al.*, 2017; Palmer *et al.*, 2017). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa laki-laki lebih sensitif dibandingkan perempuan terhadap paparan merkuri (Mckeown-Eyssen *et al.*, 1983; Rossi *et al.*, 1997; Gimenez-Llort *et al.*, 2001; Malagutti *et al.*, 2009; Ekstrand *et al.*, 2010; Marques *et al.*, 2015), yang menguatkan hipotesis bahwa paparan Hg mungkin terlibat dalam etiologi ASD. Kerentanan diferensial laki-laki terhadap agen toksik, jika dibandingkan dengan perempuan, dibahas secara gamblang oleh McCarthy dan Wright (2017). Mereka berhipotesis bahwa selama proses maskulinisasi otak (paparan testosteron tingkat tinggi), otak akan lebih rentan terhadap aktivasi kekebalan dan/atau neurotoksin.

D. Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teoritis Paparan Merkuri Prenatal dan Postnatal Sebagai Faktor Risiko ASD

Paparan prenatal dan awal kehidupan terhadap merkuri telah dihipotesiskan berkaitan dengan peningkatan risiko ASD (Zulaikhah *et al.*, 2020). Gambar 2.3 Kerangka Teoritis Paparan Merkuri Prenatal dan Postnatal Sebagai Faktor Risiko ASD merepresentasikan mekanisme paparan merkuri pada manusia termasuk wanita hamil. Secara alamiah, pencemaran oleh merkuri dan logam-logam lain ke lingkungan umumnya berasal dari kegiatan-kegiatan gunung api, rembesan-rembesan air tanah yang melewati daerah deposit merkuri selanjutnya masuk ke dalam perairan (sungai, danau dan laut) (Palar, 2012).

Merkuri dapat masuk ke dalam tubuh organisme hidup melalui makanan yang dikonsumsi, karena hampir 90% dari bahan beracun ataupun logam berat (merkuri) masuk ke dalam tubuh melalui bahan makanan, seperti kebiasaan memakan makanan dari laut atau *seafood*, misalnya ikan, udang dan tiram (Rahbar *et al.*, 2014; Gao *et al.*, 2017). Selain *seafood*, merkuri dapat ditemukan pada makanan yang disemprot pestisida seperti gandum, sayuran dan buah.

Paparan merkuri melalui jalur inhalasi atau pernapasan yakni dengan terhirupnya alkil-merkuri, asap rokok, dimana uap merkuri yang masuk bersama jalur pernapasan akan mengisi ruang-ruang dari paru-paru dan berikatan dengan darah (Palar, 2012). Sisanya akan masuk secara difusi atau perembesan lewat jaringan kulit yang tosisitasnya sangat besar terhadap, ginjal dan saraf, seperti kosmetik pencerah kulit yang menyebabkan iritasi kulit atau reaksi alergi yaitu kemerahan dan

pembengkakan kulit, adanya noda hitam, kulit menjadi sangat sensitif terhadap sinar matahari (Palar, 2012).

Pada saat terpapar oleh logam berat merkuri sekitar 80% dari logam merkuri akan terserap oleh alveoli paru-paru dan jalur-jalur pernafasan untuk kemudian ditransfer ke dalam darah. Merkuri akan mengalami proses oksidasi yang dilakukan oleh enzim hidrogenperoksida katalase sehingga berubah menjadi ion Hg^{2+} . Ion merkuri ini selanjutnya dibawa ke seluruh tubuh bersama dengan peredaran darah (Palar, 2012).

Selain penumpukan merkuri terjadi pada otot, logam ini juga terserap dan akan menumpuk pada otak, ginjal dan hati. Namun demikian penumpukan yang terjadi pada organ otak, ginjal dan hati masih dapat dikeluarkan bersama urine dan feses serta terdapat pada rambut kemudian sebagian akan menumpuk pada empedu (Palar, 2012).

