

PERUBAHAN METILASI DNA AKIBAT PAPARAN TIMBAL PERINATAL
MENINGKATKAN RESIKO TERJADINYA GANGGUAN SISTEM
SARAF: NARATIVE REVIEW

Anggraeni Janar Wulan^{1*}, Irfannuddin², Mohammad Zulkarnain³, Nur Arfian⁴

¹⁻³Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

⁴Bagian Anatomi, FK-KMK, Universitas Gadjah Mada

Email Korespondensi: ajwulan@gmail

Disubmit: 20 Desember 2025

Diterima: 11 Juli 2026

Diterbitkan: 01 Agustus 2026

Doi: <https://doi.org/10.33024/mahesa.v6i8.24101>

ABSTRACT

Perinatal lead (Pb) exposure causes in DNA methylation patterns. Changes in methylation patterns have been shown to cause neurotoxicity due to Pb with inter- and transgenerational inheritance patterns. The inheritance of these patterns increases the risk of developmental programming for neurodegenerative diseases and impaired cognitive, emotional, mental, and motor function development. To analyze the effects of perinatal Pb exposure on changes in DNA methylation patterns, what genetic material is involved, possible nervous system disorders, and influencing factors. Narrative Review using databases from (1) PubMed Central, (2) Google Scholar, (3) Nature, and (4) Cell Press. The articles used were published between 2014 and 2024. The keywords used were lead exposure, DNA methylation, and neurodevelopment combined with Boolean Operators (AND/OR). A total of 11 articles met the criteria and were analyzed narratively. Perinatal exposure to Pb causes changes in DNA methylation, both hypermethylation and hypomethylation. The changes were widespread in various body tissues, including neurons in the cerebral cortex, hippocampus, blood, and placenta, and were inherited by offspring in the F1, F2, and F3 generations. The inheritance pattern was influenced by the age of exposure, stage of pregnancy, sex, and composition involved in the lineage, as well as the exposure dose. Genes considered important predictors of cognitive, motor, behavioral, and emotional developmental disorders are the CCSE1 gene (cg02901723), the GCNT1 gene (CG18515027), and the TRAPPC6A gene (cg19703494). Other genes that undergo changes in DNA methylation patterns are Ankdd1b, Cdh24, APOA5, Dynein Cytoplasmic 1 Light Intermediate Chain 1 (Dync1li1), GOLPH3, DNHD1, Trhde, FABP4, GPR20, and NINJ2. Prenatal exposure to lead increases the risk of various nervous system disorders in the next generation through epigenetic mechanisms, particularly DNA methylation. Changes in DNA methylation in certain genes can be used as predictors of nervous system developmental disorders.

Keywords: Developmental Programming, DNA Methylation, Neurodevelopment, Perinatal, Lead.

ABSTRAK

Paparan timbal (Pb) periode perinatal menyebabkan perubahan pola metilasi DNA. Perubahan pola metilasi terbukti berperan menyebabkan neurotoksisitas akibat Pb dengan pola pewarisan inter dan transgenerasi. Pewarisan pola ini meningkatkan resiko munculnya *developmental programming* terhadap penyakit neurodegeneratif dan gangguan fungsi perkembangan fungsi kognitif, emosi, mental, dan motorik. Untuk menganalisis bagaimana pengaruh paparan Pb periode perinatal terhadap perubahan pola metilasi DNA, material genetik apa saja yang terlibat, gangguan fungsi sistem saraf apa saja yang mungkin ditimbulkan serta faktor - faktor yang mempengaruhi. Narrative Review dengan menggunakan basis data yang berasal dari (1) *PubMed Central*, (2) *Google Scholar*, (3) *Nature*, dan (4) *Cell press*. Artikel yang digunakan adalah artikel yang terbit antara tahun 2014 - 2024. Kata kunci yang digunakan adalah *lead exposure*, *DNA methylation* dan *neurodevelopment* yang digabungkan dengan Boolean Operator (AND/OR). Sebanyak 11 artikel memenuhi kriteria dan dianalisis secara naratif. Paparan Pb perinatal menyebabkan hipermetilasi dan hipometilasi DNA pada promotor, regio, maupun lokus CpGs secara spesifik. Perubahan pola tersebar pada berbagai jaringan tubuh meliputi neuron kortek cerebri, hippocampus, darah, dan plasenta serta menjadi pola yang menetap yang diwariskan pada keturunannya baik F1, F2, dan F3. Pola pewarisan dipengaruhi oleh usia paparan, tahapan usia kehamilan, jenis kelamin dan komposisi jenis kelamin yang terlibat dalam garis keturunan serta dosis paparan. Gen yang dianggap berperan penting sebagai prediktor terjadinya gangguan perkembangan fungsi kognitif, motorik, perilaku, dan emosi adalah gen *CCSER1* (cg02901723), gen *GCNT1* (CG18515027), dan gen *TRAPPC6A* (cg19703494). Gen lain yang mengalami perubahan pola metilasi DNA dan berhubungan dengan penyakit pada sistem saraf adalah *Ankdd1b*, *Cdh24*, *APOA5*, gen *Dync1li1*, *GOLPH3*, *DNHD1*, *Trhde*, *FABP4*, *GPR20*, dan *NINJ2*. Paparan Pb periode perinatal meningkatkan resiko terjadinya berbagai gangguan fungsi sistem saraf pada generasi berikutnya melalui mekanisme epigenetik khususnya metilasi DNA. Perubahan metilasi DNA pada gen tertentu dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya gangguan perkembangan sistem saraf.

Kata Kunci: *Developmental Programming, Metilasi DNA, Neurodevelopment, Perinatal, Timbal.*

PENDAHULUAN

Intoksikasi timbal ditandai dengan peningkatan kadar Pb di dalam darah atau *Blood Lead Level* (BLL) di atas nilai ambang batas yang ditetapkan oleh *World Health Organisation* (WHO) dan *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Ambang batas kadar BLL yang ditetapkan oleh WHO dan CDC adalah sebesar $\geq 5 \mu\text{g/dL}$ dewasa dan $3,5 \mu\text{g/dL}$ pada anak-anak. (CDC 2025, n.d.; Rísová, 2019) Kadar BLL

yang rendah tetap memberikan efek merugikan. (Wu et al., 2017)

Janin, neonatus, infant, dan anak-anak merupakan kelompok paling rentan untuk mengalami gangguan perkembangan maupun gangguan fungsi sistem saraf akibat paparan Pb periode perinatal (pre, ante, atau postnatal awal). (Choi et al., 2022; Park et al., 2018) Dalam 5-10 tahun terakhir, studi dari berbagai negara (Meksiko, Bangladesh, Indonesia, Madagaskar, dan China)

menunjukkan adanya peningkatan kadar BLL jauh melebihi ambang batas aman pada kelompok anak-anak yang tinggal di wilayah beresiko seperti pertambangan dan tempat pengolahan sampah batu baterai. Nilai BLL pada kelompok tersebut menunjukkan variasi nilai dengan rentang antara 6,8 - 20 µg/dL.(Champion et al., 2022; Forsyth et al., 2018; Hang et al., 2022; Zarmawi & Haryanto, 2023)

Neurotoksisitas Pb pada kelompok anak-anak meningkat disebabkan oleh kemampuan ion Pb²⁺ untuk memasuki sirkulasi uteroplasenta, tingkat absorpsi pada anak-anak 4-5x lebih tinggi dibandingkan dewasa, serta immaturitas struktur *blood brain barrier* (BBB). (Ettinger et al., 2019; Ramirez Ortega et al., 2021)

Gangguan perkembangan sistem syaraf akibat Pb yang ditemukan dapat berupa penurunan nilai *Intelligence quotient* (IQ), penurunan nilai kemampuan belajar, gangguan perkembangan mental dan emosi, penurunan fungsi memori, hingga gangguan pada kemampuan motorik.(Rísová, 2019; Rygiel et al., 2021; Shvachiy et al., 2023) Studi Kohort serial pada populasi di Meksiko menunjukkan bahwa paparan Pb sejak fase intrauterin menyebabkan penurunan indeks perkembangan orientasi dan kemampuan untuk meregulasi emosi secara bermakna pada anak usia 12 dan 24 bulan. Penilaian dilakukan dengan menggunakan *Bayley Scales of Infant Development II-Spanish version* (BSIDIIS).(Rygiel et al., 2021)

