

DISERTASI

PENGARUH PAJANAN MERKURI DARI PERTAMBANGAN EMAS SKALA KECIL DAN DEFISIENSI YODIUM IBU TERHADAP EKSPRESI mRNA GEN FoxE1 DAN FUNGSI TIROID PADA BAYI

EFFECT OF MERCURY EXPOSURE FROM ARTISANAL SMALL SCALE GOLD MINING AND MATERNAL IODINE DEFICIENCY ON mRNA EXPRESSION OF FoxE1 GENE AND THYROID FUNCTION OF INFANT



OLEH
ARDIANA EKAWANTI
NIM. C013181013

**PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN
PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

DISERTASI

PENGARUH PAPARAN MERKURI DARI PERTAMBANGAN EMAS SKALA KECIL DAN DEFISIENSI YODIUM IBU TERHADAP EKSPRESI mRNA GEN FOXE1 DAN FUNGSI TIROID PADA BAYI

EFFECT OF MERCURY EXPOSURE FROM ARTISANAL SMALL SCALE GOLD MINING AND MATERNAL IODINE DEFICIENCY ON mRNA EXPRESSION OF FOXE1 GENE AND THYROID FUNCTION OF INFANT

Disusun dan diajukan
Oleh

Ardiana Ekawanti
C013181013

*Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 21 November 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui
Promotor,

Prof. Dr. dr. Suryani As'Ad, M.Sc, Sp.GK(K)
Nip. 19600504 198601 2 002

Co. Promotor

Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD(K)-KEMD
Nip.19670810 199603 1 001

Co. Promotor

Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D, Sp.Biok
Nip.19570326 198803 2 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip.19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK
Nip.19680530 199603 2 001

ABSTRAK

ARDIANA EKAWANTI. *Pengaruh Paparan Merkuri dari Pertambangan Emas Skala Kecil dan Defisiensi Yodium Ibu Hamil terhadap Ekspresi mRNA Gen FoxE1 dan Fungsi Tiroid Bayi* (dibimbing oleh Suryani As'ad, Rosdiana Natsir, dan Husaini Umar).

Hipotiroid adalah masalah kesehatan yang masih sering ditemukan di seluruh dunia. Penyebab yang paling sering adalah defisiensi yodium dan kelainan genetik. Defisiensi yodium bersinergi dengan merkuri memengaruhi metabolisme yodium di dalam tubuh manusia dengan mekanisme yang belum jelas. Defek gen FoxE1 adalah penyebab paling sering pada disgenesis kelenjar tiroid dan kelainan pertumbuhan palatum. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh paparan merkuri dan defisiensi yodium prenatal terhadap ekspresi mRNA gen FoxE1 dan fungsi tiroid bayi. Penelitian ini merupakan penelitian longitudinal dengan rancangan penelitian potong lintang pada setiap titik waktu pengambilan data. Subjek penelitian ibu hamil sebanyak 148 orang diperiksa asupan yodium, kadar merkuri urin, dan ekskresi yodium urin. Pada saat tertentu secara bersamaan dilakukan pemeriksaan fungsi tiroid dari sampel darah vena dan ekspresi mRNA gen FoxE1 sebanyak 64 orang bayinya. Kadar merkuri diperiksa dari urin ibu dengan *mercury analyzer*. Ekskresi yodium urin diperiksa dengan menggunakan metode *ammonium persulfate digestion*. Fungsi tiroid diperiksa menggunakan metode *electrochemiluminescent immunoassay* (ECLIA). Ekspresi mRNA gen FOXE1 diidentifikasi dari darah vena bayi dengan RT-PCR. Data disajikan dalam rerata dan median. Pengaruh paparan merkuri dan defisiensi yodium terhadap ekspresi gen FoxE1 dan fungsi tiroid diuji dengan menggunakan uji regresi linear berganda. Hasil yang didapatkan, yaitu rerata kadar merkuri dalam urin adalah 22,98 36,63 µg/L; rerata kadar yodium urin 146,95 195,27 µg/L; median yodium urin 125.00 µg/L; kadar TSH $2,29 \pm 1,07$ µIU/mL; kadar fT4 $1,26 \pm 0,14$ ng/dL; dan kadar mRNA $10,61 \pm 2,06$ fold change. Kadar merkuri dan defisiensi yodium berpengaruh terhadap kadar mRNA. Melalui analisis regresi linear berganda didapatkan nilai $p=0,000$, sedangkan kadar merkuri dan defisiensi yodium tidak berpengaruh terhadap fungsi tiroid anak ($p=0,322$).

Kata kunci: merkuri, defisiensi yodium, median yodium urin, gen FoxE1, fungsi tiroid



ABSTRACT

ARDIANA EKAWANTI. *The Effect of Mercury Exposure from Small-Scale Gold Mining and Iodine Deficiency of Pregnant Women on FoxE1 Gene mRNA Expression and Infant Thyroid Function* (supervised by Suryani As'ad, Rosdiana Natsir, and Husaini Umar)

The aim of this study is to analyze the effect of prenatal mercury exposure and iodine deficiency on FoxE1 mRNA gene expression and thyroid function in infants. Hypothyroidism remains a health problem worldwide. The most common causes are iodine deficiency and genetic defect. Iodine deficiency in synergy with mercury affects the metabolism of iodine in the human body with an obscure mechanism. FoxE1 gene defects are related to thyroid gland dysgenesis and palatogenesis defects. The study design used in this study was a cohort designs, with 148 pregnant women as the subjects examined for iodine intake, urine mercury level, and urinary iodine excretion. At a certain time, 64 infants were simultaneously examined for thyroid function from venous blood samples and mRNA expression of the FoxE1 gene. Mercury urine levels were measured using a mercury analyzer. Urinary iodine excretion was measured using ammonium persulfate digestion method. Thyroid function was measured using the electrochemiluminescent immunoassay (ECLIA) method. FoxE1 gene mRNA expression was identified from infant venous blood by RT-PCR. The data were presented as mean and median. The effect of mercury exposure and iodine deficiency on FoxE1 gene expression and thyroid function was tested using multiple linear regression tests. The results show that the mean mercury level in the urine is $22.98 \pm 36.63 \mu\text{g/L}$. The mean urine iodine level is $146.95 \pm 95.27 \mu\text{g/L}$. The median urine iodine is $125.00 \mu\text{g/L}$. TSH level is $2.29 \pm 1.07 \mu\text{IU/mL}$. FT4 level is $1.26 \pm 0.14 \text{ ng/dL}$. The level of mRNA is 10.61 ± 2.06 fold change. Mercury and iodine deficiency levels have an effect on FoxE1 mRNA levels. In multiple linear regression analysis, the p value is 0.000, while mercury and iodine deficiency levels do not affect the infant's thyroid function ($p=0.322$).

Key words: mercury, iodine deficiency, median urinary iodine, FoxE1 gene, thyroid

function





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp. (0411) 586010, (0411) 586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Ardiana Ekawanti
NIM : C013181013
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

Pengaruh Paparan Merkuri dari Pertambangan Emas Skala Kecil dan Defisiensi Yodium Ibu terhadap Ekspresi mRNA Gen FoxE1 dan Fungsi Tiroid Bayi

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

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

Makassar, 1 November 2023

Yang menyatakan,



Ardiana Ekawanti

LEMBAR PENGESAHAN DISERTASI

Pengaruh Paparan Merkuri dari Pertambangan Emas Skala Kecil dan Defisiensi Yodium Ibu terhadap Ekspresi mRNA Gen FoxE1 dan Fungsi Tiroid Bayi

Effect Of Mercury Exposure From Artisanal Small Scale Gold Mining And Maternal Iodine Deficiency On mRNA Expression Of FoxE1 Gene And Thyroid Function Of Infant

Ardiana Ekawanti
C013181007

*Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanuddin*

Telah dipresentasikan didepan Tim Promotor dan Penguji Ujian Disertasi
pada Tanggal2023

Menyetujui
Tim Pembimbing

Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc.Sp.GK (K)
Promotor

Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D, Sp.Biok
Co-Promotor

Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD
Co-Promotor

Mengetahui
Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran

Dr.dr. Irfan Idris, M.Kes

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Ardiana Ekawanti
Nomor pokok : C013181013
Program Pendidikan : Doktor
Program Studi : Ilmu Kedokteran

Menyatakan dengan benar, jujur, dan bertanggung jawab bahwa disertasi dengan judul “Pengaruh Paparan Merkuri dari Pertambangan Emas Skala Kecil dan Defisiensi Yodium Ibu terhadap Ekspresi mRNA Gen FoxE1 dan Fungsi Tiroid Bayi”, merupakan hasil karya saya sendiri dan bebas dari unsur plagiat.

Jika dikemudian hari terbukti bahwa sebagian/seluruh disertasi ini mengandung unsur plagiat, maka saya bersedia menerima sanksi secara hukum atas perbuatan tersebut sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku

Makassar, 21 November 2023

Yang membuat pernyataan,

Ardiana Ekawanti

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan disertasi yang berjudul “Pengaruh Paparan Merkuri dari Pertambangan Emas Skala Kecil dan Defisiensi Yodium Ibu terhadap Ekspresi mRNA Gen FoxE1 dan Fungsi Tiroid Bayi”.

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc.Sp.GK (K), sebagai promotor dan Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D, Sp.Biok dan Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD sebagai co-promotor yang telah mencurahkan waktunya untuk membimbing, memberikan kritik, saran dan perbaikan, serta memberikan dorongan secara terus-menerus kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah disertasi ini. Terimakasih sebesar-besarnya juga saya ucapkan kepada tim penguji: Prof. dr. Muchtaruddin Mansyur, MS,PKK,PGDRM,SpOk, Ph.D; Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK (K); Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD (K-EMD); Dr.dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A (K); Dr. dr. Martira Maddepungeng, Sp.A (K); Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM atas masukan, koreksi dan bimbingan yang telah diberikan sehingga disertasi ini menjadi lebih sempurna.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Studi Doktor yang telah memfasilitasi proses pendidikan sehingga penulis dapat menyelesaikan Pendidikan Doktor di Fakultas

Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada kepala Dinas Kesehatan Lombok Barat beserta jajarannya; kepala Puskesmas Sekotong beserta jajarannya yang telah memberikan *support* dalam proses pengumpulan sampel. Ucapan terima kasih juga penulis tujukan kepada kepala laboratorium Imunologi dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin; ketua LPPT UGM, kepala Litbang GAKY, dan kepala laboratorium Riset Terpadu FK Unram yang telah memfasilitasi dalam pemeriksaan parameter biokimiawi dan molekuler dalam penelitian ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Rektor Universitas Mataram yang telah memberikan ijin belajar kepada penulis untuk menempuh pendidikan Doktor dan kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Mataram yang telah memfasilitasi penulis untuk dapat menempuh dan menyelesaikan pendidikan Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada orang tua Bapak Sanisah dan Ibu Aminah, Bapak Ismail Suman, Ibu Siti Jaenab, suami tercinta (Dr. H. Muhaimin, SH, M.Hum) dan anak-anak tercinta (Muhammad Abdurrosyid, Muhammad Abdurrohman, Fatimah Fahira dan Muhammad Fathan Mubina) atas pengorbanan, motivasi, dorongan, dan pengertiannya sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang memberikan dukungan kepada penulis yang tidak bisa disebutkan satu

persatu sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini. Semoga kebaikan-kebaikan dari semua pihak di atas dicatat sebagai amal ibadah oleh Allah SWT.

