

POLIMORFISME GEN IODOTIRONIN DEIODINASE TIPE 1 (D1) DAN KADAR HORMON TIROID PADA WANITA USIA SUBUR DI DAERAH ENDEMIK GAKI

Type 1 Iodothyronine Deiodinase (D1) Genetic Polimorphism and Thyroid Hormone Level in Reproductive Age Woman at IDD Endemic Area

Sri Nuryani Wahyuningrum*¹, R. Agus Wibowo¹
¹Balai Litbang GAKI Magelang
Kavling Jayan, Borobudur, Magelang
*e-mail: sn_yanie@yahoo.com

Submitted: February 16, 2016, revised: April 19, 2016, approved: June 2, 2016

ABSTRACT

Background. Type 1 iodothyronine deiodinase (D1) is selenodeiodinase which plays a role in activation of thyroid hormones into T3 form and deactivation into reverse T3 (rT3) form. D1 provides T3 hormone during euthyroid conditions. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in D1 gene associated with thyroid hormone levels in the body. **Objective.** This study aims to determine gene polymorphism of D1-C/T and D1-A/G and analyze its effect on thyroid hormone (fT3 and fT4) levels in reproductive age women in IDD (Iodine Deficiency Disorder) endemic areas. **Method.** Total of subjects were 131 women in Samigaluh Subdistrict, Kulon Progo District, Yogyakarta. Level of thyroid hormone and polymorphism of D1 were analyzed using ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) and PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) respectively. **Result.** The results showed that all subjects are euthyroid with average level of fT3 2.11 ± 0.43 pg/ml and fT4 1.24 ± 0.26 ng/dl (normal range of fT3 = 1.4 – 4.2 pg/ml; fT4 = 0.8 - 2 ng/dl). Polymorphisms found in D1-C/T gene with genotype frequency of CC are 68.7%, CT are 27.5% and TT are 3.8%, with the frequency of allele C and T are 82.4% and 17.6% respectively. Polymorphisms in D1-C/T did not affect fT3 and fT4 level ($P > 0.05$). While D1-A/G gene did not reveal any polymorphisms, consist of homozygous AA (100%). The subject is in ideal population in accordance with The Hardy-Weinberg Equilibrium Model, where allele and genotype frequencies in population will remain constant from generation to generation. **Conclusion.** Polymorphisms in D1-C/T did not affect fT3 and fT4 level. Polymorphisms in D1-C/T did not found in D1-A/G gene. Genotype of D1-A/G gene in all subject was homogen, which is AA homozigot.

Keywords: D1-A/G, D1-C/T, fT3, fT4, polymorphism

ABSTRAK

Latar Belakang. Iodotironin Deiodinase tipe 1 (D1) merupakan selenodeiodinase yang mempunyai peran ganda dalam aktivasi hormon tiroid menjadi bentuk T3 dan deaktivasi menjadi bentuk reverse T3 (rT3). D1 berperan sebagai penyedia T3 yang signifikan dalam plasma pada kondisi eutiroid. *Single nucleotide polymorphisms* (SNPs) pada gen D1 berhubungan dengan kadar hormon tiroid yang bersirkulasi dalam tubuh. **Tujuan.** Studi ini bertujuan untuk mengetahui adanya polimorfisme gen D1-C/T dan D1-A/G pada populasi wanita usia subur (WUS) di daerah endemik GAKI (Gangguan Akibat Kekurangan Iodium), serta melihat pengaruhnya terhadap kadar hormon tiroid (fT3 dan fT4). **Metode.** Jumlah subjek adalah 131 orang WUS, berlokasi di Kecamatan Samigaluh, Kabupaten Kulon Progo, Yogyakarta. Analisis kadar fT3 dan fT4 menggunakan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