Studi epidemiologi pada 279 pria usia subur dengan kadar BLL 5-10 µg/dL menyebabkan perubahan pola metilasi DNA yang ditandai oleh 1401 *differentially methylated genes* (DMGs) pada regio promotor dan ditemukan 1373 gen mengalami hipometilasi.(Zhang et al., 2021) Perubahan pola metilasi DNA sel

germinal menyebabkan penurunan pola metilasi DNA dapat diturunkan hingga keturunan F2 bahkan F3.(Sen et al., 2015; Sobolewski et al., 2020)

Perubahan pola metilasi DNA meningkatkan kerentanan seorang individu terhadap suatu penyakit. Hal ini dikenal dengan istilah *developmental*

programming.(Vaiserman & Lushchak, 2021) Berbagai studi experimental maupun epidemiologi membuktikan bahwa paparan Pb mengubah pola metilasi pada berbagai gen yang akan meningkatkan kerentanan atau resiko sejak dini terhadap berbagai gangguan sistem saraf (Eid et al., 2016; Hua et al., 2023; Schonkeren et al., 2019; Sorosina et al., 2022) Gangguan sistem saraf yang sudah dibuktikan berhubungan dengan paparan Pb periode perinatal adalah gangguan memori dan Alzheimer. hingga keganasan seperti glioma.(Eid et al., 2016; Hong et al., 2021) Kerentanan terhadap berbagai gangguan sistem saraf tersebut disebabkan oleh perubahan metilasi DNA pada gen yang terlibat.

Melihat besarnya pengaruh metilasi DNA terhadap munculnya kelainan fungsi pada sistem saraf, maka dirumuskan sebuah rumusan masalah, bagaimana perubahan pola metilasi DNA yang diakibatkan oleh paparan timbal pada periode perinatal, gangguan fungsi sistem saraf apa saja yang mungkin ditimbulkan serta faktor apa saja yang mempengaruhinya.

KAJIAN PUSTAKA

Metilasi DNA merupakan mekanisme epigenetik yang paling banyak dipelajari, dibandingkan modifikasi histon post translasi, dan non-koding RNA. Studi epigenetik menunjukkan adanya mekanisme pewarisan perubahan ekspresi gen tanpa adanya perubahan urutan

DNA dari orangtua atau induk kepada anak yang mampu mempengaruhi fenotif yang dihasilkan. (Alvarado-Cruz et al., 2018; Eid et al., 2016)

Metilasi DNA berperan penting untuk pencetakan genom dan perkembangan embrio. (Breton-Larrivée et al., 2019; Jin et al., 2011) Sebagian besar (70-98%) metilasi DNA pada mamalia terjadi pada pasangan dinukleotida basa sitosin dan guanin (CpG) atau *cytosin guanin island* (CpGI) sel somatik di luar daerah promotor. Metilasi di luar CpG (CpA, CpT, CpC) banyak terjadi pada jaringan otak dan juga stem cell. (Breton-Larrivée et al., 2019)

Zigot membawa dua pola metilasi yang diwariskan, mengalami modifikasi epigenetik serta terpisah sebagai dua genom yang berbeda dari ayah dan ibu. (Breton-Larrivée et al., 2019) Struktur genomik spermatozoa akan mengalami demetilasi aktif sebelum replikasi DNA dengan bantuan enzim *ten-eleven translocation* (TET3) untuk menambahkan gugus hidroksil kepada 5-methylcytosine (5-mC) membentuk 5hmC. (Breton-Larrivée et al., 2019; Tuscher & Day, 2019) Sel oosit akan menyelesaikan fase pembelahan sel secara meiosis dan mengalami demetilasi pasif. (Breton-Larrivée et al., 2019; Sant et al., 2012)

Fase pra-implantasi, embrio mengalami fase reprogramming DNA untuk memprogram ulang pola metilasi DNA dan menghilangkan metilasi spesifik sel germinal dan menghilangkan pola epigenetik yang merugikan. (Breton-Larrivée et al., 2019; Tuscher & Day, 2019) Reprogramming ulang ini akan menentukan struktur epigenom secara keseluruhan dan menghasilkan pola metilasi DNA yang baru. (Breton-Larrivée et al., 2019;

Sant et al., 2012; Tuscher & Day, 2019)

Paska implantasi, pembentukan pola metilasi DNA yang baru terus dilakukan. Proses ini terjadi secara de-novo, yaitu metilasi pada *unmethylated DNA* untuk menghasilkan pola metilasi DNA. Penambahan gugus metil pada metilasi de-novo diatur oleh enzim DNA methyltransferase (DNMT) 3A dan 3B. Beberapa bagian dari struktur genomik seperti *imprinted genes*, *repeat sequences* seperti IAPs dan daerah sentromer tidak mengalami *reprogramming epigenetik*. (Sant et al., 2012; Tuscher & Day, 2019)

Paparan Pb terbukti menyebabkan pewarisan pola metilasi DNA pada induk (F0) dan diturunkan kepada anak (F1) atau intergenerasi maupun transgenerasi yaitu penurunan hingga generasi kedua (F2) atau F3. (Eid et al., 2016; Sobolewski et al., 2020; Tuscher & Day, 2019) Penurunan intergenerasi terbatas apabila stimulus negatif pada F0 menyebabkan perubahan epigenetik pada sel germinal maupun somatik namun pewarisan hanya menyebabkan perubahan epigenetik pada sel somatik F1. Pewarisan ini tidak akan mengenai sel germinal dan somatik pada F2. Penurunan transgenerasi terjadi akibat perubahan genom terjadi pada sel germinal dan somatik F0 dan juga F1. (Pilsner et al., 2009; Sobolewski et al., 2020; Tuscher & Day, 2019) Penurunan pola metilasi DNA menunjukkan kegagalan reprogramming DNA pada zigot sebelum implantasi dan kegagalan merubah pola metilasi DNA yang salah melalui demetilasi DNA paska implantasi. (Sen et al., 2015)

Gen-gen yang telah diidentifikasi mengalami perubahan metilasi DNA pada paparan Pb dan berhubungan dengan fungsi sistem saraf adalah gen *Brain*

Development-Related Molecule 1 atau *N-Myc Downstream-Regulated (DRG4)* dan gen *Nerve Injury Induced Protein 2 (NINJ2)*. (Schonkeren et al., 2019; Sorosina et al., 2022)

Tingginya kasus intoksikasi Pb pada kelompok rentan khususnya anak-anak, pola pewarisan metilasi DNA, serta banyaknya gen yang telah ditemukan mengalami perubahan pola metilasi DNA, maka tulisan ini ditujukan untuk membahas perubahan pola metilasi DNA apa saja yang terjadi pada paparan Pb perinatal, material genetik apa saja yang terlibat, resiko terhadap gangguan sistem saraf apa saja yang mungkin muncul, serta faktor apa saja yang mempengaruhinya.

METHODOLOGI PENELITIAN

Tulisan ini merupakan sebuah *narrative review* atau tinjauan naratif, yang merangkum literatur mengenai suatu topik tertentu. Untuk mendapatkan sumber data yang valid dan meningkatkan cakupan naskah publikasi yang bisa diakses maka penelusuran literatur bersumber pada 4 situs pencari jurnal, yaitu (1) *PubMed Central*, (2) *Google Scholar*, (3) *Nature*, dan (4) *Cell press*. Pencarian naskah publikasi dibantu dengan penggunaan *Boolean Operator* dan menggunakan kombinasi gabungan kata kunci ((lead exposure) AND DNA methylation) AND neurodevelopment serta kombinasi (lead exposure AND (DNA Methylation OR Neurodevelopment)).

Naskah publikasi yang didapatkan dari hasil penelusuran dengan kata kunci yang telah ditentukan berjumlah 857 (Pubmed), 19.600 (*Google Scholar*), 18 artikel (*Nature*), dan tidak didapatkan artikel dari *Cell Press*. Naskah tersebut kemudian ditapis

berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi terlebih dahulu sebelum dinilai relevansinya dengan diskusi atau pembahasan yang diakan disusun.

Kriteria inklusi yang digunakan pada *narrative review* adalah publikasi berbahasa Inggris, berbentuk *original article*, meliputi studi dengan subyek penelitian hewan coba atau manusia, tahun publikasi berada dalam rentang sepuluh tahun terakhir (Januari 2014 - Desember 2024), dan sistem saraf yang dimaksud adalah sistem saraf pusat. Studi yang mengkaji efek atau fenotif berupa kelainan yang melibatkan sistem saraf perifer seperti gangguan fungsi saraf kranial seperti *Bells palsy*, *Strabismus*, atau *hearing loss* tidak dimasukkan dalam pembahasan.