Selain menumpuk pada organ-organ tubuh seperti yang telah disebutkan sebelumnya, merkuri ternyata mampu menembus membran plasenta. Merkuri organik dari jenis metil-merkuri dapat memasuki plasenta dan merusak janin pada wanita hamil, mengganggu saluran darah ke otak serta menyebabkan kerusakan otak (Jensen *et al.*, 1981 dalam Adhani & Husaini, 2017).

Gambar 2.3 Kerangka Teoritis Paparan Merkuri Prenatal dan Postnatal Sebagai Faktor Risiko ASD juga merepresentasikan bagaimana perubahan genetik dan epigenetik yang bergabung dan berinteraksi dalam etiologi ASD. Beban epigenetik (dari faktor risiko lingkungan prenatal dan

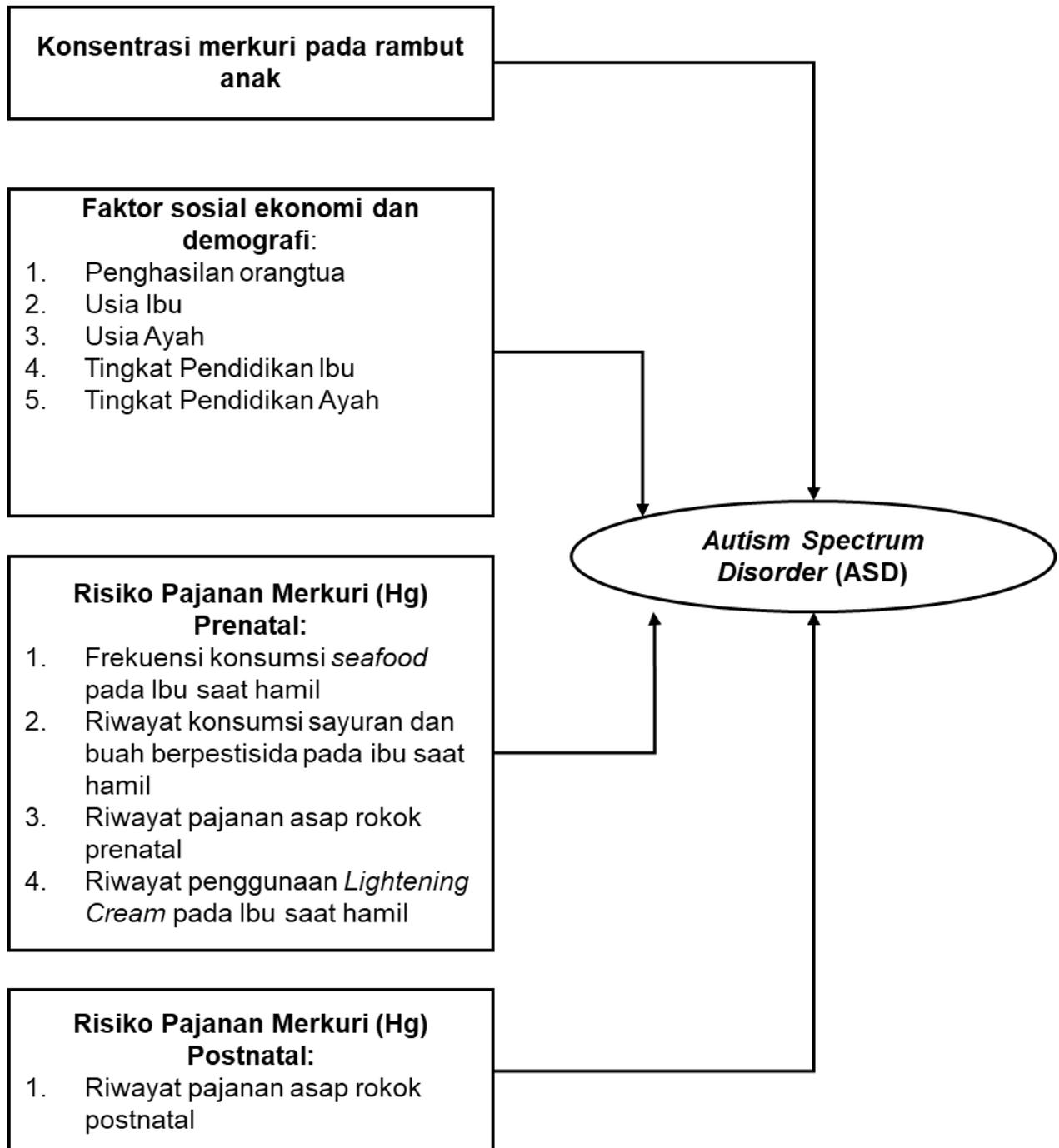
variasi stokastik) dan beban genetik (dari variasi genetik keluarga dan de novo) berinteraksi untuk mengganggu perkembangan saraf, system imun, stres oksidatif, dan jalur mitokondria yang diidentifikasi melalui studi genetika ASD, fisiologi, ekspresi, dan/atau metilasi (Loke *et al.*, 2015).