(ELISA), sedangkan polimorfisme D1-C/T dan D1-A/G dianalisis dengan metode *Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP). **Hasil.** Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua subjek dalam kondisi eutiroid/normal dengan rata-rata kadar hormon tiroid yaitu fT3 2.11 ± 0.43 pg/ml dan fT4 1.24 ± 0.26 ng/dl (kisaran normal fT3 = 1.4 - 4.2 pg/ml; fT4 = 0.8 - 2 ng/dl). Ditemukan polimorfisme pada gen D1-C/T dengan frekuensi genotip CC 68.7%; CT 27.5%; TT 3.8%, dan frekuensi alel C 82.4%; alel T 17.6%. Polimorfisme pada gen D1-C/T ini tidak mempengaruhi kadar fT3 dan fT4 ($P > 0.05$). Sedangkan pada gen D1-A/G tidak ditemukan adanya polimorfisme, dengan genotip yang homogen yaitu homozigot AA (100%). Populasi subjek adalah populasi ideal sesuai dengan Hukum Keseimbangan *Hardy-Weinberg*, dimana frekuensi alel dan genotip pada populasi bersifat konstan tidak mengalami perubahan pada tiap generasi. **Kesimpulan.** Polimorfisme pada gen D1-C/T tidak mempengaruhi kadar fT3 dan fT4. Pada gen D1-A/G tidak ditemukan adanya polimorfisme. Genotipe gen D1-A/G pada semua subyek homogen yaitu homozigot AA.

Kata kunci: D1-C/T, D1-A/G, fT3, fT4, polimorfisme

PENDAHULUAN

Iodotironin deiodinase merupakan kelompok selenoenzim yang berperan penting dalam aktivasi dan deaktivasi hormon tiroid. Hormon tiroid sendiri mempunyai peran krusial dalam mengatur homeostasis metabolisme tubuh, diferensiasi sel selama perkembangan, membantu mengatur suhu tubuh, serta pertumbuhan. Iodotironin deiodinase disebut sebagai komponen intrinsik dalam homeostatis hormon tiroid. Hormon tiroid dalam bentuk T4 (tiroksin) merupakan prohormon tiroid yang harus diaktifkan melalui proses deiodinasi, dikonversi menjadi bentuk aktif T3 (tri-iodotironin) sehingga dapat menghasilkan efek biologis pada sel target.^{1,2} Konversi T4 menjadi T3 terjadi sebelum hormon memasuki sel target, yaitu di jaringan perifer seperti hati dan ginjal. Kelenjar tiroid hanya sedikit mensekresi T3, sekitar 80% T3 yang bersirkulasi adalah hasil konversi deiodinasi T4 di jaringan perifer.^{3,4}

Iodotironin deiodinase terdiri dari 3 tipe yaitu Deiodinase 1 (D1), 2 (D2) dan 3 (D3). D1 bekerja pada *inner ring* dan *outer ring* deiodinasi, sehingga mempunyai peran ganda dalam aktivasi dan deaktivasi

hormon tiroid. D2 hanya berperan pada *outer ring* deionasi dalam aktivasi hormon tiroid, sedangkan D3 berperan pada *inner ring* deiodinasi dalam deaktivasi hormon tiroid.^{1,2} Aktivasi hormon tiroid oleh iodotironin deiodinase yaitu melalui pengaktifan prekursor hormon tiroid (T4-tiroksin) menjadi bentuk aktif triiodotironin (T3), dengan cara pengurangan gugus spesifik iodium dari molekul T4. Sedangkan inaktivasi hormon tiroid oleh iodotironin deiodinase yaitu dengan cara mengubah hormon T3 menjadi bentuk reverse T3 (rT3). Diantara 3 tipe deiodinase ini mempunyai kemiripan dan perbedaan. Kemiripannya terdapat pada integral membran protein pada 29 - 33 kD, dan mempunyai homologi yang besar pada daerah di sekitar pusat aktif. Sedangkan perbedaannya terdapat pada substrat *preference*, kinetik, waktu paruh, dan sensitivitas terhadap *propylthiouracil* (PTU). Ketiganya juga mempunyai struktur protein 3-Dimensi yang berbeda.^{1,5}