Naskah yang memenuhi kriteria inklusi, namun pada proses skrining awal pada abstrak ternyata tidak sesuai, seperti tidak terdapat output berupa perubahan metilasi DNA baik pada gen atau kromosom atau lokus tertentu yang berhubungan dengan fungsi sistem saraf maka naskah tersebut juga dikeluarkan dari pembahasan. Publikasi meliputi open acces maupun publikasi berbayar.

Naskah publikasi yang telah dipastikan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dikumpulkan dan dibuat ringkasannya meliputi nama penulis, judul tulisan, tahun terbit, dan juga hasil penelitian yang sesuai dengan perumusan masalah pada bahasan kali ini. Kemudian dilakukan skrining cepat mengenai isi publikasi berdasar judul dan abstrak. Tulisan yang sesuai di ekspor kedalam file data dan disimpan di dalam Mendeley. Hasil akhir dari proses penapisan sumber pustaka didapatkan hasil sebanyak 11 artikel (tabel 1).

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Perubahan pola metilasi DNA akibat paparan Pb dan faktor yang mempengaruhinya.

NO	Judul dan Penulis	Jenis studi dan Metode	Pola Perubahan Metilasi DNA yang ditemukan dan data pendukung	Kesimpulan
1	Multigenerational epigenetic inheritance in humans: DNA methylation changes associated with maternal exposure to lead can be transmitted to the grandchildren. (Sen et al., 2015)	Jenis Studi : Studi Kohort Sampel : Pasangan ibu dan infant sebanyak 35 orang pada populasi masyarakat di Detroit. Pola perubahan metilasi DNA diperiksa pada generasi ke-3 berupa (<i>Child Neonatus Blood Spot/CNBS</i>) dan <i>Child's Current Blood Spot (CCBS)</i> /post natal.	1. Kadar BLL neonatus yang tinggi (<i>Mothers neonatal Blood Spot/MNBS</i>) menyebabkan perubahan metilasi pada 564 lokus CpGs pada anak fase neonatus (CNBS) dan tidak mempengaruhi metilasi DNA pada CCBS. 2. Analisis dengan model <i>Generalized Estimating equation</i> (GEE) : 98 CpG hipermetilasi dan 17 CpG hipometilasi (FDR p-value ≤ 0.05). 3. Hipermetilasi : gen <i>Brain Development-Related Molecule 1</i> atau <i>N-Myc Downstream-Regulated</i> (NDRG4). 4. Hipometilasi : Gen <i>Nerve Injury Induced Protein 2</i> (NINJ2) pada 2 CpGs dan gen <i>Docking Protein 3</i> (DOK3) 4 CpGs sebesar 24% vs 11%.	1. Paparan Pb fase intrauterin menyebabkan metilasi DNA pada germ cells dan mempengaruhi pola metilasi DNA pada F3. 2. Pengaruh terhadap perkembangan sistem saraf terjadi melalui gen NDRG4.
2	Exposure to Low Levels of Lead in Utero and Umbilical Cord Blood DNA Methylation in Project Viva: An Epigenome-Wide Association Study. (Wu et al., 2017)	Jenis studi : Studi Kohort Sampel : Sebanyak 268 pasangan ibu dan bayi pada populasi eastern Massachusetts. Kriteria penting : Kehamilan berusia 22 minggu. Sampel : Darah Vena umbilicalis dan dianalisis dengan Human Methylation450 BeadChip.	1. BLL ibu yang rendah tetap mempengaruhi perubahan pola metilasi DNA. 2. Hipometilasi : lokus CpG (cg10773601) (gen C-Type Lectin Domain Family11, memberA(CLEC11A)). 3. Jumlah CpGs yang mengalami perubahan lebih banyak pada infant wanita dibandingkan laki-laki, dimana Lokus (Cg24637308); gen <i>Dynein Heavy Chain Domain1</i> (DNHD1) cells mengalami hipometilasi (Kenaikan BLL 2x menurunkan mDNA 4,3x). 4. Metilasi DNA pada darah berkorelasi kuat dengan jaringan otak pada CpG (cg24637308) pada anak wanita.	Paparan Pb sejak fase intrauterin menyebabkan perubahan pola metilasi DNA pada darah dan mengenai gen yang banyak diekspresikan di otak yaitu DNHD1.
3	Perinatal Lead (Pb) Exposure Results in Sex and Tissue-	Jenis studi : Studi Experimental Sampel : Tikus dipaparkan Pb sejak	1. Analisis genom secara global menunjukkan tingkat metilasi DNA 92.84%, dan menunjukkan tingkat metilasi yang berbeda bermakna antara jaringan otak	Paparan Pb perinatal terbukti menyebabkan perubahan

Dependent Adult DNA Methylation Alterations in Murine IAP Transposons. (Montrose et al., 2017)	2 minggu sebelum konsepsi hingga fase laktasi dengan 3 dosis berbeda (2, 16, dan 32 ppm). Metode : Pemeriksaan mDNA pada novel intracisternal A particle (IAP), digunakan 4 regio IAP pada jaringan otak dan ginjal yang diperiksa pada F1 usia 10 bulan.	dengan ginjal, namun tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin dan dosis. 2. Analisis tingkat metilasi pada setiap IAPS menunjukkan adanya pengaruh jenis kelamin dan jaringan, metilasi pada IAP 110 berbeda antara jantan dan betina pada kedua jaringan, IAP 236 dan 1259 berbeda pada jaringan ginjal. 3. Analisis pada jaringan otak menunjukkan paparan dosis menengah menurunkan metilasi 3.86% pada IAP 110; dosis tinggi menurunkan 2.83% pada IAP 236 dan 1,77% pada IAP 506. 4. Gen yang mengalami perubahan metilasi DNA : gen HMGA2, yang berperan pada metabolisme.	metilasi DNA secara global yang diturunkan hingga F1 (anak) dan pola ini bersifat spesifik pada setiap jaringan. serta dipengaruhi oleh jenis kelamin.
4 Effects of developmental lead exposure on the hippocampal methylome: Influences of sex and timing and level of exposure. (Singh et al., 2018)	Jenis Studi : Studi Experimental Subjek : Tikus Galur Long Evans rats; Dosis Pb 0 ppm, 150 ppm, 375 ppm, dan 750 ppm. Paparan dibedakan 3 cara / kelompok. perinatal (hamil-laktasi), post natal awal (kelahiran hingga penyapihan), dan Post natal akhir (lahir - PND55).	Berdasarkan analisis Gene ontology: Jenis kelamin betina Hipometilasi ditemukan pada gen Trhde, Fabp4, Pmeap1 dan Hrh4 Sedangkan hipermetilasi ditemukan pada gen Dync1li1 dan Golph3. Jenis Kelamin jantan Hipometilasi pada gen Crabp1 sedangkan hipermetilasi ditemukan pada gen Cgref1 dan Golph3.	Jenis kelamin dan Level paparan Timbal mempengaruhi level perubahan mDNA.
5 Perinatal Lead (Pb) Exposure and Cortical Neuron-Specific DNA Methylation in Male Mice C57BL/6J. (Dou et al., 2019)	Jenis Studi : Studi Experimental Subjek : Mencit jantan pada F1. Induksi larutan Pb-asetat dilakukan 2 minggu sebelum konsepsi hingga PND21, namun terminasi dilakukan pada usia 10 bulan. Dosis : 0 ppm (kontrol), 2.1 ppm	Probe level analysis Kelompok dengan paparan dosis tinggi memiliki 12 probe yang memiliki pola metilasi yang berbeda dengan pola hipometilasi (p-value < 10^{-5} , nilai FDR 0.16) sedangkan paparan dosis rendah menghasilkan 7 probes dengan pola metilasi yang berbeda dengan tipe hipometilasi (p-value < 10^{-5} dengan FDR = 0.560). Analisis Regional Berdasarkan Stouffer cutoff, didapatkan kesan pada paparan Pb 32	Perubahan pola metilasi DNA pada sel neuron ditemukan menetap hingga usia dewasa. Paparan induksi Pb dosis tinggi dan rendah menyebabkan perubahan metilasi DNA dengan dominasi