Penulis menyadari bahwa disertasi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran sangat penulis harapkan untuk dapat menyempurnakan disertasi ini.

Makassar, 21 November 2023

Ardiana Ekawanti

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
RINGKASAN	xix
ABSTRAK	xxi
ABSTRACT	xxii
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
C.1 Tujuan umum	6
C.2 Tujuan khusus	6
D. Manfaat Penelitian	7

D.1 Pengembangan ilmu	7
D.2 . Aplikatif	8
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Epidemiologi Gangguan Tiroid pada Neonatus.....	10
B. Epidemiologi Gangguan Yodium.....	10
C. Yodium.....	14
C.1. Sumber yodium dalam makanan.....	14
C.2. Metabolisme yodium	15
D. Perkembangan Kelenjar Tiroid dan Fisiologi Hormon Tiroid.....	16
D.1. Perkembangan kelenjar tiroid.....	16
D.2. Fisiologi hormon tiroid.....	19
D.3. Pengaturan fungsi hormon tiroid	21
E. Pemeriksaan Fungsi Tiroid pada Neonatus.....	23
F. Pengaruh Limbah Merkuri dari Pertambangan Emas Skala Kecil.....	24
F.1. Sumber, jenis dan metabolisme merkuri	24
F.2. Respon seluler terhadap merkuri.....	29
G. Gen FoxE1.....	32
H. Kerangka Teori.....	34
I. Kerangka Konseptual.....	35
J. Hipotesis Penelitian.....	36
K. Variabel Penelitian.....	37

L. Definisi Operasional Penelitian.....	37
BAB III. METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian.....	39
B. Lokasi Dan Waktu Penelitian.....	39
C. Populasi Dan Teknik Sampling.....	40
D. Instrumen Pengumpulan Data.....	41
D.1 Variabel penelitian.....	41
D.2. Instrumen pelaksanaan penelitian.....	43
A. Pemeriksaan yodium urin.....	43
B. Pemeriksaan fungsi tiroid.....	44
C. Pemeriksaan ekspresi mRNA gen FoxE1.....	46
D. Pemeriksaan merkuri urin.....	51
E. Analisis Data.....	52
F. Etika Penelitian.....	53
BAB IV. HASIL PENELITIAN.....	54
1. Kadar Merkuri Urin Ibu Hamil.....	57
2. Kadar TSH dan FT4 Serum Bayi.....	58
3. Hasil Uji Pengaruh Kadar Merkuri Terhadap Fungsi Tiroid Bayi.....	61
4. Analisis Pengaruh Kadar Merkuri Yang Melebihi Ambang Batas Yang Diperbolehkan Oleh WHO Terhadap Ekspresi mRNA Gen FoxE1.....	62
5. Kadar Yodium Urin Ibu Hamil.....	63

6. Analisis Hubungan Defisiensi Yodium Dengan Ekspresi mRNA Gen FoxE1.....	65
7. Analisis Pengaruh Defisiensi Yodium Terhadap Fungsi Tiroid Bayi.....	65
8. Analisis Pengaruh Kadar Merkuri Yang Tinggi Dan Defisiensi Yodium Terhadap Ekspresi mRNA Gen FoxE1 Dan Fungsi Tiroid Bayi.....	68
9. Analisis Risiko Paparan Merkuri Yang Tinggi Dan Defisiensi Yodium Ibu Terhadap Terjadinya Kelainan Hormon Tiroid.....	70
BAB V. PEMBAHASAN	
1. Kadar Merkuri Urin Ibu Hamil.....	71
2. Pengaruh Paparan Merkuri Prenatal Terhadap Fungsi Tiroid Bayi.....	73
3. Pengaruh Merkuri Terhadap Ekspresi mRNA Gen FoxE1.....	77
4. Kadar Yodium Urin Ibu Hamil Dan Pengaruhnya Terhadap Fungsi Tiroid Bayi.....	79
5. Keterbatasan Penelitian.....	84
BAB VI. KESIMPULAN.....	87
A. Kesimpulan.....	87
B. Saran.....	87

DAFTAR PUSTAKA.....	89
LAMPIRAN.....	115

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Distribusi status yodium di seluruh dunia tahun 2020....	11
Gambar 2.2. Peran gen dalam perkembangan kelenjar tiroid.....	18
Gambar 2.3. Metabolisme yodium dalam kelenjar tiroid.....	22
Gambar 2.4. Respons imun terhadap logam berat termasuk merkuri	31
Gambar 2.5. Skema kerangka teori.....	34
Gambar 2.6. Skema kerangka konseptual.....	35
Gambar 4.1. Diagram rekrutmen sampel	55
Gambar 4.2. Distribusi status hormon tiroid subjek bayi.	60
Gambar 4.3. Perbedaan kadar TSH pada berbagai status yodium ibu	66
Gambar 4.4. Perbedaan kadar FT4 pada berbagai status yodium ibu	67

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Status yodium berdasarkan median yodium urin ibu hamil	12
Tabel 2.2 Gen yang mempengaruhi perkembangan kelenjar tiroid....	17
Tabel 2.3 Pemeriksaan fungsi tiroid neonatus.....	23
Tabel 4.1. Gambaran umum subjek penelitian.....	56
Tabel 4.2 Hasil uji normalitas distribusi data dengan uji Kolmogorov-Smirnov.....	57
Tabel 4.3 Kadar merkuri dalam urin	58
Tabel 4.4. Kadar TSH dan FT4 bayi	59
Tabel 4.5 Uji korelasi antara kategori merkuri yang melebihi ambang batas WHO dengan hormon tiroid.	61
Tabel 4.6. Hubungan merkuri dengan ekspresi mRNA gen FoxE1.....	62
Tabel 4.7 Uji beda ekspresi mRNA gen FoxE1.....	63
Tabel 4.8. Kadar yodium urin ibu hamil.....	63
Tabel 4.9. Asupan yodium ibu hamil subjek penelitian.....	64
Tabel 4.10 Hubungan defisiensi yodium dengan ekspresi mRNA gen FoxE1.....	65
Tabel 4.11. Analisis hubungan antara status yodium ibu dengan fungsi tiroid bayi.....	68

Tabel. 4.12. Hasil analisis regresi linier berganda pengaruh kadar merkuri yang tinggi dan defisiensi yodium terhadap ekspresi mRNA gen FoxE1.....	68
Tabel 4.13. Analisis regresi logistik berganda variabel bebas merkuri di atas ambang HBM WHO dan defisiensi yodium terhadap variabel terikat fungsi tiroid bayi.....	69
Tabel 4.14. Analisis <i>risk ratio</i> pajanan merkuri yang tinggi dan yodium rendah	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Etik	115
Lampiran 2. <i>Informed consent</i> dan persetujuan peserta.....	117
Lampiran 3 Hasil analisis FFQ semikuantitatif asupan yodium.....	124
Lampiran 4. Hasil pemeriksaan merkuri urin.....	133
Lampiran 5. Hasil pemeriksaan yodium urin.....	145
Lampiran 6. Hasil pemeriksaan fungsi tiroid bayi.....	148
Lampiran 7. Hasil pemeriksaan ekspresi mRNA gen FoxE1.....	150
Lampiran 8. Hasil analisis statistik.....	151

DAFTAR SINGKATAN

AKG	Angka Kecukupan Gizi
DIT	<i>diodo tironin</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
ECLIA	<i>electrochemiluminescent immunoassay</i>
FFQ	<i>Food Frequency Questionnaire</i>
FoxE1	<i>forkhead box E2 (thyroid transcription factor 2)</i>
FT4	<i>Free T4</i>
GAKY	Gangguan Akibat Kekurangan Yodium
GAPDH	<i>glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase</i>
GLIS3	<i>GLIS Family Zinc Finger 3</i>
Hg	<i>Hydrargyricum</i> (merkuri/raksa)
Hg ₂ ⁺⁺	Merkurik merkuri
I ⁻	Ion Iodida
mHgIA	<i>murine mercury -induced autoimmunity</i>
MIT	<i>mono iodo tironin</i>
mRNA	<i>messenger RNA</i>
ng	nano gram
NKX2.1	<i>NK2 Homeobox 1</i>
NKX2.5	<i>NK2 Homeobox 5</i>
PAX8	<i>Paired box gene 8</i>
PESK	Pertambangan Emas Skala Kecil
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
T3	<i>Triiodotironin</i>
T4	<i>Tetraiodotironin</i>
TPO	Enzim Tiroid Peroksidase
TRH	<i>Thyrotropin Releasing Hormone</i>
TSH	<i>Tyroid Stimulating Hormone</i>
TSHR	<i>Thyroid-Stimulating Hormone Receptor</i>

uIU	mikro International Unit
WHO	<i>World Health Organization</i>
µg	mikro gram

RINGKASAN

Gangguan tiroid, baik berupa kondisi hipertiroid maupun hipotiroid masih merupakan masalah bayi baru lahir di seluruh dunia. Penyebab yang paling sering adalah defisiensi yodium dan kelainan genetik. Status kecukupan yodium di komunitas dapat dinilai dari median yodium urin pada kelompok rentan, yaitu anak usia sekolah dan ibu hamil. Asupan yodium yang mengalami gangguan tersebut bersinergi dengan pajanan merkuri yang mempengaruhi metabolisme yodium di dalam tubuh manusia dengan mekanisme yang belum jelas pada pajanan dengan kadar rendah. Pajanan merkuri menyebabkan kerusakan gen. FoxE1 adalah gen yang mempunyai peranan penting dalam mengatur pertumbuhan tiroid secara normal dan palatogenesis. Polimorfisme pada gen tersebut berhubungan dengan terjadinya disgenesis dari kelenjar tiroid. Penelitian tentang perubahan gen tersebut pada pajanan merkuri belum pernah dilakukan, sehingga tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh pajanan merkuri dan defisiensi yodium pada ibu hamil terhadap ekspresi mRNA gen FoxE1 dan fungsi tiroid pada bayi.

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan rancangan penelitian potong lintang, yaitu ibu hamil diperiksa asupan yodium, kadar merkuri dan ekskresi yodium urin lalu pada suatu saat setelah kelahiran bayinya secara bersamaan dilakukan pemeriksaan fungsi tiroid dari sampel darah vena dan ekspresi mRNA gen FoxE1. Subjek dalam penelitian ini adalah 148 ibu yang terpajan merkuri dan 64 bayi yang lahir dari ibu tersebut. Kadar merkuri diperiksa dari urin ibu dengan *mercury analyzer* di laboratorium LPPT UGM. Ekskresi yodium urin diperiksa dengan menggunakan metode *ammonium persulfate digestion* di laboratorium Penelitian dan Pengembangan Gangguan Akibat Kekurangan Yodium (GAKY) Kementerian Kesehatan di Magelang, kadarnya dinyatakan dalam $\mu\text{g/L}$ dan dinyatakan dalam median ekskresi yodium urin. Fungsi tiroid dari darah vena dianalisis dengan menggunakan metode pemeriksaan *electrochemiluminescent immunoassay (ECLIA)*. Ekspresi mRNA gen FoxE1 diidentifikasi dari darah vena bayi dengan RT-PCR di laboratorium Imunologi dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Data yang terkumpul disajikan dalam rerata, dan median serta persentase, hubungan korelasi dianalisis dengan menggunakan uji Pearson untuk data berdistribusi normal dan uji Spearman untuk data yang tidak berdistribusi normal. Analisis pengaruh pajanan merkuri dan defisiensi yodium ibu hamil terhadap ekspresi mRNA gen FoxE1 dilakukan dengan uji regresi linear berganda dan analisis pengaruh pajanan merkuri dan defisiensi yodium ibu hamil terhadap fungsi tiroid bayi dianalisis dengan uji regresi logistik berganda.