Penelitian tentang D1 sudah banyak dilakukan terkait dengan mekanisme kerja, metabolisme hormon, dan proses patologinya. Deiodinase 1 merupakan satu-satunya selenodeiodinase yang be-

kerja pada *outer* dan *inner ring* iodotironin deiodinase, dan diketahui sebagai penyedia T3 yang signifikan dalam plasma pada kondisi eutiroid. *Single nucleotide polymorphisms* (SNPs) pada gen D1 berhubungan dengan kadar hormon tiroid yang bersirkulasi dalam tubuh.⁶ Gen D1 berhubungan dengan rasio sirkulasi *free* T3/*free* T4 (fT3/fT4), kadar fT3 dan fT4.⁷ Alel C pada gen D1 berhubungan dengan peningkatan rasio fT3/T4, penurunan kadar fT4 dan rT3, serta adanya tren peningkatan fT3. Diduga alel C ini dapat meningkatkan fungsi D1. Peningkatan aktivitas D1 dapat menyebabkan peningkatan konversi fT4 menjadi fT3, rT3 menjadi T2, yang mengakibatkan penurunan T4 dan rT3 serta peningkatan T3.⁸ Dalam studi sebelumnya disebutkan bahwa polimorfisme pada gen D1 berhubungan dengan kadar fT4, rT3 dan fT3.^{8,9}

Penelitian mengenai polimorfisme gen iodotironin deiodinase di Indonesia masih sangat jarang dilakukan, terutama pada populasi yang tinggal di daerah endemik GAKI (Gangguan Akibat Kekurangan Iodium). Populasi yang tinggal di daerah endemik GAKI lebih beresiko mengalami gangguan fungsi tiroid. Studi ini bertujuan untuk mengetahui adanya polimorfisme gen iodotironin deiodinase tipe 1 yaitu D1-C/T dan D1-A/G, serta hubungannya dengan kadar hormon tiroid (fT3 dan fT4) pada populasi wanita usia subur (WUS) di daerah endemik GAKI.

METODE

Metode penelitian yang digunakan adalah *cross-sectional*. Penelitian dilakukan di Kecamatan Samigaluh, Kabupaten Kulon Progo, Yogyakarta. Karena lokasi ini merupakan daerah endemik GAKI ringan dengan prevalensi sebesar 12.5% ber-

dasarkan survei tahun 2007.¹⁰ Populasi penelitian adalah WUS usia 18-45 tahun (usia produktif). WUS dipilih sebagai subjek penelitian oleh karena merupakan kelompok rawan kekurangan iodium menurut WHO/FAO.¹¹

Penentuan besar sampel menggunakan rumus Lemeshow *et al.* (1997)¹² untuk pengujian estimasi proporsi populasi dengan presisi absolut. Jumlah subjek keseluruhan adalah 131 orang, dengan kriteria inklusi: usia 18-45 tahun, sehat secara klinis, telah tinggal di lokasi penelitian minimal 5 tahun, bersedia mengikuti jalannya penelitian. Kriteria eksklusi subjek adalah: hamil, menderita penyakit kronik yang memerlukan perawatan/pengobatan berkelanjutan dari dokter/rumah sakit/puskesmas.

Analisis Kadar Hormon Tiroid

Analisis kadar fT3 (pg/ml) dan fT4 (ng/dl) menggunakan metode ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) dengan kit dari Human (Germany), prosedur analisis sesuai dengan panduan kit reagen. Pengambilan darah pada subjek yaitu melalui pembuluh vena tangan sebanyak 2 cc dan serum yang digunakan untuk analisis adalah sebanyak 200 µl.

Isolasi DNA

Isolasi DNA dilakukan pada sedian 2 cc darah menggunakan kit *Thermo Scientific* (EU Lithuania), prosedur analisis sesuai dengan panduan kit reagen dengan sedikit modifikasi, yaitu pada proses penambahan *lysis solution*. Setelah proses isolasi, sampel DNA diencerkan hingga konsentrasi 50 ng/liter (stok) dan 10 ng/µliter (*work solution*). Untuk memastikan adanya DNA pada sampel, dicek menggunakan spektrofotometri λ 260/280 nm.

Hasil isolasi DNA diamplifikasi dengan PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dengan kit *Thermo Scientific* (UE Lithuania).

Analisis Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)

Prosedur RFLP digunakan untuk melihat adanya polimorfisme pada D1-

C/T dan D1A/G. Sampel DNA yang sudah diisolasi, diamplifikasi menggunakan PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dengan kit *Thermo Scientific* (UE Lithuania). Kemudian dilakukan analisis RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) dan didokumentasikan menggunakan *GelDoc XR+* Bio-Rad.