Tulisan warna abu-abu mewakili keterlibatan gen spesifik. Contoh gen yang terlibat dalam beban epigenetik ASD adalah ZFP57 dan MECP2. Bukti studi epigenetik dan ekspresi gen untuk disregulasi OXTR, GAD1, RELN, EN2, dan ENO2 selama perkembangan saraf pada ASD. Interaksi lebih lanjut akan terjadi antara gen tertentu dan risiko lingkungan prenatal tertentu. Salah satu faktor risiko lingkungan prenatal yang dimaksud disini adalah paparan merkuri terhadap perkembangan janin yang masuk melalui plasenta ibu.

Diatas ambang tertentu disfungsi genetik dan epigenetik, perkembangan akan terdekanalisasi dan perkembangan saraf menjadi terganggu. Hal ini termasuk disfungsi sinaptik, konektivitas, dan morfogenesis yang akan menyebabkan perkembangan otak abnormal, disfungsi sirkuit saraf dan karakteristik endofenotipe ASD. Selanjutnya, paparan merkuri postnatal atau setelah bayi lahir juga dapat berkontribusi pada keparahan gejala ASD. Sumber paparan merkuri postnatal dapat berasal dari ASI yang diberikan ibu kepada bayi maupun paparan sumber merkuri secara langsung seperti asap rokok.

E. Kerangka Konsep

Kerangka konsep ini terdiri dari variabel dependen (kejadian ASD) dan variabel independen (konsentrasi merkuri pada rambut anak, faktor risiko pajanan merkuri prenatal dan postnatal, serta faktor sosial ekonomi dan demografi). Hubungan antara variabel independen dan variabel dependen digambarkan dalam bagan dibawah ini:



Gambar 2.4 Kerangka Konsep Penelitian

F. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat dan Cara Ukur	Satuan	Skala	Kriteria Objektif
1	Kejadian <i>Autism Spectrum Disorders (ASD)</i>	Kejadian ASD pada anak-anak dalam rentang usia 6-11 tahun	telah didiagnosis atau tercatat sebagai penyandang ASD di SLB	-	Nominal	1. Kasus: anak-anak penyandang ASD 2. Kontrol: anak-anak normal / bukan penyandang ASD
2	Konsentrasi merkuri	Hasil pengukuran konsentrasi Merkuri pada rambut anak	Analisis Laboratorium dengan alat <i>ICP-MS</i>	µg/g	Rasio	-
3	Penghasilan orang tua	Rata-rata penghasilan ibu dan ayah dalam sebulan	Wawancara dengan menggunakan kuesioner	Rupiah/bulan	Nominal	1. Menengah ke bawah < 7 juta rupiah. 2. Menengah ke atas ≥ 7 juta rupiah
4	Usia ibu saat hamil	Usia Ibu saat hamil (anak yang menjadi subjek) pada trimester I	Wawancara dengan menggunakan kuesioner	-	Nominal	1. ≥35 tahun 2. <35 tahun
5	Usia ayah saat ibu hamil	Usia ayah saat ibu sedang hamil (anak	Wawancara dengan menggunakan kuesioner	-	Nominal	1. ≥35 tahun 2. <35 tahun