Hasil yang didapatkan yaitu rerata kadar merkuri dalam urin adalah $22,98 \pm 36,63 \mu\text{g/L}$, rerata kadar yodium urin $146,95 \pm 95,27 \mu\text{g/L}$, median

yodium urin 125,00 µg/L, kadar TSH $2,29 \pm 1,07$ µIU/mL, kadar FT4 $1,26 \pm 0,14$ ng/dL, dan ekspresi mRNA $10,61 \pm 2,06$ *fold change*. Kadar merkuri dan defisiensi yodium berpengaruh terhadap ekspresi mRNA gen FoxE1, pada analisis regresi linear berganda didapatkan nilai $p = 0,000$, dan belum mempengaruhi fungsi tiroid bayi.

ABSTRAK

ARDIANA EKAWANTI; Pengaruh Paparan Merkuri dari Pertambangan Emas Skala Kecil dan Defisiensi Yodium Ibu terhadap Ekspresi mRNA Gen FoxE1 dan Fungsi Tiroid Bayi (dibimbing oleh: **Suryani As'ad, Rosdiana Natsir, dan Husaini Umar**)

Hipotiroid adalah masalah kesehatan yang masih sering ditemukan di seluruh dunia. Penyebab yang paling sering adalah defisiensi yodium dan kelainan genetik. Defisiensi yodium bersinergi dengan merkuri mempengaruhi metabolisme yodium di dalam tubuh manusia dengan mekanisme yang belum jelas. Defek gen FoxE1 adalah penyebab paling sering pada disgenesis kelenjar tiroid dan kelainan pertumbuhan palatum. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh paparan merkuri dan defisiensi yodium prenatal terhadap ekspresi mRNA gen FoxE1 dan fungsi tiroid bayi.

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan rancangan penelitian potong lintang di setiap periode pengambilan sampel. Subjek ibu hamil sebanyak 148 orang diperiksa asupan yodium, kadar merkuri urin dan ekskresi yodium urin. Pada saat tertentu secara bersamaan dilakukan pemeriksaan fungsi tiroid dari sampel darah vena dan ekspresi mRNA gen FoxE1 sebanyak 64 orang bayinya. Kadar merkuri diperiksa dari urin ibu dengan *mercury analyzer*. Ekskresi yodium urin diperiksa dengan menggunakan metode *ammonium persulfate digestion*. Fungsi tiroid diperiksa menggunakan metode *electrochemiluminescent immunoassay (ECLIA)*. Ekspresi mRNA gen FoxE1 diidentifikasi dari darah vena bayi dengan RT-PCR. Data disajikan dalam rerata dan median. Pengaruh paparan merkuri dan defisiensi yodium terhadap ekspresi mRNA gen FoxE1 diuji dengan menggunakan uji regresi linier berganda dan pengaruh paparan merkuri dan defisiensi yodium terhadap fungsi tiroid diuji dengan menggunakan uji regresi logistik berganda.

Hasil yang didapatkan yaitu rerata kadar merkuri dalam urin adalah $22,98 \pm 36,63$ µg/L, rerata kadar yodium urin $146,95 \pm 95,27$ µg/L, median yodium urin 125,00 µg/L, kadar TSH $2,29 \pm 1,07$ µIU/mL, kadar FT4 $1,26 \pm 0,14$ ng/dL, ekspresi mRNA gen FoxE1 $10,61 \pm 2,06$ fold change. Kadar merkuri dan defisiensi yodium berpengaruh terhadap ekspresi mRNA gen FoxE1, pada analisis regresi linier berganda didapatkan nilai $p = 0,000$, sedangkan kadar merkuri dan defisiensi yodium belum menunjukkan pengaruh yang bermakna terhadap fungsi tiroid bayi.

Kata kunci: Merkuri, defisiensi yodium, median yodium urin, gen FoxE1, fungsi tiroid

ABSTRACT

ARDIANA EKAWANTI; Effect of Mercury Exposure from Small-Scale Gold Mining and Iodine Deficiency of Pregnant Women on mRNA Expression Of FoxE1 Gene and Infant Thyroid Function (supervised by: **Suryani As'ad, Rosdiana Natsir, and Husaini Umar**)

Hypothyroidism remains a health problem worldwide. The most common causes are iodine deficiency and genetic defect. Iodine deficiency in synergy with mercury affects the metabolism of iodine in the human body with an obscure mechanism. FoxE1 gene defects are related to thyroid gland dysgenesis and palatogenesis defects. The objective of this study was to analyze the effect of prenatal mercury exposure and iodine deficiency on FoxE1 mRNA gene expression and thyroid function in infants.

The study was an observational study conducting a cross sectional study designs. 148 pregnant women as subjects examined for iodine intake, urine mercury levels and urinary iodine excretion. At a certain time, 64 infants were simultaneously examined for thyroid function from venous blood samples and mRNA expression of the FoxE1 gene. Mercury urine levels are measured by using a mercury analyzer. Urinary iodine excretion was measured using the ammonium persulfate digestion method. Thyroid function was measured using the electrochemiluminescent immunoassay (ECLIA) method. FoxE1 gene mRNA expression was identified from infant venous blood by RT-PCR. Data are presented as mean and median. The effect of mercury exposure and iodine deficiency on FoxE1 gene expression and thyroid function was tested using multiple linear regression test and multiple logistic regression test.

The results obtained were the mean mercury level in the urine was 22.98 ± 36.63 $\mu\text{g/L}$, the mean urine iodine level was 146.95 ± 95.27 $\mu\text{g/L}$, the median urine iodine was 125.00 $\mu\text{g/L}$, the TSH level was 2.29 ± 1.07 $\mu\text{IU/mL}$, FT4 levels 1.26 ± 0.14 ng/dL , mRNA expression 10.61 ± 2.06 *fold change*. Mercury and iodine deficiency levels had an effect on expression mRNA of FoxE1 gene, in multiple regression analysis the p value was 0.000, while mercury and iodine deficiency status are inversely related to thyroid function, but have not shown a significant relationship.

Key words: Mercury, iodine deficiency, median urinary iodine, FoxE1 gene, thyroid function.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hormon tiroid adalah hormon yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid dan sangat diperlukan untuk mengatur berbagai metabolisme seluler di dalam tubuh. Fungsi normal kelenjar tersebut ditentukan oleh kemampuan sekresi hormon tiroksin (T4) dan 3,5,3'-triiodo-tironin (T3) yang merupakan iodinasi asam amino dalam jumlah cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. Beberapa faktor berpengaruh terhadap sintesis dan sekresi hormon tersebut, diantaranya ketersediaan yodium dalam kelenjar tiroid, komponen T4 dan T3 dan jumlah protein reseptor yodium (tiroglobulin) yang cukup. Iodinasi asam amino, deiodinasi T4 di dalam sirkulasi perifer adalah mekanisme yang penting yang menentukan aktivitas hormon tersebut (Shahid, 2023).

Ketersediaan yodium menjadi penting untuk fungsi tiroid yang normal sebagaimana yang disebutkan di atas. Indonesia masih mengalami beban ganda gizi sampai saat ini, termasuk salah satunya adalah defisiensi yodium. Saat ini, median ekskresi yodium urin populasi di Indonesia adalah pada keadaan adekuat yaitu 215 µg/L (Chaker *et al.*, 2022), di beberapa tempat masih ditemukan adanya defisiensi seperti yang didapatkan oleh

Priyambodo dkk, pada tahun 2015 yaitu 5 % populasi siswa SD di desa Telaga Lebur kecamatan Sekotong yang merupakan daerah pertambangan emas di Nusa Tenggara Barat mengalami defisiensi (Priyambodo *et al.*, 2015) dan sebaliknya yang didapatkan oleh Ekawanti pada tahun 2018 didapatkan 50 % siswa SDN 4 Sekotong Tengah mengalami kelebihan kadar yodium dengan konsentrasi yang menimbulkan risiko gangguan fungsi tiroid di kemudian hari (Ekawanti *et al.*, 2019).

Defisiensi yodium memberikan pengaruh terhadap kehamilan, diantaranya keguguran, lahir mati dan kelainan kongenital (Toloza, Motahari and Maraka, 2020). Sejak pertambangan emas dimulai di salah satu kecamatan di Sumbawa Barat yaitu Kecamatan Brang Rea dilaporkan peningkatan kejadian lahir mati dan kelainan kongenital (labiopalatoskisis, retardasi mental, kelainan kardiovaskular dan lain-lain) (Ramdhani, 2015). Paparan merkuri pada masyarakat di daerah tersebut, tidak saja berasal langsung dari kegiatan pertambangan berupa merkuri inorganik, juga berasal dari air minum yang tercemar merkuri ((Ekawanti *et al.*, 2021). Selain air minum, paparan juga berasal dari makanan yang merupakan merkuri organik, yaitu dari beras yang terkontaminasi merkuri (Krisnayanti BD, Anderson C, Ekawanti A, 2015; Krisnayanti, 2018) dan ikan yang mengandung merkuri (Junaidi, Krisnayanti and Anderson, 2019). Dari hasil penelitian pada ibu hamil di kecamatan Brang Rea tahun 2019 oleh Ekawanti dkk (2019) ditemukan 47,06 % mengalami defisiensi yodium dan

rerata kadar merkuri dalam urin 8,58 µg/L, yaitu kadar yang melebihi ambang batas dari WHO 7 µg/L (Ekawanti, dkk, 2019).

Merkuri adalah logam yang digunakan dalam pengolahan emas yang menggunakan metode amalgamasi. Metode ini banyak digunakan dalam pertambangan emas skala kecil. Kelenjar tiroid adalah salah satu organ yang memiliki afinitas yang tinggi terhadap merkuri. Beberapa penelitian menunjukkan pengaruh merkuri terhadap fungsi kelenjar tiroid seperti yang dilakukan oleh Chen, et al (2013) yaitu studi terhadap populasi remaja dan dewasa di Amerika ditemukan hubungan berbanding terbalik antara kadar merkuri (Hg) dengan kadar FT4, pada kadar merkuri yang tinggi didapatkan kadar FT4 yang rendah (Chen *et al.*, 2013). Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Afrifa, et al (2018) yang melakukan pengukuran fungsi tiroid pada pekerja pertambangan yang terpajan merkuri di Ghana didapatkan kadar T4 dan T3 yang rendah (Afrifa, Ogbordjor and Duku-Takyi, 2018).

Merkuri selain mempengaruhi secara langsung ambilan yodium di dalam kelenjar tiroid dan menghambat deiodinasi T4 di jaringan perifer, selain itu sebagai logam berat merkuri juga berkontribusi untuk terjadinya perubahan di tingkat DNA (metilasi) (Basu, Goodrich and Head, 2014). Gen yang berhubungan dengan pembentukan dan perkembangan kelenjar tiroid in utero yaitu gen FoxE1 (Kliegman, *et al.*, 2019). Perubahan ekspresi gen FoxE1 didapatkan pada keadaan hipotiroid dan bibir sumbing sebagai suatu sindroma atau sebagai gejala yang terpisah (Fan *et al.*, 2013; Mendieta-

Zerón *et al.*, 2017). Gen FoxE1 juga dihubungkan dengan terjadinya disgenesis tiroid (Salerno *et al.*, 2016).