Tabel 1. Analisis RLFP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*)

Gen	Primer	Temperatur Annealing	Enzim Restriksi
D1 C/T	Fw 5'-GAACTTGATGTGAAGGCTGGA-3'	53°C	<i>BclI</i>
	Rv 5'-TAACCTCAGCTGGGAGTTGTTT-3'		
D1 A/G	Fw 5'-CAACAGAGTCATCTAGAAGGGA-3'	48°C	<i>SpeI</i>
	Rv 5'-CACATTTAACATGTAACATAG-3'		

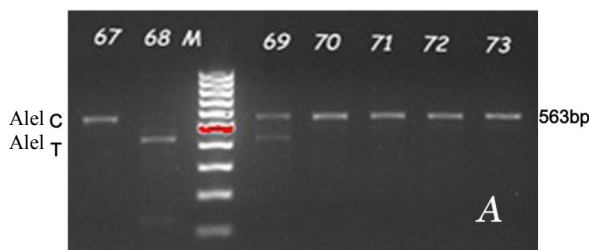
Analisis Statistik

Data karakteristik subjek dianalisis secara deskriptif univariat. Keseimbangan Hardy–Weinberg diuji menggunakan *chi-square*. Hubungan adanya polimorfisme dengan kadar ft3 dan ft4 dianalisis menggunakan *General Linier Model* (GLM).

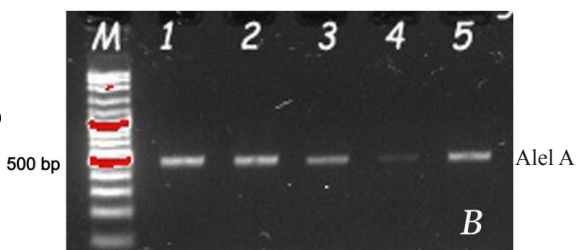
HASIL

Dalam penelitian ini, karakteristik subyek dianalisis untuk melihat gambaran secara umum kondisi populasi subjek. Berikut ini adalah gambaran umum kondisi subjek (Tabel 2). Data karakteristik

subjek pada Tabel 2 menunjukkan bahwa rata-rata usia subjek adalah 34 tahun dengan status gizi yang baik, ditunjukkan dengan rata-rata IMT yang normal, status pendidikan terbanyak adalah lulusan SMA, dengan status pekerjaan terbanyak adalah sebagai ibu rumah tangga. Data di atas juga menunjukkan bahwa meskipun daerah yang ditinggali adalah daerah endemik GAKI ringan, dan terdapat 3 orang subjek dengan goiter *Grade 2*, rata-rata kadar hormon ft4 dan ft3 subjek berada dalam kisaran normal.



Gambar 1. Analisis PCR-RFLP D1-C/T dengan enzim endonuklease restriksi *BclI*, polimorfisme ditunjukkan dengan adanya variasi pemotongan oleh enzim endonuklease restriksi



Gambar 2. Analisis PCR-RFLP D1-A/G dengan enzim endonuklease restriksi *SpeI*. Hasil menunjukkan tidak adanya polimorfisme yang ditunjukkan potongan hanya dalam satu baris

Tabel 2. Karakteristik Populasi Subjek

Variabel	Mean \pm SD N (%)	Nilai Normal
Umur	33.74 \pm 7.95	
Indeks Masa Tubuh (IMT)	22.76 \pm 4.18	18.5 – 24.99*
Status		
Tidak/belum Menikah	4 (2.9)	
Menikah	125 (91.9)	
Janda	2 (1.5)	
Pendidikan		
SD/ sederajat	26 (19.1)	
SMP/ sederajat	32 (23.5)	
SMA/ sederajat	68 (50)	
Perguruan Tinggi	5 (3.7)	
Pekerjaan		
Ibu Rumah Tangga	69 (50.7)	
Petani	41 (30.1)	
Dagang/wirausaha	8 (5.9)	
Swasta	10 (7.4)	
PNS	1 (0.7)	
	2 (1.5)	
Kadar ft4 (ng/dl)	1.24 \pm 0.26	0.80 – 2.00
Kadar ft3 (pg/ml)	2.11 \pm 0.43	1.40 – 4.20
Gondok Grade		-
- 0	128 (94.1)	
- 1	0 (0)	
- 2	3 (2.2)	

Keterangan : *berdasarkan WHO Global Database on BMI¹³

Variasi gen (polimorfisme) pada subjek dapat dilihat dari hasil analisis molekuler menggunakan metode RFLP (Gambar 1 dan 2). Dari hasil dokumentasi yang ditampilkan, dipilih gambar yang dapat mewakili dan menggambarkan adanya polimorfisme pada D1-C/T pada tiga variasi genotip, sedangkan pada D1-A/G tidak ditemukan adanya polimorfisme pada semua subjek.