		(rendah), or 32 ppm (tinggi).	ppm didapatkan 6 regio yang paling berubah pola metilasinya, pada dosis rendah tidak didapatkan perubahan metilasi. Induksi dosis tinggi (32 ppm) menyebabkan perubahan pola metilasi DNA pada 6 regio (58% pola hipometilasi) dan regio tersebut berdekatan dengan gen : 1. Gen Predicted pseudogene 7609 (Gm7609),chromosom130017N08 gene; 2). Gen RIKEN cDNA D130017N08Rik); 3). Artemin (Artn), chromosome 4:117599180-117599790; 4).Zinc finger protein 974 (Zfp974), chromosome 7:28716109-28717334; 5). Predicted gene 2012 (Gm2012), kromosom X:25736758-25738103; 6). Complement component 5a receptor 1 (C5ar1), kromosom7:16846702-16847382. Induksi dosis rendah walaupun secara statistik tidak bermakna terdapat 55% DMRS yang mengalami hipometilasi. Gen yang mengalami hipometilasi : 1). <i>G protein linked reseptor</i> (Gpr20) 2) (Gm10471) 3). zinc finger protein 787 (Zfp787) 4). linked Kx blood group related 7 (Xkr7) 5). cadherin like 24 (Cdh24). Sedangkan hipermetilasi pada gen: <i>ankyrin repeat and death domain 1B</i> (Ankdd1b) khromosom dan Cdh24.	berupa hipometilasi dengan target gen yang berbeda. Gen yang berperan dalam fungsi sistem saraf adalah : Artemin (Artn)
6	Lineage-and sex-dependent behavioral and biochemical transgenerational consequences of developmental exposure to lead, prenatal stress, and combined	Jenis studi : Studi Experimental. Subjeks : mencit C57BL/6J, 8 minggu. Induksi dilakukan menggunakan Pb dosis 100 ppm. Induksi dilakukan pada Fo, F1, dan F2 sedangkan efek paparan dilihat pada F3.	Paparan Pb pada ibu/induk betina menyebabkan gangguan pertumbuhan pada F3. Pada F3 betina ditemukan : perubahan perilaku, penurunan kadar BDNF pada striatum, dan penurunan persentase DNA metilasi pada gen Tyrosine hydroxylase (Th) pada jaringan korteks frontal serta peningkatan kadar kortikosteroid serum. Pada F3 jantan ditemukan: perubahan perilaku, penurunan	Pola perubahan metilasi DNA akibat paparan Pb diwariskan hingga keturunan ke-3 (F3), dengan spesifikasi jaringan yang terlibat dipengaruhi oleh jenis kelamin maupun kombinasi

	lead and prenatal stress in mice. (Sobolewski et al., 2020)		persentase DNA metilasi (hipometilasi) gen BDNF pada jaringan hippocampus. Pada keturunan F3, peningkatan ekspresi protein BDNF hippocampus pada garis keturunan FFF dan MMF BDNF meningkat dibandingkan kontrol.	dalam garis keturunan.
7	Trimester-Specific Associations of Prenatal Lead Exposure With Infant Cord Blood DNA Methylation at Birth. (Rygiel et al., 2020)	Jenis studi : Studi Kohort Serial Merupakan studi Early Life Exposure in Mexico to Environmental Toxicants (ELEMENT) sejak tahun 1997-2000 dan 2001-2005. Sampel : 89 pasangan ibu-anak. Analisis metilasi DNA menggunakan Infinium Methylation EPIC BeadChip dan mengukur 786.024 CpG. dengan sampel darah V. umbilicalis.	1. Kadar rerata BLL ibu per trimester adalah T1 $\approx$ 6,6 $\mu\text{g/dL}$; T2 $\approx$ 5,9 $\mu\text{g/dL}$; dan T3 $\approx$ 6,1 $\mu\text{g/dL}$. Kadar Pb dalam tulang (BnLL) pada patella: 11.8 dan tibia: 11.8 $\mu\text{g/g}$; kadar pada umbilical Cord Blood (UCB) : 4.86 $\mu\text{g/dL}$. 2. Analisis DMPs (<i>Differentially Methylated Positions</i>) didapatkan 3 CpG terkait BLL pada Trimester 1 (TM1), 2 CpG terkait BLL pada TM3, dan 2 terkait kadar Pb pada tulang tibia. 3. Analisis DMR (<i>Differentially Methylated Regions</i>) menunjukkan 1 DMR pada gen PDGFRL berhubungan dengan BLL pada TM1, 1 DMR pada kromosom 6 (chr6:30095136-30095295) berhubungan dengan BLL pada TM3 dan 1 DMR pada gen TRHR, berhubungan dengan kadar Pb pada Tibia.	Fase kehamilan TM1 dan TM3 serta kadar kumulatif Pb pada tulang Tibia berhubungan dengan perubahan metilasi DNA.
8.	DNA methylation at birth potentially mediates the association between prenatal lead (Pb) exposure and infant neurodevelopmental outcomes. (Rygiel, Dolinoy, et al., 2021)	Jenis studi : Studi Kohort Serial. Sampel : 85 pasangan ibu - anak. Melihat Hubungan BLL dengan pola mDNA pada UCB dan penilaian <i>Mental development index</i> (MDI), <i>psychomotor development index</i> (PDI), dan <i>behavioral rating scale</i> (BRS), dan	1. Ditemukan penurunan fungsi MDI, PDI, dan BRS (orientasi, dan pengendalian emosi) 2. Hipermetilasi lokus CpG02901723 (CCSER1); sebagai mediator antara kadar BLL T2 dengan nilai orientasi dan regulasi emosi anak usia 24 bulan. 3. Hipermetilasi lokus Cg18515027 (GCNT1) berperan sebagai mediator BLLT1 (69%) dan T2 (51%) dengan nilai emosi pada usia 24 bulan, cg19703494 (TRAPPC6A) ; mediator BLLT2 dengan MDI usia 24 bulan, dan cg23280166 (VPS11) antara BLL T3 dengan nilai emosi usia 24 bulan.	Perubahan pola metilasi DNA pada lokus atau gen tertentu (CCSER1, GCNT1, TRAPPC6A) menjadi mediator terjadinya kerusakan fungsi kognitif, motorik, perilaku dan emosi pada paparan Pb intrauterin pada

		regulasi emosi pada usia 12 dan 24 bulan.		anak usia 24 bulan.
9.	Prenatal lead (Pb) exposure and peripheral blood dna methylation (5mc) and hydroxymethylation (5hmc) in mexican adolescents from the element birth cohort. (Rygiel, Goodrich, et al., 2021)	Jenis studi : Studi Kohort Serial. Sampel : Sampel dari studi Rygiel et al., 2020 dan 2021 sebanyak 144 berusia 11 - 18 tahun. Analisis pyrosequencing dan kuantifikasi total 5mC+5hmC (tanda metilasi dan demetilasi) dengan sampel berupa leukosit.	1. Kadar BLL TM1 : 6,43 ± 5,16 µg/dL; TM2 : 5,66 ± 5,21 µg/dL; TM3: 5,86 ± 4,34 µg/dL. 2. Gen hipermetilasi : gen HCN2 (5hmC: 2:08±4:18%; 5mC=81:3±9:63%) dan gen TPPP (5hmC : 1,11±6,67%; 5mC =(92,5±8:0). 3. Gen NINJ2 (G/C: 2:01±5:95; GG: 0:90±3:97), 5hmC: G/C: 2,01 ± 5,95% GG: 0,90 ± 3,97% 5mC: heterozigot: 38,6 ± 7,39% GG: 67,3 ± 9,83% 4. Didapatkan hubungan yang erat antara BLL dengan kadar 5mC/5hmC; yaitu a. BLL TM1 dengan kadar 5mC pada gen HCN2 dan kadar 5hmC pada gen NINJ2. b. BLL TM2 dengan kadar 5mC pada gen HCN2 dan 5hmC pada gen NINJ2. c. BLL TM3 dengan kadar 5mC pada gen HCN2 dan gen NINJ2. d. BLL TM3 dengan kadar 5hmC pada gen NINJ2. e. Kadar mC gen NINJ2 berkorelasi negatif dengan ekspresi gen sedangkan kadar 5hmC berkorelasi positif.	Paparan Pb prenatal memberikan pengaruh yang berbeda terhadap kadar 5mC and 5hmC pada gen yang berbeda dan perubahan pola mDNA masih dipertahankan hingga usia remaja.
10	DNA methylation changes in the hippocampus of learning and memory disorder offspring rats of lead exposure during pregnant and lactation period. (Hong et al., 2021b)	Jenis studi : Studi Experimental. Subjeks : Tikus galur Sprague-Dawley. Induksi Pb sejak fase kehamilan hingga laktasi.	1. Terdapat Kenaikan kadar Pb pada jaringan dan serum yang diukur pada anak(F1). 2. Terjadi perubahan mDNA pada jaringan hippocampus pada 3 promotor. 3. Berdasarkan analisis Gen Ontology, mDNA terpusat pada gen-gen yang berperan pada transport ion metal seperti Ca ²⁺ koneksi antar sel dan fungsi akson.	Kenaikan BLL dan jaringan menyebabkan perubahan pola mDNA pada hippocampus dan menurunkan fungsi belajar dan juga memori spasial pada uji Morrist Water Maze (MWM).