		yang menjadi subjek) pada trimester I				
6	Tingkat Pendidikan ibu	Pendidikan terakhir yang telah diselesaikan oleh Ibu	Wawancara dengan menggunakan kuesioner	-	Ordinal	1. Rendah: Tidak tamat Perguruan Tinggi 2. Tinggi: Tamat Perguruan Tinggi
7	Tingkat Pendidikan Ayah	Pendidikan terakhir yang telah diselesaikan oleh Ayah	Wawancara dengan menggunakan kuesioner	-	Ordinal	1. Rendah: Tidak tamat Perguruan Tinggi 2. Tinggi: Tamat Perguruan Tinggi
8	Frekuensi konsumsi <i>seafood</i> pada ibu saat hamil	kekerapan ibu mengonsumsi makanan laut ketika masa kehamilan anak yang menjadi subjek	Wawancara dengan menggunakan kuesioner FFQ	Kali/minggu	Nominal	1. Sering, ≥ 4 kali/minggu 2. jarang, < 4 kali/minggu
9	Riwayat konsumsi makanan berpestisida pada ibu saat hamil	Riwayat konsumsi sayuran dan buah berpestisida pada ibu saat hamil anak yang menjadi subjek	Wawancara dengan menggunakan kuesioner	-	Nominal	1. Ya: jika ibu tidak mengonsumsi sayur dan buah organik 2. Tidak: jika ibu mengonsumsi sayur dan buah organik
10	Pajanan asap rokok prenatal	Pajanan asap rokok selama kehamilan anak	Wawancara dengan menggunakan kuesioner	-	Nominal	1. Terpajan: ibu merokok atau

		yang menjadi subjek trimester I, II dan III				tinggal serumah dengan perokok 2. Tidak terpajan: ibu tidak merokok dan tidak tinggal serumah dengan perokok
11	Riwayat penggunaan <i>Lightening Cream</i> pada ibu saat hamil	riwayat Ibu hamil menggunakan <i>Lightening Cream</i> atau krim pencerah wajah selama kehamilan anak yang menjadi subjek	Wawancara dengan menggunakan kuesioner	Kali/minggu	Nominal	1. Ya: jika Ibu menggunakan krrim pencerah wajah selama masa kehamilan 2. Tidak: jika Ibu sama sekali tidak menggunakan krrim pencerah wajah selama masa kehamilan
12	Pajanan asap rokok postnatal	Ada tidaknya anggota keluarga yang merokok di dalam rumah pada waktu anak yang menjadi subjek berusia 0-6 bulan	Wawancara	-	Nominal	1. Terpajan: jika ada anggota keluarga perokok yang tinggal serumah dengan anak yang menjadi subjek

						2. Tidak terpajan: jika tidak ada anggota keluarga perokok yang tinggal serumah dengan anak yang menjadi subjek
--	--	--	--	--	--	--

G. Hipotesis

1. Hipotesis Null (H₀)
 - a. Tidak ada perbedaan konsentrasi logam berat Merkuri (Hg) pada rambut penyandang dan bukan penyandang *Autism Spectrum Disorder* (ASD) di Kota Makassar Tahun 2022.
 - b. Tidak ada hubungan penghasilan orang tua dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
 - c. Tidak ada hubungan usia ibu pada saat hamil dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
 - d. Tidak ada hubungan usia ayah saat ibu sedang hamil dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
 - e. Tidak ada hubungan tingkat pendidikan ibu dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
 - f. Tidak ada hubungan tingkat pendidikan ayah dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
 - g. Tidak ada hubungan frekuensi konsumsi *seafood* pada ibu saat hamil terhadap kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
 - h. Tidak ada hubungan riwayat konsumsi makanan berpestisida pada ibu saat hamil terhadap kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
 - i. Tidak ada hubungan pajanan asap rokok prenatal dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.

- j. Tidak ada hubungan frekuensi penggunaan *Lightening Cream* pada ibu saat hamil dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- k. Tidak ada hubungan pajanan asap rokok postnatal dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.