Tabel 3. Frekuensi Genotip dan Alel pada Gen D1

Polimorfisme	Frekuensi Genotip			Frekuensi alel	<i>p</i> HWE
	CC	CT	TT		
D1 C/T	90 (68.7%)	30 (27.5%)	5 (3.8%)	C = 108 (83.3%) T = 19 (16.7%)	0.711
D1 A/G	100 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	A = 127 (100%) G = 0 (0%)	1.00

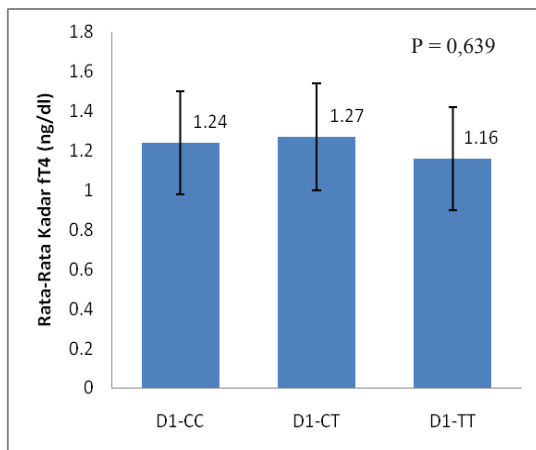
Keterangan : *p* HWE = signifikansi indeks Hardy Weinberg Equilibrium

Dari hasil analisis RFLP dapat diukur frekuensi genotip dan alel pada gen D1. Berikut ini adalah hasil analisis frekuensi genotip dan alel gen D1 (Tabel 3).

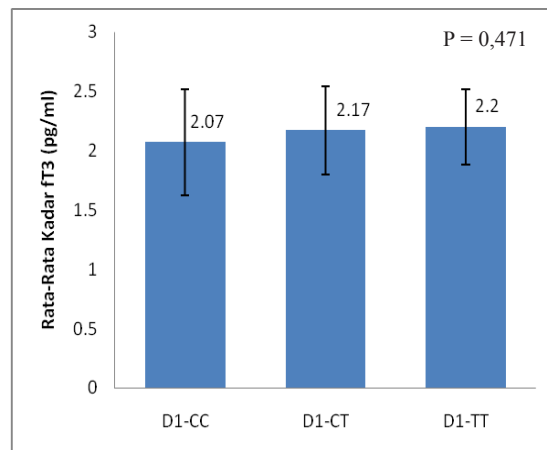
Dari Tabel 3, frekuensi gen D1-C/T pada populasi subjek paling banyak adalah homozigot CC, kemudian heterozigot CT dan paling sedikit homozigot TT. Subjek pembawa alel C lebih tinggi dibandingkan pembawa alel T. Indeks Hardy Weinberg equilibrium yang dianalisis menggunakan *chi-square* menunjukkan hasil yang

tidak bermakna ($P_{HWE} > 0.05$), yang berarti bahwa pada populasi yang dijadikan subjek berada dalam ekuilibrium/ keseimbangan Hardy-Weinberg.

Berikut ini adalah hubungan antara polimorfisme pada D1-C/T dengan kadar fT3 dan fT4 pada populasi subjek (Gambar 3 dan 4).