11	Prenatal lead (Pb) exposure is associated with differential placental DNA methylation and hydroxymethylation in a human population. (Tung et al., 2022)	Jenis studi : Studi Kohort, bagian dari proyek Rhode Island Child Health Study (RICHHS). Sampel : Pasangan ibu - infant sebanyak 230 pasang. Analisis mDNA (5mC) dan demetilasi DNA (5hmC) dengan jaringan plasenta (115), jaringan kuku kaki ibu (172), dan infant (167) dengan Illumina Infinium MethylationEPIC BeadChip	1. Jumlah CpGs yang mengalami perubahan metilasi (5mC) adalah : jari kaki ibu (480 CpGs), plasenta 2 CpGs, jari kaki infant (27 CpGs). 2. Jumlah CpGs yang mengalami perubahan demetilasi (5hmC) adalah : jari kaki ibu (2 CpGs), plasenta 14 CpGs, jari kaki infant (1 CpGs). 3. Analisis fungsional gen dengan tools Manhattan menunjukkan bahwa terdapat lokus CpGs yang paling berubah pola metilasi DNA nya (hipometilasi) yaitu pada lokus cg15445952 yang berkaitan dengan gen SCUBE. 4. Analisis <i>Gene ontology</i> pada studi ini menunjukkan bahwa paparan Pb mempengaruhi gen-gen yang berperan pada perkembangan sistem saraf dan juga (GO:0007399) dan calcium ion binding (GO:0005509).	Paparan Pb pre dan antenatal menyebabkan perubahan pola metilasi DNA dengan pola yang dipengaruhi oleh jenis jaringannya, dan kadar 5mC/5hmC merupakan sebuah marker telah terjadinya perubahan pola mDNA.
----	---	--	--	--

PEMBAHASAN

Metilasi DNA pada paparan Timbal

Perubahan pola metilasi DNA yang ditimbulkan oleh paparan Pb periode perinatal ditemukan pada berbagai regio. Metilasi tersebut dapat berupa metilasi daerah promoter, (Hong et al., 2021b) metilasi global, (Montrose et al., 2017) maupun metilasi pada lokus CpG tertentu, (Rygiel, Dolinoy, et al., 2021; Sen et al., 2015; Tung et al., 2022; Wu et al., 2017) serta perubahan mDNA pada regio tertentu. (Dou et al., 2019; Rygiel et al., 2020) Metilasi di daerah promoter akan menghambat pengikatan faktor transkripsi sehingga mampu menghambat proses transkripsi setelahnya dan menekan ekspresi gen tertentu. (Mallick & Duttaroy, 2023)

Selain pada sel gamet, pola perubahan metilasi DNA akibat Pb juga ditemukan pada neuron korteks serebri, (Dou et al., 2019) korteks

frontalis dan striatum, (Sobolewski et al., 2020) hippocampus, (Hong et al., 2021a; Singh et al., 2018) serta jaringan lain seperti darah vena umbilicalis, (Rygiel et al., 2020; Wu et al., 2017) DBS atau *dried blood spots* (Sen et al., 2015) atau jaringan plasenta. (Tung et al., 2022) Perubahan pola metilasi akibat Pb dapat berupa hipermetilasi maupun pola hipometilasi DNA. (Childebayeva et al., 2021; Dou et al., 2019; Singh et al., 2018)

Perubahan pola metilasi DNA akibat paparan timbal baik pada sel germinal dan sel somatik terbukti dipertahankan pada berbagai level usia. Perubahan dapat ditemukan pada neonatus, (Sen et al., 2015) infant, (Wu et al., 2017) (Rygiel, Dolinoy, et al., 2021) remaja, (Rygiel, Goodrich, et al., 2021) dan dewasa (Dou et al., 2019) Perubahan pola metilasi DNA pada sel induk akibat paparan Pb terbukti diturunkan

pada anak atau F1, (Dou et al., 2019) F2, (Sen et al., 2015) dan juga F3 (Sobolewski et al., 2020) serta terbukti mempengaruhi fenotif pada keturunannya tersebut.

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Metilasi DNA akibat Timbal

Perubahan metilasi DNA akibat paparan Pb pada periode perinatal dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia saat terjadi paparan atau trimester kehamilan, (Rygiel et al., 2020) jenis kelamin, (Montrose et al., 2017; Singh et al., 2018; Wu et al., 2017) jenis jaringan tubuh, (Montrose et al., 2017; Sobolewski et al., 2020) dosis paparan, (Dou et al., 2019) kadar Pb dalam darah ibu ((Childebayeva et al., 2021; Sen et al., 2015) serta kadar timbal dalam tulang kompakta seperti tibia. Kadar Pb di dalam tulang trabekular seperti patella tidak mempengaruhi pola metilasi DNA pada darah yang diambil dari tali pusat. (Rygiel et al., 2020)

Perbedaan jenis kelamin menunjukkan perubahan pola metilasi yang berbeda. Studi epidemiologi oleh (Wu et al., 2017) menunjukkan jumlah CpGs yang mengalami perubahan pola metilasi ditemukan lebih banyak pada anak wanita dibandingkan anak pria (38 CpGs : 2 CpGs; FDR<0:05)) dan pada anak wanita didapatkan CpG(cg24637308) menunjukkan asosiasi negatif dengan paparan Pb intrauterin.

Hal yang sama ditunjukkan pada studi dengan hewan coba. Paparan timbal perinatal pada mencit dosis 3 dan 30 ppm menyebabkan perubahan pola metilasi jaringan hippocampus namun hanya ditemukan pada keturunan berjenis kelamin betina. (Sánchez-Martín et al., 2015) dan hasil lain membuktikan tidak adanya perbedaan pola metilasi di

hippocampus pada kedua jenis kelamin pada keturunan F3. (Sobolewski et al., 2020) Fenotif yang dihasilkan pada pewarisan pola hingga generasi ke 3 terbukti dipengaruhi oleh komposisi jenis kelamin yang terlibat dalam garis keturunan tersebut. (Sobolewski et al., 2020)

Namun jenis kelamin bukan faktor tunggal yang akan mempengaruhi pola metilasi, karena pola ini bersifat spesifik pada setiap jaringan. (AlOgayil et al., 2021; Montrose et al., 2017) Studi *whole-genome bisulfite sequencing analysis* (WGBS) pada jaringan hepar tikus dewasa, justru didapatkan tingkat DMRs 20% lebih tinggi pada jenis kelamin jantan dibandingkan betina berdasarkan analisis pada 5000 DMRs pada seluruh kromosom. Namun, dari seluruh sel autosom disebutkan bahwa 90% sel autosom menunjukkan jumlah DMRs yang lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria (AlOgayil et al., 2021)

Besarnya dosis timbal terbukti mempengaruhi perubahan pola metilasi dengan hasil yang bervariasi. Studi epidemiologi, dosis paparan timbal dalam dosis rendah (BLL $1.22 \pm 4.51 \mu\text{g/dL}$) mampu mengubah pola metilasi pada CpG, dengan jumlah lokus CpG yang lebih sedikit 482,397 vs 850.000 pada BLL yang lebih tinggi yaitu $6.18 \pm 4.51 \mu\text{g/dL}$. (Rygiel et al., 2020; Wu et al., 2017)

Paparan Pb (2 minggu sebelum konsepsi - PND21) dengan dosis 2,1 dan 32 ppm pada mencit dengan usia 10 bulan menyebabkan pola metilasi yang berbeda pada beberapa gen yang berasal dari sel neuron korteks cerebri. Hipometilasi ditemukan pada paparan dosis tinggi maupun dosis rendah dengan perbedaan hipometilasi kelompok dosis tinggi mencapai 58% sedangkan dosis rendah 55%. (Dou et al., 2019)

Paparan dengan dosis terendah 150 ppm namun durasi yang lebih panjang (PND1-55; 55 hari) dibandingkan kelompok lain menunjukkan perubahan pola metilasi DNA pada hippocampus tikus yang lebih besar dibandingkan periode lain yaitu perinatal (H-10 pembiakan sampai PND21) dan *Early PostNatal* (PND1-21) pada kedua jenis kelamin. (Singh et al., 2018)