Dengan hasil yang berbeda tersebut perlu dilakukan pemeriksaan status yodium pada kelompok lain yang rentan terhadap defisiensi yodium yaitu ibu hamil yang berdomisili di daerah pertambangan emas skala kecil. Lebih lanjut perlu dilakukan prediksi tentang dampaknya terhadap bayi yang dilahirkan oleh ibu hamil tersebut dengan melihat perubahan ekspresi mRNA gen yang mengatur perkembangan kelenjar tiroid pada bayi yang lahir dengan pajanan merkuri sejak dalam kandungan yaitu gen FoxE1.

B. Rumusan Masalah Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas, dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Bagaimanakah pengaruh pajanan merkuri dari pertambangan emas skala kecil dan defisiensi yodium ibu hamil terhadap ekspresi mRNA gen FoxE1 dan fungsi tiroid bayi?

Dari rumusan masalah penelitian yang umum tersebut, dapat dirumuskan beberapa pertanyaan penelitian khusus:

1. Bagaimanakah kadar merkuri dalam urin ibu hamil di daerah PESK?
2. Bagaimanakah kadar TSH dan FT4 serum bayi dari ibu yang terpajan merkuri?

3. Bagaimanakah pengaruh kadar merkuri yang melebihi ambang batas yang diperbolehkan oleh WHO dengan fungsi tiroid bayi?
4. Bagaimanakah pengaruh kadar merkuri yang melebihi ambang batas yang diperbolehkan oleh WHO terhadap ekspresi mRNA gen FoxE1?
5. Bagaimanakah median ekskresi yodium urin ibu hamil di daerah PESK?
6. Bagaimanakah pengaruh defisiensi yodium terhadap fungsi tiroid bayi?
7. Bagaimanakah pengaruh defisiensi yodium terhadap ekspresi mRNA gen FoxE1?

C. Tujuan Penelitian

C.1. Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh paparan merkuri dari pertambangan emas skala kecil (PESK) dan defisiensi yodium ibu terhadap ekspresi mRNA gen FoxE1 dan fungsi tiroid bayi.

C.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini, yaitu:

1. Mengetahui kadar merkuri urin ibu hamil di daerah PESK;

2. Mengetahui kadar TSH dan FT4 dari serum bayi dari ibu yang terpajan merkuri;
3. Menganalisis pengaruh kadar merkuri urin pada ibu hamil yang melebihi ambang batas yang diperbolehkan oleh WHO dengan fungsi tiroid bayi;
4. Menganalisis pengaruh kadar merkuri yang melebihi ambang batas yang diperbolehkan oleh WHO terhadap ekspresi mRNA gen FoxE1;
5. Mengetahui median ekskresi yodium urin ibu hamil di daerah PESK;
6. Mengetahui pengaruh defisiensi yodium terhadap fungsi tiroid bayi;
7. Menganalisis pengaruh defisiensi yodium pada ibu hamil terhadap ekspresi mRNA gen FoxE1 pada bayi.

D. Manfaat Penelitian

D.1. Pengembangan Ilmu

Penelitian ini memberikan data dasar yang dibutuhkan bagi penelitian selanjutnya, terutama bagi data yang belum tersedia dari daerah pertambangan emas, maupun dari segmen populasi tertentu yang mempunyai arti penting bagi kajian patogenesis gangguan perkembangan pada bayi yang merupakan usia yang kritis untuk tumbuh kembang anak.

D.2. Aplikatif

Hasil penelitian ini bermanfaat sebagai dasar untuk melakukan edukasi kepada ibu hamil di daerah PESK untuk mengurangi pajanan merkuri secara langsung dari polusi pertambangan, seperti tidak mendekati tempat pengolahan emas terutama proses pembakaran amalgam dan edukasi pola konsumsi ikan ibu hamil, yaitu pemilihan ikan (mengurangi konsumsi ikan yang hidup di daerah sedimen), mengurangi konsumsi ikan predator dengan memilih ikan dengan ukuran kecil dan mengurangi frekuensi makan ikan.

Hasil penelitian ini yang berupa ditemukannya kasus hipotiroid bermanfaat untuk mendorong kebijakan skrining hipotiroid kongenital pada neonatus, sehingga penanganannya menjadi lebih awal. Untuk kasus hipotiroid subklinis yang ditemukan dalam penelitian ini menjadikan pengamatan/observasi tenaga kesehatan lebih terfokus pada kasus yang ditemukan sehingga kinerjanya menjadi lebih efisien. Untuk kasus defisiensi yodium bermanfaat untuk edukasi penggunaan garam beryodium pada ibu hamil.

Hasil penelitian ini menjadi rekomendasi kebijakan untuk peraturan daerah tentang penggunaan merkuri dan juga bermanfaat untuk kebijakan pembangunan kesehatan di daerah pertambangan yang tidak saja terdapat di wilayah NTB sebagai tempat diambilnya sampel penelitian, akan tetapi di daerah lain di wilayah Indonesia seperti Sulawesi Tengah, Sulawesi Utara,

Maluku, Sumatera, Kalimantan dan Irian. Hasil penelitian ini juga memberikan rekomendasi kebijakan suplementasi yodium di daerah tertentu.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

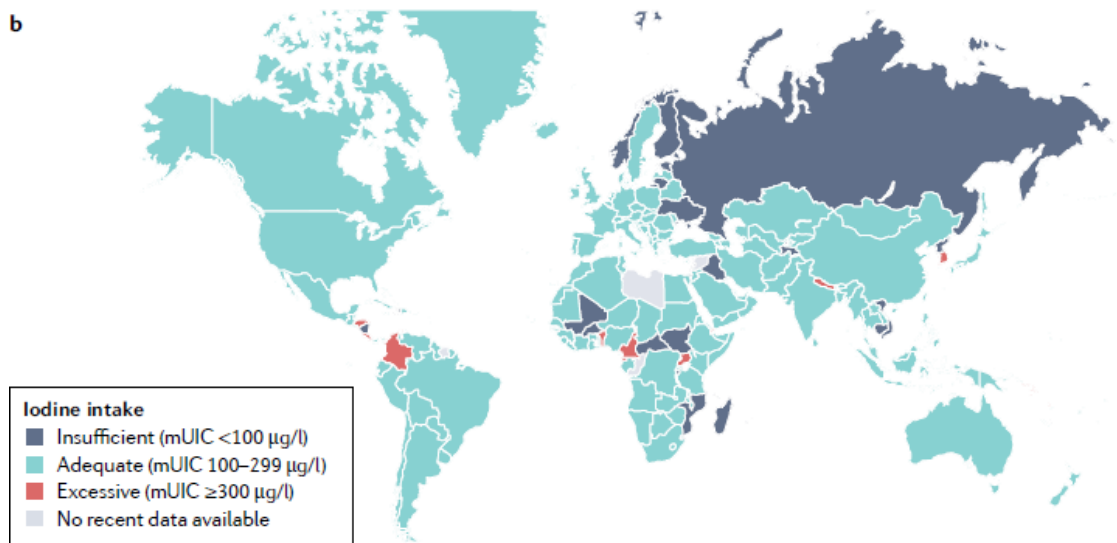
A. Epidemiologi Gangguan Tiroid pada Neonatus

Hampir sepertiga penduduk di dunia ini hidup di daerah yang mengalami defisiensi yodium dan sebagian penduduknya mengalami keadaan hipotiroidisme dan harus mendapatkan suplementasi yodium (Sukkhajaiwaratkul *et al.*, 2014; Kusriani, Farebrother and Mulyantoro, 2020). Sementara itu di daerah yang mengalami kelebihan yodium, masyarakat mengalami berbagai gangguan tiroid yang terkait dengan penyakit autoimun seperti tiroiditis Hashimoto sampai penyakit Grave. Di daerah kelebihan yodium ini dapat ditemukan hipotiroidisme kongenital setiap 3000-4000 kelahiran (Zimmermann, 2013; Rigutto-Farebrother, 2023). Pada dekade terakhir kejadian ini terus meningkat dan ditemukan 1 dalam 2000 kelahiran. Di Amerika, angka kejadian pada orang Amerika keturunan Asia lebih tinggi dibandingkan keturunan Afrika, penduduk asli Amerika dan kulit putih (Kliegman *et al.*, 2019).

B. Epidemiologi Gangguan Yodium

Defisiensi yodium masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia, dengan prevalensi tertinggi di Eropa sebesar 59,9 % dan

39,9 % di Asia tenggara. Hampir seluruh wilayah Indonesia merupakan daerah dengan populasi yang tidak mempunyai risiko terhadap gangguan akibat defisiensi yodium sebagaimana yang tampak dalam peta distribusi defisiensi yodium berikut ini:



Gambar 2.1. Distribusi status yodium di seluruh dunia tahun 2020 (Chaker *et al.*, 2022)

Dari peta diketahui bahwa wilayah Indonesia seluruhnya berada pada status yodium yang adekuat berdasarkan kadar yodium urin anak usia sekolah, akan tetapi data pada ibu hamil tidak didapatkan.

Status yodium suatu daerah dapat ditentukan dari ekskresi yodium urin populasi yang menjadi acuan, yaitu populasi anak usia sekolah dan ibu hamil. Kadar yodium yang diekskresikan melalui urin adalah indikator yang tepat untuk menilai status gangguan yodium di suatu wilayah (Trofimiuk-Mudlner and Hubalewska-Dydejczyk, 2017; Toloza, Motahari and Maraka,

2020). Dari kadar ekskresi yodium urin dapat dikelompokkan status yodium berdasarkan median yodium urin sebagai berikut:

Tabel 2.1 Status yodium berdasarkan median yodium urin ibu hamil

Median urin µg/L	Status yodium
<150	Defisiensi
150-249	Adekuat
250-499	Di atas kebutuhan
>500	Berlebih (eksesif)

(Organization, 2013)

Beberapa faktor risiko yang menjadi penyebab suatu populasi mengalami defisiensi yodium adalah:

1. Faktor pejamu/*host*

Faktor pejamu yang mempengaruhi kebutuhan yodium sebagaimana yang dipaparkan berikut ini:

- a. Usia

Beberapa usia merupakan saat yang rentan untuk mengalami defisiensi, yaitu usia reproduksi bagi wanita. Pada usia reproduktif wanita yang hamil harus memenuhi kebutuhan dirinya dan janinnya. Kebutuhan yang tinggi akan yodium (meningkat 50 % saat kehamilan) dibutuhkan untuk mempertahankan keadaan eutiroid ibu dan untuk ditransfer ke janinnya (Zimmermann and Trumbo, 2013). Defisiensi pada saat kehamilan memberikan risiko terjadinya keguguran, kematian janin, kelainan kongenital

dan kretinisme. Untuk memenuhi kebutuhan yang besar ini harus ada cadangan yodium yang cukup sejak sebelum kehamilan, karena segera setelah konsepsi perkembangan fisiologis dan neurologis janin memerlukan yodium. Hipotiroid pada saat neonatus mengakibatkan gangguan pertumbuhan fisik dan perkembangan mental (Trofimiuk-Mudlner and Hubalewska-Dydejczyk, 2017; Toloza, Motahari and Maraka, 2020). Selain usia reproduktif yang mengalami kehamilan, defisiensi yodium pada usia sekolah dapat dijadikan acuan gambaran keadaan yodium populasi. Pada masa ini kebutuhan akan yodium meningkat karena pertumbuhan yang pesat (Zimmermann and Trumbo, 2013; Harding *et al.*, 2017).

b. Sex

Wanita lebih rentan mengalami defisiensi yodium sejak masa pubertas karena perbedaan metabolisme dengan laki-laki terutama pada masa pertumbuhan (Harding *et al.*, 2017).