2. Hipotesis Alternatif (Ha)

- a. Ada perbedaan konsentrasi logam berat Merkuri (Hg) pada rambut penyandang dan bukan penyandang *Autism Spectrum Disorder* (ASD) di Kota Makassar Tahun 2022.
- b. Ada hubungan penghasilan orang tua dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- c. Ada hubungan usia ibu pada saat hamil dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- d. Ada hubungan usia ayah saat ibu sedang hamil dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- e. Ada hubungan tingkat pendidikan ibu dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- f. Ada hubungan tingkat pendidikan ayah dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- g. Ada hubungan frekuensi konsumsi *seafood* pada ibu saat hamil terhadap kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- h. Ada hubungan riwayat konsumsi makanan berpestisida pada ibu saat hamil terhadap kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.

- i. Ada hubungan pajanan asap rokok prenatal dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- j. Ada hubungan frekuensi penggunaan *Lightening Cream* pada ibu saat hamil dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.
- k. Ada hubungan pajanan asap rokok postnatal dengan kejadian ASD di Kota Makassar Tahun 2022.

H. Tabel Sintesa

Penelitian terkait dengan paparan logam berat sebagai faktor risiko ASD pernah dilakukan oleh beberapa peneliti ditempat yang berbeda, penelitian terkait antara lain seperti pada Tabel 3:

Tabel 3
Daftar Penelitian Terdahulu

No	Peneliti/ Judul Penelitian	Desain Penelitian	Sampel	Hasil	Referensi
1	<i>Seafood Consumption and Blood Mercury Concentrations in Jamaican Children With and Without Autism Spectrum Disorders</i> (Rahbar <i>et al.</i> , 2014)	<i>Case-control</i>	65 ASD 65 kontrol (2-8 tahun)	Setelah mengontrol variabel confounding (frekuensi konsumsi makanan laut anak, usia ibu, dan pendidikan orang tua), peneliti tidak menemukan perbedaan yang signifikan ($P = 0,61$) antara konsentrasi merkuri darah dan ASD. Namun, pada kelompok kasus dan kontrol, anak-anak yang makan jenis makanan laut (yaitu, ikan air asin, sarden, atau ikan tenggiri) secara signifikan memiliki rata-rata geometri yang lebih tinggi (semua $p < 0,05$) pada konsentrasi merkuri dalam darah yaitu sekitar 3,5 kali lipat dari anak-anak yang tinggal di AS atau Kanada.	<i>Neurotoxicity research</i>

No	Peneliti/ Judul Penelitian	Desain Penelitian	Sampel	Hasil	Referensi
2	Hair Heavy Metal And Essential Trace Element Concentration In Children With Autism Spectrum Disorder (Tabatadze <i>et al.</i> , 2015)	<i>Case-control</i>	30 ASD 30 kontrol (4-5 tahun)	Terdapat hubungan yang kuat antara konsentrasi timbal, merkuri dan cadmium dalam rambut dengan ASD. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan konsentrasi trace elemen esensial rambut pada anak dengan gangguan spektrum autisme dibandingkan dengan kelompok anak yang sehat.	<i>Georgian Medical News.</i>
3	Assessment of Hair Aluminum, Lead, and Mercury in a Sample of Autistic Egyptian Children: Environmental Risk Factors of Heavy Metals in Autism (El <i>et al.</i> , 2015)	<i>Case-control</i>	100 ASD 100 Kontrol (usia 2,5-7 tahun)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Logam berat merkuri, timbal, dan aluminium lebih tinggi secara signifikan pada rambut anak autis dibandingkan dengan kontrol 2. Secara statistik, konsenstasi logam berat pada kelompok kasus berkorelasi positif dengan beberapa faktor risiko seperti konsumsi ikan berat selama kehamilan, ibu yang merokok, dan penggunaan panci anti-D dan aluminium; 3. Konsenstasi logam berat pada kelompok kasus tidak berkorelasi dengan tingkat keparahan autisme. 	<i>Hindawi Publishing Corporation Behavioural Neurology</i>