Paparan Pb dalam 3 periode paparan yang berbeda yaitu perinatal (PERI) induksi dilakukan sebelum fertilisasi hingga PND21, early PND atau EPN (PND0-PND21) dan late PND atau LPN (PND21-55) dengan dosis berbeda menunjukkan perbedaan pola metilasi di hippocampus pada jenis kelamin yang berbeda. Namun dengan analisis redundansi atau *redundancy analysis* (RDA) ditemukan bahwa jenis kelamin memiliki pengaruh paling besar terhadap perbedaan tingkat metilasi dibandingkan dengan periode dan dosis paparan, dan paparan secara kronik pada periode post natal menyebabkan perbedaan pola metilasi yang lebih besar walaupun pada dosis kecil. (Singh et al., 2018)

Usia kehamilan dimana paparan Pb terjadi mempengaruhi pola metilasi. (Rygiel et al., 2020) menunjukkan adanya kespesifikan setiap fase kehamilan dan perubahan pada pola metilasi DNA. Fase kehamilan TM1 dan TM3 berhubungan dengan perbedaan pola metilasi DNA pada darah vena umbilicalis. Analisis DNA dengan *Infinium Methylation EPIC BeadChip* pada 786.024 CpG menunjukkan 3 DMPs berhubungan dengan BLL ibu pada TM1 (lokus gen *RAB5A* hipometilasi di daerah *Transcription start site* (TSS); *EXT1* (tipe hipometilasi); 1 regio non gen (chr8:12615485) hipermetilasi), 2 DMPs dengan BLL T3 di regio non gen (1 DMR pada chr1:160839299;

hipometilasi) dan 2 DMPs dengan *Bone Lead Level* (BnLL) tulang tibia (1 DMR merupakan lokus gen *Leucine Rich Repeat and Fibronectin Type III Domain Containing 1* (LNFN1) hipermetilasi. Dua lokus CpG adalah jumlah minimum untuk dihitung sebagai sebuah *differentially methylated region* (DMR).

Analisis DMR menunjukkan 4 CpGs (satu DMR pada chr8:17433625-17433761) merupakan promotor gen *PDGFRL* dan 12 CpGs terkait BLL T3 pada chr6:30095136-30095295 dan 4 CpGs pada promotor gen *thyrotropin Releasing hormone receptor* (TRHR) yang berhubungan dengan kadar BLL T3. Sedangkan kadar BLL pada T2, kadar Pb pada vena umbilicalis dan BnLL dari patella tidak menunjukkan adanya DMR. (Rygiel et al., 2020) Perubahan besar yang terjadi pada TM 1 dimungkinkan terkait dengan proses remetilasi paska *reprogramming* embrio yang terjadi pada awal fase tersebut. Pada minggu awal perkembangan embrio, terjadi juga perkembangan yang pesat pada sistem saraf. (Rygiel et al., 2020)

Gen yang mengalami perubahan Pola Metilasi DNA dan Pengaruhnya Terhadap Fungsi sistem Saraf.

Pola perubahan metilasi DNA yang ditemukan pada paparan Pb perinatal dapat berupa gambaran hipermetilasi maupun hipometilasi. Analisis terhadap 11 sumber pustaka pada tabel 1 didapatkan data, gen-gen yang mengalami hipermetilasi antara lain gen *NDRG4*, gen *CCSER1* (cg02901723), *Ankdd1b*, *Cdh24*, *APOA5*, gen *glucosaminyl (N-acetyl) transferase 1* (*GCNT1*) *Cg18515027*, gen *TRAPPC6A* (cg19703494), gen *Dynein Cytoplasmic 1 Light Intermediate Chain 1* (*Dync1li1*), *Gen GOLPH3* dan gen *DNHD1*,

Gen *NDRG1-4* pada mamalia memiliki tingkat ekspresi yang tinggi

pada fase embrio dan periode post natal awal. Gen ini banyak diekspresikan pada sel neuron dan berperan pada perkembangan sistem saraf. Protein NDRG4 berperan penting untuk menjaga kadar faktor neurotropik penting di dalam otak yaitu BDNF. (Schonkeren et al., 2019) Hipermetilasi gen NDRG4 akan menekan proses transkripsi sehingga terjadi supresi kadar protein BDNF yang berperan dalam menjaga plastisitas sinaps termasuk pembentukan memori spasial. Pada studi (Hong et al., 2021b) terbukti paparan Pb perinatal menurunkan nilai pada uji kemampuan memori spasial.

Gen *CCSER1* atau biasa disebut FAM190A merupakan wilayah genomik yang rentan, defek pada gen ini ditemukan pada 40% kejadian kanker. Downregulasi gen ini berhubungan dengan gangguan perkembangan sistem saraf dan penurunan efektifitas transport akson yang akan meningkatkan resiko terjadinya penyakit saraf seperti penyakit Parkinson dan Huntington. (Zafar et al., 2018) Studi oleh (Rygiel et al., 2021) menunjukkan bahwa pada paparan Pb intrauterine, gen *CCSER1* mampu menjadi mediator antara kadar BLL T2 dengan nilai orientasi dan regulasi emosi anak usia 24 bulan.

Hipermetilasi pada gen *GCNT1* (Cg18515027) dan gen *TRAPPC6A* secara berturut-turut telah dibuktikan mampu menjadi mediator terjadinya gangguan perkembangan emosi dan juga menurunkan nilai MDI pada usia 24 bulan dengan tools pemeriksaan BSIDIIIS.

Downregulation pada gen *Cdh24* akan menurunkan ekspresi protein transmembran cadherin yang berperan penting dalam perkembangan neuron melalui *fibroblast growth factor receptor* (FGFR). (Paulson et al., 2014) Mutasi SNPs gen *APOA5* rs662799 A/G dan

interaksi beberapa gen terbukti dalam studi epidemiologi meningkatkan resiko terjadinya serangan stroke iskemik pada komunitas Xinjiang, China. (Yue et al., 2017) Gen *Dync1li1* terbukti terlibat dalam kejadian glioma. (Sakthikumar et al., 2020)

Gen yang mengalami hipometilasi antara lain gen *thyrotropin-releasing hormone* (Trhde), gen *fatty acid binding protein 4* (Fabp4), *histamine receptor H4* (Hrh4), gen *cellular retinoic acid binding protein I* (Crabp1), *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), gen *C-Type Lectin Domain Family11 memberA* (CLEC11A), gen *G protein linked reseptor* (Gpr20, gen (Gm10471), gen *zinc finger protein 787* (Zfp787), gen *X-linked Kx blood group related 7* (Xkr7), promoter gen *Nerve Injury Induced Protein 2* (NINJ2), gen *downstream of kinase-3* (DOK3).

Gen Trhde dan FABP4 berperan dalam patogenesis keganasan saraf pusat berupa glioma. (Xie et al., 2023; You et al., 2024) Gen GPR20 terlibat dalam patogenesis penyakit Alzheimer. (Vélez et al., 2016) Hipometilasi gen *Crabp1* berkorelasi negatif dengan tingkat ekspresi protein, dimana peningkatan protein CRABP1 mampu mencegah terjadinya kerusakan pada motor neuron. (Nhieu et al., 2023)

Hipometilasi gen *NINJ2* akan meningkatkan ekspresi *Ninjurin2*, yaitu suatu protein membran plasma. Peningkatan ekspresi protein ini terbukti akan memacu kekambuhan penyakit multiple sklerosis melalui mekanisme peningkatan migrasi sel-sel inflamasi seperti monosit yang akan merusak mielin dan akson. Gen ini diduga juga berkaitan dengan kejadian beberapa penyakit seperti stroke, Alzheimer, dan juga gangguan

obsesif-kompulsif. (Sorosina et al., 2022)

Gen BDNF pada studi (Sobolewski et al., 2020) justru disebutkan mengalami hipometilasi pada paparan timbal, yang berarti akan meningkatkan ekspresi protein BDNF dan justru memberikan efek positif pada paparan Pb. Hasil ini sejalan dengan penelitian dengan Model *Neural Developmental Toxicity* pada paparan timbal dosis 2000, dan 4000 ppm dimana hewan coba yang menunjukkan mekanisme adaptasi terhadap paparan timbal melalui pengaktifan jalur signaling BDNF- *tropomyosin receptor kinase* B (TrkB). (Yamashita et al., 2021)