2. Faktor lingkungan

Sebagian besar sumber yodium di dunia berasal dari laut sebagai iodida. Lingkungan yang rentan untuk terjadinya defisiensi adalah daerah pegunungan. Daerah yang juga rentan terjadinya defisiensi yodium adalah daerah dataran tinggi dengan curah hujan yang tinggi dan daerah yang sering mengalami banjir (Zimmermann and

Trumbo, 2013). Tanaman yang tumbuh di daerah dengan kandungan yodium yang rendah, juga mengandung yodium yang rendah. Daerah dengan konsumsi goitrogenik yang tinggi seperti ubi dan cabe juga memiliki risiko defisiensi yodium (Hatch-McChesney and Lieberman, 2022). Defisiensi tersebut diatasi dengan program konsumsi garam beryodium (Wang *et al.*, 2019; Krela-Kaźmierczak *et al.*, 2021).

C. Yodium

C.1. Sumber Yodium Dalam Makanan

Pada umumnya sumber yodium dalam makanan dan minuman rendah. Kadar yodium yang tinggi didapatkan pada makanan yang berasal dari laut (Zimmermann and Trumbo, 2013). Tumbuhan dan hewan laut mempunyai kadar yodium yang tinggi, sebagai contoh rumput laut yang banyak dikonsumsi di beberapa wilayah Indonesia memberikan konsumsi yodium yang tinggi yaitu 50-80 mg/hari. Sumber yodium dari makanan sehari-hari lainnya adalah susu. Fortifikasi garam dengan yodium memberikan tambahan asupan yodium dalam makanan. Pewarna makanan seperti eritrosin juga mengandung yodium (Izzati, IM and Mahmudiono, 2017).

Proses memasak hanya memberikan pengaruh yang kecil terhadap kehilangan yodium (10%) dengan cara seperti merebus, membakar dan pengawetan (Hatch-McChesney and Lieberman, 2022).

C.2. Metabolisme Yodium

Yodium masuk bersama makanan dan minuman dalam bentuk iodin (I^0) yang akan dikonversi menjadi iodida (I^-) di dalam lambung. Iodida diabsorpsi di traktus gastrointestinal dan didistribusikan dalam cairan ekstraseluler, air ludah, sekresi lambung dan air susu. Kadar yodium inorganik pada cairan ekstraseluler bervariasi tergantung *intake* karena segera dibawa ke kelenjar tiroid dan diekskresikan melalui urin. Sebagai contoh konsentrasi iodida dalam cairan ekstraseluler 0,6 $\mu\text{g/dL}$ atau jumlah totalnya 150 $\mu\text{g/25L}$. Pada kelenjar tiroid terjadi transport aktif iodida, sebanyak 115 μg diambil kelenjar tiroid selama 24 jam, kira-kira 75 μg digunakan untuk sintesis hormon tiroid dan disimpan dalam tiroglobulin. Pada *pool* penyimpanan sekitar 75 μg iodida disimpan sebagai T3 dan T4, yang akan digunakan untuk metabolisme jaringan. Sekitar 60 μg hormonal iodida kembali ke *pool* dan 15 μg sisanya berkonjugasi dengan asam glukoronat atau asam sulfat pada hati dan dikeluarkan melalui feses (Sorrenti *et al.*, 2021).

Yodium dalam plasma masuk ke dalam sel kelenjar tiroid dengan proses transport aktif. Iodida kemudian berdifusi ke dalam koloid. Di dalam kelenjar tiroid, iodida mengalami oksidasi menjadi iodin dengan bantuan enzim tiroid peroksidase (TPO). Iodin kemudian diikatkan pada posisi 3 residu tirosin

dalam tiroglobulin, menjadi *mono iodo tironin* (MIT) dengan bantuan enzim tiroid peroksidase dan hidrogen diterima oleh H_2O_2 . Sesudah pada posisi 3, iodine diikat pada posisi 5 menjadi *di iodo tironin* (DIT), proses ini dinamakan *organification* atau iodinasi. Jika sebuah molekul MIT terangkai dengan molekul DIT terbentuklah *triiodotironin* (T3), dan jika sebuah molekul DIT terangkai dengan molekul DIT lainnya maka terbentuk *tetraiodotironin* (T4). Dalam kelenjar tiroid, hormon T3 dan T4 bergabung dengan sebuah molekul protein menjadi tiroglobulin dan merupakan bentuk yodium yang disimpan. Dalam sel kelenjar tiroid, hormon T3 dan T4 dilepas dari kelenjar tiroid melalui proses proteolisis. Sekresi T3 dan T4 dari kelenjar tiroid berasal dari pengaruh *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) dan sekresinya distimulasi oleh *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH) dari hipotalamus yang akan mendapat umpan balik dari hormon tiroid (Rodwell, VW.; Bender, DA;Botham, 2015).

D. Perkembangan Kelenjar Tiroid Dan Fisiologi Hormon Tiroid

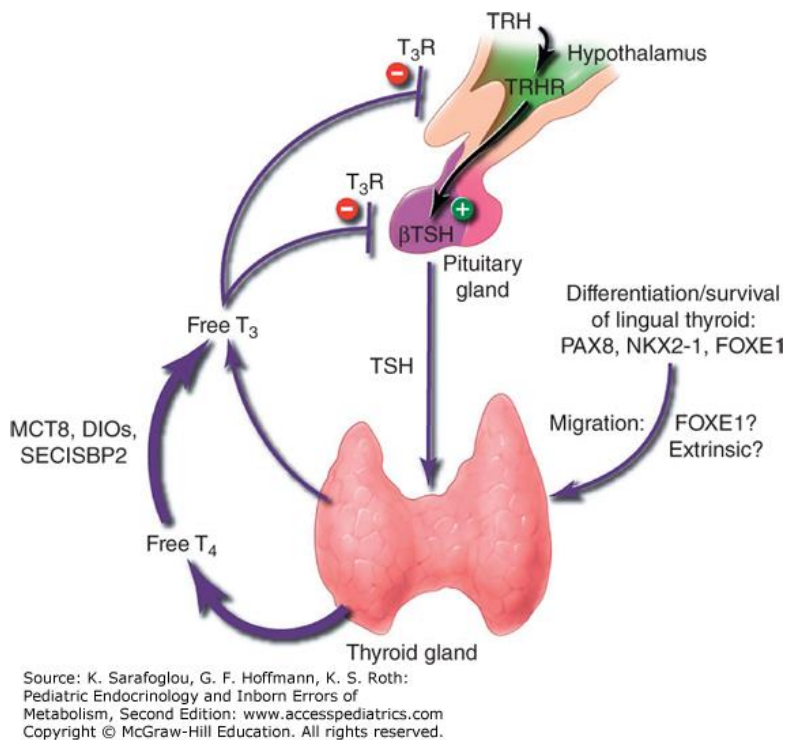
D.1. Perkembangan kelenjar tiroid

Kelenjar tiroid mulai terlihat saat akhir bulan pertama kehamilan. Kelenjar tiroid berasal dari evaginasi epitel faringeal antara *brachial pouch* pertama dan kedua. Dari bagian tersebut membesar dan mengalami penurunan. Penurunan yang progresif dari bagian tersebut membentuk ductus tiroglosus yang memanjang dari foramen cecum dekat dasar lidah sampai isthmus kelenjar tiroid. Pada masa dewasa ductus ini akan

menghilang, sisa jaringan yang menetap setelah dewasa sepanjang jalur penurunan ini disebut sebagai ductus tiroglosus persisten, '*lingual thyroid*' atau kista tiroglosal atau tiroid servikal atau tiroid substernal atau menjadi struktur tiroid yang disebut lobus piramidal. Lobus piramidal biasanya menghilang kecuali pada pembesaran kelenjar. Pada beberapa kasus *lingual thyroid* bisa mensekresikan hormon yang cukup untuk mempertahankan fungsi metabolisme yang normal (eutiroid). Aplasia tiroid atau kegagalan fungsi dari kelenjar tiroid ektopik adalah penyebab hipotiroid pada bayi baru lahir. Beberapa faktor transkripsi seperti FoxE1, NKX2.1 dan PAX8, berpengaruh terhadap morfogenesis, differensiasi dan migrasi kelenjar tiroid menuju ke posisinya. Faktor transkripsi tersebut terikat pada gen tiroperoksidase dan tiroglobulin sehingga mempengaruhi fungsi tiroid. Berikut adalah gen yang berperan dalam perkembangan kelenjar tiroid (Kliegman et al., 2019).

Tabel 2.2 Gen yang mempengaruhi perkembangan kelenjar tiroid

Gen	Fenotipe tiroid	Gambaran klinis lainnya
TTF2/FoxE1	Atireosis	Bibir sumbing, atresia koanal, epiglottis bifida, rambut halus
TTF-1/NKX2.1	Atireosis-normal	<i>Respiratory distress syndrome, developmental delay, ataxia</i>
PAX-8	Atireosis-normal	Kista tiroid, malformasi ginjal dan <i>urinary tract</i>
GLIS3	Atireosis-normal	Glaukoma kongenital, tuli, abnormalitas hati, ginjal dan pankreas
TSHR	Atireosis-normal	Tidak ada
NKX2.5	Atireosis-ektopi	Kelainan jantung



Gambar 2.2 Peran gen dalam perkembangan kelenjar tiroid (Dom *et al.*, 2021).

Kelenjar tiroid fetus memiliki kemampuan untuk mengumpulkan dan memetabolisme yodium pada minggu ke-10 dari kehamilan dan sejak saat itu TSH dan T4 dapat ditemukan dalam darah dan kadarnya meningkat pada trimester kedua, sedangkan kadar T3 ditemukan dalam konsentrasi yang rendah. *Thyroid Releasing Hormone* (TRH) dari ibu dapat melintasi plasenta dan berperan dalam menstimulasi perkembangan aksis pituitari-tiroid dari janin, sebaliknya TSH tidak dapat melintasi plasenta. Pada masa tersebut T4 menjadi hormon tiroid utama yang disekresi oleh kelenjar tiroid janin (Kliegman *et al.*, 2019).

Pada masa dewasa kelenjar tiroid terdiri atas dua lobus yang dihubungkan oleh isthmus dan terletak di anterior dan caudal kartilago laring, menutupi cincin trakea 2 dan 3. Kapsul fibrosa menggantung kelenjar tiroid pada fascia pretrakea, sehingga setiap pergerakan menelan akan diikuti dengan pergerakan tiroid ke arah kranial. Kelenjar dibagi menjadi pseudolobulus oleh jaringan ikat fibrosa membentuk vesikel yang disebut asini atau folikel yang dikelilingi oleh jaringan kapiler. Dinding folikel terdiri dari epitel kuboid, yang mengelilingi lumen yang terisi cairan koloid, yang mengandung protein khusus untuk tiroid yaitu tiroglobulin. Tiroglobulin mengandung 115 residu asam amino tirosin yang akan mengalami iodinasi pada saat sintesis hormon tiroksin. Di dalam lumen tersebut T3 dan T4 dihasilkan dan disimpan (Cherella and Wassner, 2017).

D.2. Fisiologi hormon tiroid

Sintesis hormon tiroid tergantung pada tiga faktor: 1) jumlah yodium yang masuk ke dalam folikel cukup; 2) metabolisme yodium yang normal di dalam folikel; 3) sintesis tiroglobulin dalam jumlah yang normal.