No	Peneliti/ Judul Penelitian	Desain Penelitian	Sampel	Hasil	Referensi
4	Blood Mercury, Arsenic, Cadmium, and Lead in Children with Autism Spectrum Disorder (Li <i>et al.</i> , 2017)	<i>Case-control</i>	180 ASD kasus 184 kontrol (usia 3-8 tahun)	Data menunjukkan bahwa anak-anak dengan ASD secara signifikan ($p < 0,001$) memiliki tingkat merkuri dan arsenik yang lebih tinggi dan tingkat kadmium yang lebih rendah dibandingkan kontrol.	<i>Biol Trace Elem Res</i> DOI 10.1007/s12011-017-1002-6
5	Hubungan Kadar Logam Berat Mercury (Hg) Timbal (Pb) Dan Kadmium (Cd) Terhadap Kejadian <i>Autism Spectrum Disorder</i> Di Kota Makassar Tahun 2015 (Anggara, 2017)	<i>Cross sectional</i>	33 ASD	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak ada hubungan Konsentrasi Timbal (Pb), Mercury (Hg) Dan Kadmium (Cd) pada rambut terhadap tingkat keparahan autism spectrum disorder (ASD) Di kota Makassar 2. Konsentrasi merkuri (Hg) dari responden rata-rata masih di bawah nilai normal yaitu 5 µg/gr. 	Jurnal Kesehatan Tadulako

No	Peneliti/ Judul Penelitian	Desain Penelitian	Sampel	Hasil	Referensi
6	<p>Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence</p> <p>(Kim <i>et al.</i>, 2019)</p>	Meta-analysis	46 artikel	<ol style="list-style-type: none"> 46 artikel yang memenuhi syarat menghasilkan data tentang 67 faktor risiko lingkungan (544.212 kasus, 81.708.787 individu) dan 52 biomarker (15.614 kasus, 15.433 kontrol). Terdapat bukti hubungan usia ibu ≥ 35 tahun (risiko relatif [RR] 1.31, 95% CI 1.18-1.45), hipertensi kronis ibu (rasio odds [OR] 1.48, 1.29–1.70), hipertensi gestasional ibu (OR 1.37, 1.21–1.54), kelebihan berat badan ibu sebelum atau selama kehamilan (RR 1.28, 1.19–1.36), preeklamsia (RR 1.32, 1.20–1.45), penggunaan antidepresan ibu sebelum hamil (RR 1.48, 1.29–1.71), dan penggunaan <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> (SSRI) ibu selama kehamilan (OR 1.84, 1.60–2.11). Hanya dua asosiasi, kelebihan berat badan ibu sebelum atau selama kehamilan dan 	<p><i>The Lancet Psychiatry</i></p>

No	Peneliti/ Judul Penelitian	Desain Penelitian	Sampel	Hasil	Referensi
				<p>penggunaan SSRI selama kehamilan, mempertahankan tingkat bukti yang tinggi di bawah analisis sensitivitas subset. Bukti dari biomarker langka, didukung oleh nilai p yang mendekati ambang batas signifikansi dan terlalu sedikit kasus.</p>	
7	<p>Faktor Risiko Kejadian Autisme (Pangestu & Fibriana, 2017)</p>	<p><i>Case-control</i></p>	<p>45 ASD kasus 45 kontrol</p>	<p>1. Riwayat asfiksia ($p=0,000$), usia ibu ($p=0,006$), usia ayah ($p=0,021$), riwayat penggunaan obat antidepresan ($p=0,006$), riwayat stres ibu hamil ($p=0,003$), jumlah kehamilan ($p=0,033$), jenis kelamin anak ($p=0,030$), riwayat pemberian MP-ASI pada anak sebelum usia 6 bulan ($p=0,003$), riwayat pendarahan maternal ($p=0,020$) dan riwayat infeksi ibu hamil ($p=0,006$) berhubungan dengan autisme.</p>	<p><i>Journal of Public Health Research and Development</i></p>