Penelitian terbaru memberikan sebuah harapan bahwa pola metilasi DNA yang terpola sejak awal kehidupan dan memberikan resiko buruk pada kondisi selanjutnya dapat diperbaiki. Studi pada hewan coba menunjukkan penggunaan model *Environment Enrichment* (ENR) selama 3 bulan mampu meningkatkan perubahan pola metilasi DNA pada sel neuron gyrus dentatus, dimana perubahan metilasi DNA banyak ditemukan pada CpGs di daerah *regulatory genomic regions*. Analisis dengan berbagai metode seperti *Gene ontology* (GO)46, *mammalian adult neurogenesis gene ontology* (MANGO)48, *synaptic gene ontologies* (SynGO) knowledgebase49 menunjukkan bahwa ENR banyak melibatkan metilasi DNA pada gen-gen yang terlibat pada struktur akson, plastisitas sinaps, neurogenesis hippocampus. Model ENR mampu menyeimbangkan perubahan metilasi DNA karena proses penuaan, baik dengan meningkatkan atau menurunkan metilasi DNA dengan nilai berkisar 31-32% dan meningkatkan jumlah neuron baru pada gyrus dentatus usia 4, 7 dan 14 bulan yang ditandai dengan

doublecortin (DCX) positif. (Zocher et al., 2021)

KESIMPULAN

Metilasi DNA terbukti berperan dalam neurotoksisitas akibat paparan Pb periode perinatal dengan pola perubahan yang menetap dan mampu diwariskan hingga generasi ke tiga. Pola perubahan tersebar pada berbagai jaringan, mengenai berbagai area dan lokus pada DNA, berkaitan dengan gen-gen tertentu dan mampu dipertahankan hingga usia dewasa serta mempengaruhi fenotif pada keturunannya. Perubahan yang ditemukan dan menandai sebuah temuan penting adalah perubahan pola metilasi DNA pada gen *CCSER1* (cg02901723), gen *GCNT1* (CG18515027), gen *TRAPPC6A* (cg19703494) yang mampu berperan sebagai faktor mediator terjadinya gangguan kognitif, motorik, perilaku dan emosi pada paparan Pb intrauterin pada anak usia 24 bulan berdasarkan nilai BLL pada umur kehamilan tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

- Alogayil, N., Bauermeister, K., Galvez, J. H., Venkatesh, V. S., Zhuang, Q. K. wee, Chang, M. L., et al. (2021). Distinct roles of androgen receptor, estrogen receptor alpha, and BCL6 in the establishment of sex-biased DNA methylation in mouse liver. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93216-6>
- Alvarado-Cruz, I., Alegría-Torres, J. A., Montes-Castro, N., Jiménez-Garza, O., & Quintanilla-Vega, B. (2018). Environmental epigenetic changes, as risk factors for the

- development of diseases in children: A systematic review. In *Annals of Global Health*. 84(2):212-224. Levy Library Press.
<https://doi.org/10.29024/aogh.909>
- Breton-Larivière, M., Elder, E., & McGraw, S. (2019). DNA methylation, environmental exposures and early embryo development. *Animal Reproduction*, 16(3), 465-474.
<https://doi.org/10.21451/1984-3143-AR2019-0062>
- CDC 2025. (n.d.).
- Champion, W. M., Buerck, A. M., Nenninger, C., Yusuf, K., Barrett, L. J. P., Rakotoarisoa, L., et al. (2022). Childhood blood lead levels and environmental risk factors in Madagascar. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(45), 68652-68665.
<https://doi.org/10.1007/s11356-022-20586-3>
- Childebayeva, A., Goodrich, J. M., Chesterman, N., Leon-Velarde, F., Rivera-Ch, M., Kiyamu, M., et.al (2021). Blood lead levels in Peruvian adults are associated with proximity to mining and DNA methylation. *Environment International*, 155.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106587>
- Choi, J., Kim, Y. S., Kim, M. H., Kim, H. J., & Yoon, B. E. (2022). Maternal lead exposure induces sex-dependent cerebellar glial alterations and repetitive behaviors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2022.954807>
- Dou, J. F., Farooqui, Z., Faulk, C. D., Barks, A. K., Jones, T., Dolinoy, D. C., et al., (2019). Perinatal Lead (Pb) Exposure and Cortical Neuron-Specific DNA Methylation in male Mice. *Genes*, 10(4).
<https://doi.org/10.3390/genes10040274>
- Eid, A., Bihaqi, S. W., Renehan, W. E., & Zawia, N. H. (2016). Developmental lead exposure and lifespan alterations in epigenetic regulators and their correspondence to biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 2, 123-131.
<https://doi.org/10.1016/j.dam.2016.02.002>
- Ettinger, A. S., Ruckart, P. Z., & Dignam, T. (2019). Lead Poisoning Prevention: The Unfinished Agenda. In *Journal of Public Health Management and Practice* (Vol. 25, pp. S1-S2). Lippincott Williams and Wilkins.
<https://doi.org/10.1097/PHH.0000000000000902>
- Forsyth, J. E., Saiful Islam, M., Parvez, S. M., Raqib, R., Sajjadur Rahman, M., Marie Muehe, E., et al. (2018). Prevalence of elevated blood lead levels among pregnant women and sources of lead exposure in rural Bangladesh: A case control study. *Environmental Research*, 166, 1-9.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.04.019>
- Gąssowska-Dobrowolska, M., Chlubek, M., Kolasa, A., Tomasiak, P., Korbecki, J., Skowrońska, K., et al. (2023). Microglia and Astroglia—The Potential Role in Neuroinflammation Induced by Pre- and Neonatal Exposure to Lead (Pb). *International Journal of Molecular Sciences*,

- 24(12).
<https://doi.org/10.3390/ijms24129903>
- Hang, J. G., Dong, J. J., Feng, H., Huang, J. Z., Wang, Z., Shen, B., et al. (2022). Evaluating postnatal exposure to six heavy metals in a Chinese e-waste recycling area. *Chemosphere*, 308. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136444>
- Hong, T., Li, S. M., Jia, B., Huang, Y., Shu, K., Yuan, K. W., et al. (2021a). Dna methylation changes in the hippocampus of learning and memory disorder offspring rats of lead exposure during pregnant and lactation period. *Annals of Palliative Medicine*, 10(2), 1059-1069. <https://doi.org/10.21037/apm-19-421>
- Hua, H., Huang, L., Yang, B., Jiang, S., Zhang, Y., Liu, J., et al. (2023). The mediating role of gut microbiota in the associations of prenatal maternal combined exposure to lead and stress with neurodevelopmental deficits in young rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 255. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114798>
- Jin, B., Li, Y., & Robertson, K. D. (2011). DNA methylation: Superior or subordinate in the epigenetic hierarchy? In *Genes and Cancer* (Vol. 2, Issue 6, pp. 607-617). <https://doi.org/10.1177/1947601910393957>
- Mallick, R., & Duttaroy, A. K. (2023). Epigenetic modification impacting brain functions: Effects of physical activity, micronutrients, caffeine, toxins, and addictive substances. In *Neurochemistry International* (Vol. 171). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2023.105627>
- Montrose, L., Faulk, C., Francis, J., & Dolinoy, D. C. (2017). Perinatal lead (Pb) exposure results in sex and tissue-dependent adult DNA methylation alterations in murine IAP transposons. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 58(8), 540-550. <https://doi.org/10.1002/em.22119>
- Nhieu, J., Milbauer, L., Lerdall, T., Najjar, F., Wei, C. W., Ishida, R., Ma, Y., Kagechika, H., & Wei, L. N. (2023). Targeting Cellular Retinoic Acid Binding Protein 1 with Retinoic Acid-like Compounds to Mitigate Motor Neuron Degeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5). <https://doi.org/10.3390/ijms24054980>
- Park, Y., Lee, A., Choi, K., Kim, H. J., Lee, J. J., Choi, G., et al. (2018). Exposure to lead and mercury through breastfeeding during the first month of life: A CHECK cohort study. *Science of the Total Environment*, 612, 876-883. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.08.079>
- Paulson, A. F., Prasad, M. S., Thuringer, A. H., & Manzerra, P. (2014). Regulation of cadherin expression in nervous system development. In *Cell Adhesion and Migration* (Vol. 8, Issue 1, pp. 19-28). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.4161/cam.27839>
- Pilsner, J. R., Hu, H., Ettinger, A., Sánchez, B. N., Wright, R. O., Cantonwine, D., et al. (2009). Influence of prenatal lead exposure on genomic methylation of cord blood