Sintesis dan sekresi hormon tiroid melalui empat langkah:

1. Transport iodida dari plasma ke dalam sel kelenjar tiroid dan selanjutnya ke lumen folikel. Asupan yodium yang cukup diperlukan untuk sintesis kelenjar tiroid yang normal. Asupan 200 µg/hari mempertahankan kadar normal ion iodida di dalam plasma yaitu 0,5 µg/dL. Ion iodida ditransport melintasi membran melalui mekanisme yang berhubungan dengan

pompa Na/K ATPase. Energi yang dibutuhkan untuk transport tersebut berasal dari metabolisme oksidatif dalam sel kelenjar.

2. Oksidasi iodida menjadi ion dengan valensi yang lebih tinggi sehingga memiliki kemampuan untuk mengiodinasi residu tirosil pada tiroglobulin. Oksidasi iodida dipengaruhi oleh peroksidase yang menyediakan hidrogen peroksida. Iodinasi organik terjadi di dalam koloid dan menghasilkan moniodotirosin (MIT) dan diiodotirosin (DIT).
3. MIT dan DIT mengalami kondensasi oksidatif (*coupling*) dikatalisasi oleh peroksidase. *Coupling* ini terjadi di dalam molekul tiroglobulin dan menghasilkan berbagai iodotironin termasuk T3 dan T4. Setelah dihasilkan, hormon disimpan dalam molekul tiroglobulin di koloid dalam bentuk simpanan hormon tiroid atau prohormon. Pelepasan hormon tiroid yang aktif melalui mekanisme pinositosis pada bagian apikal sel membentuk '*colloidal droplet*'. *Colloidal droplet* bergabung dengan lisosom membentuk fagolisosom, selanjutnya tiroglobulin dihidrolisis oleh protease dan peptidase.
4. Pelepasan T4 dan T3 ke dalam darah. Kelenjar tiroid adalah satu-satunya organ yang mensekresikan T4 dan 20 persen dari total T3. Sebagian besar T3 dihasilkan di luar kelenjar, melalui deiodinasi T4. Iodotirosin yang tidak aktif dilepaskan dari tiroglobulin melalui reaksi deiodinasi dengan bantuan enzim iodotirosin dehalogenase. Iodida yang dilepaskan akan digunakan kembali untuk sintesis hormon,

sebagian kecil akan dikeluarkan ke dalam darah (kebocoran iodida) (Shahid, Muhammad;Ashraf, 2023).

D.3. Pengaturan fungsi hormon tiroid

Pengaturan fungsi hormon tiroid melalui empat mekanisme:

1. Melalui *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH). Hormon ini disintesis di hipotalamus dan dikeluarkan melalui sistem hipotalamo-hipofiseal ke sel tiotrop hipofisis yang akan menyebabkan sintesis TSH. TSH yang naik akan merangsang tiroid mengalami hiperplasia dan hiperfungsi.
2. Melalui aktivitas *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH). TSH akan disekresikan ke dalam sirkulasi dan akan terikat ke reseptor di permukaan sel tiroid dan terjadi efek hormonal seperti transport iodida, iodinasi, *coupling* dan proteolisis sehingga kadar hormon tiroid meningkat dalam darah.
3. Melalui mekanisme umpan balik sekresi hormon. T4 dan T3 memiliki efek umpan balik di tingkat hipofisis, terutama hormon yang bebas.
4. Melalui pengaturan di tingkat kelenjar tiroid. Produksi hormon tiroid juga diatur oleh kadar yodium intra tiroid (Hoermann *et al.*, 2017; Rajalakshmi and Begam, 2021).

E. Pemeriksaan Fungsi Tiroid pada Neonatus

Pemeriksaan laboratorium yang diperlukan untuk diagnosis kelainan fungsi tiroid pada neonatus sebagaimana terlihat pada tabel 2.3

Tabel 2.3 Pemeriksaan Fungsi Tiroid Neonatus

Umur	Nilai Rujukan di Amerika	Faktor konversi	Nilai Rujukan berdasarkan SI
Serum Tiroglobulin Tiroid Darah umbilikus Sampai 35 bulan	14,7-101,1 ng/mL 10,6-92,0 ng/mL	X1 X1	14,7-101,1 µg/L 10,6-92,0 µg/L
Serum TSH Neonatus preterm (28-36 minggu)			
1 minggu pertama	0,7-27,0 µIU/L	X1	0,7-27,0 µIU/L
Neonatus aterm			
Lahir-4 hari	1,0-17,6 µIU/L	X1	1,0-17,6 µIU/L
2-20 minggu	0,6-5,6 µIU/L	X1	0,6-5,6 µIU/L
Serum <i>Thyroxine Binding Globulin</i>			
Darah umbilikus	1,4-9,4 mg/dL	X10	14-94 mg/dL
1-4 minggu	1,0-9,0 mg/dL	X10	10-90 mg/dL
Serum T4			
1-3 hari	8,2-19,9 µg/L	X12,9	106-256 nmol/L
1 minggu	6,0-15,9 µg/L	X12,9	77-205 nmol/L
1-12 bulan	6,1-14,9 µg/L	X12,9	79-192 nmol/L
Serum FT4			
Aterm (3 hari)	2,0-4,9 ng/dL	X12,9	26-63,1 pmol/L
Neonatus	0,9-2,6 ng/dL	X12,9	12-33 pmol/L
Serum FT3			
Darah umbilikus	20-240 pg/dL	X0,01536	0,3-0,7 pmol/L
1-3 hari	180-760 pg/dL	X0,01536	2,8-11,7 pmol/L
Serum T3			
Darah umbilikus	30-70 ng/dL	X0,0154	0,46-1,08 nmol/L
1-3 hari	75-260 ng/L	X0,0154	1,16-4,0 nmol/L

Diadaptasi dari (Kliegman et al., 2019)

F. Pengaruh Limbah Merkuri Dari Pertambangan Emas Skala Kecil

F1. Sumber, jenis dan metabolisme merkuri

Pajanan merkuri pada manusia diperoleh dari lingkungan sekitar, baik itu dari udara, tanah dan air. Pajanan merkuri dari udara berasal dari emisi pembakaran bahan bakar fosil, pembakaran amalgam, letusan gunung berapi dan penguapan merkuri yang merupakan tumpahan dari alat yang mengandung merkuri. Udara merupakan media yang penting dalam distribusi merkuri ke dalam air dan tanah sampai ke lokasi yang jauh dari sumbernya. Air adalah media lainnya untuk penyebaran merkuri. Merkuri yang terlepas ke udara dengan adanya hujan akan tersebar ke berbagai sumber air di sekitar, bahkan ke laut yang jaraknya jauh dari lokasi dimana merkuri tersebut berasal dan mencemari air tersebut (Kim, Kabir and Jahan, 2016). Ekawanti, dkk (2021) menemukan kadar merkuri dalam air sumur yang digunakan sebagai air minum penduduk di daerah PESK Sekotong lebih tinggi dari ambang batas yang diperbolehkan oleh BPOM (1 ppb), yaitu sebesar 4,00 ppb (Ekawanti *et al.*, 2021). Merkuri yang terakumulasi di dalam tanah berasal dari cemaran langsung proses pengolahan emas dan dari air hujan yang mengandung merkuri dari udara. Merkuri di dalam tanah di daerah pertanian Sekotong dan beberapa daerah PESK ditemukan kadar merkuri yang tinggi melebihi dari ambang batas yang ditetapkan oleh pemerintah Cina. Dari tanah yang tercemar tersebut, merkuri akan tersebar ke dalam tanaman yang tumbuh di tanah tersebut, padi di daerah PESK di NTB juga memiliki kadar yang melebihi ambang batas yang diperbolehkan

oleh pemerintah Cina (Krisnayanti, 2018). Bioakumulasi merkuri juga dapat dideteksi dalam makanan yang berada pada rantai makanan. Merkuri inorganik dari pertambangan, akan mengalami perubahan menjadi merkuri yang organik (metil merkuri) sebagai akibat kerja enzimatis bakteri yang hidup di dasar perairan dengan konsentrasi oksigen yang rendah. Sumber makanan yang mengandung merkuri organik tersebut adalah ikan, maka konsumsi ikan adalah sumber pajanan merkuri yang signifikan untuk manusia (Kim, Kabir and Jahan, 2016). Junaidi, dkk (2019) menemukan bahwa kadar merkuri dalam ikan di daerah PESK Sekotong berada di atas ambang yang ditetapkan oleh WHO (Junaidi, Krisnayanti and Anderson, 2019).

Menurut Kampalath (2015), pajanan merkuri pada anak berasal dari beberapa sumber:

1. Pertambangan

Beberapa pertambangan menghasilkan buangan merkuri, seperti pertambangan batu sinabar dan pertambangan emas.

2. Konsumsi

Makanan dan zat aditif menjadi sumber pajanan, diantaranya ikan, padi, dan ASI.

3. Industri

Polusi dari industri klor-alkali, pembangkit listrik, pembakaran metal dan pabrik vinil menghasilkan emisi merkuri.

4. Lainnya

Merkuri yang berasal dari amalgam gigi, upacara dan pengobatan tradisional, produk kecantikan dan vaksin termasuk dalam sumber paparan pada anak (Kampalath and Jay, 2015).

Jenis merkuri yang didapatkan dari lingkungan dan metabolismenya sebagai berikut (Bridges and Zalups, 2017):

Merkuri inorganik

1. Merkuri elemental (Metalik/ Hg^0)

Sebagian besar merkuri elemental masuk ke dalam tubuh melalui inhalasi, selain itu sebagian kecil melalui ingesti dan absorpsi melalui kulit. Setelah masuk ke dalam tubuh merkuri elemental akan dengan cepat teroksidasi menjadi merkuri ionik, dilepaskan ke dalam sirkulasi dan terikat pada gugus sulfhidril asam amino. Merkuri dalam bentuk metalik akan dengan mudah melalui sawar darah otak dan plasenta dan melewati sawar darah otak janin. Selain terikat dalam jaringan otak, metalik merkuri juga didapatkan pada kelenjar tiroid, payudara, miokardium, otot, kelenjar adrenal, ginjal, kulit, kelenjar keringat, pankreas, paru, kelenjar ludah, testes, prostat dan selain itu juga merkuri mempunyai afinitas terhadap permukaan sel T sehingga bisa mempengaruhi fungsi sel T. Merkuri elemental selanjutnya diekskresikan dalam bentuk merkuri ionik. Waktu paruh merkuri bentuk ini bervariasi antara beberapa hari sampai beberapa tahun (Fu and Xi, 2020).

2. Garam merkuri (Hg_2^{++})

Garam merkuri terdapat dalam bentuk Hg_2Cl_2 adalah bentuk yang sukar larut dalam air, dan sukar diserap oleh usus halus.

3. Merkuri Merkurik (Hg^{++})

Dalam bentuk HgCl_2 , digunakan untuk film fotografik. Sebagaimana merkuri metalik di dalam darah merkuri merkurik akan terikat pada gugus sulfhidril yang terdapat pada eritrosit, glutathione atau terlarut di dalam plasma. Bentuk merkuri ini tidak dapat melalui sawar darah otak, akan tetapi dapat terakumulasi di dalam plasenta, cairan ketuban dan jaringan fetus. Deposit merkuri merkurik didapatkan di ginjal dan hati. Ekskresi merkuri merkurik terbesar melalui urin dan feses, sebagian kecil melalui keringat, air mata, air susu dan ludah. Waktu paruhnya pada manusia sekitar 42 hari jika masuk ke dalam tubuh per oral.