Gambar 3. Rata-Rata Kadar fT4 Berdasarkan Genotip D1 C/T



Gambar 4. Rata-Rata Kadar fT3 Berdasarkan Genotip D1 C/T

Dalam penelitian ini, polimorfisme pada gen D1-C/T tidak mempengaruhi kadar fT4 dan fT3 (Gambar 3 dan 4, $P > 0.05$). Pada populasi subjek dengan genotip CC, CT dan TT masing-masing memiliki rata-rata kadar fT3 dan fT4 yang hampir sama dan berada dalam kisaran normal (kisaran normal fT4 : 0.8 - 2 ng/dl; fT3 : 1.4 - 4.2 pg/ml)

PEMBAHASAN

Gen D1 manusia terletak pada kromosom 1p32-p33, terdiri dari 4 ekson. Pada studi-studi sebelumnya diketahui bahwa terdapat 2 jenis polimorfisme pada gen D1 yang berpotensi mempengaruhi fisiologi dan patologi hormon tiroid, yaitu gen D1-C/T dan D1-A/G.¹⁵ Pada penelitian ini, polimorfisme gen D1 pada

populasi subjek terdapat pada gen D1-C/T, sedangkan pada gen D1-A/G semua homogen. Polimorfisme gen D1-C/T pada populasi subjek tidak berpengaruh terhadap regulasi hormon tiroid, hal ini ditunjukkan dengan rata-rata kadar fT3 dan fT4 yang normal. Dari hasil pemeriksaan klinis, terdapat 3 orang subjek atau 1% dari populasi subjek yang memiliki goiter *Grade 2*, namun subjek tersebut memiliki kadar hormon fT3 dan fT4 yang normal. Kondisi pada 3 orang subjek tersebut disebabkan karena kekurangan iodium yang bersifat kronis (dalam jangka waktu lama) pada waktu yang lampau. Hiperplasia (pembesaran) kelenjar tiroid terjadi sebagai bentuk respon homeostasis tubuh dalam meningkatkan produksi hormon tiroid. Bagai-

manapun juga, ketika suatu daerah pernah menjadi daerah endemik GAKI, maka populasi masyarakat yang tinggal di daerah tersebut lebih berisiko untuk mengalami gejala GAKI. Oleh karena itu kewaspadaan masyarakat dan pemerintah daerah terhadap mobilitas dan konsumsi sumber iodium harus lebih diperhatikan.

Pengaruh polimorfisme D1-C/T terhadap parameter hormon tiroid sudah dianalisis pada beberapa studi sebelumnya. Polimorfisme D1-C/T berhubungan dengan tingginya kadar fT4 dan rT3, rendahnya rasio T3/rT3 atau fT3/fT4.^{7,16,17,18} Poin penting dari beberapa studi tersebut menyatakan bahwa rendahnya konversi T4 menjadi T3 disebabkan karena berkurangnya aktivitas atau ekspresi protein D1. Dalam studi yang lain disebutkan bahwa polimorfisme D1-C/T berhubungan dengan tingginya kadar rT3 dan rendahnya rasio T3/rT3 pada populasi masyarakat usia 36 - 46 tahun, pada populasi laki-laki usia 25-45 tahun, dan pada populasi manula dengan rata-rata usia 72 tahun.¹⁸ Polimorfisme D1-C/T pada usia manula berhubungan dengan rendahnya kadar T3.^{18,19} Pada manula, D1 lebih banyak berperan pada pembentukan T3. Sedangkan pada remaja atau usia yang lebih muda, selain D1, D2 yang berada dalam tulang dan otot juga berkontribusi dalam pembentukan T3. Pada manula, ukuran dan kekuatan otot dan tulang telah banyak berkurang, sehingga menyebabkan rendahnya ekspresi D2 pada otot dan tulang, sehingga D1 yang lebih banyak berperan dalam konversi T4 menjadi T3.⁷ Dalam penelitian Peeters *et al*⁹ polimorfisme pada D1-C/T pada populasi laki-laki dan perempuan dewasa di Rotterdam, berhubungan dengan kadar rT3 dan rasio rT4/T4. Selain itu juga

berhubungan dengan kadar TSH, fT3 dan fT4.²⁰ Aktivitas D1 dipengaruhi oleh status tiroid seseorang. Pada kondisi hipotiroid aktivitas D1 berkurang sehingga reaksi konversi T4 menjadi T3 juga berkurang.⁶