- DNA. *Environmental Health Perspectives*, 117(9), 1466-1471.
<https://doi.org/10.1289/ehp.0800497>
- Ramírez Ortega, D., González Esquivel, D. F., Blanco Ayala, T., Pineda, B., Gómez Manzo, S., Marcial Quino, J., et al. (2021). Cognitive impairment induced by lead exposure during lifespan: Mechanisms of lead neurotoxicity. In *Toxics* (Vol. 9, Issue 2, pp. 1-30). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/toxics9020023>
- Rísová, V. (2019). The pathway of lead through the mother's body to the child. In *Interdisciplinary Toxicology* (Vol. 12, Issue 1, pp. 1-6). Sciendo.
<https://doi.org/10.2478/intox-2019-0001>
- Rygiel, C. A., Dolinoy, D. C., Bakulski, K. M., Aung, M. T., Perng, W., Jones, T. R., et al. (2021). DNA methylation at birth potentially mediates the association between prenatal lead (Pb) exposure and infant neurodevelopmental outcomes. *Environmental Epigenetics*, 7(1).
<https://doi.org/10.1093/eep/dvab005>
- Rygiel, C. A., Dolinoy, D. C., Perng, W., Jones, T. R., Solano, M., Hu, H., Téllez-Rojo, M. M., et al. (2020). Trimester-Specific Associations of Prenatal Lead Exposure With Infant Cord Blood DNA Methylation at Birth. *Epigenetics Insights*, 13.
<https://doi.org/10.1177/2516865720938669>
- Rygiel, C. A., Goodrich, J. M., Solano-González, M., Mercado-García, A., Hu, H., Téllez-Rojo, M. M., Peterson, K. E., et al. (2021). Prenatal lead (Pb) exposure and peripheral blood dna methylation (5mc) and hydroxymethylation (5hmc) in mexican adolescents from the element birth cohort. *Environmental Health Perspectives*, 129(6), 067002-1-067002-067013.
<https://doi.org/10.1289/EHP8507>
- Sakthikumar, S., Roy, A., Haseeb, L., Pettersson, M. E., Sundström, E., Marinescu, V. D., et al. (2020). Whole-genome sequencing of glioblastoma reveals enrichment of non-coding constraint mutations in known and novel genes. *Genome Biology*, 21(1).
<https://doi.org/10.1186/s13059-020-02035-x>
- Sánchez-Martín, F. J., Lindquist, D. M., Landero-Figueroa, J., Zhang, X., Chen, J., Cecil, K. M., et al. (2015). Sex- and tissue-specific methylome changes in brains of mice perinatally exposed to lead. *NeuroToxicology*, 46(1), 92-100.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.12.004>
- Sant, K. E., Nahar, M. S., & Dolinoy, D. C. (2012). DNA methylation screening and analysis. *Methods in Molecular Biology*, 889, 385-406.
https://doi.org/10.1007/978-1-61779-867-2_24
- Schonkeren, S. L., Massen, M., van der Horst, R., Koch, A., Vaes, N., & Melotte, V. (2019). Nervous NDRGs: the N-myc downstream-regulated gene family in the central and peripheral nervous system. In *Neurogenetics* (Vol. 20, Issue 4, pp. 173-186). Springer Verlag.
<https://doi.org/10.1007/s10048-019-00587-0>

- Sen, A., Heredia, N., Senut, M. C., Land, S., Hollocher, K., Lu, X., et al. (2015). Multigenerational epigenetic inheritance in humans: DNA methylation changes associated with maternal exposure to lead can be transmitted to the grandchildren. *Scientific Reports*, 5. <https://doi.org/10.1038/srep14466>
- Shvachiy, L., Amaro-Leal, Â., Outeiro, T. F., Rocha, I., & Geraldes, V. (2023). Intermittent Lead Exposure Induces Behavioral and Cardiovascular Alterations Associated with Neuroinflammation. *Cells*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/cells12050818>
- Singh, G., Singh, V., Wang, Z. X., Voisin, G., Lefebvre, F., Navenot, et al. (2018). Effects of developmental lead exposure on the hippocampal methylome: Influences of sex and timing and level of exposure. *Toxicology Letters*, 290, 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.03.021>
- Sobolewski, M., Abston, K., Conrad, K., Marvin, E., Harvey, K., Susiarjo, M., et al. (2020). Lineage-and sex-dependent behavioral and biochemical transgenerational consequences of developmental exposure to lead, prenatal stress, and combined lead and prenatal stress in mice. *Environmental Health Perspectives*, 128(2). <https://doi.org/10.1289/EHP4977>
- Sorosina, M., Peroni, S., Mascia, E., Santoro, S., Osiceanu, A. M., Ferrè, L., et al. (2022). Involvement of NINJ2 Protein in Inflammation and Blood-Brain Barrier Transmigration of Monocytes in Multiple Sclerosis. *Genes*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/genes13111946>
- Tung, P. W., Kennedy, E. M., Burt, A., Hermetz, K., Karagas, M., & Marsit, C. J. (2022). Prenatal lead (Pb) exposure is associated with differential placental DNA methylation and hydroxymethylation in a human population. *Epigenetics*, 17(13), 2404-2420. <https://doi.org/10.1080/15592294.2022.2126087>
- Tuscher, J. J., & Day, J. J. (2019). Multigenerational epigenetic inheritance: One step forward, two generations back. In *Neurobiology of Disease* (Vol. 132). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104591>
- Vaiserman, A., & Lushchak, O. (2021). DNA methylation changes induced by prenatal toxic metal exposure: An overview of epidemiological evidence. *Environmental Epigenetics*, 7(1), dvab007. <https://doi.org/10.1093/eep/dvab007>
- Vélez, J. I., Lopera, F., Sepulveda-Falla, D., Patel, H. R., Johar, A. S., Chuah, A., et al. (2016). APOE*E2 allele delays age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 21(7), 916-924. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.177>
- Wu, S., Hivert, M. F., Cardenas, A., Zhong, J., Rifas-Shiman, S. L., Agha, G., et al. (2017). Exposure to low levels of lead in utero and umbilical cord

- blood DNA methylation in project viva: An epigenome-wide association study. *Environmental Health Perspectives*, 125(8). <https://doi.org/10.1289/EHP.1246>
- Xie, J., Lin, Y., Li, Y., Fang, A., Li, X., Wang, S., et al. (2023). lncRNA TRHDE-AS1 Correlated with Genomic Landscape and Clinical Outcome in Glioma. *Genes*, 14(5). <https://doi.org/10.3390/genes14051052>
- Yamashita, R., Takahashi, Y., Takashima, K., Okano, H., Ojio, R., Tang, Q., et al. (2021). Induction of cellular senescence as a late effect and BDNF-TrkB signaling-mediated ameliorating effect on disruption of hippocampal neurogenesis after developmental exposure to lead acetate in rats. *Toxicology*, 456. <https://doi.org/10.1016/j.toxic.2021.152782>
- You, Z., Hu, Z., Hou, C., Ma, C., Xu, X., Zheng, Y., (2024). FABP4 facilitates epithelial-mesenchymal transition via elevating CD36 expression in glioma cells. *Neoplasia (United States)*, 57. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2024.101050>
- Yue, Y. H., Liu, L. Y., Hu, L., Li, Y. M., Mao, J. P., Yang, X. Y., et al. (2017). The association of lipid metabolism relative gene polymorphisms and ischemic stroke in Han and Uighur population of Xinjiang. *Lipids in Health and Disease*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0491-9>
- Zafar, F., Valappil, R. A., Kim, S., Johansen, K. K., Chang, A. L. S., Tetrud, J. W., et al. (2018). Genetic fine-mapping of the lowan SNCA gene triplication in a patient with Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0054-4>
- Zarmawi, R., & Haryanto, B. (2023). The Association of Children's Blood Lead Levels and Prevalence of Stunting in Tin Mining Area in Indonesia. *Annals of Global Health*, 89(1). <https://doi.org/10.5334/aogh.4119>
- Zhang, T., Ru, Y. F., Wu, B., Dong, H., Chen, L., Zheng, J., et al. (2021). Effects of low lead exposure on sperm quality and sperm DNA methylation in adult men. *Cell and Bioscience*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00665-7>
- Zocher, S., Overall, R. W., Lesche, M., Dahl, A., & Kempermann, G. (2021). Environmental enrichment preserves a young DNA methylation landscape in the aged mouse hippocampus. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23993-1>