Merkuri organik

Pajanan terbesar pada manusia adalah dalam bentuk metil merkuri. Inhalasi metil merkuri diabsorpsi kurang lebih sama dengan efisiensi elemental merkuri. Dari makanan misalnya ikan, metil merkuri akan diabsorpsi secara efisien oleh usus halus, begitu juga jika kontak dengan kulit akan diabsorpsi secara efisien. Metil merkuri adalah bentuk yang larut dalam air dan didistribusikan dengan cepat ke seluruh tubuh dan di dalam

darah terikat pada gugus sulfhidril. Depositnya dapat ditemukan di otak, hati, ginjal, plasenta, janin dan sumsum tulang. Waktu paruh metil merkuri sekitar 70 hari, dan diekskresikan ke dalam urin. Sebagian kecil diekskresikan melalui air susu.

Merkuri yang masuk ke dalam tubuh akan menimbulkan dampak pada seluruh sistem yang ada pada manusia, terutama yang paling terpengaruh adalah sistem syaraf dan ginjal (Fu and Xi, 2020). Manifestasi klinis merkuri tergantung pada beberapa faktor:

- a. Dosis merkuri yang masuk ke dalam tubuh
- b. Rute masuk, merkuri yang masuk melalui inhalasi lebih mudah terserap dan terdistribusi daripada melalui kulit dan melalui gastrointestinal.
- c. Jenis merkuri, metil merkuri lebih mudah terdistribusi, merkuri elemental dalam bentuk uap lebih mudah terabsorpsi daripada merkuri elemental cair
- d. Usia pejamu, bayi lebih rentan mengalami intoksikasi daripada dewasa.
- e. Durasi pajanan, semakin lama pajanan, akumulasi efek merkuri semakin besar.
- f. Pola makan, yaitu banyak mengonsumsi makanan yang berasal dari laut terutama ikan.

(WHO, 2018).

Pertambangan Emas Skala Kecil adalah pertambangan rakyat yang memproses pemisahan emas dari bebatuan dengan menggunakan senyawa yang mempengaruhi metabolisme yodium dalam tubuh. Salah satu senyawa yang mempengaruhi metabolisme yodium yaitu air raksa (merkuri) yang digunakan dalam proses pengolahan emas. Interaksi antara merkuri yang mengalami metilasi dengan yodium akan menghambat deiodinasi T4 menjadi T3 yang aktif (Rana, 2014).

Penelitian yang dilakukan oleh Krisnayanti, dkk pada tahun 2012, menemukan bahwa padi yang ditanam di tanah yang merupakan limbah baik tong dan gelondong (Krisnayanti BD, Anderson C, Ekawanti A, 2015) yang dikonsumsi masyarakat sekitar pertambangan mengandung merkuri. Merkuri ditemukan dalam tubuh penduduk Sekotong dalam kadar yang melebihi batas yang diperbolehkan (Ekawanti and Krisnayanti, 2015).

F.2. Respon seluler terhadap merkuri

Respon imun terhadap merkuri merupakan respon yang bersifat dikotomi, yaitu imunomodulatif dan imunosupresif (Maggisano *et al.*, 2020).

Sistem kekebalan tubuh terutama menggunakan dua jenis sel untuk kekebalan adaptif: limfosit T dan limfosit B. Limfosit T diaktifkan ketika *antigen presenting cells* (APCs) menghadirkan antigen untuk reseptor sel T yang terikat membran. Limfosit B diaktifkan saat antigen berikatan dengan reseptor yang tertanam dalam membran plasma. Di kedua sel T dan B ini antigen yang mengikat ikatan silang kompleks reseptor dan memulai

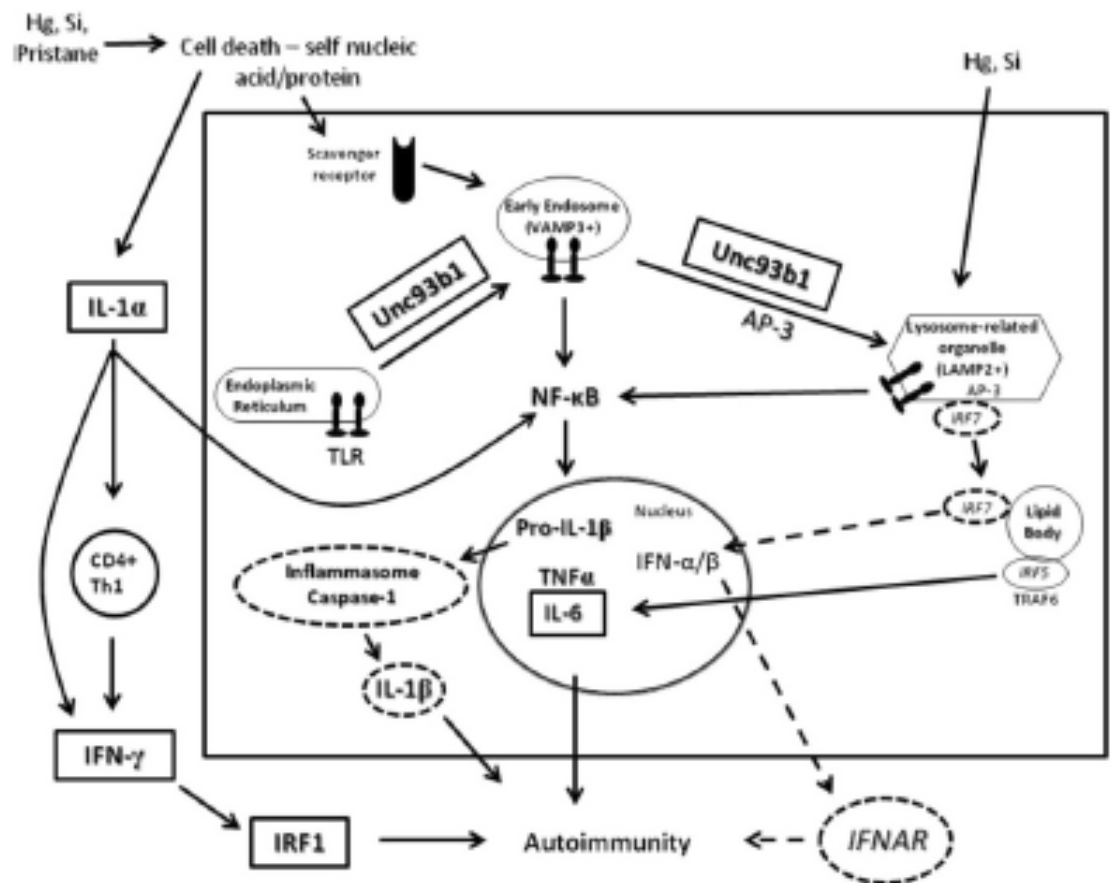
kaskade transduksi sinyal. Kaskade ini sering terdiri dari serangkaian molekul intraseluler yang terfosforilasi secara bertahap. Setelah diaktifkan, sel-sel ini berdiferensiasi menjadi sel efektor yang membersihkan antigen yang menstimulasi sistem imun tersebut (Abbas, AK; Lichtman, AH; Pillai, 2018).

Merkuri, yang merupakan kontaminan lingkungan, diketahui mempengaruhi sistem kekebalan tubuh yaitu meningkatkan potensi autoimunitas. Mekanisme tersebut dipicu oleh pajanan merkuri dengan dosis rendah yang menyebabkan terjadinya respon autoimunitas (Pollard *et al.*, 2019).

Beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa merkuri memberikan respon imun yang bersifat imunomodulatif, (Carey *et.al*, 2015) misalnya penyakit autoimun nefropati membranosa dikaitkan dengan pemakaian merkuri topikal dari produk perawatan kulit. Mekanisme yang mungkin untuk terjadinya penyakit autoimun akibat pajanan merkuri dibuktikan oleh penelitian pada tikus yang terpajan merkuri menunjukkan aktivasi limfosit, antibodi antinuklear (ANA) dan deposit kompleks imun mengendap di dalam pembuluh darah dan glomerulus. Respon imun adaptif yang diperlukan untuk terjadinya *murine mercury -induced autoimmunity* (mHgIA) diantaranya :

1. Sitokin tertentu,
2. Faktor kostimulasi,
3. Faktor transkripsi

mHgIA menunjukkan bahwa kondisi tersebut tidak bergantung pada tipe I IFN, yang ditunjukkan oleh terjadinya hipogamaglobulinemia yang diinduksi oleh merkuri dan terbentuknya autoantibodi (Pollard and Kono, 2013).



Gambar 2.4. Respons imun terhadap logam berat termasuk merkuri (Pollard and Kono, 2013).

Merkuri dilaporkan mempengaruhi fungsi sel-sel dari *innate immunity* termasuk neutrofil, monosit atau makrofag, sel NK dan sel dendritik serta sel epitel. Paparan merkuri dosis rendah ($\leq 5 \mu\text{M}$) in vitro menunjukkan peningkatan aktivitas netrofil terjadi pada paparan jangka pendek merkuri, sedangkan pada paparan jangka panjang terjadi penurunan kemotaksis

netrofil dan regenerasi *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Balali-Mood *et al.*, 2021).

G. Gen FoxE1

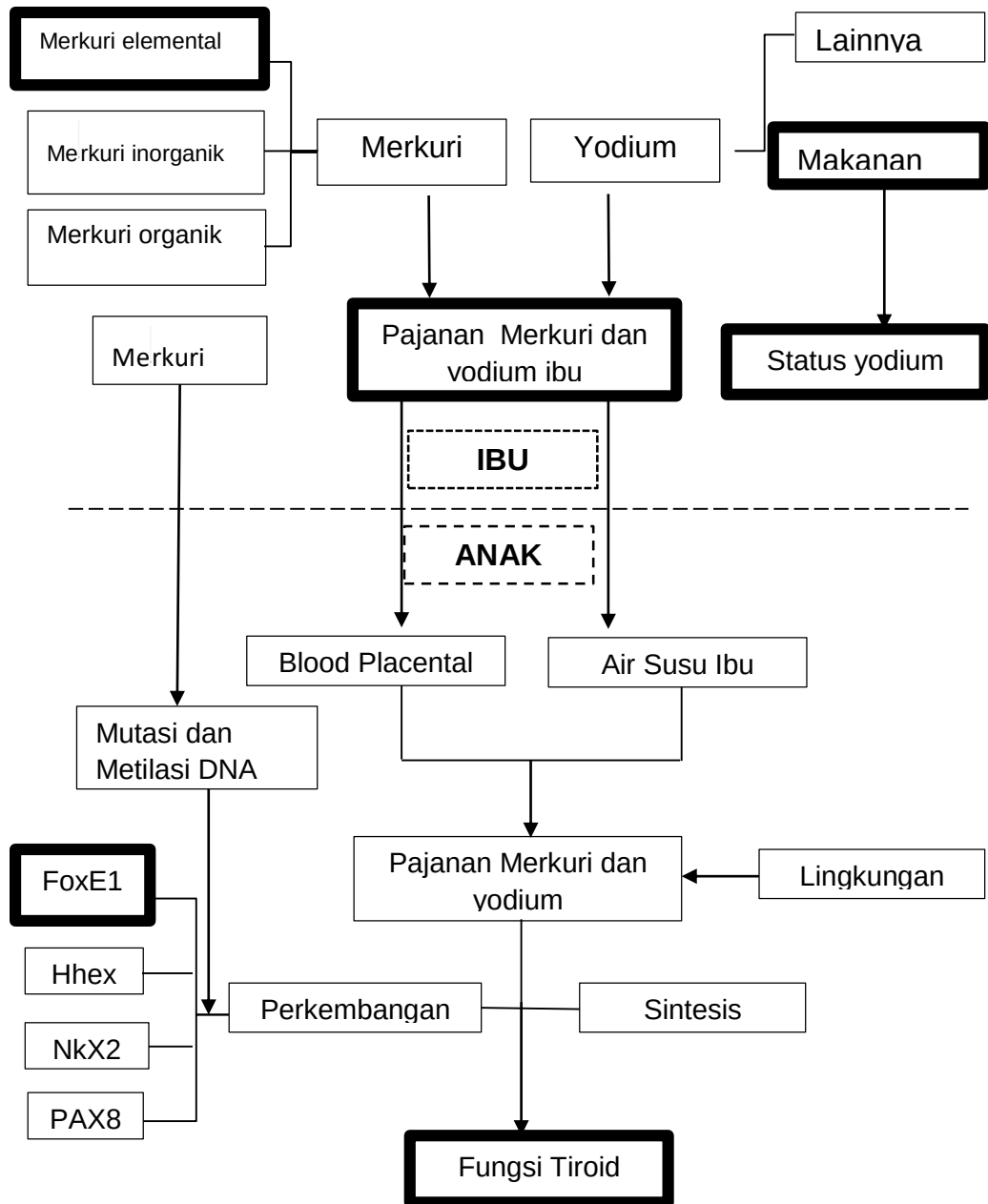
Gen FoxE1 sebelumnya dikenal dengan nama forkhead box E2 (*thyroid transcription factor 2*). Beberapa nama lainnya FKHL15, FoxE2, HFKH4, HFKL5, TITF2, TTF2. Lokasi gen FoxE1 pada manusia yaitu pada kromosom 9q22.33. FoxE1 adalah gen dengan exon tunggal (Zhu *et al.*, 2014).