Polimorfisme D1-C/T pada populasi subjek terdiri dari 3 variasi genotip yaitu CC, CT dan TT, dengan genotip CC paling banyak. Pada populasi subjek ditemukan sebanyak 82.4% pembawa alel C dan sisanya adalah pembawa alel T (17.6%). Tidak ditemukan adanya hubungan antara frekuensi alel C dan T dengan kadar hormon fT3 maupun fT4. Berbeda dengan studi Peeters *et al.* (2004),⁹ polimorfisme gen D1-C/T pada populasi di Rotterdam menunjukkan genotip heterozigot CT ditemukan paling banyak dan frekuensi alel C lebih tinggi dibandingkan alel T.⁹ Menurut Panicker,⁷ alel C pada D1 memiliki peran penting dalam aktivitas D1. Keberadaan alel C pada seseorang berhubungan dengan adanya peningkatan kadar fT3 dan penurunan kadar fT4. Alel C pada gen D1 berhubungan dengan peningkatan rasio fT3/T4 (sekitar 0.01), penurunan kadar fT4 (0.6 pmol/l) dan rT3 (0.2 pmol/l), serta adanya tren peningkatan fT3 (0.5 pmol/l).⁸ Sedangkan keberadaan alel T berhubungan dengan peningkatan kadar rT3. Kadar rT3 paling tinggi ditemukan pada seseorang yang memiliki 2 alel T dan paling sedikit pada seseorang tanpa alel T.⁹ Alel T pada D1 (frekuensi 34%) berhubungan dengan peningkatan \pm 2 ng/dl kadar rT3. Pada populasi manula dengan pembawa alel T mempunyai kadar fT4 dan rT3 yang lebih tinggi, dan kadar T3 yang lebih rendah.¹⁵ Polimorfisme D1-C/T pada kembar Danish, pembawa alel T memiliki kadar fT4 dan rT3 lebih tinggi, sehingga menyebabkan rendahnya kadar T3.¹⁶

Gen D1-A/G pada populasi subjek penelitian ini semuanya homogen dengan genotip AA. Dalam penelitian lain disebutkan bahwa frekuensi alel G yang rendah pada D1 A/G (3-10%) berhubungan dengan rendahnya rT3/T4 dan tingginya T3/rT3 plasma.¹⁸ Dalam penelitian yang dilakukan oleh Van der Deure,¹⁶ polimorfisme pada D1A/G tidak berhubungan dengan perubahan level hormon tiroid.

Dari 4 jenis alel haplotipe yang dihubungkan dengan kadar hormon tiroid, Maia *et al.*⁶ berasumsi bahwa haplotipe D1-T dan D1-A berhubungan dengan penurunan aktivitas D1, sedangkan haplotipe D1-C dan D1-G berhubungan dengan peningkatan kadar D1. Haplotipe D1-T dan D1-A berhubungan dengan tingginya kadar IGF-1 yang berperan dalam mekanisme tentatif dalam normalisasi aktivitas D1.⁶ Haplotipe D1-T dan D1-A mempengaruhi penurunan kadar T3 pada populasi manula. Dari beberapa studi mengenai polimorfisme pada gen D1, belum ada yang dapat menjelaskan bagaimana mekanisme pengaruh polimorfisme tersebut terhadap fungsi deiodinase.

Populasi subjek dalam penelitian ini merupakan populasi yang ideal sesuai dengan Hukum Keseimbangan Hardy-Weinberg. Hukum Keseimbangan Hardy-Weinberg sendiri menggambarkan tentang hubungan antara frekuensi alel dan frekuensi genetik pada populasi yang ideal. Hukum ini menyatakan bahwa frekuensi gen dominan dan resesif pada suatu populasi yang cukup besar tidak akan berubah dari satu generasi ke generasi lainnya jika tidak ada seleksi, migrasi, mutasi, dan *genetic drift*. Keadaan populasi yang demikian disebut

dalam keadaan ekuilibrium (seimbang).¹⁴ Dalam penelitian Peeters *et al.* (2004),⁹ polimorfisme pada D1-C/T pada populasi dewasa di Rotterdam juga menunjukkan populasi yang ideal sesuai dengan model Hardy-Weinberg ($P_{HWE} > 0.05$).⁹