No	Peneliti/ Judul Penelitian	Desain Penelitian	Sampel	Hasil	Referensi
				2. Berat lahir, metode persalinan, riwayat paparan asap rokok pada ibu hamil dan ras ibu tidak berhubungan dengan autisme ($p > 0,05$).	
8	Associations of heavy metal levels with environmental and behavioral factors in children with autism spectrum disorder (Xiao et al., 2020)	<i>Case-control</i>	25 ASD 18 kontrol	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tingkat mangan (Mn) darah secara signifikan lebih tinggi pada kelompok ASD daripada kelompok TD. Tingkat pendidikan ayah secara signifikan lebih tinggi pada kelompok ASD daripada kelompok TD. 2. Frekuensi membaca buku, mencuci tangan dengan hand sanitizer/sabun, dan asupan asam folat oleh ibu sebelum hamil secara signifikan lebih rendah pada kelompok ASD dibandingkan kelompok TD, sedangkan persentase riwayat kelainan lahir jauh lebih tinggi pada kelompok ASD daripada kelompok TD. 3. Analisis regresi logistik biner menunjukkan bahwa asupan asam folat ibu sebelum hamil dan tingkat pendidikan ayah setelah lulus SMP merupakan faktor protektif terhadap 	<i>Research Square</i>

No	Peneliti/ Judul Penelitian	Desain Penelitian	Sampel	Hasil	Referensi
				ASD. Selain itu, frekuensi mencuci tangan dengan hand sanitizer setiap kali, kadang-kadang, dan hampir tidak berperan sebagai faktor protektif ASD.	
9	Concentrations of Lead, Mercury, Arsenic, Cadmium, Manganese, and Aluminum in the Blood of Pakistani Children with and without Autism Spectrum Disorder and Their Associated Factors (Rahbar <i>et al.</i> , 2021)	<i>Case-control</i>	30 ASD kasus 30 kontrol (usia 2-12 tahun)	Berdasarkan analisis GLM univariat, Pb adalah satu-satunya logam yang memiliki konsentrasi yang sedikit lebih rendah secara signifikan dalam kasus ASD dibandingkan dengan kontrol ($p = 0,05$). Namun, setelah disesuaikan dengan variabel pengganggu, yaitu usia ibu, tingkat pendidikan ayah, dan status sosial ekonomi, perbedaan ini tidak lagi signifikan secara statistik pada tingkat signifikansi 5%, ($p = 0,16$).	<i>International Journal of Environmental Research and Public Health</i>
10	Levels of Heavy Metal and Trace Element Among Children with Autism Spectrum Disorders	<i>Case-control</i>	60 ASD kasus 30 kontrol (usia 3-6 tahun)	Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kasus dan kelompok kontrol di semua elemen (kromium, selenium, tembaga, timbal, merkuri, dan besi) kecuali seng. Di sisi lain,	<i>Journal of Physics: Conference Series</i>

No	Peneliti/ Judul Penelitian	Desain Penelitian	Sampel	Hasil	Referensi
	(Auda <i>et al.</i> , 2021)			penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perubahan signifikan antara pria dan wanita di semua tingkat elemen kecuali selenium.	

Tabel 3 memaparkan beberapa penelitian dari berbagai negara mengenai hubungan antara ASD dan paparan logam berat, namun menunjukkan hasil yang bervariasi. Salah satu paparan logam berat yang diteliti adalah Hg. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kejadian ASD dan paparan Hg, dan sebaliknya. Studi mengenai faktor risiko ASD di Indonesia juga telah dilakukan, seperti penelitian Pangestu & Fibriana (2017) dan Anggara (2017). Namun, variabel faktor risiko pajanan merkuri prenatal dan postnatal, serta faktor sosial ekonomi dan demografi merupakan variabel yang masih jarang diteliti di Indonesia maupun di Kota Makassar keterkaitannya dengan kejadian ASD. Hal tersebut menjadikan penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian lain.