FoxE1 adalah faktor transkripsi yang penting selama perkembangan dan diferensiasi kelenjar tiroid pada janin dan memelihara fungsi tiroid pada dewasa. Tiga faktor transkripsi, TTF1, TTF2, dan PAX8, ada sejak awal morfogenesis tiroid. TTF2, juga diekspresikan di sebagian besar foregut endoderm, di ektoderm kraniofaringeal yang terlibat dalam pembentukan palatum dan di kantong Rathke, diekspresikan secara sementara di lokasi tersebut saat perkembangan janin. mRNA yang mengkode TTF2 mengalami downregulasi di dalam prekursor sel folikular tiroid setelah peristiwa migrasi dan tepat sebelum diferensiasinya. Tidak adanya TTF2 akan mengakibatkan perubahan migrasi primordium tiroid dan/atau diferensiasi fungsional sebelum waktunya (Cherella, 2017). Defek pada sindrom Bamforth-Lazarus disebabkan karena perubahan fungsi FoxE1 pada folikel rambut. Hipotesis kejadian tersebut karena FoxE1 adalah target jalur Shh/Gli yang berperan penting dalam morfogenesis folikel rambut.

Ekspresi FoxE1 terdapat pada duktus tiroglosal, epitel orofaring dan timus. FoxE1 juga berperan pada pembentukan palatum (Ludwig *et al.*, 2014).

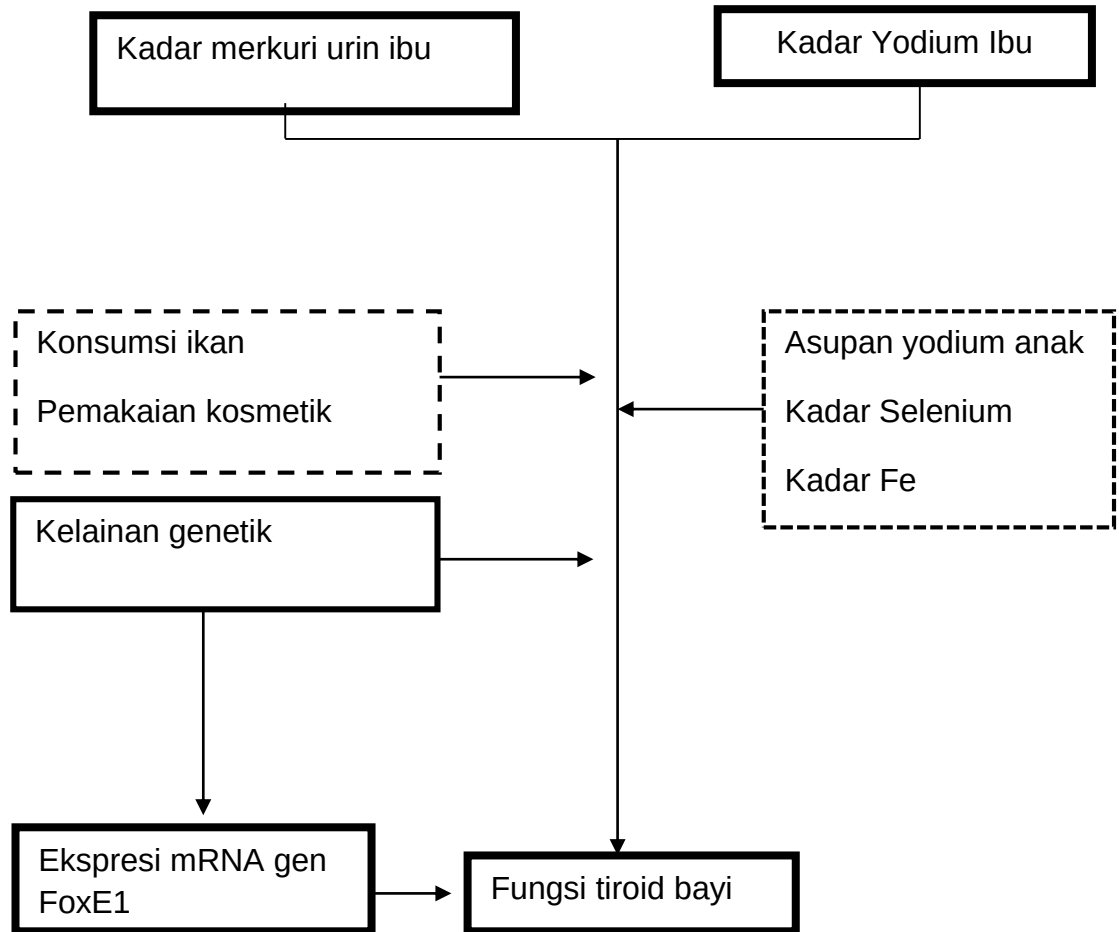
Beberapa penelitian menunjukkan mutasi dan polimorfisme gen FoxE1 berhubungan dengan terjadinya beberapa kelainan. Mutasi gen FoxE1 berhubungan dengan terjadinya kasus bibir sumbing, hipotiroid dan karsinoma tiroid (Mendieta-Zerón *et al.*, 2017). Polimorfisme gen FoxE1 pada populasi di Cina merupakan faktor risiko terhadap terjadinya *differentiated thyroid carcinoma* (Lei Zheng and Yang Zhang, 2015). Varian rs7850258 berhubungan erat dengan terjadinya hipotiroidisme (Lidral *et al.*, 2015).

H. Kerangka Teori



Gambar 2.5. Skema kerangka teori

I. Kerangka Konseptual



Gambar 2.6. Skema Kerangka Konseptual

Keterangan:

Variabel yang diteliti	: variabel yang diteliti
Variabel yang tidak diteliti	: variabel yang tidak diteliti

J. Hipotesis

1. Paparan merkuri pada ibu yang mengalami defisiensi yodium menurunkan ekspresi mRNA gen FoxE1, peningkatan kadar TSH dan penurunan kadar T4 bayi yang lahir di daerah pertambangan emas skala kecil (PESK)
2. Kadar merkuri urin ibu hamil di daerah PESK lebih tinggi dibandingkan dengan nilai ambang batas yang ditetapkan oleh WHO
3. Kadar ekskresi yodium urin ibu hamil di daerah PESK lebih rendah dari nilai normal yang ditetapkan oleh WHO
4. Kadar TSH dan T4 serum bayi lebih rendah pada bayi yang berasal dari PESK dan ibu yang mengalami defisiensi yodium dibandingkan dengan ibu yang tidak mengalami defisiensi yodium
5. Defisiensi yodium menurunkan ekspresi mRNA gen FoxE1 pada bayi
6. Kadar merkuri yang tinggi pada ibu hamil meningkatkan kadar TSH dan menurunkan kadar T4 bayi
7. Defisiensi yodium pada ibu hamil di daerah PESK meningkatkan kadar TSH dan menurunkan kadar T4 bayi

K. Variabel Penelitian

Penelitian ini dibatasi pada variabel penelitian yaitu:

- variabel bebas: Kadar merkuri dalam urin ibu hamil dan kadar ekskresi yodium urin ibu hamil di daerah pertambangan emas skala kecil
- variabel terikat: ekspresi mRNA gen FoxE1 dan fungsi tiroid bayi.

L. Definisi Operasional Penelitian

1. Kadar merkuri urin adalah kadar merkuri yang terdapat di dalam urin ibu hamil yang diambil dari urin sewaktu yang diperiksa dengan menggunakan *mercury analyzer* dan dinyatakan dalam $\mu\text{g/L}$.
2. Kadar ekskresi yodium urin adalah kadar ekskresi yodium urin dalam populasi ibu hamil. Pemeriksaan ekskresi yodium urin terlebih dahulu melalui langkah pengumpulan sampel urin sewaktu sebanyak 5 ml, selama menunggu pemeriksaan sampel yang terkumpul disimpan pada suhu -20°C dengan wadah yang kedap cahaya. Pemeriksaan dilakukan dengan *Ammonium Persulfate Method*, kadar ekskresi yodium urin dinyatakan dalam $\mu\text{g/L}$. Hasil penelitian disajikan dalam bentuk median ekskresi yodium urin.
3. Ibu hamil adalah wanita usia subur yang hamil dan melahirkan dalam periode penelitian dan tinggal di daerah pertambangan emas skala kecil .

4. Ekspresi mRNA Gen FoxE1 adalah ekspresi mRNA gen yang berhubungan erat dengan kejadian hipotiroidisme. mRNA gen FoxE1 diperiksa dengan RT-PCR dengan menggunakan primer Human FoxE1: forward primer: TGAGCCAGCGTAGGGACGAAAA dan human FoxE1 reverse primer: CCACCTCCTCCCGTTTACAGAGTA' dan dinyatakan sebagai *fold change*
5. Fungsi tiroid adalah faal tiroid yang dinilai dengan mengukur kadar TSH dan T4 dalam serum darah vena bayi. Pemeriksaan TSH dan T4 dilakukan dengan *electrochemiluminiscent immunoassay* dan dinyatakan dalam $\mu\text{IU/mL}$ untuk TSH dan ; ng/dL untuk FT4
6. Bayi adalah bayi yang lahir dari ibu yang tinggal di daerah pertambangan emas skala kecil yang terpajan merkuri dan mengalami defisiensi yodium.
7. Pertambangan Emas Skala Kecil (PESK) adalah usaha pertambangan rakyat yang berizin atau tidak dan menggunakan merkuri dan atau sianida dalam pengolahan emas yang terletak di pulau Sumbawa dan pulau Lombok.