KESIMPULAN

Terdapat polimorfisme gen D1-C/T pada populasi WUS di daerah Samigaluh, Kab. Kulon Progo, dengan jenis genotip CC, CT dan TT, frekuensi gen homozigot CC ditemukan paling banyak dan frekuensi alel C lebih tinggi dibandingkan alel T. Polimorfisme pada gen D1-C/T tidak mempengaruhi kadar fT3 dan fT4. Pada gen D1-A/G tidak ditemukan adanya polimorfisme. Genotipe gen D1-A/G pada semua subjek homogen yaitu homozigot AA.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Tim Pakar Risbin Iptekdok 2013 Badan Litbangkes, para responden, petugas Puskesmas Samigaluh 1 dan Dinas Kesehatan Kabupaten Kulon Progo.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bianco AC, Kim BW. Deiodinase : implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006;116(10):2571-2579
2. Gereben BA, Zeold M, Dentice D, Salvatore, Bianco AC. Activation and inactivation of thyroid hormone by deiodinases : local action with general consequences. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:570-590
3. Porterfield SP, White BA. *Endocrine Physiology 3rd ed.* Connecticut: Elsevier Pub. 2007

4. Price SA, Wilson LM. *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. EGC: Jakarta,2006;1225-0.
5. Bianco AC, Salvator D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002;23:38-89
6. Maia AL, Goemann IM, Meyer ELS and Wajner SM. Type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *J Endocrinol* 2011;209:283-297
7. Panicker V, Cluett C, Shields B, Murray A, Parnell KS, Perry JR. A common variation in deiodinase I gene DIO1 is associated with the relative levels of free thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3075-81
8. Panicker V. Genetics of thyroid function and disease. *Clin Biochem Rev* 2011;32:167-75
9. Peeters RP, van Toor H, Klootwijk W, de Rijke YB, Kuiper GGJM, Uitterlinden AG, Visser TJ. Polymorphism in the Thyroid Hormones Pathway Genes Are Associated with Plasma TSH and Iodothyronine levels in Healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;88(6):2880-2888
10. Dinas Kesehatan Kabupaten Kulon Progo. *Profil Kesehatan Kabupaten Kulon Progo Tahun 2007*. Wates: Dinkes; 2007
11. WHO. *Iodine Status Worldwide: WHO Global Database on Iodine Deficiency*. Geneva: WHO; 2004
12. Lemeshow S, Hosmer Jr, DW, Klar J. 1997. *Besar Sampel Dalam Penelitian Kesehatan*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press
13. WHO. 2006. Gobar Database on Body Mass Index. <http://apps.who.int/bmi/>
14. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA. 2005. *Concepts of Genetics 8th edition*. Colorado : Pearson Prentice Hall. 618 – 619 pp.
15. Verloop H, Dekkers OM, Peeters RP, Schoones JW, Smit JWA. Genetic variation in deiodinases: a systematic review of potential clinical effects in humans. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):R123-35 (doi: 10.1530/EJE-14-0302)
16. Van der Deure WM, Hensen PS, Peeters RP, Uitterlinden AG, Fenger M, Kyvik KO, Hergedus L, Visser TJ. The effect of genetic variation in the type 1 deiodinase gene on the interindividual variation in serum thyroid hormone levels : an investigation in healthy Danish twins. *Clin Endocrinol J*. 2009;70:954-960
17. Roef G, Guillemaere S, De NH, Vandewalle S, Taes YE, Kaufman JM. Iodothyronine deiodinase 1 polymorphisms are associated with body height. *Endocr Rev*. 2003;32 (03_MeetingAbstracts):3-587 (Conference).
18. De Jong FJ, Peeters RP, den Heijer T, van der Deure WM, Hofman A, Uitterlinden AG, Visser TJ, Breteler MM. The association of polymorphism in type 1 and 2 deiodinase gene with circulating thyroid hormone parameters and atrophy of the medical temporal lobe. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:636-640(doi:10.1210/jc.2006-1331)
19. Peeters RP, van den Beld AW, van Toor H, Uitterlinden AG, Janssen JA, Lambert SW, Visser TJ. A Polymorphism in type I deiodinase

- is associated with circulating free insulin-like growth factor I level and body composition in human. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:256-262. DOI: 10.1210/jc.20014-1301.
20. Procopciuc LM, Hazi GM, Caracostea G, Nemeti G, Olteanu I, Dragatoiu GH, Stamatian F. The effect of the D1-C/T polymorphism in the type 1 iodothyronine deiodinase gene on the circulating thyroid hormone levels in Romanian women with preeclampsia, association with the degree of severity and pregnancy outcome of preeclampsia. *Gynecol Endocrinol J.* 2012; 28(5):386-390